



HAL
open science

Interfaces cerveau-ordinateur pour améliorer l'identification de la dyspnée chez les patients ventilés artificiellement

Sébastien Champion

► **To cite this version:**

Sébastien Champion. Interfaces cerveau-ordinateur pour améliorer l'identification de la dyspnée chez les patients ventilés artificiellement. Neurosciences [q-bio.NC]. Sorbonne Université, 2019. Français. NNT : 2019SORUS190 . tel-02932185

HAL Id: tel-02932185

<https://theses.hal.science/tel-02932185>

Submitted on 7 Sep 2020

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.

SORBONNE UNIVERSITE

École doctorale ED394 – Physiologie, Physiopathologie, Thérapeutique

Unité INSERM UMRS 1158 – Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique

Interfaces cerveau-ordinateur pour améliorer l'identification de la dyspnée chez les patients ventilés artificiellement

Par Sébastien CAMPION

Thèse de Doctorat de l'Université

Dirigée par le Professeur Mathieu RAUX

Présentée et soutenue publiquement le 18 Décembre 2019

Devant un jury composé de :

- Mme Véronique MARCHAND-PAUVERT, Présidente
- Mme Hélène PRIGENT, Rapporteur
- Mr Xavier DROUOT, Rapporteur
- Mr Fabrizio DE VICO FALLANI, Examineur
- Mr Dan ADLER, Examineur
- Mr Mathieu RAUX, Directeur de thèse



*A ma femme Tiphanny
A mon fils Rémi*

REMERCIEMENTS

À mon directeur de thèse

Monsieur le Professeur Mathieu RAUX,

Merci de m'avoir permis de travailler sur ce sujet passionnant et m'avoir accordé ta confiance dans la réalisation de ce magnifique projet.

Merci de m'avoir accompagné pendant ces années au sein du laboratoire, de ton soutien inconditionnel et de ton aide précieuse, et de m'avoir permis de continuer à avancer et à surmonter les moments de doute.

Merci d'avoir été mon mentor.

Merci pour les connaissances que tu m'as transmises.

Merci d'avoir fait de moi le médecin que je suis devenu aujourd'hui.

À Monsieur le Professeur Thomas SIMILOWSKI,

Merci de m'avoir accueilli au sein de votre unité et de votre laboratoire.

J'espère avoir été digne de la confiance que vous m'avez accordée en me confiant ce projet de recherche passionnant.

Merci pour vos remarques toujours pertinentes et pour la bienveillance de vos conseils dans l'avancement des travaux de cette thèse. Vous m'avez apporté une exigence et une rigueur scientifique qui m'ont permis de progresser tout au long de mon passage au sein du laboratoire.

Aux membres du jury,

À Madame le Professeur Véronique MARCHAND-PAUVERT, merci de m'avoir fait l'honneur d'avoir accepté de présider ce jury.

À Madame le Professeur Hélène PRIGENT et Monsieur le Professeur Xavier DROUOT, merci de m'avoir fait l'honneur d'accepté d'être rapporteurs de ce travail.

À Monsieur Fabrizio DE VICO FALLANI et Monsieur le Docteur Dan ADLER, merci de m'avoir fait l'honneur d'avoir accepté d'examiner ce travail.

À Marie-Cécile NIERAT,

Merci pour ta présence et ton aide de chaque instant dans la réalisation de ce travail.

J'ai énormément appris à tes côtés, tant sur l'utilisation du matériel du laboratoire que sur la manière de conduire mes expérimentations et sur la rigueur scientifique nécessaire pour mener à bien mes travaux.

Ce travail n'aurait pas été le même sans toi.

À Xavier NAVARRO-SUNE et Mario CHAVEZ,

Merci pour votre aide déterminante dans la réalisation des travaux de cette thèse.

Vous m'avez fait découvrir le monde merveilleux du traitement du signal EEG. Vous êtes de véritables magiciens et je vois dois énormément dans la conduite des expériences et dans les résultats présentés dans ce manuscrit.

Ce fut un immense honneur de travailler à vos côtés.

À Roukia AIN SOUYA

Merci pour ton aide dans la réalisation des enregistrements EEG en réanimation et au laboratoire.

À Maxens DECAVELE et Côme BUREAU,

Merci pour votre aide dans la réalisation des expériences menées en réanimation. Ce fut un plaisir de partager cette année au laboratoire à vos côtés.

Aux membres de l'unité INSERM UMRS 1158,

Vos précieux conseils et remarques ainsi que votre regard sur mes travaux m'ont permis d'avancer et de parvenir aux résultats présentés dans ce manuscrit.

Aux patients et aux volontaires sains ayant accepté de participer aux études présentées dans ce travail.

Aux équipes soignantes de la Réanimation EOLE,

Merci de m'avoir accepté au sein de votre unité et m'avoir apporté votre aide pour la réalisation de mes travaux.

À mes co-chefs Pauline GLASMAN et Arthur JAMES.

Merci pour votre soutien.

À ma famille et ma belle-famille,

Vos encouragements et votre soutien inconditionnel m'ont permis de finaliser ce travail et de surmonter les moments de doutes.

À ma merveilleuse épouse Tiphanny et à mon fils Rémi,

Merci d'être là.

Merci de m'avoir soutenu chaque jour.

Merci de m'avoir poussé à donner le meilleur de moi-même.

Je vous aime.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABBRÉVIATIONS	13
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	15
RÉSUMÉ	19
ABSTRACT	21
INTRODUCTION	23
1 - LA DYSPNÉE	23
1.1 <i>Définition</i>	23
1.2 <i>Mécanismes physiopathologiques de la dyspnée</i>	26
1.2.1 Les afférences	26
1.2.1.1 Les afférences mécaniques	27
1.2.1.2 Les afférences métaboliques	29
1.2.2 Aires cérébrales impliquées dans la dyspnée	30
1.2.3 Genèse de la dyspnée et concept de décharge corollaire	31
1.3 <i>Évaluation de la dyspnée</i>	33
1.3.1 Mesures psychométriques	34
1.3.2 Mesures psychosensorielles	35
1.3.3 Hétéro-évaluation de la dyspnée	37
2 - INCONFORT RESPIRATOIRE SOUS VENTILATION MÉCANIQUE	39
2.1 <i>Rappels sur la ventilation mécanique</i>	39
2.1.1 Définition de la ventilation mécanique	39
2.1.2 Adaptation et réglages de la ventilation mécanique	40
2.2 <i>Inconfort respiratoire sous ventilation mécanique</i>	42
2.2.1 Définition, caractéristiques et conséquences	42
2.2.2 Problématique de l'évaluation de l'inconfort respiratoire en réanimation	45
2.2.3 Vers un nouvel outil d'évaluation du confort respiratoire	47
3 - INTERFACES CERVEAU-ORDINATEUR	49
3.1 <i>Généralités</i>	49

3.1.1	Définition	49
3.1.2	Principes de fonctionnement	49
3.1.3	Types d'interface cerveau-ordinateur	51
3.2	<i>Techniques et méthodes associées aux interfaces cerveau-ordinateur</i>	53
3.2.1	Rappels d'électrogénèse cérébrale	53
3.2.1.1	Anatomie du neurone	53
3.2.1.2	Transmission de l'influx nerveux	55
3.2.2	Principes d'acquisition électroencéphalographique	60
3.2.3	Prétraitement	62
3.2.4	Extraction de caractéristique	64
3.2.5	Classification	65
4-	INTERFACE CERVEAU-ORDINATEUR ET CONFORT RESPIRATOIRE	66
4.1	<i>Détection de l'activité corticale liée à la ventilation mécanique</i>	66
4.1.1	Rappels sur le contrôle de la ventilation	66
4.1.2	Le contrôle moteur volontaire	68
4.1.3	Du potentiel pré-moteur au potentiel pré-inspiratoire	69
4.1.4	Potentiel pré-inspiratoire, inconfort respiratoire et hypothèse de travail	71
4.2	<i>Auto-évaluation du confort respiratoire</i>	76
4.2.1	Argumentaire	76
4.2.2	Choix de la technique des potentiels évoqués visuels en régime permanent	78
4.2.3	Hypothèse de travail	82
5-	OBJECTIFS	84
5.1	<i>Étude DYSVENT</i>	84
5.2	<i>Étude DYSPEV</i>	84
	ETUDE DYSVENT	87
1-	RÉSUMÉ	87
2-	INTRODUCTION	89
3-	MATÉRIEL ET MÉTHODES	90
3.1	<i>Considérations éthiques</i>	90
3.2	<i>Lieu et population de l'étude</i>	90

3.3	<i>Données recueillies et signaux enregistrés</i>	91
3.3.1	Recueil des données	91
3.3.2	Évaluation du confort respiratoire	92
3.3.3	Signaux enregistrés	93
3.3.3.1	Signaux respiratoires	93
3.3.3.2	Signaux électroencéphalographiques	94
3.3.3.3	Signaux électromyographiques	95
3.4	<i>Procédure expérimentale</i>	96
3.5	<i>Analyse des signaux</i>	97
3.5.1	Analyse des signaux respiratoires et électromyographiques	97
3.5.2	Analyse des signaux électroencéphalographiques	97
3.6	<i>Analyse statistique</i>	100
4-	RÉSULTATS	102
4.1	<i>Données démographiques</i>	102
4.2	<i>Réglages de la ventilation mécanique</i>	103
4.3	<i>Données cliniques</i>	104
4.3.1	Données de surveillance médicale	104
4.3.2	Données électromyographiques	107
4.4	<i>Évaluation du confort respiratoire</i>	107
4.5	<i>Données électroencéphalographiques</i>	109
5-	DISCUSSION	115
6-	CONCLUSION	121
	ETUDE DYSPEV	123
1-	RÉSUMÉ	123
2-	MANUSCRIPT SOUMIS À ANESTHESIOLOGY	125
	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	162
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	167
	ANNEXES	189

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

ACLV	Activité corticale liée à la ventilation
AUC	<i>Area Under the Curve</i> ou aire sous la courbe
BCI	<i>Brain Computer Interface</i> ou interface cerveau-ordinateur
cmH ₂ O	Centimètres d'eau
CO ₂	Dioxyde de carbone
DEL	Diode électroluminescente
EEG	Électroencéphalogramme
EMG	Électromyogramme
EtCO ₂	Pression partielle en CO ₂ en fin d'expiration
EVA	Échelle visuelle analogique
EVL	Échelle visuelle lumineuse
FC	Fréquence cardiaque
FR	Fréquence respiratoire
mL	Millilitres
mmHg	Millimètres de mercure
O ₂	Oxygène
PA	Pression artérielle
PaCO ₂	Pression partielle artérielle en CO ₂
PAD	Pression artérielle diastolique
PaO ₂	Pression partielle artérielle en O ₂
PAS	Pression artérielle systolique

Paw	Pression aux voies aériennes
PEV	Potentiels évoqués visuels
PEVRP	Potentiels évoqués visuels en régime permanent
Pinspi	Pression inspiratoire
PPI	Potentiel pré-inspiratoire
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
SaO2	Saturation artérielle en O ₂
SpO2	Saturation pulsée en oxygène
SVR	Stimulus visuels répétitifs
VCV	Ventilation volume contrôlée
VNI	Ventilation non invasive
VPC	Ventilation pression contrôlée
Vt	Volume courant

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

INTRODUCTION

Figure 1 – Multi-dimensionnalité et impact de la dyspnée.

Figure 2 – Principe de la décharge corollaire dans la genèse de la dyspnée.

Figure 3 – Échelle visuelle analogique (EVA) d'évaluation de la dyspnée.

Figure 4 – Échelle de Borg modifiée pour évaluation la dyspnée.

Figure 5 – Questionnaire *Multidimensionnal Dyspnea Profil* et score *Dyspnea-12*.

Tableau 1 – Modalités de réglages et de surveillance de la ventilation mécanique selon le mode utilisé.

Figure 6 – Illustration de l'index thérapeutique étroit de la ventilation mécanique entre sur-ventilation génératrice d'inflammation pulmonaire et sous-ventilation (protectrice) génératrice d'inconfort respiratoire.

Figure 7 – Une interface cerveau-ordinateur représente une boucle fermée composée de six étapes.

Figure 8 – Anatomie d'un neurone.

Figure 9 – Gradients électrochimiques transmembranaires et potentiel de repos du neurone.

Figure 10 – Propagation de l'influx nerveux.

Figure 11 – Exemple de répartition d'électrodes électro-encéphalographiques selon le système « 10-20 ».

Figure 12 – Représentation schématique du contrôle de la ventilation.

Figure 13 – Potentiel prémoteur ou *Bereitschaftspotential*

Figure 14 – Potentiel pré-inspiratoire

Figure 15 – Activité corticale liée à la ventilation enregistrée à l'électrode Cz en l'absence et en présence d'une charge respiratoire mécanique.

Figure 16 – Analyse du spectre EEG après utilisation d'un stimulus visuel répétitif à 15Hz.

Figure 17 – Principe général d'une interface cerveau-ordinateur de détection de l'inconfort respiratoire sous ventilation mécanique basée sur les potentiels évoqués visuels en régime permanent.

Figure 18 – Répartition des patients selon la présence ou non et le type d'inconfort respiratoire sous ventilation mécanique d'après l'étude de Schmidt *et coll.*

Figure 19 – Échelle visuelle analogique (EVA) utilisée pour évaluer la dyspnée.

Figure 20 – Répartition des électrodes EEG selon le système 10-20.

Figure 21 – Procédure expérimentale de l'étude DYSVENT.

Figure 22 – Tracés de débit et de pression issus d'un ventilateur en mode « ventilation spontanée avec aide inspiratoire ».

Figure 23 – Segmentation des tracés EEG en fonction de l'inspiration.

Tableau 2– Données démographiques des 47 patients inclus.

Tableau 3 – Répartition des patients selon leur score RASS à l'état basal et après optimisation.

Figure 24 – Évolution du volume courant et de la fréquence respiratoire entre l'état basal et après optimisation ventilatoire.

Figure 25 – Variation de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de la SpO₂ au cours des étapes expérimentales.

Tableau 4 – Évolution de la proportion de patients présentant un inconfort respiratoire selon la méthode d'évaluation utilisée.

Figure 26 – Variation de la PaCO₂, de l'EtCO₂ et du pH après optimisation des réglages du respirateur.

Figure 27 – Évaluation du confort respiratoire des patients à l'état basal et après optimisation avec l'EVA, le score RDOS et le score IC-RDOS.

Tableau 5 – Corrélation entre les différentes méthodes d'évaluation de l'inconfort respiratoire selon l'étape expérimentale.

Figure 28 – Proportion de patients dont les tracés EEG ont mis en évidence la présence ou non de potentiels pré-inspiratoires ou dont l'analyse est incertaine.

Figure 29 – Exemple d'une activité corticale liée à la ventilation mise en évidence au niveau de l'électrode Cz chez un patient présentant un inconfort respiratoire à l'état basal.

Figure 30 – Comparaison des résultats de l'étude DYSVENT avec l'étude de Schmidt *et coll.*

Figure 31 – Évolution des enregistrements EEG au cours de l'étude.

Figure 32 – Comparaison de l'évaluation de l'inconfort respiratoire selon la présence ou l'absence d'une activité corticale liée à la ventilation mécanique.

Tableau 6 – Évolution des scores de confort respiratoire chez les patients ayant des potentiels pré-inspiratoires à l'état basal selon la disparition ou non de ces potentiels pré-inspiratoires.

Tableau 7 – Performance de la détection d'une activité corticale liée à la ventilation pour identifier une situation d'inconfort respiratoire selon la méthode d'évaluation utilisée.

Figure 33 – Stimulus visuels répétitifs pour l'interface cerveau-ordinateur de détection et l'échelle visuelle analogique virtuelle.

Figure 34 – Diagramme de flux de l'étude.

Figure 35 – Procédures expérimentales pour l'interface de détection et l'échelle visuelle analogique virtuelle.

Tableau 8 – Variables ventilatoires dans les groupes de l'interface cerveau-ordinateur de détection.

Figure 36 – Inconfort respiratoire évalué par échelle visuelle analogique dans les groupes de l'interface cerveau-ordinateur de détection.

Figure 37 – Courbes ROC de la performance globale de l'interface cerveau-ordinateur de détection selon la présence ou l'absence d'une contrainte respiratoire.

Tableau 9 – Variables ventilatoires dans les groupes de l'échelle visuelle analogique virtuelle.

Figure 38 – Inconfort respiratoire évalué par échelle visuelle analogique dans les groupes de l'échelle visuelle analogique virtuelle selon la condition ventilatoire.

Figure 39 – Corrélation entre échelle visuelle analogique classique et échelle visuelle analogique virtuelle évaluée par un modèle mixte linéaire.

