



HAL
open science

Contribution à l'Appréhension du Système Cardiovasculaire Modélisation et Traitement de Signaux issus de la Macrocirculation et de la Microcirculation sanguines

Emmanuelle Guerreschi

► **To cite this version:**

Emmanuelle Guerreschi. Contribution à l'Appréhension du Système Cardiovasculaire Modélisation et Traitement de Signaux issus de la Macrocirculation et de la Microcirculation sanguines. Traitement du signal et de l'image [eess.SP]. Université d'Angers, 2013. Français. NNT: . tel-00961533

HAL Id: tel-00961533

<https://theses.hal.science/tel-00961533>

Submitted on 20 Mar 2014

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.

Thèse de Doctorat

Emmanuelle GUERRESCHI

*Mémoire présenté en vue de l'obtention du
grade de Docteur de l'Université d'Angers
sous le label de l'Université Nantes Angers Le Mans*

École doctorale : 503 (STIM)

Discipline : Génie informatique, automatique et traitement du signal

Spécialité : Traitement du Signal et de l'Image

Unité de recherche : Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Automatisés (LISA) en collaboration avec le Groupe ESAIP

Soutenu le : 25 novembre 2013

Thèse N° : 1373

Contribution à l'Appréhension du Système Cardiovasculaire Modélisation et Traitement de Signaux issus de la Macrocirculation et de la Microcirculation sanguines

JURY

- Rapporteurs : **M. François JOUEN**, Professeur des Universités, Ecole Pratique des Hautes Etudes
M. Walter BLONDEL, Professeur des Universités, Université de Lorraine
- Examineurs : **M. Philippe OBERT**, Professeur des Universités, Université d'Avignon
M. Vicente ZARZOSO, Professeur des Universités, Université de Nice Sophia Antipolis
- Invité : **M. Mathieu COLLETTE**, Docteur, Groupe ESAIP
- Directrice de thèse : **M^{me} Anne HUMEAU-HEURTIER**, Professeur des Universités, Université d'Angers
- Co-directeur de thèse : **M. Georges LEFTHERIOTIS**, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Université et CHU d'Angers

Remerciements

Mes premiers remerciements sont adressés à ma directrice de thèse, Anne Humeau-Heurtier du Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Automatisés (LISA) d'Angers, pour m'avoir guidée et accompagnée dans l'accomplissement de ce travail. Je lui suis sincèrement reconnaissante pour sa rigueur, sa précision et sa réactivité qu'elle s'est évertuée à m'enseigner durant ces trois années et qui m'ont permis de mener à bien ce projet.

Je tiens également à exprimer ma profonde gratitude à :

- Georges LEFTHERIOTIS, co-directeur de ma thèse et responsable du service des Explorations Fonctionnelles Vasculaires du CHU d'Angers, qui m'a donné la possibilité de réaliser des enregistrements indispensables à mon travail de thèse et apporté ses conseils avisés ;
- Mathieu COLLETTE (Groupe ESAIP), co-encadrant de ma thèse, pour son implication dans mes travaux et toutes nos discussions stimulantes et instructives ;
- Guillaume MAHE, médecin du CHU d'Angers, pour m'avoir permis d'utiliser le matériel du service de la Médecine du Sport et pour ses suggestions judicieuses.

Cette thèse n'aurait pas abouti sans l'aide précieuse de Pierre CHAUVET (UCO-IMA et membre du projet MathSTICA). Je lui suis profondément reconnaissante pour sa participation à mes travaux et tout le temps qu'il m'a consacré.

Je tiens également à remercier les membres du Projet MathSTICA : Bernard HAUSSY (ESEO) et Jean-Pierre L'HUILLIER (ENSAM) pour leur contribution à la réalisation de ce projet et leurs remarques pertinentes.

J'adresse toute ma gratitude à François JOUEN, Walter BLONDEL, Philippe OBERT et Vicente ZARZOSO pour avoir accepté d'examiner mon travail. Leur présence dans ce jury est pour moi un grand honneur.

Je remercie Jacky LEPICIER, directeur du groupe ESAIP, pour m'avoir accueillie au sein de son établissement et m'avoir permis d'effectuer ma thèse dans de bonnes conditions.

Je tiens aussi à témoigner toute ma gratitude à Guy CARRAULT et Gustave SAVOUREY pour m'avoir suivie tout au long de cette thèse en tant que membres de mon comité de suivi de thèse.

Merci également à :

- Steve O'Brien pour le grand intérêt qu'il a porté à mes travaux ;
- l'ensemble du personnel du Groupe ESAIP pour m'avoir accueillie et suivie durant ces trois années ;
- l'ISTIA et son personnel pour leur soutien financier et l'aide administrative qu'ils m'ont apportés ;
- toute l'équipe du service des Explorations Fonctionnelles Vasculaires du CHU d'Angers (Isabelle, Lydie, Véronique, Cécile, le Dr Jacques-Olivier Fortrat, Loukman et tous les autres) pour leur gentillesse et leur assistance.

Je remercie aussi chaleureusement tous les enseignants, chercheurs et doctorants, qui ont bien voulu se porter volontaires pour participer aux mesures. Merci à eux.

J'ai également une pensée particulière pour Erica et Moïse que je remercie pour leur bonne humeur et les nombreux rires qu'ils m'ont fait partager.

Un grand merci à mes parents, ma sœur et mon frère pour leur soutien inconditionnel. Enfin, merci à toi JGui pour m'avoir sans cesse encouragée et permis de mener à bien ce projet parmi tant d'autres qu'il nous reste encore à concrétiser...

Production scientifique

Articles dans revues à comités de lecture

E. GUERRESCHI, A. HUMEAU-HEURTIER, G. MAHÉ, M. COLLETTE, G. LEFTHERIOTIS, “Complexity quantification of signals from the heart, the macrocirculation and the microcirculation through a multiscale entropy analysis”, *Biomedical Signal Processing and Control*, 8, pp. 341-345, 2013.

A. HUMEAU-HEURTIER, **E. GUERRESCHI**, P. ABRAHAM, G. MAHÉ, “Relevance of laser Doppler and laser speckle techniques for assessing vascular function: state of the art and future trends”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 60, pp. 659-666, 2013.

E. GUERRESCHI, P. CHAUVET, A. HUMEAU-HEURTIER, M. COLLETTE, G. LEFTHERIOTIS, “Study of macrocirculation and microcirculation interactions through a one-dimensional model coupled with a lumped parameter model”, en préparation.

Communications internationales à comité de sélection

E. GUERRESCHI, A. HUMEAU, S. BRICQ, M. COLLETTE, P. MEIGNAN, G. LEFTHERIOTIS (2011) “Relationship between aortic stiffness and a local pulsatile indice from the peripheral cutaneous microvasculature”, *ARTERY 11*, Paris, France, 13-15 octobre 2011. Présentation poster.

G. LEFTHERIOTIS, **E. GUERRESCHI**, Y. LE CORRE, M. COLLETTE, J.M. EBRAN, D. HENRION, P. ABRAHAM, L. MARTIN (2011) “Microvascular function is preserved in pseudoxanthoma elasticum disease”, 10th International Symposium on Resistance Arteries (ISRA), Rebild, Danemark, 8-12 Mai 2011. Présentation poster.

E. GUERRESCHI, S. BRICQ, G. LEFTHERIOTIS, P. CHAUVET, B. HAUSSY, J.P. L'HUILLIER, A. HUMEAU-HEURTIER (2012) “A new method to determine arterial distensibility in small arteries”, 20th Mediterranean Conference on Control and Automation (MED), Barcelone, Espagne, 3-6 juillet 2012, pp. 1446-1449. Présentation orale.

E. GUERRESCHI, A. HUMEAU-HEURTIER, S. BRICQ, G. MAHÉ, G. LEFTHERIOTIS (2012) “Study of digital blood pressure and laser Doppler flowmetry signals through a multiscale analysis”, 20th European Signal Processing Conference (EUSIPCO), Bucarest, Roumanie, 27-31 août 2012, pp. 1796-1800. Présentation poster.

E. GUERRESCHI, A. HUMEAU-HEURTIER, S. BRICQ, G. MAHÉ, G. LEFTHERIOTIS (2012) “Multifractal analysis of laser Doppler flowmetry and bio-impedancemetry signals for an integrated analysis of the cardiovascular system”, European Optical Society Annual Meeting (EOSAM), Aberdeen, Royaume-Uni, 25-28 septembre 2012. Présentation orale.

Communications nationales à comité de sélection

E. GUERRESCHI, M. COLLETTE, A. HUMEAU, G. LEFTHERIOTIS, S. BRICQ (2011) “Effects of glycerin trinitrate on medium and small vessels in healthy subjects”, Congrès de Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique (P2T), Grenoble, France, 22-24 mars 2011 ; proceedings p. 43. Présentation poster.

E. GUERRESCHI, B. HAUSSY, M. COLLETTE, S. BRICQ, P. CHAUVET, J.P. L’HUILIER, G. LEFTHERIOTIS, A. HUMEAU (2011) “Mesures et analyses biomécaniques des interactions macro-circulation/microcirculation sanguines”, 20ième Congrès Français de Mécanique (CFM), Besançon, France, 28 août - 2 septembre 2011. Présentation orale.

E. GUERRESCHI, A. HUMEAU-HEURTIER, M. COLLETTE, S. BRICQ, P. CHAUVET, B. HAUSSY, J.-P. L’HUILIER, G. LEFTHERIOTIS (2012) “Analyse multifractale de signaux laser Doppler acquis au repos et après stimulation par nitroglycérine”, Diagnostic et Imagerie Optique en Médecine et Biologie Biophotonique OPT-DIAG, Paris, France, 9-11 mai 2012 ; proceedings p. 24. Présentation poster.

Autres Communications

E. GUERRESCHI, “Contribution à l’appréhension des systèmes cardiovasculaires central et périphérique : modélisation et traitement de signaux macro- et micro- circulatoires”, Journée des doctorants de l’École Doctorale STIM, JDOC2012, 26 avril 2012, Nantes.

Fête de la science à Angers. Campus St Serge, Octobre 2011.

Fête de la science à Angers. Centre des Congrès, Octobre 2012.

Table des matières

Table des figures	xiii
Liste des tableaux	xvi
Introduction	1
1 Physiologie du système cardiovasculaire	5
1.1 Anatomie et fonctionnement du muscle cardiaque	9
1.2 Macrocirculation sanguine	15
1.3 Microcirculation sanguine	23
1.4 Exemple d'interactions entre les systèmes macrocirculatoire et microcirculatoire : cas de l'hypertension	30
2 Signaux physiologiques étudiés	33
2.1 Variabilité du rythme cardiaque	35
2.2 Pression artérielle	40
2.3 Signal d'impédance bioélectrique pour l'étude de la macrocirculation	44
2.4 Signal de perfusion pour l'étude de la microcirculation cutanée	47
3 Analyse et traitement des signaux enregistrés	53
3.1 Outils d'analyse	53
3.1.1 Analyse spectrale : transformée de Fourier	54
3.1.2 Notion de fractals	61
3.1.3 Formalisme multifractal	63
3.1.4 Analyse par entropie multi-échelle	68
3.1.5 Tests statistiques	74
3.2 Mise en œuvre des outils d'analyse	75
3.2.1 Cas de l'administration de nitroglycérine (glycérine trinitrate)	75
3.2.2 Cas du tilt positif	93
3.3 Conclusion du chapitre	108

4	État de l'art de la modélisation de l'écoulement sanguin dans le système cardiovasculaire	111
4.1	Modélisation 0D, 1D, 2D et 3D	112
4.1.1	Modèles 0D	112
4.1.2	Modèles 1D : modèles à paramètres distribués	116
4.1.3	Modèles 2D et 3D	116
4.1.4	Autres modélisations	117
4.1.5	Modèles de la microcirculation	117
4.1.6	Choix du modèle pour notre étude	118
4.2	Simulation d'un modèle basé sur les lignes de transmission	119
5	Proposition d'une modélisation du système cardiovasculaire	123
5.1	Modèle de l'écoulement sanguin dans le système macrocirculaire	124
5.1.1	Formulation mathématique	129
5.1.2	Standardisation des équations	131
5.1.3	Conditions aux limites	134
5.1.4	Résolution numérique	136
5.1.5	Détermination des valeurs de R_{proxi} , R_p et C_p du modèle Windkessel à 3-éléments permettant de simuler l'influence de la microcirculation sur la macrocirculation	144
5.1.6	Développement d'une application JAVA	150
5.2	Simulation du modèle représentant le système macrocirculaire	152
5.2.1	Sensibilité du modèle représentant le système macrocirculaire aux paramètres géométriques et physiologiques du réseau artériel	157
5.2.2	Influence des résistances périphériques de la microcirculation sur le modèle représentant le système macrocirculaire	167
5.3	Modèle de l'écoulement sanguin dans le système microcirculaire	170
5.3.1	Modélisation 0D : circuit RLC	170
5.3.2	Détermination des paramètres du modèle de la microcirculation	171
5.4	Simulation du modèle représentant le système microcirculaire	173
5.4.1	Sensibilité du modèle de la microcirculation aux résistances artériolaires (résistance R_1 du circuit RLC)	174
5.4.2	Influence des paramètres géométriques et physiologiques de la macrocirculation sur le modèle représentant le système microcirculaire	176
	Conclusion et perspectives	181
	Bibliographie	185

Table des figures

1.1	Le système cardiovasculaire de l'Homme	6
1.2	Interaction du système cardiovasculaire avec les différents systèmes de l'organisme	8
1.3	Anatomie du cœur	9
1.4	Boucle pression-volume du ventricule gauche	10
1.5	Extrait d'un électrocardiogramme correspondant à un cycle cardiaque	11
1.6	Positionnement des électrodes permettant d'obtenir un ECG à 12 dérivations	12
1.7	Dépolarisation et repolarisation du cœur	14
1.8	Structure de la paroi vasculaire des artères de la macrocirculation	15
1.9	Amortissement de la pression pulsée, également appelé effet Windkessel, en fonction du site artériel étudié	16
1.10	Représentation de la distensibilité des artères de la macrocirculation lors d'un cycle cardiaque	17
1.11	Propagation de l'onde de pouls le long de la paroi d'une artère élastique	19
1.12	Superposition de l'onde incidente et de l'onde réfléchie	20
1.13	Amplification de la pression chez le sujet jeune et le sujet âgé	20
1.14	Courbes de vitesse dans différentes artères de la macrocirculation	21
1.15	Courbes de pression dans différentes artères de la macrocirculation	22
1.16	Structure d'une artériole	23
1.17	Schéma de la microcirculation où sont représentés, entre autres, des artérioles, des sphincters pré-capillaires, qui contrôlent l'accès du sang au réseau de capillaires, et une anastomose	24
1.18	Structure de deux parois de capillaires : continu et fenêtré	26
1.19	Ultrafiltration et réabsorption à travers la paroi d'un capillaire	28
1.20	Différences structurelles et fonctionnelles suivant les types de vaisseaux	29
1.21	Cercle vicieux entre macrocirculation et microcirculation dans le cas de l'hypertension	31
2.1	Extraction des intervalles RR du signal ECG	35

2.2	Organisation du système nerveux qui est composé du système nerveux central (SNC) et du système nerveux périphérique (SNP). Ce dernier (i.e. le SNP) est lui-même divisé en deux systèmes : les systèmes nerveux somatique et autonome. Les système nerveux sympathique et parasympathique composent le système nerveux autonome .	36
2.3	Systèmes nerveux central et périphérique	37
2.4	Exemple de signal de VRC	39
2.5	Centre cardiovasculaire du bulbe rachidien	40
2.6	Schéma général de la régulation de la pression artérielle par le SNA.	41
2.7	Variabilité de la PAS	43
2.8	Variabilité de la PAD	43
2.9	Acquisition de signal BI au niveau du thorax	45
2.10	Exemple de signal ECG et de signal d'impédance bioélectrique enregistrés au niveau du thorax	45
2.11	Principe de la fluxmétrie laser Doppler	48
2.12	Effet Doppler lorsqu'un photon rencontre un globule rouge	48
2.13	Représentation schématique de la peau	50
2.14	Exemple de signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré au niveau de l'avant-bras d'un sujet sain	51
3.1	Exemple de représentation fréquentielle à partir de la transformée de Fourier	55
3.2	Compromis entre précision temporelle et précision fréquentielle	57
3.3	Bandes de fréquences identifiées par la technique des ondelettes a) pour un signal de VRC et b) pour un signal de FLD, enregistrés chez deux sujets sains	59
3.4	Longueurs approchées de différentes côtes par LF Richardson	62
3.5	Exemple d'objet fractal : le flocon de Koch. Il s'obtient en appliquant à chaque côté d'un triangle équilatéral une transformation qui consiste à remplacer le tiers central de chaque côté par 2 segments formant une pointe et ayant la même longueur que celle prélevée (i.e. un tiers du côté). Au bout de quelques itérations, nous obtenons une forme qui ressemble à un flocon de neige et contient des copies de taille plus petite du triangle équilatéral de départ	63
3.6	Exemple de recouvrement d'un signal contenant 64 mesures β_k par la méthode des boîtes. a) boîtes de taille $\varepsilon = 2^3$ et b) boîtes de taille $\varepsilon = 2^2$	65
3.7	Exemple de spectre multifractal avec q le moment d'ordre, $D(q)$ les dimensions fractales généralisées et $\Delta\alpha$ la largeur du spectre	67
3.8	Variabilité et complexité. Le signal de VRC du patient b) est plus irrégulier que celui du sujet sain et présente des échantillons non-corrélés. Ce signal de VRC est cependant moins complexe que celui du sujet sain. L'irrégularité n'est donc pas toujours associée avec la complexité	69

3.9	Principe des coarse-grained	70
3.10	Procédure illustrant le calcul de SampEn	71
3.11	Génération du signal T_{ECG_BI} à partir du signal d'impédance bioélectrique	76
3.12	Génération du signal FLD_R à partir du signal de FLD brut. Le signal de FLD a une fréquence d'échantillonnage plus faible que celle du signal ECG (20 Hz vs 250 Hz). Les pics R de l'ECG se trouvent ainsi entre 2 échantillons du signal de FLD (un à gauche et un à droite). Nous avons donc conservé les échantillons du signal de FLD directement à gauche du pic R pour générer notre signal FLD_R	76
3.13	Fonction de partition a) d'un signal de VRC et b) d'un signal de FLD enregistré au bras chez sujet sain. C : cardiaque, R : respiratoire, M : myogénique, N : neurogénique, E : endothelium-dépendante, NE : endothelium-indépendante représentent les échelles associées aux activités physiologiques correspondantes	78
3.14	Dimensions fractales généralisées moyennes (de 6 sujets) des différents signaux a) avant nitroglycérine et b) après nitroglycérine	79
3.15	Spectres multifractals moyens (de 6 sujets) du signal de VRC avant (en bleu) et après (en rouge) administration de nitroglycérine	80
3.16	Spectres multifractals moyens (de 6 sujets) des signaux T_{ECG_BI} avant (en bleu) et après (en rouge) administration de nitroglycérine	81
3.17	Spectres multifractals moyens (de 6 sujets) des signaux de FLD enregistrés a) au doigt et b) au bras, avant (en bleu) et après (en rouge) administration de nitroglycérine	82
3.18	Spectres multifractals moyens (de 6 sujets) des signaux de VRC et de FLD enregistrés au doigt et au bras a) avant administration de nitroglycérine et b) après administration de nitroglycérine. Le spectre multifractal moyen du signal T_{ECG_BI} étant plus étroit que celui du signal de VRC nous ne l'avons pas fait apparaître sur cette figure pour plus de lisibilité	83
3.19	Corrélation entre les variations des spectres multifractals des signaux de FLD du bras et celles des spectres multifractals des signaux T_{ECG_BI} . Les points représentent les 6 sujets qui ont participé à l'étude	84
3.20	Entropie multi-échelle moyenne (sur 6 sujets) des signaux de VRC avant (en bleu) et après (en rouge) administration de nitroglycérine. Les barres d'erreur indiquent l'erreur standard autour de la moyenne. Les astérisques * signalent une différence significative, $p < 0,05$, entre avant et après administration de nitroglycérine	87
3.21	Entropie multi-échelle moyenne (sur 6 sujets) des signaux T_{ECG_BI} avant (en bleu) et après (en rouge) administration de nitroglycérine. Les barres d'erreur indiquent l'erreur standard autour de la moyenne. Les astérisques * signalent une différence significative, $p < 0,05$, entre avant et après administration de nitroglycérine	88

3.22	Entropie multi-échelle moyenne (sur 6 sujets) des signaux FLD_R enregistrés a) au doigt et b) au bras avant (en bleu) et après (en rouge) administration de nitroglycérine. Les barres d'erreur indiquent l'erreur standard autour de la moyenne. Les astérisques * signalent une différence significative, $p < 0,05$, entre avant et après administration de nitroglycérine	89
3.23	Corrélation entre la complexité sur les basses échelles a) des signaux FLD_R du doigt avec celle des signaux T_{ECG_BI} et b) des signaux de FLD_R du bras avec celle des signaux T_{ECG_BI}	90
3.24	Dimensions fractales généralisées des différents signaux en position a) couchée et b) debout	96
3.25	Spectres multifractals moyens (de 7 sujets) des signaux de VRC enregistrés en positions couchée (en bleu) et debout (en rouge)	97
3.26	Spectres multifractals moyens (de 7 sujets) des signaux a) PAS et b) PAD en positions couchée (en bleu) et debout (en rouge)	98
3.27	Spectres multifractals moyens (de 7 sujets) des signaux T_{ECG_BI} enregistrés en positions couchée (en bleu) et debout (en rouge)	98
3.28	Spectres multifractals moyens (de 7 sujets) des signaux de FLD enregistrés a) au bras et b) au pied en positions couchée (en bleu) et debout (en rouge)	99
3.29	Spectres multifractals moyens des signaux de VRC et de FLD enregistrés au bras et au pied a) en position couchée et b) en position debout. Le spectre multifractal moyen du signal T_{ECG_BI} étant plus étroit que celui du signal de VRC nous ne l'avons pas fait apparaître sur cette figure pour plus de lisibilité	100
3.30	Entropie multi-échelle moyenne (sur 7 sujets) des signaux de VRC en positions couchée (en bleu) et debout (en rouge). Les barres d'erreur indiquent l'erreur standard autour de la moyenne. Les astérisques * signalent une différence significative, $p < 0,05$, entre les positions couchée et debout	103
3.31	Entropie multi-échelle moyenne (sur 7 sujets) des signaux a) PAS et b) PAD en positions couchée (en bleu) et debout (en rouge). Les barres d'erreur indiquent l'erreur standard autour de la moyenne. Les astérisques * signalent une différence significative, $p < 0,05$, entre les positions couchée et debout	104
3.32	Entropie multi-échelle moyenne (sur 7 sujets) des signaux T_{ECG_BI} en positions couchée (en bleu) et debout (en rouge). Les barres d'erreur indiquent l'erreur standard autour de la moyenne. Les astérisques * signalent une différence significative, $p < 0,05$, entre les positions couchée et debout	104
3.33	Entropie multi-échelle moyenne (sur 7 sujets) des signaux FLD_R a) du bras et b) du pied en positions couchée (en bleu) et debout (en rouge). Les barres d'erreur indiquent l'erreur standard autour de la moyenne. Les astérisques * signalent une différence significative, $p < 0,05$, entre les positions couchée et debout	105

3.34	Corrélation entre la complexité sur les basses échelles des signaux FLD_R du bras avec celle des signaux $T_{ECG_{BI}}$	106
4.1	Modélisation du SCV par des modèles Windkessel à 2, 3 et 4-éléments	113
4.2	Comparaison entre une impédance d'entrée aortique mesurée expérimentalement et les impédances estimées par les modèles Windkessel à 2-éléments, 3-éléments et 4-éléments. Z_c représente l'impédance caractéristique de l'aorte (valeur vers laquelle tend l'impédance d'entrée quand les fréquences sont élevées)	114
4.3	Schéma d'une ligne de transmission	119
4.4	A gauche : représentation schématique du réseau artériel humain proposée par Avolio et à droite : module et phase de l'impédance en entrée du réseau artériel	120
4.5	Débit imposé au niveau de l'aorte (segment 1) de l'arbre modélisé sur la base des travaux d'Avolio	121
4.6	a) Module de l'impédance d'entrée aortique obtenu à partir d'une simulation sous Matlab de l'arbre d'Avolio et b) la phase de l'impédance d'entrée aortique	121
4.7	Pressions dans l'aorte ascendante (segment 1) et l'artère fémorale (segment 109) obtenues suite à notre simulation du modèle d'Avolio	122
4.8	Débits dans l'aorte ascendante (segment 1) et l'artère fémorale (segment 109) obtenus suite à notre simulation du modèle d'Avolio	122
5.1	Représentation d'un segment artériel utilisé pour la modélisation mathématique du système macrocirculatoire	124
5.2	Représentation synthétique de notre modèle du SCV composé de deux sous-modèles : un premier sous-modèle représentant le système macrocirculatoire et un second représentant le système microcirculatoire	125
5.3	Représentation de l'ensemble des segments artériels utilisés pour la modélisation mathématique du système macrocirculatoire	126
5.4	Représentation du réseau artériel utilisé pour la modélisation mathématique du système macrocirculatoire montrant les relations entre les segments parents et les segments enfants.	128
5.5	Phénomène d'hystérésis sur la courbe pression-diamètre au niveau d'une artère brachiale.	130
5.6	Modèle Windkessel à 3-éléments de type RCR	135
5.7	Interpolation de la courbe représentant la vitesse de propagation c_0 en fonction du rayon R	137
5.8	Sous-réseaux microcirculatoires connectés aux segments du modèle représentant la macrocirculation	145
5.9	Schéma illustrant le calcul des résistances périphériques et de la compliance périphérique	147

5.10	Affichage de la structure de l'arbre modélisé via l'interface graphique de l'application Java	151
5.11	Affichage des paramètres géométriques et physiologiques du segment 1 de l'arbre modélisé via l'interface graphique de l'application Java	151
5.12	Exemple de signal (un débit sur cette figure) imposé en entrée du modèle représentant le système macrocirculatoire	152
5.13	Exemple de l'influence de la valeur de ξ sur la stabilisation du signal de pression au niveau de l'aorte ascendante ($\xi = 2, 83$)	153
5.14	Courbes de débit Q, de section A et de pression P au niveau de l'aorte ascendante (segment 1) après simulation de notre modèle de la macrocirculation sur 3 cycles cardiaques	154
5.15	a) Courbes de pression et b) de débit obtenues en sortie de différents segments artériels : aorte ascendante (segment 1), aorte thoracique II (segment 13), aorte abdominale IV (segment 31), artère iliaque commune (segment 34) et artère fémorale (segment 38) après simulation sur un cycle cardiaque	155
5.16	Déphasage entre les courbes de pression P et débit Q au niveau de l'artère fémorale a) obtenues à partir de notre modèle et b) mesurées sur un chien	156
5.17	Impact de l'augmentation et de la diminution du module de Young de l'aorte proximale sur les courbes de pression au niveau de l'aorte ascendante (segment 1), de l'aorte thoracique (segment 13) et de l'artère radiale (segment 8)	158
5.18	Impact de l'augmentation et de la diminution du module de Young de l'aorte proximale sur les courbes de débit au niveau de l'aorte ascendante (segment 1), de l'aorte thoracique (segment 13) et de l'artère radiale (segment 8)	159
5.19	Impact de l'augmentation et de la diminution du rayon de l'aorte proximale sur les courbes de pression au niveau de l'aorte ascendante (segment 1), de l'aorte thoracique (segment 13) et de l'artère radiale (segment 8)	162
5.20	Impact de l'augmentation et de la diminution du rayon de l'aorte proximale sur les courbes de débit au niveau de l'aorte ascendante (segment 1), de l'aorte thoracique (segment 13) et de l'artère radiale (segment 8)	163
5.21	Impact de l'augmentation et de la diminution de la longueur de l'aorte proximale sur les courbes de pression au niveau de l'aorte ascendante (segment 1), de l'aorte thoracique (segment 13) et de l'artère radiale (segment 8)	165
5.22	Impact de l'augmentation et de la diminution de la longueur de l'aorte proximale sur les courbes de débit au niveau de l'aorte ascendante (segment 1), de l'aorte thoracique (segment 13) et de l'artère radiale (segment 8)	166
5.23	Impact des résistances périphériques sur les courbes de pression au niveau de l'aorte ascendante (segment 1), de l'aorte thoracique (segment 13) et de l'artère radiale (segment 8)	168

5.24	Impact des résistances périphériques sur les courbes de débit au niveau de l'aorte ascendante (segment 1), de l'aorte thoracique (segment 13) et de l'artère radiale (segment 8)	169
5.25	Modèle de la microcirculation - Circuits RLC	170
5.26	Exemple de pression obtenue en sortie des artérioles du réseau microcirculatoire des artères vertébrales. 10 cycles cardiaques sont représentés. 1 volt équivaut $7,5 \cdot 10^{-3}$ mmHg	173
5.27	Exemple de débit obtenu en sortie des artérioles du réseau microcirculatoire des artères vertébrales. 10 cycles cardiaques sont représentés. $1 \mu A$ équivaut $1 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1}$	173
5.28	Impact de l'augmentation et de la diminution des résistances artériolaires de la microcirculation des artères vertébrales sur la pression en sortie des artérioles de ce sous-réseau microcirculatoire	175
5.29	Impact de l'augmentation et de la diminution des résistances artériolaires de la microcirculation des artères vertébrales sur le débit en sortie des artérioles de ce sous-réseau microcirculatoire	175
5.30	Impact de l'augmentation et de la diminution du module de Young de l'aorte proximale sur la pression en sortie des artérioles des artères vertébrales	176
5.31	Impact de l'augmentation et de la diminution du module de Young de l'aorte proximale sur le débit en sortie des artérioles des artères vertébrales	177
5.32	Impact de l'augmentation et de la diminution du rayon de l'aorte proximale sur la pression en sortie des artérioles des artères vertébrales	177
5.33	Impact de l'augmentation et de la diminution du rayon de l'aorte proximale sur le débit en sortie des artérioles des artères vertébrales	178
5.34	Impact de l'augmentation et de la diminution de la longueur de l'aorte proximale sur la pression en sortie des artérioles des artères vertébrales	178
5.35	Impact de l'augmentation et de la diminution de la longueur de l'aorte proximale sur le débit en sortie des artérioles des artères vertébrales	179

Liste des tableaux

3.1	Changements hémodynamiques induits par l'administration de nitroglycérine. Les valeurs sont présentées comme la moyenne \pm l'écart-type. L'astérisque * indique une différence significative entre avant et après administration de nitroglycérine . . .	77
3.2	Largeurs des spectres multifractals moyens des signaux de VRC, $T_{ECG_{BI}}$, de FLD au doigt et au bras avant et après administration de nitroglycérine	82
3.3	Changements hémodynamiques induits par le changement de position (couchée/debout). Les valeurs sont présentées comme la moyenne \pm l'écart-type. L'astérisque * indique une différence significative entre position couchée et position debout	93
3.4	Energies estimées dans les bandes de hautes et basses fréquences (HF et LF respectivement) à partir d'une transformée de Fourier à fenêtre glissante pour le signal de VRC, les signaux de pression systolique et diastolique (PAS et PAD) et les signaux FLD_R enregistrés au bras et au pied, en positions couchée et debout. Les valeurs sont présentées comme la moyenne \pm l'écart-type. L'astérisque * indique une différence significative entre la position couchée et la position debout ($p < 0,05$)	95
3.5	Largeurs des spectres multifractals moyens (de 7 sujets) des signaux de VRC, PAS, PAD, $T_{ECG_{BI}}$, de FLD au bras et au pied en positions couchée et debout	99
3.6	Résumé des résultats obtenus suite à la mise en œuvre des concepts basés sur l'analyse multifractale et l'entropie multi-échelle	109
5.1	Données géométriques et physiologiques pour chaque segment artériel de l'arbre modélisé	127
5.2	Valeurs des composants R_{proxi} , R_p et C_p du modèle Windkessel à 3-éléments	153
5.3	Valeurs de la pression systolique (PAS), de la pression diastolique (PAD), de la pression pulsée (PP), de la pression artérielle moyenne (PAM), du débit maximal (Q_{max}), du débit minimal (Q_{min}), du débit moyen (Q_{moyen}) dans 5 artères après simulation du modèle de la macrocirculation. Les pressions sont présentées en mmHg et les débits en $ml.s^{-1}$	156

5.4	Influence du changement du module de Young E de l'aorte proximale sur la pression artérielle systolique (PAS), diastolique (PAD), moyenne (PAM), pulsée (PP), le pic du débit et le débit moyen de différentes artères. Les valeurs sont exprimées en pourcentage	160
5.5	Influence du module de Young E sur la distensibilité de différentes artères. Les valeurs sont exprimées en $10^{-3} \text{ mmHg}^{-1}$. Le symbole % représente le pourcentage de variation	160
5.6	Influence du changement du rayon R de l'aorte proximale sur la pression artérielle systolique (PAS), diastolique (PAD), moyenne (PAM), pulsée (PP), le pic du débit et le débit moyen de différentes artères. Les valeurs sont exprimées en pourcentage . . .	161
5.7	Influence du changement de la longueur L de l'aorte proximale sur la pression artérielle systolique (PAS), diastolique (PAD), moyenne (PAM), pulsée (PP), le pic du débit et le débit moyen de différentes artères. Les valeurs sont exprimées en pourcentage	164
5.8	Influence du changement des résistances périphériques R_p sur la pression artérielle systolique (PAS), diastolique (PAD), moyenne (PAM), pulsée (PP), le pic du débit et le débit moyen de différentes artères. Les valeurs sont exprimées en pourcentage . . .	167
5.9	Valeurs des composants du modèle représentant le système microcirculatoire. Les résistances sont exprimées en 10^9 Pa.s.m^{-3} , les compliances en $10^{-11} \text{ m}^3.\text{Pa}^{-1}$ et les inerties en $10^5 \text{ Pa.s}^2.\text{m}^{-3}$	172

Introduction

Les maladies cardiovasculaires représentent actuellement l'une des premières causes de mortalité dans les pays développés. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), elles étaient responsables, en 2008, de 17,3 millions de décès dans le monde, soit 30% de la mortalité mondiale [1]. Leur survenue est favorisée par des facteurs de risque : le tabagisme, l'âge, l'hypertension artérielle, le diabète, l'hypercholestérolémie, l'obésité, la sédentarité, dont l'effet cumulatif multiplie le risque cardiovasculaire. Ces facteurs induisent des modifications au niveau des vaisseaux sanguins et affectent les organes cibles (cœur, cerveau, rein). Ils entraînent des cardiopathies coronariennes (angine de poitrine, infarctus du myocarde), des accidents vasculaires cérébraux, des artériopathies périphériques (maladies des artères qui alimentent les bras et les jambes), ainsi que des insuffisances rénales.

Le nombre de décès imputables aux maladies cardiovasculaires (149 541 décès en 2008) diminue régulièrement en France depuis ces dernières années (-24% entre 2000 et 2008) de par une diminution des facteurs de risque et une meilleure prise en charge des patients [2]. Les maladies cardiovasculaires restent cependant un objectif majeur de santé publique. Elles sont en effet une cause importante d'incapacité et de décès prématurés (responsables de 15% de l'ensemble des décès chez les 45-64 ans) [1, 2].

Face à ce constat, de nombreuses études s'intéressent au système cardiovasculaire (SCV) dans le but de mieux appréhender le développement des maladies cardiovasculaires pour pouvoir mieux les détecter et mieux les traiter. Des travaux ont ainsi montré que le vieillissement et les facteurs de risque comme le diabète engendrent des modifications au niveau du réseau artériel qui constitue le SCV [3]. Ce réseau est composé de deux systèmes couplés, la macrocirculation et la microcirculation, qui interagissent afin de permettre une adaptation optimale de l'organisme aux différentes perturbations rencontrées. Dans le cas du diabète par exemple, les patients présentent au début de leur maladie des lésions localisées au niveau de la microcirculation avec une diminution du nombre de capillaires. Cependant, de par le couplage macro/micro, l'ensemble du SCV est progressivement endommagé avec, entre autres, une perte d'élasticité des grosses artères. Les lésions microcirculatoires engendrent ainsi des modifications de la macrocirculation.

Pour d'autres pathologies, le scénario peut être inversé : ce sont les modifications de la macrocirculation qui ont un impact sur la microcirculation. Des études ont, par exemple, montré que la rigidité des grosses artères contribue à une élévation de la pression artérielle pulsée ce qui engendre des dommages au niveau de la microcirculation. Les interactions macro/micro joueraient donc un rôle important dans le processus physiopathologique [4, 5, 6, 7, 8, 9]. Or, parmi les études qui se sont intéressées au SCV, très peu ont examiné conjointement la macrocirculation et la microcirculation. D'autre part, l'identification de la cause primaire d'une pathologie cardiovasculaire peut être difficile lorsque la macrocirculation et la microcirculation sont toutes deux endommagées. C'est le cas par exemple chez les patients hypertendus où un cercle vicieux entre macrocirculation et microcirculation est entretenu [4]. De plus, les facteurs de risque peuvent se cumuler. C'est par exemple le cas de l'hypertension qui est souvent associée à un diabète, ce qui complexifie la compréhension du processus physiopathologique. Une meilleure appréhension du couplage macro/micro pourrait ainsi permettre de mieux comprendre le développement de la pathologie, contribuer à l'identification de sa cause primaire et à plus longs termes permettre de mieux cibler les traitements.

Cela nous amène à notre problématique : comment contribuer à l'appréhension du couplage macrocirculation/microcirculation ? L'analyse et le traitement de signaux physiologiques d'une part, et la modélisation du SCV d'autre part, nous semble être deux approches appropriées pour répondre à cette problématique. Ces outils peuvent permettre, dans différentes situations physiologiques et pathologiques, (1) de quantifier et (2) prédire le comportement des systèmes étudiés (macrocirculation et microcirculation). Nous avons ainsi procédé à l'acquisition simultanée de signaux issus du cœur, de la macrocirculation et la microcirculation chez des sujets sains puis mis en œuvre différents concepts de traitement du signal afin d'identifier des relations liant le système macrocirculatoire et le système microcirculatoire. Parallèlement, un modèle couplant la macrocirculation et la microcirculations a été développé afin de simuler l'influence de la modification de paramètres géométriques et physiologiques de la macrocirculation sur la microcirculation (comme le rayon ou le module de Young) et inversement, de simuler l'influence de la microcirculation sur la macrocirculation (avec par exemple l'augmentation des résistances périphériques).

Afin de répondre à la problématique, ce mémoire est structuré en 6 chapitres.

Le **premier chapitre** introduit des notions de physiologie en présentant les différentes composantes du SCV qui ont été étudiées (le cœur, la macrocirculation, la microcirculation) et leurs caractéristiques respectives (structure et fonctions). La dernière section de ce chapitre est dédiée au couplage macro/micro dans le cas de l'hypertension.

Le **deuxième chapitre** présente les différents signaux que nous avons enregistrés ainsi que les techniques utilisées pour leurs acquisitions : l'électrocardiogramme pour l'étude du cœur, le signal d'impédance bioélectrique pour l'étude de la macrocirculation et le signal de fluxmétrie laser Doppler pour l'étude de la microcirculation (qui est ici la microcirculation cutanée).

Le **troisième chapitre** décrit les concepts de traitement du signal (analyse spectrale, analyse multifractale et entropie multi-échelle) utilisés pour analyser nos signaux. Le SCV est en permanence régulé par des mécanismes de contrôle qui induisent des oscillations dans les signaux physiologiques. Ces outils de traitement du signal permettent de quantifier différentes “propriétés” de ces mécanismes de contrôle (énergie, propriétés multifractales, complexité). Leur mise en œuvre a pour but d’étudier le couplage macro/micro à travers l’analyse des mécanismes de régulation. D’autre part, le couplage macro/micro sera évalué dans deux situations physiologiques différentes : a) l’administration par voie orale d’un vasodilatateur et b) le passage de la position couchée à la position debout, grâce à deux études réalisées en collaboration avec le Centre Hospitalier Universitaire d’Angers.

Le **quatrième chapitre** présente un état de l’art des différents modèles de la macrocirculation et de la microcirculation présents dans la littérature ainsi que les choix effectués pour la construction de notre propre modèle.

Le **cinquième chapitre** décrit notre modèle composé de deux sous-modèles qui simulent les courbes de débit et de pression : dans les artères de la macrocirculation pour le premier sous-modèle et en sortie des artérioles de la microcirculation pour le second sous-modèle. Les résultats des différentes simulations réalisées, notamment celles qui montrant l’influence de la macrocirculation sur la microcirculation et inversement, seront présentés et discutés.

Enfin, la conclusion de ce mémoire permet de résumer et de discuter de l’ensemble des travaux effectués. Des éléments de perspectives sont également proposés afin de poursuivre et compléter ce travail de thèse.

Physiologie du système cardiovasculaire

Sommaire

1.1 Anatomie et fonctionnement du muscle cardiaque	9
1.2 Macrocirculation sanguine	15
1.3 Microcirculation sanguine	23
1.4 Exemple d'interactions entre les systèmes macrocirculatoire et microcirculatoire : cas de l'hypertension	30

Le système cardiovasculaire (SCV) est composé d'une double pompe (le cœur), d'un liquide circulant (le sang) et de deux circuits de transport : la *circulation systémique* qui permet la distribution des nutriments et de l'oxygène (O_2) vers les différents organes, excepté les poumons, et la *circulation pulmonaire* qui permet au sang d'être réoxygéné au contact des alvéoles pulmonaires et débarrassé du dioxyde de carbone (CO_2) (Figure 1.1) [10]. Ces circulations sont composées de deux réseaux : le réseau artériel qui transporte le sang du cœur vers les tissus et le réseau veineux qui transporte le sang des tissus vers le cœur.

Si la fonction principale du SCV est d'assurer l'approvisionnement des cellules en oxygène et nutriments, il a aussi pour rôle [10] :

- l'évacuation du CO_2 et autres déchets métaboliques ;
- la transmission d'information en véhiculant les hormones ;
- la régulation de la température corporelle ;
- la défense de l'organisme en assurant le transport des anticorps et des cellules immunitaires comme les lymphocytes.

Pour pouvoir assurer ces fonctions et maintenir l'homéostasie (i.e. maintenir certaines variables physiologiques, comme la pression artérielle moyenne, entre des valeurs limites permettant le bon fonctionnement de l'organisme), le SCV interagit avec les autres systèmes de l'organisme (Figure 1.2) [12, 13] :

- le **système digestif**. Il permet de charger le sang en nutriments (glucose, acides gras et acides aminés). Ces nutriments sont issus de la digestion et de la transformation des hydrates de carbone (i.e. le sucre), graisses et protéines qui composent les aliments. Une fois dans le sang, ils sont transportés par le SCV jusqu'aux cellules où ils réagissent avec l'oxygène par un processus chimique.

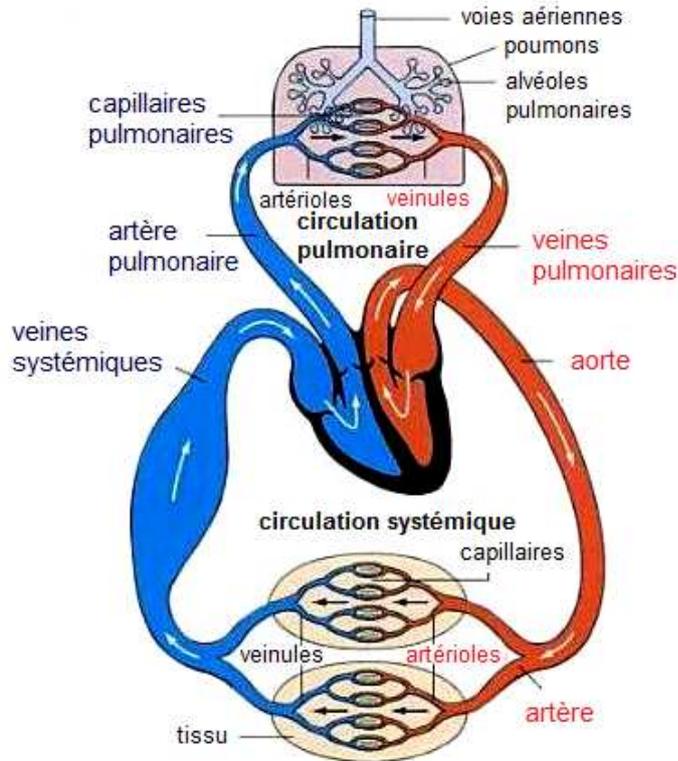


FIGURE 1.1 – Le système cardiovasculaire. Modifié à partir de [11]

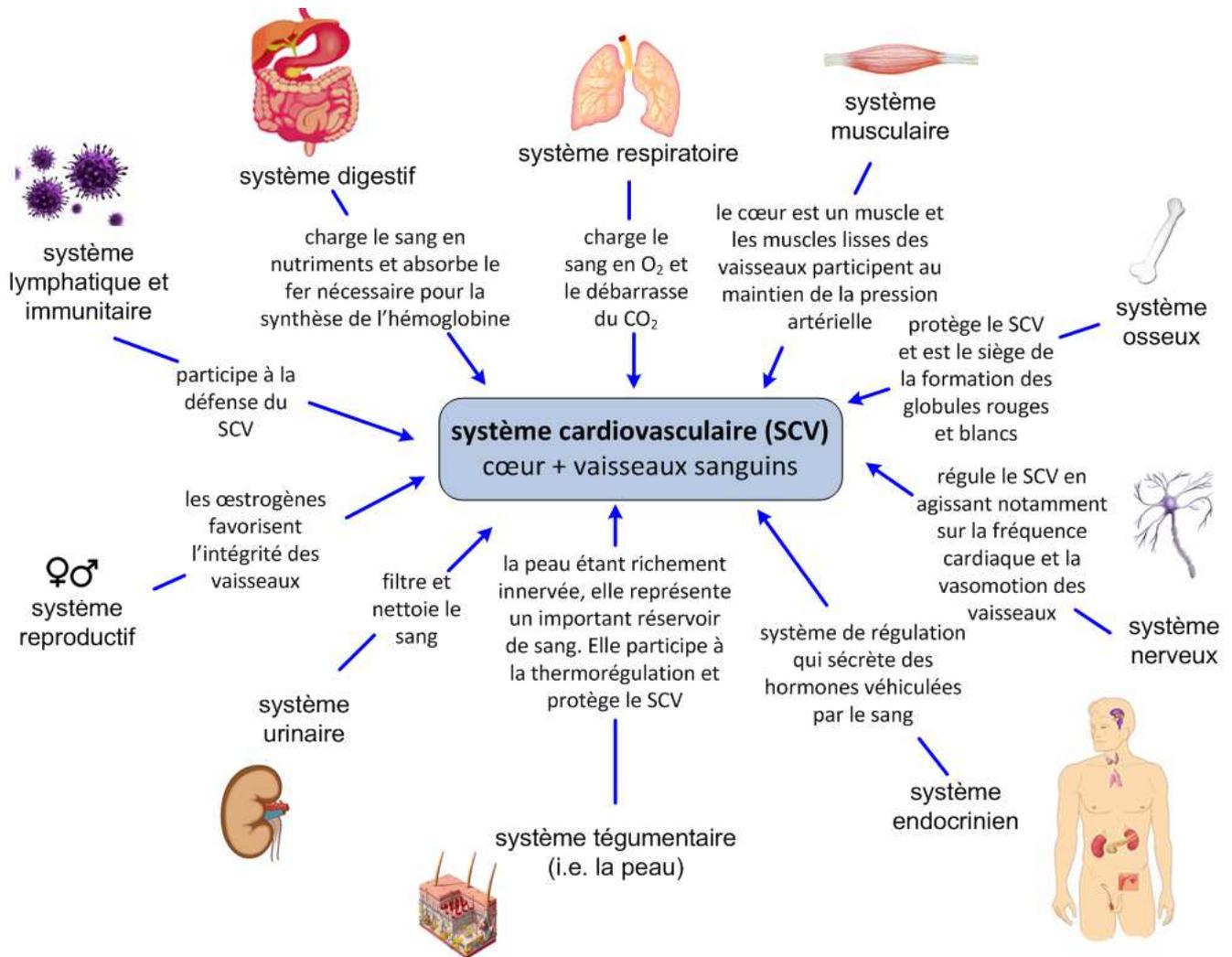
- La réaction des nutriments avec l'oxygène libère de l'énergie qui permet la synthèse d'un composé hautement énergétique, l'adénosine triphosphate (ATP). Ce composé, appelé molécule de la vie, fournit l'énergie nécessaire à de nombreuses fonctions cellulaires telles que la contraction des muscles ou le transport de substances à travers la membrane cellulaire. Le système digestif permet également l'absorption du fer nécessaire à la synthèse de l'hémoglobine (protéine qui se trouve à l'intérieur des globules rouges et qui permet le transport de l'oxygène) ;
- le **système respiratoire**. Il fournit l'oxygène nécessaire aux tissus de l'organisme. Il débarrasse également le sang de ses déchets comme le dioxyde de carbone ;
 - le **système urinaire**. Il filtre et nettoie le sang de ses déchets tels que l'eau et les sels ;
 - le **système nerveux**. Il régule la force et la fréquence des contractions du cœur, ainsi que la vasomotricité des vaisseaux sanguins (augmentation ou réduction de leur diamètre) en fonction des besoins des tissus ;
 - le **système endocrinien**. Il participe à la régulation du SCV en sécrétant des hormones. Ces hormones peuvent influencer sur les contractions du cœur et le diamètre des vaisseaux sanguins ;
 - le **système osseux**. Il protège le SCV (la cage thoracique protège, par exemple, le cœur) et permet le stockage de minéraux, comme le calcium, que le sang doit transporter.

La moelle osseuse, située à l'intérieur des os, est, en outre, le siège de la formation des globules rouges, des plaquettes et d'une grande partie des globules blancs ;

- le **système musculaire**. Il permet aux vaisseaux sanguins munis de fibres musculaires lisses de modifier leur diamètre afin d'ajuster le débit sanguin en fonction des besoins des tissus et de maintenir la pression artérielle. Le cœur est, par ailleurs, lui-même constitué de fibres musculaires ;
- les **systèmes lymphatiques et immunitaires**. Ils participent à la défense de l'organisme contre les virus, les bactéries et les infections. Le système lymphatique a également pour rôle de récupérer le plasma (partie liquide du sang) et les protéines en excès dans les tissus ;
- le **système tégumentaire** (la peau). Il protège le SCV et participe à la thermorégulation. La peau, étant innervée par de nombreux vaisseaux sanguins, constitue également un réservoir de sang ;
- le **système reproductif**. Il permet, chez la femme, la conservation de l'intégrité des vaisseaux (leur maintien) par la sécrétion des hormones féminines (les œstrogènes). L'activité du SCV est par ailleurs augmentée lors d'une grossesse avec notamment un travail de nutrition dirigé vers le fœtus.

Les interactions entre les différentes entités de l'organisme et le SCV rendent le fonctionnement de ce dernier très complexe. L'architecture du SCV est, d'autre part, très hétérogène : la structure et la composition de la paroi des vaisseaux sanguins diffèrent suivant leur type (artères, artérioles, capillaires, veinules, veines). Certains vaisseaux sont élastiques, d'autres plus musculaires, et certains sont dotés de pores. Ils ont, de ce fait, des fonctions bien distinctes.

Il est ainsi très difficile d'analyser et de modéliser le SCV en prenant en compte toutes ses composantes (cœur, artères, artérioles, capillaires, veinules, veines) et l'ensemble de ses interactions avec les autres entités de l'organisme. L'étude du SCV est donc souvent limitée à certains de ses constituants. Pour cette raison, nous avons choisi, dans le cadre de cette thèse, de nous concentrer sur un système comprenant le cœur (ventricule gauche), la macrocirculation (artères élastiques et musculaires) et la microcirculation (artérioles et capillaires). La circulation pulmonaire et le réseau veineux ne sont donc pas pris en compte dans ce système. La description des caractéristiques et fonctions de ces trois composantes (cœur, macrocirculation et microcirculation) font l'objet des trois sections qui suivent. Une quatrième section est consacrée aux interactions entre la macrocirculation et la microcirculation sanguines avec pour exemple le cas de l'hypertension.



Le SCV transporte, quant à lui, l'O₂ et le CO₂ vers les différents systèmes de l'organisme et débarrasse ces derniers de leurs déchets. Le sang permet également de véhiculer les hormones, les minéraux et la chaleur (calories).

FIGURE 1.2 – Interaction du système cardiovasculaire avec les différents systèmes de l'organisme.
Schéma établi à partir de [12, 13]

1.1 Anatomie et fonctionnement du muscle cardiaque

Structure du cœur

Le cœur est un organe musculaire creux constitué de deux pompes, une pompe droite alimentant la circulation pulmonaire et une pompe gauche alimentant la circulation systémique. Chaque pompe possède deux cavités : une oreillette (cavité supérieure) et un ventricule (cavité inférieure) (Figure 1.3). Le sang oxygéné pénètre dans l'oreillette gauche par l'intermédiaire des veines pulmonaires puis s'écoule à travers la valve mitrale dans le ventricule gauche avant d'être propulsé dans l'aorte. Le sang circule ensuite dans les ramifications de l'aorte jusqu'aux tissus et revient désoxygéné et chargé de déchets dans l'oreillette droite par l'intermédiaire des veines caves.

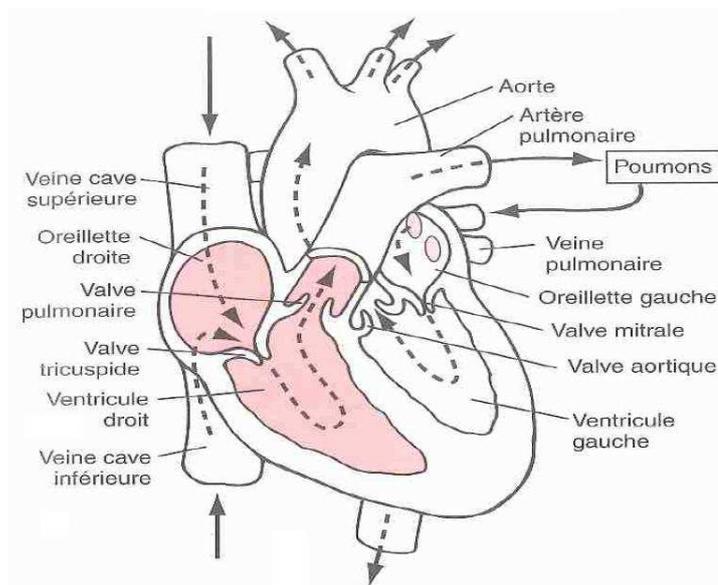


FIGURE 1.3 – Anatomie du cœur [14]

De par ses battements (entre 60 à 100 par minute en position assise ou couchée pour un adulte sain au repos [15]), le cœur a un fonctionnement pulsatile. Chaque battement correspond à un cycle cardiaque.

Fonctionnement du cœur

Un cycle cardiaque comporte 4 étapes successives (Figure 1.4) [16] :

- **le remplissage ventriculaire** : le remplissage s'effectue en deux phases. Un remplissage passif, où le sang présent dans l'oreillette s'écoule, du fait du gradient de pression, dans le ventricule, à travers la valve mitrale. Puis un remplissage actif, où l'oreillette se contracte et chasse le sang qu'elle contient dans le ventricule. La pression dans le ventricule (pression intraventriculaire) devient alors supérieure à la pression dans l'oreillette et la valve mitrale se ferme ;
- **la contraction isovolumique** : la valve mitrale est close. Le ventricule se contracte ce qui augmente la pression intraventriculaire. Lorsque la pression dans le ventricule devient supérieure à la pression aortique, la valve aortique s'ouvre ;
- **l'éjection systolique** : le sang est propulsé dans l'aorte. La pression intraventriculaire devient progressivement inférieure à la pression aortique ce qui entraîne la fermeture de la valve aortique ;
- **le relâchement isovolumique** : le ventricule, qui est alors une chambre close, se relâche. La pression diminue jusqu'à ce que la valve mitrale s'ouvre et le cycle recommence.

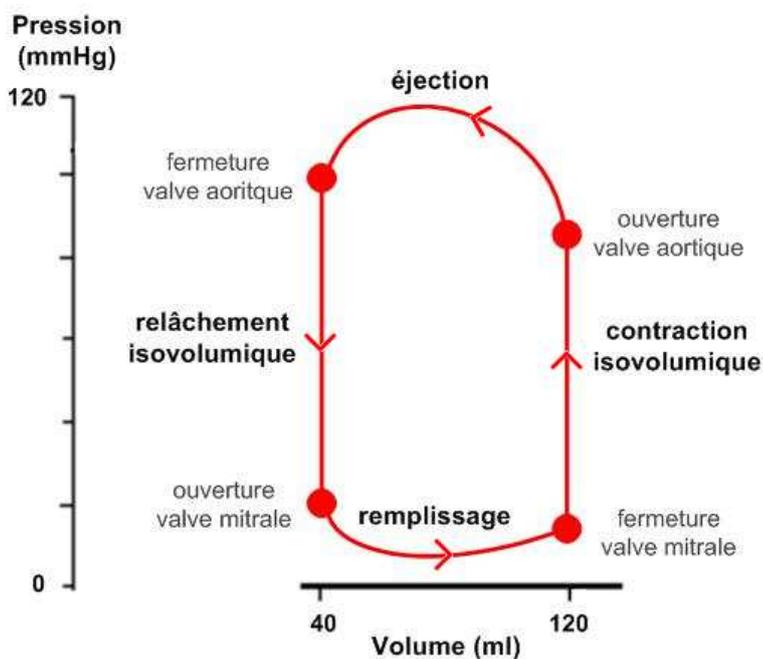


FIGURE 1.4 – Boucle pression-volume du ventricule gauche

La première et la quatrième phases constituent la *diastole* qui occupe à peu près les deux tiers du cycle au repos, contre un tiers du cycle occupé par la *systole* qui correspond à la deuxième et la troisième phases du cycle cardiaque. Chez un sujet adulte sain au repos, un cycle cardiaque dure en moyenne entre 0,8 s et 1 s.

Les contractions des oreillettes et ventricules, qui permettent l'éjection du sang dans l'aorte à chaque battement cardiaque, sont coordonnées par l'activité électrique du cœur.

Activité électrique du cœur

Le cœur est doté d'un tissu, le tissu nodal, capable de produire de manière automatique (de lui-même) des impulsions électriques responsables des contractions rythmiques du muscle cardiaque. L'influx électrique généré par ce tissu se propage à travers le cœur puis s'étend de proche en proche générant un faible courant sur la surface de la peau [14]. En plaçant des électrodes sur la peau, de part et d'autre du cœur et sur les extrémités des bras et des jambes, il devient alors possible d'enregistrer les différences de potentiel électrique générées par ces courants. Un électrocardiogramme (ECG) correspond à l'enregistrement de ces différences de potentiel au cours du temps (Figure 1.5).

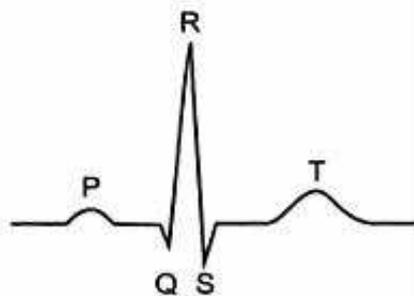


FIGURE 1.5 – Extrait d'un électrocardiogramme correspondant à un cycle cardiaque

L'emplacement des électrodes sur les membres (bras, jambes) et la poitrine est standardisé et permet d'enregistrer douze tracés (ou dérivations). Les six dérivations des membres, dites *périphériques* (D1, D2, D3, aVR, aVL, aVF), permettent d'observer l'activité électrique du cœur sur le plan frontal et les six dérivations de la poitrine, dites *thoraciques ou précordiales* (V1, V2, V3, V4, V5, V6), permettent d'observer l'activité électrique du cœur sur le plan horizontal (Figure 1.6).

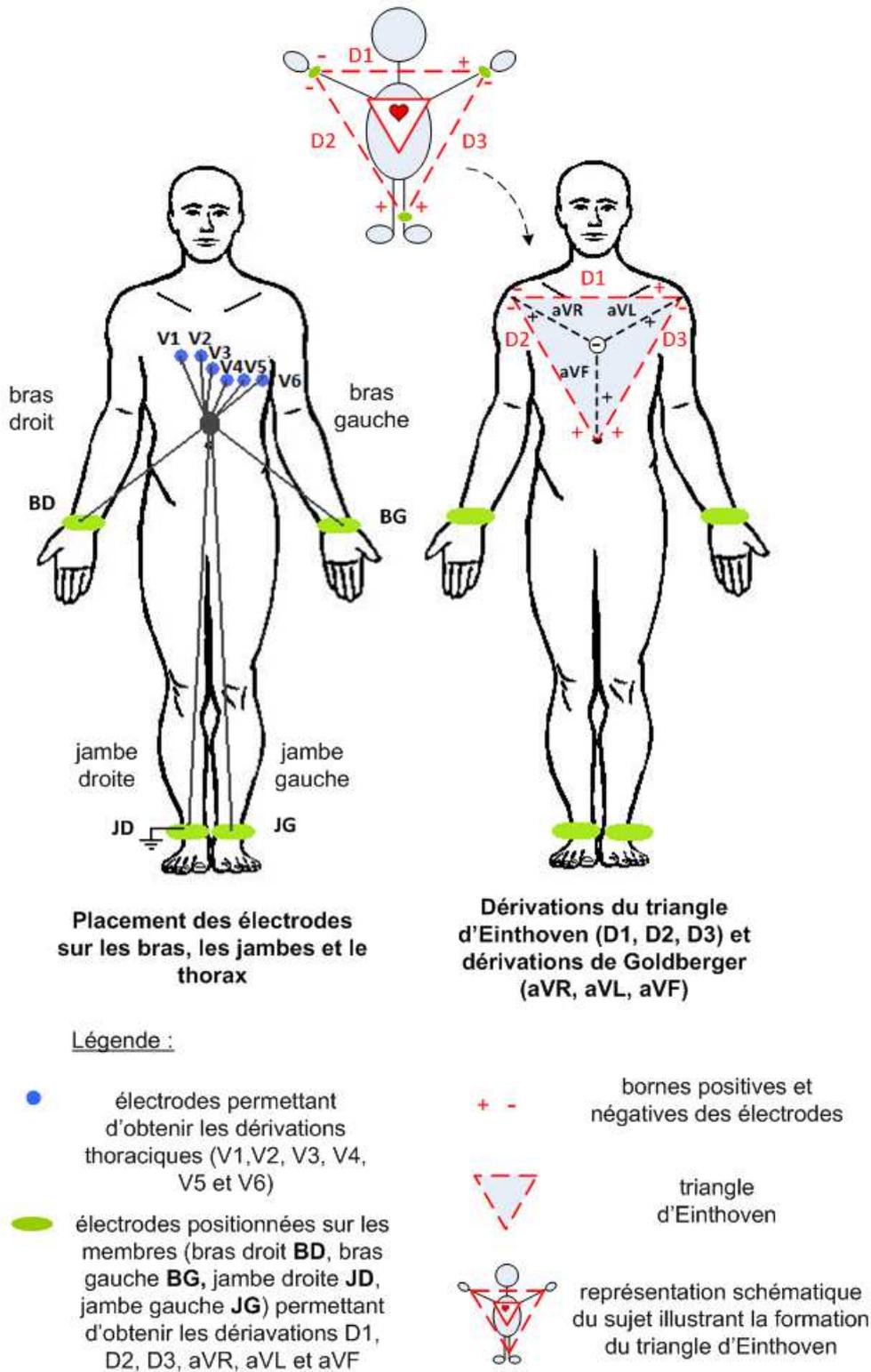


FIGURE 1.6 – Positionnement des électrodes permettant d'obtenir un ECG à 12 dérivations

Les dérivations D1, D2 et D3, qui forment le triangle d'Einthoven au centre duquel se trouve le cœur, correspondent aux trois dérivations bipolaires des membres (i.e. bras et jambes).

Comme présenté sur la Figure 1.6 :

- D1 mesure la différence de potentiel entre le bras gauche (borne positive de l'électrode BG) et le bras droit (borne négative de l'électrode BD) ;
- D2 mesure la différence de potentiel entre le bras droit (borne négative de l'électrode BD) et la jambe gauche (borne positive de l'électrode JG) ;
- D3 mesure la différence de potentiel entre la jambe gauche (borne positive de l'électrode JG) et le bras gauche (borne négative de l'électrode BG).

L'électrode positionnée sur la jambe droite (JD) n'enregistre pas de signal, elle sert de terre.

Les dérivations unipolaires aVR, aVL et aVF, dites dérivations de Goldberger, se servent des mêmes électrodes que D1, D2, D3 (électrodes BG, BD et JG) à la différence que chacune de ces électrodes est prise comme borne positive avec pour électrode négative la combinaison des deux autres électrodes dont la somme algébrique vaut 0 (borne positive combinée à une borne négative). Ainsi, pour la dérivation aVR, l'électrode positive, dite exploratrice, est fixée sur le bras droit (BD) et l'électrode négative est formée par la combinaison des électrodes fixées sur le bras gauche (BG) et la jambe gauche (JG).

- D1 et aVL permettent de mesurer l'activité électrique de la paroi latérale du ventricule gauche ;
- D2, D3 et aVF permettent de mesurer l'activité électrique de la paroi inférieure du cœur ;
- aVR permet de mesurer l'activité électrique à l'intérieur des cavités (i.e. oreillette et ventricule).

Les dérivations unipolaires V1 à V6, dites dérivations de Wilson, sont, quant à elles, positionnées sur le thorax (Figure 1.6).

- V1 et V2 permettent de mesurer l'activité électrique du septum (cloison qui sépare les cavités droite et gauche du cœur) ;
- V3 et V4 permettent de mesurer l'activité électrique de la pointe du cœur (l'apex) ;
- V5, V6 permettent de mesurer l'activité électrique de la paroi latérale du ventricule gauche.

Ces douze dérivations donnent naissance à douze tracés d'allures différentes. Ils se composent cependant des mêmes ondes (onde P, complexe QRS et onde T) qui représentent les séquences de dépolarisation des cellules cardiaques, responsables de la contraction mécanique des oreillettes et ventricules, et de repolarisation de ces cellules.

1.2 Macrocirculation sanguine

La macrocirculation sanguine est composée de larges artères *élastiques* de 2 mm à 2,5 cm de diamètre, comme l'aorte et la carotide, proches du cœur (proximales), et d'artères plus *musculaires* de 1 à 4 mm de diamètre, comme l'artère fémorale et l'artère radiale, localisées en périphérie (loin du cœur).