Figure 40 – Courbes ROC de la performance globale de l'échelle visuelle analogique virtuelle selon la présence ou l'absence d'une contrainte respiratoire.

Figure 41 – Principe des potentiels évoqués visuels en régime permanent.

Figure 42 – Distance entre deux diodes électroluminescentes pour un angle visuel de 5°.

RÉSUMÉ

Introduction

Près de la moitié des patients ventilés artificiellement en réanimation présentent un inconfort respiratoire (ou dyspnée). Les difficultés de communication entre patients et soignants rendent complexes l'évaluation et la prise en charge de cette dyspnée. L'objectif de ce travail était de développer des interfaces cerveau-ordinateur (BCI) permettant d'aider les soignants à détecter la dyspnée sous ventilation mécanique (VM) en réanimation.

Matériel & Méthodes

Dans l'étude DYSVENT, des patients dyspnéiques sous VM en réanimation ont été inclus. Un électroencéphalogramme (EEG) était enregistré à l'état basal puis après optimisation des réglages du respirateur à la recherche d'un potentiel pré-inspiratoire (PPI) signe d'une activité corticale liée à la ventilation (ACLV), habituellement absente au cours de la ventilation spontanée.

Dans l'étude DYSPEV, deux BCI basées sur des potentiels évoqués visuels en régime permanent (PEVRP) ont été testés chez des volontaires sains : une BCI de détection de la dyspnée (D-BCI) et une BCI de quantification prenant la forme d'une échelle visuelle analogique (EVA) virtuelle (LAS). Les volontaires sains ont été étudiés sous diverses conditions respiratoires : ventilation spontanée (VS), charge inspiratoire à seuil (ITL) et résistive (IRL), inhalation de CO₂ (CO₂) et retour en VS (VSWO). Différentes fréquences ont été testées pour les stimulus visuels : 12/15Hz, 15/20Hz et 20/30Hz pour la D-BCI et basses fréquences (13, 17, 19, 23 et 29 Hz) et hautes fréquences (41,43,47, 53 et 59 Hz) pour la LAS.

Résultats

Dans l'étude DYSVENT, les patients inclus (n = 47) présentaient un inconfort respiratoire dans 73% à 89% des cas selon la méthode d'évaluation utilisée (EVA ou score d'hétéro-évaluation IC-RDOS ou RDOS). L'optimisation de la ventilation a permis d'améliorer cet inconfort de manière significative. A l'état basal, 38% des patients présentaient un PPI contre 19% après la phase d'optimisation des réglages du respirateur ($p < 10^{-4}$).

Dans l'étude DYSPEV, les volontaires sains inclus (n = 50) présentaient un inconfort respiratoire lors des conditions IRL, ITL et CO2 dans le groupe D-BCI (30 sujets) et lors des conditions ITL et CO2 dans le groupe LAS (20 sujets, condition ITL non testée dans ce groupe) avec des EVA significativement plus élevées comparativement à la VS. Pour la D-BCI, le meilleur réglage de fréquence était 20-30Hz avec une AUC à 0.89 (IC₉₅ [0.80-0.90]) et les basses fréquences pour la LAS avec une AUC à 0.84 (IC₉₅ [0.83-0.85]).

Conclusion

Dans l'étude DYSVENT, la détection d'une ACLV était insuffisante pour mettre en évidence des situations à risque d'inconfort respiratoire sous ventilation mécanique. L'étude DYSPEV a permis de faire la preuve de concept chez le volontaire sain de la détection et la quantification d'une dyspnée expérimentale à l'aide d'une BCI basée sur les PEVRP.

Une BCI globale combinant ces 2 techniques pourrait être développée pour assister les soignants au quotidien dans la reconnaissance et la prise de l'inconfort respiratoire sous VM en réanimation.

ABSTRACT

Background

Almost half of the patients under mechanical ventilation (MV) in intensive care units (ICU) experience respiratory discomfort (or dyspnea). Communication impairments between patients and caregivers in ICU make recognition and evaluation of such a dyspnea difficult. The aim of this work was to develop brain-computer interfaces (BCI) to help caregivers recognizing respiratory discomfort under MV in ICU.

Methods

In the DYSVENT study, dyspneic patients under MV in ICU were included. An electroencephalogram (EEG) was recorded at baseline and after optimization of ventilator settings. The EEG was analyzed to look for a pre-inspiratory potential (PIP) which is a sign of a ventilation-related cortical activity (VRCA), which is usually absent during spontaneous breathing.

In the DYSPEV study, 2 BCIs based on steady-state visual evoked potentials (SSVEP) were tested on healthy volunteers: a BCI that detects dyspnea (D-BCI) and a BCI that quantifies the dyspnea in the form of a virtual visual analogic scale (LAS). Subjects were studied under various respiratory conditions: spontaneous breathing (SB), inspiratory threshold load (ITL) and resistive load (IRL), CO₂ inhalation (CO₂) and back to SB (SBWO). Many frequency sets were tested: 12/15Hz, 15/20Hz, 20/30Hz for D-BCI and high frequencies (13, 17, 19, 23 and 29 Hz) and low frequencies (41, 43, 47, 53 and 59 Hz) for the LAS.

Results

In the DYSVENT study, included patients (n = 47) were dyspneic in 73 to 89% of cases according to the evaluation method used (EVA or the hetero-evaluation scores IC-RDOS or RDOS). The optimization of the ventilator settings significantly improved their discomfort. At baseline 38% of the patients had a PIP on EEG *versus* 19% after ventilator optimization ($p < 10^{-4}$). Predictive positive value of PIP detection to identify respiratory discomfort was 1.00 (₉₅CI [0.91-1.00]) using IC-RDOS and 0.96 (₉₅CI [0,87-1,00]) using RDOS. Predictive negative value was 0.37 (₉₅CI [0.25-0.50]) using IC-RDOS and 0.31 (₉₅CI [0.19-0.44]) using RDOS.

In the DYSPEV study, healthy volunteers experienced respiratory discomfort during IRL, ITL and CO₂ in the D-BCI group (30 subjects) and during ITL and CO₂ in the LAS group (20 subjects, ITL condition not tested in this group) with VAS significantly higher than during SB. For the D-BCI the best frequency set was 20-30Hz with AUC 0.89 (₉₅CI [0.80-0.90]) and low frequencies for the LAS with AUC 0.84 (₉₅CI [0.83-0.85]).

Conclusion

In the DYSVENT study, VRCA detection was insufficient to highlight situations at risk of respiratory discomfort under MV. The DYSPEV study made the proof of concept in healthy volunteers of using a SSVEP-based BCI to detect and quantify dyspnea.

A BCI gathering both techniques could be developed to help caregivers recognizing and taking care of respiratory discomfort under MV in ICU.

INTRODUCTION

Dans un article publié en 2011, Schmidt *et coll.* ont montré que près de la moitié des patients ventilés artificiellement en réanimation présentaient un inconfort respiratoire (ou dyspnée) (1). La dyspnée est parfois ressentie par les patients comme une sensation de mort imminente pour laquelle ils sont impuissants, ne pouvant s'en débarrasser autrement que par l'action des soignants (2). Elle peut mener à la panique et peut être à l'origine d'authentiques états de stress post-traumatiques (3-6). Malheureusement, cet inconfort respiratoire sous ventilation mécanique n'est que trop rarement reconnu et pris en charge par les soignants (7).

Il apparaît donc primordial de briser cette « invisibilité » de la dyspnée des patients ventilés artificiellement en réanimation (8). En ce sens, l'objectif de ce travail était de développer de nouveaux outils permettant d'améliorer la reconnaissance de l'inconfort respiratoire et la prise en charge des patients dyspnéiques sous ventilation mécanique.

1 - LA DYSPNÉE

1.1 Définition

La dyspnée (ou inconfort respiratoire) se définit comme une « expérience subjective d'inconfort respiratoire, multimodale et multidimensionnelle, faite de sensations qualitativement distinctes et d'intensité variable » (9).

Cette définition met en avant la notion de subjectivité, ce qui signifie qu'il peut exister une dissociation entre la dyspnée et les signes clinico-biologiques associés (signes de détresse

respiratoire, gazométrie). La dyspnée peut d'ailleurs s'améliorer en l'absence de modification des grandeurs physiologiques, comme en témoigne le bénéfice de la réhabilitation respiratoire chez les insuffisants respiratoires chroniques : leur maladie n'évolue pas mais leurs symptômes, et leurs conséquences, diminuent (10).

La dyspnée est multidimensionnelle et peut être décomposée en deux dimensions : une dimension sensorielle et une dimension affective (2).

La dimension sensorielle regroupe à la fois le type de dyspnée et son intensité. On distingue différents types de dyspnée (multi-modalité), comme la soif d'air ou encore l'effort inspiratoire excessif, procédant de mécanismes physiopathologiques différents (11).

La dimension affective est quant à elle responsable de la sensation d'inconfort et de désagrément. Cette notion de désagrément est essentielle à la définition de la dyspnée. En effet, une sensation respiratoire peut-être intense (dimension sensorielle) mais ne pas nécessairement générer d'inconfort ou de désagrément (dimension affective). En l'absence d'affect négatif, on ne parle donc pas de dyspnée mais simplement de sensation respiratoire.

La dyspnée a également un impact émotionnel (anxiété, peur, colère...), neurovégétatif (stress) et comportemental (détresse, panique, évitement, dépression) (**Figure 1**).

Lorsqu'un patient va ressentir une dyspnée, le phénomène physiopathologique responsable de cette sensation peut constituer une menace vitale pour le patient (dans le cadre d'une détresse respiratoire aiguë par exemple), expliquant la relation intime entre dyspnée et peur. Cette peur peut ainsi être interprétée comme un mécanisme protecteur, un « réflexe de survie » visant à alerter le patient que son homéostasie est menacée et dans le but de le pousser à trouver une solution afin de se débarrasser de la cause de cette dyspnée.

La peur et l'anxiété causées par la dyspnée sont parfois associées à d'autres émotions comme la colère, la dépression ou la frustration (12).

Ces émotions négatives ressenties par le patient dyspnéique sont à l'origine de réponses comportementales visant à soulager la dyspnée (arrêter l'effort physique à l'origine de la dyspnée, prendre un bronchodilatateur pour un asthmatique etc...). En l'absence de soulagement de la dyspnée, l'anxiété et la peur se majorent, pouvant aboutir à une sensation de mort imminente, particulièrement anxiogène et pouvant mener à la panique, expliquant l'état d'agitation parfois observé chez les patients en détresse respiratoire aiguë.

Dans le cas des dyspnées chroniques (chez les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive par exemple), la chronicisation de ces réponses émotionnelles peut mener à des réponses comportementales beaucoup plus profondes comme l'évitement des situations dyspnéisantes, l'adaptation de la vie quotidienne à la dyspnée. Ces phénomènes de *coping** peuvent entraîner handicap, diminution de la qualité de vie voire être responsable d'un syndrome dépressif (13).

Plusieurs scores permettent d'évaluer l'impact émotionnel et comportemental de la dyspnée. La dépression peut être évaluée par l'échelle *CES-D* (14), l'anxiété par l'échelle d'anxiété *State-Trait Anxiety Inventory* (15), la fatigue par l'échelle *Fatigue Severity Scale* (16), l'évitement par l'échelle *Mobility Inventory* (17). Certains scores permettent une évaluation plus globale de l'impact de la dyspnée sur la qualité de vie : *St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)* (18), *Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ)* (19) ou encore le *Medical Research Council (MRC) Dyspnoea Scale* (20).

* Ensemble des procédures et des processus mis en place par un individu pour éviter un événement inducteur de stress.

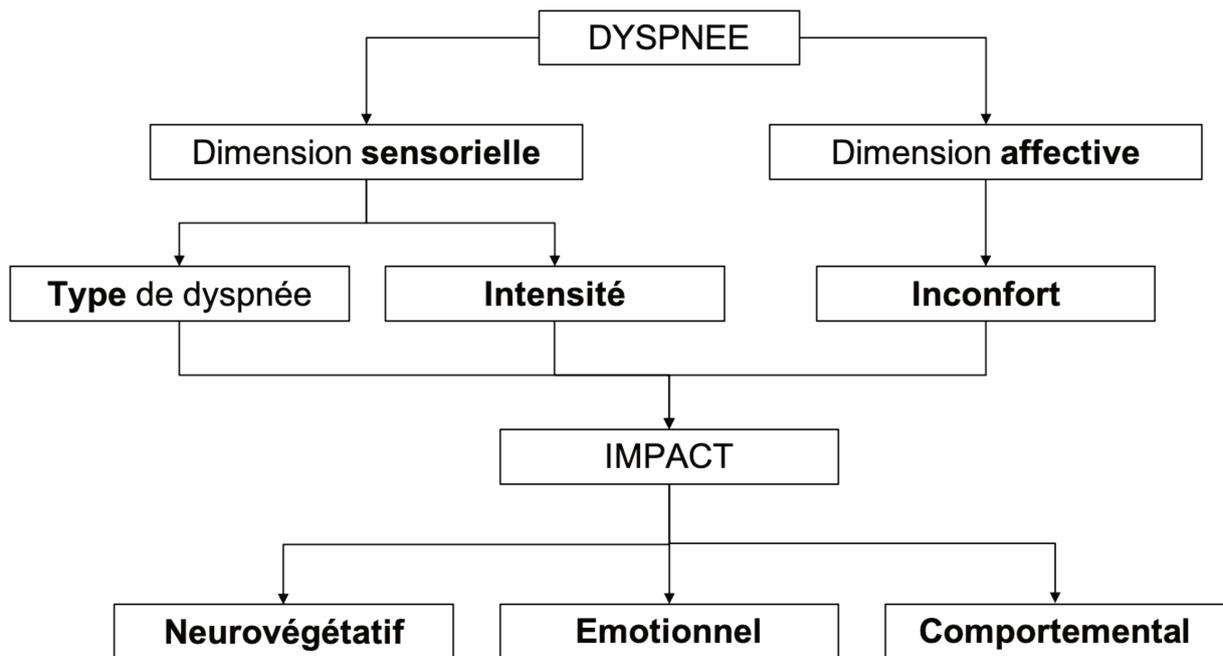


Figure 1 – Multi-dimensionnalité et impact de la dyspnée

1.2 Mécanismes physiopathologiques de la dyspnée

La physiopathologie de la dyspnée met en jeu un certain nombre de structures anatomiques : afférences motrices, afférences sensorielles et aires corticales cérébrales. Elle dépend également du traitement du signal introspectif et des émotions.

1.2.1 Les afférences

On distingue les afférences mécaniques, renseignant sur l'état du système broncho-pulmonaire et les afférences métaboliques, renseignant sur les effets du système respiratoire sur l'oxygénation (apport d'oxygène [O₂] à la cellule pour son métabolisme) et la

décarboxylation (épuration par la ventilation du dioxyde de carbone [CO₂] produit par le métabolisme cellulaire) (21).

1.2.1.1 *Les afférences mécaniques*

Plusieurs types de récepteurs mécaniques vont renseigner le système nerveux central sur l'état du système broncho-pulmonaire : des récepteurs vagues et des mécanorécepteurs de la paroi thoracique.

Il existe plusieurs types de récepteurs vagues, situés au niveau de l'arbre trachéo-bronchique et du parenchyme pulmonaire : au niveau du larynx on retrouve des récepteurs à la pression, à la commande ventilatoire, au froid, aux irritants et des fibres C tandis qu'au niveau du parenchyme pulmonaire on retrouve les tensorécepteurs à adaptation lente, les tensorécepteurs à adaptation rapide, des récepteurs des fibres C et des corps neuro-épithéliaux. Les afférences issues de ces récepteurs cheminent toutes via le nerf vague (22).

Les récepteurs laryngés sont principalement associés au réflexe de toux et peu à la dyspnée, ils ne seront donc pas détaillés ici. On notera cependant que la stimulation des récepteurs laryngés au froid, en faisant respirer un patient dyspnéique face à une source d'air froid, permet de diminuer la sensation d'inconfort respiratoire, sans que le mécanisme exact n'ait été établi à ce jour (23).

Situés à proximité des fibres musculaires lisses bronchiques, les tensorécepteurs à adaptation lente (ou *slowly adapting stretch receptors* [SARs]) (22, 24) réagissent aux

modifications de pression et donc aux variations du volume pulmonaire. Le recrutement de ces récepteurs à l'étirement va contribuer à inhiber l'activité inspiratoire lors de l'augmentation des volumes pulmonaires, participant ainsi au réflexe inhibiteur de l'inspiration d'*Hering Breuer*. Il est probable que la stimulation des SARs entraînent une diminution de la sensation de dyspnée, notamment dans le cas d'une « soif d'air » (25-27).

Les tensorécepteurs à adaptation rapide (ou *rapidly adapting stretch receptors* [RARs]), de même topographie que les précédents, vont eux participer à une inhibition de l'expiration en cas de diminution des volumes pulmonaires (22, 24). Les RARs peuvent également être activés par une large variété de stimulus dont les stimulus irritants (fumées par exemple) ou encore par une inflammation des voies aériennes (28, 29). L'activation des RARs peut donc participer au déclenchement d'une sensation de dyspnée.

Il est d'ailleurs intéressant de noter que l'inhalation de furosémide permet de réduire la sensation de dyspnée en situation expérimentale (30, 31) par une probable stimulation des SARs et une inhibition des RARs (32).

Les récepteurs des fibres C sont de deux types : pulmonaires ou bronchiques, et les informations qu'ils collectent remontent au système nerveux central via des fibres nerveuses non myélinisées puis via le nerf vague (33) et répondent à une large gamme de stimulus (hypoxie, irritants et toxiques...) (34). Les terminaisons juxta-alvéolaires des fibres C sont appelées récepteurs J et sont situées dans l'interstitium et vont répondre à une augmentation du volume interstitiel pulmonaire, par exemple dans le cadre d'un œdème pulmonaire aigu cardiogénique.

Les afférences provenant des mécanorécepteurs de la paroi thoracique renseignent également le système nerveux central sur l'état du système respiratoire et peuvent donc

induire de la dyspnée. Il existe ainsi des afférences, véhiculées par le nerf phrénique, provenant des muscles intercostaux ou du diaphragme et qui vont se projeter au niveau du cortex cérébral (35, 36).

1.2.1.2 *Les afférences métaboliques*

La finalité du système respiratoire est d'assurer l'oxygénation et la décarboxylation par la ventilation. Il existe donc des afférences métaboliques permettant de renseigner le système nerveux central sur les niveaux d'oxygène et de dioxyde de carbone présents dans le sang, afin de permettre d'adapter le plus précisément possible la ventilation aux besoins métaboliques.

La pression partielle artérielle en CO_2 (PaCO_2) est considérée comme la valeur « réglante » du système respiratoire : le CO_2 est ainsi le stimulus le plus puissant pour ces afférences métaboliques (37). Les chémorécepteurs centraux (et dans une moindre mesure les chémorécepteurs périphériques) sont sensibles aux variations de pH et de PaCO_2 . Ces chémorécepteurs centraux sont situés principalement à la face ventrale du bulbe rachidien, à proximité des neurones respiratoires du complexe Pré-Bötzinger et du groupe respiratoire parafacial (noyau rétrotrapézoïde) (38), mais également au niveau du locus coeruleus, du raphé bulbaire et le noyau fastigial du cervelet (39). La chémosensibilité de ces neurones respiratoires est liée aux variations de pH du liquide céphalo-rachidien induites par les variations de PaCO_2 au niveau des vaisseaux cérébraux. La barrière hémato-encéphalique étant imperméable aux ions H^+ , c'est le CO_2 qui diffuse à travers cette barrière et qui va ensuite entraîner la libération d'ions H^+ dans le liquide céphalo-rachidien puis dans le liquide extra-

cellulaire et entraîner la stimulation des chémorécepteurs. En cas d'augmentation de la PaCO₂, la stimulation des chémorécepteurs est à l'origine d'une augmentation de l'activité motrice respiratoire afin d'augmenter la ventilation et donc l'épuration du CO₂, permettant de faire baisser la PaCO₂ (et inversement) (37).

Les chémorécepteurs périphériques, situés dans la paroi artérielle au niveau de la bifurcation carotidienne et de la crosse aortique, sont eux principalement sensibles à l'hypoxémie et aux variations de pression partielle artérielle en dioxygène (PaO₂) mais possèdent également une sensibilité au pH et à la PaCO₂.

Ces afférences métaboliques peuvent être responsables de dyspnée : l'hypercapnie va générer une dyspnée de type « soif d'air » (26, 27, 40) tout comme l'hypoxémie (41).

1.2.2 Aires cérébrales impliquées dans la dyspnée

Les afférences mécaniques et métaboliques permettant de renseigner sur l'état du système respiratoire cheminent via le tronc cérébral et se projettent au niveau thalamique (42-44) puis au niveau cortical via des projections thalamo-corticales (45-47).

Des explorations plus récentes en neuro-imagerie ont permis de mettre en évidence d'autres structures corticales et sous-corticales cérébrales impliquées dans la dyspnée : l'insula antérieure droite (48-50), le vermis cérébelleux (51), le cortex cingulaire (antérieur et postérieur) (52) ou encore l'amygdale (49, 52).

Il est intéressant de noter que la plupart de ces structures anatomiques sont également impliquées dans l'intéroception et dans les émotions : thalamus, hypothalamus et système

limbique (insula, amygdale) (53, 54). L'intéroception correspond à la capacité d'intégration des informations véhiculées par les afférences provenant des viscères, du tractus uro-génital, du système cardio-vasculaire et du système respiratoire (55). Ces informations affectent la cognition et le comportement (avec ou sans prise de conscience) dans le but de maintenir l'homéostasie, c'est-à-dire l'équilibre du « milieu intérieur ». Garfinkel *et coll.* ont élaboré un modèle basé sur trois dimensions de l'intéroception : la précision intéroceptive (la capacité à détecter avec précision les signaux provenant du corps), la sensibilité intéroceptive (la perception de sa propre habilité à ressentir son propre corps) et enfin la conscience intéroceptive qui établit la relation entre sensibilité intéroceptive et la précision intéroceptive (la conscience d'être capable de ressentir avec précision les signaux provenant de son corps) (56).

1.2.3 Genèse de la dyspnée et concept de décharge corollaire

Lorsque le tronc cérébral ou le cortex moteur (sièges respectifs de la commande automatique et de la commande volontaire de la ventilation) envoient des efférences motrices aux muscles respiratoires, une copie de ce message est simultanément envoyée au cortex somesthésique (sensoriel) (57), au cerveau moyen (58) et au thalamus (59). Ce transfert d'information est appelé « décharge corollaire » (**Figure 2**) et constitue une des hypothèses principales expliquant la genèse d'une sensation « d'effort respiratoire anormal », préalable à la sensation de dyspnée (60, 61).

Le cortex somesthésique va utiliser la décharge corollaire reçue du cortex moteur ou du tronc cérébral afin de la comparer aux afférences respiratoires mécaniques et métaboliques.

Le cortex limbique, et plus particulièrement l'insula, interviennent également dans cette comparaison, de par leur rôle central dans l'intéroception (54).

Si la comparaison efférences / afférences est satisfaisante, il n'y a pas de « sensation respiratoire » particulière, et donc pas d'alerte sur l'homéostasie et donc pas de conscience de la ventilation.

En revanche, si la comparaison met en évidence un déséquilibre entre efférences et afférences, alors l'intéroception permet d'identifier une menace potentielle sur l'homéostasie et apparaît une sensation « d'effort respiratoire anormal » (60, 62). On peut donc envisager deux grands types de sensations respiratoires « anormales » : lorsqu'il existe un déséquilibre entre la force développée par les muscles respiratoires et une charge mécanique qu'ils doivent surmonter (on parle alors d'« effort inspiratoire excessif ») (62), ou lorsqu'il est impossible pour les muscles respiratoires de fournir une ventilation suffisante pour compenser une élévation de la PaCO₂ (on parle dans ce cas de « soif d'air ») (11, 26, 27).

Comme vu précédemment pour qu'une dyspnée existe, il faut que la sensation respiratoire ressentie ait un affect négatif (9). Le cortex somesthésique permet d'alerter sur la présence d'une sensation respiratoire anormale (dimension sensorielle) tandis que le cortex limbique, siège des émotions, est responsable d'associer un affect négatif à cette sensation (dimension affective) et d'en faire une dyspnée (63). Pour chaque personne ressentant un inconfort respiratoire, son affect négatif va dépendre de ses antécédents, de son anxiété, de son humeur ou encore de son attention (64), expliquant en partie la subjectivité liée à la dyspnée .

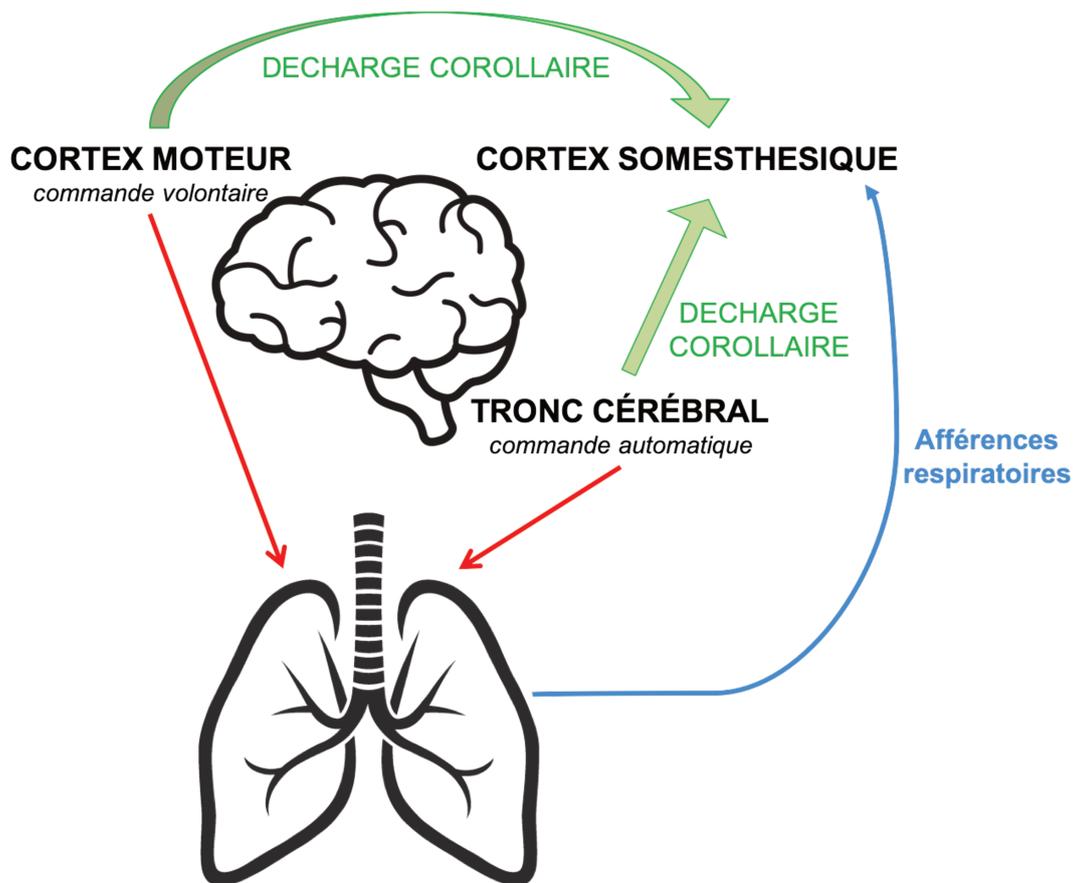


Figure 2 – Principe de la décharge corollaire dans la genèse de la dyspnée

1.3 Évaluation de la dyspnée

L'évaluation d'une dyspnée est un préalable indispensable pour pouvoir la prendre en charge et la soulager. L'auto-évaluation par mesures psychométriques ou psychosensorielles est la méthode de référence (9). Lorsque l'auto-évaluation est impossible des méthodes d'hétéro-évaluation permettent de renseigner les soignants sur l'état de confort respiratoire d'un patient.

1.3.1 Mesures psychométriques

L'évaluation par échelle visuelle analogique (EVA) est la technique de mesure psychométrique de référence. Elle mesure l'intensité de l'inconfort respiratoire de 0 (absence d'inconfort) à 10 (inconfort insupportable) (**Figure 3**) (65).

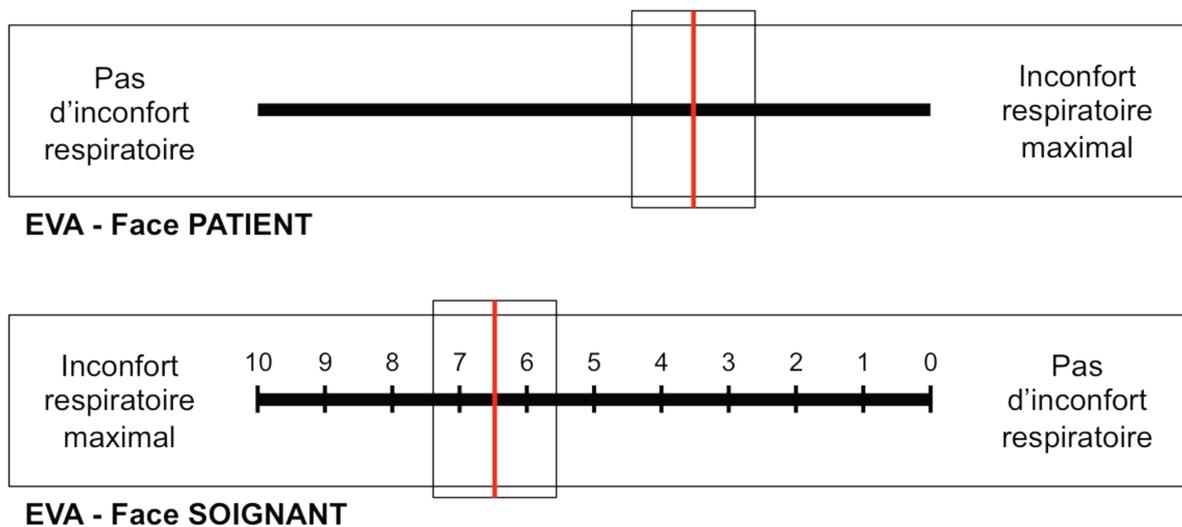


Figure 3 – Échelle visuelle analogique (EVA) d'évaluation de la dyspnée

L'échelle de Borg modifiée peut également être utilisée comme échelle ordinales d'évaluation de l'inconfort respiratoire (**Figure 4**) (66, 67), avec une corrélation satisfaisante à l'EVA (68).

Ces échelles (EVA et Borg) ne permettent d'évaluer que l'intensité de la dyspnée (dimension sensorielle) et ne permettent d'évaluer ni sa typologie ni sa dimension affective. Des scores plus complexes ont donc été développés pour une évaluation globale et multidimensionnelle de la dyspnée.

Evaluation	Intensité de la sensation de dyspnée
0	Aucun essoufflement
0,5	Essoufflement à peine notable
1	Essoufflement très léger
2	Essoufflement léger
3	Essoufflement modéré
4	Essoufflement presque sévère
5	Essoufflement sévère
6	
7	Essoufflement très sévère
8	
9	Essoufflement extrêmement sévère
10	Essoufflement maximal

Figure 4 – Échelle de Borg modifiée pour évaluation la dyspnée

1.3.2 Mesures psychosensorielles

L'évaluation la plus complète de la dyspnée est faite grâce au questionnaire *Multidimensionnal Dyspnea Profile (MDP)* (12) ou encore grâce au score *Dyspnea-12* (69).

Le questionnaire MDP évalue la dimension sensorielle de la dyspnée à l'aide du questionnaire SQ, tandis que la dimension affective de la dyspnée est évaluée via les échelles A1 et A2 (**Figure 5A**). Le questionnaire SQ permet de caractériser le type de sensation respiratoire que le patient ressent : effort inspiratoire excessif, soif d'air etc... Les échelles A1 et A2 correspondent à des EVA : l'échelle A1 évaluant l'intensité du caractère désagréable de la dyspnée tandis que l'échelle A2 évalue l'intensité de la réponse émotionnelle induite par cette dyspnée. Ainsi, les informations obtenues par le questionnaire SQ et l'échelle A1

permettent de faire une évaluation sensorielle et affective de la perception immédiate de la dyspnée.

Le questionnaire MDP a fait preuve de son efficacité dans l'évaluation de la dyspnée aiguë ou chronique et sa capacité à en assurer le suivi (70).

Le score *Dyspnea-12* regroupe 12 items permettant d'évaluer à la fois la dimension sensorielle et la dimension affective d'une dyspnée (**Figure 5B**). Chaque item est noté de 0 (non ressenti par le patient) à 3 points (intensité maximale). Le score *Dyspnea-12* se calcule en additionnant les points obtenus pour chaque item et va donc de 0 à 36 points : plus le score est élevé, plus l'intensité de la dyspnée est sévère.

Le score *Dyspnea-12* a fait preuve de son efficacité dans plusieurs pathologies pulmonaires (71, 72) et semble aussi efficace que le questionnaire MDP (73).