Structure des artères élastiques et musculaires

Les artères de la macrocirculation sont toutes constituées de 3 tuniques concentriques. Les artères musculaires se différencient cependant des artères élastiques au niveau de la tunique intermédiaire (Figure 1.8) :

- **l'intima** (la plus interne) est composée d'une couche de cellules endothéliales qui sont directement en contact avec le sang et donc les métabolites et les hormones, ainsi que d'un tissu conjonctif qui permet de maintenir les cellules endothéliales en place ;
- **la media** est la tunique la plus épaisse et diffère selon le type d'artères :
 - *pour les artères élastiques* : elle est riche en fibres élastiques et contient quelques fibres musculaires. Ce sont les fibres élastiques qui permettent de transformer le débit pulsatile en un débit continu et d'amortir la pression artérielle dont les oscillations sont importantes à la sortie du cœur
 - *pour les artères musculaires* : elle est essentiellement composée de fibres musculaires lisses. Ces fibres permettent le contrôle du débit sanguin en se contractant (diminution du diamètre de l'artère) ou se relâchant (augmentation du diamètre de l'artère) en réponse à un stimulus, par exemple neuronal ou hormonal

La media est également limitée de part et d'autre par une couche de fibres élastiques : la limitante élastique *interne* entre media et intima, et la limitante élastique *externe* entre media et adventice (tunique la plus externe) ;

- **l'adventice** (rôle protecteur) est composée de fibres de collagène (peu élastiques) qui résistent à l'étirement et de quelques fibres élastiques. Elle contient également des petits vaisseaux sanguins qui irriguent la paroi.

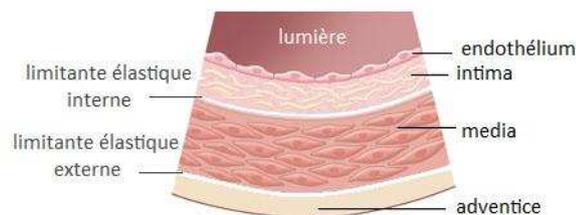


FIGURE 1.8 – Structure de la paroi vasculaire des artères de la macrocirculation

Ayant des constitutions pariétales différentes les artères élastiques et musculaires assurent des fonctions distinctes.

Caractéristiques des artères élastiques et musculaires

Grâce à leurs abondantes fibres élastiques, les larges artères sont capables de se distendre (i.e. de se dilater sous l'effet de la pression). Cette distensibilité leur permet d'amortir les grandes oscillations de la pression à la sortie du cœur (Figure 1.9) et de transformer le débit pulsatile en un débit continu.

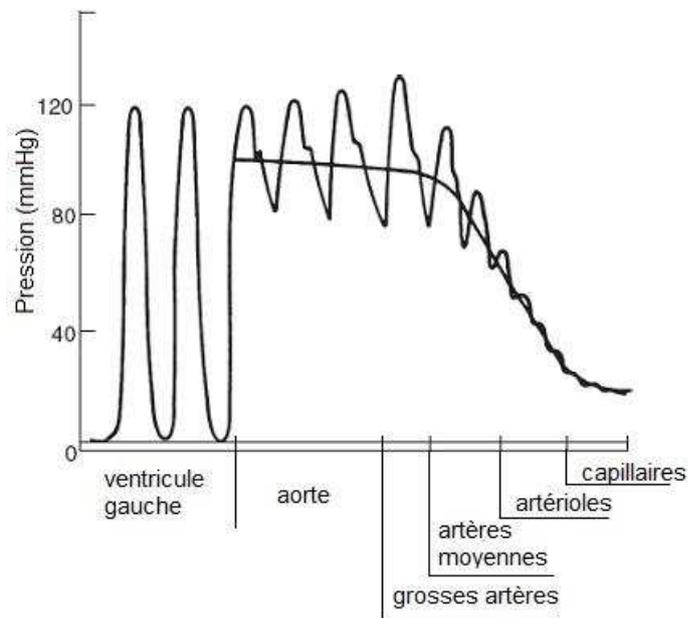


FIGURE 1.9 – Amortissement de la pression pulsée, également appelé effet Windkessel, en fonction du site artériel étudié. Repris de [17]

Lors de la systole, le ventricule gauche se contracte et un certain volume de sang est éjecté dans l'aorte (volume d'éjection systolique (VES)). Sous l'effet de la pression, la paroi élastique de l'aorte se distend et emmagasine ainsi une part du volume sanguin éjecté et une part de la pression (Figure 1.10).

Cette distensibilité (DS) peut être définie à partir de la relation suivante :

$$DS = \frac{dV}{dP \times \text{Volume initial}}, \quad (1.1)$$

où dV correspond aux variations de volume de l'artère sous l'effet des variations de pression dP et Volume initial correspond au volume sanguin contenu dans l'artère en diastole. Elle s'exprime en mmHg^{-1} .

Une variable voisine de la distensibilité est la compliance (C) des artères. Elle correspond à la quantité totale de sang que peut emmagasiner une artère sous l'effet de la variation de pression. Elle s'obtient en multipliant la distensibilité par le volume sanguin et s'exprime en ml.mmHg^{-1} .

$$C = DS \times \text{Volume initial} = \frac{dV}{dP}. \quad (1.2)$$

A la fin de la systole, la valve aortique se ferme, le cœur n'éjecte plus de sang et la pression diminue dans l'aorte. Cette dernière retrouve alors sa position de repos restituant le volume sanguin et la pression emmagasinés. Le débit pulsatile devient ainsi continu et les oscillations de pression sont amorties. Cette transformation du débit pulsé en débit continu porte le nom d'effet Windkessel qui vient d'une analogie, proposée par Hales en 1733, entre le fonctionnement du SCV et les pompes à incendies de l'époque. Ces pompes étaient actionnées manuellement par plusieurs pompiers et avaient donc un fonctionnement intermittent. Pour avoir un jet d'eau continu elles ont été équipées d'un réservoir d'air (Windkessel en allemand) qui permettait d'emmagasiner une partie de l'énergie (sous forme d'air sous pression) et de la restituer pendant les intervalles du pompage. Ces pompes comportaient, par ailleurs, une lance dont l'extrémité était réglable afin d'ajuster le débit d'eau en sortie. Hales proposa ainsi d'assimiler le pompage au cœur, le réservoir d'air à la compliance des artères élastiques et le réglage du débit aux résistances à l'écoulement du sang qui sont importantes au niveau de la microcirculation.

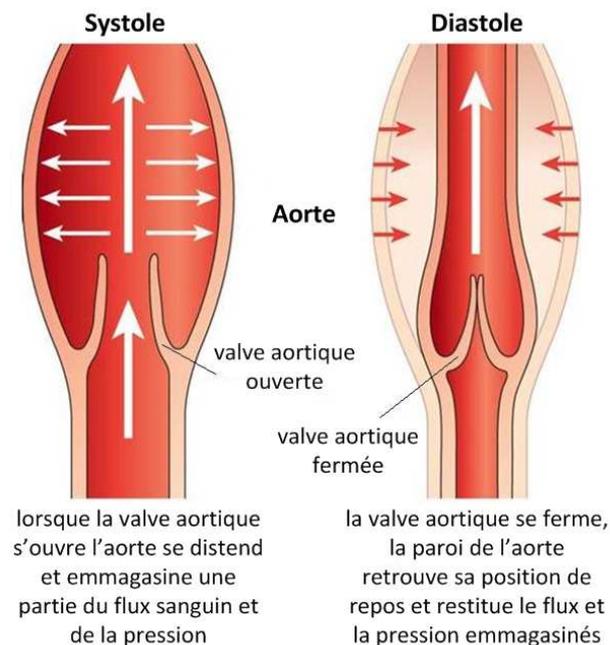


FIGURE 1.10 – Représentation de la distensibilité des artères de la macrocirculation lors d'un cycle cardiaque

Une fois que le sang a traversé les larges artères élastiques, il s'écoule dans les artères musculaires qui répartissent le débit cardiaque entre les différents organes. Grâce aux nombreuses fibres musculaires lisses qui composent leur paroi, ces artères sont capables, en réponse à un stimulus, de faire varier leur diamètre (vasodilatation ou vasoconstriction) et d'adapter, ainsi, le débit sanguin en fonction des besoins des tissus. Au repos, les besoins en oxygène et nutriments des reins sont par exemple plus importants que ceux de la peau. Les artères musculaires attribuent ainsi 20% du débit cardiaque aux reins contre 9% pour la peau [11]. A l'inverse, durant un effort physique, la répartition du débit cardiaque entre les organes est modifiée ; les artères musculaires attribuent 4,4% du débit cardiaque aux reins contre 13,6% à la peau.

Les vasodilatations et vasoconstrictions des vaisseaux munis de fibres musculaires lisses peuvent être endothélium-indépendante (les fibres musculaires lisses se relâchent ou se contractent sans l'intervention de l'endothélium) ou endothélium-dépendante.

En effet, des stimuli tels :

- une stimulation du système nerveux ;
- l'étirement du vaisseau sanguin lors d'un changement de pression (réponse myogène) ;
- l'application de chaud ou de froid ;
- l'action de certaines substances pharmacologiques

agissent directement sur les fibres musculaires lisses de la paroi des vaisseaux.

Alors que des stimuli comme :

- la présence d'hormones dans le sang (par exemple l'insuline) ;
- les forces de cisaillement (action du flux sanguin sur la paroi des vaisseaux) ;
- l'action de substances pharmacologiques telles que l'acétylcholine (ACh)

activent la sécrétion, par les cellules endothéliales, d'agents vasodilatateurs, comme le monoxyde d'azote (NO), ou vasoconstricteurs. Ce sont ces agents vasoactifs qui induisent le relâchement ou la contraction des fibres musculaires lisses.

Onde de pouls et phénomène de réflexion

Le phénomène de déformation de la paroi sous l'effet de la pression (distensibilité) se reproduit de proche en proche le long de l'arbre artériel (Figure 1.11). Une onde qui se propage le long de la paroi des vaisseaux est ainsi créée. Elle peut être perçue par palpation du pouls au niveau des artères périphériques, d'où son nom "onde de pouls". La vitesse de cette onde de pouls est différente de la vitesse du sang.

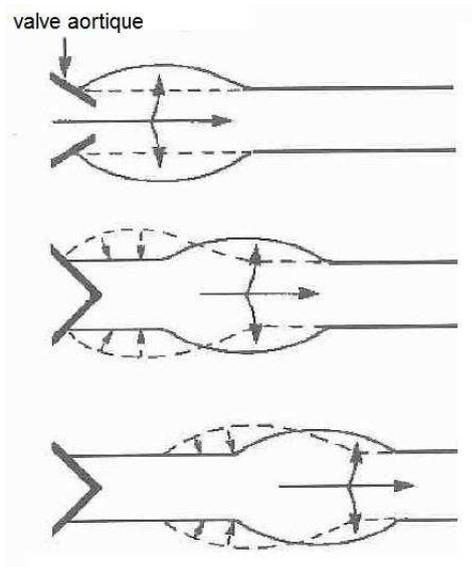


FIGURE 1.11 – Propagation de l’onde de pouls le long de la paroi d’une artère élastique. Tiré de [16]

D’après la relation établie par Moens et Korteweg en 1878, la vitesse de propagation de cette onde de pouls (VOP) dépend de la rigidité des artères (module de Young E) et de leurs paramètres géométriques :

$$VOP = \sqrt{\frac{Eh}{2\rho R}}, \quad (1.3)$$

où h correspond à l’épaisseur de la paroi, R au rayon et ρ à la densité volumique.

Ainsi plus l’artère est rigide (E élevé), plus l’onde de pouls se propage rapidement. Les artères distales étant plus rigides que les artères proximales, la VOP est plus élevée en périphérie qu’au niveau de l’aorte (VOP aorte = 2-4 m.s⁻¹ ; VOP artère fémorale = 7-8 m.s⁻¹).

Lorsque l’onde de pouls arrive au niveau des embranchements et des résistances de la microcirculation (opposition à l’écoulement du sang), il y a un phénomène de réflexion. Une partie de l’onde de pouls est réfléchiée et se propage alors de la périphérie vers le cœur. L’onde réfléchiée vient se superposer avec l’onde incidente ce qui a pour effet d’augmenter “artificiellement” l’amplitude du pic systolique de la pression (Figure 1.12).

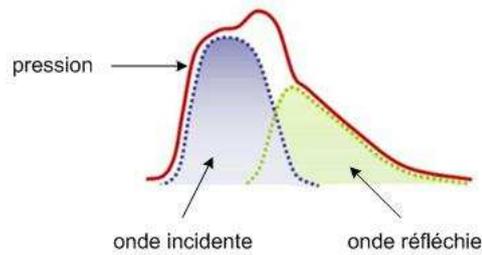


FIGURE 1.12 – Superposition de l'onde incidente et de l'onde réfléchie. Modifiée à partir de [18]

Cette superposition des ondes est plus précoce pour les artères distales que pour les artères proches du cœur. Au niveau des artères distales, l'onde réfléchie s'additionne à l'onde incidente au niveau du pic systolique (là où l'amplitude de l'onde incidente est maximale) alors que pour les artères proximales (proches du cœur), la superposition est plus tardive : l'onde réfléchie s'additionne avec l'onde incidente au niveau d'une amplitude inférieure à celle du pic systolique.

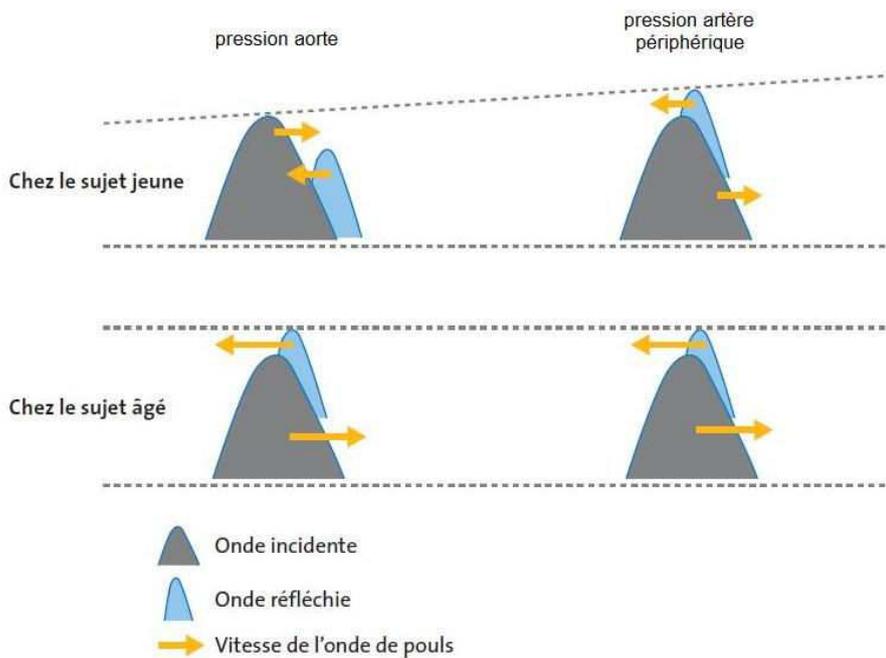


FIGURE 1.13 – Amplification de la pression chez le sujet jeune et le sujet âgé. Tiré de [19]

Cette amplification de la pression est moins marquée chez les personnes âgées. Le vieillissement rendant les artères plus rigides, l'onde de pouls se propage plus vite le long de la paroi des artères. La superposition de l'onde réfléchie avec l'onde incidente devient alors plus précoce au niveau des artères proximales (Figure 1.13) et l'augmentation de la pression au niveau de ces artères devient ainsi pratiquement équivalente à celle des artères distales.

Courbes de vitesse et pression

Plus nous nous éloignons du cœur, plus le diamètre des vaisseaux diminue ce qui crée des résistances à l'écoulement du sang et le ralentit. Cette diminution de la vitesse du sang dans les artères distales (loin du cœur) est représentée sur la Figure 1.14.

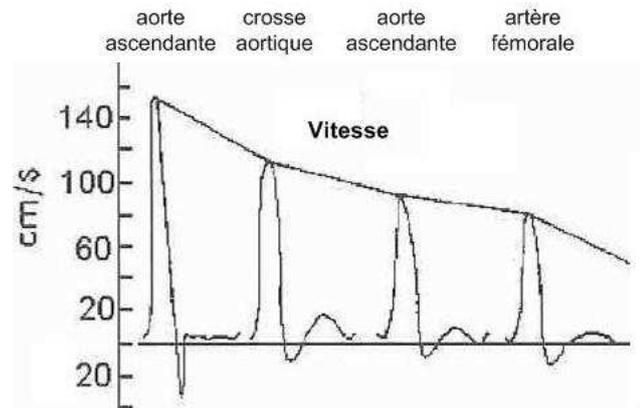


FIGURE 1.14 – Courbes de la vitesse dans différentes artères de la macrocirculation. Tiré de [16]

Le passage de l'onde de pouls influe sur la forme du tracé de la vitesse de l'écoulement sanguin dans une artère. Son arrivée dans l'artère en début de systole crée une accélération transitoire de l'écoulement du sang. Suit une décélération qui reflète l'éloignement de l'onde de pouls, cette dernière poursuivant sa propagation en aval. Lors de la diastole, pour les artères donnant accès à un réseau de fortes résistances comme l'artère fémorale, l'écoulement sanguin devient nul, et parfois s'inverse en début de diastole avant de s'annuler en fin de diastole. Pour les artères donnant accès à un réseau de faibles résistances, comme les carotides internes, l'écoulement sanguin se ralentit progressivement mais reste présent en fin de diastole (écoulement positif) [10, 20].

Si nous observons les courbes de pression dans les mêmes artères que celles de la Figure 1.15, nous constatons que la pression augmente rapidement en début de systole jusqu'à atteindre sa valeur maximale, appelée pression systolique (PAS), qui est égale à 120 mmHg environ pour un sujet sain au repos, puis diminue. En fin de systole, la fermeture de la valve aortique crée une incisure (ou onde dicrote). La pression diminue ensuite jusqu'à atteindre la pression diastolique (PAD) qui est égale à 80 mmHg environ pour un sujet sain au repos.

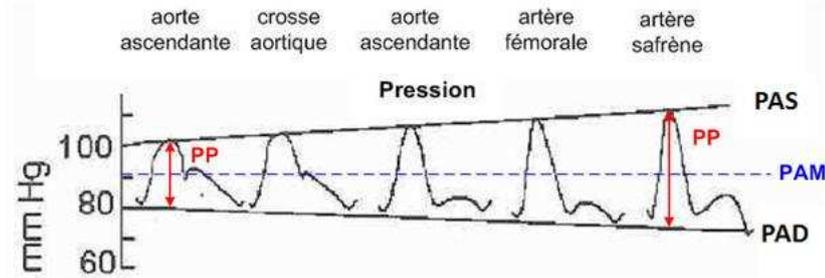


FIGURE 1.15 – Courbes de pression dans différentes artères de la macrocirculation. Tiré de [16]

En outre, bien que difficilement visible sur la Figure 1.15, nous pouvons également mentionner que le pied de l'onde de pression devient de plus en plus tardif lorsque nous nous éloignons du cœur. Ce décalage temporel correspond au temps mis par l'onde de pouls pour se propager du cœur jusqu'au site de mesure.

La différence de pression entre PAS et PAD représente la composante pulsatile de la pression artérielle, nommée pression pulsée (PP) (Figure 1.15).

$$PP = PAS - PAD. \quad (1.4)$$

Cette pression PP est de l'ordre de 40 mmHg pour un sujet sain au repos. Elle reflète l'état des grosses artères et dépend entre autres [21] :

- de la rigidité des larges artères ;
- du volume d'éjection systolique (VES) ;
- et des ondes de réflexion.

La composante continue de la pression est la pression artérielle moyenne (PAM) (Figure 1.15). Elle représente la pression qui régnerait dans un système artériel non pulsatif et peut être calculée à partir de la PAD et la PAS :

$$PAM = \frac{1}{3}PAS + \frac{2}{3}PAD. \quad (1.5)$$

Si nous observons la PAD au niveau des artères distales nous notons qu'elle tend à diminuer. La PAM, elle, reste quasiment inchangée. A l'inverse, la PAS et la PP tendent à augmenter. Il y a ainsi une amplification de la pression lorsque nous nous éloignons du cœur. Cette amplification serait due au phénomène d'onde de réflexion [22].

1.3 Microcirculation sanguine

Le rôle de la microcirculation est d'ajuster localement le débit sanguin et permettre les échanges avec les tissus. Elle comprend les artérioles et les capillaires.

Structure et fonction des artérioles et capillaires

Les artérioles ont un diamètre de 5 à 120 μm et possèdent une structure similaire aux artères de la macrocirculation avec 3 tuniques : intima, media et adventice. Leur paroi est très riche en fibres musculaires ce qui leur permet de faire varier leur diamètre (Figure 1.16).

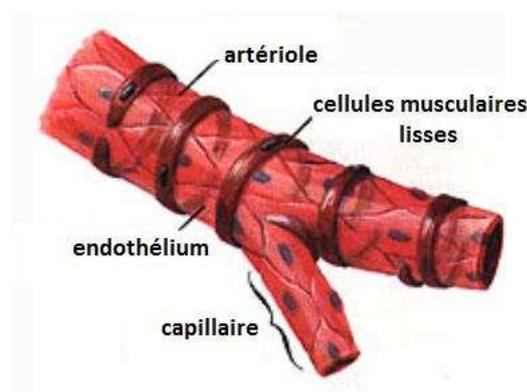


FIGURE 1.16 – Structure d'une artériole

En outre, du fait de leur faible rayon, les artérioles opposent une forte résistance à l'écoulement du sang. Les résistances périphériques (RP) sont, en effet, inversement proportionnelles à la puissance quatrième du rayon R :

$$RP = \frac{8\mu L}{\pi R^4}, \quad (1.6)$$

où μ correspond à la viscosité dynamique du sang et L à la longueur du vaisseau.

Ces résistances périphériques et le gradient de pression ΔP (i.e. la différence de pression entre les extrémités d'un vaisseau) sont deux facteurs déterminants du débit Q .

$$Q = \frac{\Delta P}{RP}. \quad (1.7)$$

D'après cette relation connue sous le nom de loi de Poiseuille, un doublement de leur rayon, à pression constante, permet de diviser la valeurs des résistances par 16 et d'avoir ainsi un débit 16 fois plus grand. Chaque tissu peut donc contrôler son propre débit en fonction de ses besoins.

Il y a ainsi non pas une unique microcirculation mais plusieurs microcirculations propres à chaque organe avec des spécificités différentes. La microcirculation du cœur est par exemple différente de celle de la peau.

Les artérioles donnent le plus souvent naissance à des métartérioles sur lesquelles se branchent des capillaires qui forment un réseau (Figure 1.17).

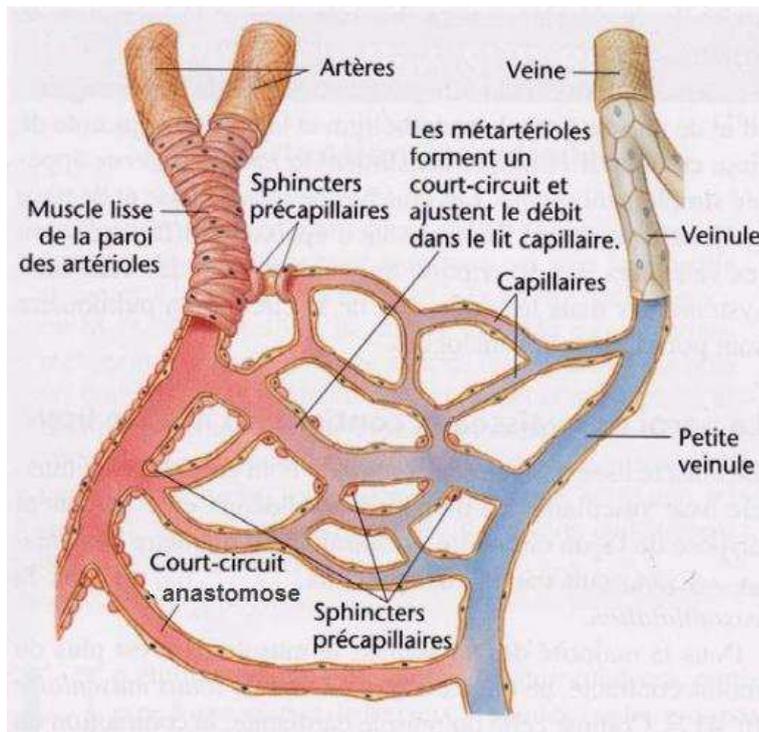


FIGURE 1.17 – Schéma de la microcirculation où sont représentés, entre autres, des artérioles, des sphincters pré-capillaires, qui contrôlent l'accès du sang au réseau de capillaires, et une anastomose

Les capillaires ont, quant à eux, un diamètre de 2 à 7 μm , ce qui est voisin voire inférieur au diamètre d'un globule rouge. Bien qu'ils aient un petit rayon, ils opposent, en moyenne, une faible résistance à l'écoulement comparée à celle des artérioles.

Les capillaires sont, en effet, très nombreux dans l'organisme (10 à 40 milliards) et représentent ainsi une surface de section bien plus élevée que celle des artérioles (4500 à 7000 cm^2 au repos). De plus, la paroi des capillaires est constituée d'une fine couche endothéliale entourée d'une mince membrane basale sur le versant externe. Ils sont donc dépourvus de fibres musculaires et ne peuvent ainsi pas modifier leur résistance par des mécanismes d'ajustement.

Le débit est néanmoins ajusté en fonction des besoins locaux des tissus, par la présence de sphincters pré-capillaires qui contrôlent l'accès du sang aux capillaires en s'ouvrant ou se fermant (Figure 1.17). Lors d'une activité physique, les besoins de l'organisme augmentent. Des sphincters s'ouvrent alors afin d'augmenter la densité de capillaires irriguant les tissus. Par ailleurs, les reins, le cerveau et le cœur ayant des besoins plus importants que les autres organes, leur densité de capillaires est plus élevée.

Des anastomoses artério-veineuses (AVA), qui sont abondantes dans la microcirculation de la paume des mains, des doigts, des pieds, du nez et des oreilles, peuvent également participer à l'ajustement du débit sanguin en court-circuitant le réseau de capillaires. Ces AVAs relient directement les artérioles aux veinules et participent à la thermorégulation.

De même que leur densité, la structure des capillaires varie suivant les tissus. Trois catégories de capillaires peuvent être distinguées:

- les capillaires continus : ce sont les plus nombreux. Nous les trouvons surtout au niveau des muscles, du tube digestif et des poumons. Ils permettent le passage des molécules liposolubles (O_2 et CO_2) par diffusion passive à travers leur paroi (Figure 1.18). Les petites molécules non liposolubles, mais hydrosolubles, comme l'eau, les ions sodium et le glucose, diffusent, quant à elles, au niveau des jonctions (ou fentes) remplies d'eau présente entre les cellules endothéliales. Pour les grosses molécules non liposolubles comme les protéines, des vésicules permettent leur transport par endocytose (i.e. absorption) au niveau de l'une des faces de la membrane puis exocytose (i.e. déversement) sur la face opposée : ce processus s'appelle la pinocytose ;
- les capillaires fenêtrés (ou fenestrés) : ils présentent les mêmes modes d'échanges que les capillaires continus même si les vésicules y sont plus rares. Ils offrent, d'autre part, une voie supplémentaire via leurs pores présents dans les cellules endothéliales qui permettent le passage des macromolécules (Figure 1.18). Ces capillaires sont surtout présents dans les tissus où les échanges moléculaires sont importants comme les intestins, les reins et les glandes endocrines ;
- les capillaires discontinus (ou sinusoïdes) : nous les trouvons au niveau du foie, de la moelle osseuse et de la rate. Leurs cellules endothéliales sont disjointes, ils présentent ainsi de larges orifices qui permettent le passage de cellules sanguines. Les vésicules y sont absentes et la lame basale qui entoure les cellules endothéliales est discontinue.

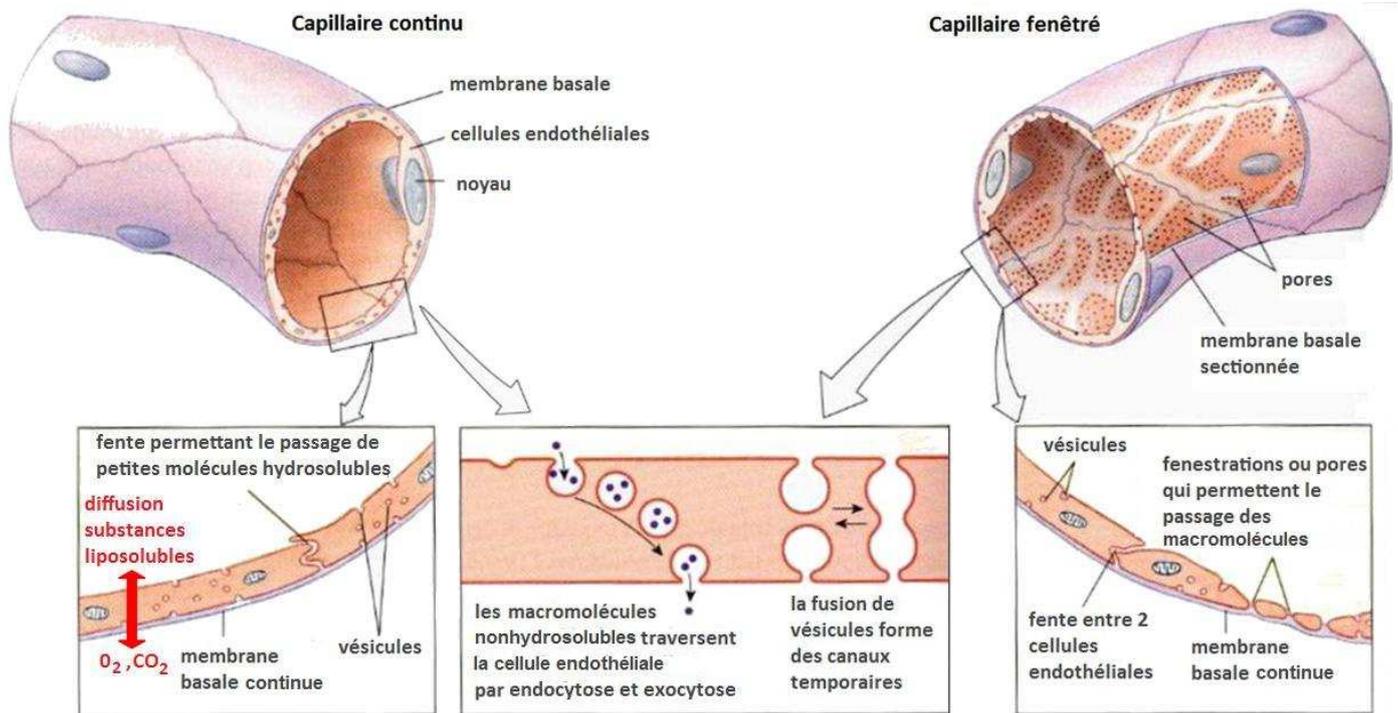


FIGURE 1.18 – Structure de deux parois de capillaires : continu et fenêtré. Adapté de [14]

Échanges avec les tissus

Le principal moyen de transport des substances à travers la paroi des capillaires, quel que soit leur type (continu, fenêtré ou discontinu), est la diffusion. Elle dépend de la différence de concentration du soluté à diffuser entre les faces de la membrane. Plus cette différence est grande, plus le déplacement de soluté à travers la membrane sera important.

La diffusion dépend également du coefficient de perméabilité, qui varie suivant la nature de la membrane (capillaire continu ou fenêtré) et du soluté.

Les capillaires sont très proches des tissus (distance moyenne de 1 à 50 μm) mais les échanges ne se font pas directement de capillaires à cellules. Un liquide, appelé liquide interstitiel, dont la composition est proche de celle du sang, sert d'intermédiaire passif entre les capillaires et les cellules. Lorsque la pression dans un capillaire est supérieure à celle du liquide interstitiel, des constituants du sang, à l'exception des protéines plasmatiques (protéines de grosse taille), sont entraînés hors du capillaire, c'est le processus d'ultrafiltration.

A l'inverse, quand la pression extérieure est supérieure à celle dans le capillaire, les molécules d'eau et les solutés du compartiment interstitiel se déplacent vers l'intérieur du capillaire, c'est la réabsorption. Le passage des molécules d'eau et des solutés à travers la membrane des capillaires est régi par quatre forces [11] :

- la pression hydrostatique P_c qui correspond à la pression exercée par le sang sur la paroi des capillaires. Elle favorise le passage des molécules d'eau et des solutés du sang vers le liquide interstitiel ;
- la pression oncotique (ou colloïde osmotique) (π_{pl}) du plasma (i.e. la partie liquide du sang) qui est due aux protéines plasmatiques restées dans le capillaire. La concentration d'eau est, en effet, plus faible dans le capillaire que dans le compartiment interstitiel du fait de la forte concentration de ces protéines. Cette différence de concentration exerce une pression qui tend à favoriser le passage des molécules d'eau du liquide interstitiel vers le plasma. Cette pression est de l'ordre de 25 mmHg ;
- la pression hydrostatique exercée par le liquide interstitiel $P_{h_{li}}$ sur la paroi du capillaire. Cette pression est faible et favorise le passage des molécules d'eau et des solutés du liquide interstitiel vers le sang du capillaire ;
- la pression oncotique du liquide interstitiel (π_{li}) qui est très basse, proche de 0, du fait de la faible concentration de protéines dans le liquide interstitiel. En cas de fuite des protéines plasmatiques vers le liquide interstitiel, cette pression favorise le passage des molécules d'eau du capillaire vers le liquide interstitiel.

La pression hydrostatique P_c dans le capillaire est plus élevée au niveau de l'extrémité artérielle qu'au niveau de l'extrémité veineuse (de l'ordre de 37 mmHg vs 17 mmHg). Les pressions hydrostatique $P_{h_{li}}$ et oncotique π_{li} du liquide interstitiel sont faibles (autour de 1 mmHg et 0 mmHg respectivement) et participent donc peu aux échanges de liquide. Quant à la pression π_{pl} , elle reste constante entre les deux extrémités du capillaire (25mmHg environ) [11].

A partir de ces quatre forces, la différence de pression ΔP , appelée force nette, responsable de l'échange de liquide, peut être calculée :

$$\Delta P = (P_c + \pi_{li}) - (\pi_{pl} + P_{h_{li}}). \quad (1.8)$$

Lorsque la force nette ΔP est positive, l'échange de liquide se fait du capillaire vers le liquide interstitiel par ultrafiltration, comme c'est le cas au niveau de l'extrémité artérielle du capillaire. A l'inverse, lorsque la force nette ΔP est négative, l'échange de liquide se fait du compartiment interstitiel vers le capillaire par réabsorption, comme c'est le cas au niveau de l'extrémité veineuse.

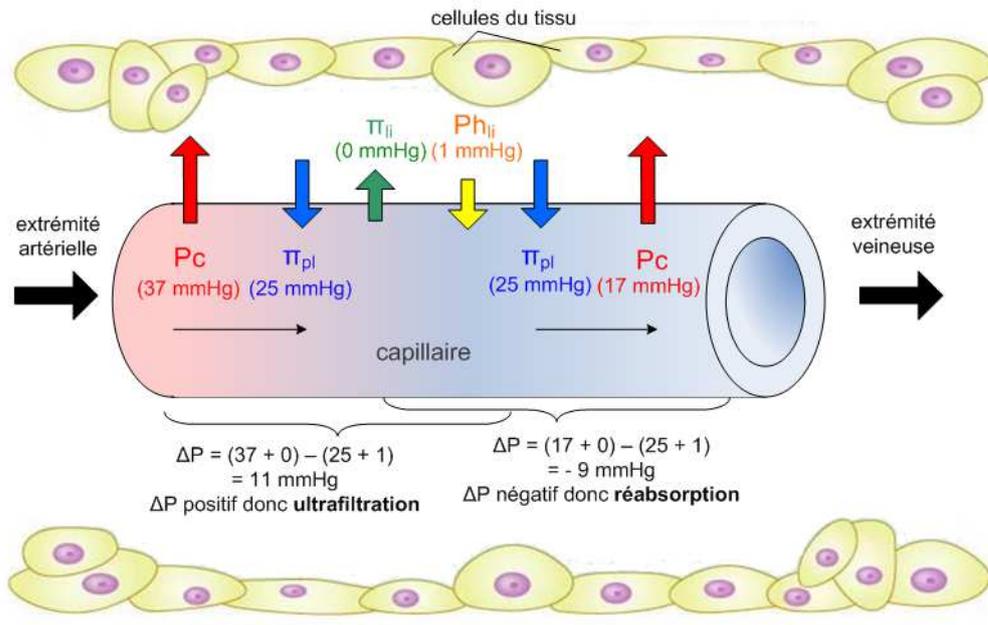


FIGURE 1.19 – Ultrafiltration et réabsorption à travers la paroi d'un capillaire

En 1896, Starling remarqua que, dans des conditions normales, les échanges (ultrafiltration et réabsorption) sont dans un état de quasi-équilibre au niveau de la membrane du capillaire. Cela signifie que la quantité de liquide qui sort du capillaire par ultrafiltration est quasi égale à celle qui retourne dans le capillaire par réabsorption. Le liquide en excès dans le compartiment interstitiel, responsable du léger déséquilibre, est, quant à lui, récupéré par le système lymphatique avant de réintégrer la circulation systémique.

Pour clore les sections portant sur la macrocirculation et la microcirculation, la Figure 1.20 résume les différences structurelles et fonctionnelles des vaisseaux sanguins de ces deux systèmes.

	Aorte	Artères	Artérioles	Capillaires	Veinules	Veines	Veines caves
Diamètre (cm)	2,5	0,4	0,003	0,0008	0,002	0,5	3
Epaisseur (mm)	2	1	0,02	0,001	0,002	0,5	1,5
Section (cm ²)	4,5	20	400	4500	4000	40	18
Pourcentage volume sanguin (%)	2	8	1	5	54		
Vitesse (cm/s)	40	10-40	0,1-10	< 0,1	< 0,3	0,3-5	5-20
Endothelium	□	□	□	□	□	□	□
Elastine	■	■	■			■	■
Muscle lisse	▨	▨	▨			▨	▨
Collagène	⊠	⊠	⊠		⊠	⊠	⊠
Rôle	conduction distensibilité: amortissement pression, débit continu	distribution contrôle du débit	résistances contrôle du débit	échanges avec les tissus	retour du sang vers le cœur réservoir		
Pression	forte pression		faible pression		faible pression		

FIGURE 1.20 – Différences structurelles et fonctionnelles suivant les types de vaisseaux. Établi à partir de [23] et [24]

1.4 Exemple d'interactions entre les systèmes macrocirculatoire et microcirculatoire : cas de l'hypertension

Un des principaux facteurs de risque de maladies cardiovasculaires est l'hypertension. Sa prévalence est importante dans la population française : 37% des hommes (18-65 ans) et 35% des femmes sont hypertendus [25] sachant que cela s'accroît avec l'âge. Cette pathologie induit des lésions et dysfonctionnements au niveau de la macrocirculation mais aussi au niveau de la microcirculation qui est souvent moins considérée que les grandes artères. Des études suggèrent que les interactions entre la macrocirculation et la microcirculation entretiennent et aggravent l'hypertension engendrant, à plus long terme, des lésions des organes cibles (cœur, cerveau, reins) [17, 21, 26].

Chez les sujets hypertendus les gros troncs artériels, notamment l'aorte, sont plus rigides que ceux des sujets normotendus ce qui a pour conséquence d'augmenter la pression pulsée. Cette augmentation de la pression pulsée induit des mécanismes d'adaptation au niveau de la macrocirculation et de la microcirculation. Les grandes artères deviennent moins compliantes et afin de maintenir la contrainte pariétale constante, leur paroi est également remodelée (augmentation de l'épaisseur de la media). Les artérioles, quant à elles, vont diminuer leur rayon pour permettre au débit sanguin d'être régulé pour des pressions plus élevées. Les hypertendus présentent, de plus, une atteinte de la fonction endothéliale ainsi qu'une raréfaction des capillaires induite par leur fermeture et/ou leur destruction.

Ces modifications microvasculaires induisent une augmentation des résistances périphériques. Pour maintenir le débit, la PAM va alors être augmentée ce qui va aggraver la rigidité des grosses artères. La boucle se referme et un cercle vicieux apparaît [4, 26, 27].

L'hypertension est souvent associée au diabète (54% des diabétiques sont hypertendus) qui est responsable de lésions et dysfonctionnements au niveau de la microcirculation (raréfaction des capillaires, dysfonctionnement endothélial). L'accumulation des facteurs de risque complexifie ainsi la compréhension du processus physiopathologique et l'identification de la cause primaire. Plusieurs études s'accordent ainsi à dire que les deux systèmes, macrocirculatoire et microcirculatoire, doivent être pris en compte simultanément [4, 26]. Cependant, peu d'études ont évalué simultanément la macrocirculation et la microcirculation. Nous proposons ainsi d'évaluer le couplage macro/micro à l'aide de deux outils : (1) l'analyse et le traitement de signaux physiologiques qui font l'objet des chapitres 2 et 3, et (2) la modélisation des systèmes macrocirculatoire et microcirculatoire qui est présentée dans les chapitres 4 et 5.

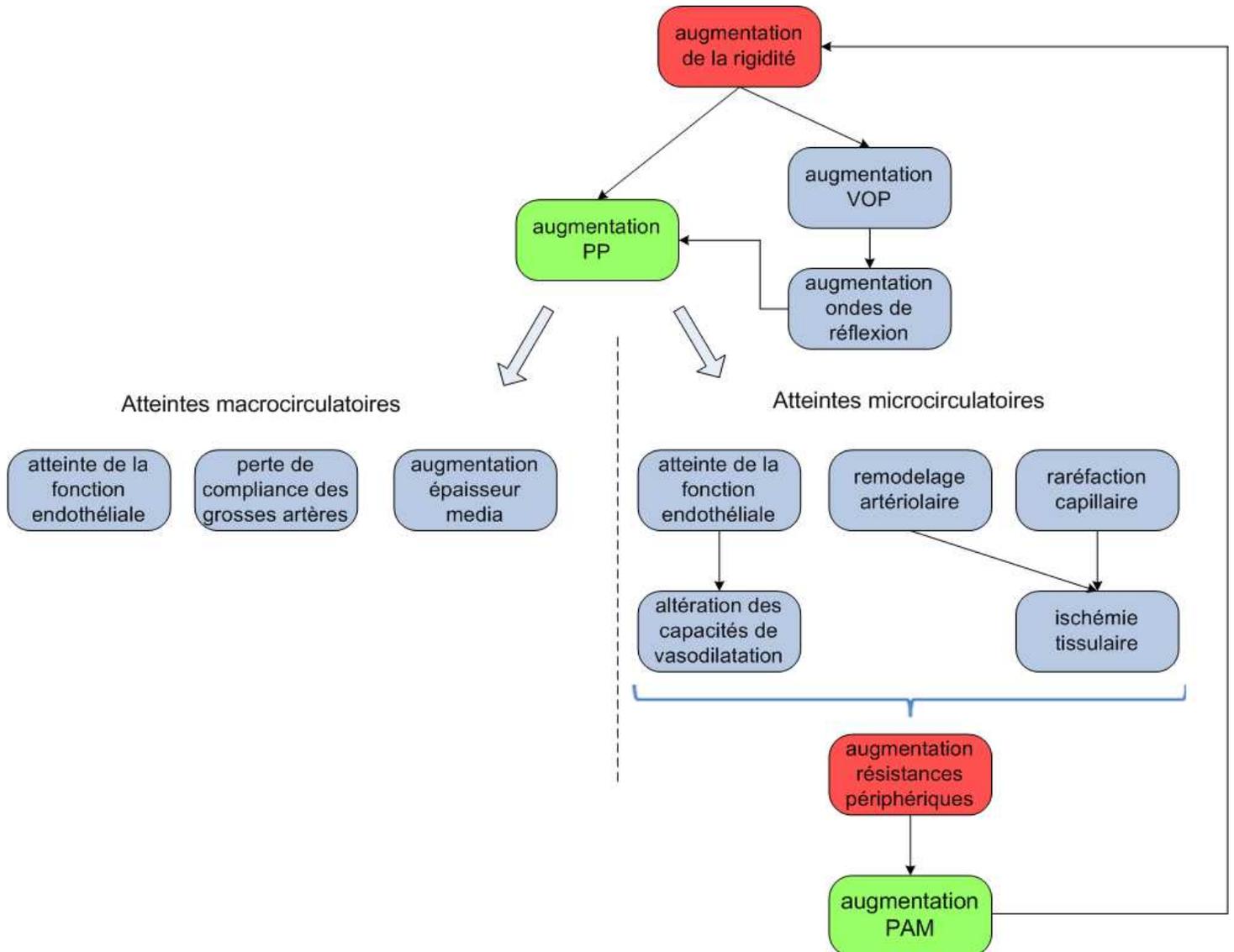


FIGURE 1.21 – Cercle vicieux entre macrocirculation et microcirculation dans le cas de l'hypertension

Chapitre 2

Signaux physiologiques étudiés

Sommaire

2.1 Variabilité du rythme cardiaque	35
2.2 Pression artérielle	40
2.3 Signal d'impédance bioélectrique pour l'étude de la macrocirculation	44
2.4 Signal de perfusion pour l'étude de la microcirculation cutanée	47

Les variables physiologiques, telles que la fréquence cardiaque et la pression artérielle, présentent des fluctuations (ou variations) temporelles. Ces fluctuations, appelées rythmiques ou spontanées, ne sont pas aléatoires mais résultent de l'interaction de plusieurs mécanismes de contrôle qui font intervenir, entre autres, le système nerveux, la respiration, les hormones, la vasomotion, et qui régulent en permanence le SCV afin de maintenir l'homéostasie.

Ces fluctuations spontanées contiennent des informations qui peuvent être utiles à la compréhension des mécanismes de régulation du SCV. Des travaux ont, par exemple, montré que l'analyse des variations de la fréquence cardiaque permet d'évaluer le contrôle du système nerveux autonome et ainsi de détecter des dysfonctionnements [28, 29, 30].

En outre, les fluctuations des variables physiologiques peuvent résulter de l'action de mécanismes de régulation "centraux" comme l'activité cardiaque mais aussi de mécanismes de régulation "locaux" tels que la vasomotion des artérioles.

L'un des objectifs de la thèse étant de contribuer à l'appréhension du SCV par l'analyse de signaux, nous allons étudier les fluctuations présentes dans des signaux issus de trois composantes du SCV - le cœur (avec le signal de variabilité de la fréquence cardiaque), la macrocirculation (avec le signal d'impédance bioélectrique) et la microcirculation (avec le signal de fluxmétrie laser Doppler cutané). Le but est d'apporter des informations nouvelles relatives aux mécanismes qui contrôlent les activités respectives de ces systèmes. Nous allons, par ailleurs, également analyser les fluctuations présentes dans le signal de pression artérielle.

Les mécanismes de contrôle peuvent se distinguer par leur “temps de réponse” : certains agissent en quelques secondes comme le système nerveux alors que d’autres agissent en quelques minutes ou quelques heures comme les hormones et la vasomotricité, ou à plus long terme comme les reins (diurèse).

Les signaux que nous avons acquis ayant été enregistrés sur quelques minutes, l’analyse de leurs fluctuations permet uniquement d’évaluer des mécanismes de régulation à “court terme” et certains mécanismes de régulation à “moyen terme” comme la vasomotricité.

2.1 Variabilité du rythme cardiaque

Le signal de variabilité du rythme cardiaque (VRC) représente l'évolution temporelle de la fréquence cardiaque (FC). Il est obtenu à partir de l'extraction des intervalles de temps entre les pics R du signal ECG.

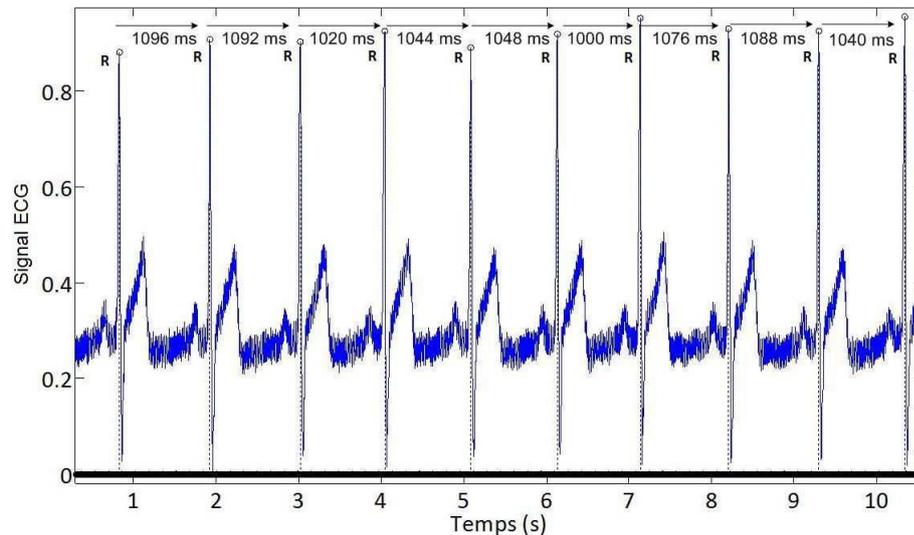


FIGURE 2.1 – Extraction des intervalles RR du signal ECG

La FC est en permanence modulée par les mécanismes de contrôle qui induisent des variations au niveau des intervalles RR sur chaque battement cardiaque (Figure 2.1). Ces variations résultent principalement de l'activité du système nerveux autonome (SNA). En les analysant, il est ainsi possible d'évaluer le contrôle de l'activité cardiaque par le SNA.

Système nerveux

Le système nerveux est organisé en deux systèmes : le *système nerveux central* (SNC) qui comprend la moelle épinière et l'encéphale, et le *système nerveux périphérique* (SNP) qui comprend les nerfs et ganglions par où circule l'information entre le SNC et le reste de l'organisme [11] (Figure 2.2).

Le SNP est lui-même divisé en deux voies : une *voie afférente* (composante sensorielle - récepteurs de la peau, des muscles, des viscères) qui transmet les informations au SNC sur les milieux extérieur et intérieur et une *voie efférente* (composante motrice) qui permet au SNC de transmettre ses instructions aux organes effecteurs (muscle cardiaque, muscles lisses, glandes, muscles squelettiques, Figure 2.2).

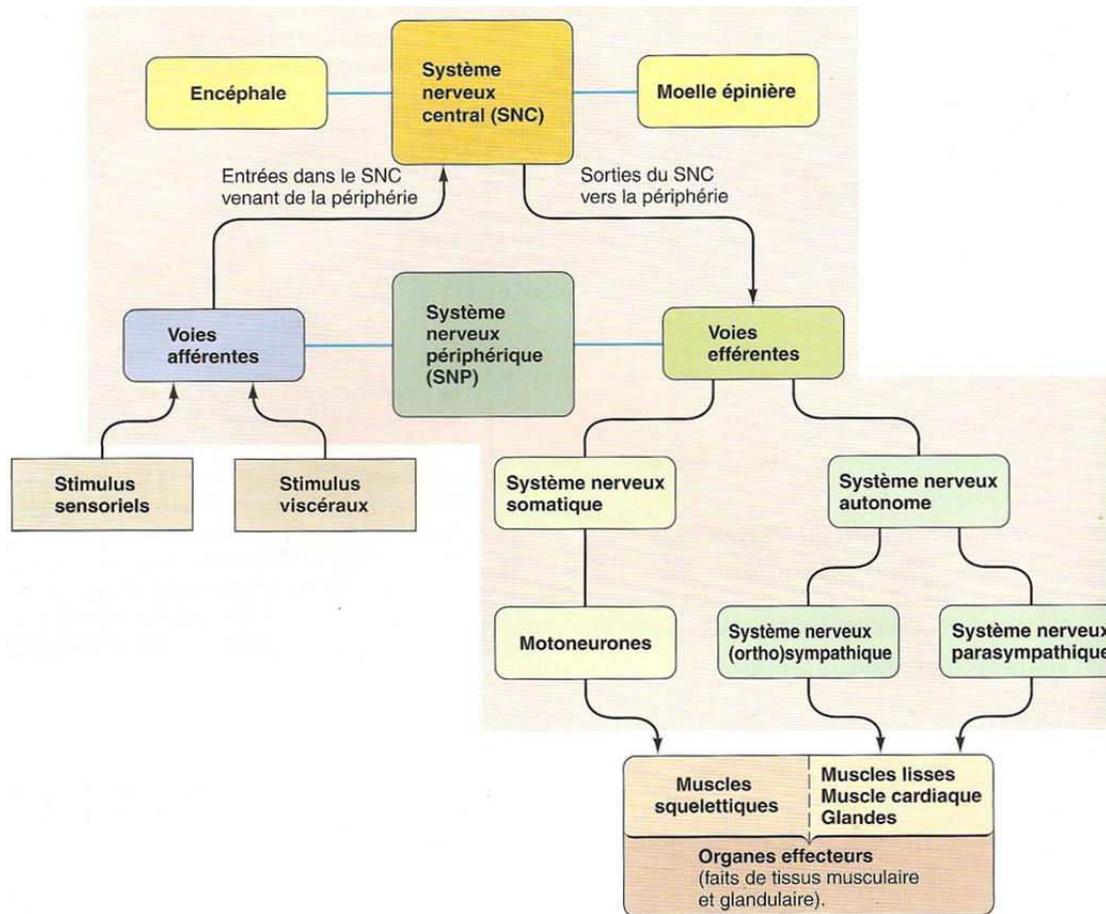


FIGURE 2.2 – Organisation du système nerveux qui est composé du système nerveux central (SNC) et du système nerveux périphérique (SNP). Ce dernier (i.e. le SNP) est lui-même divisé en deux systèmes : les systèmes nerveux somatique et autonome. Les systèmes nerveux sympathique et parasympathique composent le système nerveux autonome. Tiré de [11]

Les voies efférentes du SNP sont formées du *système somatique* et du *système nerveux autonome ou végétatif* (SNA, Figure 2.2).

Le système nerveux somatique permet le contrôle des activités motrices comme par exemple le maintien de la posture et de l'équilibre ou la marche [31]. Il est formé de motoneurones dont les axones relient directement le SNC aux muscles squelettiques qu'ils innervent (Figure 2.3). La terminaison de ces motoneurones permet de libérer un neurotransmetteur (l'acétylcholine) qui déclenche la contraction des fibres musculaires et permet ainsi, par exemple, de plier le bras [11]. Les motoneurones ont un rôle excitateur. Lorsqu'ils cessent de stimuler le muscle, ce dernier se relâche. Le système nerveux autonome comprend, quand à lui, un *système sympathique* et un *système parasympathique* (ou vagal) (Figure 2.3). Le système sympathique déclenche un ensemble de réponses qui préparent l'organisme à une activité physique intense en cas de situation stressante ou menaçante [11].

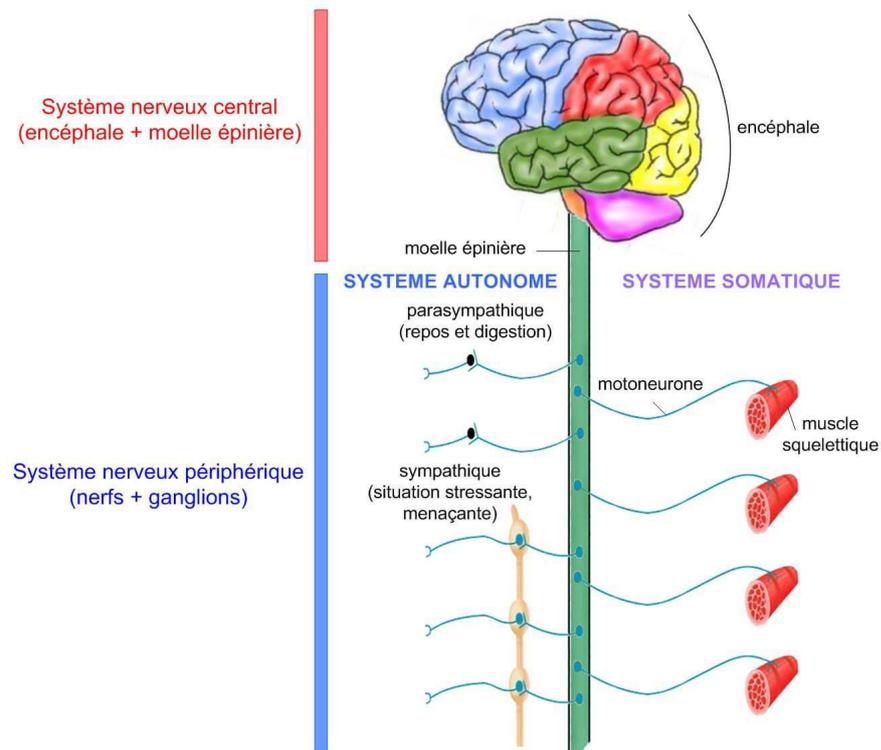


FIGURE 2.3 – Systèmes nerveux central et périphérique

Selon la célèbre expression de Walter Cannon (1871-1945), le système sympathique a pour rôle de préparer les individus à “se battre ou à fuir” [31]. Son organisation est dite à deux neurones : le premier neurone, appelé neurone préganglionnaire, a son corps cellulaire dans la moelle épinière. Il fait synapse avec le deuxième neurone, appelé postganglionnaire, dont le corps cellulaire est localisé dans un ganglion qui se trouve dans l’une des deux chaînes sympathiques qui longent de part et d’autre la colonne vertébrale (Figure 2.3). Les prolongements des neurones préganglionnaires sont courts car ils innervent les ganglions localisés à proximité de la chaîne sympathique. À l’inverse, les prolongements des neurones postganglionnaires sont longs pour pouvoir innervier les organes. De nombreux organes sont stimulés par le système sympathique. Au niveau du système cardiovasculaire, la stimulation du système sympathique induit une constriction des vaisseaux sanguins périphériques (artérioles) ainsi qu’une augmentation de la fréquence et de la force des contractions du cœur.

Le système parasympathique est, lui, stimulé lors des périodes de repos et de digestion [11]. Comme pour le système sympathique, il a une organisation à deux neurones. Bien que la plupart des organes reçoivent une innervation sympathique et parasympathique, la majorité des vaisseaux sanguins n’ont pas d’innervation parasympathique.

En outre, l'activité du système parasympathique est antagoniste à celle du système sympathique. Ainsi, lorsque l'un est excitateur, l'autre est inhibiteur. C'est ce que nous appelons la balance sympathovagale. Si l'activité parasympathique augmente, l'activité sympathique diminue en parallèle, ce qui entraîne un ralentissement du rythme cardiaque. Si l'activité sympathique augmente, celle du système parasympathique diminue et le rythme cardiaque est alors accéléré.

Applications cliniques de la VRC

Les activités des systèmes sympathique et parasympathique peuvent être quantifiées en analysant les signaux de VRC à l'aide de différentes méthodes du traitement du signal [32] dont trois d'entre elles (analyse spectrale, formalisme multifractal et entropie multi-échelle) seront présentées dans le chapitre 3.

Grâce à l'analyse spectrale, l'étude du signal de VRC a pris de l'importance dans les années 1980. Du fait de ses nombreuses applications, la dynamique (i.e. l'évolution temporelle) du signal de VRC est l'une des plus largement étudiées en physiologie humaine. Des études ont notamment montré que la VRC est un *facteur prédictif* de mortalité suite à un infarctus du myocarde [29, 33, 34]. Des travaux ont également prouvé que la VRC est un *outil pronostique* de survie dans le cas d'une insuffisance cardiaque secondaire à une cardiopathie dilatée [35, 36]. En outre, le développement d'une neuropathie (affection du système nerveux qui est une complication fréquente du diabète) [37] peut être prévenu grâce à la détection d'une diminution de la VRC (le signal de VRC devient plus régulier) chez les sujets diabétiques [28, 38, 39]. D'autre part, l'étude de la VRC peut permettre de mettre en évidence une altération du système nerveux chez les sujets hypertendus [30, 40, 41]. Elle a, par ailleurs, également montré son utilité en pédiatrie, au cours d'anesthésie ou encore pour des tests de médicaments (bétabloquants) ou du monitoring [37, 42].

Obtention des signaux de VRC

Les signaux ECG présentés dans ce mémoire ont été enregistrés à l'aide de l'appareil Physioflow (PF-05 Lab1, Manatec, France). Sur cet instrument, deux électrodes sont utilisées pour acquérir les signaux ECG. Cela est inférieur au nombre usuel de dérivations (12 dérivations par convention) mais suffisant pour extraire les intervalles RR. Notre choix s'est porté sur cet appareil car il est plus simple d'utilisation et plus rapide à mettre oeuvre qu'un électrocardiographe standard avec 12 dérivations. Il permet, par ailleurs, l'appréhension du système macrocirculatoire grâce à l'enregistrement du signal d'impédance bioélectrique.

Les pics R ont été détectés sur les signaux ECG à l'aide d'un algorithme développé sous Matlab. Cet algorithme a été repris de [43] et adapté à nos signaux.

La première étape de l'algorithme consiste à retirer les composantes basses fréquences des signaux ECG afin de stabiliser la ligne de base. La deuxième étape consiste à translater, dans le domaine temporel, une fenêtre de taille fixe (taille définie par défaut) le long du signal filtré. Nous avons adapté la taille de cette fenêtre à nos signaux. Dans chacune de ces fenêtres, l'amplitude maximale du signal est détectée. Lorsque la fenêtre arrive au bout du signal ECG, les maxima ayant une valeur inférieure à un seuil déterminé, seuil que nous avons ajusté, sont supprimés. Une seconde translation de la fenêtre, dont la taille a été affinée suite à la détection des pics R, est ensuite effectuée afin de détecter des pics R qui n'auraient pas été identifiés lors de la première translation, ce qui permet d'assurer une détection de bonne qualité.

Une fois l'exécution de cet algorithme terminée, la détection des pics R a été contrôlée visuellement et corrigée en cas d'oubli d'un pic R ou de détection d'un "faux" pic R.

Un exemple de signal de VRC est présenté sur la Figure 2.4.

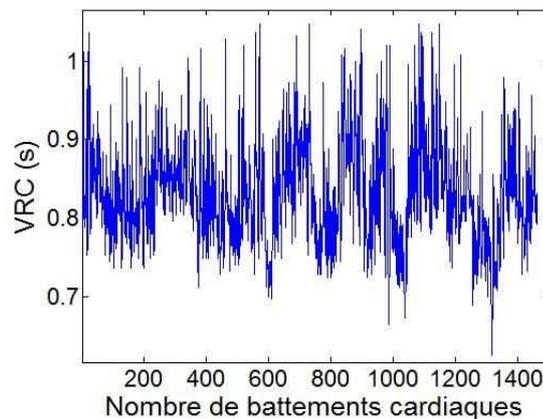


FIGURE 2.4 – Exemple de signal de VRC

2.2 Pression artérielle

La pression artérielle, dont les deux facteurs déterminants sont le débit cardiaque et les résistances périphériques totales, est en permanence régulée par des mécanismes de contrôle faisant intervenir, entre autres, le SNA. Afin d'assurer cette régulation, la pression artérielle est continuellement surveillée par les barorécepteurs dont les mécanismes d'action sont rapides. Ils permettent ainsi une régulation à court-terme de la PA.

Barorécepteurs

Les barorécepteurs sont des récepteurs sensibles à la tension exercée sur la paroi des gros vaisseaux sanguins (notamment l'aorte et la carotide). Ils envoient en permanence des influx nerveux (via les nerfs afférents du système nerveux périphérique) au centre cardiovasculaire bulbaire (Figure 2.5). Ce centre cardiovasculaire bulbaire est un des centres vitaux (dont font également partie les systèmes respiratoire et digestif) qui se trouve dans le bulbe rachidien (composant du système nerveux central). Il permet de transmettre des influx nerveux vers le système nerveux autonome et ainsi de contrôler des fonctions physiologiques telles que les battements cardiaques et la circulation sanguine.

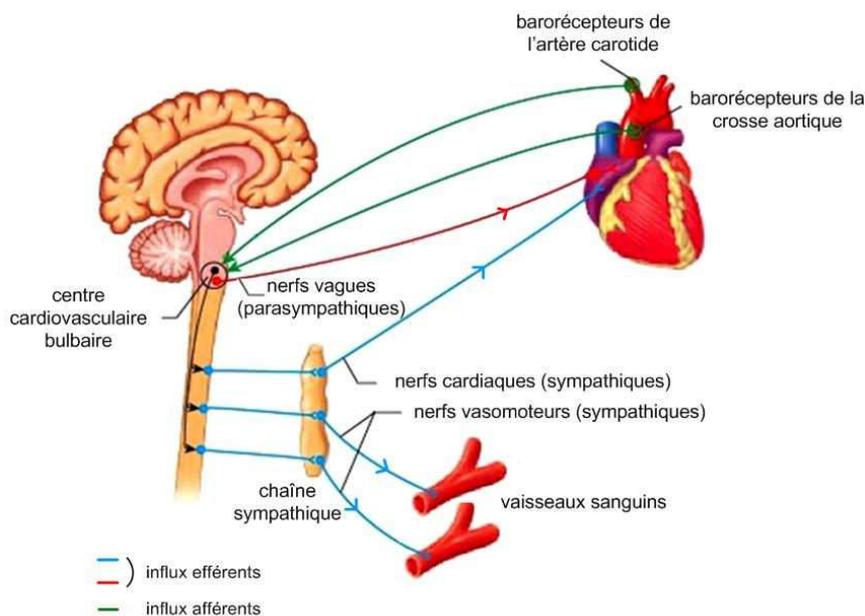


FIGURE 2.5 – Centre cardiovasculaire du bulbe rachidien. Repris de [44]

Lorsque la pression diminue (diminution de la tension pariétale), les barorécepteurs envoient des influx nerveux plus lents (i.e. moins fréquents) vers le centre cardiovasculaire bulbaire. Ce dernier stimule le système sympathique qui agit sur le cœur et les fibres musculaires lisses de la paroi des artérioles. En réponse à la stimulation sympathique, le cœur augmente sa fréquence cardiaque et sa force de contraction, ce qui induit une augmentation du débit cardiaque. Les artérioles réagissent, quant à elles, par une vasoconstriction, ce qui engendre l'accroissement des résistances périphériques [11]. L'augmentation combinée du débit cardiaque et des résistances périphériques permet, au final, d'augmenter la pression artérielle (Figure 2.6).

A l'inverse, lorsque la pression augmente (augmentation de la tension pariétale), les barorécepteurs envoient des influx nerveux plus rapides (i.e. plus fréquents) au centre cardiovasculaire bulbaire [11]. Ce dernier stimule alors l'activité parasympathique. En réponse, le cœur diminue sa fréquence cardiaque et sa force de contraction, ce qui entraîne une diminution du débit cardiaque. En parallèle, l'activité sympathique induit une vasodilatation des artérioles et donc une diminution des résistances périphériques. La diminution combinée du débit cardiaque et des résistances périphériques permet, au final, de diminuer la pression artérielle (Figure 2.6).