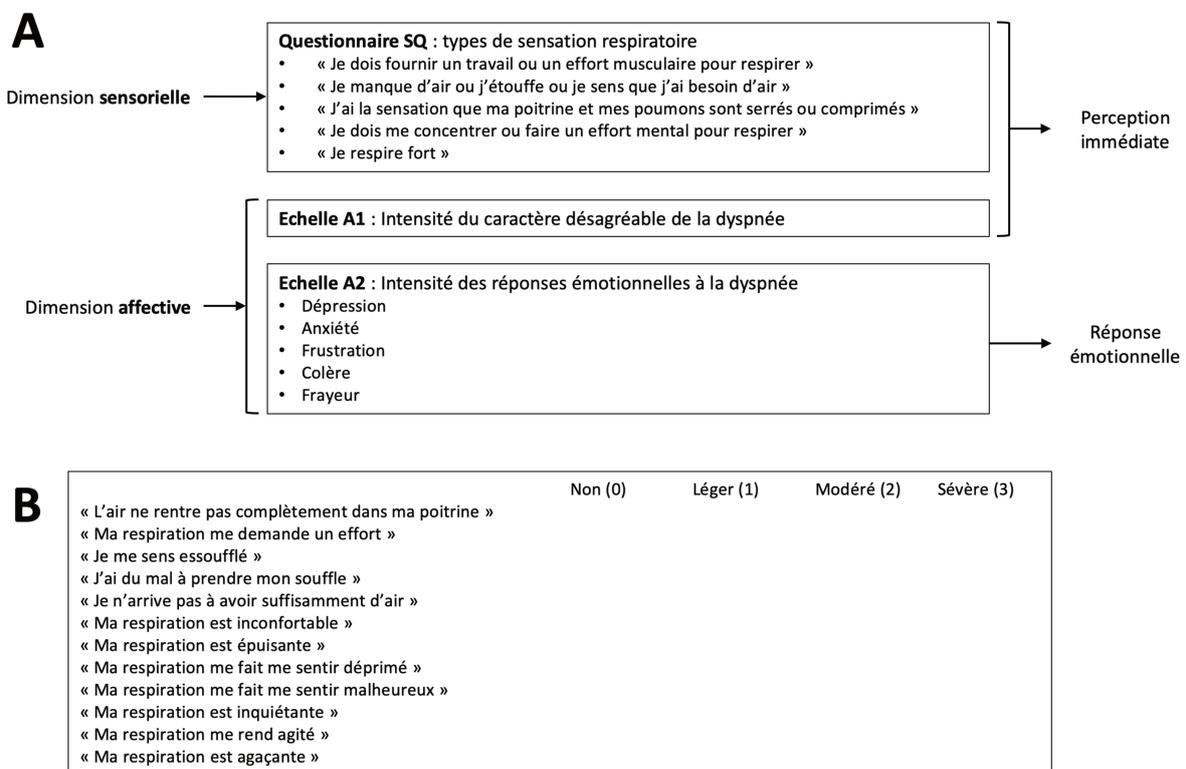


Figure 5 – Questionnaire *Multidimensionnal Dyspnea Profil* (A) (d'après (12)) et score *Dyspnea-12* (B).

Les versions françaises des scores MDP et *Dyspnea-12* ont été validées et ont également fait preuve de leur efficacité dans l'évaluation multidimensionnelle de la dyspnée (74-77).

1.3.3 Hétéro-évaluation de la dyspnée

Lorsque l'auto-évaluation de la dyspnée n'est pas possible (difficultés de communications, troubles de la conscience...) des méthodes d'hétéro-évaluation de la dyspnée ont été proposées (78).

Une méthode d'hétéro-évaluation, utilisée notamment dans l'évaluation de la douleur (79), consiste à identifier un inconfort respiratoire en se basant sur les expressions faciales du patient (80).

Un autre mode d'hétéro-évaluation consiste à identifier des signes cliniques associés à la dyspnée. Ces signes peuvent être des signes de détresse respiratoire (recrutement de muscles respiratoires accessoires ou battement des ailes du nez par exemple) ou bien des signes liés au stress physiologique associé à un inconfort respiratoire (tachycardie par exemple).

Trois scores utilisent cette méthode : le score RDOS (81, 82), le score IC-RDOS (83), dérivé du score RDOS pour les patients de réanimation, et le score MV-RDOS (84), dérivé du score IC-RDOS pour les patients ventilés en réanimation. Le score RDOS est basé sur la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, la présence de mouvements non intentionnels, la respiration abdominale paradoxale, l'ascension inspiratoire des clavicules, l'émission d'un son guttural en fin d'expiration, le battement des ailes du nez et une expression faciale de

peur. Le score IC-RDOS est basé lui sur la fréquence cardiaque, l'utilisation des muscles du cou à l'inspiration, la respiration abdominale paradoxale, l'expression faciale de peur, et la nécessité d'apporter un supplément d'oxygène au patient. Le score IC-RDOS permet de prédire une EVA dyspnée ≥ 4 avec une sensibilité de 72% pour un seuil à 2,4 et avec une sensibilité à 100% avec un seuil à 6,3 (83). Le score MV-RDOS est quant à lui sur la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, l'utilisation des muscles du cou à l'inspiration, la respiration abdominale paradoxale, et l'expression faciale de peur.

2 - INCONFORT RESPIRATOIRE SOUS VENTILATION MÉCANIQUE

2.1 Rappels sur la ventilation mécanique

2.1.1 Définition de la ventilation mécanique

La ventilation artificielle ou ventilation mécanique (VM) est définie comme une « technique permettant de suppléer – d’une manière partielle (ventilation assistée) ou totale (ventilation contrôlée), temporaire ou prolongée – à une ventilation [...] défaillante »[†]. Elle consiste à pressuriser les voies aériennes du patient à l’inspiration, soit via une prothèse trachéale (sonde d’intubation ou trachéotomie pour la ventilation invasive) soit via un masque facial (pour la ventilation non invasive).

Les principales indications de la ventilation artificielle en réanimation sont la détresse respiratoire aiguë (69% des patients ventilés en réanimation), une détresse neurologique ou coma (16%), une décompensation aiguë d’une insuffisance respiratoire chronique obstructive (10%) ou une maladie neuromusculaire (2%) (85).

Lorsqu’elle est indiquée, la ventilation mécanique a pour double objectif d’assurer les besoins métaboliques du patient (oxygénation tissulaire et élimination du dioxyde de carbone [CO₂]) mais également d’assurer son confort respiratoire, notamment en situation d’épuisement respiratoire ou encore à visée palliative (86), tout en restant dans la limite des contraintes mécaniques et physiologiques supportables par le système respiratoire (voies aériennes et alvéoles pulmonaires) en terme de volume et de pression.

[†] Source : *Larousse Médical*

2.1.2 Adaptation et réglages de la ventilation mécanique

Les réglages de la ventilation mécanique doivent être adaptés aux besoins métaboliques du patients ainsi qu'à son confort respiratoire, et doivent respecter les contraintes mécaniques maximales physiologiques du système respiratoire.

On distingue plusieurs modes de ventilation mécanique, que ce soit dans la manière de pressuriser les voies aériennes (ventilation volumétrique ou barométrique), ou dans le type d'interaction patient-ventilateur (ventilation contrôlée ou assistée).

Lors de la ventilation contrôlée, la ventilation du patient est intégralement suppléée par le respirateur : le patient est totalement dépendant de son respirateur et de ses réglages. Lors de la ventilation assistée, la ventilation spontanée du patient est préservée et c'est lui qui déclenche le respirateur qui va venir assister sa ventilation par la pressurisation de ses voies aériennes.

Pour la ventilation volumétrique, le clinicien va régler le volume d'air qui sera délivré au patient (volume courant ou V_t) tandis qu'en ventilation barométrique, le clinicien règle un niveau de pression inspiratoire qui va générer un volume courant selon la compliance pulmonaire du patient (**Tableau 1**).

Comme pour toute thérapeutique, à chaque patient correspond le bon mode ventilatoire et la bonne « dose » de ventilation, en fonction de l'indication retenue, des particularités propres du patient (morphologie, métabolisme, tolérance etc...). Par ailleurs, pour un même patient, l'évolution du processus pathologique ayant justifié la mise sous

ventilation mécanique nécessite une adaptation des réglages au cours du temps durant une même hospitalisation.

En premier lieu, la ventilation mécanique est réglée par le clinicien afin d'assurer l'hématose : oxygénation et décarboxylation du sang (pour permettre l'apport d'oxygène [O₂] aux cellules, et l'élimination du CO₂, produit du métabolisme cellulaire). Ainsi le clinicien adapte les réglages de la ventilation mécanique en se basant sur des variables physiologiques résultantes de ces réglages : des données disponibles sur les moniteurs de surveillance de réanimation (saturation pulsée en oxygène [SpO₂] et fraction expirée en CO₂ [EtCO₂]) et des données gazométriques obtenues par analyse sanguine artérielle (pressions partielles artérielles en oxygène [PaO₂] et en dioxyde de carbone [PaCO₂], saturation artérielle en oxygène [SaO₂] et pH sanguins).

Parallèlement, afin de respecter les contraintes mécaniques maximales du système respiratoire, le clinicien surveille les variables mécaniques mesurées par le respirateur (volume courant, débit inspiratoire et expiratoire, pression aux voies aériennes) (**Tableau 1**).

De nombreuses recommandations de bonne pratique en ventilation mécanique définissent ainsi des limites de paramétrage pour la ventilation mécanique : conférence de consensus SFAR / SPLF / SRLF [‡] (87) ou encore recommandations de l'*ARDS network* (88). Elles visent à mettre en place une « ventilation protectrice » afin de limiter la morbi-mortalité associée à une « sur-ventilation » (89, 90), génératrice d'inflammation pulmonaire et de lésions pulmonaires par volotraumatisme et barotraumatisme, aussi appelées « *Ventilator-*

[‡] SFAR : Société Française d'Anesthésie-Réanimation, SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française, SRLF : Société de Réanimation de Langue Française.

Induced Lung Injury » (91, 92). Ainsi, la pression aux voies aériennes doit rester sous 30 cmH₂O, le volume courant à 6 mL/kg de poids idéal, la fréquence respiratoire est réglée pour que la PaCO₂ soit entre 35 et 40 mmHg.

	Ventilation contrôlée		Ventilation assistée	
	Volumétrique	Barométrique	Volumétrique	Barométrique
Mode	VVC	VPC	VACI	VS-AI
Variables réglées	V _t + FR PEEP	P _{inspi} + T _i /T _{tot} PEEP	V _t + trigger inspiratoire PEEP	P _{inspi} + trigger inspiratoire PEEP
Résultantes (Surveillance)	P _{AW}	V _t	P _{AW}	V _t

Tableau 1 – Modalités de réglages et de surveillance de la ventilation mécanique selon le mode utilisé. (VVC : ventilation volume contrôlé, VPC : ventilation pression contrôlée, VACI : ventilation assistée contrôlée intermittente, VS-AI : ventilation spontanée avec aide inspiratoire, V_t : volume courant, FR : fréquence respiratoire, P_{inspi} : pression inspiratoire, P_{AW} : pression aux voies aériennes, PEEP : pression expiratoire positive, T_i : temps inspiratoire, T_{tot} : temps total d'un cycle ventilatoire)

Cependant, cette évaluation de la réponse physiologique à la ventilation mécanique (hématose et contrainte mécanique), n'apporte aucune information sur le confort respiratoire du patient ventilé artificiellement.

2.2 Inconfort respiratoire sous ventilation mécanique

2.2.1 Définition, caractéristiques et conséquences

Malgré des réglages optimaux en termes de besoins métaboliques et de contrainte mécanique, le patient peut ressentir, sous ventilation mécanique, un inconfort respiratoire.

Les recommandations de bonne pratique en ventilation mécanique suggèrent, afin d'assurer une ventilation protectrice et améliorer le devenir des patients, de réduire les sédations (93), de respecter la ventilation spontanée du patient (94), et de diminuer le volume courant (donc la quantité d'air administrée) (88). Malheureusement, cette « ventilation protectrice » favorise l'émergence d'un inconfort respiratoire chez près de la moitié des patients ventilés artificiellement en réanimation (1, 95-99). Cet inconfort est d'intensité non négligeable puisque côté à au moins 4 sur 10 sur une échelle visuelle analogique chez plus de 75% des patients ventilés (1). Il est en partie associé à des réglages inadaptés du respirateur puisque l'optimisation de ces réglages va permettre à un tiers des patients dyspnéiques sous ventilation mécanique de revenir en situation de confort respiratoire (1).

La ventilation mécanique va par ailleurs inhiber la commande ventilatoire automatique (100) et le faisceau cortico-spinal du diaphragme (101). Ainsi, tout excès dans le paramétrage de la ventilation mécanique va dégrader la commande ventilatoire (102) et entraîner la survenue d'asynchronies patient-ventilateur (103). Cette relation sensation respiratoire / commande ventilatoire est ambivalente, car si la dyspnée naît d'un déséquilibre entre commande et afférences (via la décharge corollaire), la ventilation mécanique agissant inversement sur les deux composantes (en augmentant les afférences tout en diminuant la commande par inhibition), alors elle devrait générer de l'inconfort respiratoire. Or dans une étude de 2013, Schmidt *et coll.* ont montré que l'augmentation du volume courant entraînait une majoration des efforts inefficaces, sans que cela ne génère de dyspnée puisque les chiffres d'EVA diminuaient parallèlement à la baisse du volume courant (104).

Sur le plan qualitatif, différentes sensations d'inconfort respiratoire, procédant de mécanismes physiopathologiques distincts, peuvent être ressenties par les patients ventilés artificiellement. Parmi les différentes sensations dyspnéiques décrites dans la littérature (11), la « soif d'air » (essentiellement liée à une hypercapnie) et l' « effort inspiratoire excessif » (essentiellement lié à une quantité d'air administré insuffisante) sont les plus fréquemment décrites par les patients inconfortables sous ventilation mécanique (1). Ainsi, Schmidt *et coll.* ont montré que 33% des patients inconfortables sous ventilation mécanique ressentait une « soif d'air », 15% ressentait un « effort inspiratoire excessif » et 36% ressentait à la fois une « soif d'air » et un « effort inspiratoire excessif » (1).

Cet inconfort respiratoire n'est pas dénué de conséquences pour les patients. En effet, il participe à une augmentation de la morbi-mortalité associée à la ventilation mécanique en étant associée à un allongement de la durée de ventilation mécanique (105), majorant ainsi notamment le risque d'infection respiratoire (106). Il participe également à l'état de stress post-traumatique décrit par certains patients sortis de réanimation, avec un impact sur la qualité de vie et des séquelles potentielles à long terme (3-6).

Ainsi, l'index thérapeutique de la ventilation mécanique est particulièrement étroit entre « sur-ventilation » génératrice d'inflammation pulmonaire et « ventilation protectrice » (équivalente à une sous-ventilation) génératrice d'inconfort respiratoire (**Figure 6**).

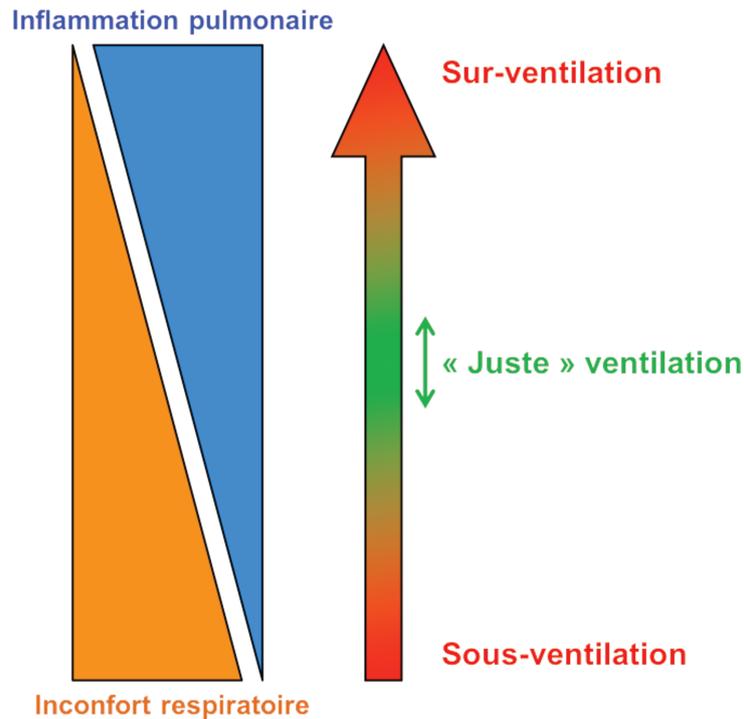


Figure 6 – Illustration de l’index thérapeutique étroit de la ventilation mécanique entre sur-ventilation génératrice d’inflammation pulmonaire et sous-ventilation (protectrice) génératrice d’inconfort respiratoire.

L’efficacité de la ventilation mécanique dépend donc de la qualité et de l’optimisation régulière des réglages du respirateur. La réponse du patient à la ventilation mécanique doit donc faire l’objet d’une évaluation régulière, que ce soit une évaluation physiologique pour l’adéquation de la ventilation mécanique aux besoins métaboliques du patient, une évaluation mécanique pour le respect des contraintes mécaniques du système respiratoire, et une évaluation du niveau de confort ou d’inconfort respiratoire du patient.

2.2.2 Problématique de l’évaluation de l’inconfort respiratoire en réanimation

La prise en charge de l’inconfort respiratoire sous ventilation mécanique, pour en diminuer les conséquences à court et long terme, nécessite *de facto* de l’identifier. L’auto-évaluation par échelle visuelle analogique est reconnue comme la méthode psychométrique

de référence d'appréciation de la dyspnée (9) tandis que l'évaluation la plus complète de la dyspnée est faite par le question MDP (12). Cependant, la présence d'une prothèse trachéale (sonde d'intubation ou trachéotomie) (107), des troubles neuro-musculaires (neuromyopathie de réanimation) ou encore la nécessité d'une sédation entraînent des difficultés de communication entre les soignants et les patients ventilés mécaniquement en réanimation, rendant cette auto-évaluation extrêmement complexe voire impossible (99).

Afin de pallier au manque d'efficacité des méthodes d'auto-évaluation, l'utilisation d'échelles d'hétéro-évaluation (non psychométrique) ont été proposées comme le score RDOS (81, 108) ou le score IC-RDOS (83). Le score RDOS est corrélé à l'EVA dyspnée (82) avec un score ≥ 3 permettant d'identifier une dyspnée modérée à sévère. Le score IC-RDOS est également corrélé à l'EVA dyspnée et un score $\geq 2,4$ permettait de prédire une EVA dyspnée ≥ 4 avec une spécificité de 72% tandis qu'un score $\geq 6,3$ avait une spécificité de 100% (83).

Cependant, aucun de ces scores n'a été développé pour les patients sous ventilation mécanique : le RDOS cible les patients non réanimatoires, tandis que le IC-RDOS cible les patients réanimatoires mais qui ne sont pas sous ventilation mécanique. Un score dérivé de l'IC-RDOS, le MV-RDOS, a été récemment proposé pour évaluer spécifiquement l'inconfort respiratoire sous ventilation mécanique (84). Bien que positivement corrélé à l'EVA dyspnée avec un score $\geq 2,6$ qui permet de prédire une EVA dyspnée ≥ 4 avec une spécificité de 94%, le score MV-RDOS ne comporte toujours que des items d'hétéro-évaluation non spécifiques des sensations dyspnéiques que peuvent ressentir les patients ventilés artificiellement. Ainsi, il n'existe à ce jour aucune alternative robuste à l'auto-évaluation psychométrique adaptée aux patients sous ventilation mécanique en réanimation.

L'expérience clinique montre par ailleurs que les praticiens ne se soucient guère du confort respiratoire des patients sous ventilation mécanique, alors même qu'ils sont très attentifs au confort global du patient. Pour preuve, que ce soit dans la conférence de consensus « Mieux vivre la réanimation » (SFAR-SRLF) ou bien dans des questionnaires comme IPREA (109, 110), qui visent l'un comme l'autre à identifier et corriger les sources potentielles d'inconfort chez le patient de réanimation (douleurs, soif etc...), il n'est fait aucune mention de l'inconfort respiratoire sous ventilation mécanique, alors même que c'est l'un des principaux éléments responsable de l'état de stress post-traumatique présenté par certains patients sortis de réanimation (111) et que son évaluation quotidienne est recommandée (112). De fait, l'inconfort respiratoire sous ventilation mécanique n'est que très peu recherché par les soignants, et ce manque d'évaluation procède avant tout d'une ignorance du corps médical et paramédical, comme en atteste le très peu de publications scientifiques référencées traitant de ce sujet (99). Par ailleurs, si ils prennent le temps de l'évaluer, les soignants ont tendance à sous-estimer l'inconfort respiratoire (7, 113-115).

Cette invisibilité de l'inconfort respiratoire sous ventilation mécanique constitue un véritable problème d'éthique, de dignité humaine (116) et de non reconnaissance d'un droit fondamental (117) et ne peut que constituer un axe majeur d'amélioration des pratiques liés à la gestion de la ventilation mécanique en réanimation (8).

2.2.3 Vers un nouvel outil d'évaluation du confort respiratoire

En résumé, le respect des recommandations de bonnes pratiques définissant les limites de paramétrage de la ventilation mécanique favorise l'émergence d'un inconfort respiratoire sous ventilation mécanique, associé à une morbi-mortalité propre (99). L'optimisation des

réglages de la ventilation mécanique chez les patients dyspnéiques permet de revenir en situation de confort respiratoire dans un tiers des cas. Mais l'identification des situations d'inconfort respiratoire, préalable indispensable à toute optimisation de la ventilation mécanique, est rendue difficile par l'absence de culture de l'évaluation du confort respiratoire des patients sous ventilation mécanique et par les difficultés de communication entre soignants et patients ventilés en réanimation.

Il conviendrait donc de disposer d'un outil automatique et indépendant des soignants, permettant la détection, la quantification et la qualification de l'inconfort respiratoire sous ventilation mécanique. Cette méthode alternative d'interaction soignant-patient devrait pouvoir s'affranchir des voies traditionnelles de communication (orale ou écrite) et devrait être capable d'alerter le soignant afin que ce dernier puisse mettre en œuvre les mesures correctrices nécessaires pour optimiser les réglages de la ventilation mécanique du patient.

Une interface cerveau-ordinateur semble être un candidat idéal pour constituer ce nouvel outil d'évaluation du confort respiratoire.

3 - INTERFACES CERVEAU-ORDINATEUR

3.1 Généralités

3.1.1 Définition

Une interface cerveau-ordinateur ou *Brain Computer Interface* (BCI) est définie comme « un système qui traduit les motifs d'activité cérébrale d'un utilisateur en des messages ou des commandes pour une application interactive » (118). Elle représente donc une interface de communication directe entre le cerveau et un dispositif externe (ordinateur, clavier, prothèse mécanique...). Ainsi, le sujet qui va utiliser une BCI pourra contrôler un ordinateur pour communiquer, ou encore une prothèse mécanique pour les patients handicapés, et ce par l'unique action de sa pensée et en s'affranchissant des voies neuromusculaires traditionnelles. Le concept de BCI avait été mentionné pour la première fois par Vidal en 1973 qui proposait d'« utiliser des tracés EEG natifs ou des potentiels évoqués pour contrôler des applications » (119).

3.1.2 Principes de fonctionnement

Le fonctionnement d'une BCI peut être décomposé en six étapes principales, communes à l'ensemble des BCI (**Figure 7**) :

1. *Mesure de l'activité cérébrale*, par électro-encéphalographie (EEG).

2. *Prétraitement* (120) : préparation des signaux bruts en vue de l'analyse (filtrage, rejet d'artéfacts...).
3. *Extraction de caractéristique* (120) : transformation des signaux prétraités (données mesurées) pour générer une ou plusieurs valeurs dérivées (données calculées et appelées « caractéristiques ») en vue de les classer.
4. *Classification* (121) : attribution d'une classe à un ensemble de caractéristiques extraites sur une fenêtre temporelle donnée, par un algorithme appelé *classifieur*.
5. *Traduction* : association d'une commande à la classe identifiée par le classifieur, éventuellement en vue de contrôler une application (122-124) (interface de communication, neuroprosthétique...).
6. *Feedback* : retour sensoriel à l'utilisateur de la BCI, afin de lui spécifier la classe reconnue. Le feedback permet d'améliorer le contrôle de la BCI par le sujet (apprentissage).

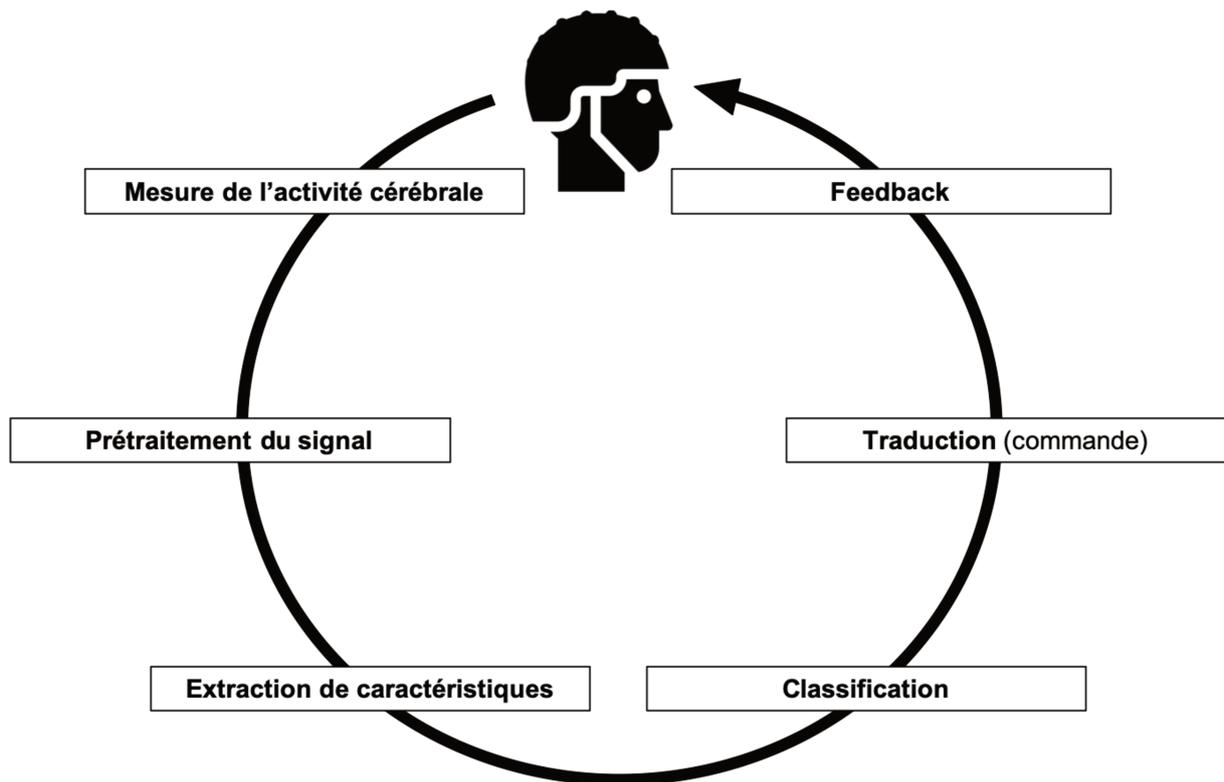


Figure 7 – Une interface cerveau-ordinateur représente une boucle fermée composée de six étapes.

3.1.3 Types d'interface cerveau-ordinateur

On peut distinguer plusieurs types de BCI afin de les décrire selon leur différentes propriétés (118) :

- Selon leur **mode d'utilisation** :
 - BCI *active* : basée sur la réalisation de tâches volontaires par l'utilisateur,
 - BCI *réactive* : basée sur la réponse de l'utilisateur à des stimuli,
 - BCI *passive* : basée sur l'analyse continue de l'activité cérébrale de l'utilisateur.

- Selon l'**interaction** entre la BCI et l'utilisateur :
 - BCI *synchrone* : l'utilisateur ne contrôle la BCI que pendant une période précise,
 - BCI *asynchrone* : l'utilisateur peut contrôler la BCI à n'importe quel moment.

- Selon la **dépendance à un contrôle moteur** de l'utilisateur :
 - BCI *dépendante* : l'utilisateur doit effectuer une action motrice en vue de contrôler la BCI (par exemple, bouger ses yeux pour regarder un stimulus visuel),
 - BCI *indépendante* : l'utilisateur n'a aucune action motrice à effectuer pour contrôler la BCI.

- Selon le **mode d'enregistrement** de l'activité cérébrale :
 - BCI *invasive* : activité cérébrale enregistrée de manière invasive (électrodes implantées par exemple),
 - BCI *non invasive* : activité cérébrale enregistrée de manière non invasive (par électrodes de surface principalement).

- Une BCI peut également être *hybride*, c'est à dire combinant une commande issue analyse de l'activité cérébrale à une ou plusieurs autres commandes (d'origine cérébrale ou extra-cérébrale).

3.2 Techniques et méthodes associées aux interfaces cerveau-ordinateur

3.2.1 Rappels d'électrogénèse cérébrale

Les BCI sont basées sur l'analyse des signaux EEG, c'est-à-dire l'analyse de l'activité électrique neuronale de certaines parties du cerveau.

3.2.1.1 Anatomie du neurone

Le neurone est l'unité fonctionnelle de base du système nerveux central et donc du cerveau (125). Cette cellule est spécialisée dans la transmission de l'information soit entre cellules nerveuses, soit avec des cellules musculaires par exemple, en assurant la transmission d'un signal bioélectrique appelé influx nerveux. Chaque neurone est composé de trois parties : un corps cellulaire, un axone et des dendrites (**Figure 8**).

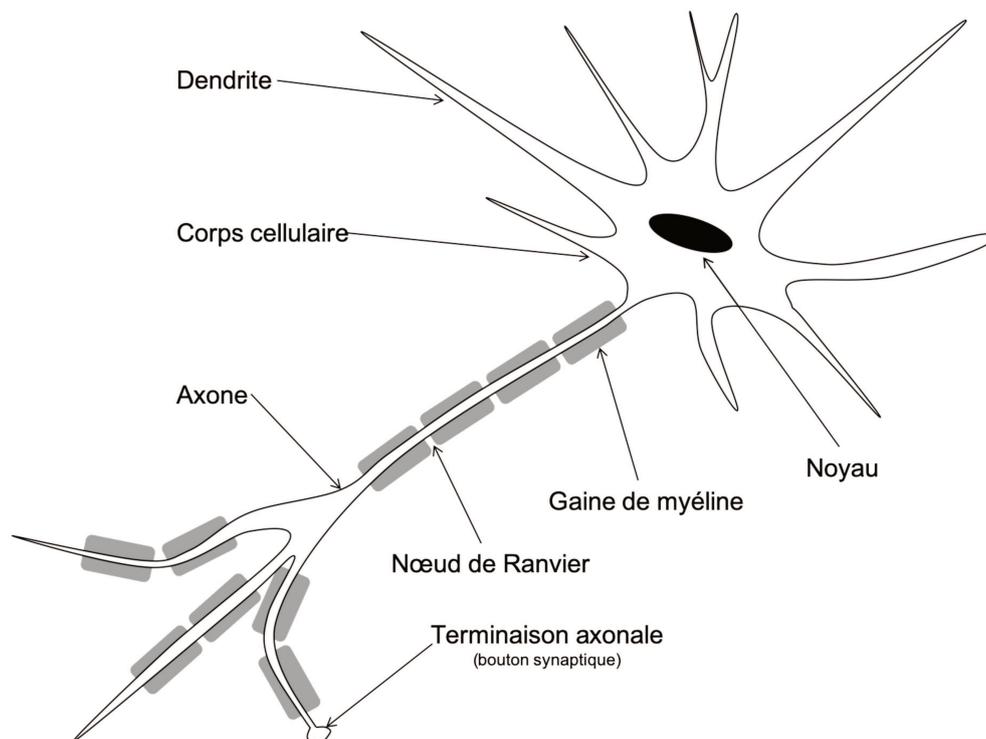


Figure 8 – Anatomie d'un neurone

Le corps cellulaire du neurone, ou *péricaryon*, est composé, comme pour toute cellule du corps humain, d'un noyau et d'un cytoplasme. Le noyau d'un neurone est bloqué au stade interphase de la mitose : un neurone est donc incapable de se diviser, empêchant son remplacement en cas de lésion cellulaire ou d'apoptose. Le cytoplasme contient tous les éléments nécessaires au métabolisme et à la synthèse protéique des neurones : mitochondries, appareils de Golgi, réticulum endoplasmique rugueux et les neurofilaments organisés en neurofibrilles.