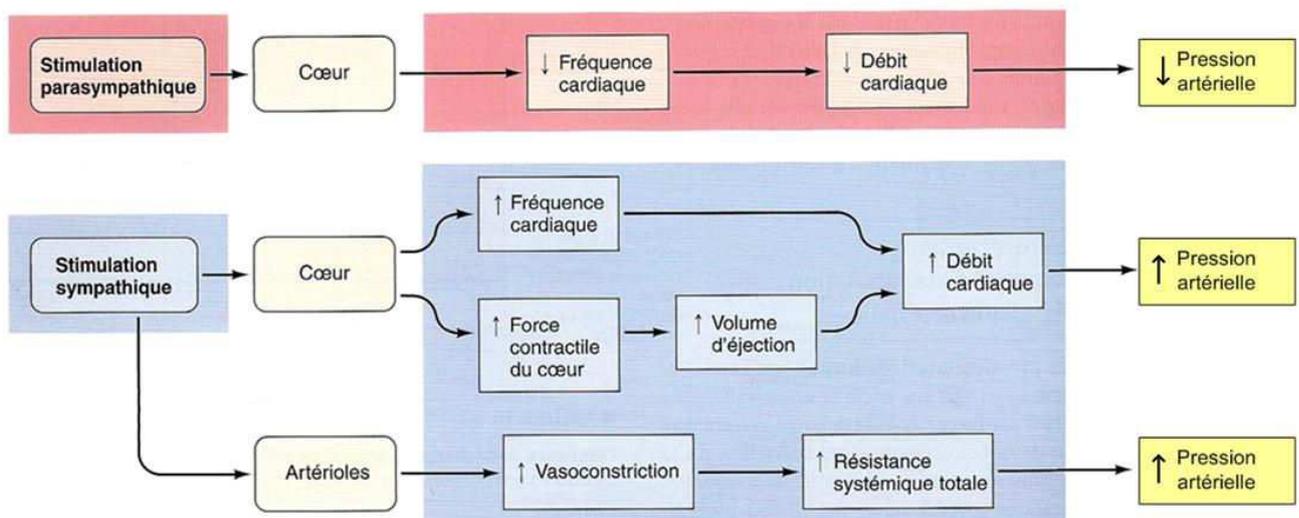


FIGURE 2.6 – Schéma général de la régulation de la pression artérielle par le SNA. Repris de [11]

Il existe d'autres facteurs extrinsèques que les facteurs nerveux pour la régulation de la pression artérielle. Il s'agit des facteurs hormonaux.

La pression artérielle peut, par ailleurs, être régulée par l'action de facteurs locaux qui participent au contrôle des résistances périphériques. Ces facteurs, qui influent sur le rayon des artérioles, sont [11] :

- des facteurs chimiques comme :
 - des modifications métaboliques telles que la diminution de la concentration locale de O_2 qui induit une vasodilatation ;
 - des médiateurs chimiques tels que le monoxyde d'azote et l'histamine ;
- des facteurs physiques comme :
 - l'application locale de chaud (vasodilatation) ou de froid (vasoconstriction) ;
 - la réponse myogène du vaisseau à son étirement. Lorsque le débit sanguin diminue dans une artériole, cette dernière est moins étirée ce qui induit un relâchement du muscle lisse et donc une vasodilatation (diminution du tonus myogène). Inversement, lorsque le débit sanguin augmente dans l'artériole, le tonus myogène augmente (vasoconstriction).

Applications cliniques de la variabilité de la PA

L'étude de la variabilité de la PA a été limitée au départ du fait qu'elle imposait des mesures invasives. La conception d'appareils tels que le Finapres (Ohmeda, USA) et le Finometer (Finapres Medical Systems, Pays-Bas) a, par la suite, permis l'enregistrement non-invasif de la PA. L'étude de la PA s'est alors développée apportant des informations utiles au diagnostic, à la prévention et au suivi de pathologies telles que l'hypertension ou l'altération du SNA (par exemple chez les diabétiques) [37, 45].

Dans le chapitre 1, nous avons vu que la PA oscille, sur un cycle cardiaque, entre une valeur maximale, correspondant à la pression systolique (PAS), et une valeur minimale, correspondant à la pression diastolique (PAD). La PAS et la PAD n'ont pas les mêmes déterminants.

La PAS dépend :

- du volume d'éjection systolique ;
- de la compliance des grosses artères ;
- des ondes de réflexion ;
- de la vitesse d'éjection.

La PAD dépend :

- en grande partie des résistances périphériques ;
- du volume télédiastolique ;
- de la fréquence cardiaque ;
- de la compliance des grosses artères.

La PAS et la PAD sont toutes deux des facteurs de risque cardiovasculaire, même si la PAS est un facteur plus puissant que la PAD. Nous avons fait le choix d'étudier la variabilité de ceux deux pressions afin de recueillir davantage d'informations sur les mécanismes de régulation de la PA.

Obtention des signaux de variabilité de la PAS et de la PAD

Tous les signaux de pression présentés dans ce mémoire ont été enregistrés au doigt à l'aide d'un appareil Finapres (Ohmeda, USA). Les pressions systolique et diastolique ont été détectées à l'aide de l'algorithme utilisé pour la détection des pics R de l'ECG en l'adaptant aux signaux de pression (ajustement du seuil et ajout de la détection des minima qui correspondent à la pression diastolique) (Figures 2.7 et 2.8).

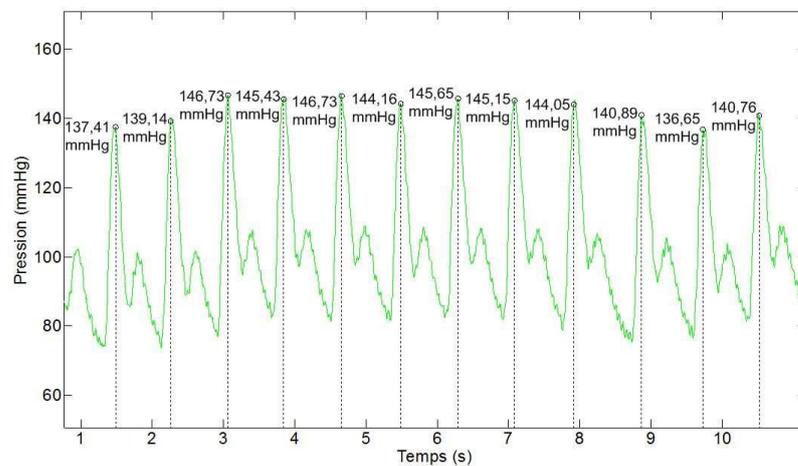


FIGURE 2.7 – Variabilité de la PAS

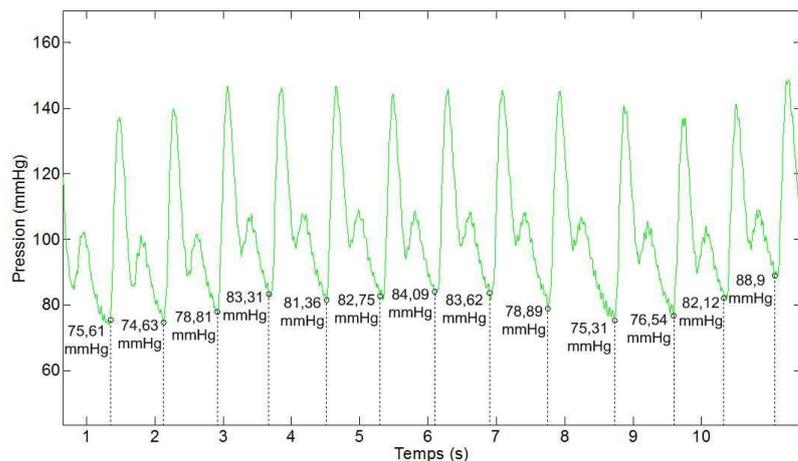


FIGURE 2.8 – Variabilité de la PAD

2.3 Signal d'impédance bioélectrique pour l'étude de la macrocirculation

La technique d'impédance bioélectrique permet de mesurer la variation d'impédance (ΔZ) des tissus biologiques, c'est-à-dire l'opposition de ces tissus au passage d'un courant alternatif sinusoïdal. Appliquée au niveau du thorax, elle permet d'estimer le volume d'éjection systolique (VES). Le principal conducteur dans le thorax est le sang car il est riche en ions [46]. Par conséquent, le courant électrique emprunte surtout les gros vaisseaux médiastinaux comme l'aorte [47]. Les variations de volume sanguin dans ces vaisseaux entraînent des variations d'impédance que Kubicek [48] proposa d'utiliser, en 1966, afin d'estimer le volume d'éjection systolique :

$$VES = \rho T_{EVG} \frac{l^2}{Z_0^2} \left| \frac{d\Delta Z}{dt} \right|_{max}, \quad (2.1)$$

où ρ est la masse volumique du sang, T_{EVG} le temps d'éjection ventriculaire gauche, l la hauteur du thorax (cm), Z_0 l'impédance absolue au thorax et $d\Delta Z/dt_{max}$ le maximum de la dérivée du signal d'impédance par rapport au temps. En multipliant le volume d'éjection systolique par la fréquence cardiaque FC il est possible d'en déduire le débit cardiaque Q_c ($Q_c = VES \times FC$). De nombreux impédancemètres, conçus pour mesurer le débit cardiaque, intègrent ainsi cette équation dans leurs modules de calcul à laquelle ont été ajoutés des facteurs correctifs obtenus à partir d'études sur des populations de patient et sujets sains variées. C'est le cas de l'appareil Physioflow (PF-05 Lab1, Manatec, France) que nous avons utilisé.

Pour mesurer l'impédance bioélectrique, le Physioflow utilise la méthode dite à 4 électrodes (Figure 2.9) : le courant alternatif sinusoïdal de faible intensité I_s (3 mA crête à crête) et de haute fréquence (75 kHz) est injecté à travers une première paire d'électrodes (1 et 4). La seconde paire (2 et 3), montée en dérivation, permet de récupérer la différence de potentiel électrique (voltmètre - tension V_M) aux bornes de l'impédance à mesurer Z_x (Figure 2.9) [46]. Le courant aux bornes du voltmètre étant négligeable, la tension V_M mesurée par ce dernier est équivalente à la tension aux bornes de l'impédance Z_x . Connaissant le courant injecté I_s , il est alors possible d'en déduire l'impédance Z_x via la loi d'Ohm ($Z_x = \frac{V_M}{I_s}$). Plus le milieu est conducteur, plus la valeur de l'impédance est faible [49]. Comme nous l'avons vu, ce ne sont pas les variations d'impédance mais plutôt leur dérivée première qui est utilisée pour calculer le volume d'éjection systolique. C'est donc, cette dérivée que nous analyserons et que nous appellerons par la suite signal d'impédance bioélectrique (BI).

On note sur la Figure 2.10 un décalage temporel entre le pic R de l'ECG et l'amplitude maximale du signal BI. Ce décalage correspond au temps nécessaire à l'onde de pouls pour se propager du cœur jusque dans l'aorte descendante. Il est, d'autre part, relié aux propriétés élastiques de l'artère. Plus l'artère est rigide, plus l'écart temporel entre le pic R de l'ECG et l'amplitude maximale du signal BI est court [46]. Le signal BI est donc un signal composite comprenant la propagation de l'onde de pouls dans l'aorte et les propriétés élastiques de la paroi aortique. Notre équipe de recherche a montré qu'il est possible d'extraire, à partir du signal BI, des indices évaluant la rigidité artérielle [46, 50, 51, 52]. Le signal BI est ainsi bien représentatif de la macrocirculation.

2.4 Signal de perfusion pour l'étude de la microcirculation cutanée

Evaluation de la microcirculation

En 1628, grâce à ses observations et expériences, William Harvey comprit que la circulation du sang chez l'Homme s'effectue dans un circuit fermé : "Je dis qu'alors évidemment le sang circule, qu'il est chassé du cœur aux extrémités, et qu'il revient des extrémités au cœur, et ainsi de suite, accomplissant ainsi un mouvement circulaire" [53]. Il ne put cependant pas mettre en évidence la communication entre artères et veines bien qu'il en postula l'existence : "Il y a ou des anastomoses entre ces vaisseaux ou des porosités dans les tissus qui permettent le passage du sang" des artères dans les veines [53]. Ce n'est qu'avec l'arrivée du microscope que Marcello Malpighi, en 1661, pu observer les capillaires pour la première fois [54].

Les vaisseaux sanguins de la microcirculation (artérioles et capillaires) peuvent être étudiés à l'aide de différentes techniques [55] telles que la photoplethysmographie (mesure du flux sanguin) [56], la thermographie (mesure de température) [57], la capillaroscopie (techniques d'imagerie) [58, 59] et la spectroscopie proche-infrarouge (mesure de l'oxygénation microvasculaire) [60]. Parmi elles, la fluxmétrie laser Doppler (FLD) présente l'avantage d'être une méthode bien établie, utilisée depuis plus de 40 ans, simple à mettre en œuvre, peu coûteuse et applicable sur un grand nombre de tissus [61, 62, 63]. Cette technique permet d'enregistrer en continu le flux microvasculaire et peut être utilisée de manière invasive afin d'étudier la perfusion des organes comme les reins, les intestins, le cerveau, le cœur mais aussi de manière *non-invasive* [64, 65, 66, 67]. De nombreuses études cliniques se sont ainsi servies de cet outil comme aide au diagnostic de pathologies vasculaires (diabète, hypertension, artériopathie oblitérante des membres inférieurs) [12, 68, 69].

Principe de la fluxmétrie laser Doppler

La fluxmétrie laser Doppler repose sur l'interaction entre une lumière laser (i.e. une onde électromagnétique) et les tissus. Une fibre optique intégrée à la sonde laser Doppler transporte un faisceau monochromatique (les photons ont tous la même longueur d'onde λ_0) qui pénètre dans les tissus [61, 62].

Certains photons de ce faisceau sont absorbés, d'autres subissent de multiples diffusions en heurtant soit des zones statiques comme les amas de cellules, soit des particules en mouvement (principalement les globules rouges). Lorsqu'un photon rencontre une particule en mouvement, sa fréquence subit un décalage Doppler (décalage de fréquence) (Figure 2.11).

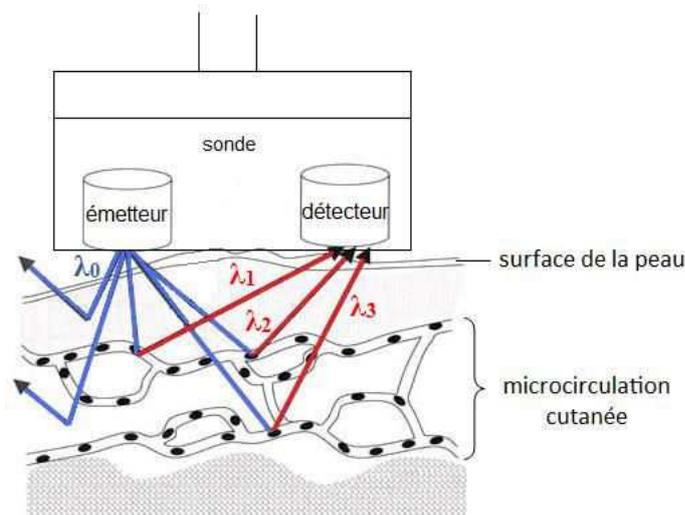


FIGURE 2.11 – Principe de la fluxmétrie laser Doppler. Ceci est une représentation : les photons ne se propagent pas en ligne droite dans les tissus

La fréquence du photon est alors modifiée en fonction de la vitesse de la particule en mouvement, de sa direction en heurtant cet objet, et de la direction dans laquelle il est diffusé (Figure 2.12) [63].

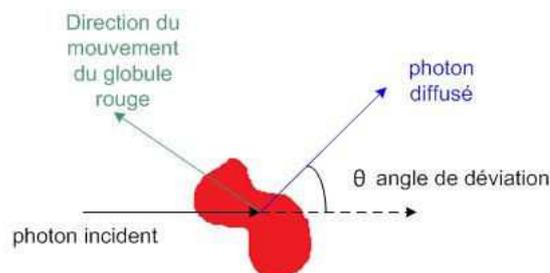


FIGURE 2.12 – Effet Doppler lorsqu'un photon rencontre un globule rouge

Une partie des photons sont rétrodiffusés vers le photo-détecteur. Le mixage optique de ces photons rétrodiffusés (mélange des photons ayant subi un décalage de fréquence avec ceux n'en ayant pas subi) donne naissance à un photo-courant. Le spectre de puissance $P(\omega)$ de ce photocourant est lié aux propriétés des cellules sanguines présentes dans le volume illuminé. La concentration des cellules sanguines en mouvement (CCSM) est, en effet, proportionnelle à l'intégrale du spectre de puissance $P(\omega)$:

$$CCSM \propto \int_0^{\infty} P(\omega) d\omega. \quad (2.2)$$

En outre, l'intégrale du spectre de puissance $P(\omega)$ pondéré par la fréquence ω est proportionnel à ce que nous appelons la perfusion $Perf$:

$$Perf \propto \int_0^{\infty} \omega P(\omega) d\omega. \quad (2.3)$$

Lorsque la concentration en globules rouges est faible, la perfusion $Perf$ (i.e. le signal issu de l'acquisition par la technique FLD) est proportionnelle à la concentration des globules rouges (C_{GR}) multipliée par leur vitesse moyenne ($\langle v_{GR} \rangle$) :

$$Perf \propto C_{GR} \times \langle v_{GR} \rangle. \quad (2.4)$$

où la vitesse moyenne des globules rouges circulant dans le tissu illuminé est estimée à partir du décalage de fréquence entre la lumière rétrodiffusée et la lumière émise.

La fluxmétrie laser Doppler ne permet pas d'avoir une mesure absolue (c'est à dire en $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ g}$ de tissu) du flux microvasculaire. La perfusion est donc exprimée en unité de perfusion (Perfusion Unit, PU). Par ailleurs, de par son manque de standardisation, la fluxmétrie laser Doppler ne permet pas de comparer directement les perfusions enregistrées dans différents organes. Son évaluation est ainsi souvent basée sur les réponses physiologiques des tissus à divers stimuli qui sont, par exemple, la iontophorèse, l'hyperémie réactionnelle ou l'application locale de chaud ou de froid [55, 70].

Ces stimuli ne sont cependant pas adaptés pour notre étude. En effet, ils induisent uniquement des changements locaux qui n'ont pas d'impact significatif sur l'ensemble du SCV. Or, dans le cadre de cette thèse, nous nous intéressons au couplage macrocirculation-microcirculation. La stimulation doit donc induire des modifications au niveau de ces deux systèmes. Pour cette raison, nous avons opté pour deux perturbations physiologiques qui sont : l'administration d'un vasodilatateur (la nitroglycérine (NTG) aussi appelée trinitrine) et le changement de position (passage de la position couchée à la position debout).

La NTG est notamment utilisée pour soulager les angines de poitrine. Elle stimule la vasodilatation des vaisseaux périphériques ce qui permet de diminuer la pression artérielle. La NTG peut être administrée par voie invasive, orale ou sous forme de patch. Pour notre étude, elle a été absorbée par voie sublinguale (orale) à l'aide d'un spray. Sous cette forme, son action est rapide avec un effet maximum au bout de 3 minutes environ après administration.

Le changement de position (position couchée à debout) a, quant à lui, été réalisé à l'aide d'une table automatisée qui permet de standardiser le protocole. Le passage à la position debout (inclinaison de 70° dans notre étude) induit une augmentation de la fréquence cardiaque ainsi qu'une vasoconstriction au niveau des membres inférieurs (jambes) ce qui augmente la pression artérielle.

Les mesures du flux microvasculaire présentées dans ce mémoire ayant été réalisées sur la peau, tissu facilement accessible, une attention particulière est portée à la structure de la microcirculation dans ce tissu.

Structure de la microcirculation cutanée

La peau, enveloppe de faible épaisseur (0,5 à 4 mm), est l'organe le plus lourd (4,5 à 5 kg) et le plus étendu (environ 2 m²) du corps humain [71]. Elle est constituée de deux couches superposées (Figure 2.13) :

- l'**épiderme**, couche la plus superficielle, constitue une fine barrière protectrice empêchant la perte d'eau excessive et permettant la conservation des fluides vitaux à l'intérieur de l'organisme. Cette couche, imperméable à l'air et quasi-imperméable à l'eau, s'oppose également à l'entrée de particules étrangères dans l'organisme [11]. Certaines substances liposolubles peuvent, toutefois, pénétrer à travers la peau permettant ainsi l'administration de médicament (par patch) [11] et la diffusion à travers la peau du principe actif des produits cosmétiques. L'épiderme n'est pas vascularisé. Ses cellules sont approvisionnées par diffusion à travers le liquide interstitiel depuis les vaisseaux sanguins du derme ;
- le **derme**, couche interne, résistante (grâce aux fibres de collagène), élastique (grâce aux fibres d'élastine) et épaisse, est riche en vaisseaux sanguins et terminaisons nerveuses qui permettent la perception du toucher (pression), de la douleur, de la température. Le derme contient également des glandes sébacées (sécrétion de sébum qui lubrifie la peau et la rend imperméable à l'eau) et sudoripares (sécrétion de sueur pour refroidir la peau).

La peau est reliée aux tissus sous-jacents par l'hypoderme. Ce tissu sous-cutané est riche en vaisseaux sanguins et cellules adipeuses (grasses) qui servent de protection contre les chocs exercés sur la peau ainsi que d'isolant évitant les déperditions de chaleur [72].

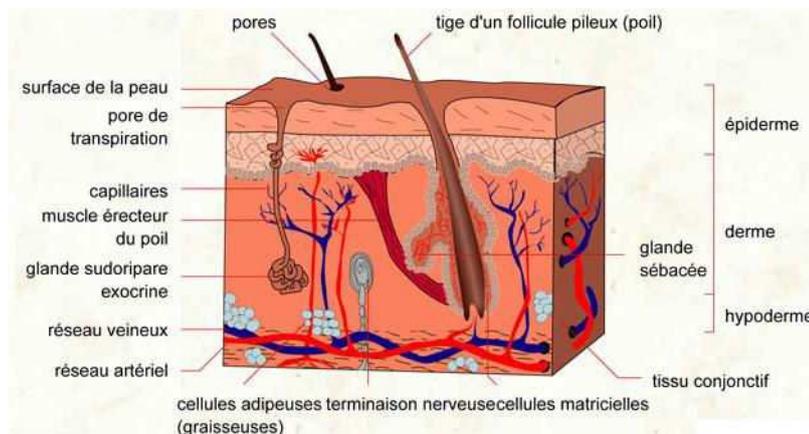


FIGURE 2.13 – Représentation schématique de la peau [71]

Acquisition des signaux de FLD

Un système Periflux 5010 (Perimed, Suède) équipé de sondes PF408 a été utilisé pour tous les enregistrements des signaux de FLD présentés dans ce mémoire. Les signaux ont été récupérés sur ordinateur via un convertisseur analogique-numérique (Biopac System).

Le faisceau laser, émis par la sonde, a une longueur d'onde de 780 nm, longueur d'onde la plus utilisée actuellement, qui permet d'obtenir une bonne pénétration dans la peau ainsi qu'une dépendance réduite à la couleur de cette dernière [73].

La FLD présente une faible résolution spatiale (le volume exploré est de l'ordre de 1 mm^3) et les mesures sont peu reproductibles du fait de la répartition hétérogène de la microcirculation cutanée [74]. Cette technique présente, cependant, une bonne résolution temporelle [63].

Le moniteur laser Doppler étant sensible aux mouvements, le contact entre la sonde et la peau fut maintenu par de l'adhésif double face afin de limiter les artefacts dans nos signaux. Il a également été demandé aux sujets de rester le plus immobile possible durant les enregistrements. Par ailleurs, les variations de température ambiante pouvant influencer la microcirculation cutanée, la température fut régulée et maintenue constante durant la durée des acquisitions.

Un exemple de signal de FLD est représenté sur la Figure 2.14.

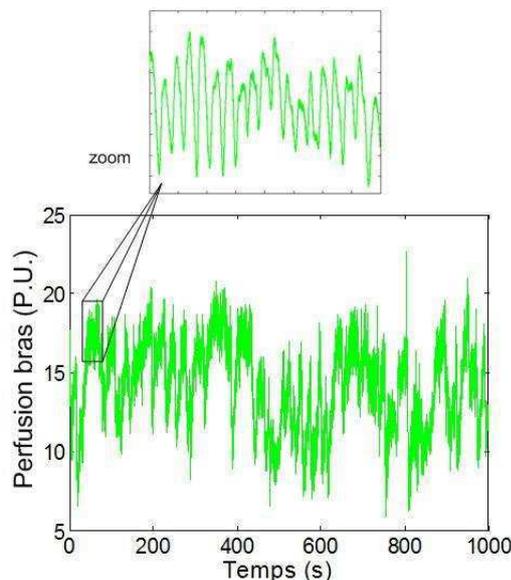


FIGURE 2.14 – Exemple de signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré au niveau de l'avant-bras d'un sujet sain

Chapitre 3

Analyse et traitement des signaux enregistrés

Sommaire

3.1 Outils d'analyse	53
3.1.1 Analyse spectrale : transformée de Fourier	54
3.1.2 Notion de fractals	61
3.1.3 Formalisme multifractal	63
3.1.4 Analyse par entropie multi-échelle	68
3.1.5 Tests statistiques	74
3.2 Mise en œuvre des outils d'analyse	75
3.2.1 Cas de l'administration de nitroglycérine (glycérine trinitrate)	75
3.2.2 Cas du tilt positif	93
3.3 Conclusion du chapitre	108

Afin de pouvoir caractériser et quantifier la dynamique des signaux issus du cœur, de la macro-circulation et de la microcirculation, avant et après deux perturbations qui sont ici l'administration d'un vasodilatateur et le changement de position, nous avons utilisé trois concepts de traitement du signal : l'analyse spectrale, le formalisme multifractal et l'entropie multi-échelle qui sont présentées ci-dessous. Nous avons, par ailleurs, recherché l'existence de relations entre les réponses aux perturbations de ces trois sous-systèmes afin de voir si des interactions pouvaient être mises en évidence.

3.1 Outils d'analyse

La représentation temporelle d'un signal peut ne pas être suffisante pour répondre à certaines problématiques, par exemple pour différencier un sujet sain d'un sujet pathologique. Il peut alors être intéressant de représenter le signal à étudier dans le domaine fréquentiel afin d'en extraire des informations supplémentaires. Nous avons ainsi appliqué la transformée de Fourier à nos signaux dans le but d'acquérir de nouvelles informations contribuant à l'appréhension du SCV [75].

3.1.1 Analyse spectrale : transformée de Fourier

Selon Joseph Fourier (1768-1830), un signal périodique est la somme pondérée de plusieurs ondes sinusoïdales oscillant à différentes fréquences. La décomposition de ce signal en série de Fourier permet d'observer le "poids" des différentes composantes fréquentielles contenues dans ce signal [75]. Cette décomposition permet, cependant, uniquement d'analyser des phénomènes périodiques. Pour les phénomènes non-périodiques, nous avons recours à la transformée de Fourier qui est une généralisation de la décomposition en série de Fourier.

Transformée de Fourier

L'action de la transformée de Fourier (TF) consiste à changer de base (base temporelle vers base fréquentielle). Elle peut ainsi s'envisager comme la projection (i.e. le produit scalaire) d'un signal $x(t)$ sur une base continue de fonctions exponentielles complexes ($e^{2i\pi ft}$ avec $f \in \Re$ la fréquence). La transformée de Fourier $X(f)$ d'un signal $x(t)$ peut donc être définie par :

$$X(f) = \langle x(t), e^{2i\pi ft} \rangle, \quad (3.1)$$

où $\langle \rangle$ représente le produit scalaire.

Ce qui est équivalent à

$$X(f) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t)e^{-2i\pi ft} dt. \quad (3.2)$$

En outre, de par la dualité temps-fréquence, le signal d'origine $x(t)$ peut être retrouvé à partir de la transformée de Fourier inverse :

$$x(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} X(f)e^{2i\pi ft} df. \quad (3.3)$$

Les signaux physiologiques que nous enregistrons étant des signaux numériques, nous possédons la valeur du signal aux instants $0, T, 2T, \dots$ où T correspond à la période d'échantillonnage. De ce fait, la transformée de Fourier ne s'applique pas telle quelle. Il faut l'exprimer dans le domaine discret. L'intégrale se transforme alors en une somme.

Ainsi, pour un signal x comprenant N échantillons, sa transformée de Fourier discrète $X(k)$ s'écrit :

$$X(k) = \sum_{n=0}^{N-1} x(n)e^{-2i\pi k \frac{n}{N}}, \quad (3.4)$$

avec $k = 0 \dots N - 1$.

La représentation du module de $X(k)$ ($|X(k)|$) en fonction de la fréquence f permet de représenter le signal $x(n)$ sous la forme d'un spectre continu d'amplitude sur lequel apparaissent les composantes fréquentielles de x .

Un exemple de spectre d'amplitude est présenté sur la Figure 3.1 pour un signal x composé de 2 sinusoïdes successives oscillant respectivement à 0,5 et 2 Hz. Nous pouvons constater que sur le spectre d'amplitude nous avons bien deux pics présents aux fréquences des sinusoïdes constituant le signal x .

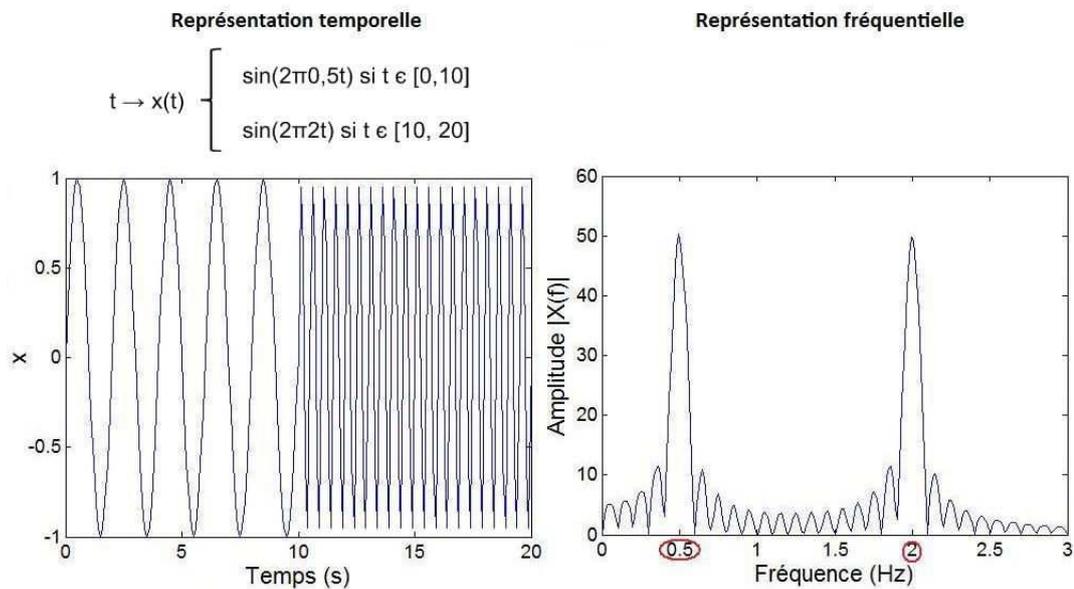


FIGURE 3.1 – Exemple de représentation fréquentielle à partir de la transformée de Fourier

La transformée de Fourier présente cependant une limitation : elle ne permet pas de localiser l'apparition des fréquences dans le temps. Son application à un morceau de musique, par exemple, permet de savoir quelles notes ont été jouées, mais ne permet pas de dire à quel moment elles sont apparues. C'est ce qu'illustre la Figure 3.1 : sur le spectre d'amplitude deux pics de même amplitude apparaissent bien aux fréquences 0,5 et 2 Hz, cependant nous ne pouvons pas localiser temporellement l'apparition de ces fréquences et nous ne savons pas que la sinusoïde oscillant à 0,5 Hz est apparue avant la sinusoïde oscillant à 2 Hz.

Pour palier cette limitation, il est possible d'utiliser la transformée de Fourier à fenêtre glissante, appelée aussi à court terme (short-time Fourier transform, STFT), qui permet d'obtenir une représentation temps-fréquence et donc de localiser les fréquences dans le temps. Elle consiste à multiplier le signal à analyser x par une fenêtre w de taille fixe qui est translatée le long de ce signal. Le contenu fréquentiel de x peut alors être déterminé localement.

Ainsi, pour un signal x comprenant N échantillons sa transformée de Fourier discrète à court terme ($X(k)$) s'écrit :

$$X(k) = \sum_{n=0}^{N-1} x(n)w(n-m)e^{-2i\pi k \frac{n}{N}}, \quad (3.5)$$

avec la fenêtre w centrée en m .

Néanmoins, du fait du principe d'incertitude de Heisenberg, ce que nous gagnons en précision temporelle est perdu en précision sur les fréquences. Ainsi, plus la fenêtre est fine, plus la résolution temporelle est bonne mais plus nous perdons en résolution fréquentielle (voir Figure 3.2). L'utilisateur doit donc décider quelle est la part de précision temporelle et fréquentielle dont il a besoin.

La fenêtre que nous avons utilisée pour analyser nos signaux est une fenêtre gaussienne de largeur s :

$$w(n-m) = e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{n-m}{s}\right)^2}. \quad (3.6)$$

La largeur de cette fenêtre a été fixée à 40 échantillons pour des signaux en contenant 256 (soit 256 battements cardiaques). Cette largeur permet d'avoir un bon compromis entre précision temporelle et précision fréquentielle.

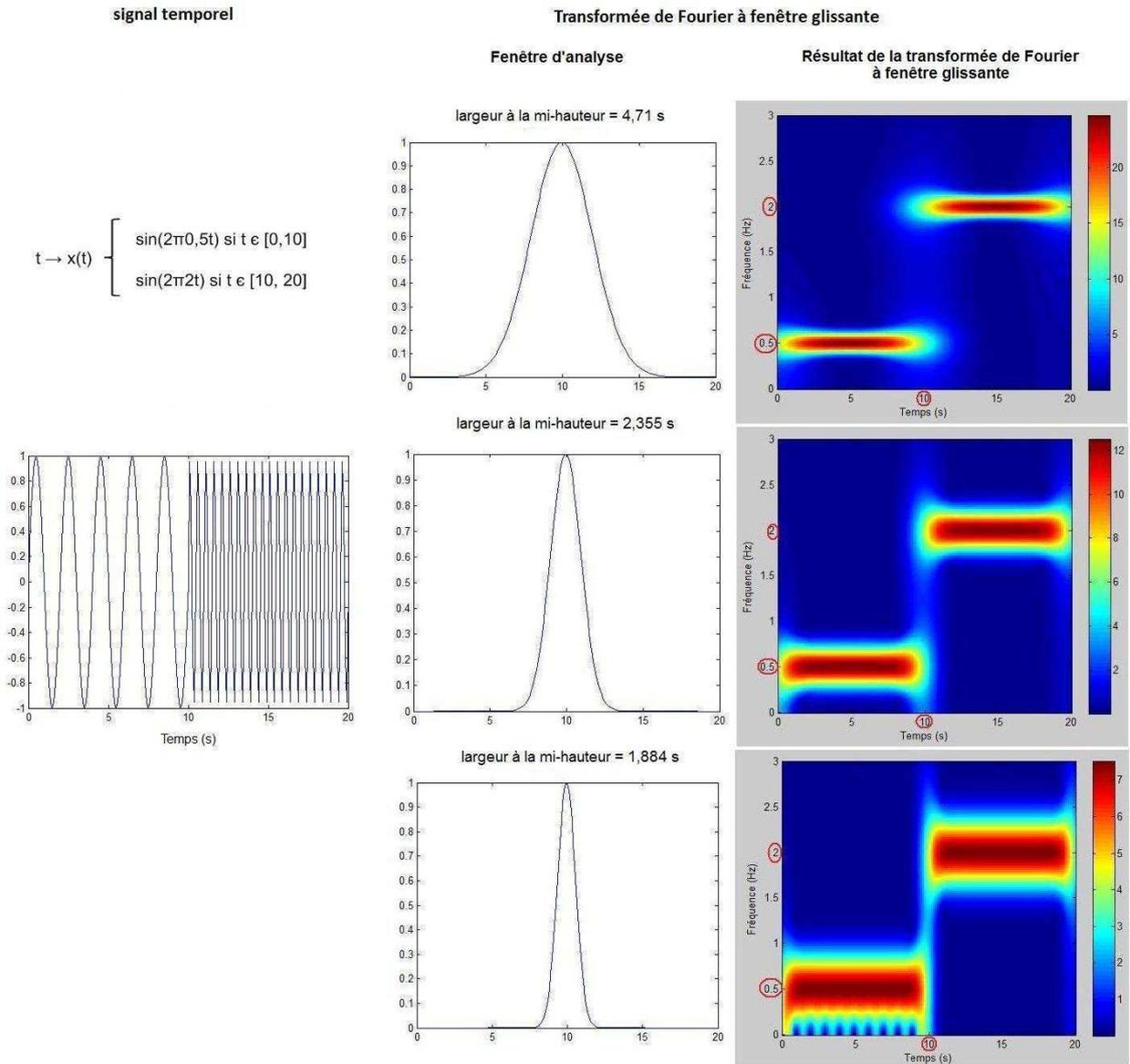


FIGURE 3.2 – Compromis entre précision temporelle et précision fréquentielle

Intérêt de l'étude du contenu fréquentiel des signaux enregistrés

La fréquence cardiaque, la pression artérielle et le flux sanguin cutané sont régulés par plusieurs mécanismes de contrôle qui génèrent des oscillations à des fréquences particulières dans les signaux physiologiques.

Des analyses spectrales effectuées sur les signaux de VRC, de pression et de FLD ont permis de mettre en évidence un lien entre certaines bandes de fréquences et des activités physiologiques [33, 76].

- Pour les signaux de VRC :

Quatres bandes de fréquences ont ainsi pu être identifiées pour ces signaux [37] :

une bande de hautes fréquences (high frequencies HF) 0,15 - 0,4 Hz	: associée aux activités respiratoire (pic autour de 0,2 - 0,3 Hz) et parasympathique
une bande de basses fréquences (low frequencies LF) 0,04 - 0,15 Hz	: associée principalement à l'activité sympathique (pic autour de 0,1 Hz) mais, pour certains, également associée à l'activité parasympathique [33]
une bande de très basses fréquences (very low frequencies VLF) 0,003 - 0,04 Hz	: associée à des mécanismes de régulation à long terme comme la thermorégulation et le système rénine-angiotensine [37, 77]
une bande d'ultra basses fréquences (ultra low frequencies ULF) 0,0001 - 0,0003 Hz	: accessible uniquement avec des enregistrements d'au moins 24 h. Elle sert d'outil diagnostique comme par exemple pour l'hypertension ou d'outil prédictif comme dans le cas d'une cardiopathie ischémique [37, 33, 34]

L'interprétation de la bande de basses fréquences (LF) du signal de VRC prête à confusion du fait que, sous certaines conditions associées à une activation du sympathique, une diminution d'énergie a été mesurée dans cette bande [33]. Les très basses fréquences (VLF) sont, elles, difficiles à analyser avec les méthodes traditionnelles d'analyse spectrale [37]. Pour cela, il est préférable d'utiliser la technique des ondelettes.

- Pour les signaux de pression :

Les bandes de fréquences HF, LF et VLF ont également été identifiées pour les signaux de pression artérielle. Les oscillations dans la bande HF ont cependant, pour ces signaux, une origine mécanique liée à la respiration [78].

- Pour les signaux de FLD :

En analysant les signaux de FLD avec la technique des ondelettes, Kvandal *et al.* ont identifié 6 bandes de fréquences (Figure 3.3) [79] :

VI : 0,005 - 0,0095 Hz	: associée à une vasomotricité endothélium-indépendante
V : 0,0095 - 0,021 Hz	: associée à une vasomotricité endothélium-dépendante
IV : 0,021 - 0,052 Hz	: associée à l'activité neuronale
III : 0,052 - 0,145 Hz	: associée à l'activité myogénique
II : 0,145 - 0,6 Hz	: associée à l'activité respiratoire
I : 0,6 - 0,2 Hz	: associée à l'activité cardiaque

Par la suite, ces six bandes de fréquences ont été définies pour les signaux de VRC (Figure 3.3).

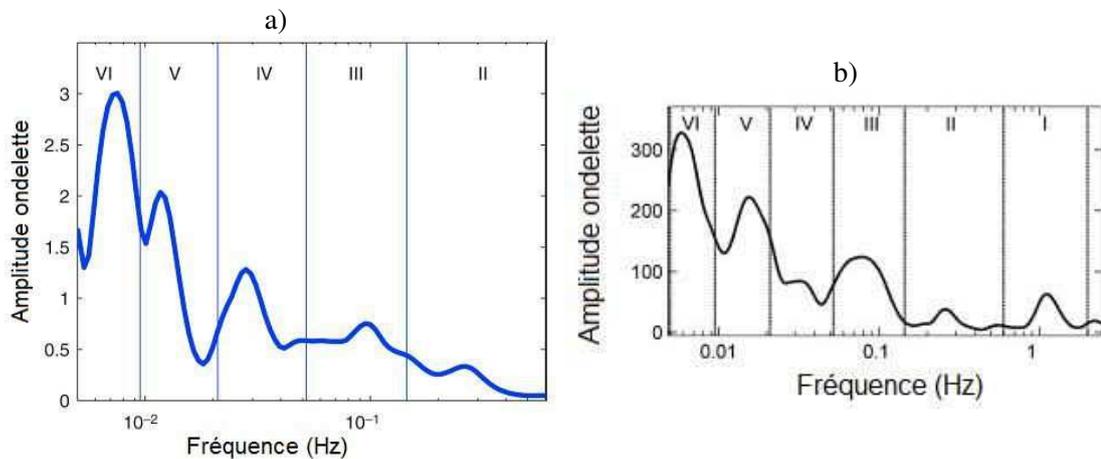


FIGURE 3.3 – Bandes de fréquences identifiées par la technique des ondelettes a) pour un signal de VRC et b) pour un signal de FLD, enregistrés chez deux sujets sains [32, 80]

A partir des spectres d'amplitudes obtenus par la transformée de Fourier ou les ondelettes il est possible de *quantifier* le contenu fréquentiel des signaux analysés en mesurant les énergies (voir paragraphe suivant) sur les différentes bandes de fréquences.

Les analyses temps-fréquence et temps-échelle (i.e. en ondelettes) peuvent ainsi fournir des marqueurs cliniques mais aussi apporter des informations utiles à la compréhension du fonctionnement du SCV.

La transformée de Fourier à court terme étant plus simple à mettre en œuvre et plus rapide en terme de temps d'exécution que la technique des ondelettes, nous avons analysé nos signaux avec la STFT.

Énergie spectrale

Tout transport d'information s'accompagne d'une transmission d'énergie. Ainsi, plus un signal contient de l'information, plus l'énergie mesurée est importante.

Dans le domaine fréquentiel, l'énergie totale E_x contenue dans le spectre $X(f)$ d'un signal $x(t)$ peut être quantifiée à partir de la relation suivante :

$$E_x = \int_{-\infty}^{+\infty} |X(f)|^2 df. \quad (3.7)$$

Ceci revient à calculer l'aire sous la courbe du module au carré de $X(f)$.

Pour pouvoir quantifier les énergies sur les différentes bandes de fréquences présentées précédemment (HF et LF) nous avons utilisé la fonction `marginfr` de la toolbox temps-fréquence de Matlab ® (<http://nongnu.mirrors.hostingnederland.nl/tftb/>).

Bien que la transformée de Fourier soit un outil puissant pour étudier les systèmes linéaires (systèmes pour lesquels les effets sont proportionnels aux causes), elle n'apporte pas d'information sur les propriétés non-linéaires. Or, plusieurs études ont montré que le système cardiovasculaire a des propriétés non-linéaires [32]. Nous avons, de ce fait, également traité nos signaux à l'aide d'une méthode dérivée de la dynamique non-linéaire, l'analyse multifractale, afin d'extraire des informations supplémentaires pouvant nous permettre de contribuer à l'appréhension du SCV.

3.1.2 Notion de fractals

“Les fractales sont des objets, qu'ils soient mathématiques, dus à la nature ou dus à l'homme, qu'on appelle irréguliers, rugueux, poreux ou fragmentés, et qui, de plus possèdent ces propriétés au même degré à toutes les échelles.”

Benoît Mandelbrot (1975)

La nature regorge d'objets complexes tels que les nuages, les montagnes, les feuilles, les rivières face auxquels la géométrie euclidienne, qui repose sur les notions de point, ligne, surface et volume, est inadéquate. Cette dernière ne permet pas, en effet, de décrire correctement la géométrie de ces objets très irréguliers. C'est grâce à l'introduction de la théorie des fractals (du latin *fractus* : irrégulier, interrompu) par Benoît Mandelbrot dans les années 1970, qu'une nouvelle description de ces objets complexes a pu être établie [81].

Les objets fractals avaient déjà été imaginés depuis plus d'un siècle par des mathématiciens tels que Cantor, Peano, Von Koch et Hausdorff mais étaient alors considérés comme des “monstres” mathématiques remettant en cause les notions de fonctions (fonction continue mais nulle part dérivable) et de dimension (dimension non entière).

La géométrie fractale a permis de compléter la géométrie euclidienne traditionnelle en apportant une théorie à ces “monstres” mathématiques. Elle trouva, par ailleurs, de nombreuses applications dans des domaines variés comme la géologie, la biologie, la médecine, l'économie, l'électronique et l'astrophysique [82].

3.1.2.1 Notion de dimension fractale

Avant la formalisation de la théorie des fractales par B Mandelbrot, LF Richardson (1881-1953) s'était intéressé à la mesure de côtes telles que la côte de la Grande-Bretagne [83].

Une méthode usuelle permettant de mesurer la longueur d'une côte consiste à recouvrir cette dernière de segments de droite dont la longueur η est prise comme unité de mesure. La longueur approximative de la côte $L(\eta)$ correspond alors à la multiplication du nombre de segments par l'unité de mesure η . En répétant la même opération avec une unité de mesure η plus petite, LF Richardson constata que la longueur approximative de la côte $L(\eta)$ tend à augmenter sans limite [83]. La longueur mesurée dépend, en effet, de l'unité de mesure choisie.

LF Richardson arriva alors à la conclusion que la longueur approximative $L(\eta)$ d'une côte est de la forme :

$$L(\eta) = C\eta^{1-D} \quad (\text{loi de puissance}), \quad (3.8)$$

où C est une constante et D une constante supérieure ou égale à 1.

Il remarqua également que, suivant la côte choisie (côte de l’Australie, côte de l’Allemagne par exemple) (Figure 3.4), la valeur de D , estimée à partir de la pente de la représentation log-log de la longueur en fonction de l’unité de mesure, peut varier. Il n’attribua, cependant, aucune signification particulière à la constante D [81].

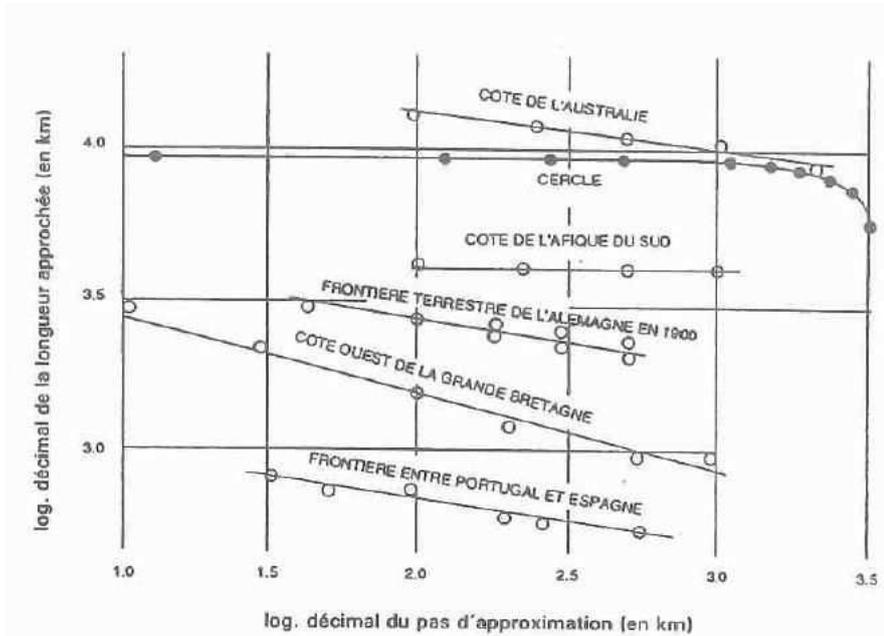


FIGURE 3.4 – Longueurs approchées de différentes côtes par LF Richardson [81]

Par la suite, et sur la base, entre autres, des travaux de LF Richardson, B Mandelbrot s’intéressa à la mesure de la côte de la Bretagne et donna un sens physique à la constante D qu’il proposa d’interpréter comme une dimension fractale. Contrairement à la géométrie euclidienne où les objets ont des dimensions entières (ligne : dimension 1, surface : dimension 2, volume : dimension 3), la dimension fractale D peut être non entière, ce qui est le cas pour la côte bretonne dont la dimension fractale est comprise entre 1 et 2 [83].

Cette dimension fractale permet de décrire la géométrie d’un objet et quantifier son irrégularité. Ainsi, un objet ayant une dimension comprise entre 1 et 2 “doit être plus “effilé” qu’une surface ordinaire, tout en étant plus “épaisse”, plus “massive” qu’une ligne ordinaire” (Mandelbrot 1975).

Par ailleurs, en plus d'être irréguliers, les objets fractals sont invariants par changement d'échelle (ou auto-similaire) : une fractale est, en effet, composée de copies plus petites d'elle-même (Figure 3.5). Lorsque nous changeons l'échelle d'observation d'un objet fractal, nous conservons la forme.

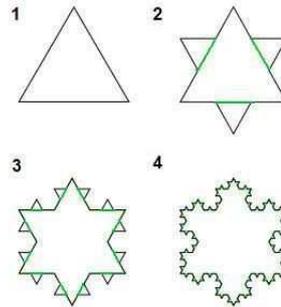


FIGURE 3.5 – Exemple d'objet fractal : le flocon de Koch. Il s'obtient en appliquant à chaque côté d'un triangle équilatéral une transformation qui consiste à remplacer le tiers central de chaque côté par 2 segments formant une pointe et ayant la même longueur que celle prélevée (i.e. un tiers du côté). Au bout de quelques itérations, nous obtenons une forme qui ressemble à un flocon de neige et contient des copies de taille plus petite du triangle équilatéral de départ

La dimension fractale *globale* n'est, cependant, parfois pas suffisante pour caractériser un objet comme les objets fractals hétérogènes. Elle peut, en effet, “masquer” des dimensions fractales locales. Deux villes très différentes peuvent avoir la même dimension fractale globale (i.e. par exemple, une répartition équivalente des espaces bâtis et des espaces non-bâtis) mais présenter une dimension fractale différente à l'échelle d'un quartier. D'où la nécessité d'un nouveau formalisme : le formalisme multifractal dont les bases ont été introduites par Parisi et Frisch en 1985 [84].

3.1.3 Formalisme multifractal

Le formalisme multifractal est une généralisation des propriétés des fractales à des ensembles qui présentent des régularités variables d'un point à un autre et des variations locales de la dimension fractale.

Pour illustrer ce formalisme, prenons l'exemple de la répartition spatiale des zones urbanisées et non-urbanisées dans une ville. Supposons que cette répartition soit fractale et non homogène : il existe quelques quartiers qui ne sont pas urbanisés tandis que la majorité des quartiers sont urbanisés. La dimension fractale alors calculée nous renseigne sur la répartition globale des zones urbanisées. Si la dimension fractale est proche de 2 (dimension d'une surface), les zones urbanisées sont réparties uniformément dans la ville alors que si la dimension fractale est proche de 0 (dimension d'un point), les zones urbanisées sont concentrées dans quelques secteurs privilégiés.

Dans le but d'affiner notre connaissance de la répartition des zones urbanisées et pouvoir par exemple différencier deux villes très différentes mais qui ont la même dimension fractale globale, nous pouvons souhaiter faire intervenir un paramètre supplémentaire : la hauteur des immeubles. Pour cela, la ville est quadrillée de parcelles de taille ε auxquelles nous attachons la hauteur des immeubles. L'opération est, par la suite, répétée pour des parcelles de tailles de plus en plus petites. Pour chaque configuration (i.e. chaque ε), les parcelles peuvent être partitionnées en lots ayant la même "valeur" relative (i.e. la même hauteur relative par rapport à la hauteur totale). Il est alors possible, pour chaque ensemble de lots ayant la même valeur relative, d'estimer la dimension fractale. Les dimensions fractales ainsi obtenues, dites généralisées, forment une courbe à partir de laquelle nous pouvons en déduire s'il s'agit d'un objet monofractal (dimensions fractales généralisées constantes et donc répartition homogène des immeubles) ou multifractal (dimensions fractales généralisées non constantes donc répartition inhomogène des immeubles avec des variations locales de leur hauteur).

Plusieurs méthodes d'analyse multifractale ont été proposées dans la littérature comme les méthodes basées sur les ondelettes ou sur les coefficients dominants [85]. Les méthodes les plus utilisées encore aujourd'hui sont les méthodes dites de "comptage de boîtes" qui sont les premières à avoir été développées [85].

Méthode de comptage des boîtes

Parmi les méthodes de comptage des boîtes, celle que nous avons appliquée à nos signaux est la méthode de comptage des boîtes développée par Halsey *et al* [86]. Cette dernière est relativement simple à mettre en œuvre et notre équipe de recherche a déjà montré son utilité pour l'étude de signaux de FLD [67, 87, 88, 89].

La première étape de cette méthode consiste à diviser chaque échantillon x_k d'un signal x par la somme de l'ensemble des échantillons de ce signal afin d'avoir une normalisation à 1 [90] :

$$\beta_k = \frac{x_k}{\sum_{k=1}^N x_k}, \quad (3.9)$$

où N correspond au nombre d'échantillons que contient x et les β_k ont des valeurs comprises entre 0 et 1.

A partir des mesures β_k ainsi obtenues, nous pouvons ensuite attacher un contenu à chacune des boîtes de taille ε (i.e. des puissances de 2 : par exemple de 2^0 à 2^{10} pour un signal contenant 1024 échantillons) qui recouvrent le signal (Figure 3.6) :

$$\mu_i(\varepsilon) = \sum_{k=1}^{i+\varepsilon-1} \beta_k, \quad (3.10)$$

avec $i = 1, \dots, N_{\text{boîtes}}$ où $N_{\text{boîtes}}$ correspond au nombre de boîtes nécessaires pour couvrir l'ensemble des mesures β_k .

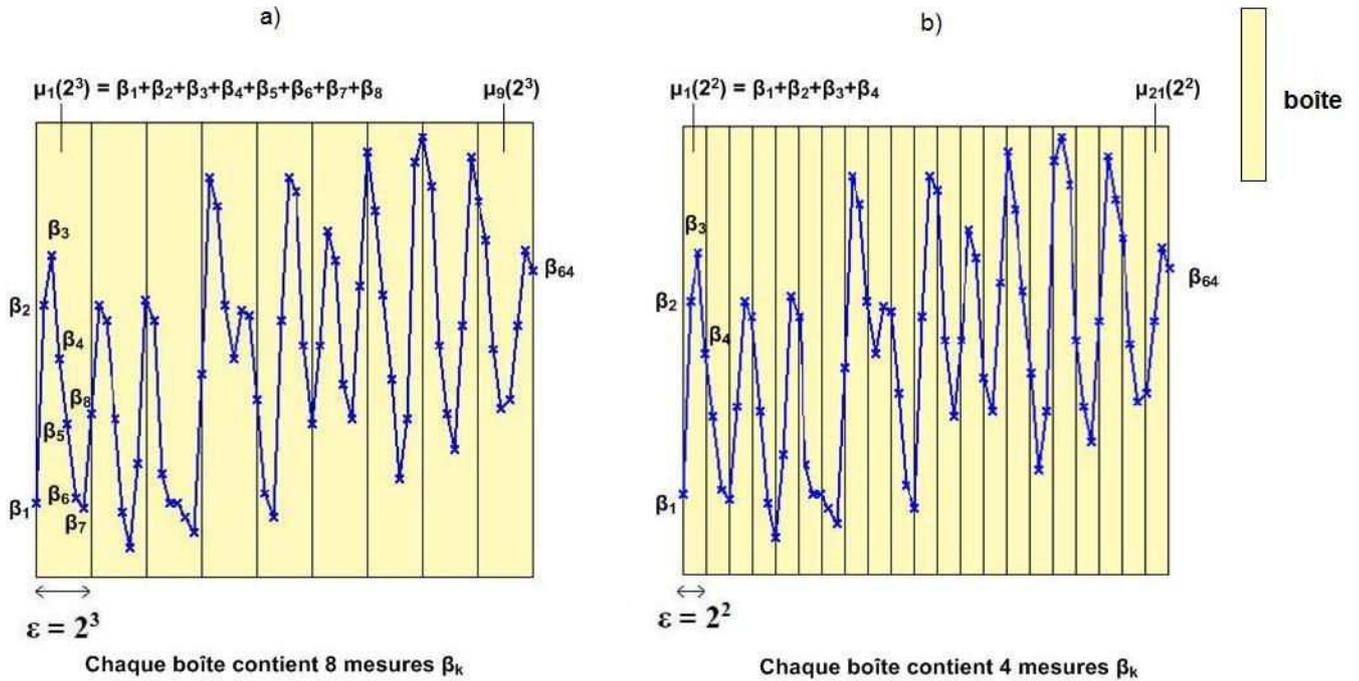


FIGURE 3.6 – Exemple de recouvrement d'un signal contenant 64 mesures β_k par la méthode des boîtes. a) boîtes de taille $\varepsilon = 2^3$ et b) boîtes de taille $\varepsilon = 2^2$

La fonction de partition $Z(q, \varepsilon)$ peut ensuite être estimée (formation des lots) :

$$Z(q, \varepsilon) = \sum_{i=1}^{N_{\text{boîtes}}(\varepsilon)} \mu_i^q(\varepsilon), \quad (3.11)$$

avec q entier qui correspond au moment d'ordre de la répartition des μ_i .

q peut être considéré comme un microscope permettant d'explorer différentes régions de la distribution des μ_i [85]. Les faibles valeurs de q favorisent les boîtes avec de faibles $\mu_i(\varepsilon)$ (i.e. de faibles irrégularités) alors que les grandes valeurs de q favorisent les boîtes avec de grandes valeurs de $\mu_i(\varepsilon)$ (i.e. de grandes irrégularités) [91].

Une fois les fonctions de partition calculées, les dimensions fractales généralisées peuvent en être déduites [92] :

$$D(q) = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} \frac{1}{q-1} \frac{\ln Z(q, \varepsilon)}{\ln \varepsilon} \quad (q \neq 1). \quad (3.12)$$

Il est cependant en pratique difficile voire impossible de calculer la limite de l'équation 3.12. Néanmoins, il est possible de contourner cette difficulté par une régression linéaire. En effet, sur les échelles où $Z(q, \varepsilon)$ en fonction de ε (en représentation logarithmique) a un comportement en loi de puissance (caractéristique des objets fractals), la courbe peut être approchée par une droite de pente τ appelé exposant de masse.

En effet,

$$Z(q, \varepsilon) \simeq \varepsilon^{\tau(q)} \quad (\text{loi de puissance}), \quad (3.13)$$

ce qui donne :

$$\tau(q) = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} \frac{\ln Z(q, \varepsilon)}{\ln \varepsilon}. \quad (3.14)$$

Les dimensions fractales généralisées peuvent alors être calculées à partir de la relation suivante :

$$D(q) = \frac{1}{q-1} \tau(q) \quad (q \neq 1), \quad (3.15)$$

avec $D(1)$ qui est estimé à partir de la pente de

$$\sum_{i=1}^{N_{\text{boîtes}}(\varepsilon)} \mu_i(\varepsilon) \log(\mu_i(\varepsilon)) \quad (3.16)$$

en fonction de ε .

Si les dimensions fractales généralisées $D(q)$ forment une ligne horizontale, le signal est homogène et possède les mêmes propriétés d'échelles sur toute sa longueur : c'est un signal monofractal. A l'inverse, si les $D(q)$ représentent une courbe décroissante, le signal est non-homogène et présente des propriétés d'échelles différentes, il s'agit donc d'un signal multifractal.

Les propriétés fractales d'un objet peuvent également être évaluées à l'aide d'un spectre multifractal (ou spectre des singularités) $f(\alpha)$ qui permet de rendre compte de la densité de distribution des irrégularités. Ce spectre multifractal peut être calculé à partir de la transformée de Legendre :

$$f(\alpha(q)) = \alpha(q) \times q - \tau(q), \quad \alpha(q) = \frac{d\tau(q)}{dq}, \quad (3.17)$$

où α correspond à l'exposant de Hölder qui mesure "l'intensité" des irrégularités locales d'un signal.

Si le spectre multifractal est réduit à un point, le signal est monofractal. A l'inverse, pour un signal multifractal, le spectre multifractal a la forme d'une cloche. Un exemple de spectre multifractal est présenté sur la Figure 3.7.

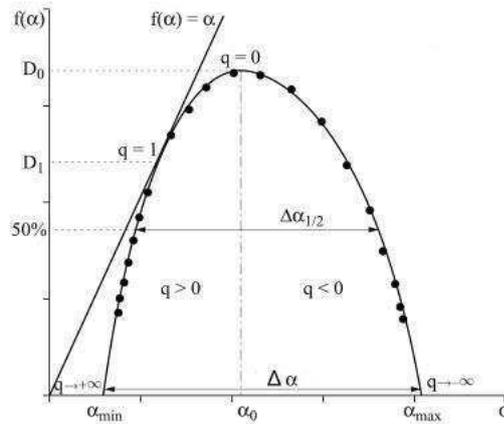


FIGURE 3.7 – Exemple de spectre multifractal avec q le moment d'ordre, $D(q)$ les dimensions fractales généralisées et $\Delta\alpha$ la largeur du spectre [93]

Plusieurs indicateurs peuvent être déduits de ce spectre multifractal tels que la courbure, la largeur $\Delta\alpha$ qui correspond à l'écart entre les deux extrémités ($\Delta\alpha = \alpha_{max} - \alpha_{min}$), et la symétrie qui permet de localiser les irrégularités. La largeur du spectre multifractal, à travers l'exposant de Hölder, permet d'estimer la gamme d'intensité des irrégularités locales. La symétrie permet, quant à elle, de savoir quelles sont les structures les plus irrégulières : un renflement à gauche du spectre multifractal signifie que ce sont surtout les petites structures temporelles qui contiennent des irrégularités et inversement, un renflement à droite indique une concentration des irrégularités dans les grandes structures [93].

3.1.4 Analyse par entropie multi-échelle

Toujours dans le but de caractériser et quantifier la dynamique des signaux issus du cœur, de la macrocirculation et de la microcirculation, nous avons utilisé un troisième concept de traitement du signal qui permet, lui, de mesurer la complexité des signaux. Il s'agit de l'entropie multi-échelle.

Notion de complexité

La complexité est un concept proche de la variabilité (ou irrégularité) mais est néanmoins différente de cette dernière [94]. Il n'existe pas de définition formelle de la complexité. Intuitivement, nous pensons que les signaux très réguliers sont aisément prédictibles et contiennent peu d'information alors que les signaux très irréguliers sont plus difficiles à prédire et ont un contenu en information plus riche.

Nous considérons ainsi les signaux très irréguliers comme étant les plus complexes, or, ce n'est pas toujours vrai [95, 96] : c'est le cas, par exemple, du bruit blanc qui est un signal aléatoire *non-corrélé* (i.e. que les valeurs des échantillons sont indépendantes les unes des autres) et dont toutes les fréquences ont la même énergie. Ce signal est, certes, imprédictible mais il n'est pas pour autant complexe (il n'a pas une variabilité complexe) [94]. A l'inverse, le bruit coloré (bruit ayant un densité spectrale proportionnelle à $1/f$) dont les échantillons sont *corrélés* est, lui, un signal complexe.

La Figure 3.8, où sont représentées les évolutions possibles d'un signal de variabilité de la fréquence cardiaque en présence de pathologies, permet de mieux rendre compte de la différence entre complexité et variabilité : le signal de VRC d'un sujet pathologique devient, dans cet exemple, soit a) plus régulier que celui du sujet sain ou au contraire b) plus irrégulier avec des échantillons non-corrélés. Dans les deux cas, les signaux de VRC des patients sont moins complexes que celui du sujet sain car l'information contenue dans ces signaux est dégradée. Nous voyons donc bien que l'irrégularité ne signifie pas toujours que le signal est complexe.

En physiologie, la complexité des signaux émane des interactions entre les différents mécanismes de contrôle qui sont sources d'oscillations (irrégularités) dans les signaux physiologiques et permettent à l'organisme de s'adapter aux perturbations qu'il rencontre. Avec l'apparition de pathologies ou le vieillissement, ces interactions ont tendance à se dégrader (perte de corrélations) et les signaux deviennent alors moins complexes [96]. La complexité d'un signal est ainsi liée à la richesse de sa structure mais aussi aux corrélations à travers les multiples échelles [94].

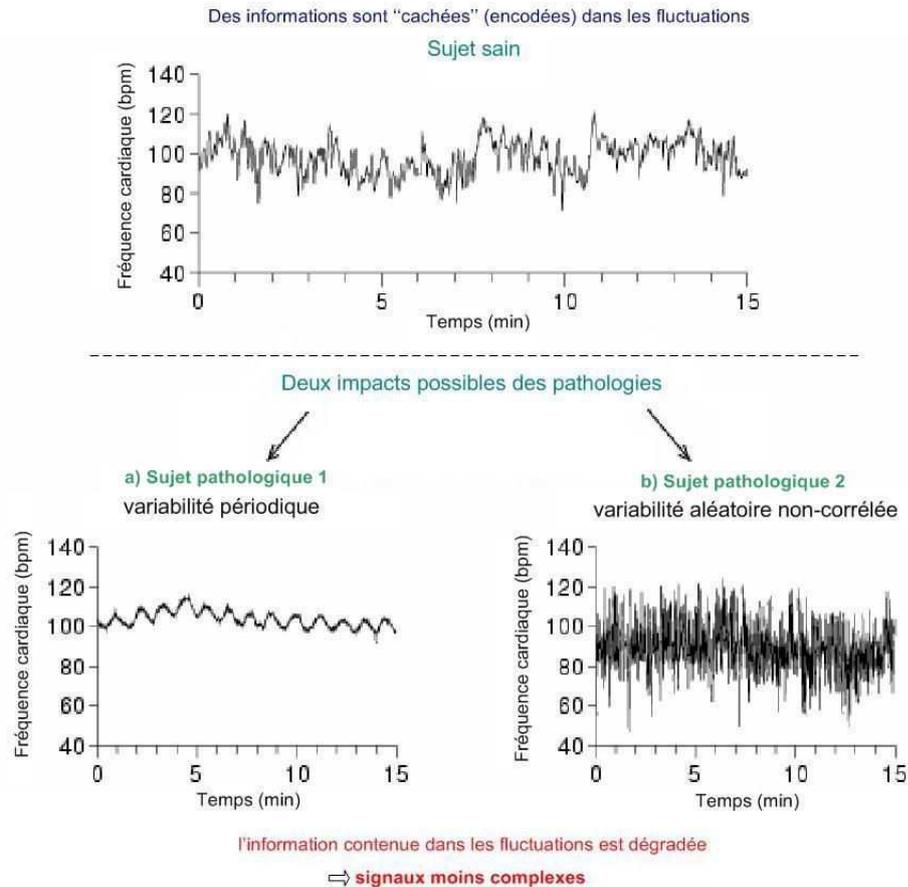


FIGURE 3.8 – Variabilité et complexité. Le signal de VRC du patient b) est plus irrégulier que celui du sujet sain et présente des échantillons non-corrélés. Ce signal de VRC est cependant moins complexe que celui du sujet sain. L'irrégularité n'est donc pas toujours associée avec la complexité. Repris de [97]

Pour quantifier la complexité dynamique d'une série temporelle, les premières approches ont consisté à utiliser des algorithmes basés sur la mesure d'entropie (mesure d'incertitude). Ces algorithmes évaluent l'apparition de motifs répétitifs dans la série temporelle. Pour une variable aléatoire discrète x comportant N échantillons $x = \{x_1, x_2, \dots, x_N\}$, où chaque x_i a une probabilité P_i d'apparaître, l'entropie $H(x)$ (entropie de Shannon) est définie par [98] :

$$H(x) = - \sum_{i=1}^N P_i \log P_i. \quad (3.18)$$

Ainsi, d'après ces algorithmes, les signaux les plus imprédictibles (faible probabilité de répétitions du motif) comme le bruit blanc ont une entropie élevée et sont donc considérés comme complexes. Or, nous venons de voir que le bruit blanc n'est pas un signal complexe. L'application de ces algorithmes peut donc parfois conduire à des conclusions trompeuses.