L'axone, unique, conduit le potentiel d'action de manière centrifuge (depuis le corps cellulaire vers l'extrémité de l'axone). L'axone, rattaché au corps cellulaire par le cône d'émergence, peut être plus ou moins long, et se termine par des boutons synaptiques, où se trouvent les vésicules synaptiques contenant les neurotransmetteurs libérés dans la synapse. L'axone peut être myélinisé ou non. La gaine de myéline est formée par des cellules gliales (oligodendrocytes dans le système nerveux central et cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique) et se répartit de manière discontinue, créant des nœuds de Ranvier (**Figure 8**). La présence d'une gaine de myéline permet d'accélérer la transmission de l'influx nerveux qui « saute » de nœud de Ranvier en nœud de Ranvier (conduction saltatoire).

Les dendrites, multiples, conduisent le potentiel d'action de manière centripète (depuis l'extrémité de la dendrite vers le corps cellulaire).

3.2.1.2 Transmission de l'influx nerveux

L'activité électrique neuronale correspond au potentiel d'action et aux potentiels post-synaptiques (125).

Au repos, les différences de concentrations ioniques entre les compartiments intra et extracellulaire entraînent une polarisation de la membrane plasmatique : la paroi extérieure est chargée positivement et la paroi intérieure est chargée négativement. Cette différence de potentiel transmembranaire est appelée potentiel de repos (de l'ordre de -60 mV à -90 mV). Elle résulte de la perméabilité sélective membranaire aux différents ions et des courants ioniques générés par le transport actif transmembranaire de certains ions. Ces différences de composition ionique de part et d'autre de la membrane plasmatique du neurone vont créer des gradients électrochimiques pour chaque ion : le gradient chimique dépend de la différence de concentration entre milieu intracellulaire et milieu extracellulaire tandis que le gradient électrique attire l'ion vers le compartiment de charge opposée. Ainsi, par exemple, le gradient électrochimique du sodium tend à le faire rentrer dans la cellule tandis que le gradient électrochimique du potassium tend à le faire sortir de la cellule (**Figure 9**).

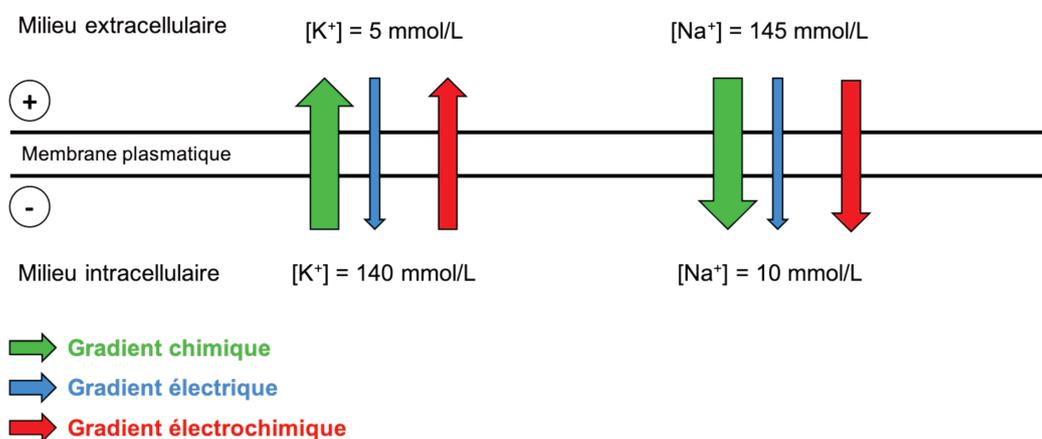


Figure 9 – Gradients électrochimiques transmembranaires et potentiel de repos du neurone

L'influx nerveux est généré à partir de modifications instantanées et transitoires de la perméabilité de la membrane plasmatique neuronale responsables de changement du potentiel transmembranaire (**Figure 10**).

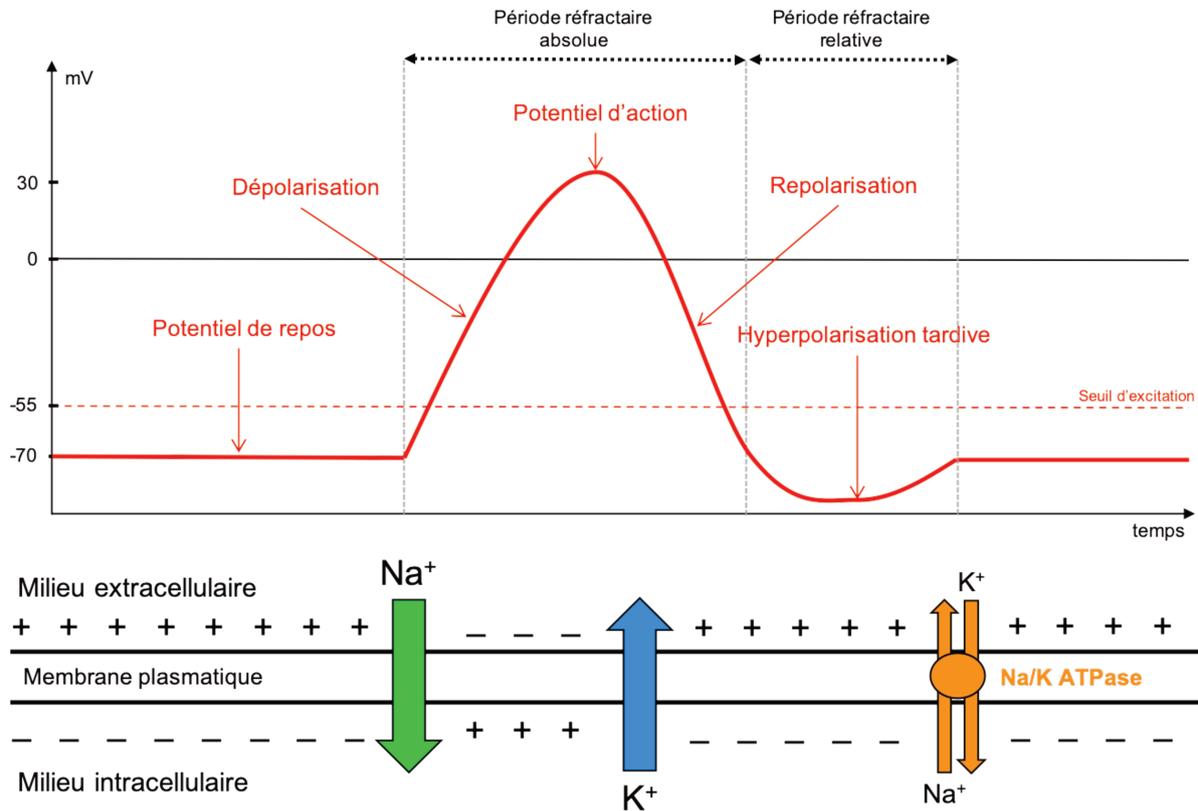


Figure 10 – Propagation de l'influx nerveux

A l'état basal, le neurone se trouve au potentiel de repos (de -60 mV à -90 mV). Lors de l'apparition d'un stimulus, l'ouverture des canaux ioniques sodiques entraîne une entrée massive de sodium dans la cellule dans le sens du gradient électrochimique. En conséquence, le potentiel transmembranaire devient positif (vers +35 mV) : ce phénomène est appelé dépolarisation et abouti à la génération du potentiel d'action. Ensuite, l'ouverture de canaux ioniques potassiques entraîne une sortie massive de potassium de la cellule, là encore dans le sens du gradient électrochimique. Le potentiel transmembranaire décroît pour revenir à une valeur plus basse que le potentiel de repos. La décroissance du potentiel transmembranaire

est appelée repolarisation et elle est suivie par une hyperpolarisation tardive. Enfin, la mise en action de la pompe Na^+/K^+ ATPase permet un retour à la situation basale, c'est-à-dire au potentiel de repos. On distingue par ailleurs une période réfractaire absolue et une période réfractaire relative. Durant la période réfractaire absolue, qui débute avec la dépolarisation et finit après la repolarisation, le neurone est réfractaire à tout nouveau stimulus : il n'est pas possible de générer de deuxième potentiel d'action durant cette période. Durant la période réfractaire relative, un deuxième potentiel d'action n'est possible que si son amplitude est supérieure à un seuil d'excitabilité élevé : seul un stimulus puissant peut générer un nouveau potentiel d'action.

Lorsqu'un potentiel d'action apparaît, la portion de membrane cellulaire qui vient de se dépolariser entre en période réfractaire. La portion voisine va commencer à son tour à être excitée, puis naît le potentiel d'action. La conduction de l'influx nerveux s'effectue ainsi de proche en proche et de manière unidirectionnelle grâce aux périodes réfractaires.

Ainsi, les neurones ont deux propriétés physiologiques indispensables à leur fonction : l'excitabilité (la capacité à répondre à un stimulus en générant un influx nerveux) et la conductivité (la capacité à transmettre cet influx nerveux).

La transmission de l'influx nerveux de neurone en neurone fait intervenir les synapses, situées à l'extrémité de l'axone. On en distingue deux types :

- Les synapses électriques,
- Les synapses chimiques.

Les synapses électriques mettent en jeu des jonctions communicantes (ou jonction GAP) : les courants d'ions circulent d'un neurone à l'autre à travers ces jonctions qui font communiquer le milieu intracellulaire des deux neurones par l'assemblage de deux pores (un pore sur chaque membrane neuronale). Les synapses électriques sont peu fréquentes chez l'humain.

Les synapses chimiques sont majoritaires chez l'humain et font intervenir des neuromédiateurs. La synapse chimique est constituée d'un élément présynaptique, de la fente synaptique et d'un élément postsynaptique. L'élément présynaptique contient les vésicules présynaptiques qui contiennent les neuromédiateurs : acétylcholine, GABA, dopamine, sérotonine etc... Sous l'influence du potentiel d'action, les neuromédiateurs sont libérés dans la fente synaptique et viennent se fixer sur leur récepteur situé sur la membrane post-synaptique. La fixation du neuromédiateur sur son récepteur entraîne l'ouverture de canaux ioniques et permet la génération de potentiels post-synaptiques qui vont se propager jusqu'au corps cellulaire neuronal puis au cône d'émergence de l'axone, jusqu'à son extrémité où se trouve une synapse et ainsi de suite. Le long de l'axone, le potentiel d'action se propage de proche en proche ou de nœud de Ranvier en nœud de Ranvier (conduction saltatoire).

En fonction des éléments pré et postsynaptiques, on différencie plusieurs types de synapses avec des fonctions différentes :

- Les synapses axodendritiques : majoritaires, entre un axone et une dendrite,
- Les synapses axosomatiques : entre un axone et un corps cellulaire,
- Les synapses axoaxoniques : entre deux axones (l'un régulant en général l'autre par inhibition),
- Les synapses dendrodendritiques : entre deux dendrites,
- Les synapses dendrosomatiques : entre une dendrite et un corps cellulaire,

- Les synapses somatosomatiques : entre deux corps cellulaires.

Comme vu précédemment, l'activité électrique neuronale est composée des potentiels post-synaptiques et des potentiels d'action. L'influx nerveux est généré après une synapse par un potentiel post-synaptique et est propagé par un potentiel d'action jusqu'à la synapse suivante.

Les potentiels post-synaptiques et les potentiels d'action ont des caractéristiques spécifiques qui permettent de les différencier :

- Un potentiel d'action est bref (1 à 3 ms) avec une amplitude élevée (100 mV),
- Un potentiel post-synaptique est plus long (20 ms) mais avec une amplitude plus faible (10 mV).

Un potentiel post-synaptique seul ne peut générer de potentiel d'action, il faut une sommation de plusieurs potentiels post-synaptiques. On distingue ainsi la sommation temporelle (répétition des stimulus sur un seul site de stimulation) et la sommation spatiale (plusieurs stimulus simultanés sur des sites de stimulation distincts).

Ce sont les potentiels post-synaptiques qui contribuent majoritairement aux signaux enregistrés en surface (118). Bien qu'ayant une amplitude moins importante que les potentiels d'action, leur durée plus longue est plus propice à leur enregistrement par un EEG. Par ailleurs, il faut que plusieurs neurones soient actifs en même temps pour que l'addition des potentiels post-synaptiques atteigne une intensité suffisante pour pouvoir être captée.

3.2.2 Principes d'acquisition électroencéphalographique

L'EEG est enregistré à partir d'électrodes disposées sur le scalp. La position des électrodes est standardisée et obéit au système international appelé « 10-20 » (**Figure 11**). Chaque électrode permet l'acquisition de l'activité électrique neuronale d'une partie du cerveau.

Le signal obtenu sur chaque canal d'acquisition (propre à chaque électrode) correspond à la différence de potentiel électrique enregistré entre l'électrode d'intérêt et une référence (126). On distingue deux types de montage : montage monopolaire et montage non-monopolaire (127).

- Dans le cadre d'un montage mono-polaire, la même référence est soustraite au potentiel de chaque électrode. On distingue plusieurs types de référence :
 - Une référence unique (une électrode en particulier) ou une référence double (deux électrodes en particulier, comme les mastoïdes ou les lobes d'oreilles par exemple),
 - Une référence moyennée (moyenne des potentiels de l'ensemble des électrodes),
- Dans le cadre d'un montage non-monopolaire, on distingue le montage bi-polaire et le montage Laplacien (128). Dans les deux cas, on mesure les différences de potentiel entre deux ou plusieurs électrodes voisines, permettant ainsi de faire de l'analyse de sources de l'activité électrique cérébrale.

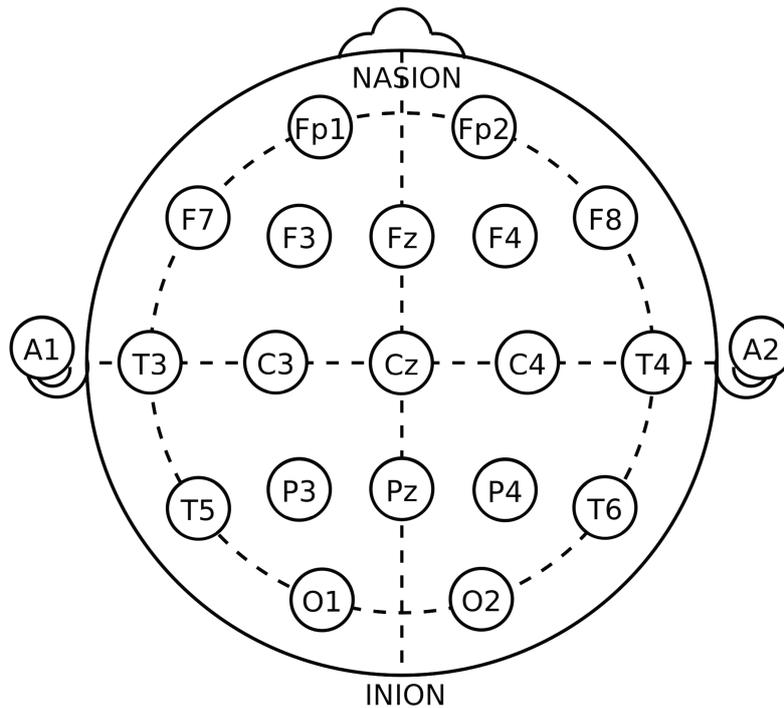


Figure 11 – Exemple de répartition d'électrodes électro-encéphalographiques selon le système « 10-20 ».

Les signaux ainsi enregistrés par l'EEG étant de très faible amplitude (10 à 100 μV), il est nécessaire de les amplifier. Les amplificateurs numériques permettent de transformer le signal analogique provenant des électrodes en signal digital utilisable ensuite pour être stocké sous forme numérique ou bien analysé par méthode informatique.

L'amplificateur va également permettre de régler la qualité du signal enregistré grâce à la fréquence d'échantillonnage et à la quantification. La fréquence d'échantillonnage permet de modifier la résolution temporelle de l'enregistrement. Plus cette fréquence est élevée, plus l'espacement entre les temps d'enregistrement est court et plus l'EEG contient d'informations sur le plan temporel. La quantification correspond à la conversion entre signal analogique et signal digital et est donnée en bits. Plus on utilise de bits pour coder la gamme d'amplitude de l'EEG, plus la résolution de l'enregistrement sera précise.

3.2.3 Prétraitement

Dans le développement des BCI, les signaux EEG sont ensuite prétraités : le signal EEG brut obtenu à la sortie de l'amplificateur est ainsi nettoyé et éventuellement segmenté pour le rendre interprétable. Le prétraitement repose principalement sur le filtrage des signaux à la fois dans le domaine temporel (filtre passe-bande et coupe-bande) et dans le domaine spatial (filtre spatial) (129).