Par ailleurs, les systèmes physiologiques ont une organisation multi-échelle du fait de l'interaction des différents mécanismes de contrôle qui opèrent sur différentes échelles temporelles. Cette organisation n'est pas prise en compte par les algorithmes basés sur la mesure d'entropie tels que *Approximate Entropy* - ApEn, puisqu'ils estiment l'entropie sur une unique échelle temporelle. Costa *et al.* ont donc proposé, au début des années 2000, une adaptation de ces méthodes permettant de quantifier correctement la complexité d'un signal et ce sur plusieurs échelles temporelles : il s'agit du concept de l'entropie multi-échelle [95, 96].

Entropie multi-échelle

Cette méthode consiste, pour une série temporelle $x = \{x_1, x_2, \dots, x_N\}$ donnée, à construire des sous-séries temporelles appelées "coarse-grained" (grains grossiers). Ces coarse-grained sont obtenus en moyennant un ensemble de points se trouvant dans des fenêtres de taille τ qui ne se chevauchent pas (Figure 3.9).

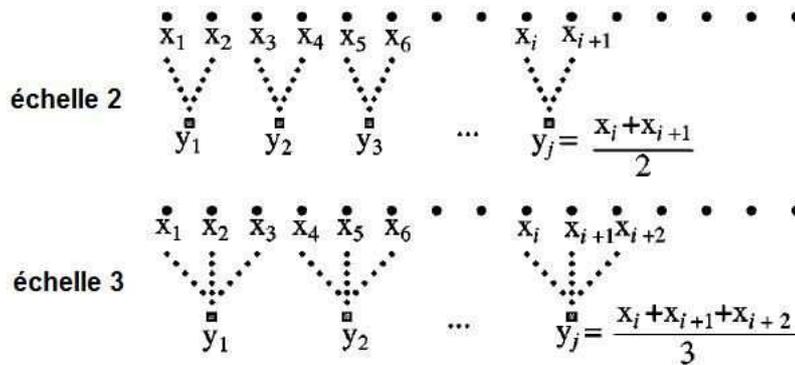


FIGURE 3.9 – Principe des coarse-grained. Repris de [96]

Chaque élément $y_j^{(\tau)}$ qui forme ces coarse-grained est calculé selon l'équation :

$$y_j^{(\tau)} = \frac{1}{\tau} \sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau} x_i, \quad (3.19)$$

où τ correspond à l'échelle et $1 \leq j \leq \frac{N}{\tau}$.

La longueur d'un coarse-grained étant égale à $\frac{N}{\tau}$, quand $\tau = 1$, le coarse-grained correspond au signal original.

Une fois les sous-séries temporelles (ou coarse-grained) extraites de la série originale, une valeur appelée Sample entropy (SampEn) est calculée pour chacune d'entre-elles ce qui permet d'avoir une mesure d'entropie à chaque échelle τ . La SampEn est un estimateur d'entropie qui permet d'analyser des séries temporelles courtes et bruitées. Elle est donc adaptée pour l'étude des signaux physiologiques [99].

La SampEn est définie comme étant l'opposée du logarithme népérien d'un ratio qui reflète la probabilité conditionnelle que des motifs de m points étant répétitifs (i.e. similaires) avec un critère de similarité inférieur ou égal à r , soient également répétitifs lorsque un point est ajouté au motif ($m + 1$ points) (Figure 3.10).

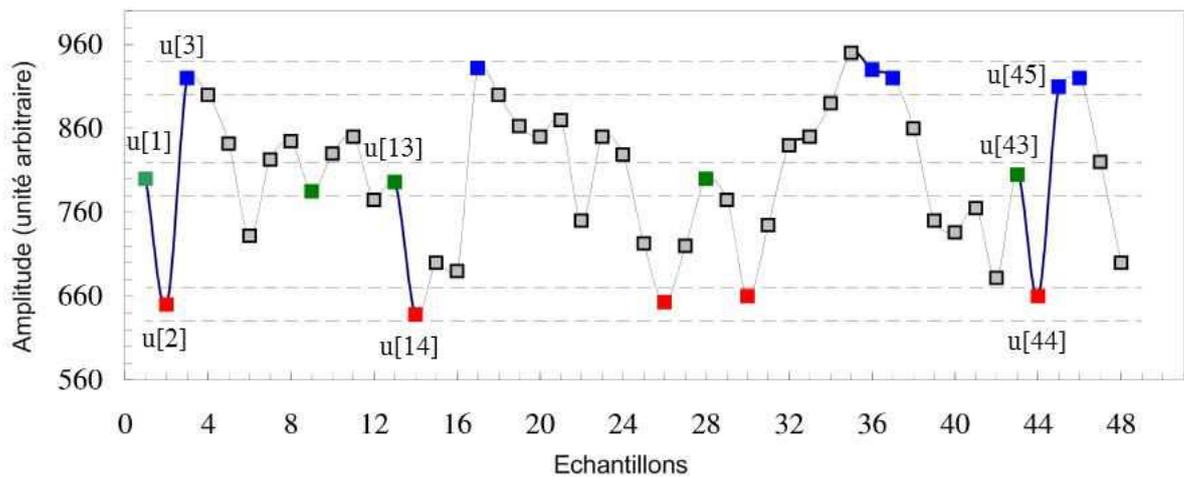


FIGURE 3.10 – Procédure illustrant le calcul de SampEn. Les lignes en pointillés autour des points $u[1]$, $u[2]$ et $u[3]$ représentent $u[1] \pm r$, $u[2] \pm r$ et $u[3] \pm r$. Tous les points verts représentent ainsi les points similaires à $u[1]$, les points rouges, ceux similaires à $u[2]$ et les points bleus, ceux similaires à $u[3]$. Repris de [100]

Le calcul de la SampEn est illustré à l'aide de la Figure 3.10 où est représentée une série temporelle u contenant 48 échantillons ($N = 48$). Pour cet exemple (repris de [100]) nous prenons une longueur de motif $m = 2$ et un critère de similarité $r = 20$. m étant égale à 2 nous recherchons, dans un premier temps, combien de séquences contenant 2 échantillons sont similaires à la séquence $(u[1], u[2])$ et combien de séquences contenant 3 échantillons ($m + 1$) sont similaires à $(u[1], u[2], u[3])$. Nous constatons que deux séquences $(u[13], u[14])$ et $(u[43], u[44])$ sont similaires à la séquence $(u[1], u[2])$ et une séquence, $(u[43], u[44], u[45])$, est similaire à la séquence $(u[1], u[2], u[3])$. Ainsi, le nombre de séquences similaires au motif de taille m est de 2 et le nombre de séquences similaires au motif de taille $m + 1$ est de 1. Cette opération est ensuite répétée en prenant les motifs $(u[2], u[3])$ et $(u[2], u[3], u[4])$ et ainsi de suite pour tous les motifs possibles jusqu'à $(u[N - m], u[N - m + 1])$ car seules les $N - m$ séquences sont prises en compte.

D'un point de vue mathématique, deux séquences $u_m(i)$ et $u_m(j)$, avec $u_m(i) = \{u_i, \dots, u_{i+m-1}\}$ et $u_m(j) = \{u_j, \dots, u_{j+m-1}\}$, sont considérées comme similaires si le maximum de la différence absolue entre ces séquences est inférieure ou égale à r :

$$d[u_m(i), u_m(j)] \leq r, \quad (3.20)$$

où $d[u_m(i), u_m(j)] = \max_{k=1, \dots, m} (|u(i + k - 1) - u(j + k - 1)|)$ et $i, j = 1, \dots, N - m$.

La seconde étape consiste à calculer les $B_i^m(r)$ qui représentent la fraction du nombre de séquences de longueur m similaires (avec un critère de similarité r) au motif de taille m qui commence en i par le nombre total de similarités possibles. Dans notre exemple, nous avons vu que 2 séquences contenant 2 échantillons sont similaires au motif $(u[1], u[2])$. D'autre part, seules les $N - m$ séquences sont prises en compte et la similarité d'une séquence avec elle-même n'est pas comptabilisée. Nous avons donc $N - m - 1$ similarités possibles au total, soit 45 ($N - m - 1 = 48 - 2 - 1$) similarités possibles ici. D'où $B_1^2(20) = \frac{2}{45}$. Pour $i = 2$, une seule séquence, $(u[44], u[45])$, est similaire à $(u[2], u[3])$, d'où $B_2^2(20) = \frac{1}{45}$ et ainsi de suite pour chaque motif jusqu'à $i = N - m$.

La moyenne de ces $B_i^m(r)$, notée $B^m(r)$ est ainsi estimée à partir de la relation suivant :

$$B^m(r) = \frac{1}{N - m} \sum_{i=1}^{N-m} B_i^m(r), \quad (3.21)$$

où $N - m$ est le nombre total de séquences prises en compte.

De même, nous calculons $A^m(r)$ qui correspond à la moyenne des $A_i^m(r)$ où les $A_i^m(r)$ représentent la fraction du nombre de séquences de longueur $m + 1$ similaires (avec un critère de similarité r) au motif de taille $m + 1$ commençant en i par le nombre total de similarités possibles ($N - m - 1$).

$$A^m(r) = \frac{1}{N - m} \sum_{i=1}^{N-m} A_i^m(r). \quad (3.22)$$

La SampEn est ensuite définie par :

$$SampEn(m, r, N) = -\ln \frac{A^m(r)}{B^m(r)}. \quad (3.23)$$

Plus la valeur de SampEn est élevée, plus le signal est complexe.

Valeurs des paramètres m et r

D'après des études précédentes où l'entropie multi-échelle fut appliquée à des signaux physiologiques, la valeur de m (taille du motif) est généralement égale à 1 ou 2 pour des séries temporelles contenant 100 à 5000 échantillons [96, 101]. Pour des valeurs de m supérieures à 5 la SampEn est surestimée [96]. Nous avons ainsi choisi de prendre $m = 2$ afin de pouvoir comparer nos résultats avec les études existantes. Le critère de similarité r détermine, lui, le niveau de bruit accepté. Lorsque r est grand, le niveau de bruit accepté augmente et la probabilité de trouver des motifs similaires augmente ainsi également, ce qui diminue la valeur de SampEn [96]. Le paramètre r a ainsi été choisi comme étant égal à $0,15 \times SD$ où SD (standard deviation) représente l'écart-type de la série temporelle [96].

Par ailleurs, comme suggéré dans l'étude de Wolf *et al.*, les coarse-grained doivent avoir un nombre minimal d'échantillons compris entre 10^m et 30^m car si le nombre d'échantillons est trop faible, la valeur de SampEn diverge. Ainsi, pour $m = 2$, nos coarse-grained doivent avoir au minimum 100 échantillons.

Afin de comparer la complexité de nos différents signaux et les complexités avant et après les perturbations (ici administration de nitroglycérine et changement de position) nous avons confronté les valeurs de SampEn sur chaque échelle τ . Nous avons, par ailleurs, également utilisé un index CI permettant de quantifier la complexité d'un signal :

$$CI = \sum_{i=1}^{\tau_{max}} SampEn(m, r, N)(i). \quad (3.24)$$

Cet index a été décomposé en deux sous-index CI_{SS} et CI_{LS} afin d'avoir une estimation de la complexité sur les basses et les hautes échelles τ :

$$CI_{SS} = \sum_{i=1}^5 SampEn(m, r, N)(i), \quad (3.25)$$

$$CI_{LS} = \sum_{i=6}^{\tau_{max}} SampEn(m, r, N)(i). \quad (3.26)$$

3.1.5 Tests statistiques

Les tests statistiques effectués à travers nos études ont été réalisés avec le logiciel SPSS statistics 17.0. Le nombre de sujets étant faible nous avons fait appel à des tests non-paramétriques. Ainsi, pour comparer deux populations, nous avons utilisé le test de rangs signés de Wilcoxon et pour tester les corrélations entre populations, le test de Pearson. Les tests statistiques ont été considérés comme significatif lorsque la valeur p était inférieure à 0,05.

3.2 Mise en œuvre des outils d'analyse

3.2.1 Cas de l'administration de nitroglycérine (glycérine trinitrate)

Nous avons vu dans les chapitres précédents qu'il existe des couplages entre cœur et vaisseaux, et entre macrocirculation et microcirculation qui permettent le maintien de l'homéostasie et les adaptations de l'organisme aux perturbations qu'il rencontre. Avec l'apparition de pathologies comme l'hypertension, ces couplages "optimums" sont endommagés et la propagation de la maladie est favorisée. Une meilleure compréhension de ces couplages permettrait donc de mieux comprendre le développement des pathologies cardiovasculaires et ainsi de mieux prévenir leur apparition et de mieux les traiter. Afin de contribuer à l'appréhension de ces couplages, nous proposons à travers cette étude de caractériser et quantifier les comportements dynamiques du cœur, de la macrocirculation et de la microcirculation lors de l'administration d'un vasodilatateur (la nitroglycérine) chez des sujets sains afin de rechercher l'existence de corrélations reflétant des interactions entre ces 3 composantes (cœur, macrocirculation et microcirculation). Cette étude n'inclut pas de sujets pathologiques car il nous semble nécessaire, dans un premier temps, de bien comprendre les couplages cœur-macrocirculation-microcirculation chez les sujets sains avant de les étudier chez des patients.

Pour caractériser et quantifier la dynamique de nos signaux, nous avons utilisé, pour cette étude, deux concepts de traitement du signal : 1) l'analyse multifractale qui permet, à travers la mesure de l'irrégularité du signal, de quantifier "la richesse" de sa structure et 2) l'entropie multi-échelle qui, à travers la mesure de la complexité du signal, permet de quantifier la capacité d'adaptation d'un système. Ces deux techniques ont montré, dans plusieurs études où elles ont été appliquées à des signaux de VRC, qu'elles étaient sensibles à des changements de situations physiologiques comme le changement de position mais aussi à la présence de certaines pathologies comme l'insuffisance cardiaque [87, 96, 101].

Notre étude a été intégrée dans un protocole déjà existant du CHU d'Angers, le protocole Ribio, qui a été déposé auprès du Comité de Protection des Personnes (CPP OUEST II - 2006/10). Le but de ce protocole était d'enregistrer des signaux d'électrocardiogramme et d'impédance bioélectrique au niveau du thorax afin d'évaluer la rigidité aortique avant et après administration de nitroglycérine. Pour pouvoir inclure dans ce protocole des enregistrements de signaux de FLD et ainsi avoir des signaux issus du cœur, de la macrocirculation mais aussi de la microcirculation, un amendement a été ajouté au protocole existant (n° : 2009-26).

Les signaux analysés à travers cette étude sont ainsi :

- le signal de VRC extrait du signal ECG pour le cœur ;
- le signal T_{ECG_BI} extrait du signal d'impédance bioélectrique pour la macrocirculation ;
- les signaux de FLD et FLD_R du doigt et du bras pour la microcirculation.

Le signal T_{ECG_BI} correspond à l'intervalle de temps entre le pic R de l'ECG et l'amplitude maximale du signal d'impédance bioélectrique sur chaque cycle cardiaque (Figure 3.11).

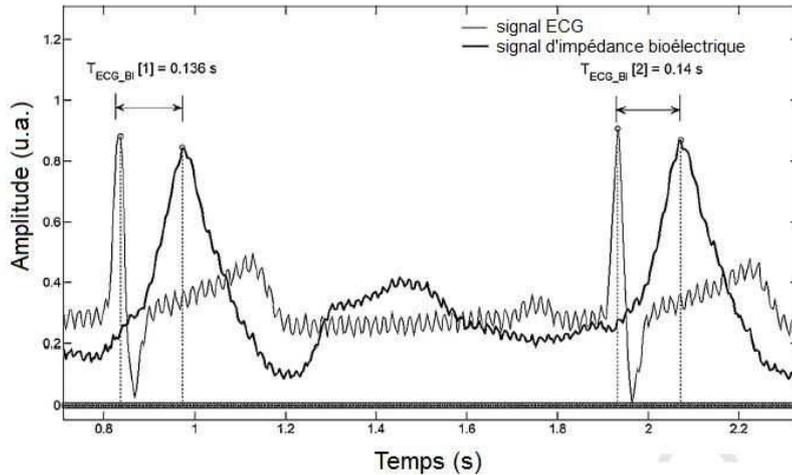


FIGURE 3.11 – Génération du signal T_{ECG_BI} à partir du signal d'impédance bioélectrique

Dans le cas de l'entropie multi-échelle, nous avons analysé le signal FLD_R plutôt que le signal de FLD brut afin d'être sur la même gamme d'échelles τ que nos autres signaux (VRC et T_{ECG_BI}). Le signal FLD_R correspond donc à l'amplitude du signal de FLD à chaque pic R de l'ECG (Figure 3.12).

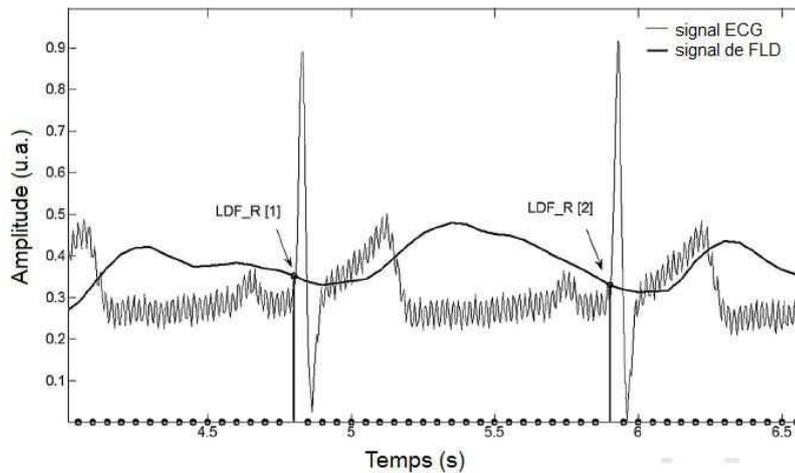


FIGURE 3.12 – Génération du signal FLD_R à partir du signal de FLD brut. Le signal de FLD a une fréquence d'échantillonnage plus faible que celle du signal ECG (20 Hz vs 250 Hz). Les pics R de l'ECG se trouvent ainsi entre 2 échantillons du signal de FLD (un à gauche et un à droite). Nous avons donc conservé les échantillons du signal de FLD directement à gauche du pic R pour générer notre signal FLD_R

3.2.1.1 Changements hémodynamiques induits par la nitroglycérine

A partir des signaux enregistrés sur 6 sujets jeunes et sains, nous avons observé une diminution significative de la pression artérielle moyenne 3 min après l'administration de la nitroglycérine (Table 3.1). Ceci concorde avec les changements hémodynamiques induits par la nitroglycérine mentionnés dans la littérature [102].

TABLE 3.1 – Changements hémodynamiques induits par l'administration de nitroglycérine. Les valeurs sont présentées comme la moyenne \pm l'écart-type. L'astérisque * indique une différence significative entre avant et après administration de nitroglycérine

Variable		
Nombre de sujets	6 (5 hommes)	
Age (ans)	30 \pm 12	
Taille (cm)	177 \pm 7	
Poids (kg)	75 \pm 8	
	avant administration de nitroglycérine	3 min après administration de nitroglycérine
Pression artérielle systolique (mmHg)	119 \pm 5	116 \pm 7
Pression artérielle diastolique (mmHg)	69 \pm 9	63 \pm 10 *
Pression pulsée (mmHg)	50 \pm 10	53 \pm 7
Pression artérielle moyenne (mmHg)	86 \pm 7	81 \pm 7 *
Fréquence cardiaque (bpm)	70 \pm 13	71 \pm 19

La nitroglycérine peut, par ailleurs, entraîner une tachycardie réflexe [102] ce que nous avons observé pour deux de nos sujets. Cependant, en moyenne, nous n'observons pas d'augmentation significative de la fréquence cardiaque 3 min après administration de la nitroglycérine.

Les signaux de FLD étant en unités arbitraires, nous avons estimé un pourcentage de variation du flux. Une diminution de 5 % du flux au niveau du bras et une augmentation de 12 % du flux au niveau du doigt ont ainsi pu être observées mais nous ne pouvons pas dire si ces changements sont significatifs. Dans une étude, Sellke *et al.* ont montré, chez le porc, que l'impact de la nitroglycérine varie en fonction de la taille des vaisseaux : pour les micro-vaisseaux coronaires de diamètre inférieur à 100 μm , la nitroglycérine n'induit pas de vasodilatation significative [103].

3.2.1.2 Analyse multifractale des signaux avant et après administration de nitroglycérine

Choix des paramètres

Les signaux de VRC et T_{ECG_BI} analysés contiennent 1024 échantillons successifs (1024 battements cardiaques), soit 2^{10} échantillons. Pour les signaux de FLD, qui ont été enregistrés avec une fréquence d'échantillonnage de 20 Hz, 16 384 échantillons, soit 2^{14} échantillons, ont été conservés afin d'analyser ces signaux sur le même intervalle de temps d'acquisition que celui des signaux de VRC et T_{ECG_BI} .

La représentation de la fonction de partition $Z(q, \varepsilon)$ en fonction de la taille des boîtes ε , nous a permis de définir sur quelles échelles réaliser la régression linéaire afin d'en déduire l'exposant de masse $\tau(q)$ (pente de la droite) (Figure 3.13).

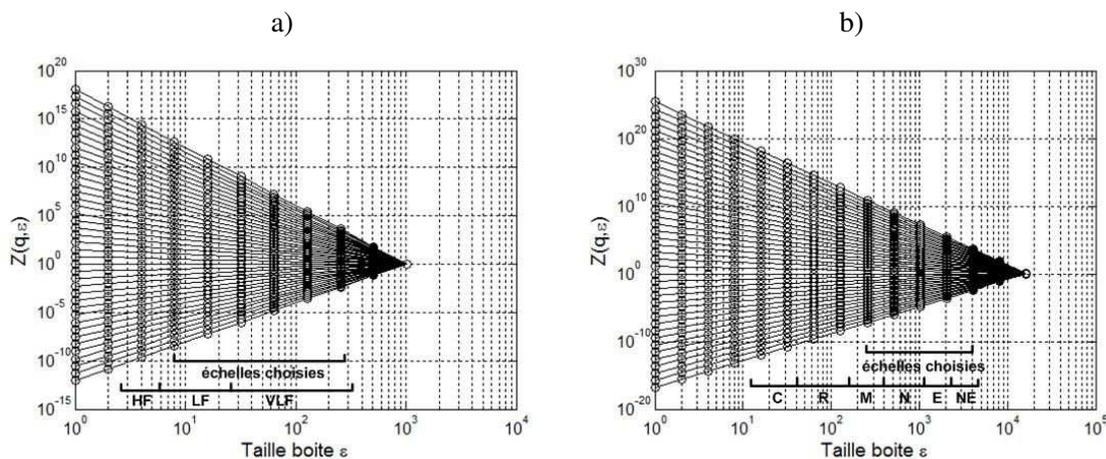


FIGURE 3.13 – Fonction de partition a) d'un signal de VRC et b) d'un signal de FLD enregistré au bras chez sujet sain. C : cardiaque, R : respiratoire, M : myogénique, N : neurogénique, E : endothelium-dépendante, NE : endothelium-indépendante représentent les échelles associées aux activités physiologiques correspondantes

Pour certains sujets, la fonction de partition des signaux de FLD n'évoluait pas linéairement lorsque la taille des boîtes ε devenait petite. Nous avons ainsi étudié les propriétés multifractales de ces signaux pour des boîtes ayant une taille variant de 2^8 à 2^{12} échantillons, ce qui correspond à une échelle temporelle allant de 12,8 à 204,8 s. Afin que l'analyse multifractale des signaux de VRC et des signaux T_{ECG_BI} soit réalisée sur des échelles temporelles équivalentes à celles des signaux de FLD, la taille des boîtes pour ces signaux varie de 2^3 à 2^8 échantillons, ce qui correspond à une échelle temporelle allant de 8 à 256 s. Par ailleurs, sur la base d'une étude précédente, nous avons fait varier le paramètre q de -5 à 5 avec un pas de 0,25 [67].

Résultats

Dimensions fractales généralisées des différents signaux avant et après administration de nitroglycérine

Les dimensions fractales généralisées moyennes de nos différents signaux sont représentées sur la Figure 3.14 avant et après administration de nitroglycérine.

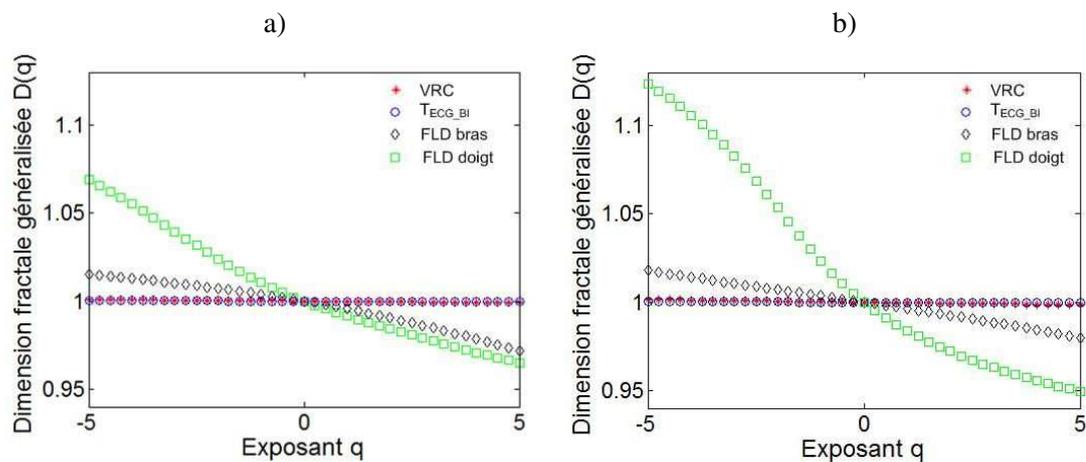


FIGURE 3.14 – Dimensions fractales généralisées moyennes (de 6 sujets) des différents signaux a) avant nitroglycérine et b) après nitroglycérine

Pour un exposant q qui varie de -5 à 5 la dimension fractale généralisée :

- des signaux de VRC évolue de $1,001$ à $0,9991$ avant administration de nitroglycérine et de $1,0015$ à $0,9985$ après administration de nitroglycérine ;
- celle des signaux T_{ECG_BI} évolue de $1,0002$ à $0,9998$ avant administration de nitroglycérine et de $1,0003$ à $0,9997$ après administration de nitroglycérine ;
- celle des signaux de FLD enregistrés au doigt de $1,0692$ à $0,9649$ avant administration de nitroglycérine et de $1,1235$ à $0,9496$ après administration de nitroglycérine ;
- celle des signaux de FLD enregistrés au bras de $1,0155$ à $0,9715$ avant administration de nitroglycérine et de $1,0179$ à $0,9800$ après administration de nitroglycérine.

Impact de la nitroglycérine sur les propriétés multifractales des différents signaux

- Signaux de VRC

Les spectres multifractals moyens des 6 sujets obtenus pour les signaux de VRC avant et après administration de nitroglycérine sont présentés sur la Figure 3.15. Nous constatons que l'administration de nitroglycérine augmente significativement la largeur du spectre multifractal $\Delta\alpha$ (avant nitroglycérine : $\Delta\alpha = 0,0038 \pm 0,0018$ vs après nitroglycérine : $\Delta\alpha = 0,0059 \pm 0,0032$ avec $p < 0,05$).

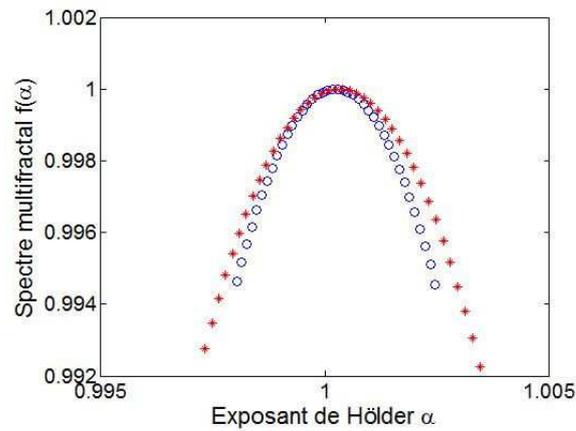


FIGURE 3.15 – Spectres multifractals moyens (de 6 sujets) du signal de VRC avant (en bleu) et après (en rouge) administration de nitroglycérine

Nous pouvons également observer qu'après administration de nitroglycérine, le spectre multifractal présente un léger renflement à droite.

- Signaux T_{ECG_BI}

Sur la Figure 3.16 sont représentés les spectres multifractals moyens des signaux T_{ECG_BI} avant et après administration de nitroglycérine. L'administration de nitroglycérine n'induit pas de changement significatif de la largeur du spectre multifractal $\Delta\alpha$ (avant nitroglycérine : $\Delta\alpha = 0,0009 \pm 0,0002$ vs après nitroglycérine : $\Delta\alpha = 0,0011 \pm 0,0004$ avec $p > 0,05$).

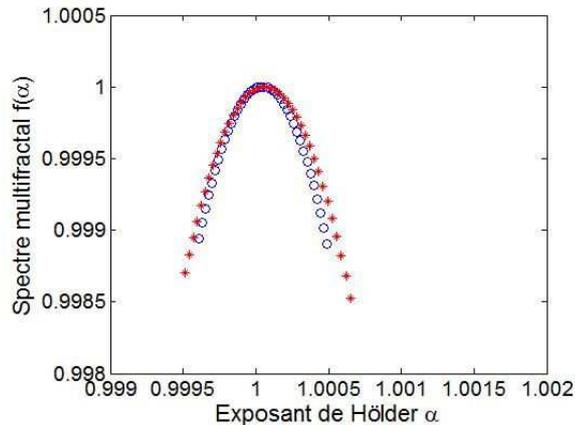


FIGURE 3.16 – Spectres multifractals moyens (de 6 sujets) des signaux T_{ECG_BI} avant (en bleu) et après (en rouge) administration de nitroglycérine

Comme pour le spectre multifractal moyen des signaux de VRC, le spectre multifractal des signaux T_{ECG_BI} présente un léger renflement à droite après administration de nitroglycérine.

- Signaux de FLD

Sur la Figure 3.17 sont représentés les spectres multifractals moyens des signaux de FLD enregistrés au doigt et au bras avant et après administration de nitroglycérine. Que ce soit au doigt ou au bras, l'administration de nitroglycérine n'induit pas de changement significatif de la largeur du spectre multifractal $\Delta\alpha$ (au doigt, avant nitroglycérine : $\Delta\alpha = 0,143 \pm 0,088$ vs après nitroglycérine : $\Delta\alpha = 0,157 \pm 0,114$ avec $p > 0,05$ - au bras, avant nitroglycérine $\Delta\alpha = 0,093 \pm 0,076$ vs après nitroglycérine : $\Delta\alpha = 0,075 \pm 0,082$ avec $p > 0,05$).

Au niveau de la symétrie, le spectre multifractal moyen des signaux de FLD enregistrés au doigt présente un renflement à droite qui devient encore plus marqué après administration de nitroglycérine. Le spectre multifractal moyen des signaux de FLD enregistrés au bras est, lui, plus symétrique, aussi bien avant qu'après administration de nitroglycérine.

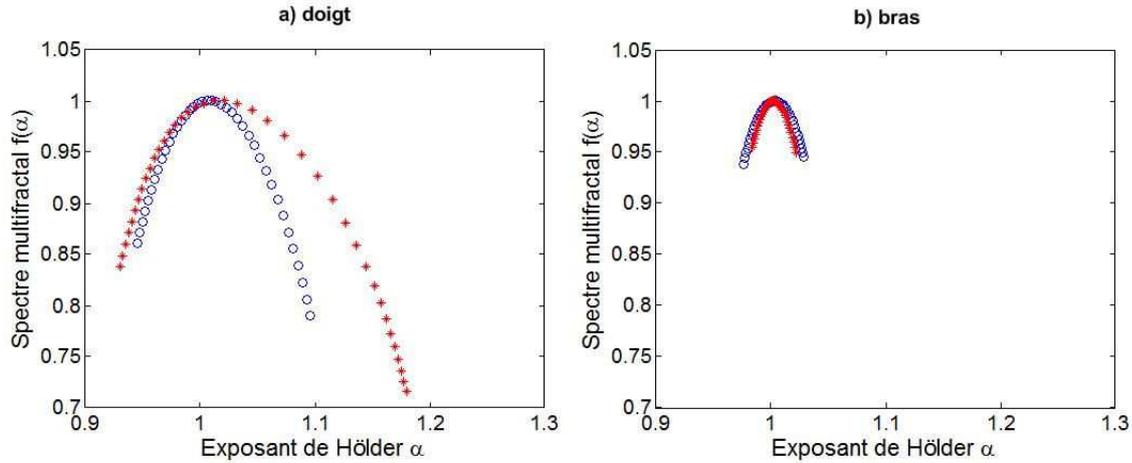


FIGURE 3.17 – Spectres multifractals moyens (de 6 sujets) des signaux de FLD enregistrés a) au doigt et b) au bras, avant (en bleu) et après (en rouge) administration de nitroglycérine

Comparaisons des propriétés multifractales des signaux avant et après administration de nitroglycérine

Les largeurs ($\Delta\alpha$) des spectres multifractals moyens de chacun des signaux sont répertoriées dans la Table 3.2.

TABLE 3.2 – Largeurs des spectres multifractals moyens des signaux de VRC, T_{ECG_BI} , de FLD au doigt et au bras avant et après administration de nitroglycérine

Largeur du spectre multifractal avant nitroglycérine			
VRC	T_{ECG_BI}	FLD doigt	FLD bras
$0,0038 \pm 0,0018$	$0,0009 \pm 0,0002$	$0,143 \pm 0,088$	$0,093 \pm 0,076$
Largeur du spectre multifractal après nitroglycérine			
VRC	T_{ECG_BI}	FLD doigt	FLD bras
$0,0059 \pm 0,0032$	$0,0011 \pm 0,0004$	$0,157 \pm 0,114$	$0,075 \pm 0,082$

Nous observons que les spectres multifractals moyens des signaux de FLD enregistrés au doigt et au bras sont significativement plus larges ($p < 0,05$) que ceux des signaux de VRC et T_{ECG_BI} que ce soit avant ou après administration de nitroglycérine (Figure 3.18). De plus, le spectre multifractal moyen des signaux de VRC est significativement plus large que celui des signaux T_{ECG_BI} avant et après administration de nitroglycérine. Enfin, nous remarquons qu'après administration de nitroglycérine, le spectre multifractal du doigt devient *significativement* plus large que celui du bras (Table 3.2).

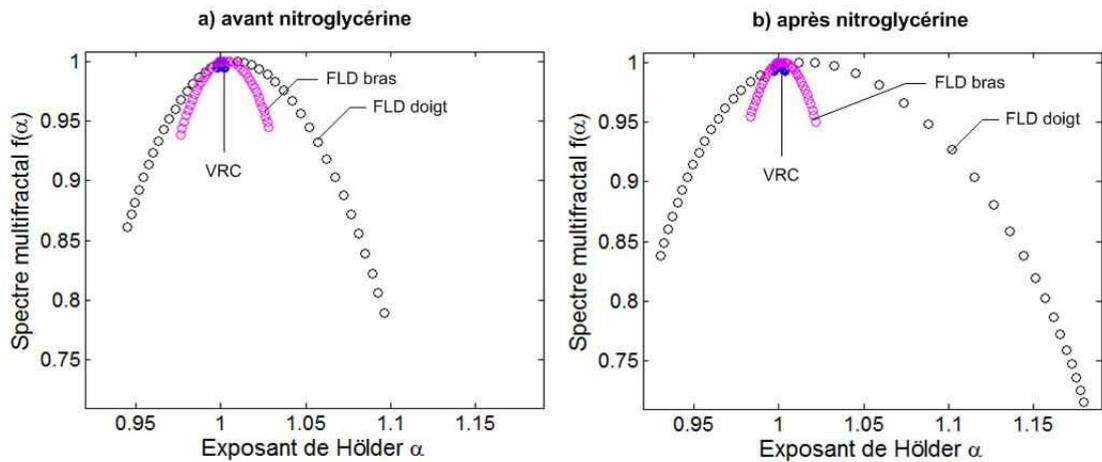


FIGURE 3.18 – Spectres multifractals moyens (de 6 sujets) des signaux de VRC et de FLD enregistrés au doigt et au bras a) avant administration de nitroglycérine et b) après administration de nitroglycérine. Le spectre multifractal moyen du signal T_{ECG_BI} étant plus étroit que celui du signal de VRC nous ne l'avons pas fait apparaître sur cette figure pour plus de lisibilité

Recherche d'éventuelles corrélations à partir des variations de largeur de spectre multifractal induites par l'administration de nitroglycérine

Nous avons estimé le rapport U qui correspond à la division de la largeur d'un spectre multifractal après nitroglycérine $\Delta\alpha_{apres_nitro}$ par sa largeur avant nitroglycérine $\Delta\alpha_{avant_nitro}$ pour chacun de nos signaux :

$$U = \frac{\Delta\alpha_{apres_nitro}}{\Delta\alpha_{avant_nitro}} \quad (3.27)$$

afin de voir si les variations de la largeur des spectres multifractales induites par la nitroglycérine pour nos différents signaux étaient corrélées.

Une corrélation significative et positive entre le U calculé à partir des spectres multifractals des signaux de FLD enregistrés au bras et celui estimé à partir des spectres multifractals des signaux T_{ECG_BI} a ainsi pu être mise en évidence : $r = 0,90$ avec $p = 0,037$ (Figure 3.19). Pour les autres signaux, les corrélations ne sont pas significatives.

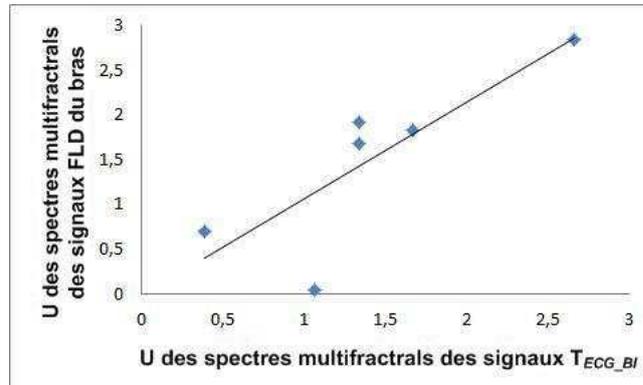


FIGURE 3.19 – Corrélation entre les variations des spectres multifractals des signaux de FLD du bras et celles des spectres multifractals des signaux T_{ECG_BI} . Les points représentent les 6 sujets qui ont participé à l'étude

Discussion

Le premier objectif de cette étude était d'étudier simultanément les propriétés multifractales de signaux issus du cœur, de la macrocirculation et de la microcirculation avant et après administration d'un vasodilatateur afin de comparer la dynamique de ces signaux à travers une quantification de leurs irrégularités (dimensions fractales généralisées et spectre multifractal). Le second objectif était de voir si des interactions entre ces 3 composantes (cœur, macrocirculation et microcirculation) pouvaient être mises en évidence à travers la recherche de corrélations entre les variations, induites par la nitroglycérine, de la largeur des spectres multifractals de nos différents signaux.

A travers les dimensions fractales généralisées, nous avons observé que la pente de la courbe représentant les $D(q)$ était plus marquée pour les signaux de FLD du bras et du doigt que pour les signaux de VRC et T_{ECG_BI} . Cela reflète un effet de regroupement des valeurs très irrégulières pour les signaux de FLD dans certaines échelles. A l'opposé, pour les signaux de VRC et T_{ECG_BI} , la pente étant moins marquée, les propriétés multifractales sont moins affirmées et la répartition des irrégularités dans les échelles est plus égalitaire [93].

A travers les spectres multifractals, nous avons observé que le spectre multifractal moyen de nos signaux de VRC était plus étroit que celui des signaux de FLD enregistrés au doigt et au bras avant administration de nitroglycérine. Ceci concorde avec les résultats de [87]. Dans cette étude, les auteurs suggèrent que le signal de FLD pourrait contenir plus de bruit (de par les traitements effectués par l'appareil de mesure) que le signal de VRC, ce qui pourrait expliquer la différence entre les spectres multifractals de ces signaux. Pour tester leur hypothèse, Humeau *et al.* ont ajouté du bruit à leurs signaux de VRC et ont obtenu un spectre multifractal similaire à celui des signaux de FLD.

Des travaux étudiant l'influence du bruit sur la largeur des spectres multifractals sont donc à mener afin de déterminer si la différence observée au niveau des spectres multifractals est due à des phénomènes physiologiques ou non.

Par ailleurs, nous avons également observé que le spectre multifractal des signaux T_{ECG_BI} est plus étroit que celui des signaux de FLD du doigt et du bras que ce soit avant ou après administration de nitroglycérine. Les signaux de FLD semblent donc avoir des irrégularités locales définies sur une plus large gamme d'intensités que les signaux T_{ECG_BI} . Cependant, comme pour les signaux de VRC, des études supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer si la différence au niveau de la largeur de ces spectres multifractals est bien d'origine physiologique.

Nos résultats ont aussi montré que la caractérisation des signaux de FLD du doigt nécessitait une plus large gamme d'exposants de Hölder que celle des signaux FLD du bras après administration de nitroglycérine. Buard *et al.* ont observé un spectre multifractal plus large pour les signaux de FLD du doigt que pour ceux du bras à l'état basal [67].

Concernant l'impact de la nitroglycérine, cette dernière a induit un changement significatif des propriétés multifractales uniquement pour les signaux de VRC avec un impact similaire pour tous les sujets (tous les spectres multifractals tendent à s'élargir) ce qui n'est pas le cas pour les autres signaux (T_{ECG_BI} et FLD). L'absence de changement significatif *en moyenne* des propriétés multifractales des signaux T_{ECG_BI} et de FLD après administration de nitroglycérine pourrait être due, entre autres, au faible nombre de sujets, au manque d'homogénéité des variations de la largeur de spectres multifractals suivant les sujets (pour certains le spectre multifractal tend à devenir plus étroit, pour d'autres, il tend à s'élargir) ou pourrait suggérer des mécanismes à l'origine des irrégularités différents de ceux des signaux de VRC.

Enfin, à partir du paramètre U calculé, nous avons pu mettre en évidence une corrélation entre les variations des propriétés multifractales des signaux T_{ECG_BI} induites par la nitroglycérine et celles des signaux de FLD du bras. Il pourrait donc exister un lien entre les mécanismes à l'origine des irrégularités des signaux T_{ECG_BI} et ceux à l'origine des irrégularités des signaux de FLD du bras après l'administration de nitroglycérine. Ce résultat doit cependant être validé sur une population plus large.

Limites de l'étude

Une des limites de notre étude est le faible nombre de sujets. Afin de limiter l'influence de l'âge [32] et du genre sur les propriétés multifractales de nos signaux, nous avons inclus dans notre étude uniquement des sujets jeunes d'âge inférieur à 50 ans et majoritairement des hommes (5 sur 6 sujets). Par ailleurs, l'analyse multifractale a été réalisée sur des échelles n'incluant pas les hautes fréquences. L'activité parasympathique pour les signaux de VRC et les activités cardiaque et respiratoire pour les signaux de FLD n'ont donc pas été prises en compte. D'autre part, la nitroglycérine a été administrée à l'aide d'un spray (2 doses de 0,15 mg) et nous ne pouvons pas garantir que tous les sujets ont reçu exactement la même dose. Enfin, une autre limitation est que les signaux que nous avons analysés ont été enregistrés sur 17 min alors que l'effet de la nitroglycérine est maximal 3 min environ après son administration. Cependant, durant nos acquisitions, des mesures de diamètre par échographie ont été réalisées au niveau de l'artère brachiale et montrent, qu'après administration de nitroglycérine, le diamètre de cette artère est encore dilaté même après 17 min d'enregistrement, ce qui permet de justifier l'analyse de ces signaux sur 17 min.

Conclusion

Nous pouvons résumer les résultats de cette étude ainsi :

- les signaux de VRC et T_{ECG_BI} , reflétant l'activité cardiaque et la macrocirculation respectivement, semblent, sur les échelles étudiées, avoir des propriétés multifractales (dimensions fractales généralisées et spectre multifractal) moins affirmées que celles des signaux issus de la microcirculation, que ce soit avant ou après administration de nitroglycérine ;
- l'impact de la nitroglycérine sur les propriétés multifractales des signaux T_{ECG_BI} et de FLD est variable suivant les sujets alors qu'il est comparable pour les signaux de VRC de tous les sujets ;
- seul un changement significatif des propriétés multifractales (dimensions fractales généralisées et largeur du spectre multifractal) des signaux de VRC a été observé après administration de nitroglycérine ;
- un lien entre les mécanismes responsables des irrégularités des signaux T_{ECG_BI} et ceux des irrégularités présentes dans les signaux de FLD du bras est suggéré mais reste à être confirmé sur une plus large population.

3.2.1.3 Analyse par entropie multi-échelle

Choix des paramètres

1000 échantillons successifs ($N = 1000$) ont été conservés dans chacun des signaux enregistrés (VRC, T_{ECG_BI} et FLD_R). Les coarse-grained devant avoir une taille minimale ($\frac{N}{\tau}$) de 100 échantillons, l'échelle la plus grande qui a été choisie est $\tau = 10$.

Résultats

Impact de la nitroglycérine sur la complexité des différents signaux

- Signaux de VRC

Que ce soit avant ou après administration de nitroglycérine, les valeurs moyennes de SampEn pour les signaux de VRC ont tendance à rester stables sur les échelles 1 à 10 (Figure 3.20). D'un point de vue global (en prenant en compte toutes les échelles τ de 1 à 10), nous observons une différence significative de la complexité entre avant et après administration de nitroglycérine ($CI = 18,34 \pm 1,14$ vs $19,31 \pm 0,81$, $p = 0,046$). Nous avons, par ailleurs, trouvé des différences significatives sur certaines échelles. Les valeurs moyennes des SampEn des signaux de VRC sont, en effet, significativement plus faibles après administration de nitroglycérine sur les échelles 1, 4 et 8 ($p < 0,05$).

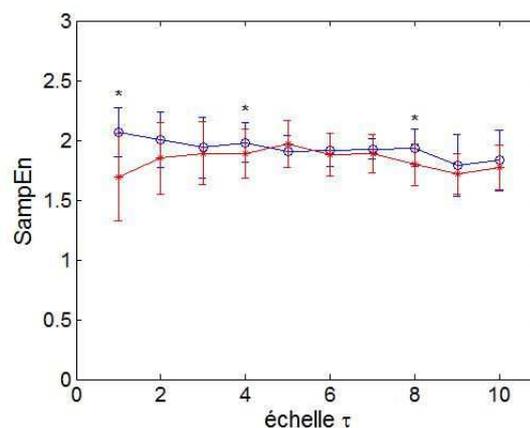


FIGURE 3.20 – Entropie multi-échelle moyenne (sur 6 sujets) des signaux de VRC avant (en bleu) et après (en rouge) administration de nitroglycérine. Les barres d'erreur indiquent l'erreur standard autour de la moyenne. Les astérisques * signalent une différence significative, $p < 0,05$, entre avant et après administration de nitroglycérine

- Signaux T_{ECG_BI}

Pour les signaux T_{ECG_BI} , les SampEn, sur les échelles τ , varient peu avec l'administration de nitroglycérine : avant et après administration de nitroglycérine, les valeurs moyennes de SampEn tendent à augmenter sur les échelles 1 à 3 puis à diminuer et se stabiliser sur les échelles plus élevées (Figure 3.21). Globalement, l'administration de la nitroglycérine n'induit pas de changement significatif de la complexité des signaux T_{ECG_BI} ($CI = 17,96 \pm 0,63$ vs $CI = 17,38 \pm 1,79$, $p > 0,05$). D'autre part, nous n'avons pas non plus observé d'impact significatif de la nitroglycérine sur la complexité des signaux T_{ECG_BI} en comparant les valeurs de SampEn échelle par échelle.

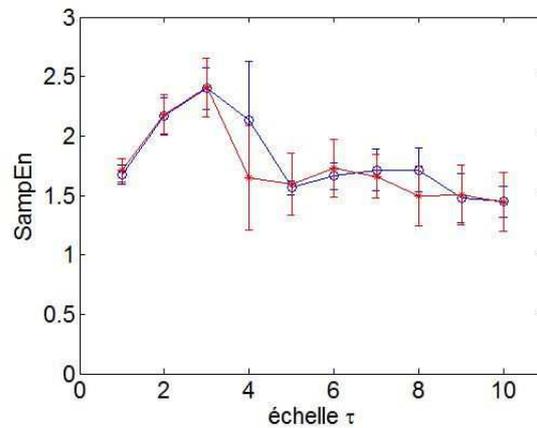


FIGURE 3.21 – Entropie multi-échelle moyenne (sur 6 sujets) des signaux T_{ECG_BI} avant (en bleu) et après (en rouge) administration de nitroglycérine. Les barres d'erreur indiquent l'erreur standard autour de la moyenne. Les astérisques * signalent une différence significative, $p < 0,05$, entre avant et après administration de nitroglycérine

- Signaux FLD_R

Pour les signaux FLD_R du doigt, les valeurs moyennes de SampEn tendent à augmenter avec les échelles avant administration de nitroglycérine (Figure 3.22). Une évolution similaire des SampEn est observée après administration de nitroglycérine. L'administration de nitroglycérine induit une augmentation significative de la complexité globale des signaux FLD_R enregistrés au doigt ($CI = 15,11 \pm 3,40$ vs $17,32 \pm 3,69$, $p = 0,028$). Nous notons également que les valeurs de SampEn sont significativement plus élevées après administration de nitroglycérine sur les échelles τ allant de 1 à 5 et de 9 à 10.

Pour les signaux FLD_R du bras, les valeurs moyennes de SampEn tendent à rester stables le long des échelles (Figure 3.22) aussi bien avant qu'après administration de nitroglycérine. Nous observons une augmentation globale significative de la complexité après administration de nitroglycérine ($CI = 18,43 \pm 2,33$ vs $19,73 \pm 1,11$, $p = 0,046$). De plus, nous notons qu'après l'administration de nitroglycérine les valeurs de SampEn sont significativement plus élevées sur les échelles τ allant de 1 à 4 et sur l'échelle 9.

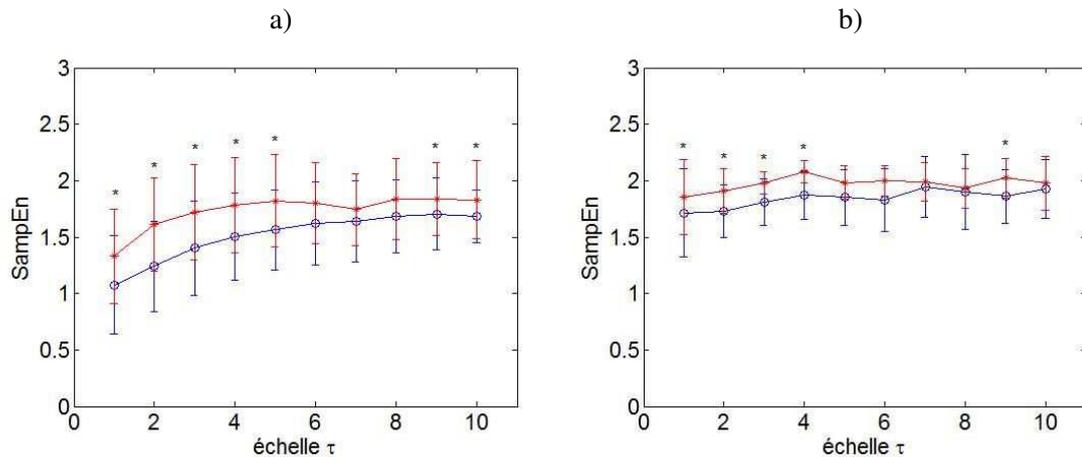


FIGURE 3.22 – Entropie multi-échelle moyenne (sur 6 sujets) des signaux FLD_R enregistrés a) au doigt et b) au bras avant (en bleu) et après (en rouge) administration de nitroglycérine. Les barres d'erreur indiquent l'erreur standard autour de la moyenne. Les astérisques * signalent une différence significative, $p < 0,05$, entre avant et après administration de nitroglycérine

Les profils des entropies multi-échelle des signaux FLD_R du doigt et du bras semblent différents sur les basses échelles τ . Cependant, si nous comparons les indices CI_{SS} et CI_{LS} de ces signaux, nous n'observons pas de différence significative entre les complexités des signaux FLD_R du doigt et du bras que ce soit avant ou après administration de nitroglycérine ($p > 0,05$).

Recherche d'éventuelles corrélations entre les complexités des différents signaux

Les rapports U ont été calculés :

– pour les basses échelles :

$$U = \frac{CI_{SS_apresNitro}}{CI_{SS_avantNitro}} \quad (3.28)$$

– pour les hautes échelles :

$$U = \frac{CI_{LS_apresNitro}}{CI_{LS_avantNitro}} \quad (3.29)$$

Deux corrélations significatives ont alors pu être mises en évidence (Figure 3.23) :

- l'une positive entre les variations de complexité induites par l'administration de nitroglycérine sur les basses échelles des signaux FLD_R du doigt et celles des signaux T_{ECG_BI} ($r = 0,94$; $p = 0,0048$) ;
- et l'autre négative entre les variations de complexité sur les basses échelles des signaux FLD_R du bras et celle des signaux T_{ECG_BI} ($r = -0,89$; $p = 0,0188$).

Pour les autres signaux, les corrélations ne sont pas significatives.

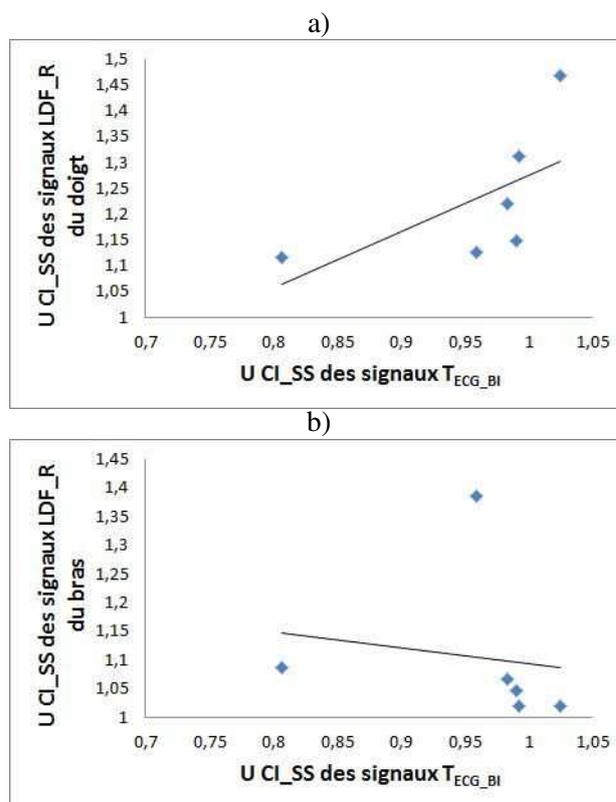


FIGURE 3.23 – Corrélation entre la complexité sur les basses échelles a) des signaux FLD_R du doigt avec celle des signaux T_{ECG_BI} et b) des signaux de FLD_R du bras avec celle des signaux T_{ECG_BI}

Discussion

L'objectif de cette étude était d'étudier simultanément la complexité de signaux issus du cœur, de la macrocirculation et de la microcirculation avant et après administration d'un vasodilatateur et d'évaluer les réponses à la perturbation de ces 3 composantes afin de mettre en évidence des interactions entre leurs mécanismes de contrôle.

Au niveau des évolutions de SampEn moyennes en fonction des échelles τ , nous avons observé des allures différentes suivants les signaux (VRC, T_{ECG_BI} , FLD_R), ce qui pourrait suggérer des différences de complexité au niveau des mécanismes de contrôle.

D'autre part, les entropies multi-échelle des signaux de VRC présentent des profils similaires avant et après administration de nitroglycérine. Il semblerait donc que l'administration de nitroglycérine ne modifie pas, globalement, d'un point de vue de la complexité, la balance sympathovagale.

Pour les signaux T_{ECG_BI} , les profils obtenus avec l'entropie multi-échelle semblent indiquer que les mécanismes de contrôle qui opèrent sur les faibles échelles τ contribueraient plus à la complexité de ces signaux que les mécanismes qui opèrent sur des échelles plus élevées que ce soit avant ou après administration de nitroglycérine.

Pour la microcirculation, la différence observée au niveau des allures moyennes des entropies multi-échelle des signaux FLD_R du doigt et du bras pourrait avoir pour origine des mécanismes de régulation différents. Les doigts sont, en effet, plus riches en anastomoses que le bras.

Concernant l'impact de la nitroglycérine, nos résultats ont montré que l'administration de ce vasodilatateur induirait une augmentation significative de la complexité des signaux FLD_R du doigt et du bras, notamment sur les faibles échelles τ . A l'inverse, la complexité des signaux T_{ECG_BI} ne semble pas, en moyenne, être sensible à l'administration de nitroglycérine.

Nos résultats ont également permis de mettre en évidence des corrélations significatives entre le rapport U des indices de complexité des signaux T_{ECG_BI} et ceux des signaux FLD_R du doigt et du bras sur les basses échelles. Cela suggère, lors de l'administration de nitroglycérine, un lien entre les mécanismes de régulation à l'origine de la complexité du signal issu de la macrocirculation avec ceux à l'origine de la complexité des signaux issus de la microcirculation. Ces résultats doivent cependant être validés sur une plus large population.

Limites de l'étude

Les limitations de cette étude sont semblables à celles de l'analyse multifractale de la section précédente et sont :

- le faible nombre de sujets ;
- l'analyse de signaux comprenant 17 min d'acquisition environ alors que l'effet de la nitroglycérine est maximal 3 min environ après son administration. Cependant, comme mentionné plus tôt, durant nos acquisitions, des mesures de diamètre par échographie ont été réalisées au niveau de l'artère brachiale et montrent, qu'après administration de nitroglycérine, le diamètre de cette artère est encore dilaté même après 17 min d'enregistrement ;
- la dose de nitroglycérine administrée qui pourrait ne pas être exactement la même pour tous les sujets.

Par ailleurs, les échelles étudiées allant uniquement jusqu'à $\tau = 10$, nous ne pouvons pas analyser les oscillations lentes (fréquences inférieures à 0,1 Hz). Il faudrait pour cela des enregistrements plus longs.

Conclusion

A travers cette étude, nous avons montré que :

- les complexités des signaux de VRC et des signaux FLD_R du doigt et du bras sont sensibles à l'administration de la nitroglycérine, ce qui n'est pas le cas des signaux $T_{ECG_{BI}}$;
- les changements de complexité dépendent des échelles : échelles isolées pour les signaux de VRC et augmentation de la complexité surtout sur les faibles échelles τ pour les signaux FLD_R ;
- des mécanismes de régulation différents au niveau du doigt et du bras pourraient être à l'origine des allures différentes observées au niveau des entropies multi-échelle de ces signaux ;
- un lien entre les mécanismes responsables de la complexité des signaux $T_{ECG_{BI}}$ et ceux de la complexité des signaux FLD_R du bras et du doigt est suggéré mais reste à être confirmé sur une plus large population.

3.2.2 Cas du tilt positif

La problématique est la même que celle de l'étude avec l'administration de nitroglycérine excepté que nous avons modifié la situation physiologique du sujet par un changement de position (passage de la position couchée à la position debout). Ce changement de position, réalisé à l'aide d'une table automatisée (test tilt), représente un test largement utilisé pour diagnostiquer les syncopes vasovagales et en étudier les causes. Le passage en position debout induit des changements hémodynamiques aussi bien au niveau du cœur qu'au niveau de la macrocirculation et de la microcirculation [104]. Nous pouvons ainsi étudier, si elles existent, les interactions de ces 3 composantes à travers les modifications de la dynamique de nos signaux induites par le changement de position.

Les signaux analysés à travers cette étude sont :

- le signal de VRC extrait du signal ECG ;
- les signaux de pression PAS et PAD extrait du signal de pression ;
- le signal T_{ECG_BI} extraits du signal d'impédance bioélectrique ;
- les signaux FLD_R enregistrés au bras et au pied.

3.2.2.1 Changements hémodynamiques induits par le changement de position

D'après la littérature, le passage en position debout induit une augmentation de la fréquence cardiaque, des pressions systoliques et diastoliques ainsi qu'une augmentation des résistances périphériques des membres supérieurs et inférieurs [104]. D'autre part, la vasoconstriction est plus marquée au niveau des jambes qu'au niveau des bras [105]. Ces changements hémodynamiques ont été observés à travers les signaux que nous avons enregistrés sur 7 sujets jeunes et sains (Table 3.3). Nous retrouvons donc les conditions hémodynamiques décrites dans la littérature.

TABLE 3.3 – Changements hémodynamiques induits par le changement de position (couchée/debout). Les valeurs sont présentées comme la moyenne \pm l'écart-type. L'astérisque * indique une différence significative entre position couchée et position debout

Variable		
Nombre de sujets	7 (3 hommes)	
Age (ans)	29 \pm 5	
Taille (cm)	169 \pm 6	
Poids (kg)	64 \pm 9	
	Couché	Debout
Pression artérielle systolique (mmHg)	120 \pm 17	154 \pm 24 *
Pression artérielle diastolique (mmHg)	71 \pm 10	111 \pm 18 *
Pression pulsée (mmHg)	48 \pm 10	43 \pm 7 *
Pression artérielle moyenne (mmHg)	87 \pm 12	125 \pm 20 *
Fréquence cardiaque (bpm)	60 \pm 11	89 \pm 13 *

3.2.2.2 Analyse spectrale

Les énergies des signaux de VRC, de pressions systolique et diastolique, et de FLD dans les bandes de hautes et basses fréquences (0,4 - 0,15 Hz et 0,15 - 0,04 Hz respectivement) ont été quantifiées en positions couchée et debout. Cette quantification avait pour but d'évaluer l'impact du changement de position sur le contenu fréquentiel de ces signaux et de rechercher l'existence d'éventuelles corrélations reflétant des interactions entre le cœur, la macrocirculation (à travers la mesure de la pression au doigt) et la microcirculation. Notons que le signal $T_{ECG_{BI}}$ n'a pas été traité dans nos analyses spectrales puisqu'aucune référence bibliographique n'a montré de possibles liens entre bandes de fréquences et activités physiologiques. Les énergies moyennes mesurées sur les bandes de fréquences HF et LF pour nos différents signaux (VRC, PAS, PAD, LDF_R du bras et du pied) sont présentées dans la Table 3.4.

Résultats et Discussion

Le passage en position debout a induit, pour l'ensemble de nos signaux, un changement significatif de leur contenu fréquentiel (Table 3.4). Pour les signaux de VRC, nous observons une diminution de l'énergie sur la bande HF qui reflètent un changement de la balance sympathovagale lors du passage en position debout. Ce résultat est en accord avec ceux de [33, 106].

Pour ce qui est des signaux de pression, nous observons une augmentation de l'énergie sur les bandes HF et LF.

Quant aux signaux FLD_R, nous observons des résultats différents suivant la longueur du signal analysé (256 ou 900 échantillons). Pour les signaux FLD_R de 256 échantillons nous notons une augmentation significative sur les bandes de fréquences HF et LF alors que pour les signaux FLD_R de 900 échantillons nos résultats montrent une augmentation significative de l'énergie uniquement sur la bande HF.

TABLE 3.4 – Energies estimées dans les bandes de hautes et basses fréquences (HF et LF respectivement) à partir d'une transformée de Fourier à fenêtre glissante pour le signal de VRC, les signaux de pression systolique et diastolique (PAS et PAD) et les signaux FLD_R enregistrés au bras et au pied, en positions couchée et debout. Les valeurs sont présentées comme la moyenne \pm l'écart-type. L'astérisque * indique une différence significative entre la position couchée et la position debout ($p < 0,05$)

Signal	Nombre d'échantillons	Position couchée	Position debout
VRC (ms ²)	<i>900 échantillons</i>		
	LF	2155 \pm 1236	2385 \pm 2315
	HF	6021 \pm 4016	1135 \pm 1391 *
	<i>256 échantillons</i>		
	LF	502 \pm 334	574 \pm 618
	HF	1273 \pm 959	383 \pm 539 *
PAS (mmHg ²)	<i>900 échantillons</i>		
	LF	4829 \pm 2413	29384 \pm 23888 *
	HF	4558 \pm 1110	18719 \pm 11929 *
	<i>256 échantillons</i>		
	LF	1415 \pm 630	8637 \pm 7464 *
	HF	1121 \pm 361	4605 \pm 2762 *
PAD (mmHg ²)	<i>900 échantillons</i>		
	LF	3070 \pm 1412	19345 \pm 16942 *
	HF	3073 \pm 601	8719 \pm 3842 *
	<i>256 échantillons</i>		
	LF	1106 \pm 647	5689 \pm 4803 *
	HF	1013 \pm 527	2657 \pm 1866 *
FLD_R bras (u.a. ²)	<i>900 échantillons</i>		
	LF	292 \pm 92	383 \pm 203
	HF	256 \pm 117	298 \pm 117 *
	<i>256 échantillons</i>		
	LF	70 \pm 25	104 \pm 48 *
	HF	71 \pm 25	91 \pm 38 *
FLD_R pied (u.a. ²)	<i>900 échantillons</i>		
	LF	327 \pm 130	355 \pm 150
	HF	133 \pm 71	206 \pm 57 *
	<i>256 échantillons</i>		
	LF	45 \pm 20	72 \pm 37 *
	HF	17 \pm 5	49 \pm 31 *

3.2.2.3 Analyse multifractale

Choix des paramètres

Tous les signaux analysés contiennent 512 échantillons successifs (512 battements cardiaques), soit 2^9 échantillons. Afin de pouvoir comparer l'impact du changement de position par rapport à l'administration de nitroglycérine sur les propriétés multifractales de nos signaux, nous avons pris les mêmes paramètres que pour l'étude avec l'administration de nitroglycérine. La taille des boîtes varie ainsi de 2^3 à 2^8 échantillons, ce qui correspond à une échelle temporelle allant de 8 à 256 s et le paramètre q varie de -5 à 5 avec un pas de 0,25.

Résultats

Dimensions fractales généralisées des différents signaux

Les dimensions fractales généralisées moyennes de nos différents signaux en positions couchée et debout sont représentées sur la Figure 3.24.