Le filtrage temporel a pour objectif de « débruiter » les signaux EEG et de supprimer les artéfacts pouvant survenir dans des bandes de fréquences particulières (130). Ainsi, on distingue plusieurs types de filtres temporels :

- Le filtre passe-bande permet de conserver un segment de fréquences. On distingue :
 - Le filtre passe-haut : filtre passe-bande permettant d'éliminer les fréquences en-dessous d'une certaine valeur,
 - Le filtre passe-bas : filtre passe-bande permettant d'éliminer les fréquences au-dessus d'une certaine valeur,
- Le filtre coupe-bande permet d'éliminer un segment de fréquences (souvent utilisé pour éliminer les artéfacts causés par le courant électrique alternatif, à 50 Hz en Europe).

Le filtrage spatial permet d'extraire le signal cortical originel provenant d'une zone cérébrale d'intérêt (118). En effet, un enregistrement EEG brut résulte de la superposition de multiples sources d'activité cérébrale dont les signaux vont diffuser à travers le crâne et le cuir chevelu. Ainsi, les signaux provenant d'une zone cérébrale donnée vont se disperser sur

plusieurs électrodes EEG. Le filtrage spatial consiste donc à combiner de manière linéaire plusieurs électrodes afin d'en créer une nouvelle, virtuelle, débarrassée du bruit issu des électrodes adjacentes, à partir de laquelle l'analyse du signal EEG sera effectuée. Le signal de cette électrode virtuelle possède un ratio signal sur bruit plus élevé que chaque électrode prise individuellement.

En fonction du type de BCI et de son application, le choix du filtre spatial à appliquer peut se faire parmi les méthodes suivantes :

- Un filtre spatial indépendant des données, où le poids du filtre appliqué est déterminé *a priori* selon les connaissances neurophysiologiques, notamment en fonction des propriétés physiques de diffusion du signal à travers le crâne et le cuir chevelu, et ne prend donc pas en compte la variabilité inter-individuelle. Parmi les techniques de filtrage spatial indépendant des données on distingue le filtre Laplacien, filtre bipolaire ou encore reconstruction de sources (131, 132).
- Un filtre spatial dépendant des données, optimisé pour chaque sujet et se basant sur les données issues de l'apprentissage de l'algorithme sur les propres signaux du sujet. Ainsi le poids des filtres appliqués prend en compte la variabilité liée à chaque individu. Parmi les techniques de filtrage spatial dépendant des données on distingue l'analyse en composantes principales (ACP) et l'analyse en composantes indépendantes (ACI) (133, 134). L'ACP a pour objectif de transformer des variables corrélées en variables décorréées par transformation géométrique et statistique tandis que l'ACI permet par transformation statistique de séparer les différents signaux indépendants constituant un signal global et bruité.

Le prétraitement peut également comprendre une segmentation des signaux EEG. Son objectif est de « découper » le signal EEG brut en segments temporels d'intérêt pouvant être analysés spécifiquement. Ce découpage permet, par exemple, d'analyser les signaux EEG au voisinage d'un événement particulier par fenêtrage (avant et/ou après la présentation d'un stimulus par exemple).

3.2.4 Extraction de caractéristique

Après enregistrement et prétraitement, les signaux EEG peuvent être analysés. Dans la conception d'une BCI, cette étape est appelée « extraction de caractéristique ». Une caractéristique correspond à une valeur, obtenue par traitement mathématique, permettant de décrire une propriété des signaux EEG spécifique de telle ou telle BCI. Cette caractéristique, une fois extraite des signaux EEG servira à la classification.

Les caractéristiques fréquemment utilisées dans les BCI permettent de décrire un aspect particulier des signaux EEG et sont basées sur trois sources principales d'information (118) :

- L'information spatiale : l'origine du signal d'intérêt, c'est-à-dire utiliser seulement des électrodes sélectionnées explorant la région cérébrale d'intérêt,
- L'information spectrale : la puissance du signal EEG dans telle ou telle bande de fréquence,
- L'information temporelle : la variation des signaux EEG en fonction du temps.

Le choix de la caractéristique à extraire du signal EEG dépend du type de BCI utilisée. Par exemple, on peut combiner une information spatiale et une information spectrale si l'on

cherche à déterminer la puissance du signal EEG dans une gamme de fréquence donnée pour une électrode donnée. Pour les BCI basées sur des potentiels évoqués, on peut également combiner une information spatiale avec une information temporelle pour déterminer les variations d'amplitude du signal EEG pour une électrode donnée à un moment donné (par exemple après la présentation d'un stimulus).

3.2.5 Classification

Afin qu'un sujet puisse contrôler une BCI, cette dernière doit pouvoir reconnaître les différents motifs d'activité cérébrale et les traduire en commande. Cette étape de reconnaissance est basée sur l'utilisation d'algorithmes de classification. Il en existe plusieurs types, adaptés au type de BCI utilisée et à son application : classifieurs linéaires, réseaux de neurones, classifieurs bayésiens non linéaires, classifieurs du plus proche voisin ou combinaisons de classifieurs (135). Le classifieur va ainsi analyser la caractéristique extraite des signaux EEG sur une période donnée et lui attribuer une classe permettant de conclure l'analyse EEG. On associe ensuite à chaque classe une commande (c'est la traduction). Cette étape de classification peut nécessiter une période d'apprentissage pendant laquelle le classifieur est entraîné à reconnaître tel ou tel modèle d'activité cérébrale.

4 - INTERFACE CERVEAU-ORDINATEUR ET CONFORT RESPIRATOIRE

Afin de développer un nouvel outil d'évaluation du confort respiratoire sous ventilation mécanique, deux types de BCI semblent pertinentes pour détecter un épisode de dyspnée chez un patient ventilé artificiellement :

- Une BCI permettant de détecter l'activité corticale motrice pouvant apparaître lorsque la ventilation mécanique génère une situation d'inconfort respiratoire,
- Une BCI permettant une auto-évaluation de son niveau de confort respiratoire par le patient lui-même.

4.1 Détection de l'activité corticale liée à la ventilation mécanique

4.1.1 Rappels sur le contrôle de la ventilation

La commande des muscles respiratoires responsables de la ventilation se situe au niveau du système nerveux central.

On distingue la commande ventilatoire automatique de la commande ventilatoire volontaire, comportementale et émotionnelle, faisant appel à des structures anatomiques différentes (**Figure 12**). La commande automatique, pontique, située au niveau du tronc cérébral, assure la rythmogénèse de la ventilation et sa régulation par les afférences issues des mécanorécepteurs du système respiratoire et des chémorécepteurs périphériques et centraux. Cette commande automatique peut être modifiée par une commande supra-pontique volontaire et/ou comportementale et par une modulation émotionnelle.

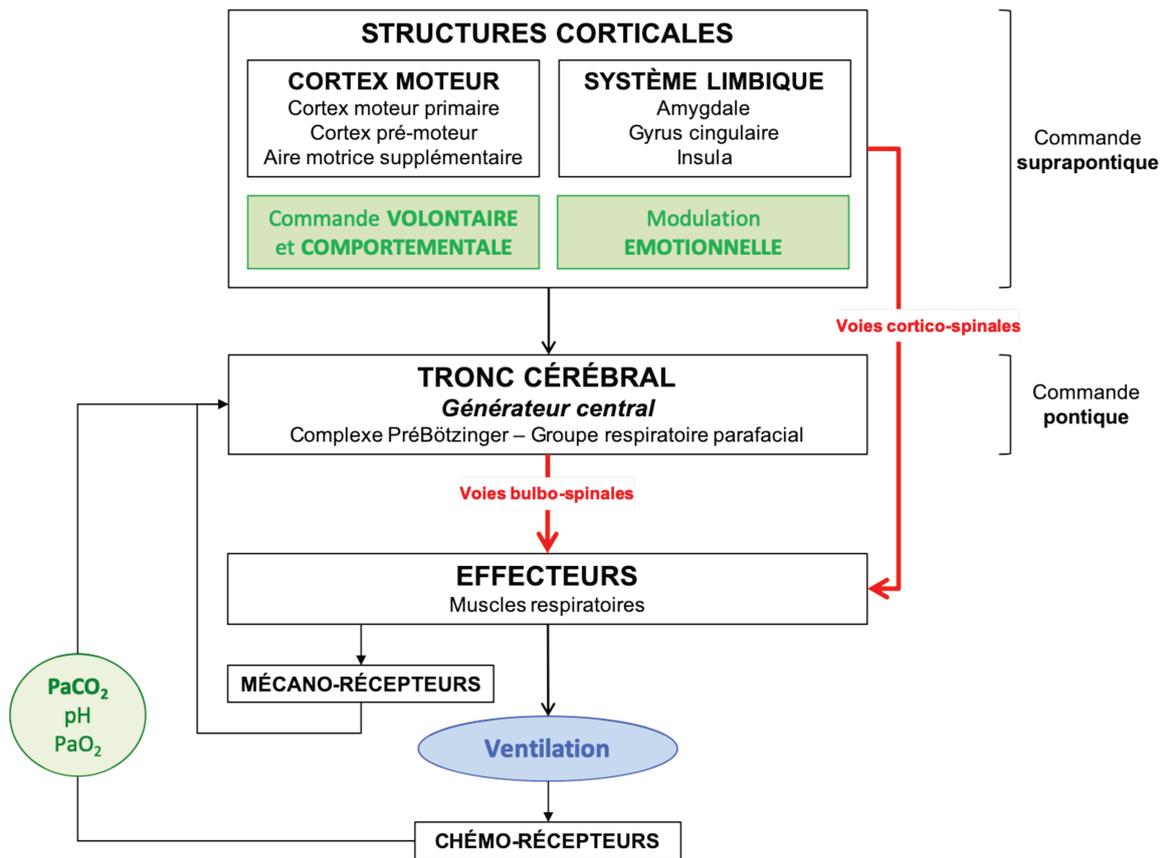


Figure 12 – Représentation schématique du contrôle de la ventilation.

La commande automatique se situe au niveau du tronc cérébral et trouve sa source dans deux groupes de neurones *pace-maker*, situés dans le complexe pré-Bötzinger et dans le groupe respiratoire parafacial, qui déchargent en alternance de manière couplée : les neurones du complexe pré-Bötzinger gouvernent l'inspiration (136) tandis que ceux du groupe respiratoire parafacial gouvernent l'expiration active (137). Le rythme respiratoire généré par ces neurones est ensuite transmis aux muscles respiratoires via des voies bulbo-spinales.

Le contrôle supra-pontique de la ventilation est impliqué à la fois dans la modulation émotionnelle de la ventilation via le système limbique (138, 139), et dans la commande comportementale et volontaire de la ventilation (140). Cette dernière fait intervenir le cortex moteur et plus précisément le cortex moteur primaire, le cortex pré-moteur et l'aire motrice

supplémentaire (141). Ces structures projettent des fibres cortico-spinales pour permettre le contrôle moteur direct des muscles respiratoires (142).

En raison de leur anatomie, les signaux issus de l'activité des neurones du complexe pré-Bötzing et du groupe respiratoire parafacial ne peuvent être captés et donc analysés en routine sur patients de réanimation. Pour cette raison, et dans l'objectif de créer une BCI basée sur l'analyse de signaux de surface (EEG), l'attention a été portée sur l'analyse des signaux moteurs respiratoires provenant du cortex.

4.1.2 Le contrôle moteur volontaire

Le contrôle moteur volontaire correspond à un acte de volition, c'est-à-dire à l'aboutissement d'un processus par lequel un humain use de sa volonté dans un but précis (143). Ce processus fait intervenir un certain nombre de structures corticales et peut se décomposer en trois phases : la phase intentionnelle, la phase de planification et d'initiation du mouvement et enfin la phase de réalisation du mouvement (144).

La phase intentionnelle débute dans le cortex préfrontal et plus précisément au niveau du cortex cingulaire antérieur, impliqué, entre autres, dans la prise de décision pour effectuer un mouvement volontaire (145).

La phase de planification et d'initiation du mouvement fait intervenir des structures corticales motrices parmi lesquelles les plus importantes sont l'aire motrice supplémentaire (extension céphalique et médiale du cortex pré-moteur située en avant de l'aire motrice

primaire), le cortex pré-moteur (ou cortex moteur secondaire, M2, situé en avant de l'aire motrice primaire) et l'aire motrice primaire (ou cortex moteur primaire, M1) (144).

L'aire motrice supplémentaire et le cortex pré-moteur organisent le mouvement en amont par la mise en place de programmes moteurs (146). L'aire motrice supplémentaire est impliquée dans la coordination des mouvements complexes, pouvant nécessitant l'activation de plusieurs sous-programmes moteurs, ou dans la mise en place des mouvements mémorisés (147). Le cortex pré-moteur est impliqué dans la programmation des mouvements nécessaires à l'adaptation posturale ou encore des mouvements en réponse à des stimulus externes.

Une fois le mouvement planifié, il est initié dans l'aire motrice primaire d'où partent les faisceaux de fibres se projetant sur les motoneurones innervant les muscles striés squelettiques formant les voies pyramidales.

4.1.3 Du potentiel prémoteur au potentiel pré-inspiratoire

Lors de toute activité motrice volontaire, l'activité du cortex moteur et de l'aire motrice supplémentaire en préparation de ce mouvement peut être mise en évidence à l'EEG sous la forme d'un potentiel prémoteur ou « *Bereitschaftspotential* » (potentiel de préparation) (148, 149) (**Figure 13**). Ce potentiel prémoteur peut être enregistré à partir des électrodes C3, C4 et Cz, qui explorent l'aire motrice primaire ainsi que le cortex prémoteur et l'aire motrice supplémentaire.

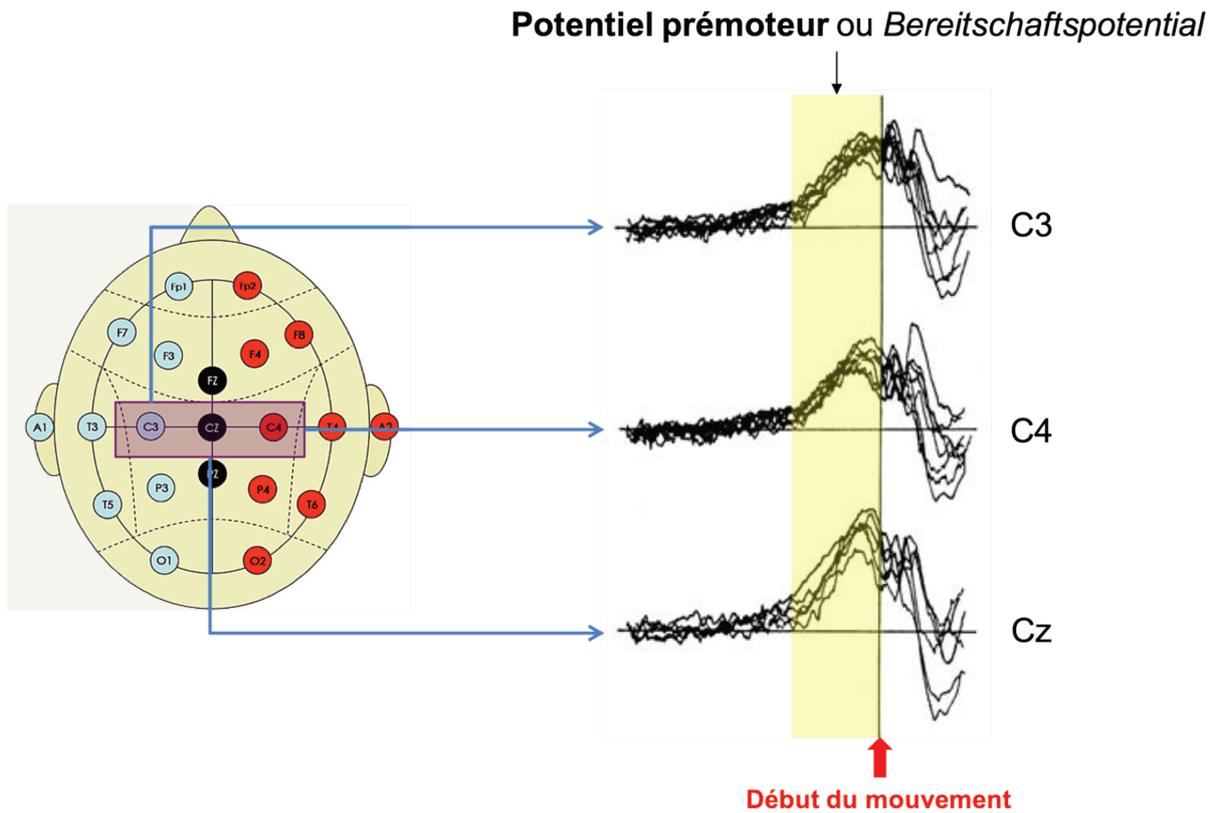


Figure 13 – Potentiel prémoteur ou *Bereitschaftspotential*

Le potentiel prémoteur débute entre une seconde et une seconde et demi avant l'exécution d'un mouvement volontaire et peut se décomposer en deux parties : une composante précoce et une composante tardive, qui précèdent le potentiel moteur (150). La composante précoce du potentiel pré-moteur trouve sa source dans l'aire motrice pré-supplémentaire et dans l'aire motrice supplémentaire. La composante tardive trouve quant à elle sa source dans le cortex prémoteur et dans le cortex moteur primaire.