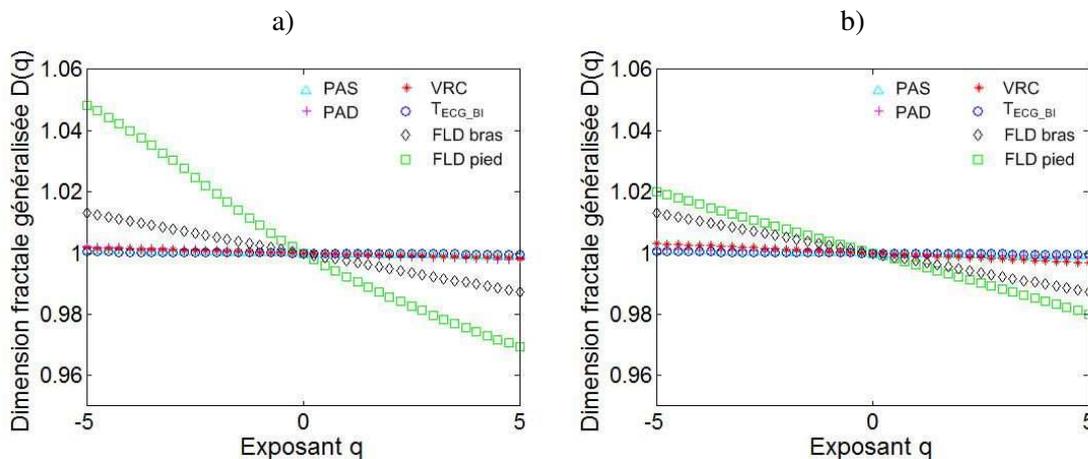


FIGURE 3.24 – Dimensions fractales généralisées des différents signaux en position a) couchée et b) debout

Pour un exposant q qui varie de -5 à 5 la dimension fractale généralisée :

- des signaux de VRC évolue de 1,0018 à 0,9983 en position couchée et de 1,0031 à 0,9967 en position debout ;
- celle des signaux PAS évolue de 1,0010 à 0,9990 en position couchée et de 1,0010 à 0,9990 en position debout ;
- celle des signaux PAD évolue de 1,0021 à 0,9978 en position couchée et de 1,0013 à 0,9988 en position debout ;

- celle des signaux T_{ECG_BI} évolue de 1,0004 à 0,9996 en position couchée et de 1,0005 à 0,9995 en position debout ;
- celle des signaux de FLD enregistrés au bras évolue de 1,0132 à 0,9874 en position couchée et de 1,0148 à 0,9869 en position debout ;
- celle des signaux de FLD enregistrés au pied évolue de 1,0484 à 0,9694 en position couchée et de 1,0201 à 0,9801 en position debout.

Impact du changement de position sur les propriétés multifractales des différents signaux

- Signaux de VRC

Les spectres multifractals moyens des 7 sujets obtenus pour les signaux de VRC en positions couchée et debout sont présentés sur la Figure 3.25. Nos résultats montrent que le passage en position debout n'induit pas de changement significatif de la largeur du spectre multifractal $\Delta\alpha$ pour les signaux de VRC (couchée : $\Delta\alpha = 0,0067 \pm 0,0020$ vs debout : $\Delta\alpha = 0,0123 \pm 0,0083$ avec $p > 0,05$).

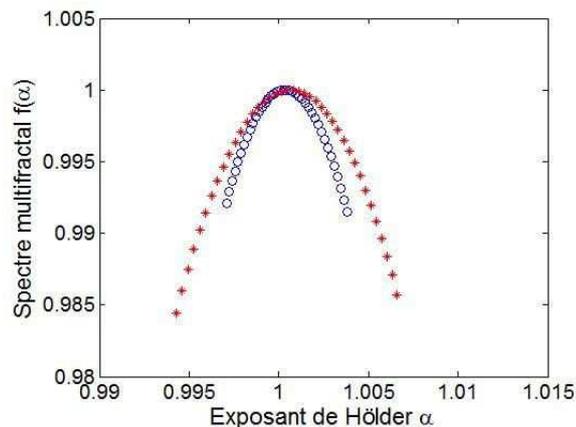


FIGURE 3.25 – Spectres multifractals moyens (de 7 sujets) des signaux de VRC enregistrés en positions couchée (en bleu) et debout (en rouge)

- Signaux de pression

Comme pour les signaux de VRC, nous n'observons pas de changement significatif de la largeur du spectre multifractal $\Delta\alpha$ lors du passage en position debout pour les signaux PAS et PAD (PAS, couchée : $\Delta\alpha = 0,0037 \pm 0,0024$ vs debout : $\Delta\alpha = 0,0038 \pm 0,0026$ avec $p > 0,05$; PAD, couchée : $\Delta\alpha = 0,0083 \pm 0,0043$ vs debout : $\Delta\alpha = 0,0049 \pm 0,0029$ avec $p > 0,05$).

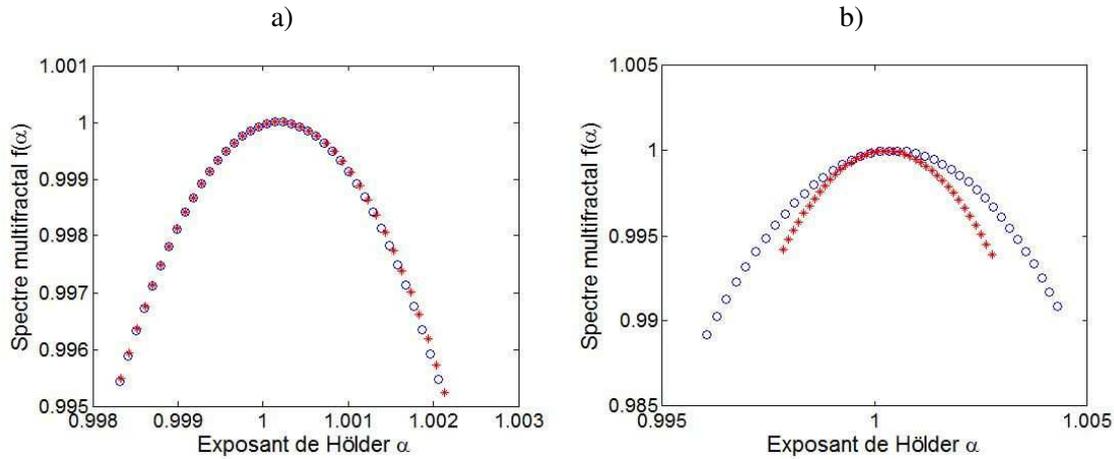


FIGURE 3.26 – Spectres multifractals moyens (de 7 sujets) des signaux a) PAS et b) PAD en positions couchée (en bleu) et debout (en rouge)

- Signaux T_{ECG_BI}

Le passage en position debout n'induit pas, non plus, de changement significatif au niveau de la largeur du spectre multifractal des signaux T_{ECG_BI} (couchée : $\Delta\alpha = 0,0016 \pm 0,0008$ vs debout : $\Delta\alpha = 0,0019 \pm 0,0008$ avec $p > 0,05$).

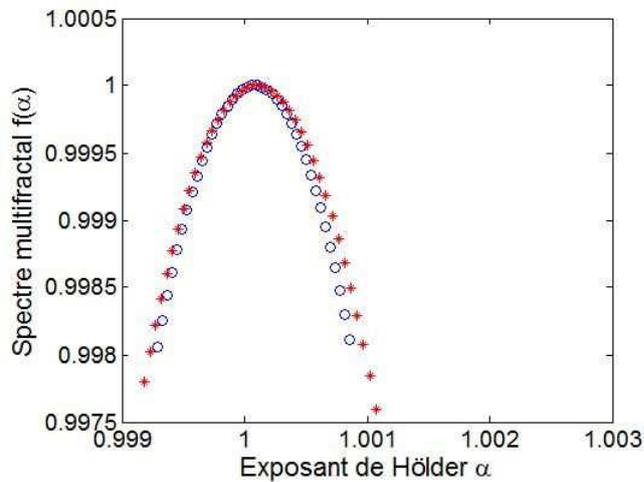


FIGURE 3.27 – Spectres multifractals moyens (de 7 sujets) des signaux T_{ECG_BI} enregistrés en positions couchée (en bleu) et debout (en rouge)

- Signaux de FLD au bras et au pied

Au niveau des signaux de FLD enregistrés au bras et au pied, le passage en position debout n'induit pas de changement significatif de la largeur des spectres multifractals (bras, couchée : $\Delta\alpha = 0,0500 \pm 0,0022$ vs debout : $\Delta\alpha = 0,0539 \pm 0,0222$ avec $p > 0,05$ - pied, couchée : $\Delta\alpha = 0,1416 \pm 0,1769$ vs debout : $\Delta\alpha = 0,0798 \pm 0,0690$ avec $p > 0,05$).

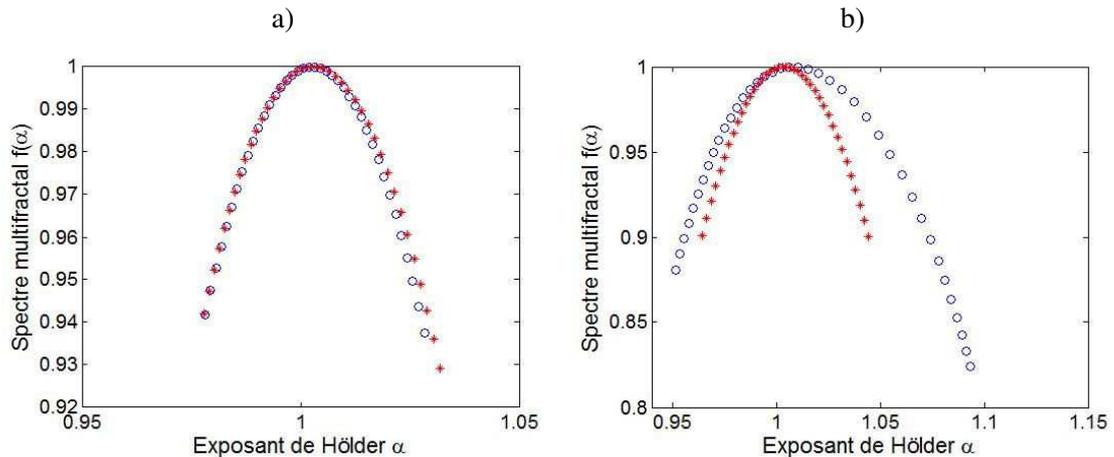


FIGURE 3.28 – Spectres multifractals moyens (de 7 sujets) des signaux de FLD enregistrés a) au bras et b) au pied en positions couchée (en bleu) et debout (en rouge)

Comparaisons des propriétés multifractales des signaux

Les largeurs des spectres multifractals moyens de chacun des signaux sont répertoriées dans la Table 3.5.

TABLE 3.5 – Largeurs des spectres multifractals moyens (de 7 sujets) des signaux de VRC, PAS, PAD, T_{ECG_BI} , de FLD au bras et au pied en positions couchée et debout

Largeur du spectre multifractal en position couchée					
VRC	PAS	PAD	T_{ECG_BI}	FLD bras	FLD pied
$0,0067 \pm 0,0020$	$0,0037 \pm 0,0024$	$0,0083 \pm 0,0043$	$0,0016 \pm 0,0008$	$0,0500 \pm 0,0022$	$0,1416 \pm 0,1769$

Largeur du spectre multifractal en position debout					
VRC	PAS	PAD	T_{ECG_BI}	FLD bras	FLD pied
$0,0123 \pm 0,0083$	$0,0038 \pm 0,0026$	$0,0049 \pm 0,0029$	$0,0019 \pm 0,0008$	$0,0539 \pm 0,0222$	$0,0798 \pm 0,0690$

Nous observons que les spectres multifractals moyens des signaux de FLD enregistrés au bras et au pied sont significativement plus larges ($p < 0,05$) que ceux des signaux de VRC, des signaux PAS, PAD et T_{ECG_BI} que ce soit en position couchée ou debout (Figure 3.29). De plus, les spectres multifractals moyens des signaux de VRC et des signaux PAS et PAD sont significativement plus larges ($p < 0,05$) que celui des signaux T_{ECG_BI} aussi bien en position couchée que debout. Enfin, lors du passage en position debout, le spectre multifractal moyen des signaux de VRC devient significativement plus large ($p < 0,05$) que les spectres multifractals moyens des signaux PAS et PAD (Table 3.5).

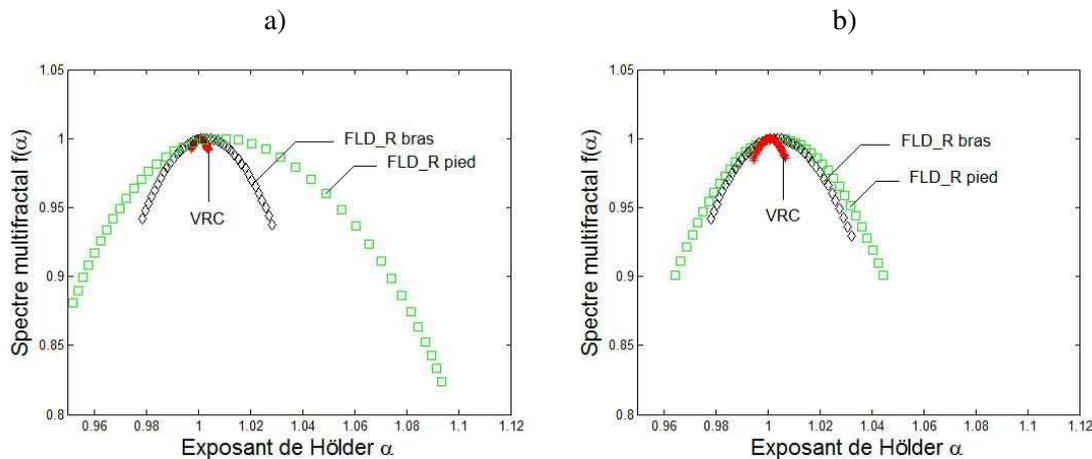


FIGURE 3.29 – Spectres multifractals moyens des signaux de VRC et de FLD enregistrés au bras et au pied a) en position couchée et b) en position debout. Le spectre multifractal moyen du signal T_{ECG_BI} étant plus étroit que celui du signal de VRC nous ne l’avons pas fait apparaître sur cette figure pour plus de lisibilité

Recherche d’éventuelles corrélations

Nous avons recherché l’existence de corrélations entre les variations de la largeur des spectres de nos différents signaux à travers l’indice U défini dans la section “Cas de l’administration de nitroglycérine”. Aucune corrélation significative n’a cependant été observée entre les largeurs des spectres des signaux issus du cœur, de la macrocirculation et de la microcirculation.

Discussion

L’objectif de cette étude est le même que celui pour l’analyse multifractale de la section “Cas de l’administration de nitroglycérine”. Les conditions physiologiques sont cependant différentes, la perturbation étant, ici, le passage en position debout.

A travers les dimensions fractales généralisées, nous avons observé que la pente du spectre $D(q)$ était plus marquée pour les signaux de FLD du bras et du pied que pour les signaux de VRC, les signaux T_{ECG_BI} , PAS et PAD. Ceci conforte les résultats présentés dans la section “Cas de l’administration de nitroglycérine”. Après le passage en position debout, la pente du spectre $D(q)$ des signaux FLD_R du pied est, cependant, moins prononcée ce qui refléterait une répartition plus homogène des irrégularités dans les échelles.

Comme pour l’étude sur l’administration de nitroglycérine, nous avons observé que le spectre multifractal moyen des signaux de VRC était plus étroit que celui des signaux de FLD enregistrés au bras et au pied. Cela reste vrai en position debout.

De même, les spectres multifractals des signaux T_{ECG_BI} , PAS et PAD sont plus étroits que ceux des signaux de FLD du bras et du pied que ce soit en position couchée ou debout. Les signaux de FLD présenteraient donc des irrégularités locales définies sur une plus large gamme d’intensités que les signaux T_{ECG_BI} , PAS et PAD. Cependant, comme dans le cas de l’administration de nitroglycérine, des études supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer si ces différences sont d’origine physiologique ou non.

Que ce soit en position couchée ou debout, nous n’avons pas observé de différence significative au niveau de la largeur des spectres des signaux FLD_R du bras et du pied.

Concernant l’impact du changement de position sur la largeur des spectres multifractals de l’ensemble de nos signaux, ce dernier est variable suivant les sujets (pour certains le spectre tend à devenir plus étroit, pour d’autres, il tend à s’élargir). Ceci pourrait être une des raisons au fait que nous n’observons pas d’impact significatif sur les spectres moyens de nos signaux lors du passage en position debout.

Enfin, le paramètre U que nous avons calculé ne nous a pas permis de mettre en évidence des corrélations significatives entre cœur, macrocirculation et microcirculation lors du changement de position. Le lien entre les signaux T_{ECG_BI} et les signaux FLD_R du bras que nous avons trouvé dans notre étude sur l’administration de nitroglycérine n’apparaît pas significatif dans le cas du passage en position debout.

Limites de l’étude

Les limitations de cette étude sont les mêmes que celle de l’analyse multifractale de la section “Cas de l’administration de nitroglycérine” excepté que la perturbation est, ici, le passage en position debout.

Conclusion

A travers cette étude, nous avons montré que :

- quels que soient nos signaux, le passage en position debout n'induit pas de changement significatif en moyenne de la largeur des spectres multifractals ;
- l'impact du changement de position sur les propriétés multifractales de nos signaux est variable suivant les sujets ;
- les propriétés multifractales des signaux de la microcirculation semblent être plus affirmées que celle des signaux issus de la macrocirculation et du cœur (VRC, T_{ECG_BI} , PAS et PAD).

3.2.2.4 Analyse par entropie multi-échelle

Choix des paramètres

Les paramètres m et r sont les mêmes que ceux de l'étude avec l'administration de la nitroglycérine ($m = 2$ et $r = 0,15 \times SD$). Cependant, un des sujets ayant une fréquence cardiaque inférieure (environ 53 battements par minute) à celles des autres sujets, les signaux analysés ont 900 échantillons au lieu de 1000 comme dans l'étude avec l'administration de nitroglycérine. De ce fait, l'échelle τ varie de 1 à 9 afin que la taille minimale des coarse-grained soit de 100 échantillons.

Résultats

Impact de la nitroglycérine sur la complexité des différents signaux

- Signaux de VRC

En position couchée, les valeurs moyennes de SampEn pour les signaux de VRC augmentent sur les échelles 1 et 2 et diminuent sur les échelles supérieures à 2. En position debout, les valeurs moyennes de SampEn augmentent sur les échelles 1 à 4 et tendent à rester stables sur les échelles plus élevées (Figure 3.30). D'un point de vue global (en prenant en compte toutes les échelles), nous n'observons pas de différence significative de la complexité entre positions couchée et debout ($CI = 16,29 \pm 0,68$ vs $16,86 \pm 0,90$, $p > 0,05$). Nous trouvons, cependant, des différences significatives sur certaines échelles. Les valeurs moyennes des SampEn des signaux de VRC sont, en effet, significativement plus élevées en position couchée qu'en position debout sur les échelles 1 et 2. A l'inverse, les valeurs moyennes de SampEn des signaux de VRC sont significativement plus faibles en position couchée qu'en position debout pour les échelles τ allant de 5 à 9.

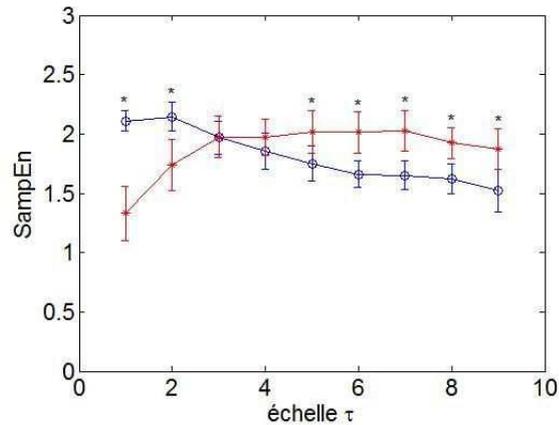


FIGURE 3.30 – Entropie multi-échelle moyenne (sur 7 sujets) des signaux de VRC en positions couchée (en bleu) et debout (en rouge). Les barres d'erreur indiquent l'erreur standard autour de la moyenne. Les astérisques * signalent une différence significative, $p < 0,05$, entre les positions couchée et debout

- Signaux de pression

En position couchée, les valeurs moyennes de SampEn pour les signaux PAS et PAD tendent à rester stables (Figure 3.31). En position debout, ces valeurs tendent à augmenter sur les basses échelles (i.e. pour τ allant de 1 à 5 et pour τ allant de 1 à 4 respectivement) puis à diminuer sur les échelles plus élevées. D'autre part, d'un point de vue global, nous n'observons pas de différence significative de la complexité des signaux PAS entre positions couchée et debout (CI = $17,81 \pm 1,13$ vs $17,31 \pm 0,91$, $p > 0,05$). Néanmoins, une augmentation significative de la valeur moyenne de SampEn sur l'échelle $\tau = 3$ apparaît lors du passage en position debout. Pour ce qui est des signaux PAD nous observons une augmentation globale de la complexité en position debout (CI = $16,91 \pm 1,58$ vs $18,58 \pm 0,94$, $p = 0,028$). Par ailleurs, des différences significatives des valeurs moyennes de SampEn pour les signaux PAD sont observées pour les échelles 2 à 7.

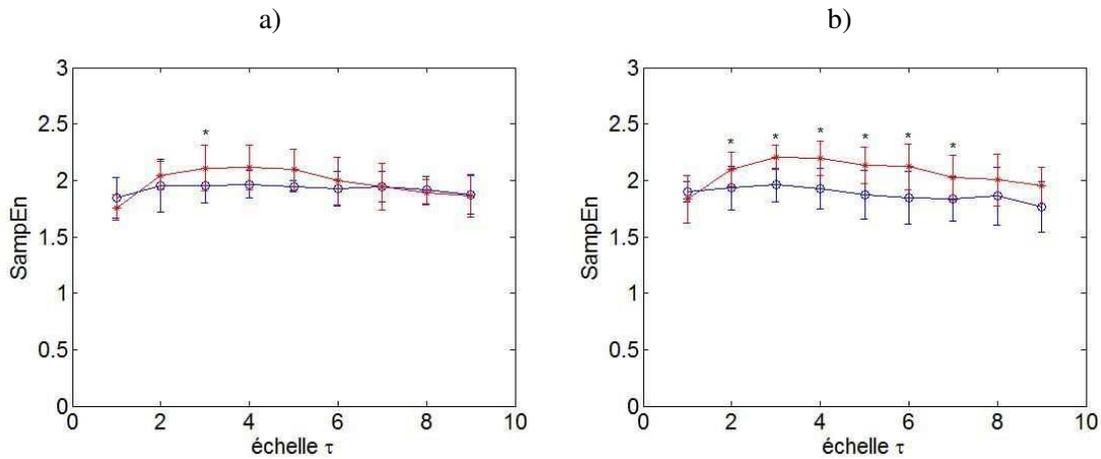


FIGURE 3.31 – Entropie multi-échelle moyenne (sur 7 sujets) des signaux a) PAS et b) PAD en positions couchée (en bleu) et debout (en rouge). Les barres d’erreur indiquent l’erreur standard autour de la moyenne. Les astérisques * signalent une différence significative, $p < 0,05$, entre les positions couchée et debout

- Signaux T_{ECG_BI}

Que ce soit en position couchée ou debout, les valeurs moyennes de SampEn des signaux T_{ECG_BI} augmentent sur les échelles 1 et 2 puis tendent à diminuer. Globalement, aucune différence significative est observée au niveau de la complexité entre positions couchée et debout ($CI = 16,45 \pm 0,89$ vs $CI = 16,65 \pm 0,93$, $p > 0,05$). Nous n’observons pas non plus de différence significative dans les valeurs de SampEn entre les deux positions en comparant échelle par échelle.

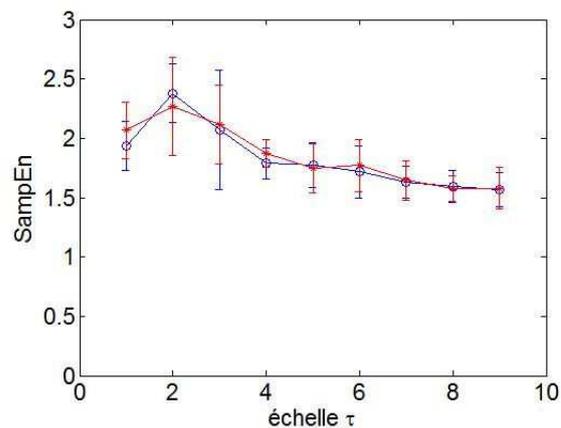


FIGURE 3.32 – Entropie multi-échelle moyenne (sur 7 sujets) des signaux T_{ECG_BI} en positions couchée (en bleu) et debout (en rouge). Les barres d’erreur indiquent l’erreur standard autour de la moyenne. Les astérisques * signalent une différence significative, $p < 0,05$, entre les positions couchée et debout

- Signaux de FLD_R au bras et au pied

Pour les signaux de FLD_R du bras, l'évolution des valeurs moyennes de SampEn est similaire en positions couchée et debout : les valeurs de SampEn tendent à rester stables. A l'inverse, pour les signaux de FLD_R du pied, les valeurs moyennes de SampEn augmentent avec les échelles en position couchée et tendent à rester stables en position debout (Figure 3.33). Globalement, nous n'observons pas de différence significative de la complexité entre positions couchée et debout pour les signaux de FLD_R du bras. A l'inverse, une différence significative de la complexité globale est observée pour les signaux FLD_R du pied lors du passage en position debout ($CI = 18,06 \pm 0,82$ vs $16,27 \pm 0,98$, $p = 0,028$). Par ailleurs, nous notons pour ces signaux que les valeurs de SampEn sont significativement plus faibles en position debout qu'en position couchée pour les échelles τ allant de 5 à 9.

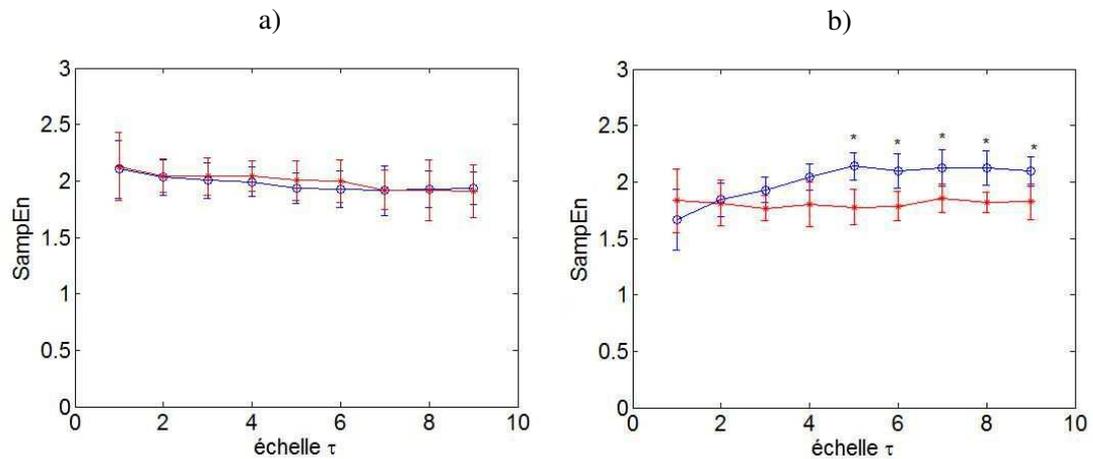


FIGURE 3.33 – Entropie multi-échelle moyenne (sur 7 sujets) des signaux FLD_R a) du bras et b) du pied en positions couchée (en bleu) et debout (en rouge). Les barres d'erreur indiquent l'erreur standard autour de la moyenne. Les astérisques * signalent une différence significative, $p < 0,05$, entre les positions couchée et debout

Recherche d'éventuelles corrélations entre les complexités des différents signaux

Les rapports U ont été calculés :

- pour les basses échelles :

$$U = \frac{CI_{SS_debout}}{CI_{SS_couchée}} \quad (3.30)$$

- pour les hautes échelles :

$$U = \frac{CI_{LS_debout}}{CI_{LS_couchée}} \quad (3.31)$$

Une corrélation positive et significative ($r = 0,89$ et $p = 0,006$; Figure 3.34) entre la complexité sur les basses échelles des signaux FLD_R du bras avec celle des signaux T_{ECG_BI} a alors pu être mise en évidence.

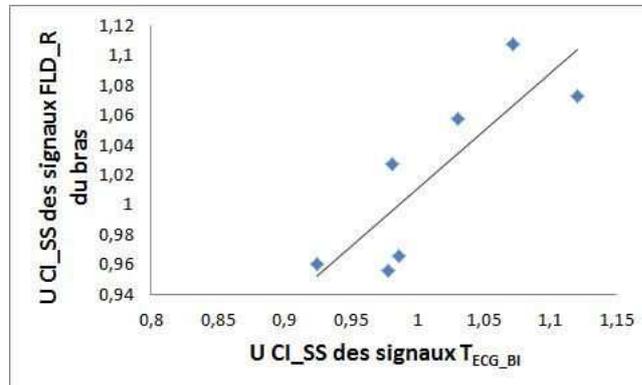


FIGURE 3.34 – Corrélation entre la complexité sur les basses échelles des signaux FLD_R du bras avec celle des signaux T_{ECG_BI}

Pour les autres signaux, les corrélations ne sont pas significatives.

Discussion

L'objectif de cette étude est le même que celui pour l'analyse par entropie multi-échelle de la section "Cas de l'administration de nitroglycérine" excepté que la perturbation est, ici, le passage en position debout et que nous avons ajouté les signaux de pression enregistrés au doigt.

Dans une étude précédente [101], la complexité des signaux de VRC, PAS et PAD ont été étudiés en position couchée et position debout *active* (i.e. sans utiliser de table automatisée). Dans notre étude la position debout est *passive* et nous trouvons des résultats similaires à ceux de Turianikova *et al.* [101] : allures similaires des évolutions des SampEn en fonction des échelles τ et différences significatives observées sur les mêmes échelles lors du passage en position debout ($\tau = 1, 2$ puis 5 à 9 pour le signal de VRC ; $\tau = 3$ pour le signal PAS ; $\tau = 3$ à 7 pour la PAD [101]). Une étude a montré que la pression artérielle et la fréquence cardiaque étaient similaires entre les positions debout passive et active 30 s après le changement de position [107]. La différence entre ces 2 positions (active-passive) se trouve dans les 20 premières secondes où une augmentation puis une chute de la pression artérielle sont observées en position debout active alors qu'en position debout passive la diminution marquée de la pression artérielle n'est pas observée [107]. Cette différence pourrait, d'après les auteurs, être due, en position debout active, à la compression des muscles de la cuisse et du tronc qui se contractent pour permettre le retour du sang vers le cœur.

Par rapport à l'étude de Turianikova *et al.* [101] nous avons ajouté les signaux T_{ECG_BI} et FLD_R du bras et du pied. Les profils de l'entropie multi-échelle des signaux T_{ECG_BI} et FLD_R du bras, avant la perturbation, sont similaires à ceux que nous avons observés dans l'étude sur l'administration de nitroglycérine. Par ailleurs, l'allure de l'entropie multi-échelle des signaux FLD_R du pied avant la perturbation est semblable à celle que nous avons observée pour les signaux FLD_R du doigt dans l'étude avec la nitroglycérine (croissance puis stabilisation).

Le passage en position debout a induit des changements significatifs de la complexité des signaux de VRC, des signaux PAS, PAD et des signaux FLD_R du pied sur certaines échelles, ce qui n'est pas le cas pour les signaux T_{ECG_BI} et FLD_R du bras. Les entropies multi-échelle de la fréquence cardiaque et des signaux de pression sont donc, comme lors du passage en position debout active [101], sensibles aux changements de la balance sympathovagale (inhibition du parasympathique) induits par le changement de position.

Concernant l'entropie multi-échelle des signaux FLD_R du bras, le passage en position debout, contrairement aux signaux FLD_R du pied, n'induit pas de modification significative de la complexité. Cette différence pourrait s'expliquer par les mécanismes de régulation qui sont différents au niveau des extrémités (régulation locale sympathique) [105].

Nos résultats ont également permis de mettre en évidence une corrélation significative entre le rapport U des indices de complexité des signaux T_{ECG_BI} et ceux des signaux FLD_R du bras sur les basses échelles. Cela suggère, lors du changement de position, un lien entre les mécanismes de régulation à l'origine de la complexité du signal issu de la macrocirculation avec ceux à l'origine de la complexité des signaux issus de la microcirculation du bras. Une corrélation entre la complexité des signaux T_{ECG_BI} et celle des signaux FLD_R du bras avait également été mise en évidence dans l'étude sur l'administration de nitroglycérine. Cette corrélation était cependant négative, le lien entre ces signaux serait donc dépendant de la perturbation.

Limites de l'étude

Les limitations de cette étude sont les mêmes que celle de l'entropie multi-échelle de la section "Cas de l'administration de nitroglycérine" excepté que la perturbation est, ici, le passage en position debout.

Conclusion

A travers cette étude, nous avons montré que :

- les complexités des signaux de VRC, de pression et les signaux FLD_R du pied sont sensibles au changement de position (position debout passive), ce qui n'est pas le cas des signaux $T_{ECG_{BI}}$ et FLD_R du bras ;
- les changements de complexité de nos signaux dépendent des échelles τ ;
- des mécanismes de régulation différents au niveau du bras et du pied pourraient être à l'origine des différences observées au niveau des entropies multi-échelle de ces signaux ;
- un lien entre les mécanismes responsables de la complexité des signaux $T_{ECG_{BI}}$ et ceux de la complexité des signaux de FLD du bras est suggéré mais reste à être confirmé sur une plus large population.

3.3 Conclusion du chapitre

Les principaux résultats de ce chapitre ainsi qu'une comparaison des deux outils d'analyse, analyse multifractale et entropie multi-échelle, sont présentés dans la Table 3.6 :

TABLE 3.6 – Résumé des résultats obtenus suite à la mise en œuvre des concepts basés sur l’analyse multifractale et l’entropie multi-échelle

	Analyse multifractale		Entropie multi-échelle	Comparaison des outils	
	<i>largeur spectre</i>	les signaux de VRC, T_{ECG_BI} et de FLD du bras et du doigt, introduits dans le chapitre 2, présentent des propriétés multifractales différentes sur les échelles étudiées. Les signaux issus de la microcirculation auraient des irrégularités locales définies sur une plus large gamme d’intensités que les signaux issus du coeur et de la macrocirculation (spectre multifractal plus large)	<i>profil de l’évolution de la complexité en fonction des échelles</i>	les signaux de VRC, T_{ECG_BI} et de FLD_R du bras et du doigt présentent des profils de complexité différents	
Administration de nitroglycérine	<i>sensibilité</i>	seuls les propriétés multifractales des signaux de VRC sont sensibles à l’administration de nitroglycérine	<i>sensibilité</i>	les complexités des signaux de VRC et des signaux FLD_R du bras et du doigt sont sensibles à l’administration de la nitroglycérine, ce qui n’est pas le cas des signaux T_{ECG_BI}	l’entropie multi-échelle semble être plus sensible à l’administration de nitroglycérine et au changement de position que l’analyse multifractale
	<i>relation macro/micro</i>	les mécanismes à l’origine des irrégularités des signaux T_{ECG_BI} seraient liés aux mécanismes à l’origine des irrégularités des signaux de FLD du bras lors de l’administration de nitroglycérine	<i>relation macro/micro</i>	lien entre les mécanismes responsables de la complexité des signaux T_{ECG_BI} et ceux responsables de la complexité des signaux FLD_R du bras et du doigt	
Passage de la position couchée à la position debout	<i>largeur spectre</i>	Comme dans le cas de l’administration de nitroglycérine, les signaux issus de la microcirculation présentent des irrégularités locales définies sur une plus large gamme d’intensités que les signaux issus du coeur et de la macrocirculation	<i>profil de l’évolution de la complexité en fonction des échelles</i>	Comme pour l’administration de nitroglycérine, les signaux de VRC, T_{ECG_BI} de pression et FLD_R du bras et du doigt présentent des profils de complexité différents	l’analyse multifractale et l’entropie multi-échelle font toutes deux apparaître une relation entre les signaux issus de la macrocirculation et la microcirculation
	<i>sensibilité</i>	le passage en position debout n’induit pas de changement significatif des propriétés multifractales des signaux de VRC, T_{ECG_BI} et de FLD du bras et du pied	<i>sensibilité</i>	les complexités des signaux de VRC, de pression et FLD_R du pied sont sensibles au changement de position, ce qui n’est pas le cas des signaux T_{ECG_BI} et FLD_R du bras	
	<i>relation macro/micro</i>	pas de relation significative	<i>relation macro/micro</i>	lien entre les mécanismes responsables de la complexité des signaux T_{ECG_BI} et ceux de la complexité des signaux de FLD du bras	

État de l'art de la modélisation de l'écoulement sanguin dans le système cardiovasculaire

Sommaire

4.1 Modélisation 0D, 1D, 2D et 3D	112
4.1.1 Modèles 0D	112
4.1.2 Modèles 1D : modèles à paramètres distribués	116
4.1.3 Modèles 2D et 3D	116
4.1.4 Autres modélisations	117
4.1.5 Modèles de la microcirculation	117
4.1.6 Choix du modèle pour notre étude	118
4.2 Simulation d'un modèle basé sur les lignes de transmission	119

La modélisation du SCV permet de mieux appréhender le fonctionnement du SCV. Elle peut aussi contribuer à la compréhension de la formation et du développement des pathologies cardiovasculaires permettant ainsi d'améliorer les traitements médicaux et de diminuer leurs coûts. C'est donc tout naturellement que de nombreux physiciens, mathématiciens, ingénieurs et chercheurs s'intéressent à la modélisation du SCV.

Grâce aux progrès de l'informatique, au développement des techniques d'imagerie médicale et à l'enrichissement des connaissances sur la physiologie cardiovasculaire, les modèles de l'écoulement du sang dans le SCV ont évolué depuis les premiers modèles 0D (i.e. dimension 0), jusqu'aux modèles plus complexes, les modèles 3D. Nous commençons ainsi ce chapitre par un état de l'art des différents modèles du SCV que nous avons pu identifier dans la littérature. Ce travail a permis d'orienter nos choix pour la représentation de notre propre modèle (un modèle 1-D pour décrire la macrocirculation couplé à un modèle 0-D pour décrire la microcirculation). Enfin, nous présentons une première approche de la modélisation du SCV à travers une simulation d'un modèle basé sur les lignes de transmission que nous avons réalisée. Cependant, ce modèle ne prenant pas compte la non-linéarité du SCV, nous avons décidé de nous orienter vers un modèle 1-D basé sur les équations de Navier-Stokes qui est présenté dans le chapitre 5.

4.1 Modélisation 0D, 1D, 2D et 3D

Les modèles simulant l'écoulement sanguin dans le système cardiovasculaire peuvent être classés en 4 catégories :

- les modèles 0D ;
- les modèles 1D ;
- les modèles 2D ;
- les modèles 3D.

Le choix de la représentation du modèle dépend de l'objectif de la simulation, de la précision souhaitée et des moyens informatiques. Les modèles 3D sont, par exemple, de gros consommateurs en ressources informatiques.

4.1.1 Modèles 0D

Les modèles 0D sont basés sur une analogie avec les circuits électriques où la tension représente la pression artérielle et l'intensité du courant représente le débit sanguin. Parmi les modèles 0D, nous pouvons distinguer les modèles Windkessel, dit mono-compartiment, qui fournissent une modélisation "globale" de l'arbre artériel, et les modèles multi-compartiments.

Le premier modèle Windkessel qui permet de simuler l'arbre artériel est le modèle Windkessel à 2-éléments proposé par Stephen Hales en 1733 et formulé mathématiquement par Otto Frank en 1899 [108, 109]. Ce modèle est composé d'un condensateur C modélisant la compliance totale de l'arbre artériel, connecté en parallèle avec une résistance R représentant les résistances périphériques totales. Il permet de prédire, lors de la diastole, la décroissance exponentielle de la pression artérielle obtenue en multipliant les résistances périphériques par la compliance artérielle (Figure 4.1).

Par analogie avec les systèmes électriques, lorsque l'état est stable, le débit Q , qui est équivalent à l'intensité du courant I , et la pression P , qui est équivalente à la tension V , sont reliés à travers la loi d'Ohm ($U = RI \Leftrightarrow P = RQ$ où R représente la résistance au passage du courant et donc du sang). Cependant, comme l'écoulement du sang est cyclique (cycle cardiaque), l'opposition du circuit au passage du courant correspond en réalité à une impédance Z . Ainsi $Z = \hat{P}/\hat{Q}$, sachant que Z est calculée dans le domaine fréquentiel et donc que \hat{P} et \hat{Q} représentent les transformées de Fourier de la pression et du débit respectivement.

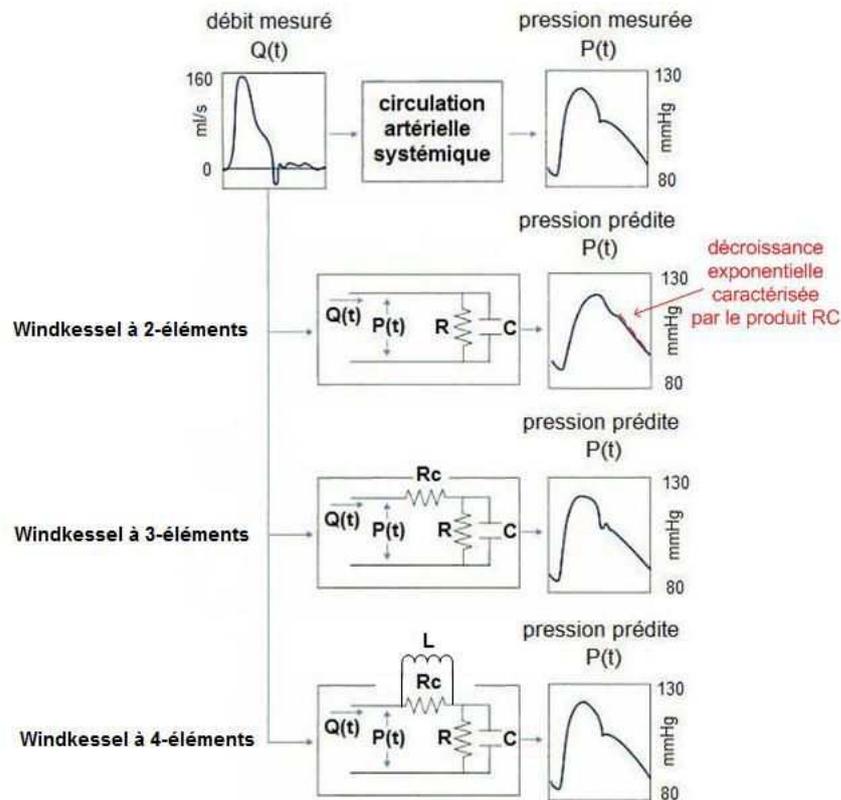


FIGURE 4.1 – Modélisation du SCV par des modèles Windkessel à 2, 3 et 4-éléments. Adapté de [47]

Grâce à la mesure du débit aortique par la technique du débitmètre électromagnétique et au développement des capacités informatiques qui ont permis l'analyse de la pression et du débit par la transformée de Fourier, le calcul de l'impédance d'entrée du circuit RC (rapport des transformées de Fourier de la pression et du débit) est devenu possible. Cela a permis de démontrer le manque de précision du modèle Windkessel à 2-éléments dans l'estimation de l'impédance d'entrée sur les hautes fréquences [110]. En effet, le module de l'impédance d'entrée estimée par le modèle Windkessel à 2-éléments tend, pour les fréquences élevées (supérieures à 8 Hz), vers 0 avec une phase qui atteint -90° (Figure 4.2). Or, le module de l'impédance aortique mesurée expérimentalement se stabilise, pour les hautes fréquences, autour d'une valeur constante qui correspond à l'impédance caractéristique Z_c de l'aorte (égale, d'après la théorie des lignes de transmission introduite dans la section 4.2 p. 119, au rapport de la pression par le débit mais qui, à la différence de l'impédance d'entrée, ne prend pas en compte l'onde réfléchie s'il y en a une) avec une phase qui oscille autour de 0 [110].

Avant que ce manque de précision puisse être établi, le modèle Windkessel à 2-éléments avait déjà été repris et complexifié par de nombreux chercheurs avec l'ajout d'autres composants, afin de rendre compte, plus fidèlement, de la forme de la courbe de pression aortique (Figure 4.1). L'ajout d'une résistance qui représente l'impédance caractéristique de l'aorte placée en série avec le modèle Windkessel à 2-éléments donna ainsi naissance au modèle Windkessel à 3-éléments (RCR) aussi appelé Westkessel [111] (Figure 4.1). Puis l'ajout, au modèle Windkessel à 3-éléments, d'une inductance qui représente l'inertie du sang, donna naissance au modèle Windkessel à 4-éléments (RLRC) [112].

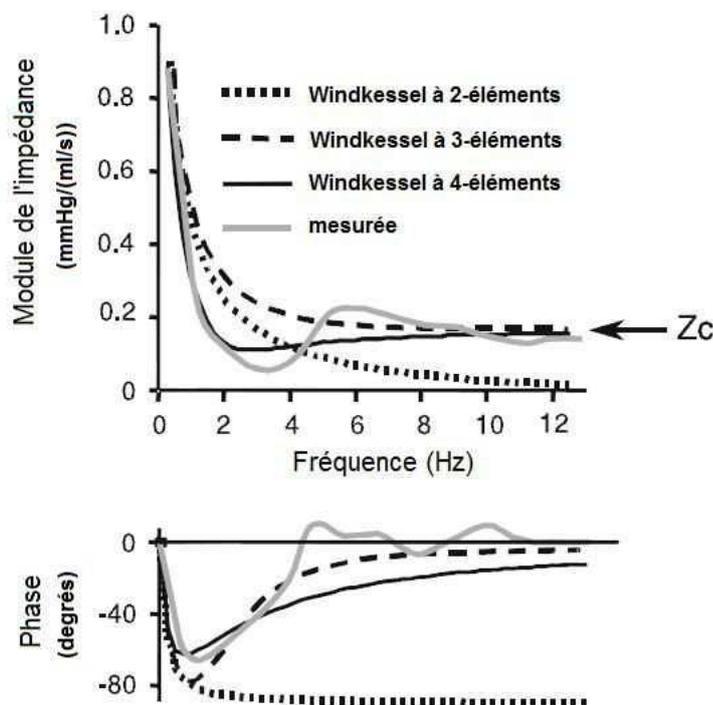


FIGURE 4.2 – Comparaison entre une impédance d'entrée aortique mesurée expérimentalement et les impédances estimées par les modèles Windkessel à 2-éléments, 3-éléments et 4-éléments. Z_c représente l'impédance caractéristique de l'aorte (valeur vers laquelle tend l'impédance d'entrée quand les fréquences sont élevées (i.e. supérieures à 8 Hz)). Repris de [110]

Le modèle Windkessel à 3-éléments a permis d'améliorer la précision de l'impédance au niveau des fréquences élevées (Figure 4.2). Cependant, comme l'impédance caractéristique de ce modèle ne prend pas en compte l'inertie du sang, des erreurs sont générées au niveau des fréquences moyennes (entre 3 et 8 Hz) (Figure 4.2). Ces erreurs peuvent néanmoins être réduites avec le modèle Windkessel à 4-éléments dans lequel une inductance est ajoutée. Ce modèle à 4-éléments reproduit mieux les caractéristiques de l'impédance aortique, néanmoins l'ajout d'une inductance rend l'identification des paramètres bien plus complexe que pour ceux des modèles Windkessel à 3-éléments ou 2-éléments [108]. Ces modèles sont ainsi moins répandus que les modèles Windkessel à 3-éléments et à 2-éléments.

Les modèles Windkessel sont plus simples à mettre en œuvre que les modélisations de dimension plus élevée (1D, 2D, 3D) car ils reposent sur des équations différentielles ordinaires et contiennent peu de paramètres. Toutefois, ils ne permettent pas d'observer la distribution de la pression et du débit dans des segments particuliers du réseau artériel, ni de simuler la propagation de l'onde de pouls dans le réseau artériel.

Afin de palier ces limitations, d'autres modèles 0D ont été développés : il s'agit des modèles multi-compartiments. Dans ces modèles, le réseau artériel est divisé en plusieurs segments (ou compartiments) qui sont souvent décrits par un circuit RLC [113, 114]. Les compartiments de ces modèles peuvent être décrits par des modèles Windkessel [115], cependant, ces derniers considèrent l'ensemble du réseau artériel comme une unité et ne sont donc pas les modèles les plus appropriés pour décrire le réseau artériel sous forme de compartiments [108].

Les modèles multi-compartiments sont plus complexes à implémenter que les modèles mono-compartiments car ils incluent plusieurs segments pour lesquels il est difficile de déterminer les valeurs des paramètres R, L et C. Ils présentent cependant l'avantage d'être flexibles. Suivant les exigences de la modélisation, les parties du réseau artériel qui présentent un intérêt peuvent, en effet, être divisées en plusieurs segments tandis que les autres parties du réseau peuvent être regroupées ensemble dans un circuit RLC.

Les modèles 0D considèrent la distribution de la pression et du débit uniforme dans les compartiments (que ce soit mono ou multi-compartiments). De ce fait, ils ne tiennent pas compte des variations spatiales dans un compartiment. Ils ne permettent pas, non plus, d'intégrer le phénomène d'onde de réflexion. Par ailleurs, les paramètres R, L, C sont, pour la plupart des modèles 0D, constants.

4.1.2 Modèles 1D : modèles à paramètres distribués

Les modèles 1D ont l'avantage d'intégrer le phénomène d'onde de réflexion.

Ils peuvent être basés [109] :

- dans le domaine fréquentiel :
 - sur la théorie des lignes de transmission [116] ;
 - sur l'approche de Womersley [117] qui permet de modéliser la pression et le débit dans un tube rigide ;
- ou dans le domaine temporel :
 - sur les équations de Navier-Stokes 1D [118].

Parmi ces modèles, les plus répandus sont ceux basés sur les équations de Navier-Stokes. Ils permettent de prendre en compte la non-linéarité du SCV alors que les modèles qui représentent le SCV dans le domaine fréquentiel la négligent.

Il est difficile de représenter toutes les ramifications de l'arbre artériel tel qu'il est dans la réalité. Les modèles 1D s'arrêtent ainsi à un certain niveau de représentation suivant les objectifs fixés et modélisent en général que les principales artères de la macrocirculation. Ces modèles intègrent cependant des conditions aux limites au niveau des segments terminaux qui permettent de simuler l'influence de la microcirculation, qui se trouve en aval, sur l'écoulement sanguin de la macrocirculation.

Certains chercheurs ont ainsi choisi d'imposer, comme conditions aux limites au niveau des segments terminaux de leurs modèles, une pression ou un débit ; d'autres ont préféré imposer une résistance constante ou variable pour simuler les résistances périphériques. Toutefois, les conditions aux limites les plus répandues sont le modèle Windkessel à 3-éléments pour les modèles 1D basés sur les équations de Navier-Stokes et l'imposition d'un coefficient de réflexion pour les modèles 1D basés sur la théorie des lignes de transmission [108]. Plus récemment, dans le but de mieux simuler l'influence des segments en aval sur les courbes de pression et de débit simulées, Olufsen a proposé un arbre structuré qui permet, en linéarisant les équations de Navier-Stokes 1D, d'estimer l'impédance des artérioles [108, 118]. L'impédance au niveau des segments terminaux doit ainsi être égale à l'impédance des artérioles calculées.

4.1.3 Modèles 2D et 3D

Les modèles 2D et 3D permettent une étude plus précise de l'écoulement sanguin dans un vaisseau. Pour les modèles 2D le vaisseau sanguin n'est plus considéré comme étant symétrique autour de son axe comme c'était le cas pour les modèles 1D.

Les modèles 3D permettent, quant à eux, d'avoir une description encore plus détaillée de l'écoulement, généralement au niveau d'une portion de l'arbre artériel qui présente un intérêt au niveau physiologique, comme par exemple les bifurcations, ou pour la compréhension d'une pathologie telle que l'anévrisme ou les sténoses.

Les modèles 3D permettent de prendre en compte des caractéristiques supplémentaires par rapport aux modèles 1D comme par exemple l'interaction entre le fluide et la paroi du vaisseau. Ils sont cependant plus complexes à mettre en œuvre notamment au niveau de la détermination des conditions limites et plus coûteux en ressources. Par ailleurs, comme ils sont limités à une portion de l'arbre artériel ils ne permettent pas d'étudier le phénomène de propagation d'onde dans l'arbre entier [109].

Ces dernières années des modèles multi-dimensions ont été développés. Ils permettent de coupler des modèles 0D, 1D, 2D et 3D.

4.1.4 Autres modélisations

Grâce au développement des techniques d'imagerie (imagerie à résonance magnétique IRM, tomographie, échographie), de plus en plus de modèles spécifiques patient sont conçus [119, 120]. Ils permettent à partir des données récupérées chez un patient, d'adapter les courbes de débit et de pression. Ces modèles peuvent ainsi être utilisés pour étudier, par exemple, la formation d'occlusion ou d'anévrismes dans des artères comme la carotide, l'aorte, les artères coronaires, ou encore dans la circulation cérébrale.

4.1.5 Modèles de la microcirculation

Des modèles 0D multi-compartiments ainsi que certains modèles 1D basés sur les équations de Navier-Stokes incluent la microcirculation (artérioles et capillaires) [113, 114, 121]. Pour les modèles 0D multi-compartiments, la microcirculation peut être représentée, comme pour les larges artères, par un circuit RLC. Pour les modèles 1D, la microcirculation peut être représentée par un modèle 0D (circuit RLC) ou par un modèle plus complexe comme par exemple l'arbre structuré d'Olufsen basé sur une linéarisation des équations de Navier-Stokes [118].

Il existe également, même s'ils sont moins répandus que les modèles représentant la macrocirculation, des modèles qui se limitent à la microcirculation. Ils sont cependant souvent complexes et spécifiques à certaines caractéristiques de la microcirculation comme par exemple la déformation des globules rouges ou les échanges d'oxygène au niveau des capillaires [122, 123, 124]. Ces modèles ne paraissent donc pas adaptés pour répondre à notre problématique (les interactions macro/micro).

D'autre part, il existe plusieurs "types" de microcirculation : la microcirculation cutanée a, par exemple, des fonctions différentes de celles de la microcirculation qui irrigue le cœur.

4.1.6 Choix du modèle pour notre étude

Si nous résumons :

- les modèles 0D ne prennent pas en compte les phénomènes de réflexion et la non-linéarité du SCV ;
- les modèles 2D sont plus complexes à mettre en œuvre que les modèles 1D et n'apportent pas nécessairement beaucoup plus d'information ;
- les modèles 3D et les modèles spécifiques patient sont trop complexes pour pouvoir modéliser l'arbre artériel "entier" et demandent beaucoup de ressources informatiques.

Pour modéliser la macrocirculation nous avons donc choisi de construire un modèle 1D basé sur les équations de Navier-Stokes en reprenant les travaux d'Olufsen [118]. Nous avons, par ailleurs, décidé de coupler au niveau des segments terminaux, des modèles 0D (circuit RLC) pour modéliser les différentes microcirculations pour chaque organe représenté (les valeurs R, L et C sont donc différentes pour chaque microcirculation). Notre modèle se différencie des modèles déjà existants dans la littérature par les choix que nous avons faits concernant la méthode de résolution numérique (méthode de Lax-Wendroff et méthode de Newton), les conditions limites que nous avons imposées (modèle Windkessel à 3-éléments au niveau des segments terminaux) et le calcul des paramètres R, L et C du sous-modèle représentant la microcirculation.

4.2 Simulation d'un modèle basé sur les lignes de transmission

Avant d'opter définitivement pour un modèle 1D basé sur les équations de Navier-Stokes nous avons repris le modèle d'Avolio construit à partir de la théorie des lignes de transmission [116]. Ce modèle est en effet plus simple à implémenter et nous a permis, à travers cette première approche, de nous familiariser avec la modélisation du SCV. Par ailleurs, les formules utilisées pour déterminer les valeurs des composants des lignes de transmission (dont l'équivalent électrique correspond à une résistance, une inductance et un condensateur en série) ont été reprises pour estimer les valeurs des composants du circuit RLC que nous avons utilisé pour modéliser la microcirculation.

Une ligne de transmission est composée de deux conducteurs : une source d'où est générée un signal électrique et une charge vers laquelle est acheminé le signal. Elle est caractérisée par une impédance d'entrée (Z_{input}), une impédance caractéristique (Z_0), une impédance de charge (Z_L) ainsi que de 2 coefficients : un coefficient de réflexion (Γ_0) et un coefficient de propagation (Figure 4.3). Le coefficient de réflexion au niveau de la charge est ici nul. De ce fait, une partie de l'onde incidente émise par la source est transmise, tandis que l'autre partie est réfléchiée. Plus le coefficient de réflexion est proche de 1, plus la réflexion est importante.

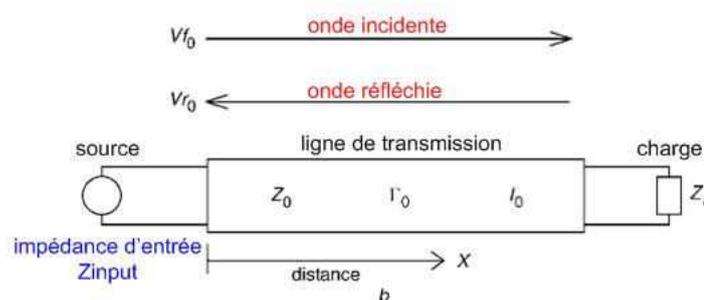


FIGURE 4.3 – Schéma d'une ligne de transmission. Repris de [125]

Se basant sur la théorie des lignes de transmission, Avolio a pu simuler les courbes de pression et de débit dans un arbre contenant 128 segments qui représentent les artères de la macrocirculation (Figure 4.4) [116]. Chaque segment est décrit par une ligne de transmission.

Les équations permettant de simuler cet arbre étant déjà présentes dans l'article d'Avolio [116], nous exposons ici uniquement les résultats que nous obtenons en reproduisant ce modèle.

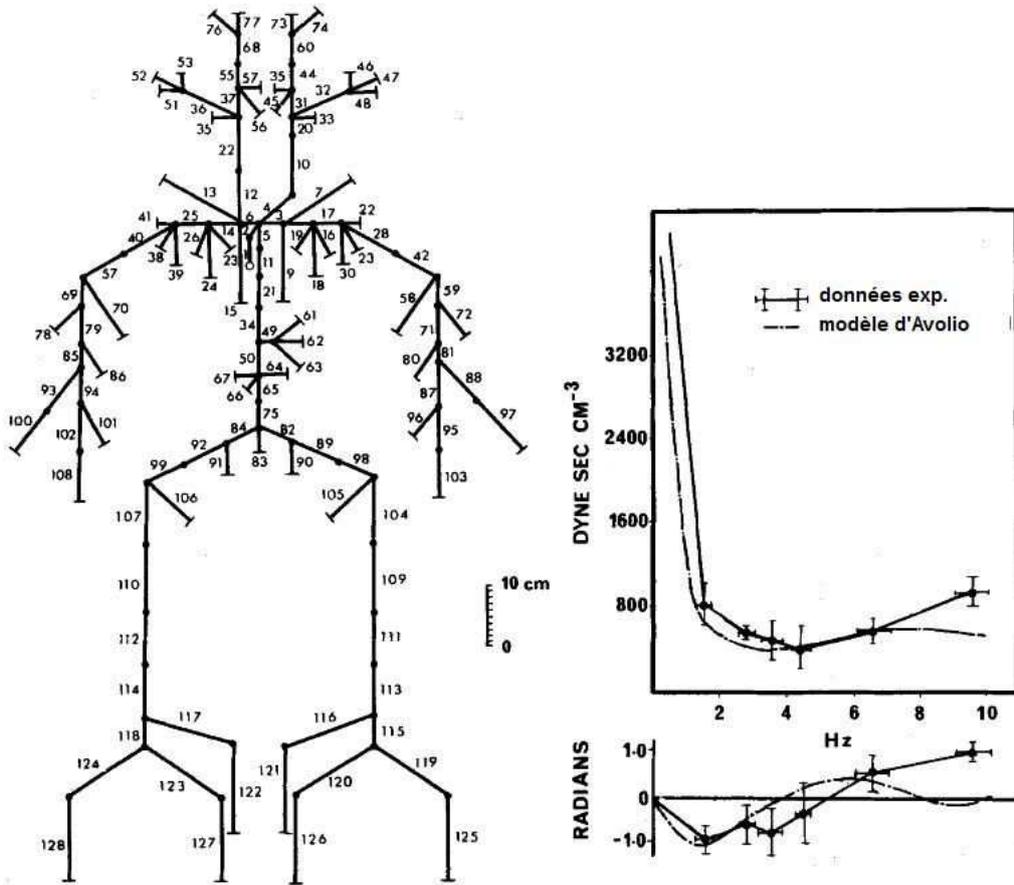


FIGURE 4.4 – A gauche : représentation schématique du réseau artériel humain proposée par Avolio [116] et à droite : module et phase de l'impédance en entrée du réseau artériel

En imposant un débit en entrée de l'aorte (segment 1 Figure 4.4) tel que sur la Figure 4.5 :

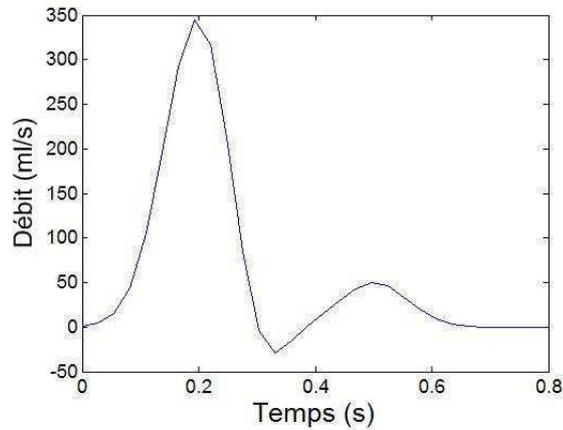


FIGURE 4.5 – Débit imposé au niveau de l'aorte (segment 1) de l'arbre modélisé sur la base des travaux d'Avolio

nous obtenons les courbes de la Figure 4.6 qui représentent le module de l'impédance d'entrée de l'aorte et la phase associée.

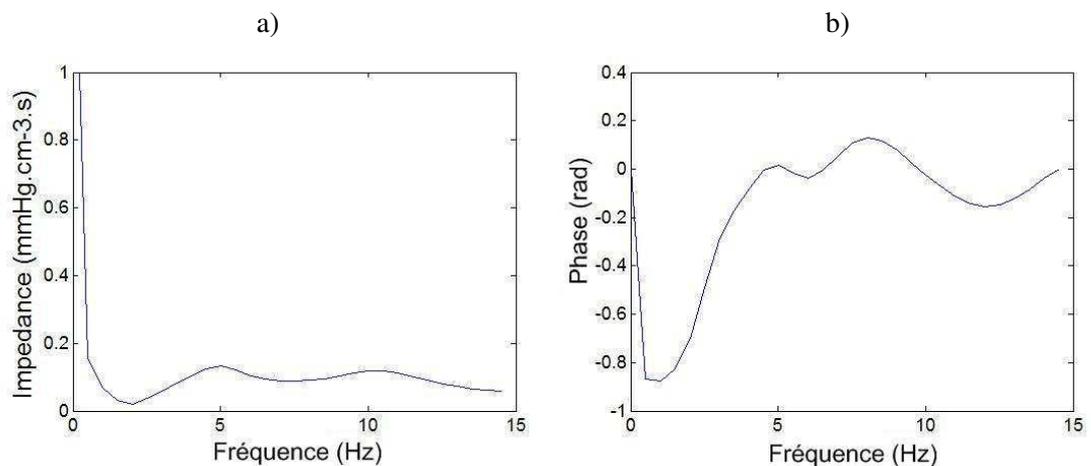


FIGURE 4.6 – a) Module de l'impédance d'entrée aortique obtenu à partir d'une simulation sous Matlab de l'arbre d'Avolio et b) la phase de l'impédance d'entrée aortique

Ces courbes ont une allure similaire à celles d'Avolio [116]. Pour les fréquences élevées nous avons bien le module de l'impédance qui se stabilise à une valeur supérieure à 0 et la phase qui oscille autour de 0.

Si nous récupérons les courbes de pression dans un segment tel que l'artère fémorale nous observons, bien que la pression en sortie de l'aorte soit élevée, une amplification de la pression lorsque nous nous éloignons du cœur. Cette amplification reflète bien le phénomène de réflexion (Figure 4.7).

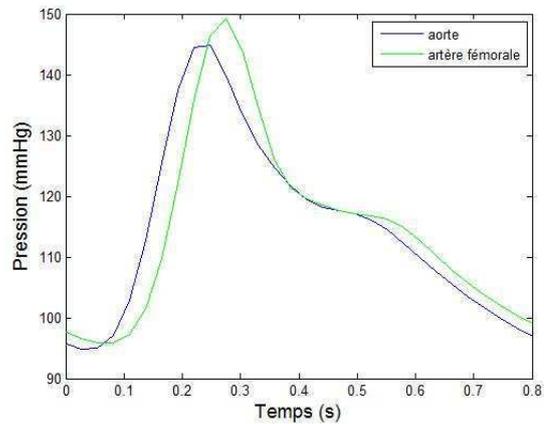


FIGURE 4.7 – Pressions dans l'aorte ascendante (segment 1) et l'artère fémorale (segment 109) obtenues suite à notre simulation du modèle d'Avolio

Par ailleurs, nous observons, dans cette même artère, une diminution du débit par rapport au débit dans l'aorte (Figure 4.8).

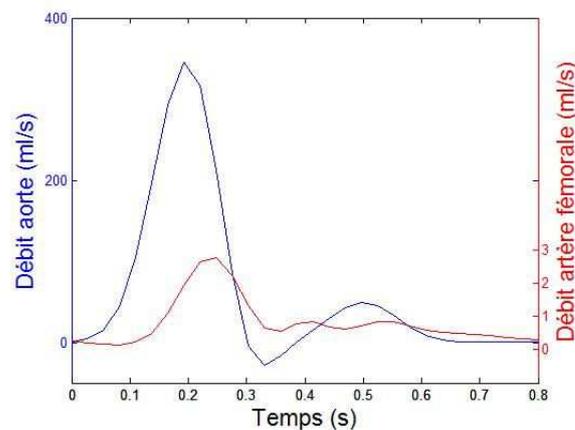


FIGURE 4.8 – Débits dans l'aorte ascendante (segment 1) et l'artère fémorale (segment 109) obtenus suite à notre simulation du modèle d'Avolio

Ces premières simulations nous ont permis de nous familiariser avec la modélisation du SCV à travers des équations simples à implémenter. Néanmoins, ce modèle n'intégrant pas la non-linéarité du SCV, nous avons choisi de nous orienter vers un modèle basé sur les équations de Navier-Stokes.

Proposition d'une modélisation du système cardiovasculaire

Sommaire

5.1	Modèle de l'écoulement sanguin dans le système macrocirculatoire	124
5.1.1	Formulation mathématique	129
5.1.2	Standardisation des équations	131
5.1.3	Conditions aux limites	134
5.1.4	Résolution numérique	136
5.1.5	Détermination des valeurs de R_{proxi} , R_p et C_p du modèle Windkessel à 3-éléments permettant de simuler l'influence de la microcirculation sur la macrocirculation	144
5.1.6	Développement d'une application JAVA	150
5.2	Simulation du modèle représentant le système macrocirculatoire	152
5.2.1	Sensibilité du modèle représentant le système macrocirculatoire aux paramètres géométriques et physiologiques du réseau artériel	157
5.2.2	Influence des résistances périphériques de la microcirculation sur le modèle représentant le système macrocirculatoire	167
5.3	Modèle de l'écoulement sanguin dans le système microcirculatoire	170
5.3.1	Modélisation 0D : circuit RLC	170
5.3.2	Détermination des paramètres du modèle de la microcirculation	171
5.4	Simulation du modèle représentant le système microcirculatoire	173
5.4.1	Sensibilité du modèle de la microcirculation aux résistances artériolaires (résistance R_1 du circuit RLC)	174
5.4.2	Influence des paramètres géométriques et physiologiques de la macrocirculation sur le modèle représentant le système microcirculatoire	176

L'objectif de la modélisation du SCV est de construire un modèle intégrant la macrocirculation et la microcirculation sanguines afin d'étudier les effets de certaines pathologies de l'un des sous-systèmes (comme la rigidité des larges artères ou l'augmentation des résistances périphériques) sur l'autre sous-système. L'intérêt d'une telle modélisation est de pouvoir mieux appréhender les interactions macro/micro et ainsi de contribuer à la compréhension du développement des pathologies cardiovasculaires pour pouvoir mieux les détecter et mieux les traiter.

Suite à l'état de l'art présenté dans le chapitre 4, nous avons choisi de modéliser le SCV à l'aide de deux sous-systèmes :

1. le premier sous-système (modèle 1D) représente le système macrocirculatoire à l'aide d'un arbre composé de plusieurs segments artériels. Sur la base des travaux d'Olufsen [118], l'écoulement sanguin dans ces segments est décrit par les équations de Navier-Stokes et une équation d'état qui relie la pression artérielle à la section. Au niveau des segments terminaux de cet arbre, des modèles Windkessel à 3-éléments (modèles 0D) ont été implémentés. Ces modèles servent de conditions aux limites pour résoudre le système d'équations qui décrit la macrocirculation et permettent de simuler l'influence de la microcirculation sur les courbes de pression et de débit de la macrocirculation (rétroaction) ;
2. le deuxième sous-système (modèle 0D) représente la microcirculation à l'aide de circuits électriques RLC (Résistance, Inductance, Condensateur). La pression artérielle simulée au niveau des segments terminaux du modèle de la macrocirculation sert de signal d'entrée au modèle représentant la microcirculation.

La Figure 5.2 représente de manière synthétique notre modèle du SCV. Le lecteur est invité à s'y référer au fur et à mesure de la description du modèle.

5.1 Modèle de l'écoulement sanguin dans le système macrocirculatoire

Le sous-système représentant la macrocirculation est modélisé par un arbre dont chaque branche, ou segment artériel, représente un morceau d'artère assimilable à un cylindre de longueur L , de rayon $R(x, t)$ (où x est la position sur l'axe longitudinal et t le temps), avec une section $A(x, t)$, une paroi d'épaisseur h et un module de Young E (Figure 5.1).

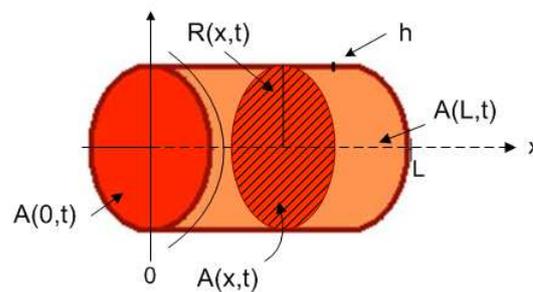
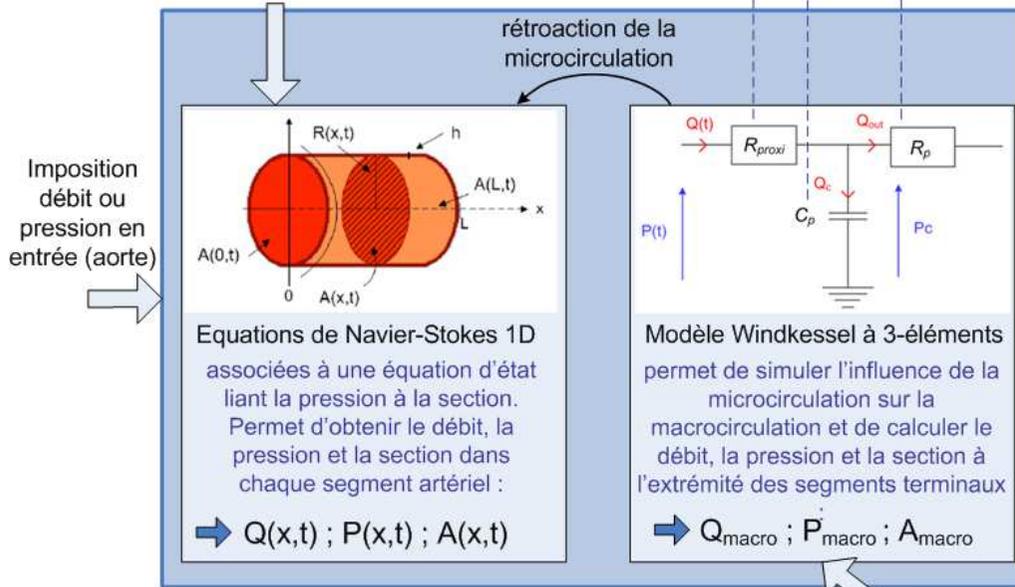


FIGURE 5.1 – Représentation d'un segment artériel utilisé pour la modélisation mathématique du système macrocirculatoire

MACROCIRCULATION

Paramètres à fournir : module de Young E , rayon R , longueur L , épaisseur h , densité volumique du sang ρ et la viscosité dynamique du sang μ , épaisseur couche limite δ

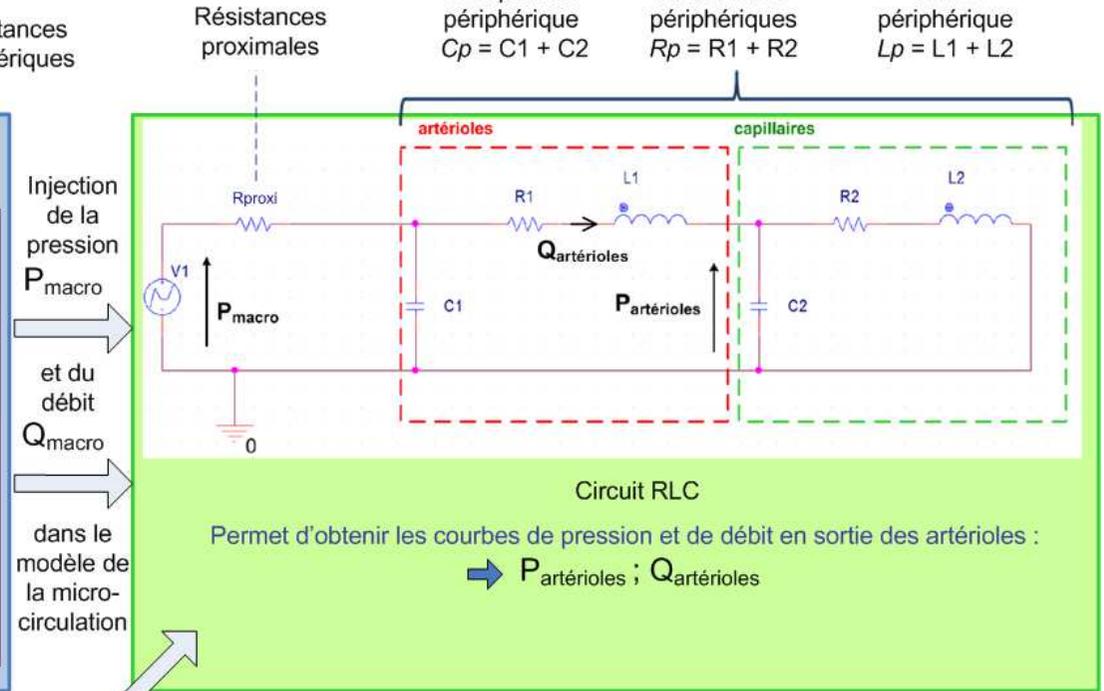


MICROCIRCULATION

Compliance périphérique $C_p = C_1 + C_2$

Résistances périphériques $R_p = R_1 + R_2$

Inertie périphérique $L_p = L_1 + L_2$



Q : débit
P : pression
A : section

Choix du rayon minimum r_{min} des vaisseaux terminaux du modèle représentant la microcirculation, choix du ratio entre la longueur et le rayon d'un microvaisseau et choix de l'exposant ξ qui relie le rayon du vaisseau parent aux rayons des vaisseaux enfants, afin de déterminer les valeurs des composants électriques (résistances, condensateur, inductance)

FIGURE 5.2 – Représentation synthétique de notre modèle du SCV composé de deux sous-modèles : un premier sous-modèle représentant le système macrocirculaire et un second représentant le système microcirculaire

L'arbre que nous avons utilisé pour nos simulations de la macrocirculation a été repris de l'article de He *et al.* (Figure 5.3) [126]. Cet arbre est constitué de 55 segments (celui d'Olufsen en contient 48 [118]) dont le segment n°1, sans parent, représente l'aorte ascendante. Au niveau des embranchements, un segment parent peut se diviser en un ou plusieurs segments enfants (2 segments enfants au maximum dans le cas de l'arbre de He *et al.* [126]). Quant aux segments qui ne possèdent pas d'enfant, ils sont appelés segments terminaux et sont connectés à des modèles Windkessel à 3 éléments.

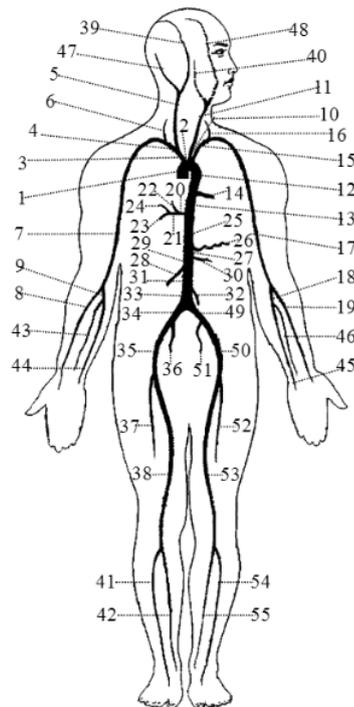


FIGURE 5.3 – Représentation de l'ensemble des segments artériels utilisés pour la modélisation mathématique du système macrocirculatoire. Repris de [126]

Pour chaque segment, les données géométriques et physiologiques nécessaires pour décrire l'écoulement sanguin sont répertoriées dans la Table 5.1. Ces données sont reprises de l'article de He *et al.* [126].

Les relations entre segments parents et segments enfants sont représentées schématiquement sur l'arbre de la Figure 5.4.

TABLE 5.1 – Données géométriques (longueur L , rayon R , épaisseur h) et physiologiques (module de Young E) pour chaque segment artériel de l'arbre modélisé [126]. Les valeurs des vitesses de propagation c_0 sont calculées à partir de la formule suivante : $c_0 = \sqrt{\frac{Eh}{2\rho R}}$ où ρ représente la densité volumique du sang

	n° segment	longueur L (cm)	rayon R (cm)	épaisseur h (cm)	module de Young E (10^5 Pa)	vitesse de propagation c_0 ($\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$)
aorte ascendante	1	2,0	1,48	0,163	4	4,58
arc aortique I	2	3,0	1,38	0,126	4	4,17
brachiocéphalique	3	3,5	0,64	0,080	4	4,88
sous-clavière droite I	4	3,5	0,42	0,067	4	5,51
carotide droite	5	17,7	0,39	0,063	4	5,55
vertébrale droite	6	13,5	0,20	0,045	8	9,26
sous-clavière droite II	7	39,8	0,32	0,067	4	6,32
radiale droite	8	22,0	0,16	0,043	8	10,12
ulnaire droite I	9	6,7	0,22	0,046	8	8,92
arc aortique II	10	4,0	1,30	0,115	4	4,10
carotide gauche	11	20,8	0,39	0,063	4	5,55
aorte thoracique I	12	5,5	1,19	0,110	4	4,20
aorte thoracique II	13	10,5	1,02	0,110	4	4,53
intercostale	14	7,3	0,30	0,049	4	5,58
sous-clavière gauche I	15	3,5	0,42	0,066	4	5,47
vertébrale gauche	16	13,5	0,20	0,045	8	9,26
sous-clavière gauche II	17	39,8	0,32	0,067	4	6,32
ulnaire gauche I	18	6,7	0,22	0,046	8	8,92
radiale gauche	19	22,0	0,16	0,043	8	10,12
coeliaque I	20	2,0	0,33	0,064	4	6,08
coeliaque II	21	2,0	0,28	0,064	4	6,60
hépatique	22	6,5	0,27	0,049	4	5,88
splénique	23	5,8	0,17	0,054	4	7,78
gastrique	24	5,5	0,20	0,045	4	6,55
aorte abdominale I	25	5,3	0,88	0,090	4	4,41
mésentérique supérieure	26	5,0	0,38	0,069	4	5,88
aorte abdominale II	27	1,5	0,83	0,080	4	4,28
rénale droite	28	3,0	0,28	0,053	4	6,00
aorte abdominale III	29	1,5	0,80	0,080	4	4,36
rénale gauche	30	3,0	0,28	0,053	4	6,00
aorte abdominale IV	31	12,5	0,71	0,075	4	4,49
mésentérique inférieure	32	3,8	0,19	0,043	4	6,57
aorte abdominale V	33	8,0	0,59	0,065	4	4,58
iliaque commune droite	34	5,8	0,39	0,060	4	5,41
iliaque externe droite	35	14,5	0,34	0,053	8	7,71
iliaque interne droite	36	4,5	0,20	0,040	16	12,34
fémorale profonde droite	37	11,3	0,20	0,047	8	9,46
fémorale droite	38	44,3	0,30	0,050	8	7,97
carotide externe droite	39	17,7	0,20	0,042	8	8,94
carotide interne gauche	40	17,6	0,29	0,045	8	7,69
tibiale antérieure droite	41	34,4	0,18	0,045	16	13,8
tibiale postérieure droite	42	32,2	0,25	0,039	16	10,9
interosseuse droite	43	7,0	0,10	0,028	16	14,61
ulnaire droite II	44	17,0	0,19	0,046	8	9,6
ulnaire gauche II	45	17,0	0,19	0,046	8	9,6
interosseuse gauche	46	7,0	0,10	0,028	16	14,61
carotide interne droite	47	17,6	0,29	0,045	8	7,69
carotide externe gauche	48	17,7	0,20	0,042	8	8,94
iliaque commune gauche	49	5,8	0,39	0,060	4	5,41
iliaque externe gauche	50	14,5	0,34	0,053	8	7,71
iliaque interne gauche	51	4,5	0,20	0,040	16	12,34
fémorale profonde gauche	52	11,3	0,20	0,047	8	9,46
fémorale gauche	53	44,3	0,30	0,050	8	7,97
tibiale antérieure gauche	54	32,2	0,18	0,039	16	13,80
tibiale postérieure gauche	55	34,4	0,25	0,045	16	10,90

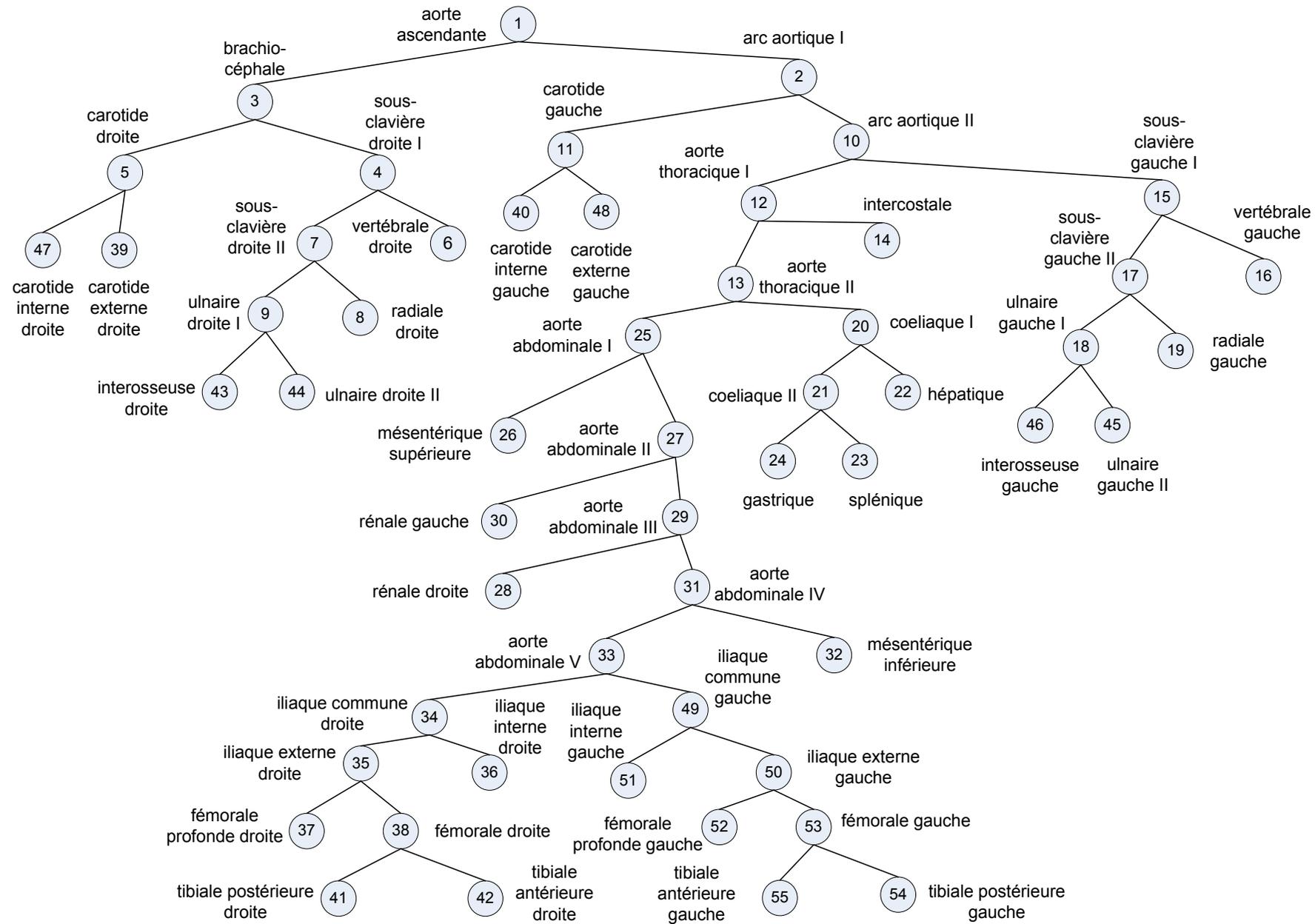


FIGURE 5.4 – Représentation du réseau artériel utilisé pour la modélisation mathématique du système macrocirculatoire montrant les relations entre les segments parents et les segments enfants. Les numéros correspondent à ceux de la Figure 5.3 et de la Table 5.1

5.1.1 Formulation mathématique

Le débit sanguin dans chaque segment de l'arbre représentant le système macrocirculatoire est simulé à partir de la dérivation des équations de Navier-Stokes en 3 dimensions d'espace pour un fluide Newtonien incompressible. Ces équations peuvent être réduites à un modèle 1D moyennant les hypothèses raisonnables suivantes :

- symétrie de révolution autour de l'axe longitudinal du segment artériel ;
- une pression constante sur la section A du segment ;
- un profil de vitesse plat sur la section comprise entre 0 et $R - \delta$ où les effets visqueux sont négligeables avec δ qui représente l'épaisseur de la couche limite, couche dans laquelle les effets visqueux sont confinés.

Ces hypothèses permettent d'aboutir aux deux équations suivantes qui proviennent des travaux d'Olufsen [118] :

l'équation de continuité :

$$\boxed{\frac{\partial A}{\partial t} = -\frac{\partial Q}{\partial x}}, \quad (5.1)$$

l'équation de la quantité de mouvement :

$$\boxed{\frac{\partial Q}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{Q^2}{A} \right) - \frac{A}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} - \frac{2R\pi\nu Q}{\delta A}}, \quad (5.2)$$

où $R(x, t)$ est le rayon (en m), $A(x, t)$ la section (en m²) avec $A(x, t) = \pi R(x, t)^2$, $Q(x, t)$ le débit (en m³.s⁻¹), $P(R_0, A)$ la pression (en Pa) avec R_0 qui représente le rayon quand la pression transmurale (i.e. la différence entre la pression intravasculaire et la pression extravasculaire) est nulle, δ l'épaisseur de la couche limite, et ν la viscosité cinématique du sang qui correspond au rapport $\frac{\mu}{\rho}$ où μ et ρ représentent respectivement la viscosité dynamique et la densité volumique du sang.

Nous avons ainsi un système de 2 équations à 3 inconnues : A , Q et P . Une troisième équation est nécessaire pour résoudre ce système. Cette troisième équation, appelée équation d'état, est reliée à la compliance du vaisseau et permet de calculer la pression en fonction de la section.

Il existe plusieurs équations reliant la pression à la section dans la littérature [118, 127, 128], nous avons cependant choisi, pour notre modèle, de reprendre l'équation d'état proposée par Olufsen [118] :

$$P(R_0, A) - P_0 = \frac{4 Eh}{3 R_0} \left(1 - \sqrt{\frac{A_0}{A}} \right), \quad (5.3)$$

où P_0 est la pression extravasculaire (égale à la pression diastolique) et où A_0 vaut πR_0^2 .

D'après cette équation 5.3, la relation entre la pression et la section (donc le diamètre) est linéaire. Or, en réalité un phénomène d'hystérésis au niveau de la courbe pression-diamètre entre la systole et la diastole apparaît (Figure 5.3). Cet hystérésis est dû en partie aux propriétés visco-élastiques de la paroi des vaisseaux sanguins. Cependant, comme mentionné par Olufsen, pour les artères de la macrocirculation, ce sont les propriétés élastiques qui prédominent ce qui justifie l'utilisation d'un modèle simplifié qui ne prend pas en compte les propriétés visco-élastiques des artères. Nous utilisons ainsi, dans un premier temps, cette relation linéaire entre la pression et la section afin de construire la structure de notre modèle. L'intégration d'une relation entre la pression et la section plus proche de la réalité physiologique sera par la suite (perspectives) ajoutée à notre modèle.

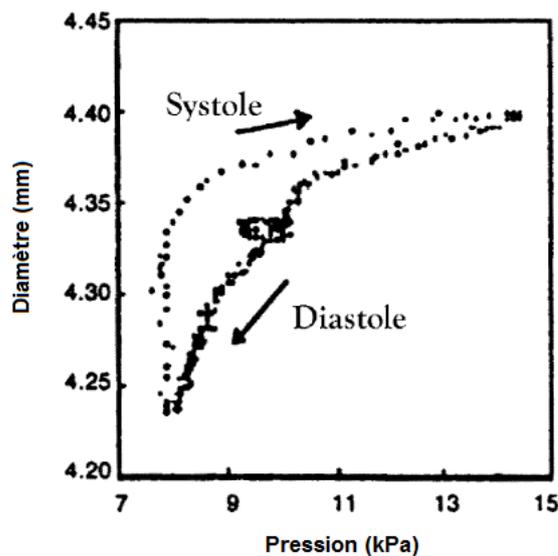


FIGURE 5.5 – Phénomène d'hystérésis sur la courbe pression-diamètre au niveau d'une artère brachiale. Repris de [118]

5.1.2 Standardisation des équations

Afin de pouvoir utiliser les méthodes standard de résolution numérique pour les équations aux dérivées partielles, l'équation de débit doit être standardisée pour être sous forme conservative. Pour cela nous avons posé :

$$B(R_0, P) = \frac{1}{\rho} \int_{P_0}^{P(R_0, A)} A(R_0, p) dp,$$

où A est fonction du rayon $R_0(x)$ et de la pression $P(R_0(x), A(x, t))$.

Les variables x et t étant des variables implicites, $\frac{\partial B(R_0(x), P(R_0(x), A(x, t)))}{\partial x}$ répond aux lois de dérivations en chaîne des fonctions à plusieurs variables. En dérivant partiellement $B(R_0, P)$ par rapport à x nous obtenons ainsi :

$$\frac{\partial B(R_0, P)}{\partial x} = \frac{\partial B}{\partial R_0} \frac{dR_0}{dx} + \frac{\partial B}{\partial P} \frac{\partial P}{\partial x}.$$

Or

$$\frac{\partial B}{\partial P} = \frac{1}{\rho} \frac{\partial}{\partial P} \int_{P_0}^P A(R_0, p) dp = \frac{1}{\rho} A,$$

donc

$$\frac{\partial B(R_0, P)}{\partial x} = \frac{\partial B}{\partial R_0} \frac{dR_0}{dx} + \frac{1}{\rho} A \frac{\partial P}{\partial x}.$$

En remplaçant $\frac{A}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x}$, dans l'équation de débit (équation 5.2), par ce que nous obtenons dans l'équation précédente, nous avons :

$$\frac{\partial Q}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{Q^2}{A} + B(R_0, P) \right) - \frac{2R\pi\nu}{\delta} \frac{Q}{A} - \frac{\partial B(R_0, P)}{\partial R_0} \frac{dR_0}{dx}. \quad (5.4)$$

Il convient alors de calculer $B(R_0, P)$ et $\frac{\partial B(R_0, P)}{\partial R_0}$.

Calcul de $B(R_0, P)$

$B(R_0, P)$ peut être déterminé en intégrant A comme fonction de la pression :

$$B(R_0, P) = \frac{1}{\rho} \int_{P_0}^P A dp. \quad (5.5)$$

D'après l'équation 5.3 :

$$\int_{P_0}^P A dp = \int_{P_0}^P \frac{A_0}{\left(1 - \frac{R_0}{\eta}(p(R_0, A) - P_0)\right)^2} dp = \int_{P_0}^P \frac{\pi R_0^2}{\left(1 - \frac{R_0}{\eta}(p(R_0, A) - P_0)\right)^2} dp, \quad (5.6)$$

avec $\eta = \frac{4}{3}Eh$.

Ainsi :

$$B(R_0, P) = \frac{1}{\rho} \left[\frac{\pi R_0^2}{\frac{R_0}{\eta} \left(1 - \frac{R_0}{\eta}(p - P_0)\right)} \right]_{P_0}^P = \frac{\pi \eta R_0}{\rho} \left(\frac{1}{1 - \frac{R_0}{\eta}(P(R_0, A) - P_0)} - 1 \right) \quad (5.7)$$

$$\Leftrightarrow B(R_0, P) = \frac{\pi R_0^2}{\rho} \frac{P(R_0, A) - P_0}{1 - \frac{R_0}{\eta}(P(R_0, A) - P_0)}.$$

Or, d'après l'équation 5.3 $P(R_0, A) - P_0 = \frac{\eta}{R_0} \left(1 - \frac{\sqrt{\pi} R_0}{\sqrt{A(x, t)}}\right)$, nous avons donc finalement

$$\boxed{B(R_0, P) = \frac{\pi \eta}{\rho} \left(\frac{\sqrt{A}}{\sqrt{\pi}} - R_0 \right)}. \quad (5.8)$$

Calcul de $\frac{\partial B(R_0, P)}{\partial R_0}$

Pour calculer $\frac{\partial B(R_0, P)}{\partial R_0}$ nous pouvons dériver partiellement l'équation 5.8 par rapport à R_0 :

$$\begin{aligned} \frac{\partial B(R_0, P)}{\partial R_0} &= \frac{\pi \eta}{\rho} \frac{\partial}{\partial R_0} \left(\frac{R_0}{1 - \frac{R_0}{\eta}(P - P_0)} - R_0 \right) \\ &= \frac{\pi \eta}{\rho} \left(\frac{1}{1 - \frac{R_0}{\eta}(P - P_0)} + \frac{R_0}{\eta} \frac{P - P_0}{\left(1 - \frac{R_0}{\eta}(P - P_0)\right)^2} - 1 \right). \end{aligned}$$

Ce qui nous donne :

$$\frac{\partial B(R_0, P)}{\partial R_0} = \frac{\pi\eta}{\rho} \frac{1 - \left(1 - \frac{R_0}{\eta}(P - P_0)\right)^2}{\left(1 - \frac{R_0}{\eta}(P - P_0)\right)^2} = \frac{\pi\eta}{\rho} \left(\frac{A}{A_0} - 1\right). \quad (5.9)$$

Par ailleurs, nous avons considéré que le rayon R_0 d'un segment est constant par rapport à x . Dans la réalité ce rayon diminue avec x mais cela permet de simplifier l'équation de débit (équation 5.4) qui peut alors s'écrire sous la forme :

$$\frac{\partial Q}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{Q^2}{A} + \frac{\eta\sqrt{\pi}}{\rho}\sqrt{A} \right) - \frac{2R_0\nu}{\delta} \frac{Q}{A} + \frac{\pi\eta}{\rho} \frac{A}{A_0} \frac{dR_0}{dx}. \quad (5.10)$$

D'une manière générale, notre système d'équations à résoudre peut ainsi s'écrire sous la forme :

$$\begin{cases} \frac{\partial A}{\partial t} = -\frac{\partial Q}{\partial x} \\ \frac{\partial Q}{\partial t} = \frac{\partial F(A, Q)}{\partial x} - S(A, Q) \\ P(R_0, A) - P_0 = G(A) \end{cases}$$

où

$$F(A, Q) = \frac{Q^2}{A} + \frac{\eta\sqrt{\pi}}{\rho}\sqrt{A},$$

$$S(A, Q) = \frac{2\sqrt{\pi}\nu}{\delta} \frac{Q}{\sqrt{A}} - \frac{\pi\eta}{\rho} \frac{A}{A_0} \frac{dR_0}{dx},$$

$$G(A) = \frac{\eta\sqrt{\pi}}{\sqrt{A_0}} \left(1 - \sqrt{\frac{A_0}{A(x, t)}}\right),$$

avec Q le débit, A la section, ρ la densité volumique du sang, ν la viscosité cinématique du sang, δ l'épaisseur de la couche limite, R_0 et A_0 le rayon et la section quand la pression transmurale est nulle.

Pour pouvoir résoudre numériquement ce système il est nécessaire de définir des conditions aux limites c'est-à-dire à l'entrée du modèle ainsi qu'au niveau des embranchements et des segments terminaux.

5.1.3 Conditions aux limites

Les conditions aux limites sont des contraintes imposées à notre système qui permettent de spécifier les valeurs que les solutions doivent vérifier aux limites du système (i.e. à l'entrée, aux embranchements et au niveau des segments terminaux).

5.1.3.1 Conditions en entrée

En entrée de notre modèle, c'est à dire au niveau du segment représentant l'aorte ascendante (segment 1), nous imposons, soit un débit, soit une pression.

Pour la discrétisation numérique de nos équations nous notons :

- $t_k = k \times dt$ où dt est le pas de discrétisation en temps, avec $k = 0, 1, 2, \dots$;
- $x_j = j \times dx$ où dx est le pas de discrétisation en espace, avec $j = 0, 1, 2, \dots, nx$ et $dx = \frac{L}{nx}$;
- Q_j^k, A_j^k et P_j^k qui représentent les approximations numériques respectives de $Q(x_j, t_k)$, $A(x_j, t_k)$ et $P(x_j, t_k)$.

Lorsque nous imposons un débit, Q en $x = 0$ est égal, à tout instant t_{k+1} , au débit imposé $Q_{left}(t_{k+1})$.

$$Q_0^{k+1} = Q(x = 0, t_{k+1}) = Q_{left}(t_{k+1}).$$

De même, si une pression P est imposée en entrée nous avons :

$$P_0^{k+1} = P(x = 0, t_{k+1}) = P_{left}(t_{k+1}).$$

5.1.3.2 Conditions au niveau des embranchements

Dans le cas général, au niveau des embranchements un segment parent appelé pa peut se diviser en un ou plusieurs segments enfants $e_1(pa), e_2(pa), \dots, e_{ne}(pa)$ avec le nombre de segments enfants ne entier et supérieur ou égal à 1.

Les conditions au niveau de ces embranchements sont :

- la conservation du débit

$$Q_{pa} = \sum_{i=1}^{ne} Q_{e_i(pa)};$$

- la continuité de la pression

$$P_{pa} = P_{e_i(pa)}, \quad \forall i \in \{1, 2, \dots, ne\},$$

où Q_{pa} et P_{pa} correspondent au débit et à la pression en sortie du segment parent pa et où $Q_{e_i(pa)}$ et $P_{e_i(pa)}$ correspondent au débit et à la pression en entrée du segment enfant e_i dont le parent est le segment pa .

5.1.3.3 Conditions au niveau des segments terminaux

Au niveau des segments terminaux, nous connectons un modèle Windkessel à 3-éléments qui est composé d'une résistance R_{proxi} , qui représente les résistances proximales, montée en série avec un circuit RC (résistance R_p et condensateur C_p) (Figure 5.6).

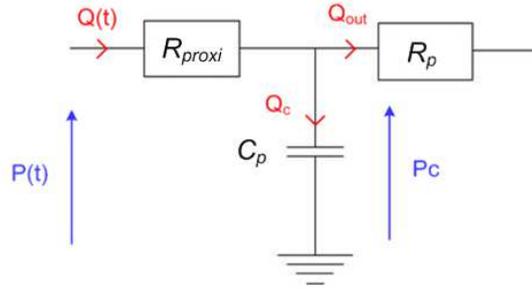


FIGURE 5.6 – Modèle Windkessel à 3-éléments de type RCR

D'après ce modèle nous avons :

$$\begin{aligned}
 P(t) &= R_{proxi}Q(t) + P_c \\
 \Leftrightarrow P(t) &= R_{proxi}Q(t) + Q_{out}R_p \\
 \Leftrightarrow P(t) &= R_{proxi}Q(t) + (Q(t) - Q_c)R_p \\
 \Leftrightarrow P(t) &= (R_{proxi} + R_p)Q(t) - R_p C_p \frac{dP_c}{dt} \\
 \Leftrightarrow \frac{P(t)}{R_p} &= \frac{R_{proxi} + R_p}{R_p} Q(t) - C_p \frac{dP(t)}{dt} + R_{proxi} C_p \frac{dQ(t)}{dt} \text{ car } P_c = P(t) - R_{proxi}Q(t),
 \end{aligned}$$

d'où

$$\frac{\partial Q}{\partial t} = \frac{1}{R_{proxi}} \frac{\partial P}{\partial t} + \frac{P}{R_{proxi}R_p C_p} - \frac{R_{proxi} + R_p}{R_{proxi}R_p C_p} Q. \quad (5.11)$$

Or,

$$\frac{\partial P}{\partial t} = \frac{\partial G(A)}{\partial t} = G'(A) \frac{\partial A}{\partial t} = -G'(A) \frac{\partial Q}{\partial x},$$

donc

$$\frac{\partial Q}{\partial t} = -\frac{1}{R_{proxi}} G'(A) \frac{\partial Q}{\partial x} + \frac{P_0 + G(A)}{R_{proxi}R_p C_p} - \frac{R_{proxi} + R_p}{R_{proxi}R_p C_p} Q.$$

Ce qui donne

$$\frac{\partial Q}{\partial x} = \left(\frac{P_0 + G(A)}{R_{proxi}R_p C_p} - \frac{R_{proxi} + R_p}{R_{proxi}R_p C_p} Q - \frac{\partial Q}{\partial t} \right) \frac{R_{proxi}}{G'(A)}. \quad (5.12)$$

L'équation 5.12 nous permet ainsi de calculer le débit aux extrémités des segments terminaux de notre modèle et d'en déduire la pression. Les valeurs des composants R_{proxi} , R_p et C_p sont déterminées dans la section "Détermination des valeurs de R_{proxi} , R_p et C_p du modèle Windkessel à 3-éléments permettant de simuler l'influence de la microcirculation sur la macrocirculation" page 144.

5.1.4 Résolution numérique

Les différences entre les modèles 1D basés sur les équations de Navier-Stokes se trouvent principalement au niveau du choix des conditions aux limites mais aussi au niveau des méthodes de résolution numérique (comme par exemple les invariants de Riemann [129], la méthode de Lax-Wendroff (méthodes des différences finies) [118], ou la méthode discontinue de Galerkin (méthodes des éléments finis) [127]) [108]. Pour résoudre numériquement notre système d'équations, nous utilisons la méthode de Lax-Wendroff qui est une méthode de calcul des solutions d'équations aux dérivées partielles basées sur les différences finies. L'utilisation de cette méthode pour résoudre une équation de convection, qui est plus simple que notre système d'équations, nous a permis d'observer que la solution obtenue par cette méthode présente une erreur plus faible que les solutions obtenues par les méthodes de Crank-Nicholson et Crank-Nicholson-Galerkin. La méthode de Lax-Wendroff est d'ordre 2 en espace et en temps et consiste pour une équation de la forme (forme conservative) :

$$\frac{\partial f(x, t)}{\partial t} = \frac{\partial g(f(x, t))}{\partial x},$$

à calculer, à l'étape 1, les valeurs de $f(x, t)$ à l'instant $t_{k+\frac{1}{2}}$ au point $j + \frac{1}{2}$:

$$f_{j+\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}} = \frac{1}{2} \frac{\Delta t}{\Delta x} (g_{j+1}^k - g_j^k) + \frac{f_j^k + f_{j+1}^k}{2},$$

et à l'étape 2, à calculer $f(x, t)$ à l'instant t_{k+1} au point j :

$$f_j^{k+1} = \frac{\Delta t}{\Delta x} \left(g_{j+\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}} - g_{j-\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}} \right) + f_j^k.$$

Cette méthode possède l'avantage de fournir un algorithme explicite de calcul de variables d'état en t_{k+1} en fonction de leurs valeurs t_k et des valeurs intermédiaires $g_{j+\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}}$ et $g_{j-\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}}$. Elle est par ailleurs conditionnellement stable (condition de Courant Friedrichs Lewy (CFL)) :

$$v \frac{dt}{dx} \leq 1,$$

où v représente la vitesse de propagation de l'onde de pouls, dt le pas en temps et dx le pas en espace.

La condition CFL est respectée pour nos simulations avec un pas en temps dt qui est le même pour tous les segments et a été fixé arbitrairement à $5 \cdot 10^{-6}$ s. La vitesse de propagation v et le pas en espace dx sont, eux, propres à chaque segment. La vitesse de propagation v est calculée à partir de l'interpolation (polynôme de degré 6) de la courbe représentant la vitesse de propagation c_0 en fonction du rayon R du segment à partir des données figurant dans la Table 5.1 (Figure 5.7).

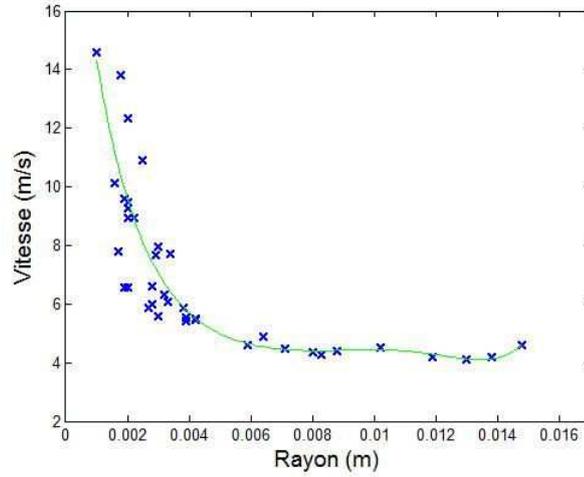


FIGURE 5.7 – Interpolation de la courbe représentant la vitesse de propagation c_0 en fonction du rayon R

L'algorithme de Lax-Wendroff appliqué à notre système d'équations s'écrit :

Pour $k = 0, 1, 2, \dots$

A l'étape 1 :

$j = 0, 1, 2, \dots, nx - 1$

$$A_{j+\frac{1}{2}}^* = \frac{1}{2}(A_j^k + A_{j+1}^k) - \frac{c}{2}(Q_{j+1}^k - Q_j^k),$$

$$Q_{j+\frac{1}{2}}^* = \frac{1}{2}(Q_j^k + Q_{j+1}^k) - \frac{c}{2}(F(A_{j+1}^k, Q_{j+1}^k) - F(A_j^k, Q_j^k)) - \frac{dt}{4}(S(A_{j+1}^k, Q_{j+1}^k) + S(A_j^k, Q_j^k)),$$

où c correspond au rapport $\frac{dt}{dx}$.

A l'étape 2 :

$j = 1, 2, \dots, nx - 1$

$$A_j^{k+1} = A_j^k - c(Q_{j+\frac{1}{2}}^* - Q_{j-\frac{1}{2}}^*),$$

$$Q_j^{k+1} = Q_j^k - c(F(A_{j+\frac{1}{2}}^*, Q_{j+\frac{1}{2}}^*) - F(A_{j-\frac{1}{2}}^*, Q_{j-\frac{1}{2}}^*)) - \frac{dt}{2}(S(A_{j+\frac{1}{2}}^*, Q_{j+\frac{1}{2}}^*) + S(A_{j-\frac{1}{2}}^*, Q_{j-\frac{1}{2}}^*)).$$

où * représente $k + \frac{1}{2}$.

Quant au calcul de P , la discrétisation donne :

$$P_j^{k+1} = P_0 + G(A_j^{k+1}).$$

Les variables, Q , A , et P doivent être évaluées aux limites du système, c'est-à-dire à l'entrée du modèle ($x = 0$), ainsi qu'au niveau des segments terminaux et des embranchements.

Calcul des variables A , Q et P à l'entrée du modèle

• Cas où nous imposons un débit :

Le débit à l'instant $k + 1$ vaut :

$$Q_0^{k+1} = Q_{left}^{k+1}.$$

Pour la section, nous avons, d'après l'étape 2 de la méthode de Lax-Wendroff :

$$A_0^{k+1} = A_0^k - c(Q_{+\frac{1}{2}}^* - Q_{-\frac{1}{2}}^*).$$

En faisant l'approximation raisonnable du premier ordre : $Q_0^{k+\frac{1}{2}} \approx \frac{Q_{+\frac{1}{2}}^* + Q_{-\frac{1}{2}}^*}{2}$, nous avons

$$A_0^{k+1} = A_0^k - c(Q_{+\frac{1}{2}}^* - Q_0^*).$$

Ce qui revient à :

$$A_0^{k+1} = A_0^k - c(2Q_{+\frac{1}{2}}^* - Q_0^{k+1} - Q_0^k),$$

avec $Q_0^{k+\frac{1}{2}} \approx \frac{Q_0^k + Q_0^{k+1}}{2}$.

Enfin, pour la pression, nous avons :

$$P_0^{k+1} = G(A_0^{k+1}).$$

• Cas où nous imposons une pression :

La pression à l'instant $k + 1$ vaut :

$$P_0^{k+1} = P_{left}^{k+1}.$$

D'après l'équation d'état 5.3, nous pouvons en déduire la section à l'instant $k + 1$:

$$A_0^{k+1} = \frac{A_0}{\left(1 - \frac{\sqrt{A_0}(P_{left}^{k+1} - P_0)}{\eta\sqrt{\pi}}\right)^2}.$$

Enfin, d'après l'étape 2 de la méthode de Lax-Wendroff le débit à l'instant $k + 1$ vaut :

$$Q_0^{k+1} = Q_0^k - c(F(A_{+\frac{1}{2}}^*, Q_{+\frac{1}{2}}^*) - F(A_{-\frac{1}{2}}^*, Q_{-\frac{1}{2}}^*)) - \frac{dt}{2}(S(A_{+\frac{1}{2}}^*, Q_{+\frac{1}{2}}^*) + S(A_{-\frac{1}{2}}^*, Q_{-\frac{1}{2}}^*)).$$

Or $A_{-\frac{1}{2}}^* = 2A_0^* - A_{+\frac{1}{2}}^* = A_0^{k+1} + A_0^k - A_{+\frac{1}{2}}^*$ et d'après l'étape 2 de la méthode de Lax-Wendroff

$$Q_{-\frac{1}{2}}^* = \frac{A_0^{k+1} - A_0^k}{c} + Q_{+\frac{1}{2}}^* \text{ donc :}$$

$$Q_0^{k+1} = Q_0^k - c \left(F(A_{+\frac{1}{2}}^*, Q_{+\frac{1}{2}}^*) - F(A_0^{k+1} + A_0^k - A_{+\frac{1}{2}}^*, \frac{A_0^{k+1} - A_0^k}{c} + Q_{+\frac{1}{2}}^*) \right) - \frac{dt}{2} \left(S(A_{+\frac{1}{2}}^*, Q_{+\frac{1}{2}}^*) + S(A_0^{k+1} + A_0^k - A_{+\frac{1}{2}}^*, \frac{A_0^{k+1} - A_0^k}{c} + Q_{+\frac{1}{2}}^*) \right).$$

Calcul des variables A , Q et P au niveau des segments terminaux

Au niveau des segments terminaux, nous avons, d'après l'étape 2 de la méthode de Lax-Wendroff :

$$A_{nx}^{k+1} = A_{nx}^k - c(Q_{nx+\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}} - Q_{nx-\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}}).$$

D'après l'approximation raisonnable du premier ordre : $Q_{nx}^{k+\frac{1}{2}} \approx \frac{Q_{nx-\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}} + Q_{nx+\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}}}{2}$, ce qui équivaut

à $Q_{nx+\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}} = 2Q_{nx}^{k+\frac{1}{2}} - Q_{nx-\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}}$ d'où

$$A_{nx}^{k+1} = A_{nx}^k - 2c(Q_{nx}^{k+\frac{1}{2}} - Q_{nx-\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}}).$$

En posant $Q_{nx}^{k+\frac{1}{2}} \sim \frac{Q_{nx}^k + Q_{nx}^{k+1}}{2}$ nous trouvons :

$$A_{nx}^{k+1} = A_{nx}^k - c(Q_{nx}^k + Q_{nx}^{k+1} - 2Q_{nx-\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}}).$$

Pour le modèle Windkessel nous discrétisons l'équation

$$\frac{\partial Q}{\partial x} = \left(\frac{P_0 + G(A)}{R_{proxi} R_p C_p} - \frac{R_{proxi} + R_p}{R_{proxi} R_p C_p} Q - \frac{\partial Q}{\partial t} \right) \frac{R_{proxi}}{G'(A)}$$

sous la forme :

$$\frac{Q_{nx}^{k+1} - Q_{nx-1}^{k+1}}{dx} = \left(\frac{P_0 + G(A_{nx-1}^{k+1})}{R_{proxi} R_p C_p} - \frac{R_{proxi} + R_p}{R_{proxi} R_p C_p} Q_{nx-1}^{k+1} - \frac{Q_{nx-1}^{k+1} - Q_{nx-1}^k}{dt} \right) \frac{R_{proxi}}{G'(A_{nx-1}^{k+1})}$$

de manière à avoir une formule explicite en espace.

Enfin, l'équation d'état s'écrit :

$$P_{nx}^{k+1} = G(A_{nx}^{k+1}).$$

Calcul des variables A , Q et P au niveau des embranchements

Pour les simulations présentées dans ce mémoire, l'arbre utilisé présente uniquement des embranchements de la forme 1 parent - 2 enfants.

Ainsi, dans le cas d'un embranchement de la forme : un parent pa et 2 enfants e_1 et e_2 , nous devons calculer, pour le segment parent, les variables $A_{pa,nx+\frac{1}{2}}^*$ et $Q_{pa,nx+\frac{1}{2}}^*$ qui interviennent dans l'étape 2 de la méthode de Lax-Wendroff du calcul de A et Q en $j = nx$ (i.e. en $x = L$) :

$$A_{pa,nx}^{k+1} = A_{pa,nx}^k - c(Q_{pa,nx+\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}} - Q_{pa,nx-\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}})$$

et

$$Q_{pa,nx}^{k+1} = Q_{pa,nx}^k - c \left(F(A_{pa,nx+\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}}, Q_{pa,nx+\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}}) - F(A_{pa,nx-\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}}, Q_{pa,nx-\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}}) \right) - \frac{dt}{2} \left(S(A_{pa,nx+\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}}, Q_{pa,nx+\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}}) + S(A_{pa,nx-\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}}, Q_{pa,nx-\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}}) \right).$$

ainsi que les variables $A_{e_1,-\frac{1}{2}}^*$, $Q_{e_1,-\frac{1}{2}}^*$, $A_{e_2,-\frac{1}{2}}^*$ et $Q_{e_2,-\frac{1}{2}}^*$ qui interviennent dans le calcul de A et Q en $j = 0$ (i.e. $x = 0$) pour les segments enfants :

$$A_{e_i,0}^{k+1} = A_{e_i,0}^k - c(Q_{e_i,+\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}} - Q_{e_i,-\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}})$$

et

$$Q_{e_i,0}^{k+1} = Q_{e_i,0}^k - c \left(F(A_{e_i,+\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}}, Q_{e_i,+\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}}) - F(A_{e_i,-\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}}, Q_{e_i,-\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}}) \right) - \frac{dt}{2} \left(S(A_{e_i,+\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}}, Q_{e_i,+\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}}) + S(A_{e_i,-\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}}, Q_{e_i,-\frac{1}{2}}^{k+\frac{1}{2}}) \right), \text{ pour } i = 1, 2.$$

Olufsen proposa pour cela d'introduire les valeurs de A et Q aux points $x = 0$ et $x = L$ à l'instant $t_{k+\frac{1}{2}}$ notées $A_{pa,nx}^*$, $Q_{pa,nx}^*$, $A_{e_1,0}^*$, $Q_{e_1,0}^*$, $A_{e_2,0}^*$ et $Q_{e_2,0}^*$ en posant :

$$A_{pa,nx}^* = \frac{A_{pa,nx-\frac{1}{2}}^* + A_{pa,nx+\frac{1}{2}}^*}{2}$$

$$Q_{pa,nx}^* = \frac{Q_{pa,nx-\frac{1}{2}}^* + Q_{pa,nx+\frac{1}{2}}^*}{2}$$

$$A_{e_i,0}^* = \frac{A_{e_i,-\frac{1}{2}}^* + A_{e_i,+\frac{1}{2}}^*}{2}$$

$$Q_{e_i,0}^* = \frac{Q_{e_i,-\frac{1}{2}}^* + Q_{e_i,+\frac{1}{2}}^*}{2}$$

Nous disposons également des conditions de continuité de la pression qui s'écrivent :

$$G(A_{pa,nx}^{k+1}) = G(A_{e_i,0}^{k+1}), \text{ pour } i = 1, 2$$

$$G(A_{pa,nx}^*) = G(A_{e_i,0}^*), \text{ pour } i = 1, 2$$

et des équations de conservation du débit :

$$Q_{pa,nx}^{k+1} = Q_{e_1,0}^{k+1} + Q_{e_2,0}^{k+1}$$

$$Q_{pa,nx}^* = Q_{e_1,0}^* + Q_{e_2,0}^*.$$

Nous avons donc 18 équations à 18 inconnues : $A_{pa,nx+\frac{1}{2}}^*$, $Q_{pa,nx+\frac{1}{2}}^*$, $A_{e_i,-\frac{1}{2}}^*$, $Q_{e_i,-\frac{1}{2}}^*$, $A_{pa,nx}^*$, $Q_{pa,nx}^*$, $A_{e_i,0}^*$, $Q_{e_i,0}^*$, $A_{pa,nx}^{k+1}$, $Q_{pa,nx}^{k+1}$, $A_{e_i,0}^{k+1}$ et $Q_{e_i,0}^{k+1}$.

Pour la suite nous notons ces inconnues en lettres minuscules de manière à mieux les distinguer des valeurs déjà calculées.

Pour que la résolution de ce système non-linéaire soit plus rapide, nous en diminuons la dimension en utilisant la linéarité de certaines équations :

$$a_{pa,nx+\frac{1}{2}}^* = 2a_{pa,nx}^* - A_{pa,nx-\frac{1}{2}}^*$$

$$q_{pa,nx+\frac{1}{2}}^* = 2q_{pa,nx}^* - Q_{pa,nx-\frac{1}{2}}^*$$

$$a_{e_i,-\frac{1}{2}}^* = 2a_{e_i,0}^* - A_{e_i,+\frac{1}{2}}^*$$

$$q_{e_i,-\frac{1}{2}}^* = 2q_{e_i,0}^* - Q_{e_i,+\frac{1}{2}}^*.$$

Nous obtenons ainsi un système de 12 équations à 12 inconnues :

$$\begin{aligned}
(1) \quad & q_{pa,nx}^* - q_{e_1,0}^* - q_{e_2,0}^* = 0, \\
(2) \quad & q_{pa,nx}^{k+1} - q_{e_1,0}^{k+1} - q_{e_2,0}^{k+1} = 0, \\
(3) \text{ et } (4) \quad & G(a_{pa,nx}^*) - G(a_{e_i,0}^*) = 0, \text{ pour } i = 1, 2, \\
(5) \text{ et } (6) \quad & G(a_{pa,nx}^{k+1}) - G(a_{e_i,0}^{k+1}) = 0, \text{ pour } i = 1, 2, \\
(7) \quad & a_{pa,nx}^{k+1} + 2c(q_{pa,nx}^* - Q_{pa,nx-\frac{1}{2}}^* - A_{pa,nx}^k) = 0, \\
(8) \text{ et } (9) \quad & a_{e_i,0}^{k+1} + 2c(Q_{e_i,+\frac{1}{2}}^* - q_{e_i,0}^* - A_{e_i,0}^k) = 0, \\
(10) \quad & q_{pa,nx}^{k+1} + c \left(F(2a_{pa,nx}^* - A_{pa,nx-\frac{1}{2}}^*, 2q_{pa,nx}^* - Q_{pa,nx-\frac{1}{2}}^*) - F(A_{pa,nx-\frac{1}{2}}^*, Q_{pa,nx-\frac{1}{2}}^*) \right) \\
& + \frac{dt}{2} \left(S(2a_{pa,nx}^* - A_{pa,nx-\frac{1}{2}}^*, 2q_{pa,nx}^* - Q_{pa,nx-\frac{1}{2}}^*) + S(A_{pa,nx-\frac{1}{2}}^*, Q_{pa,nx-\frac{1}{2}}^*) \right) - Q_{pa,nx}^k = 0 \\
(11) \text{ et } (12) \quad & q_{e_i,0}^{k+1} + c \left(F(2a_{e_i,0}^* - A_{e_i,-\frac{1}{2}}^*, 2q_{e_i,0}^* - Q_{e_i,-\frac{1}{2}}^*) - F(A_{e_i,-\frac{1}{2}}^*, Q_{e_i,-\frac{1}{2}}^*) \right) \\
& + \frac{dt}{2} \left(S(2a_{e_i,0}^* - A_{e_i,-\frac{1}{2}}^*, 2q_{e_i,0}^* - Q_{e_i,-\frac{1}{2}}^*) + S(A_{e_i,-\frac{1}{2}}^*, Q_{e_i,-\frac{1}{2}}^*) \right) - Q_{e_i,0}^k = 0 \text{ pour } i = 1, 2.
\end{aligned}$$

Nous utilisons pour résoudre ce système la méthode de Newton.

Le système précédent s'écrivant sous la forme $F(X) = 0$, où F est une fonction de \mathfrak{R}^{12} dans \mathfrak{R}^{12}

$$\text{avec } X = \begin{pmatrix} q_{pa,nx}^* \\ q_{e_1,0}^* \\ q_{e_2,0}^* \\ q_{pa,nx}^{k+1} \\ q_{e_1,0}^{k+1} \\ q_{e_2,0}^{k+1} \\ a_{pa,nx}^* \\ a_{e_1,0}^* \\ a_{e_2,0}^* \\ a_{pa,nx}^{k+1} \\ a_{e_1,0}^{k+1} \\ a_{e_2,0}^{k+1} \end{pmatrix}, \text{ la méthode de Newton s'écrit :}$$

pour tout $I \geq 0$, $F'(X_I)(X_{I+1} - X_I) = -F(X_I)$ où $F'(X)$ est le Jacobien de F . Ce système linéaire est résolu à chaque itération I (entier), par une méthode de décomposition de type LU c'est-à-dire qui consiste à décomposer le Jacobien comme le produit d'une matrice triangulaire inférieure (comme le L de *lower*) et d'une matrice triangulaire supérieure (comme le U de *upper*). La méthode convergeant très rapidement, 2 à 4 itérations suffisent pour obtenir la solution avec un résidu de l'ordre de 10^{-6} .

Le Jacobien obtenu s'écrit :

$$F' = \begin{pmatrix} 1 & -1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & G'(a_{pa,nx}^*) & -G'(a_{e1,0}^*) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & G'(a_{pa,nx}^*) & 0 & -G'(a_{e2,0}^*) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & G'(a_{pa,nx}^{k+1}) & -G'(a_{e1,0}^{k+1}) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & G'(a_{pa,nx}^{k+1}) & 0 & -G'(a_{e2,0}^{k+1}) & 0 \\ 2c & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -2c & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -2c & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ d1(a_{pa,nx}^*, q_{pa,nx}^*) & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & d2(a_{pa,nx}^*, q_{pa,nx}^*) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & d31(a_{e1,0}^*, q_{e1,0}^*) & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & d41(a_{e1,0}^*, q_{e1,0}^*) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & d32(a_{e2,0}^*, q_{e2,0}^*) & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & d42(a_{e2,0}^*, q_{e2,0}^*) & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

où :

$$\begin{aligned} d1(a, q) &= 2c \frac{\partial F}{\partial Q} (2a - A_{pa,nx-\frac{1}{2}}^*, 2q - Q_{pa,nx-\frac{1}{2}}^*) + dt \frac{\partial S}{\partial Q} (2a - A_{pa,nx-\frac{1}{2}}^*, 2q - Q_{pa,nx-\frac{1}{2}}^*), \\ d2(a, q) &= 2c \frac{\partial F}{\partial A} (2a - A_{pa,nx-\frac{1}{2}}^*, 2q - Q_{pa,nx-\frac{1}{2}}^*) + dt \frac{\partial S}{\partial A} (2a - A_{pa,nx-\frac{1}{2}}^*, 2q - Q_{pa,nx-\frac{1}{2}}^*), \\ d3i(a, q) &= -2c \frac{\partial F}{\partial Q} (2a - A_{e_i, -\frac{1}{2}}^*, 2q - Q_{e_i, -\frac{1}{2}}^*) + dt \frac{\partial S}{\partial Q} (2a - A_{e_i, -\frac{1}{2}}^*, 2q - Q_{e_i, -\frac{1}{2}}^*), \text{ pour } i = 1, 2, \\ d4i(a, q) &= -2c \frac{\partial F}{\partial A} (2a - A_{e_i, -\frac{1}{2}}^*, 2q - Q_{e_i, -\frac{1}{2}}^*) + dt \frac{\partial S}{\partial A} (2a - A_{e_i, -\frac{1}{2}}^*, 2q - Q_{e_i, -\frac{1}{2}}^*), \text{ pour } i = 1, 2. \end{aligned}$$

Comme $F(A, Q) = \frac{Q^2}{A} + \frac{\eta\sqrt{\pi}}{\rho}\sqrt{A}$,

$$\frac{\partial F}{\partial Q}(A, Q) = 2\frac{Q}{A} \text{ et } \frac{\partial F}{\partial A}(A, Q) = -\left(\frac{Q}{A}\right)^2 + \frac{2}{3}\frac{Eh\sqrt{\pi}}{\rho\sqrt{A}}.$$

De même, $S(A, Q) = \frac{2\sqrt{\pi\nu}}{\delta}\frac{Q}{\sqrt{A}} - \frac{\pi\eta}{\rho}\frac{A}{A_0}\frac{dR_0}{dx}$ donc

$$\frac{\partial S}{\partial Q}(A, Q) = \frac{2\sqrt{\pi\nu}}{\delta}\frac{1}{\sqrt{A}} \text{ et } \frac{\partial S}{\partial A}(A, Q) = -\frac{\sqrt{\pi\nu}}{\delta}\frac{Q}{A^{3/2}} - \frac{\pi\eta}{\rho A_0}\frac{dR_0}{dx}.$$

Enfin, $G(A) = \frac{4\sqrt{\pi}}{3}\frac{Eh}{\sqrt{A_0}}\left(1 - \sqrt{\frac{A_0}{A}}\right)$, donc $G'(A) = \frac{2\sqrt{\pi}Eh}{3}A^{3/2}$.

5.1.5 Détermination des valeurs de R_{proxi} , R_p et C_p du modèle Windkessel à 3-éléments permettant de simuler l'influence de la microcirculation sur la macrocirculation

- Calcul de R_{proxi}

La microcirculation est en grande partie à l'origine des ondes de réflexion. Pour minimiser le coefficient de réflexion au niveau des segments terminaux, la résistance R_{proxi} doit être égale à l'impédance caractéristique des segments terminaux.

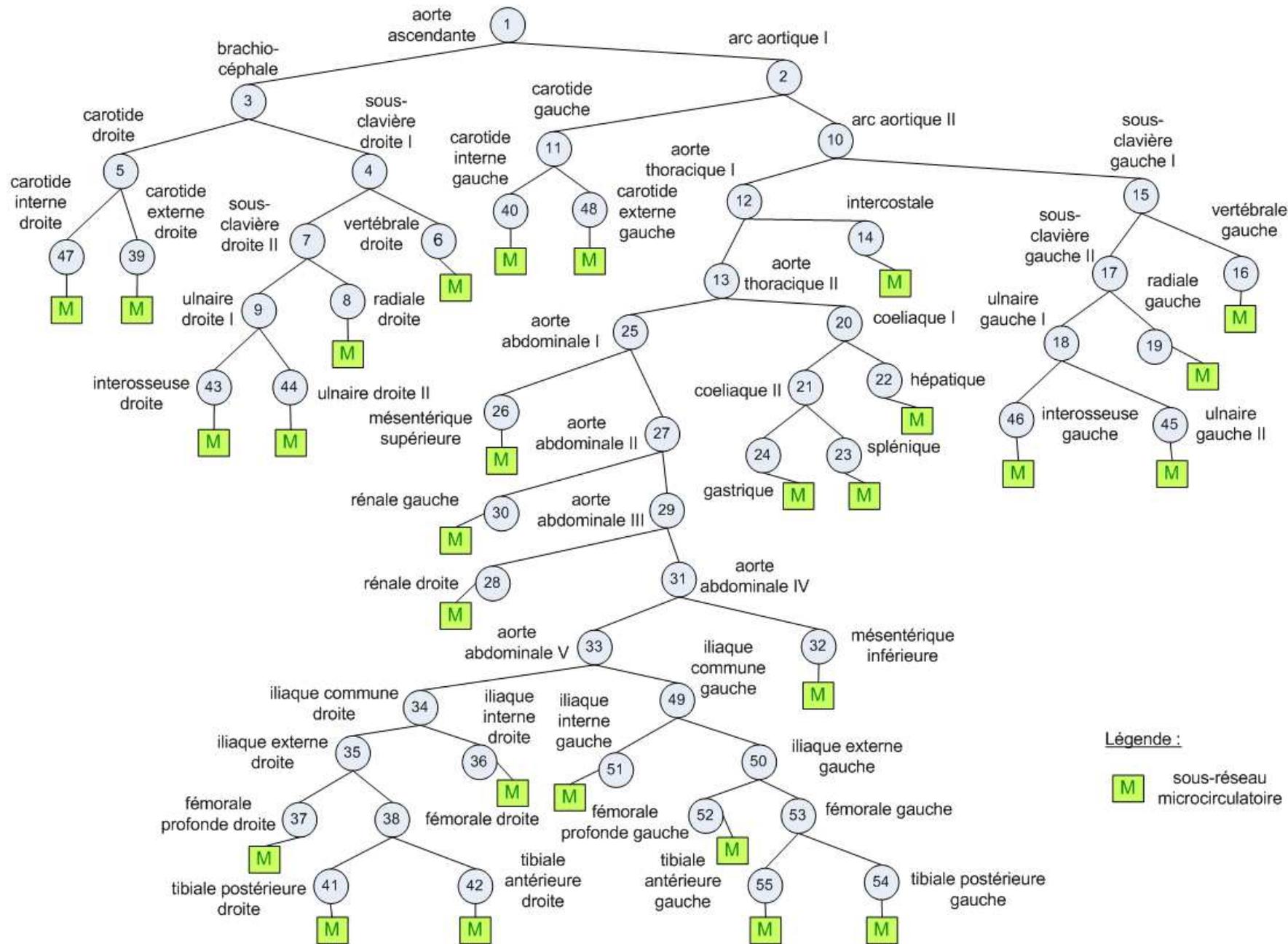
Ainsi :

$$R_{proxi} = \frac{\rho c_0}{A_0},$$

où ρ correspond à la densité volumique du sang, c_0 à la vitesse de propagation de l'onde de pouls (dans le segment terminal ici) et A_0 à la section du segment (terminal) lorsque la pression transmurale est nulle.

- Calcul de R_p

La résistance R_p représente, quant à elle, les résistances périphériques de la microcirculation. Cette microcirculation est constituée de plusieurs sous-réseaux qui sont "connectés" au niveau des segments terminaux du modèle représentant le système macrocirculatoire (Figure 5.8). Chaque sous-réseau correspond à un arbre dont les embranchements sont de la forme 1 parent - 2 enfants. Chaque segment terminal possède ainsi son propre sous-réseau microcirculatoire.



Légende :
M sous-réseau microcirculatoire

FIGURE 5.8 – Sous-réseaux microcirculatoires connectés aux segments du modèle représentant la macrocirculation

D'autre part, afin de déterminer la valeur de R_p , nous avons fixé les hypothèses suivantes :

- chaque niveau d'un arbre correspond à une génération i , avec i allant de 1 à N où N correspond au nombre total de générations du sous-réseau ;
- chaque génération i est composée de 2^i microvaisseaux ;
- tous les segments d'une même génération ont le même rayon (r_{gi}) et la même longueur (l_{gi}) (Figure 5.9).

Les rayons r_{gi} peuvent être calculés en reprenant le raisonnement de Papageorgiou et Jones [130]. En effet, le rayon d'un microvaisseau de la première génération r_{g1} dépend du rayon du segment terminal r_{g0} du modèle de la macrocirculation auquel il est connecté :

$$r_{g1} = \varphi r_{g0},$$

avec une valeur de $\varphi < 1$ déterminée ci-après.

De même, pour le rayon d'un microvaisseau de la deuxième génération r_{g2} :

$$r_{g2} = \varphi r_{g1} = \varphi^2 r_{g0}.$$

Ainsi, pour un microvaisseau de la génération i , son rayon r_{gi} vaut :

$$r_{gi} = \varphi^i r_{g0}. \quad (5.13)$$

Par ailleurs, comme suggéré par Iberall, la longueur d'un microvaisseau de la première génération l_{g1} est fonction du rayon r_{g1} de ce même vaisseau [131] :

$$l_{g1} \approx 50r_{g1}.$$

Ainsi, pour un microvaisseau de la génération i , sa longueur l_{gi} vaut :

$$l_{gi} \approx 50r_{gi},$$

ce qui équivaut d'après l'équation 5.13 à :

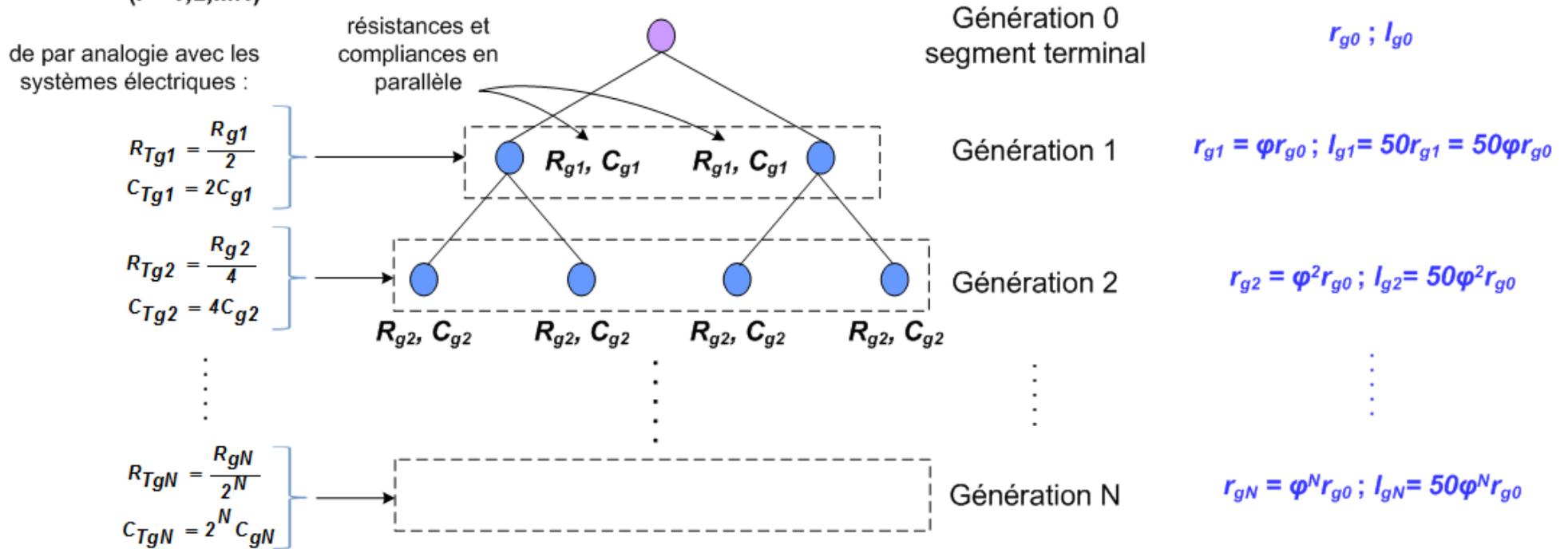
$$l_{gi} \approx 50\varphi^i r_{g0}. \quad (5.14)$$

Connaissant r_{gi} et l_{gi} , nous pouvons alors, d'après la loi de Poiseuille, calculer les résistances à l'écoulement R_{gi} dans chaque microvaisseau :

$$R_{gi} = \frac{8\mu l_{gi}}{\pi r_{gi}^4}. \quad (5.15)$$

Résistance totale R_{Tgi} et
compliance totale C_{Tgi}
pour chaque génération gi
($i = 1, 2, \dots, N$)

Paramètres géométriques pour
chaque génération gi (r_{gi} :
rayon, l_{gi} : longueur, $i = 1, 2, \dots, N$)



Résistances
périphériques :

$$R_p = \sum_{i=1}^N R_{Tgi}$$

Compliance
périphérique :

$$C_p = \sum_{i=1}^N C_{Tgi}$$

FIGURE 5.9 – Schéma illustrant le calcul des résistances périphériques et de la compliance périphérique

Les microvaisseaux d'une même génération ayant le même rayon et la même longueur, ils ont également la même valeur de résistances à l'écoulement R_{gi} (Figure 5.9). D'autre part, les microvaisseaux d'une génération étant positionnés en parallèle, de par l'analogie avec les systèmes électriques, les résistances totales pour une génération R_{Tgi} sont :

$$\frac{1}{R_{Tgi}} = \frac{2^i}{R_{gi}} \Leftrightarrow R_{Tgi} = \frac{R_{gi}}{2^i}.$$

Les résistances périphériques R_p étant égales à la somme des résistances totales de chaque génération R_{Tgi} nous avons :

$$R_p = \sum_{i=1}^N R_{Tgi} = \sum_{i=1}^N \frac{R_{gi}}{2^i}. \quad (5.16)$$

En remplaçant R_{gi} dans l'équation 5.16 par l'expression de l'équation 5.15 nous obtenons :

$$R_p = \sum_{i=1}^N \frac{8\mu l_{gi}}{2^i \pi r_{gi}^4} \quad (5.17)$$

Ainsi, d'après les équations 5.13 et 5.14, les résistances périphériques sont de la forme :

$$R_p = \frac{400\mu}{\pi r_{g0}^3} \sum_{i=1}^N \frac{1}{(2\varphi^3)^i}. \quad (5.18)$$

- Calcul de C_p

Pour le calcul de C_p nous appliquons un raisonnement similaire à celui du calcul des résistances périphériques R_p . D'après Alastruey [127], la compliance d'un microvaisseau de la génération i (C_{gi}) est de la forme :

$$C_{gi} = \frac{A_{gi} l_{gi}}{\rho c_{gi}^2},$$

où $A_{gi} = \pi r_{gi}^2 = \pi(\varphi^i r_{g0})^2$ et c_{gi} est calculé, ici, à partir de l'interpolation de la courbe représentant la vitesse de propagation c_0 en fonction du rayon du vaisseau (voir page 137).

Ce qui équivaut à :

$$C_{gi} = \frac{50\pi r_{g0}^3}{\rho} \frac{\varphi^{3i}}{c_{gi}^2}.$$

Les microvaisseaux d'une même génération ayant le même rayon et la même longueur, ils ont la même valeur de compliance C_{gi} (Figure 5.9). La compliance totale pour une génération C_{Tgi} vaut ainsi :

$$C_{Tgi} = 2^i C_{gi} = \frac{50\pi r_{g0}^3}{\rho} \frac{(2\varphi^3)^i}{c_{gi}^2}.$$

La compliance périphérique C_p étant égale à la somme des compliances totales de chaque génération C_{Tgi} nous avons :

$$C_p = \sum_{i=1}^N C_{Tgi} = \frac{50\pi r_{g0}^3}{\rho} \sum_{i=1}^N \frac{(2\varphi^3)^i}{c_{gi}^2}. \quad (5.19)$$

- Calcul du nombre de générations de l'arbre de la microcirculation

Comme nous pouvons le remarquer, le calcul des résistances périphériques R_p (équation 5.18) et de la compliance périphérique C_p (équation 5.19) d'un sous-réseau microcirculatoire dépend du nombre de génération N que contient ce sous-réseau.

Pour déterminer cette valeur de N , nous fixons un rayon minimum (r_{min}) jusqu'où l'arbre représentant un sous-réseau microcirculatoire peut s'étendre. Lorsque le r_{min} est atteint, il n'y a plus d'autre génération. D'après l'équation 5.13, ce r_{min} vaut :

$$r_{min} = \varphi^N r_{g0}.$$

Ainsi :

$$N = \frac{\log \frac{r_{min}}{r_{g0}}}{\log \varphi}.$$

Nous connaissons r_{g0} qui correspond au rayon d'un segment terminal du modèle de la macrocirculation et nous fixons la valeur de r_{min} . Il nous manque cependant la valeur de φ pour calculer N .

D'après le principe de Murray [132, 133], les rayons des 2 segments enfants de la génération 1 sont liés à celui du segment parent (génération 0) par la relation suivante :

$$r_{g0}^3 = 2r_{g1}^3,$$

car les 2 segments enfants ont le même rayon r_{g1} dans notre modèle.

De manière plus générale, nous avons selon Uylings [134] :

$$r_{g0}^\xi = 2r_{g1}^\xi = 2(\varphi r_{g0})^\xi,$$

où ξ peut varier entre 2,33 (pour un écoulement laminaire) et 3 (pour un écoulement turbulent).

Ce qui nous donne :

$$\varphi = \frac{1}{2^{\frac{1}{\xi}}}.$$

5.1.6 Développement d'une application JAVA

Pour simuler notre modèle décrivant l'écoulement sanguin dans le système macrocirculatoire nous avons développé, en collaboration avec l'enseignant-chercheur Pierre Chauvet de l'UCO (Université Catholique de l'Ouest), une application Java (Figure 5.10). Cette application, exécutée sous Eclipse SDK (version 4.2.0), permet la résolution, en fonction des conditions aux limites que nous imposons, du système d'équations de notre modèle représentant le système macrocirculatoire. Cette application permet également la création d'une interface graphique ce qui simplifie son utilisation.

L'interface graphique permet d'afficher la structure de l'arbre modélisé (Figure 5.10) ainsi que les paramètres géométriques (rayon, longueur, épaisseur) et physiologiques (module de Young) de chaque segment (Figure 5.11). Ces paramètres peuvent, par ailleurs, directement être modifiés via l'interface avant le lancement d'une simulation.

Il est également possible de choisir les conditions d'entrée du modèle à travers les paramètres de configuration de l'application. Nous pouvons ainsi imposer un débit ou une pression en entrée du modèle en chargeant un fichier excel (au format .csv) dans l'application. Ce fichier contient dans la première colonne les intervalles de temps (en s) et dans la deuxième colonne les valeurs de débit (en $\text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$) ou de pression (en Pa) suivant le signal imposé en entrée. L'application Java effectue ensuite une régression, basée sur la somme de gaussiennes, qui permet d'approcher au mieux la courbe du fichier excel avec des intervalles de temps réguliers (Figure 5.12).

Les résultats des simulations qui sont présentés dans la section qui suit sont obtenus en imposant le débit de la Figure 5.12 en entrée de notre modèle représentant le système macrocirculatoire.

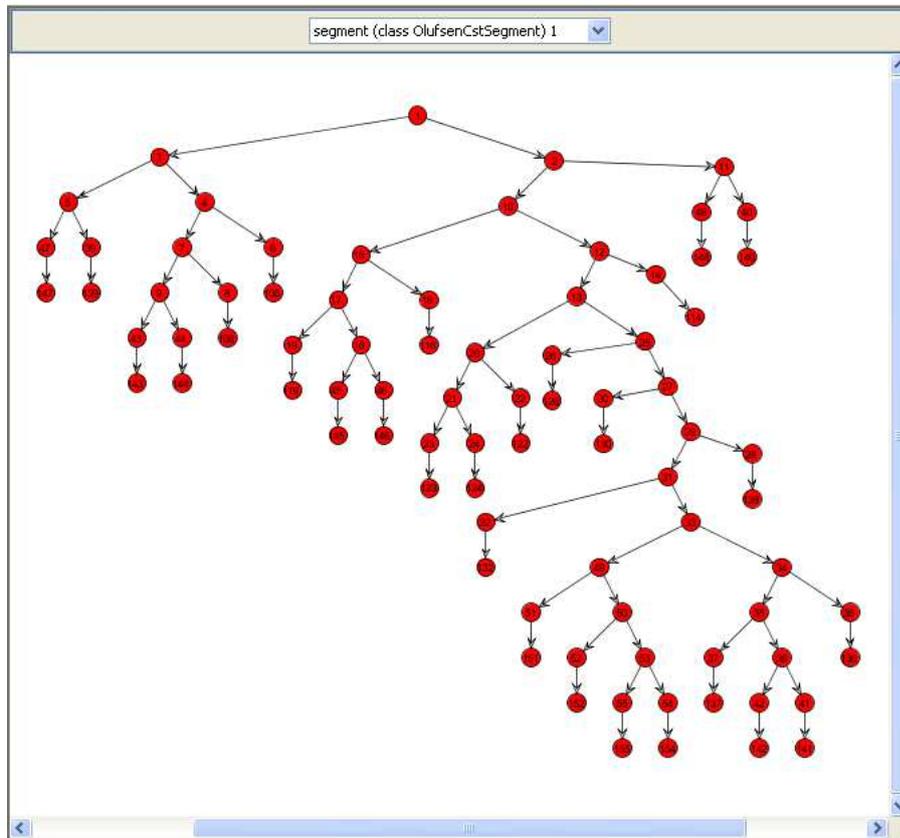


FIGURE 5.10 – Affichage de la structure de l'arbre modélisé via l'interface graphique de l'application Java

Segment 1	
Anatomical & physiological properties	
Length (m) : <input type="text" value="0.02"/>	Radius (m) : <input type="text" value="0.0148"/>
Thickness (m) : <input type="text" value="0.00163"/>	Young modulus: <input type="text" value="400000.0"/>
Space discretization	
Step (cm) : <input type="text" value="2.31E-4"/>	To fulfill CFL condition : $dx \geq 2.0E-4$
Parent & Childs	
Parent : <input type="text" value="No Parent"/>	Childs : <input type="text" value="segment (class OlufsenCstSegment) 2"/> <input type="text" value="segment (class OlufsenCstSegment) 3"/>

FIGURE 5.11 – Affichage des paramètres géométriques et physiologiques du segment 1 de l'arbre modélisé via l'interface graphique de l'application Java

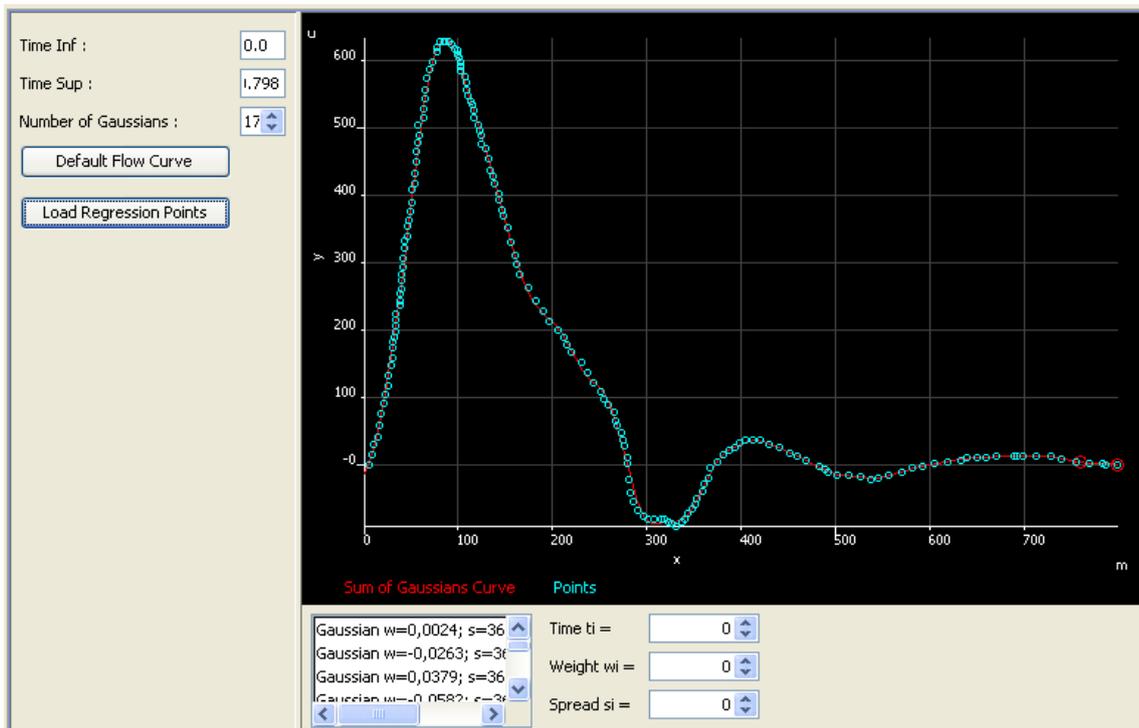


FIGURE 5.12 – Exemple de signal (un débit sur cette figure) imposé en entrée du modèle représentant le système macrocirculatoire

5.2 Simulation du modèle représentant le système macrocirculatoire

Les valeurs des paramètres ρ , μ , δ , r_{min} , ξ et du ratio longueur-rayon utilisés pour réaliser les simulations de cette section sont :

$$\begin{aligned} \rho &= 1050 \text{ kg.m}^{-3} \\ \mu &= 0,0046 \text{ kg.m}^{-1}.\text{s}^{-1} \\ \delta &= 0,2 \text{ cm} \\ r_{min} &= 0,0001 \text{ cm} \\ \xi &= 2,92 \\ \frac{l_{gi}}{r_{gi}} &= 50 \end{aligned}$$

Le rayon des capillaires variant de 1 à 3,5 μm nous avons fixé le r_{min} à 1 μm . Concernant le ξ nous avons fixé sa valeur à 2,92. Il n'est pas certain que ce choix soit le bon, néanmoins, cette valeur de ξ nous permet d'avoir un signal de pression stable dès le premier cycle cardiaque. Pour comparaison, Olufsen a pris une valeur de ξ de 2,7 [118] et Alastruey une valeur de 3 [127].

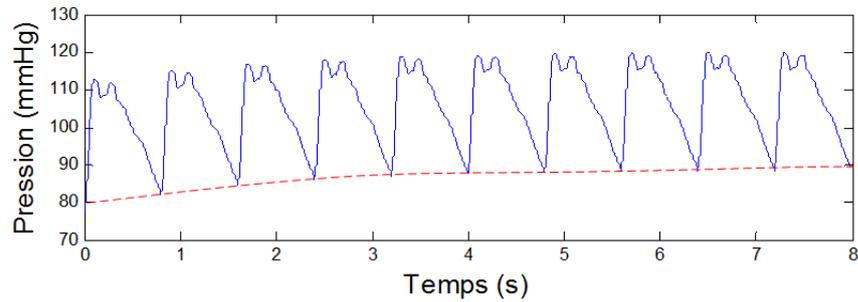


FIGURE 5.13 – Exemple de l'influence de la valeur de ξ sur la stabilisation du signal de pression au niveau de l'aorte ascendante ($\xi = 2,83$)

A partir de ces paramètres et des équations de la section 5.1.5 (p. 144), nous avons calculé les valeurs des composants R_{proxi} , R_p et C_p du modèle Windkessel à 3-éléments. Ces valeurs sont présentées dans la Table 5.2.

TABLE 5.2 – Valeurs des composants R_{proxi} , R_p et C_p du modèle Windkessel à 3-éléments

	n° segment	N	R_{proxi} (10^9 Pa.s.m^{-3})	R_p (10^9 Pa.s.m^{-3})	C_p ($10^{-11} \text{ m}^3.\text{Pa}^{-1}$)
vertébrale	6-16	22	0,774	4,302	8,038
radiale	8-19	21	1,321	7,986	3,724
intercostale	14	24	0,207	1,340	34,321
hépatique	22	23	0,270	1,838	23,384
splénique	23	22	0,547	4,302	8,038
gastrique	24	21	0,900	6,658	4,559
mésentérique supérieure	26	25	0,136	0,692	84,485
rénale	28-30	23	0,256	1,648	26,671
mésentérique inférieure	32	22	0,608	4,769	6,637
iliaque interne	36-51	22	1,031	4,302	8,038
fémorale profonde	37-52	22	0,791	4,302	8,038
carotide externe	39-48	22	0,747	4,302	8,038
carotide interne	40-47	24	0,306	1,483	30,308
tibiale postérieure	41-54	22	1,424	5,609	5,525
tibiale antérieure	42-55	23	0,583	2,202	17,507
interosseuse	43-46	19	4,882	29,461	0,777
ulnaire II	44-45	22	0,889	4,769	6,637

Après exécution de notre application Java, nous obtenons les courbes de débit Q (en $\text{ml}\cdot\text{s}^{-1}$), de section A (en μm) et de pression P (en kPa) dans les différents segments de l'arbre. Ces courbes peuvent être observées directement dans l'interface graphique en cliquant sur le segment qui nous intéresse. Un exemple de courbe que nous obtenons avec une simulation réalisée sur 3 cycles cardiaques est présenté sur la Figure 5.14.

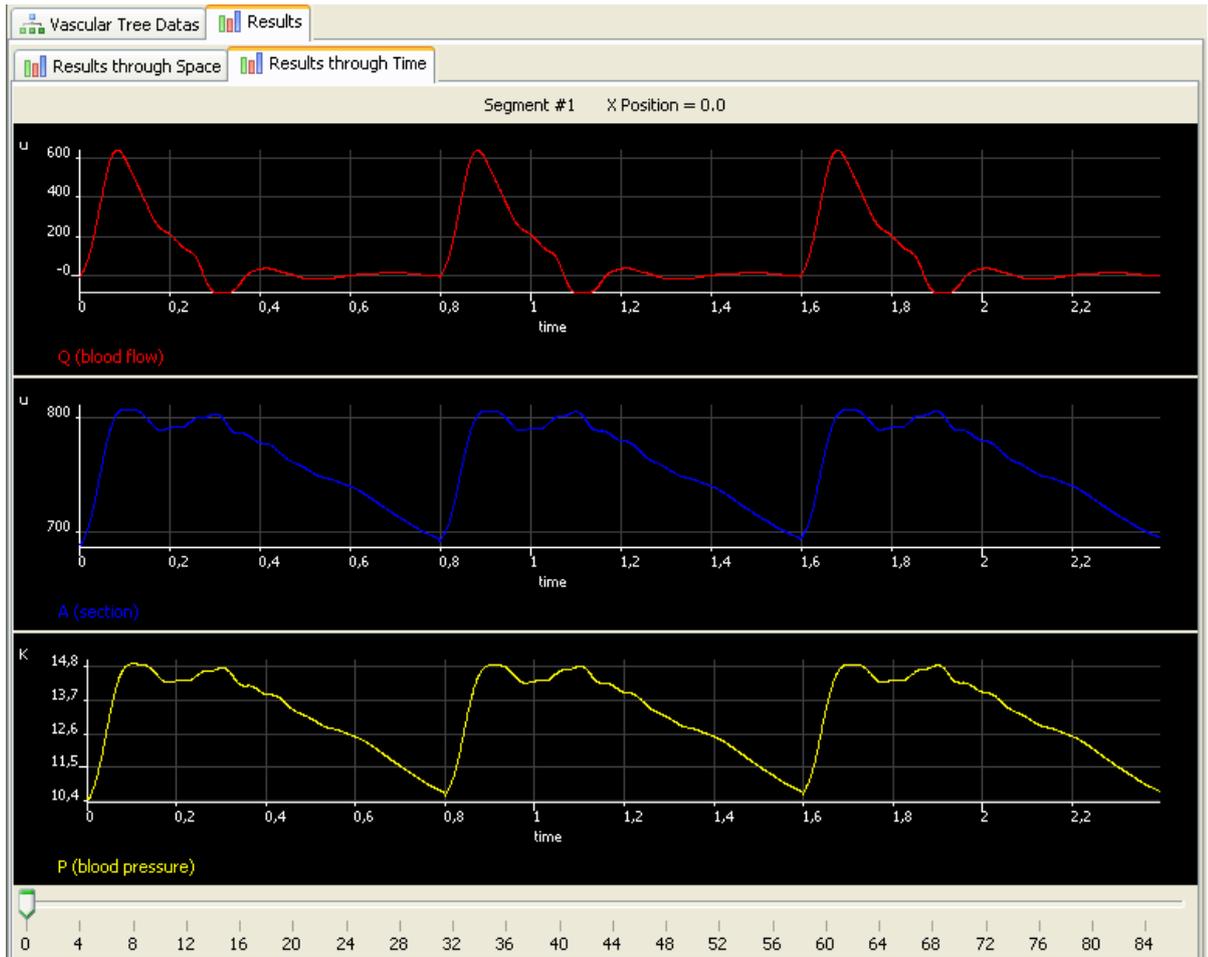


FIGURE 5.14 – Courbes de débit Q , de section A et de pression P au niveau de l'aorte ascendante (segment 1) après simulation de notre modèle de la macrocirculation sur 3 cycles cardiaques

Les courbes que nous obtenons (Figure 5.15) montrent, par ailleurs, que notre modèle intègre bien les caractéristiques de la macrocirculation qui sont l'amplification de la pression et une diminution du débit dans les segments de la périphérie. Nous pouvons également observer sur cette Figure 5.15, à travers le décalage temporel des courbes de pression et de débit dans les artères de la périphérie, que la propagation de l'onde de pouls est bien prise en compte par notre modèle.

En effet, si nous divisons la distance parcourue par l'onde de pouls entre l'aorte ascendante (segment 1) et l'artère fémorale (segment 37), par exemple, soit une distance de 85,4 cm, par le décalage temporel que nous mesurons entre les courbes de pression de ces deux artères, soit 178 ms, nous obtenons une vitesse de propagation de $4,797 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ ce qui concorde avec l'article d'Avolio [116].

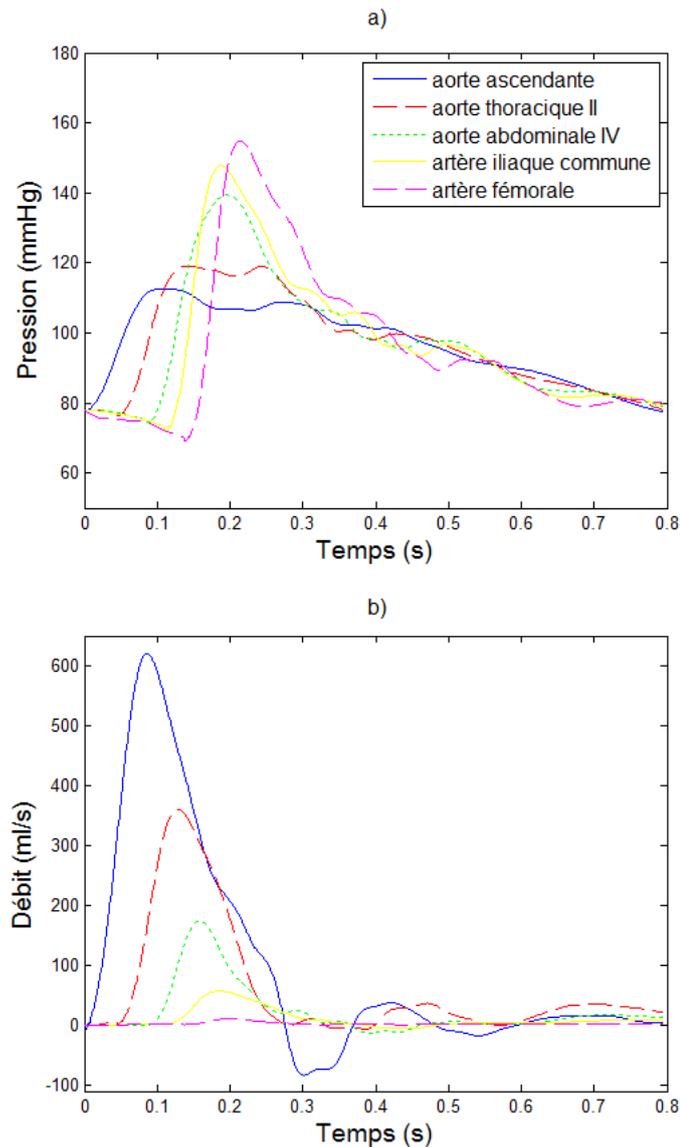


FIGURE 5.15 – a) Courbes de pression et b) de débit obtenues en sortie de différents segments artériels : aorte ascendante (segment 1), aorte thoracique II (segment 13), aorte abdominale IV (segment 31), artère iliaque commune (segment 34) et artère fémorale (segment 38) après simulation sur un cycle cardiaque

D'autre part, notre modèle représente également bien une autre caractéristique physiologique trouvée aussi chez l'animal : le léger déphasage entre le pic de la pression artérielle et celui du débit sanguin (Figure 5.16).

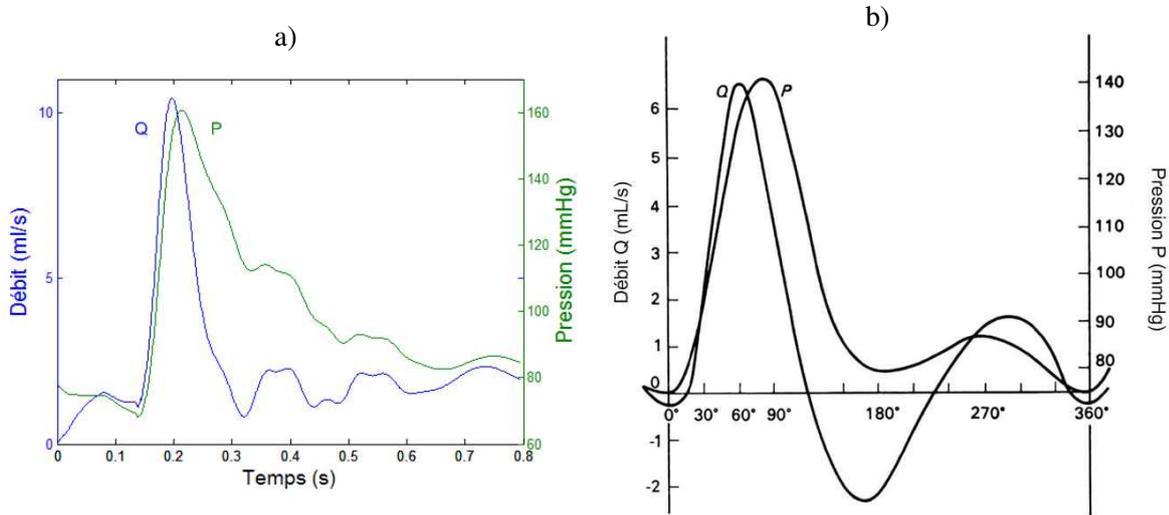


FIGURE 5.16 – Déphasage entre les courbes de pression et débit au niveau de l'artère fémorale a) obtenues à partir de notre modèle et b) mesurées sur un chien. Repris de [135]

Dans la Table 5.3 sont présentées les valeurs de pression et de débit que nous obtenons dans différentes artères suite à une simulation de notre modèle de la macrocirculation.

TABLE 5.3 – Valeurs de la pression systolique (PAS), de la pression diastolique (PAD), de la pression pulsée (PP), de la pression artérielle moyenne (PAM), du débit maximal (Q_{max}), du débit minimal (Q_{min}), du débit moyen (Q_{moyen}) dans 5 artères après simulation du modèle de la macrocirculation. Les pressions sont présentées en mmHg et les débits en ml.s^{-1}

	aorte ascendante	aorte thoracique II	aorte abdominale IV	artère iliaque commune	artère fémorale
PAS	112,7	119,1	139,4	147,8	154,8
PAD	77,6	76,5	74,4	72,1	69,2
PP	35,1	42,7	65,0	75,7	85,6
PAM	89,3	90,7	96,0	97,3	97,7
Q_{max}	620,5	360,3	174,3	57,4	11,0
Q_{min}	-83,5	-6,6	-13,1	-4,3	0,0
Q_{moyen}	99,3	61,2	23,4	10,5	2,4

5.2.1 Sensibilité du modèle représentant le système macrocirculatoire aux paramètres géométriques et physiologiques du réseau artériel

Plusieurs simulations ont été réalisées afin d'évaluer la sensibilité de notre modèle de la macrocirculation aux différents paramètres géométriques (rayon R et longueur L) et physiologique (module de Young E). Les résultats présentés ici sont obtenus après modification des paramètres géométriques de l'aorte proximale uniquement (segments 1, 2, 10, 12 et 13).

L'influence des paramètres géométriques sur les courbes de pression et de débit des artères de la macrocirculation a été évaluée en modifiant, pour les segments représentant l'aorte proximale, les valeurs de base E , R (valeurs présentes dans la Table 5.1) de +25% et -25% et la valeur de base L de +10% et -10%.

Modification du module de Young (module d'élasticité) E de la paroi artérielle

D'après la Figure 5.17, une augmentation du module de Young entraîne une augmentation de la pression pulsée dans les artères de la macrocirculation. A l'inverse, une diminution du module de Young induit une diminution de la pression pulsée dans ces dernières.

Concernant le débit : une augmentation du module de Young de l'aorte proximale entraîne une augmentation du pic du débit dans les artères de la macrocirculation. Cette augmentation du pic de débit est, par ailleurs, plus importante pour les artères distales que pour les artères proximales. A l'inverse, une diminution du module de Young de l'aorte proximale induit une diminution du pic du débit dans les artères de la macrocirculation (Figure 5.18).

La Table 5.4 montre l'influence en pourcentage du changement du module de Young E de l'aorte proximale sur les pressions et débits de l'aorte ascendante, de l'aorte thoracique II et de l'artère radiale.

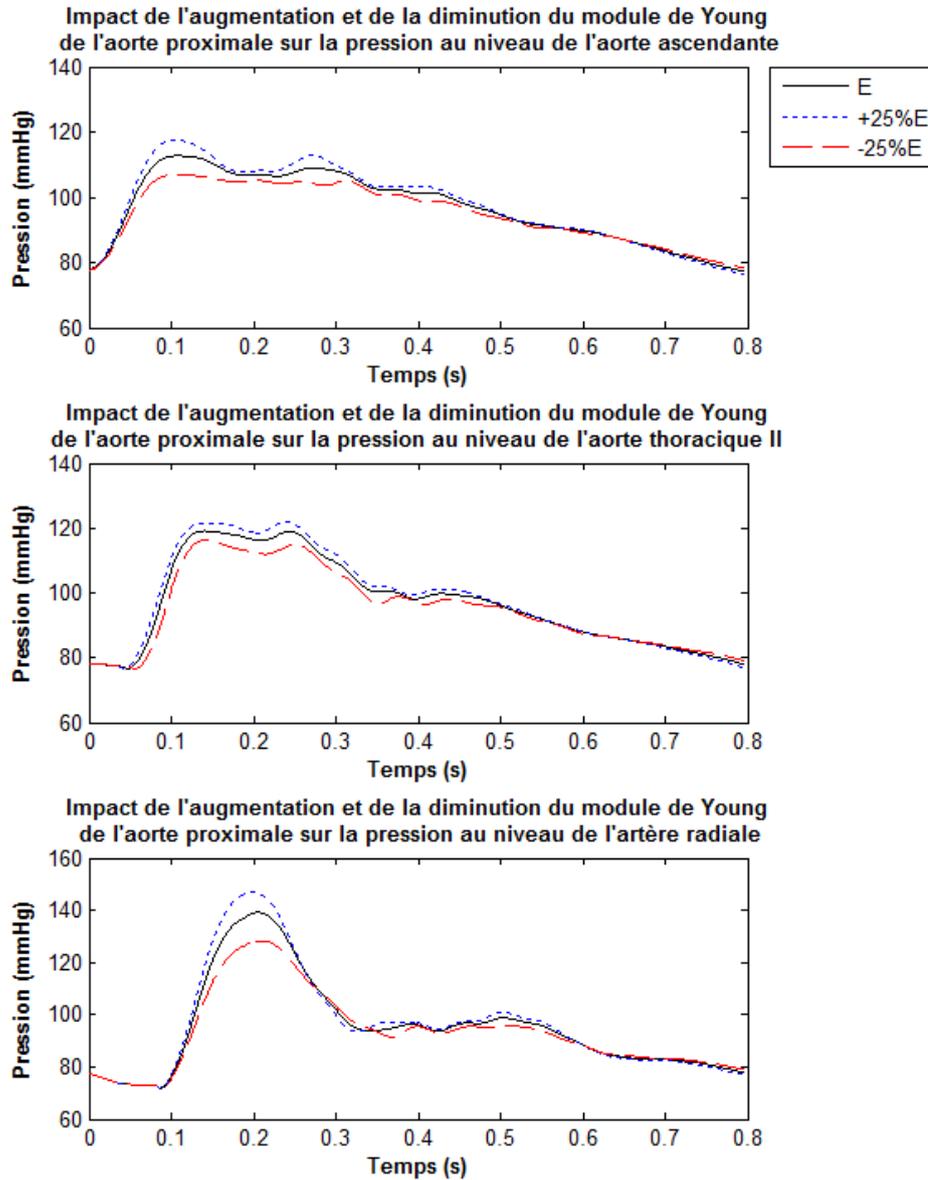


FIGURE 5.17 – Impact de l'augmentation et de la diminution du module de Young de l'aorte proximale sur les courbes de pression au niveau de l'aorte ascendante (segment 1), de l'aorte thoracique (segment 13) et de l'artère radiale (segment 8)

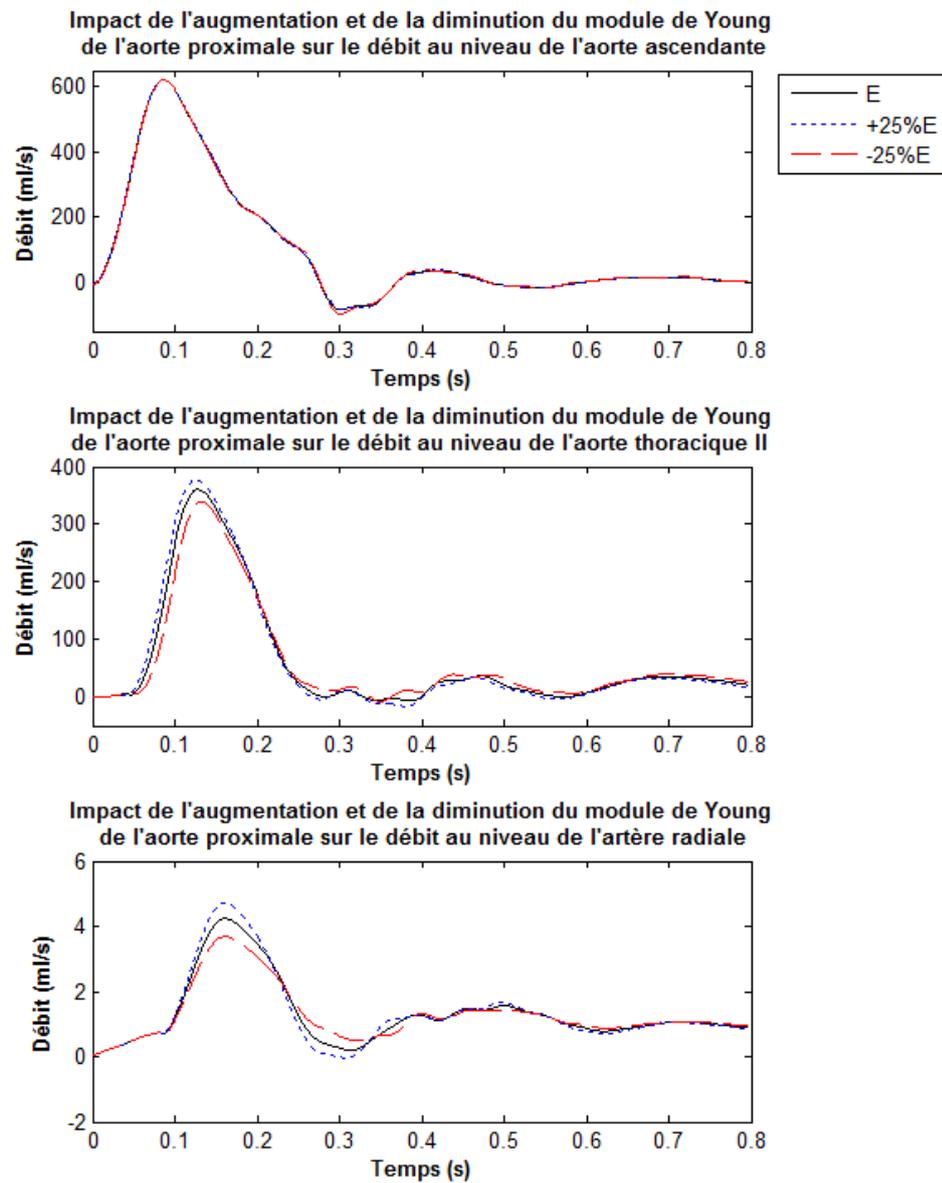


FIGURE 5.18 – Impact de l'augmentation et de la diminution du module de Young de l'aorte proximale sur les courbes de débit au niveau de l'aorte ascendante (segment 1), de l'aorte thoracique (segment 13) et de l'artère radiale (segment 8)

TABLE 5.4 – Influence du changement du module de Young E de l'aorte proximale sur la pression artérielle systolique (PAS), diastolique (PAD), moyenne (PAM), pulsée (PP), le pic du débit et le débit moyen de différentes artères. Les valeurs sont exprimées en pourcentage

		PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)	PP (mmHg)	pic de débit (ml.s ⁻¹)	débit moyen (ml.s ⁻¹)
aorte	+25% E	4,3	-0,1	1,8	14,0	0,07	0,05
ascendante	-25% E	-5,2	0,1	-2,1	-16,7	0,12	-0,09
aorte	+25% E	2,4	0,0	1,1	6,7	4,54	0,41
thoracique II	-25% E	-2,5	-0,2	-1,2	-6,6	-5,75	-0,94
artère	+25% E	5,7	-0,1	2,7	11,9	11,35	1,08
radiale	-25% E	-7,8	0,1	-3,8	-16,2	-12,96	-1,68

Comparaison des résultats avec la littérature

A travers les simulations de leurs propres modèles de la macrocirculation, Olufsen et Alastruey observent également une augmentation de la pression systolique lorsque le module de Young est augmenté, ce qui concorde avec nos résultats [118, 127].

Influence du module de Young sur la distensibilité artérielle

Notre modèle nous permettant de simuler l'évolution de la section au cours d'un cycle cardiaque dans différents segments, nous pouvons calculer la distensibilité artérielle (DS) de ces segments :

$$DS = \frac{A_{sys}^2 - A_{dias}^2}{A_{dias}^2 \times PP}, \quad (5.20)$$

où A_{sys} correspond à la section de l'artère lors de la systole et A_{dias} à la section de l'artère lors de la diastole. Les valeurs de distensibilité que nous obtenons, dans différentes artères, sont présentées dans la Table 5.5.

TABLE 5.5 – Influence du module de Young E sur la distensibilité de différentes artères. Les valeurs sont exprimées en $10^{-3} \text{ mmHg}^{-1}$. Le symbole % représente le pourcentage de variation

	aorte ascendante	%	aorte thoracique II	%	artère radiale	%
Distensibilité à E	11,21		12,06		2,01	
Distensibilité à +25% E	8,78	-21,63	9,24	-23,39	2,03	1,00
Distensibilité à -25% E	15,32	36,68	17,24	43,00	1,98	-1,31

Nous remarquons que, lorsque le module de Young augmente, les distensibilités de l'aorte ascendante et de l'aorte thoracique II diminuent. A l'inverse, lorsque le module de Young diminue, les distensibilités de ces artères augmentent. La distensibilité de l'artère radiale reste, quant à elle, quasi-inchangée.

Modification du rayon R de l'aorte proximale

L'influence du rayon sur les courbes de pression est représentée sur la Figure 5.19. Nous observons qu'une augmentation du rayon de l'aorte proximale entraîne une diminution de la pression pulsée dans les artères de la macrocirculation et qu'à l'inverse, une diminution de ce rayon induit une augmentation de la pression pulsée dans ces dernières.

Concernant le débit : une augmentation du rayon de l'aorte proximale entraîne une diminution du pic du débit dans les artères de la macrocirculation. A l'inverse, une diminution du rayon de l'aorte proximale induit une augmentation du pic du débit dans les artères de la macrocirculation (Figure 5.20).

La Table 5.6 montre l'influence en pourcentage du changement du rayon R de l'aorte proximale sur les pressions et débits de l'aorte ascendante, l'aorte thoracique II et de l'artère radiale.

TABLE 5.6 – Influence du changement du rayon R de l'aorte proximale sur la pression artérielle systolique (PAS), diastolique (PAD), moyenne (PAM), pulsée (PP), le pic de débit et le débit moyen de différentes artères. Les valeurs sont exprimées en pourcentage

		PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)	PP (mmHg)	pic de débit (ml.s ⁻¹)	débit moyen (ml.s ⁻¹)
aorte	+25% R	-8,2	0,2	-3,3	-26,6	-0,23	-0,29
ascendante	-25% R	18,9	-0,5	7,7	61,9	0,72	0,10
aorte	+25% R	-7,6	0,3	-3,2	-21,8	-21,27	-3,04
thoracique II	-25% R	11,2	-0,3	4,8	31,7	12,21	0,78
artère	+25% R	-15,9	0,5	-7,6	-33,4	-28,76	-4,37
radiale	-25% R	26,5	-1,1	12,5	55,9	52,86	4,13

D'après cette table, si nous comparons, par rapport à l'influence du module de Young E , le rayon R semble avoir un impact plus important (pourcentages de variation plus élevés) sur les courbes de pression et de débit.

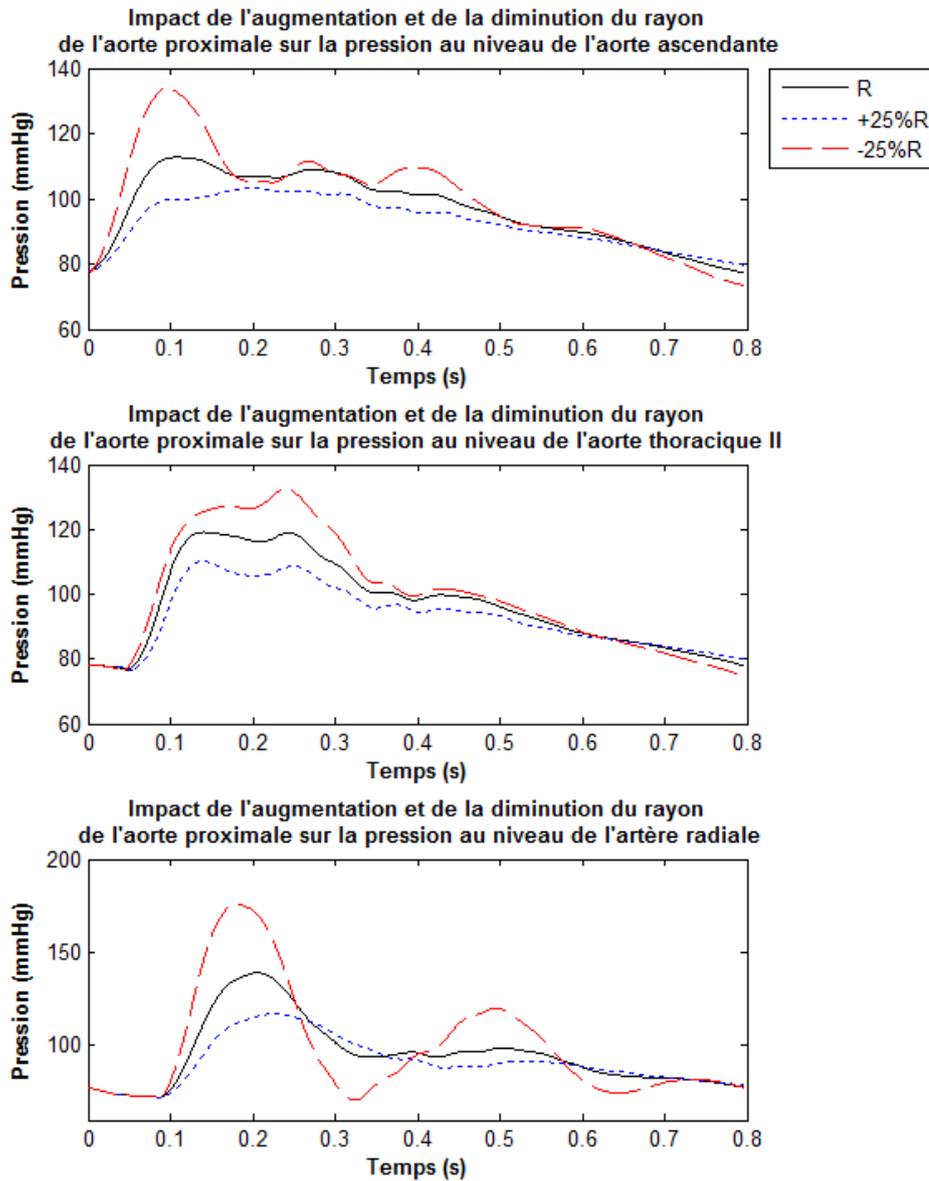


FIGURE 5.19 – Impact de l'augmentation et de la diminution du rayon de l'aorte proximale sur les courbes de pression au niveau de l'aorte ascendante (segment 1), de l'aorte thoracique (segment 13) et de l'artère radiale (segment 8)

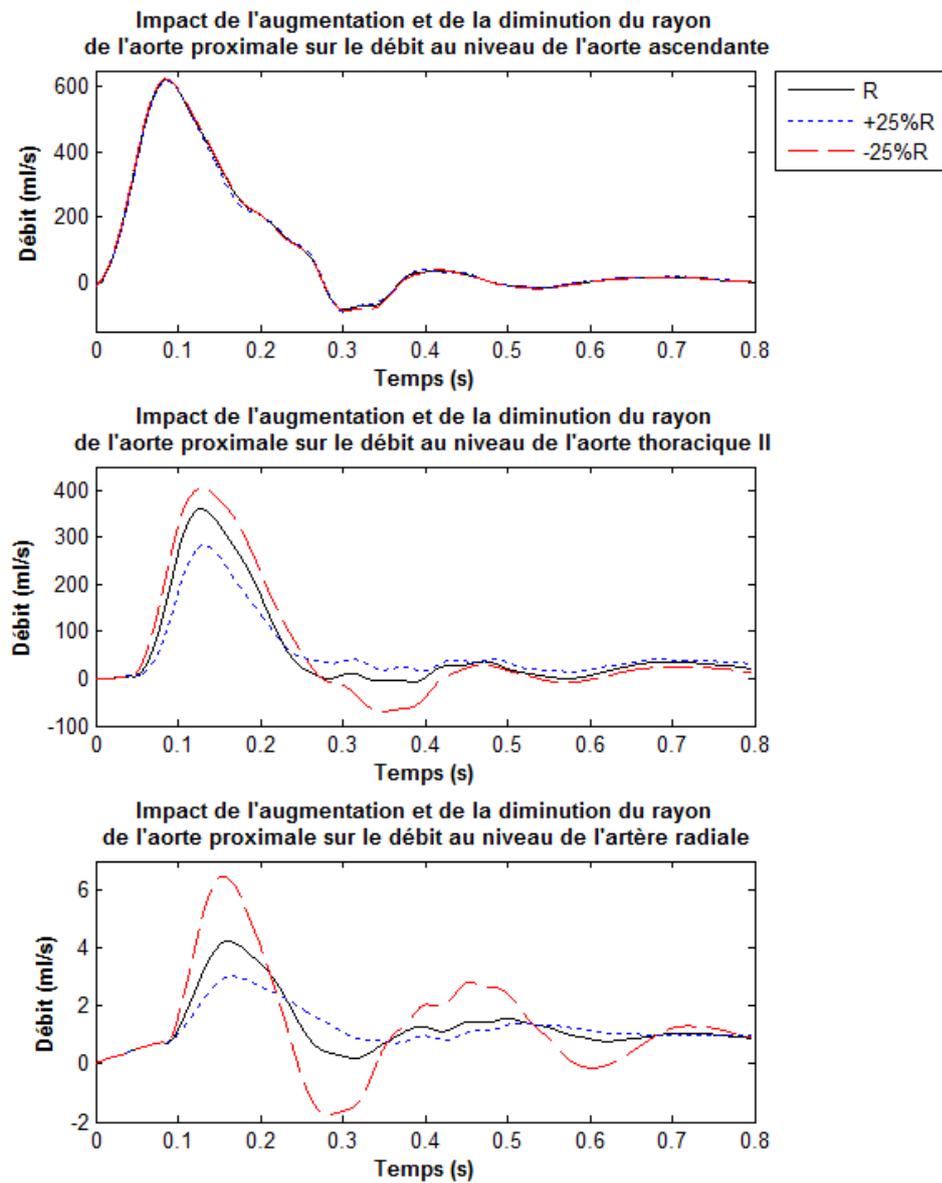


FIGURE 5.20 – Impact de l'augmentation et de la diminution du rayon de l'aorte proximale sur les courbes de débit au niveau de l'aorte ascendante (segment 1), de l'aorte thoracique (segment 13) et de l'artère radiale (segment 8)

Modification de la longueur L de l'aorte proximale

L'influence de la longueur sur les courbes de pression est représentée sur la Figure 5.21. Nous observons qu'une augmentation de la longueur de l'aorte proximale entraîne une diminution de la pression pulsée dans les artères de la macrocirculation et qu'à l'inverse, une diminution de la longueur induit une augmentation de la pression pulsée dans ces dernières.

Concernant le débit : une augmentation de la longueur de l'aorte proximale entraîne une diminution du pic du débit dans les artères de proximales la macrocirculation. A l'inverse, une diminution de la longueur de l'aorte proximale induit une augmentation du pic du débit dans les artères proximales de la macrocirculation (Figure 5.22). Quant à l'aorte les variations observées sont faibles.

La Table 5.7 montre l'influence en pourcentage du changement de la longueur L de l'aorte proximale sur les pressions et débits de l'aorte ascendante, l'aorte thoracique II et de l'artère radiale.

TABLE 5.7 – Influence du changement de la longueur L de l'aorte proximale sur la pression artérielle systolique (PAS), diastolique (PAD), moyenne (PAM), pulsée (PP), le pic du débit et le débit moyen de différentes artères. Les valeurs sont exprimées en pourcentage

		PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)	PP (mmHg)	pic de débit (ml.s ⁻¹)	débit moyen (ml.s ⁻¹)
aorte ascendante	+10% L	-0,8	0,0	-0,3	-2,5	0,19	-0,01
	-10% L	1,0	0,0	0,4	3,2	-0,09	0,02
aorte thoracique II	+10% L	-0,3	-0,2	-0,2	-0,6	-0,22	-0,16
	-10% L	0,4	0,2	0,3	0,9	0,32	0,15
artère radiale	+10% L	-1,3	0,0	-0,6	-2,7	-1,49	-0,28
	-10% L	1,3	0,0	0,7	2,8	1,92	0,34

D'après cette table, si nous comparons, par rapport à l'influence du module de Young E et du rayon R , la longueur L semble avoir un impact moins marqué (pourcentage de variation plus faibles) sur les courbes de débit que ces deux paramètres.

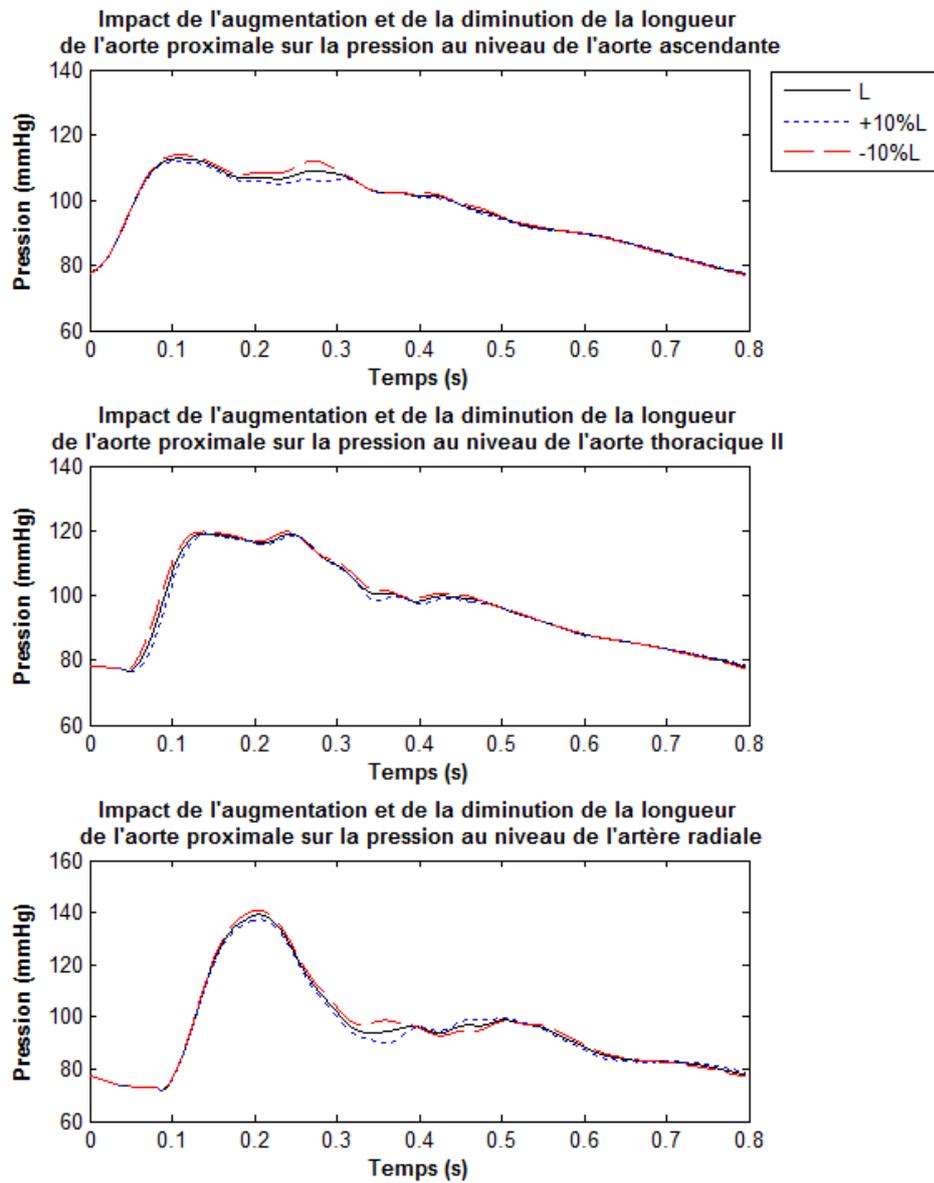


FIGURE 5.21 – Impact de l'augmentation et de la diminution de la longueur de l'aorte proximale sur les courbes de pression au niveau de l'aorte ascendante (segment 1), de l'aorte thoracique (segment 13) et de l'artère radiale (segment 8)

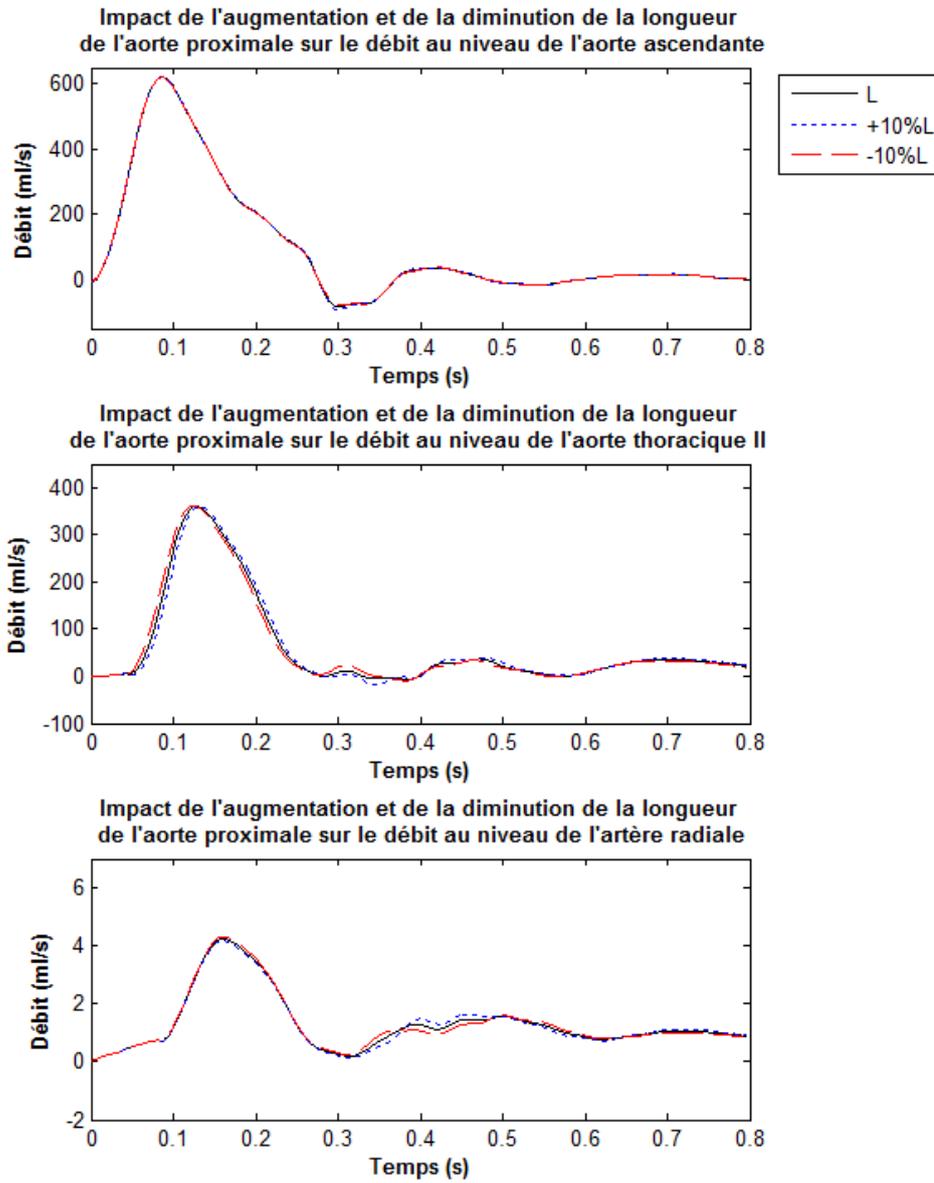


FIGURE 5.22 – Impact de l'augmentation et de la diminution de la longueur de l'aorte proximale sur les courbes de débit au niveau de l'aorte ascendante (segment 1), de l'aorte thoracique (segment 13) et de l'artère radiale (segment 8)

5.2.2 Influence des résistances périphériques de la microcirculation sur le modèle représentant le système macrocirculatoire

Afin d'évaluer l'impact des résistances périphériques de la microcirculation sur les courbes de pression et de débit de notre modèle de la macrocirculation, nous avons modifié les résistances R_p de l'ensemble des sous-réseaux microcirculatoire de +10% et -10%.

Nous observons alors, sur la Figure 5.23, qu'une augmentation des résistances périphériques induit une élévation de la pression artérielle moyenne des artères de la macrocirculation, sans que la forme des ondes de pression ne soit modifiée. A l'inverse, une diminution des résistances périphériques entraîne un abaissement de la pression artérielle moyenne dans ces artères.

Par ailleurs, d'après la Figure 5.24, les résistances périphériques semblent avoir une influence moins importante sur le débit des artères de la macrocirculation que sur la pression (Table 5.8).

La Table 5.8 montre l'influence en pourcentage des résistances périphériques sur les pressions et débits de l'aorte ascendante, l'aorte thoracique II et de l'artère radiale.

TABLE 5.8 – Influence du changement des résistances périphériques R_p sur la pression artérielle systolique (PAS), diastolique (PAD), moyenne (PAM), pulsée (PP), le pic du débit et le débit moyen de différentes artères. Les valeurs sont exprimées en pourcentage

		PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)	PP (mmHg)	pic de débit (ml.s ⁻¹)	débit moyen (ml.s ⁻¹)
aorte ascendante	+10% R_p	6,6	11,7	9,6	-5,6	0,01	0,00
	-10% R_p	-6,6	-11,8	-9,7	5,8	0,00	0,00
aorte thoracique II	+10% R_p	6,2	11,6	9,2	-3,3	-0,11	-0,05
	-10% R_p	-6,2	-12,6	-9,8	4,9	0,15	0,01
artère radiale	+10% R_p	4,5	12,4	8,5	-3,8	-2,66	-0,12
	-10% R_p	-4,6	-12,9	-8,8	4,2	2,67	0,07

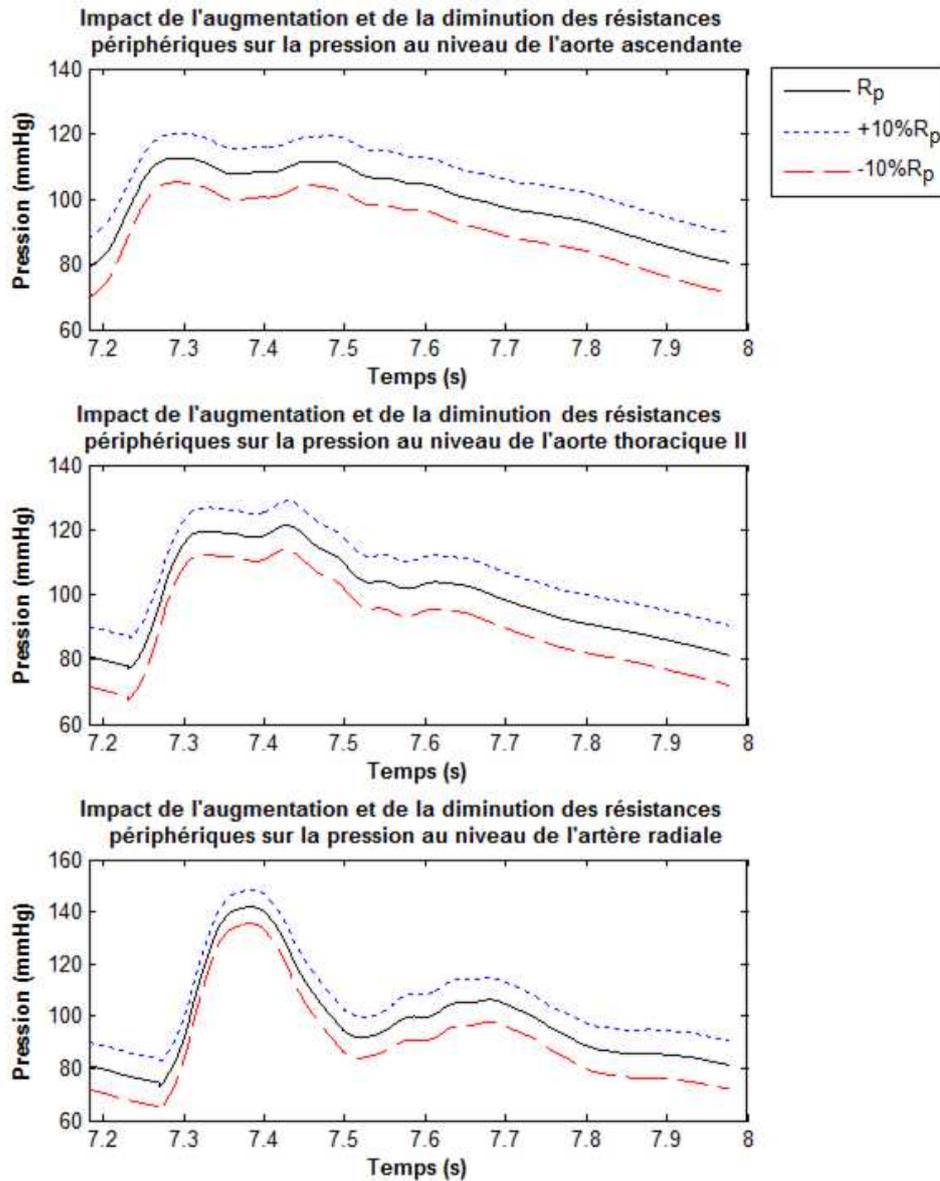


FIGURE 5.23 – Impact des résistances périphériques sur les courbes de pression au niveau de l'aorte ascendante (segment 1), de l'aorte thoracique (segment 13) et de l'artère radiale (segment 8)

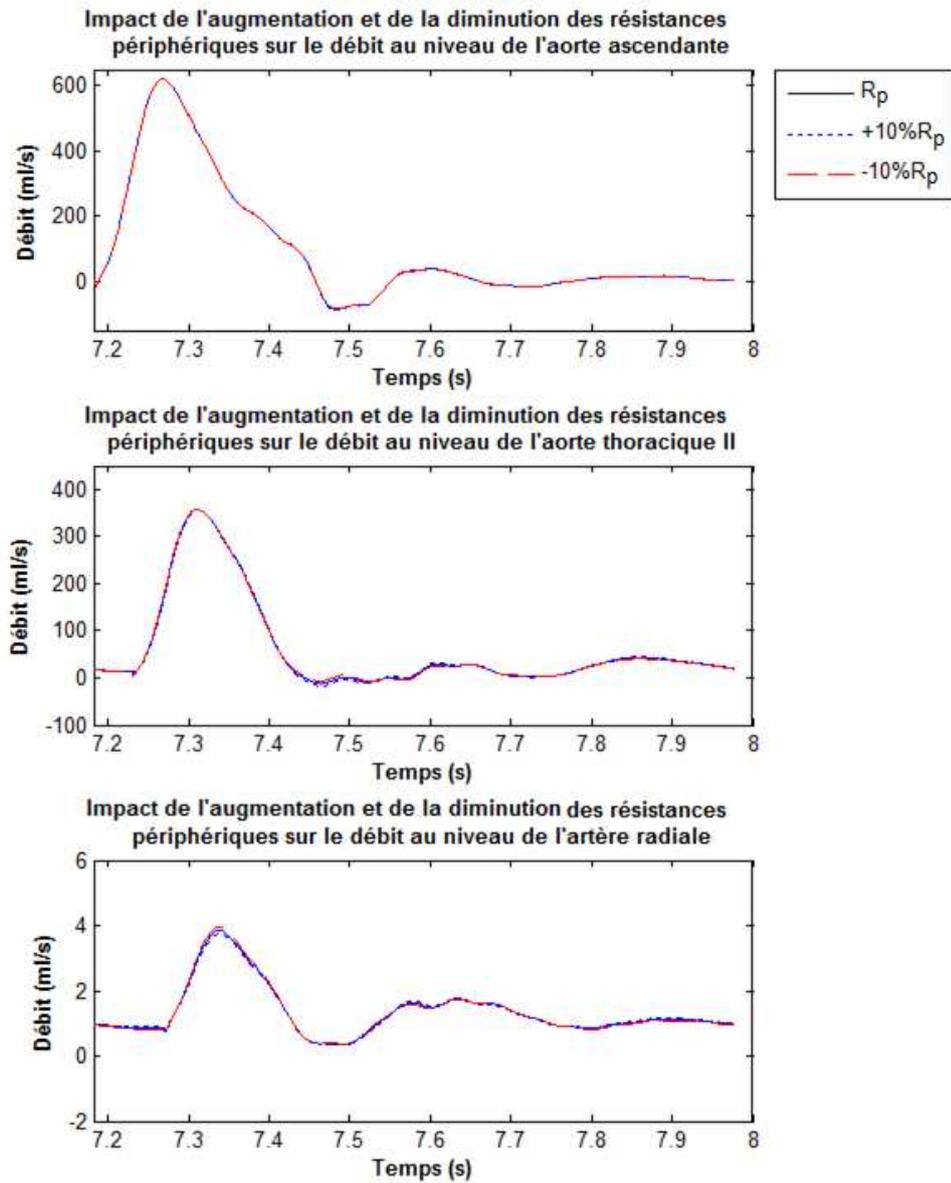


FIGURE 5.24 – Impact des résistances périphériques sur les courbes de débit au niveau de l'aorte ascendante (segment 1), de l'aorte thoracique (segment 13) et de l'artère radiale (segment 8)

Le modèle Windkessel à 3-éléments nous permet de simuler l'influence de la microcirculation sur la macrocirculation mais ne nous permet pas de simuler les courbes de pression et débit dans la microcirculation. Nous avons ainsi construit un deuxième sous-modèle qui représente le système microcirculatoire et reprend les paramètres du modèle Windkessel.

5.3 Modèle de l'écoulement sanguin dans le système microcirculatoire

5.3.1 Modélisation 0D : circuit RLC

Afin d'obtenir les courbes de pression et de débit dans le système microcirculatoire, c'est-à-dire en sortie des artérioles, nous avons utilisé des circuits RLC dont les valeurs des composants R, L et C sont propres à chaque sous-réseau microcirculatoire (Figure 5.25). Ces sous-modèles ont été implémentés sous Orcad Capture CIS 16.5. La tension P_{macro} imposée en entrée du modèle (Figure 5.25) correspond à la pression obtenue en sortie des segments terminaux après simulation de notre modèle de la macrocirculation. Cette pression est stockée dans un fichier texte qui dans la première colonne contient les pas en temps et dans la deuxième colonne les valeurs de la pression.

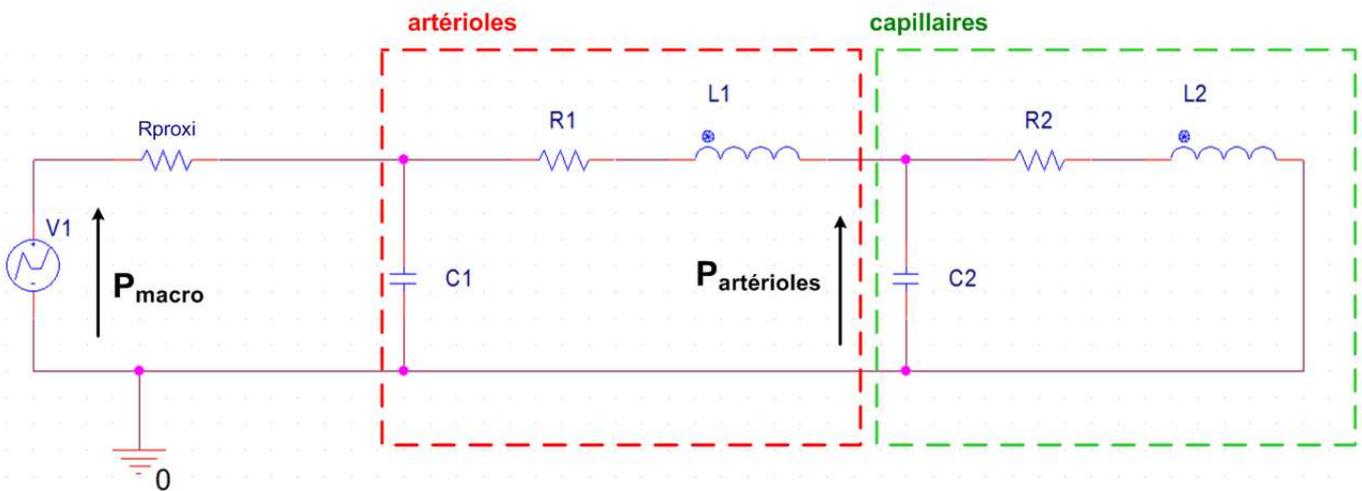


FIGURE 5.25 – Modèle de la microcirculation - Circuits RLC

La tension $P_{artérioles}$ aux bornes du condensateur $C2$ correspond, quant à elle, à la pression en sortie des artérioles.

5.3.2 Détermination des paramètres du modèle de la microcirculation

La résistance R_{proxi} de la Figure 5.25 est égale à la résistance R_{proxi} du modèle Windkessel implémenté au niveau des segments terminaux de notre modèle de la macrocirculation. La somme des résistances $R1$ et $R2$ correspond, elle, aux résistances périphériques, c'est-à-dire à la résistance R_p du modèle Windkessel. De même, la somme des condensateurs $C1$ et $C2$ est égale à la compliance périphérique, c'est-à-dire à la compliance C_p du modèle Windkessel ($C_p = C1 + C2$). L'inductance L_p ($L_p = L1 + L2$) qui représente l'inertie du sang dans les vaisseaux de la microcirculation, n'était pas présente dans le modèle Windkessel pour des raisons de simplification. Sa faible influence sur la macrocirculation justifie le fait que nous ne l'avons pas prise en compte dans le modèle Windkessel. Nous l'intégrons cependant dans le sous-modèle représentant la microcirculation pour plus de précision. L'inertie L_p est calculée sur le même principe que les résistances périphériques R_p et la compliance périphérique C_p du modèle Windkessel.

L'inertie d'un microvaisseau de la génération i (L_{gi}) vaut :

$$L_{gi} = \frac{\rho l_{gi}}{A_{gi}}. \quad (5.21)$$

Ce qui nous donne :

$$L_{gi} = \frac{\rho 50 \varphi^i r_{g0}}{\pi (\varphi^i r_{g0})^2}.$$

Par analogie avec les systèmes électriques, les microvaisseaux d'une génération étant en parallèle, l'inertie totale d'une génération (L_{Tgi}) vaut :

$$\frac{1}{L_{Tgi}} = \frac{2^i}{L_{gi}} \Leftrightarrow L_{Tgi} = \frac{L_{gi}}{2^i}.$$

L'inertie d'un sous-réseau microcirculatoire est ainsi de la forme :

$$L_p = \sum_{i=1}^N L_{Tgi} = \frac{50\rho}{\pi r_{g0}} \sum_{i=1}^N \frac{1}{(2\varphi^2)^i}.$$

Nous devons donc maintenant déterminer les valeurs des composants $R1$, $R2$, $C1$, $C2$ et $L1$, $L2$. Pour cela nous devons définir un rayon minimum pour les artérioles afin de calculer $R1$ et d'en déduire $R2$ ($R2 = R_p - R1$ où R_p correspond aux résistances périphériques du modèle Windkessel). Les artérioles sont en général divisées en quatre ordres qui définissent chacun des intervalles de diamètre.

Les artérioles du premier ordre ont un diamètre de 60 à 120 μm et celles de quatrième ordre, un diamètre de 5 à 12 μm . Nous devrions donc fixer le rayon minimum des artérioles entre 2,5 et 6 μm .

Cependant, en prenant un rayon minimum dans cet intervalle, la pression moyenne que nous obtenons après simulation en sortie des artérioles est de 15 mmHg environ alors qu'elle devrait être d'environ 37 mmHg [11]. La chute de pression est trop importante en sortie des artérioles ce qui signifie que les résistances à l'écoulement au niveau des artérioles sont trop élevées. Nous avons donc fixé le rayon minimum des artérioles à 8 μm dans le but d'avoir de diminuer les résistances artériolaires à d'avoir une pression en sortie des artérioles qui se rapproche des 37 mmHg.

Nous procédons de la même manière que pour $R1$ et $R2$ pour calculer $C1$ et en déduire $C2$ ($C2 = C_p - C1$ où C_p représente la compliance périphérique du modèle Windkessel). L'ensemble des valeurs des composants du modèle représentant le système microcirculatoire sont répertoriés dans la Table 5.9.

Quant au calcul des inductances $L1$ et $L2$, nous avons $Lp = L1 + L2$ et $L1 \approx 1,3L2$ (relation déterminée à partir de [136]).

TABLE 5.9 – Valeurs des composants du modèle représentant le système microcirculatoire. Les résistances sont exprimées en 10^9 Pa.s.m^{-3} , les compliances en $10^{-11} \text{ m}^3.\text{Pa}^{-1}$ et les inerties en $10^5 \text{ Pa.s}^2.\text{m}^{-3}$

	n°	R_{proxy}	$R1$	$R2$	$C1$	$C2$	$L1$	$L2$
vertébrale	6-16	0,774	2,606	1,696	6,773	1,265	1,394	1,072
radiale	8-19	1,321	4,777	3,209	3,064	0,660	2,100	1,616
intercostale	14	0,207	0,821	0,518	30,130	4,190	0,770	0,593
hépatique	22	0,270	1,126	0,711	20,330	3,054	0,856	0,658
splénique	23	0,547	2,606	1,696	6,773	1,265	1,394	1,072
gastrique	24	0,900	3,983	2,675	3,767	0,792	1,977	1,521
mésentérique supérieure	26	0,136	0,429	0,263	76,129	8,356	0,504	0,387
rénale	28	0,256	1,010	0,638	23,265	3,406	0,825	0,635
mésentérique inférieure	32	0,608	3,040	1,729	5,664	0,973	1,769	1,360
iliaque interne	36-51	1,031	2,606	1,696	6,773	1,265	1,394	1,072
fémorale profonde	37-52	0,791	2,606	1,696	6,773	1,265	1,394	1,072
carotide externe	39-47	0,747	2,606	1,696	6,773	1,265	1,394	1,072
carotide interne	40-48	0,306	0,909	0,574	26,523	3,785	0,797	0,613
tibiale postérieure	41-54	1,424	3,355	2,254	4,585	0,940	1,867	1,436
tibiale antérieure	42-55	0,583	1,419	0,783	15,332	2,175	1,115	0,858
interosseuse	43-46	4,882	17,126	12,335	0,610	0,167	4,865	3,743
ulnaire	44-45	0,889	3,040	1,729	5,664	0,973	1,769	1,360

5.4 Simulation du modèle représentant le système microcirculatoire

Les Figures 5.26 et 5.27 montrent un exemple de courbes de pression que nous obtenons en sortie des artérioles du réseau microcirculatoire des artères vertébrales.

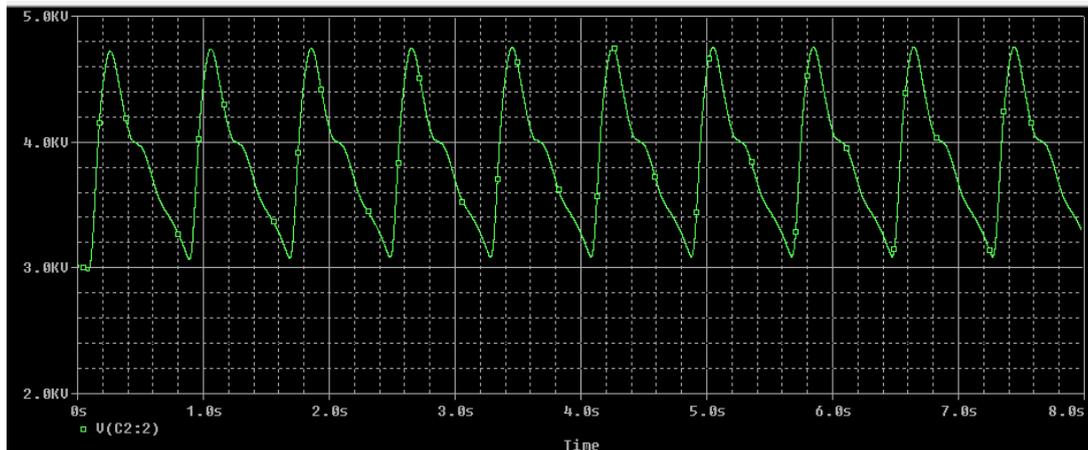


FIGURE 5.26 – Exemple de pression obtenue en sortie des artérioles du réseau microcirculatoire des artères vertébrales. 10 cycles cardiaques sont représentés. 1 volt équivaut $7,5 \cdot 10^{-3}$ mmHg

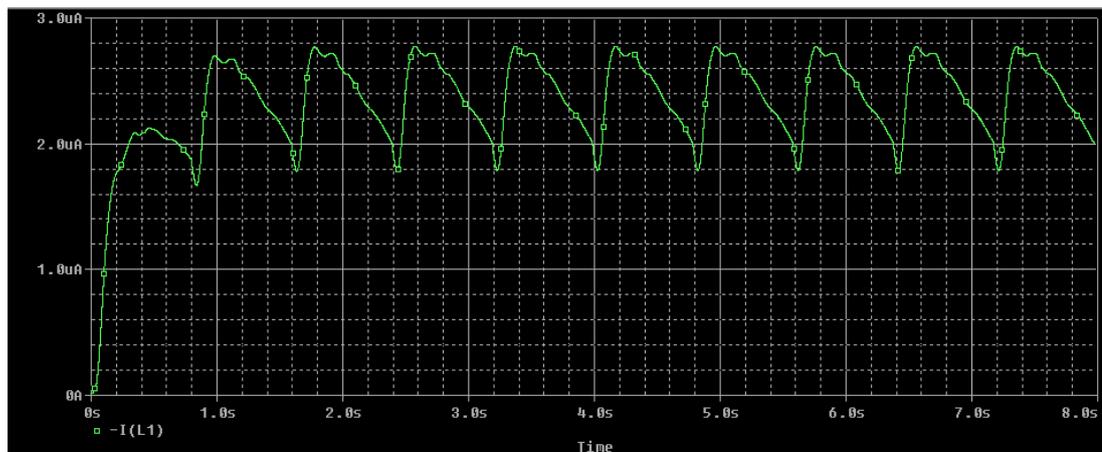


FIGURE 5.27 – Exemple de débit obtenu en sortie des artérioles du réseau microcirculatoire des artères vertébrales. 10 cycles cardiaques sont représentés. $1 \mu\text{A}$ équivaut $1 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1}$

Pour pouvoir obtenir le débit en sortie des artérioles nous avons injecté, en entrée du modèle représentant la microcirculation, le débit que nous obtenons au niveau de l'extrémité de l'artère vertébrale suite à la simulation de notre modèle de la macrocirculation.

Nous trouvons une pression moyenne de l'ordre de 30 mmHg et un débit moyen de $2,4 \text{ ml.s}^{-1}$ (soit 144 ml.min^{-1}) en sortie des artérioles. Au niveau de la microcirculation rénale nous trouvons un débit moyen de 400 ml.min^{-1} environ ce qui est un peu inférieur au débit moyen de 600 ml.min^{-1} attendu. En additionnant l'ensemble des débits obtenus en sortie des artérioles des différents sous-réseaux microcirculatoires, nous trouvons un débit moyen de $5,9 \text{ L.min}^{-1}$ ce qui correspond au débit moyen injecté en entrée du modèle. La valeur de ce débit moyen est proche des $5,5 \text{ L.min}^{-1}$ qui sont couramment attribués au débit cardiaque chez l'homme au repos.

5.4.1 Sensibilité du modèle de la microcirculation aux résistances artériolaires (résistance R1 du circuit RLC)

Dans la partie sur la modélisation du système macrocirculatoire, nous avons étudié l'influence d'une augmentation de 10% des résistances périphériques R_p . Considérons que cette augmentation est due à une vasoconstriction des artérioles uniquement (diminution de leur diamètre). Si nous prenons l'exemple de la microcirculation des artères vertébrales, une augmentation de 10% des résistances périphériques $R_p = R1 + R2$ de ce sous-réseau microcirculatoire induit, si nous ne modifions pas les résistances $R2$ des capillaires, une augmentation de 16,5% des résistances artériolaires $R1$, soit une diminution de 37,5% du rayon des artérioles. Réciproquement, une diminution de 10% des résistances périphériques R_p de ce sous-réseau microcirculatoire reflète une diminution de 16,5% des résistances artériolaires $R1$, soit une augmentation de 37,5% du rayon des artérioles.

Les Figures 5.28 et 5.29 montrent l'impact de l'augmentation et de la diminution des résistances artériolaires de la microcirculation des artères vertébrales sur la pression et le débit en sortie des artérioles de ce sous-réseau microcirculatoire.

Nous observons qu'une vasoconstriction des artérioles (augmentation des résistances artériolaires) induit une diminution de la pression et du débit en aval (i.e. à l'entrée des capillaires). A l'inverse, une vasodilatation des artérioles (diminution des résistances artériolaires) induit une augmentation de la pression et du débit en aval.

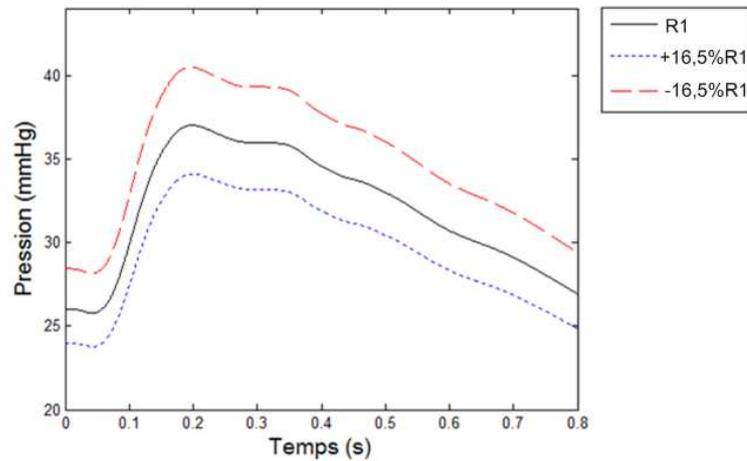


FIGURE 5.28 – Impact de l'augmentation et de la diminution des résistances artériolaires de la microcirculation des artères vertébrales sur la pression en sortie des artérioles de ce sous-réseau microcirculatoire

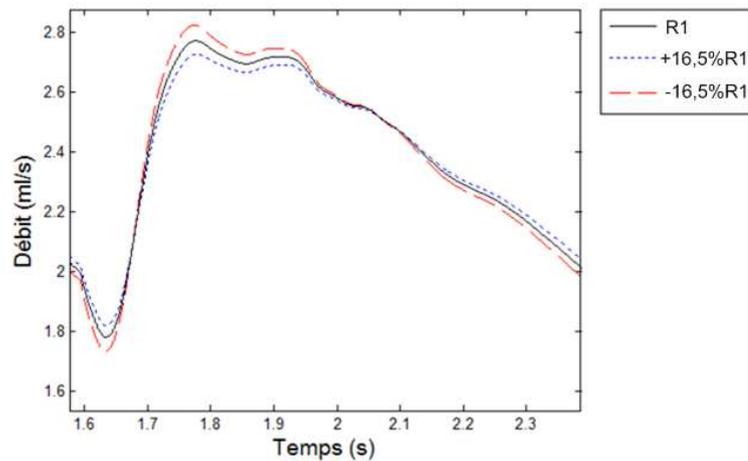


FIGURE 5.29 – Impact de l'augmentation et de la diminution des résistances artériolaires de la microcirculation des artères vertébrales sur le débit en sortie des artérioles de ce sous-réseau microcirculatoire

5.4.2 Influence des paramètres géométriques et physiologiques de la macrocirculation sur le modèle représentant le système microcirculatoire

Influence du module de Young de l'aorte proximale sur la microcirculation

Nous observons sur la Figure 5.30 qu'une augmentation du module de Young de l'aorte proximale entraîne une augmentation de la pression moyenne en sortie des artérioles et qu'à l'inverse, une diminution de ce module de Young induit une diminution de la pression moyenne en sortie des artérioles.

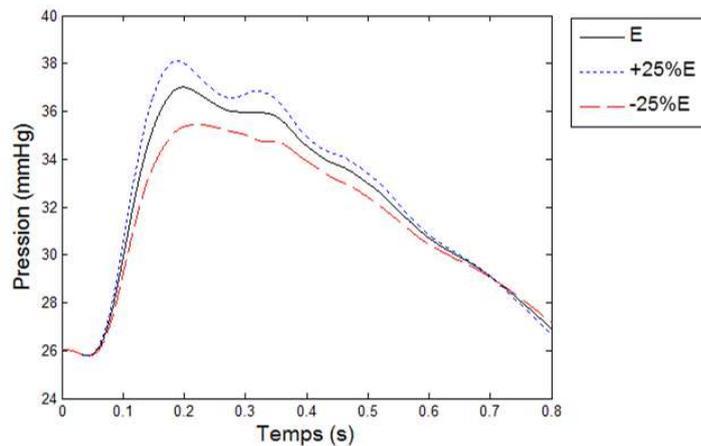


FIGURE 5.30 – Impact de l'augmentation et de la diminution du module de Young de l'aorte proximale sur la pression en sortie des artérioles des artères vertébrales

Concernant le débit : une augmentation du module de Young entraîne une augmentation du débit moyen en sortie des artérioles. A l'inverse, une diminution du module de Young de l'aorte proximale induit une diminution du débit moyen en sortie des artérioles (Figure 5.31).

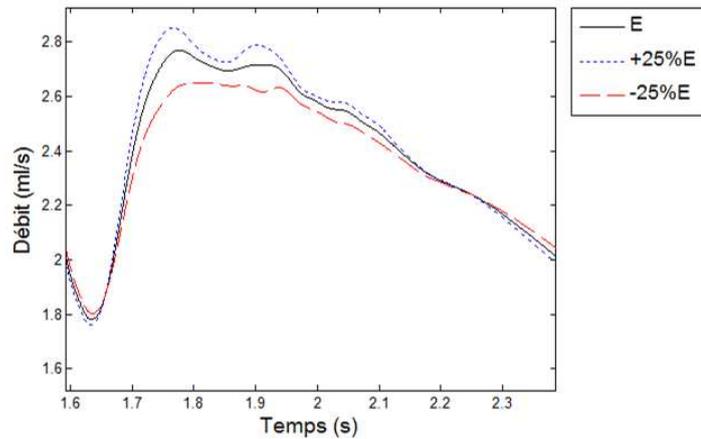


FIGURE 5.31 – Impact de l'augmentation et de la diminution du module de Young de l'aorte proximale sur le débit en sortie des artérioles des artères vertébrales

Influence du rayon de l'aorte proximale sur la microcirculation

D'après la Figure 5.32, nous observons qu'une augmentation du rayon de l'aorte proximale entraîne une diminution de la pression moyenne en sortie des artérioles et qu'à l'inverse, une diminution de ce rayon induit une augmentation de la pression moyenne en sortie des artérioles.

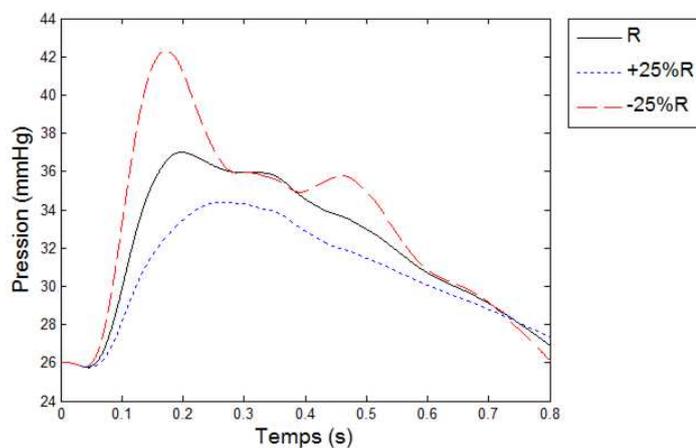


FIGURE 5.32 – Impact de l'augmentation et de la diminution du rayon de l'aorte proximale sur la pression en sortie des artérioles des artères vertébrales

Concernant le débit : une augmentation du rayon de l'aorte proximale entraîne une diminution du débit moyen en sortie des artérioles. A l'inverse, une diminution du rayon de l'aorte proximale induit une augmentation du débit moyen en sortie des artérioles (Figure 5.33).

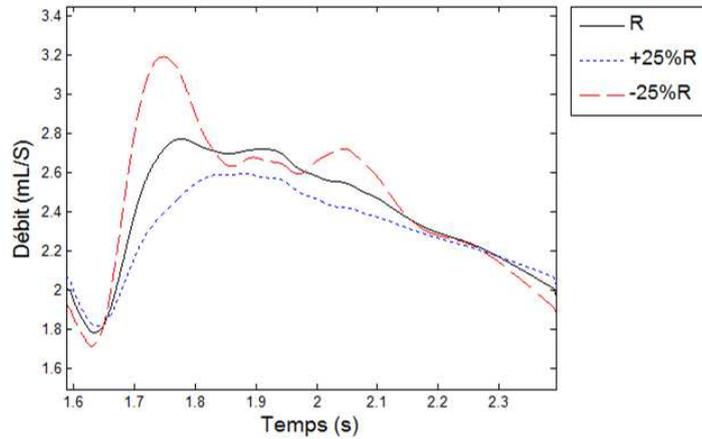


FIGURE 5.33 – Impact de l'augmentation et de la diminution du rayon de l'aorte proximale sur le débit en sortie des artérioles des artères vertébrales

Influence de la longueur de l'aorte proximale sur la microcirculation

D'après la Figure 5.34, nous observons qu'une augmentation de la longueur de l'aorte proximale entraîne une diminution de la pression moyenne en sortie des artérioles et qu'à l'inverse, une diminution de cette longueur induit une augmentation de la pression moyenne en sortie des artérioles.

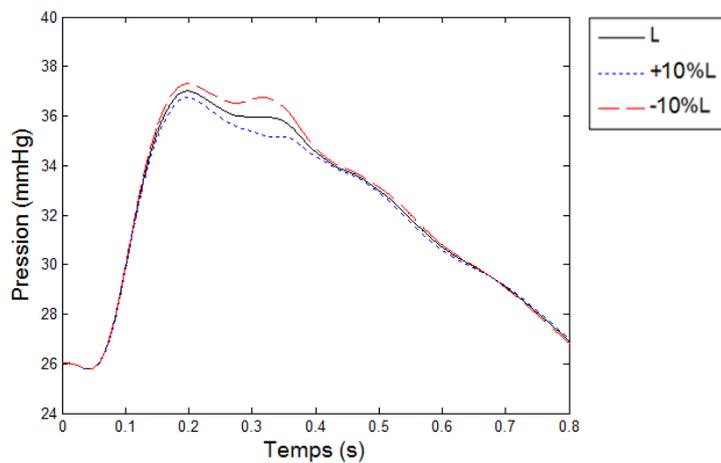


FIGURE 5.34 – Impact de l'augmentation et de la diminution de la longueur de l'aorte proximale sur la pression en sortie des artérioles des artères vertébrales

Concernant le débit : une augmentation de la longueur de l'aorte proximale entraîne une diminution du débit moyen en sortie des artérioles. A l'inverse, une diminution de la longueur de l'aorte proximale induit une augmentation du débit moyen en sortie des artérioles (Figure 5.35).

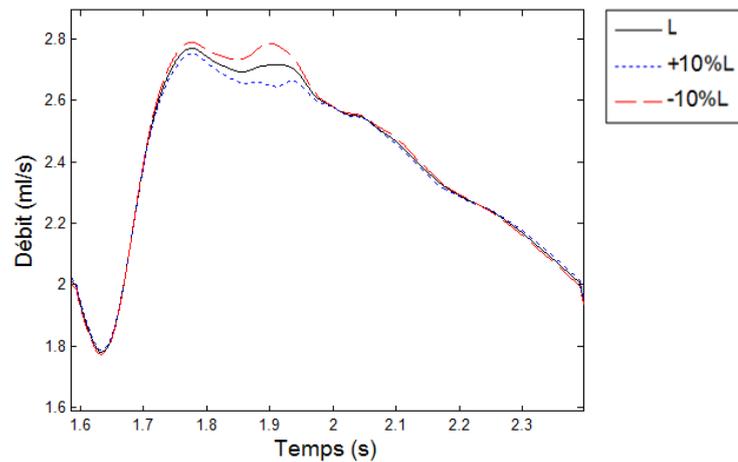


FIGURE 5.35 – Impact de l'augmentation et de la diminution de la longueur de l'aorte proximale sur le débit en sortie des artérioles des artères vertébrales

Nous constatons qu'une modification des résistances artériolaires modifie la PAM sans changer la forme des ondes de pression et de débit en sortie des artérioles. A l'inverse, une modification du module de Young, du rayon ou de la longueur de l'aorte proximale modifie la PP ainsi que la forme des ondes de pression et de débit en sortie des artérioles.

Conclusion et perspectives

Les maladies cardiovasculaires représentent l'une des premières causes de mortalité dans les pays développés. De nombreux travaux de recherche se sont ainsi intéressés à l'étude du SCV dans le but d'améliorer l'appréhension de ces maladies et de proposer de meilleurs traitements. Cependant, très peu de ces travaux étudient simultanément la macrocirculation et la microcirculation alors que le couplage entre ces deux sous-systèmes semble jouer un rôle important dans le développement des pathologies cardiovasculaires. Partant du principe qu'une meilleure compréhension des interactions entre la macrocirculation et la microcirculation pourrait permettre de mieux appréhender le processus physiopathologiques de ces maladies, nous avons étudié ce couplage à l'aide de deux approches : (1) l'analyse et le traitement de signaux physiologiques, (2) la construction d'un modèle du SCV.

Après avoir présenté les structures et les fonctions respectives de la macrocirculation et de la microcirculation au travers du chapitre 1, nous avons introduit, dans le chapitre 2, les différents signaux physiologiques que nous avons enregistrés (électrocardiogramme, pression digitale, signal d'impédance bioélectrique et flux sanguin cutané) ainsi que les techniques d'acquisition qui y sont associées. Ces signaux ont été acquis sur des sujets jeunes et sains dans deux situations physiologiques : a) l'administration d'un vasodilatateur (la nitroglycérine) par voie orale et b) le passage de la position couchée à la position debout. Dans le chapitre 3, nous avons proposé d'analyser les signaux acquis à l'aide de trois concepts issus de la théorie du signal : l'analyse spectrale, la multifractalité et l'entropie multi-échelle. Une des contributions de cette thèse est, à travers la mise en œuvre de ces concepts, l'apport de nouvelles informations sur la dynamique des signaux issus du cœur, de la macrocirculation et de la microcirculation et la mise en évidence de potentielles relations entre le système macrocirculatoire et le système microcirculatoire.

En parallèle de l'analyse de signaux physiologiques, nous avons effectué une recherche bibliographique sur les différents modèles du SCV existant présentée dans le chapitre 4 afin d'acquérir les bases sur lesquelles construire notre propre modèle. Le modèle développé intègre les systèmes macrocirculatoire et microcirculatoire et permet de prédire les courbes de pression et de débit dans des artères systémiques humaines mais également en sortie des artérioles de différents réseaux microcirculatoires.

Les courbes de pression et débit dans le système macrocirculatoire sont obtenues en résolvant les équations de Navier-Stokes 1D non-linéaires associées à une équation d'état qui relie la pression à la section des vaisseaux. Un modèle Windkessel à 3-éléments, qui est un "clone" de notre sous-modèle de la microcirculation, sert de condition aux limites au niveau des segments terminaux de l'arbre artériel. Ce modèle permet la résolution numérique du sous-modèle représentant la macrocirculation mais permet également de simuler l'influence du système microcirculatoire sur le système macrocirculatoire à travers les résistances périphériques.

Pour modéliser les artérioles et les capillaires de la microcirculation nous avons utilisé des circuits RLC qui, de par analogie avec les systèmes électriques, nous permettent d'obtenir la pression (tension) et le débit (courant) en sortie des artérioles. Les valeurs des composants R, L et C qui représentent respectivement les résistances périphériques totales, l'inertie périphérique totale et la compliance périphérique totale sont calculées en fonction du nombre de génération de microvaisseaux que contient le sous-réseau microcirculatoire.

Comme montré dans le chapitre 5, notre modèle représentant le système macrocirculatoire reproduit correctement des caractéristiques importantes du réseau artériel :

- amplification de la pression dans les artères distales ;
- diminution de la PAD et augmentation de la PAS et de la PP dans les artères distales ;
- diminution du débit dans les artères distales ;
- décalage temporel des courbes de pression et de débit des artères périphériques par rapport à celles des artères proximales reflétant ainsi la propagation de l'onde de pouls.

Concernant le modèle du système microcirculatoire nous retrouvons bien :

- une chute de la pression artérielle moyenne et une diminution de la pression pulsée en sortie des artérioles ;
- ainsi qu'une diminution du débit en sortie des artérioles.

Nos sous-modèles représentant les systèmes macrocirculatoire et microcirculatoire fournissent, en outre, des résultats quantitativement corrects avec des ordres de grandeur de pression et de débit convenables.

A travers l'étude des interactions entre les systèmes macrocirculatoire et microcirculatoire nous avons notamment montré que :

- l'augmentation du module de Young de l'aorte proximale diminue la distensibilité des artères proximales tandis que la distensibilité des artères distales comme l'artère radiale reste inchangée. Ce résultat concorde bien avec des observations effectuées chez des patients hypertendus qui présentent une distensibilité de l'artère carotide (artère proximale) inférieure à celle de sujets sains alors que la distensibilité de leur artère radiale est comparable à celle de sujets sains [137] ;
- l'augmentation du module de Young a également des conséquences sur la microcirculation car elle induit une augmentation de la PP en sortie des artérioles ce qui peut endommager les capillaires en aval et entraîner leur raréfaction ;
- la diminution du rayon de l'aorte proximale qui pourrait représenter une vasoconstriction induit également une augmentation de la PP dans les artères systémiques et la microcirculation ;
- la diminution de la longueur de l'aorte proximale entraîne aussi une augmentation de la PP dans les artères systémiques et la microcirculation. Cependant, cette augmentation est moins importante que celle induite par l'augmentation du module de Young et la diminution du rayon ;
- l'augmentation des résistances microcirculatoires induit une augmentation de la PAM tandis qu'elle semble entraîner une diminution de la PP dans les artères systémiques. L'augmentation des résistances périphériques seule n'induirait donc pas une augmentation de la PP ;
- l'augmentation des résistances artériolaires induit de la même manière une augmentation de la PAM en sortie des artérioles ce qui pourrait influencer sur la perfusion au niveau des capillaires.

Notre modèle permet ainsi d'obtenir des résultats pertinents en accord avec des observations présentées dans la littérature.

Suite à ces travaux, plusieurs perspectives apparaissent. Concernant l'approche du SCV à travers l'analyse et le traitement de signaux, des mesures supplémentaires pourraient être réalisées sur un plus large panel de sujets afin de conforter les résultats présentés dans cette thèse.

Il pourrait également être intéressant d'analyser des signaux enregistrés chez des patients présentant des pathologies vasculaires afin de vérifier si les relations entre la macrocirculation et la microcirculation que nous avons mises en évidence chez nos sujets sains sont également observables chez ces patients. En outre, ces patients pourraient présenter d'autres relations entre la macrocirculation et la microcirculation que celles observées chez nos sujets sains.

Pour ce qui est du modèle du SCV plusieurs améliorations peuvent être suggérées. Nous en citons quelques unes :

- Comparer nos résultats avec des données expérimentales

Une des limitations de notre modèle est l'absence de comparaison directe avec des données expérimentales. La réalisation de mesure, en plusieurs endroits de l'arbre artériel, de pression de manière invasive et de débit via un examen IRM pour l'aorte et l'utilisation d'un échographe pour les autres artères, pourrait permettre de valider notre modèle.

- Intégrer un modèle simulant le comportement élastique de la paroi artérielle

Un modèle qui permet de simuler le comportement élastique de la paroi d'un segment artériel a été développé par notre équipe de recherche et est en cours de publication. Ce modèle pourrait être intégré à notre modèle afin de pouvoir étudier les changements locaux de la paroi des artères élastiques et d'avoir une relation entre pression et diamètre au cours d'un cycle cardiaque plus proche du comportement physiologique.

- Intégrer un modèle du cœur

Notre modèle pourrait également être combiné avec un modèle du cœur afin d'avoir un signal d'entrée modulable en fonction des conditions en aval. Un système d'asservissement représentant par exemple le système nerveux autonome pourrait alors modifier l'allure de la courbe en entrée du réseau artériel suivant les conditions en aval.

- Intégrer d'autres circulations

D'autres circulations, telles que la circulation cérébrale ou la circulation coronaire pourraient être incorporées à notre modèle afin de pouvoir contribuer à l'appréhension de pathologies telles que l'infarctus du myocarde ou l'AVC.

Il est ainsi clair que plusieurs améliorations pourraient être apportées à notre modèle afin de le rendre plus précis. Néanmoins, notre modèle fournit déjà des résultats pertinents et apportent des éléments utiles à l'appréhension des interactions entre les systèmes macrocirculatoire et microcirculatoire.

Bibliographie

- [1] Organisation Mondiale de la Santé. Maladies cardiovasculaires, 2012. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/index.html>.
- [2] Aouba A, Eb M, Rey G, Pavillon G, and Jouglu E. Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 22, juin 2011.
- [3] Tao J, Jin YF, Wang LC, Gao XR, Liu L, and Ma H. Reduced arterial elasticity is associated with endothelial dysfunction in persons of advancing age. *American Journal of Hypertension*, 17: 654–659, 2004.
- [4] Feihl F, Waeber B, and Askari AD. Hypertension artérielle : macrocirculation et microcirculation. *Revue Médicale Suisse*, 5: 1778–1782, 2009.
- [5] Rizzoni D, Muiesan ML, Porteri E, De Ciuceis C, Boari GEM, Salvetti M, Paini A, and Rossi EA. Interrelationships between macro and microvascular structure and function. *Artery Research*, 4: 114–117, 2010.
- [6] O'Rourke MF and Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney. *Hypertension*, 46: 200–204, 2005.
- [7] Safar ME and Struijker-Boudier HA. Cross-talk between macro- and microcirculation. *Acta Physiologica*, 198: 417–430, 2010.
- [8] Wright CI, Scholten HJ, Schilder JCM, Elsen BM, Hanselaar W, Kroner CI, Draijer R, Kastelein JJP, Stok W, Karmaker J, and De Groot E. Arterial stiffness, endothelial function and microcirculatory reactivity in healthy young males. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 28: 299–306, 2008.
- [9] Urbancic-Rovan V, Bernjak A, Stefanovska A, Azman-Juvan K, and Kocijanvic A. Macro- and microcirculation in the lower extremities - possible relationship. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 73: 166–173, 2006.
- [10] Dauzat M. *Manuel de physiologie cardiovasculaire intégrée*. Suramps Medical, 2002. France.
- [11] Sherwood. *Physiologie humaine*. De Boeck, 2006. Bruxelles, 2ième édition.
- [12] Nguyen S and Bourouina R. *Manuel d'anatomie et de physiologie*. Lamarre, 2008. 2ième édition, France.

- [13] Corps-Cité, 2013. <http://www.corpscite.be/xml/sites-SITE-2064-IDC-2066-.html>.
- [14] Guyton AC and Hall JE. *Précis de physiologie médicale*. Piccin, 2003. Italie, 2ième édition.
- [15] American heart society, 2013. http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/More/MyHeartandStrokeNews/All-About-Heart-Rate-Pulse_UCM_438850_Article.jsp.
- [16] Alché EP. *Comprendre la physiologie cardiovasculaire*. Medecines-Science, Flammarion, 2003. Paris, 2ième édition.
- [17] Safar ME and Lacolley P. Disturbance of macro- and microcirculation: relations with pulse pressure and cardiac organ damage. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 293: H1–7, 2007.
- [18] Complior. Notions sur la pression centrale, 2013. <http://www.complior.fr/info-center>.
- [19] Courand PY and Lantelme P. Mesure de la pression centrale : y a-t-il un intérêt en pratique ? *Réalités Cardiologiques*, 2012.
- [20] Mesure de la vitesse circulatoire sanguine, 2013. <http://pathologie-cardiovasculaire.etud.univ-montp1.fr/travaux-pratiques-de-dfgsm2/tp-exploration-fonctionnelle-vasculaire/mesure-de-la-vitesse-circulatoire-sanguine/>.
- [21] Boutouyrie P and Laurent S. Remodelage des grosses et petites artères dans l’hypertension artérielle. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 16: 81–89, 2004.
- [22] Segers P, Mynard J, Taelman L, Vermeersch S, and Swillens A. Wave reflection: myth or reality. *Artery Research*, 6(1): 7–11, 2012.
- [23] Gregg D. *The physiological basis of medical practice*. Williams and Wilkins, 1966. chapter Dynamics of blood and lymph flow.
- [24] Li JJ. *Arterial system dynamics*. New York University Press, 1987. Biomedical Engineering Series.
- [25] Gilbert JC and Safar M. *Risque vasculaire cardiaque et cérébral - 33 questions et 7 ordonnances*. Masson, 2006. France.
- [26] Struijker-Boudier HAJ. The burden of vascular disease in diabetes and hypertension: from micro- to macrovascular disease-the “bad loop”. *Medicographia*, 31: 251–256, 2009.
- [27] Laurent S, Briet M, and Boutouyrie P. Large and small artery cross-talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension. *Hypertension*, 54: 388–392, 2009.
- [28] Lishner M, Akselrod S, Avi VM, Oz O, Divon M, and Ravid M. Spectral analysis of heart rate fluctuations. A non-invasive, sensitive method for the early diagnosis of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 19: 119–125, 1987.
- [29] Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, and Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham heart study. *Circulation*, 94: 2850–2855, 1996.

- [30] Huikuri HV, Ylitalo A, Pikkujamsa SM, Ikaheimo MJ, Airaksinen KE, and Rantala AO et al. Heart rate variability in systemic hypertension. *The American Journal of Cardiology*, 77: 1073–1077, 1996.
- [31] Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, and Hall WC. *Neuroscience*. De Boeck, 2004. Bruxelles.
- [32] Shioyai Y, Stefanovska A, and McClintock PVE. Nonlinear dynamics of cardiovascular ageing. *Physics Reports*, 488: 51–110, 2010.
- [33] Task Force of the European Society of Cardiology, The North American Society of Pacing, and Electrophysiology. Heart rate variability - standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*, 17: 354–381, 1996.
- [34] Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, and Steinman RC. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation*, 88: 927–934, 1993.
- [35] Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Autret ML, and Fauchier JP. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: characteristics and prognostic value. *Journal of the American College of Cardiology*, 30: 1009–1014, 1997.
- [36] Yi G, Goldman JH, Keeling PJ, Reardon M, Mckenna WJ, and Malik M. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to disease severity and prognosis. *Heart*, 77: 108–114, 1997.
- [37] Souza Neto EP, Neidecker J, and Lehot JJ. Comprendre la variabilité de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 22: 425–452, 2003.
- [38] Pagani M, Malfatto G, and Pierini S et al. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 23: 143–153, 1988.
- [39] Freeman R, Saul JP, Roberts MS, Berger RD, Broadbridge C, and Cohen RJ. Spectral analysis of heart rate in diabetic neuropathy. *Archives of Neurology*, 48: 185–190, 1991.
- [40] Langewitz W, Ruddle H, and Schachinger H. Reduced parasympathetic cardiac control in patients with hypertension at rest and under mental stress. *American Heart Journal*, 127: 122–128, 1994.
- [41] Parati G, Di Rienzo M, Groppelli A, Pedotti A, and Mancia G. *Heart rate and blood pressure variability and their interpretation in hypertension*. Armonk: Futurama, 1995. pp. 465-478.
- [42] Pladys P, Beuchée A, Hernández A, Carrault G, and Le Gall E. Intérêt des études de variabilité du rythme cardiaque en néonatalogie et au cours du développement. *Journées Parisiennes De Pédiatrie Médecine Diffusion P*, 2008.

- [43] ECG processing, 2013. <http://www.librow.com/cases/case-2>.
- [44] Encyclopedia lubopitko, 2013. http://encyclopedia.lubopitko-bg.com/Cardiac_Cycle_and_Heart_Sounds.html.
- [45] Siché JP, Tremel F, Comparat V, de Gaudemaris R, and Mallion JM. Examination of variability in arterial blood pressure at rest using spectral analysis in hypertensive patients. *Journal of Hypertension*, 13: 147–153, 1995.
- [46] Collette M. *Contribution à la mesure de la rigidité artérielle par technique d'impédance bioélectrique : Modélisation, instrumentation et traitement des signaux*. PhD thesis, Université d'Angers, 2009. <http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/46/72/15/PDF/These.pdf>.
- [47] Martin C, Riou B, and Vallet B. *Physiologie Humaine Appliquée*. Arnette, 2006. France.
- [48] Kubicek WG, Karnegis JN, Patterson RP, Witsoe DA, and Mattson RH. Development and evaluation of an impedance cardiac output system. *Aerospace Medicine*, 37: 1208–1212, 1966.
- [49] Malmivuo J and Plonsey R. *Bioelectromagnetism - principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields*. Oxford university press, 1995. volume1, New York.
- [50] Collette M, Leftheriotis G, and Humeau A. Modeling and interpretation of the bioelectrical impedance signal for the determination of the local arterial stiffness. *Medical Physics*, 36: 4340–4348, 2009.
- [51] Collette M, Humeau A, Chevalier C, Hamel JF, and Leftheriotis G. Assessment of aortic stiffness by local and regional methods. *Hypertension Research*, 34: 578–583, 2011.
- [52] Collette M, Lalande A, Willotiaux S, Leftheriotis G, and Humeau A. Measurement of the local aortic stiffness by a non-invasive bioelectrical impedance technique. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 49: 431–439, 2011.
- [53] Harvey W. *La circulation du sang. Des mouvements du cœur chez l'homme et chez les animaux - Deux réponses à Riolan*. Masson, 1879. Traduction française par Charles Richet, Paris.
- [54] Malpighi M. *De pulmonibus observationes anatomicae*. Masson, 1661. Bologne.
- [55] Wright CI, Kroner CI, and Draijer R. Non-invasive methods and stimuli for evaluating the skin's microcirculation. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 54: 1–25, 2006.
- [56] Rauh R, Posfay A, and Muck-Weymann M. Quantification of inspiratory-induced vasoconstrictive episodes: A comparison of laser Doppler fluxmetry and photoplethysmography. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 23: 344–348, 2003.
- [57] Seifalian AM, Stansby G, Jackson A, Howell K, and Hamilton G. Comparison of laser Doppler perfusion imaging, laser Doppler flowmetry, and thermographic imaging for assessment of blood flow in human skin. *European Journal of Vascular Surgery*, 8: 65–69, 1994.

- [58] Fagrell B. Advances in microcirculation network evaluation: An update. *International Journal of Microcirculation*, 15: 34–40, 1995.
- [59] Carpentier PH. New techniques for clinical assessment of the peripheral microcirculation. *Drugs*, 58: 17–22, 1999.
- [60] Simonson SG and Piantadosi CA. Near-infrared spectroscopy. clinical applications. *Critical Care Clinics*, 12: 1019–1020, 1996.
- [61] Öberg PA. Laser-Doppler flowmetry. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, 18: 125–163, 1990.
- [62] Nilsson GE, Tenland T, and Öberg PA. Evaluation of a laser Doppler flowmeter for measurement of tissue blood flow. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 27: 597–604, 1980.
- [63] Fredriksson I, Fors C, and Johansson J. Laser Doppler flowmetry - a theoretical framework, 2007. Department of Biomedical Engineering, linköping University.
- [64] Humeau A, Mahé G, Chapeau-Blondeau F, Rousseau D, and Abraham P. Multiscale analysis of microvascular blood flow: a multiscale entropy study of laser Doppler flowmetry time series. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 58: 2970–2973, 2011.
- [65] Humeau A, Buard BG, Rousseau D, Chapeau-Blondeau F, and Abraham P. Multifractal analysis of laser Doppler flowmetry signals: partition function and generalized dimensions of data recorded before and after local heating. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 32: 17–26, 2012.
- [66] Humeau-Heurtier A, Guerreschi E, Abraham P, and Mahé G. Relevance of laser Doppler and laser speckle techniques for assessing vascular function: state of the art and future trends. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 60: 659–666, 2013.
- [67] Buard B, Mahé G, Chapeau-Blondeau F, Rousseau D, Abraham P, and Humeau A. Generalized fractal dimensions of laser Doppler flowmetry signals recorded from glabrous and nonglabrous skin. *Medical Physics*, 37: 2827–2836, 2010.
- [68] Lindstedt IH, Edvinsson ML, and Edvinsson L. Reduced responsiveness of cutaneous microcirculation in essential hypertension - a pilot study. *Blood Pressure*, 15(5): 275–280, 2006.
- [69] Kvernebo K, Slasgsvold CE, and Stranden E. Laser Doppler flowmetry in evaluation of skin post-ischaemic reactive hyperaemia. A study in healthy volunteers and atherosclerotic patients. *Journal of Cardiovascular Surgery*, 30(1): 70–75, 1989.
- [70] Cracowski JL, Minson CT, Salvat-Melis M, and Halliwill JR. Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans. *Trends in Pharmacological Sciences*, 27(9): 503–508, 2006.
- [71] Tortora J and Derrickson B. *Principe d'anatomie et de physiologie*. De Boeck, 2007. Canada, 4ième édition.

- [72] Gaubert-Dahan ML. *L'effet du vieillissement sur la microcirculation cutanée*. PhD thesis, Université Claude Bernard Lyon 1, 2008. http://hal.archives-ouvertes.fr/docs/00/37/04/22/PDF/Gaubert_Dahan_Marie_line_278-2008.pdf.
- [73] Nilsson GE, Salerud EG, Strömberg T, and Wårdell K. *Laser Doppler perfusion monitoring and imaging*. dans *Biomedical photonics handbook*, CRC Press, 2003. USA.
- [74] Leahy MJ, De Mul FFF, Nilsson GE, Maniewski R, and Liebert A. Developments in laser Doppler blood perfusion monitoring. *Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers*, 2003. <http://ulir.ul.ie/bitstream/handle/10344/133/2003SPIELeahyI.pdf.txt?sequence=3>.
- [75] Fourier JBJ. *Théorie analytique de la chaleur*. Firmin Didot, Père et Fils, 1822. Paris.
- [76] Stefanovska A, Brasic M, and Kvernmo HD. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 46: 1230–1239, 1999.
- [77] Hadase M, Azuma A, Zen K, Asada S, Kawasaki T, Kamitani T, Kawasaki S, Sugihara H, and Matsubara H. Very low frequency power of heart rate variability is a powerful predictor of clinical prognosis in patients with congestive heart failure. *Circulation Journal*, 68: 343–347, 2004.
- [78] Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, and Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation - a critical appraisal. *Hypertension*, 25: 1276–1286, 1995.
- [79] Kvandal P, Landsverk SA, Bernjak A, Stefanovska A, Kvernmo HD, and Kirkebøen KA. Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin. *Microvascular Research*, 72: 120–127, 2006.
- [80] Bernjak A, Clarkson PBM, McClintock PVE, and Stefanovska A. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after β 1-blockade treatment. *Microvascular Research*, 76: 224–232, 2008.
- [81] Mandelbrot B. *Les objets fractals - forme, hasard et dimension*. Flammarion, 1975. France.
- [82] Dubois J and Chaline J. *Le monde des Fractales : la géométrie cachée de la nature*. Ellipses, 2006. Paris.
- [83] Richardson LF. *The problem of contiguity: An appendix to Statistic of Deadly Quarrels*, volume 61. General systems: yearbook of the Society for the Advancement of General Systems Theory, 1961.
- [84] Parisi G and Frisch U. *On the singularity structure of fully developed turbulence*. Ghil M and Benzi R and Parisi G, 1985. North Holland, Amsterdam.
- [85] Lopes R, Dubois P, Bhouri I, Akkari-Bettaieb H, Maouche S, and Betrouni N. La géométrie fractale pour l'analyse de signaux médicaux : état de l'art. *Ingénierie et Recherche Biomédicale*, 31: 189–208, 2010.

- [86] Halsey TC, Jensen MH, Kadanoff LP, Procaccia I, and Shraiman BI. Fractal measures and their singularities. *Physical Review*, 33: 1141–1151, 1986.
- [87] Humeau A, Buard B, Mahé G, Chapeau-Blondeau F, Rousseau D, and Abraham P. Multifractal analysis of central (electrocardiography) and peripheral (laser Doppler flowmetry) cardiovascular time series from healthy human subjects. *Physiological Measurement*, 30: 617–629, 2009.
- [88] Humeau A, Buard B, Mahé G, Chapeau-Blondeau F, Rousseau D, and Abraham P. Multifractal analysis of heart rate variability and laser Doppler flowmetry fluctuations: comparison of results from different numerical methods. *Physics in Medicine and Biology*, 55: 6279–6297, 2010.
- [89] Buard B, Mahé G, Chapeau-Blondeau F, Rousseau D, Abraham P, and Humeau A. Laser Doppler flowmetry: multifractal spectra of signals recorded in hand of young healthy subjects before and after local heating. *International Federation for Medical and Biological Engineering IFMBE Proceedings*, 25: 1944–1947, 2009.
- [90] Feder J. *Fractals*. Plenum press, 1988.
- [91] Buard B. *Contribution à la compréhension des signaux de fluxmétrie laser Doppler : Traitement des signaux et interprétations physiologiques*. PhD thesis, Université d'Angers, 2010. <http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/58/41/66/PDF/theseBUARD.pdf>.
- [92] Hentschel HGE and Procaccia I. The infinite number of generalized dimensions of fractals and strange attractors. *Physica D*, 8:435–444, 1983.
- [93] Dauphiné A. *Géographie fractale : fractals autosimilaire et autoaffine*. Lavoisier, 2011. Paris.
- [94] Physionet - variability vs complexity, 2013. <http://physionet.org/tutorials/cv/>.
- [95] Costa M and Healey JA. Multiscale entropy analysis of complex heart rate dynamics: discrimination of age and heart failure effects. *Computers in Cardiology Conference*, pages 705–708, 2003.
- [96] Costa M, Goldberger AL, and Peng CK. Multiscale entropy analysis of biological signals. *Physical review E*, 71: 021906, 2005.
- [97] Goldberger AL, Amaral LAN, Hausdorff JM, Ivanov PC, Peng CK, and Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99: 2466–2472, 2002.
- [98] Shannon CE. A mathematical theory of communication. *The Bell System Technical Journal*, 27:379–423, 623–656, 1948.
- [99] Richman JS and Moorman JR. Physiological time-series analysis using entropy and sample entropy. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 278: H2039–H2049, 2000.

- [100] Physionet - tutorial, 2013. <http://physionet.org/physiotools/mse/tutorial/tutorial.pdf>.
- [101] Turianikova Z, Javorka K, Baumert M, Calkovska A, and Javorka M. The effect of orthostatic stress on multiscale entropy of heart rate and blood pressure. *Physiological Measurement*, 32: 1425–1437, 2011.
- [102] Bosch AT, Kaufman CL, Williamson EB, Duprez DA, and Dengel DR. Comparison of changes in heart rate variability and blood pressure during nitroglycerin administration and head-up tilt testing. *Clinical Autonomic Research*, 19: 46–50, 2009.
- [103] Sellke FW, Myers PR, Bates JN, and Harrison DG. Influence of vessel size on the sensitivity of porcine coronary microvessels to nitroglycerin. *American Journal of Physiology*, 258: H515–H520, 1990.
- [104] Zaidi A, Benitez D, Gaydecki P, Vohra A, and Fitzpatrick AP. Haemodynamic effects of increasing angle of head up tilt. *Heart*, 83: 181–184, 2000.
- [105] Skagen K and Bonde-Petersen F. Regulation of subcutaneous blood flow during head-up tilt (45 degrees) in normals. *Acta Physiologica Scandinavica*, 114: 31–35, 1982.
- [106] Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, and Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation*, 90: 1826–1831, 1994.
- [107] Bahjaoui-Bouhaddi M, Henriet MT, Capelle S, Dumoulin G, and Regnard J. Active standing and passive tilting similarly reduce the slope of spontaneous baroreflex in healthy subjects. *Physiological Research*, 47: 227–235, 1998.
- [108] Shi Y, Lawford P, and Hose R. Review of zero-d and 1-d models of blood flow in the cardiovascular system. *Biomedical Engineering OnLine*, 10: 1–38, 2011.
- [109] Van De Vosse FN and Stergiopoulos N. Pulse wave propagation in the arterial tree. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 43: 467–499, 2011.
- [110] Westerhof N, Lankhaar JW, and Westerhof BE. The arterial windkessel. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 10: 131–141, 2009.
- [111] Westerhof N, Bosman F, DeVries CJ, and Noordergraaf A. Analogue studies of the human systemic arterial tree. *Journal of Biomechanics*, 2: 121–143, 1969.
- [112] Stergiopoulos N, Westerhof BE, and Westerhof N. Total arterial inertance as the fourth element of the windkessel model. *American Journal of Physiology*, 252: 585–593, 1999.
- [113] Abdolrazaghi M, Navidbakhsh M, and Hassani K. Mathematical modelling and electrical analog equivalent of the human cardiovascular system. *Cardiovascular Engineering*, 10: 45–51, 2010.
- [114] Hassani K, Navidbakhsh M, and Rostami M. Simulation of the cardiovascular system using equivalent electronic system. *Biomedical Papers*, 150: 105–112, 2006.

- [115] Heldt T, Shim EB, Kamm RD, and Mark RG. Computational modeling of cardiovascular response to orthostatic stress. *Journal of Applied Physiology*, 92: 1239–1254, 2002.
- [116] Avolio AP. Multi-branched model of the human arterial system. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 18: 709–718, 1980.
- [117] Womersley JR. Method for the calculation of velocity, rate of flow and viscous drag in arteries when the pressure gradient is known. *Journal of Physiology*, 127: 553–563, 1955.
- [118] Olufsen MS. *Modeling the arterial system with reference to an anesthesia simulator*. PhD thesis, Roskilde University, 1998.
- [119] Taylor CA and Figueroa CA. Patient-specific modeling of cardiovascular mechanics. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 11: 109–134, 2009.
- [120] Neal ML and Kerckhoffs R. Current progress in patient-specific modeling. *Briefings in Bioinformatics*, 11: 111–126, 2010.
- [121] Reymond P, Merenda F, Perren F, Rüfenacht D, and Stergiopoulos N. Validation of a one-dimensional model of the systemic arterial tree. *American Journal of Physiology*, 297: H208–222, 2009.
- [122] Fletcher JE. Mathematical modeling of the microcirculation. *Mathematical Biosciences*, 38: 159–202, 1978.
- [123] J Lee and N Smith. Development and application of a one-dimensional blood flow model for microvascular networks. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, 2008.
- [124] Fibich G, Lanir Y, and Liron N. Mathematical model of blood flow in a coronary capillary. *The American Journal of Physiology*, 265: H1829–1840, 1993.
- [125] John LR. Forward electrical transmission line model of the human arterial system. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 42: 312–321, 2004.
- [126] He W, Xiao H, and Liu X. Numerical simulation of human systemic arterial hemodynamics based on a transmission line model and recursive algorithm. *Journal of Mechanics in Medicine and Biology*, 12: 1250020 1–1250020 19, 2012.
- [127] Alastruey J. *Numerical modelling of pulse wave propagation in the cardiovascular system: development, validation and clinical applications*. PhD thesis, Imperial College London, 2006.
- [128] Dumas L. Inverse problems for blood flow simulation. *International Conference on Engineering Optimization*, 2008. Rio de Janeiro, Brazil, <http://dumas.perso.math.cnrs.fr/engopt2008.pdf>.
- [129] Wang JJ and Parker KH. Wave propagation in a model of the arterial circulation. *Journal of Biomechanics*, 37: 457–470, 2004.

-
- [130] Papageorgiou GL and Jones NB. Arterial system configuration and wave reflection. *Journal of Biomedical Engineering*, 9: 299–301, 1987.
- [131] Iberall AS. Anatomy and steady flow characteristics of the arterial system with an introduction to its pulsatile characteristics. *Mathematical Biosciences*, 1: 375–385, 1967.
- [132] Murray CD. The physiological principle of minimum work: I. the vascular system and the cost of blood volume. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 12: 207–214, 1926.
- [133] Murray CD. The physiological principle of minimum work: II. oxygen exchanges in capillaries. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 12: 299–304, 1926.
- [134] Uylings HBM. Optimization of diameters and bifurcation angles in lung and vascular tree structures. *Bulletin of Mathematical Biology*, 39: 509–520, 1977.
- [135] Nichols WW and O'Rourke MF. The life and times of Donald A. McDonald. *Artery Research*, 2: 1–8, 2008.
- [136] Liang FY, Takagi S, Himeno R, and Liu H. Biomechanical characterization of ventricular-arterial coupling during aging: a multi-scale model study. *Journal of Biomechanics*, 42: 692–704, 2009.
- [137] Laurent S, Girerd X, Mourad JJ, Lacolley P, Beck L, Boutouyrie P, Mignot JP, and Safar M. Elastic modulus of the radial artery wall material is not increased in patients with essential hypertension. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 14: 1223–1231, 1994.

Thèse de Doctorat

Emmanuelle GUERRESCHI

Contribution à l'Appréhension du Système Cardiovasculaire

Modélisation et Traitement de Signaux issus
de la Macrocirculation et de la Microcirculation sanguines

Contribution to the understanding of the Cardiovascular System

Modeling and Processing of Signals from
the Macrocirculation and the Microcirculation

Résumé

Le réseau artériel du système cardiovasculaire (SCV) est composé de deux sous-systèmes, la macrocirculation (artères élastiques et musculaires) et la microcirculation (artérioles et capillaires), qui interagissent afin de permettre une adaptation optimale de l'organisme aux différentes perturbations rencontrées. Avec l'âge et/ou des facteurs de risque comme l'hypertension, des lésions apparaissent au niveau du réseau artériel et le couplage macrocirculation/microcirculation semble avoir un rôle important dans le développement des pathologies vasculaires. Une meilleure appréhension de ce couplage pourrait permettre de mieux comprendre les processus physiopathologiques de certaines maladies vasculaires.

Nous avons ainsi étudié les interactions entre la macrocirculation et la microcirculation sanguines à l'aide de deux approches : (1) l'analyse et le traitement de signaux physiologiques, (2) la construction d'un modèle du SCV. Suite à l'acquisition simultanée de signaux issus du cœur, de la macrocirculation et de la microcirculation, chez des sujets sains, nous avons mis en œuvre différents concepts de traitement du signal (analyse spectrale, analyse multifractale, entropie multi-échelle) qui nous ont permis de mettre en évidence de potentielles relations entre la macrocirculation et la microcirculation sanguines. Parallèlement, nous avons développé un modèle du SCV capable de prédire les courbes de pression et de débit dans les réseaux macrocirculatoire et microcirculatoire. Ce modèle permet, en outre, d'observer les interactions entre la macrocirculation et la microcirculation dans des conditions normales et pathologiques.

Mots clés

Traitement du signal, modélisation du système cardiovasculaire, couplage macrocirculation/microcirculation, fluxmétrie laser Doppler, impédance bioélectrique, équations de Navier-Stokes, modèle à paramètres localisés.

Abstract

The arterial network of the cardiovascular system (CVS) is composed of two systems, the macrocirculation (elastic and muscular arteries) and the microcirculation (arterioles and capillaries) which interact to allow the organism to adapt to intern and extern perturbations. With age and/or risk factors such as the hypertension, some lesions appear in the arterial network and the cross-talk between the macrocirculation and the microcirculation seems to play an important role in the development of vascular diseases. A better comprehension of the interactions between the macrocirculation and the microcirculation could improve the understanding of vascular diseases development.

We therefore studied the cross-talk between the macrocirculation and the microcirculation through two approaches: (1) physiological signals processing and (2) CVS modeling. After the acquisition of signals from the heart, the macrocirculation and the microcirculation, recorded on healthy subjects, we applied different signal processing concepts (spectral analysis, multifractal analysis, multiscale entropy) and highlighted potential relations between the macrocirculation and the microcirculation. Moreover, we built, in parallel, a model able to predict the arterial pressure and the blood flow in macrovascular and microvascular networks. This model also allowed the observation of interactions between the macrocirculation and the microcirculation in normal and abnormal conditions.

Key Words

Signal processing, modeling of the cardiovascular system, macrocirculation/microcirculation cross-talk, laser Doppler flowmetry, bioelectrical impedance, Navier-Stokes equation, lumped-parameter model.