La respiration, lorsqu'elle est contrôlée de manière volontaire, ne fait pas exception et l'activité du cortex moteur lors du contrôle volontaire de la ventilation peut être explorée par EEG. Ainsi, Macefield *et coll.* ont montré que le même phénomène électro-encéphalographique pouvait également être observé lors d'une inspiration volontaire, parlant

ainsi de « potentiel pré-inspiratoire » (PPI) (140) (**Figure 14**). Il est intéressant de noter que ce PPI disparaissait lors de la respiration automatique (lorsque seul le tronc cérébral gère la ventilation).

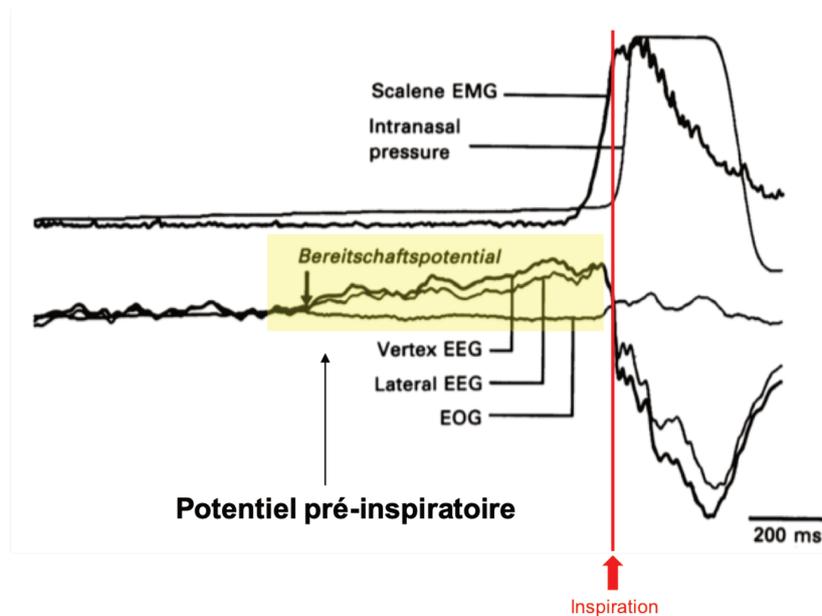


Figure 14 – Potentiel préinspiratoire (d'après (140))

Le potentiel prémoteur a été utilisé avec succès dans un certain nombre de BCI, permettant notamment de prédire quand un sujet a l'intention de réaliser un mouvement (direction, membre concerné...) (151). Il apparaît donc envisageable d'utiliser le potentiel pré-inspiratoire pour développer une BCI en rapport avec la respiration.

4.1.4 Potentiel pré-inspiratoire, inconfort respiratoire et hypothèse de travail

Pour que la mise en évidence d'un PPI soit utilisable au développement d'une BCI en rapport avec l'évaluation du confort respiratoire, il faut qu'il existe un lien entre PPI et confort respiratoire.

Une étude en IRM fonctionnelle chez des sujets sains soumis à une charge inspiratoire mécanique à seuil a permis de mettre en évidence une activation d'un certain nombre de structures corticales et notamment du cortex prémoteur en réponse à cette charge (152). Ces résultats suggèrent une activation automatique et comportementale des structures corticales prémotrices en réponse à une charge mécanique, activation indépendante de toute action volontaire.

Cette activation corticale liée à la ventilation (ACLV) pourrait être mise en évidence par une analyse des signaux EEG en regard des aires corticales prémotrices, selon une méthode de « potentiels évoqués respiratoires ». Il ne s'agirait dans ce cas pas de commande volontaire mais d'une réponse comportementale corticale en réponse à une charge ventilatoire, qui pourrait être utilisée par une BCI pour identifier des situations à risque d'inconfort respiratoire.

Raux *et coll.* ont montré que lorsqu'une contrainte mécanique était appliquée lors de la respiration chez des volontaires sains, les aires corticales pré-motrices et motrices étaient activées afin de vaincre cette charge, activation mise en évidence par l'identification de PPI sur les signaux EEG (153).

Dans cette étude, des volontaires sains étaient placés sous plusieurs conditions respiratoires afin de simuler des charges respiratoires et l'activité corticale des aires prémotrices et motrices étaient enregistrées par EEG. Les charges respiratoires utilisées permettaient de simuler différents types d'inconfort respiratoire : charge à seuil et charge résistive pour simuler un « effort inspiratoire excessif », inhalation de CO₂ pour simuler une « soif d'air ». Les sujets étaient également étudiés en ventilation spontanée sans contrainte et lors de la réalisation d'inspirations forcées de type « sniffs ».

L'analyse des signaux EEG a permis dans un premier temps de confirmer les résultats de Macefield *et coll.* : absence de potentiels pré-inspiratoires lors de la ventilation de repos et apparition de ces potentiels lors des inspirations volontaires. De manière plus intéressante, Raux *et coll.* ont montré que sous charge mécanique (charge à seuil et charge résistive), l'EEG mettait en évidence une activité corticale liée à la ventilation avec apparition de potentiels pré-inspiratoire, et que ces charges mécaniques simulant un « effort inspiratoire excessif » étaient responsables d'un inconfort respiratoire. En revanche, lors d'une charge métabolique (inhalation de CO₂) simulant la « soif d'air », aucune ACLV n'était enregistrée. En effet, lors de la ventilation de repos, sans contrainte, ou lors d'une hypercapnie, c'est le tronc cérébral qui contrôle la respiration par l'action des neurones pacemakers du complexe Pré-Bötzinger et du groupe respiratoire parafacial (154), il n'y a donc pas de mise en jeu du cortex moteur et prémoteur.

Ainsi, lorsqu'une charge inspiratoire mécanique gêne la ventilation et génère un inconfort respiratoire, on peut mettre en évidence une ACLV sous la forme de PPI. Cette ACLV est absente en ventilation spontanée en confort respiratoire ou lorsque l'inconfort respiratoire est consécutif à une charge métabolique. On a donc l'ébauche d'une relation indirecte entre ACLV / PPI et inconfort respiratoire, mais ces résultats n'ont été mis en évidence que pour des dyspnées expérimentales et pas sous ventilation mécanique.

Une deuxième étude de Raux *et coll.* s'est ensuite intéressée à l'ACLV chez des volontaires sains placés sous ventilation non invasive (VNI) (155). La procédure expérimentale comprenait quatre étapes : ventilation spontanée sans VNI, une étape sous VNI avec optimisation des réglages pour que le sujet soit en situation de confort respiratoire, puis modification des réglages de la VNI afin de générer un inconfort respiratoire et enfin retour

aux paramètres initiaux de la VNI pour revenir en situation de confort respiratoire. Les signaux EEG étaient enregistrés en continu à la recherche d'une ACLV durant ces différentes étapes.

Comme attendu, en ventilation spontanée sans VNI et lors de la première étape sous VNI en situation de confort respiratoire, aucune ACLV n'était détectée. En revanche, la modification des paramètres du respirateur, assimilable à l'apparition d'une charge respiratoire mécanique, a entraîné l'apparition d'un inconfort respiratoire et l'apparition d'une ACLV sur les tracés EEG, en dépit du caractère inhibiteur de la ventilation mécanique sur la commande ventilatoire (100). Lors du retour en situation de confort respiratoire, l'ACLV disparaissait. La relation indirecte ACLV / PPI et inconfort respiratoire existe donc également lorsque la charge respiratoire prend la forme d'une ventilation mécanique mal optimisée.

Ainsi, lors de situations génératrices d'inconfort respiratoire de type « effort inspiratoire excessif » comme l'application d'une charge mécanique respiratoire ou une sous-optimisation des réglages d'un respirateur, une ACLV peut-être détectée par la mise en évidence de potentiels pré-inspiratoires sur l'EEG. Cette relation entre inconfort respiratoire et présence d'une ACLV est indirecte : la détection de potentiels pré-inspiratoires à l'EEG signe la présence d'une contrainte mécanique respiratoire potentiellement à l'origine d'une dyspnée (**Figure 15**).

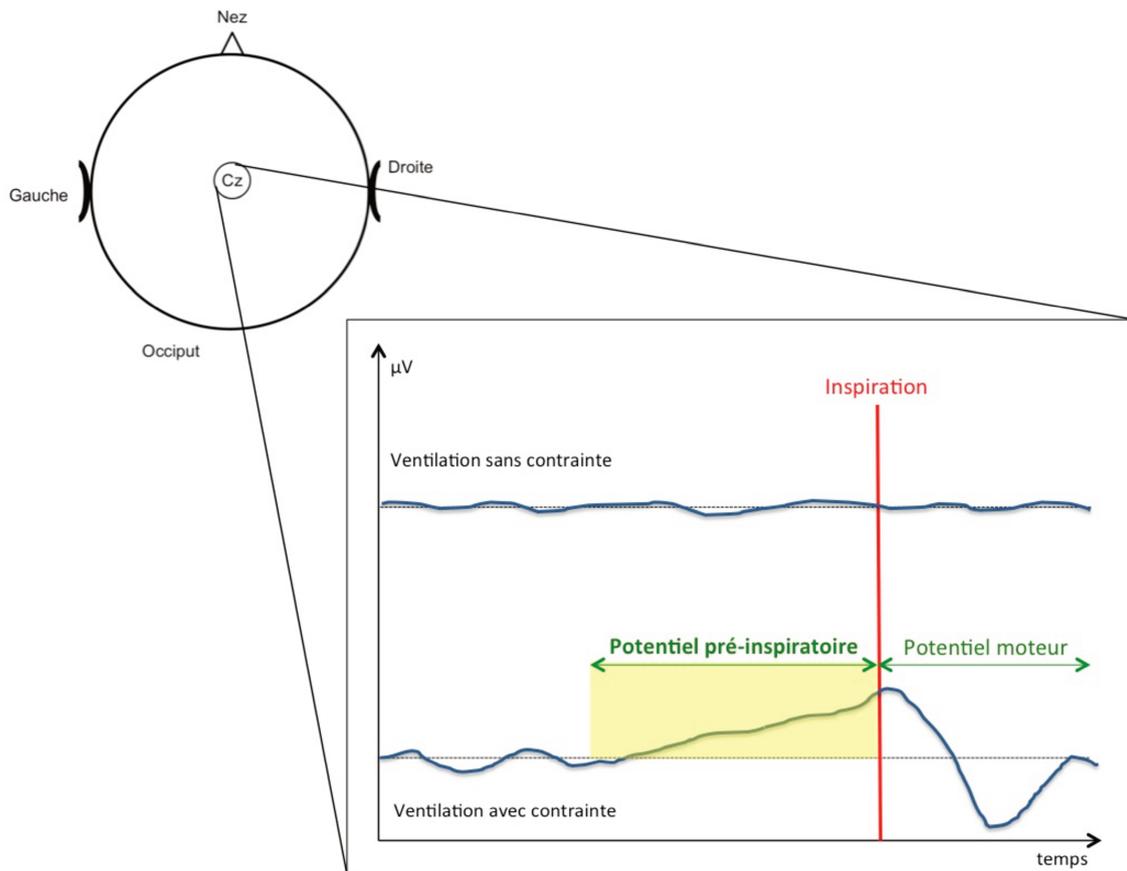


Figure 15 – Activité corticale liée à la ventilation enregistrée à l'électrode Cz en l'absence et en présence d'une charge respiratoire mécanique.

Dans leur étude publiée en 2011 sur l'inconfort respiratoire des patients ventilés artificiellement en réanimation, Schmidt *et coll.* avaient montré que près d'un patient sur deux ventilé artificiellement en réanimation pouvait ressentir un inconfort respiratoire sous ventilation mécanique. Plus précisément, parmi ces patient dyspnéiques, 43% décrivaient leur inconfort respiratoire comme une « soif d'air », 20% comme un « effort inspiratoire excessif » et 17% comme une association de ces deux sensations respiratoires (les 20% restants n'étaient pas capables de spécifier le type d'inconfort respiratoire) (1).

A la lumière des résultats des études de Raux *et coll.* et de Schmidt *et coll.*, une ACLV pourrait donc être détectée chez près de 37% des patients dyspnéiques sous ventilation

mécanique en réanimation pour peu que l'inconfort respiratoire ressenti soit de type « effort inspiratoire excessif » seul ou associé à une « soif d'air ».

Ces constatations permettent de formuler la **première hypothèse** de ce travail : il est possible, via une BCI, de détecter la présence d'une ACLV chez des patients ventilés artificiellement en réanimation présentant un inconfort respiratoire de type « effort inspiratoire excessif » afin d'alerter les soignants sur une possible situation d'inconfort respiratoire.

Cette BCI pourrait être une BCI non invasive, passive (analysant en continue la présence d'une activité corticale liée à la respiration du patient), asynchrone (utilisable en continue) et indépendante (ne nécessitant aucune action motrice particulière de la part du patient).

4.2 Auto-évaluation du confort respiratoire

4.2.1 Argumentaire

Parmi leurs nombreuses applications, les BCI peuvent être utilisées chez des patients dont les capacités de communication sont trop altérées pour leur permettre de communiquer (156). Un des exemples les plus connus d'utilisation de BCI pour communiquer est celui de Stephen Hawking, célèbre astrophysicien atteint d'une sclérose latérale amyotrophique, qui communiquait à l'aide d'un clavier virtuel, ce qui lui permettait de donner des conférences ou d'écrire des ouvrages malgré son handicap. Ainsi, les BCI peuvent représenter une nouvelle

manière de communiquer, en s'affranchissant des voies traditionnellement de communication comme le langage écrit ou parlé.

Comme exposé précédemment, les patients ventilés artificiellement en réanimation sont confrontés à des difficultés majeures de communication pour pouvoir communiquer leurs besoins, leurs souffrances et leurs sources d'inconfort à l'équipe soignante. Le langage oral est rendu difficile par les prothèses trachéales utilisées pour délivrer la ventilation mécanique, tandis que le langage écrit peut-être fortement impacté par la neuromyopathie de réanimation que ces patients peuvent développer durant leur hospitalisation en soins intensifs. Il est ainsi compliqué pour un patient dyspnéique sous ventilation mécanique de communiquer son inconfort respiratoire aux soignants.

Considérant que l'auto-évaluation est la méthode de référence pour quantifier et caractériser une dyspnée (9), il apparaît intéressant de pouvoir utiliser une BCI. Cela permettrait de s'affranchir des voies de communication traditionnelles pour permettre aux patients présentant un inconfort respiratoire sous ventilation mécanique d'alerter les soignants sur leur dyspnée et d'en faire une auto-évaluation.

Parmi les techniques disponibles, l'utilisation de potentiels évoqués visuels (PEV) semble la plus intéressante pour développer une BCI de communication pour les patients ventilés artificiellement en réanimation. Les BCI basées sur les PEV utilisent l'analyse des réponses sur les tracés EEG à des stimulus visuels et ne fait donc appel ni à la communication verbale ni à la communication écrite. Ainsi, la présentation de stimulus visuels sous forme de symboles ou de mots associés à l'inconfort respiratoire ou aux sensations respiratoires pourrait permettre

une auto-évaluation via BCI du confort respiratoire de patients ventilés artificiellement en réanimation.

4.2.2 Choix de la technique des potentiels évoqués visuels en régime permanent

La technique des PEV est basée sur la mise en évidence de modulations de l'activité cérébrale du cortex visuel (région occipitale) en réponse à un stimulus visuel. Il existe plusieurs méthodes de stimulation et d'analyse de l'activité EEG du cortex visuel utilisables dans les BCI.

Le choix de la technique de stimulation des PEV à utiliser dans une BCI d'évaluation du confort respiratoire sous ventilation mécanique en réanimation doit être guidé par des impératifs de simplicité de mise en œuvre, de simplicité d'analyse, de reproductibilité et d'adaptabilité à l'environnement de la réanimation (multiples interférences électromagnétiques) et à l'état des patients (sédation, difficultés de concentration, artéfacts de mouvement...). Ainsi deux techniques semblent répondre à ces critères : celle dite de la détection du potentiel endogène P300 et celle des potentiels évoqués visuels en régime permanent (PEVRP) (118, 157, 158).

Lorsqu'un sujet est soumis à un stimulus inattendu (visuel, auditif, somesthésique), survenant au sein de plusieurs autres stimulus connus du sujet, alors apparaît un potentiel évoqué spécifique, de latence importante, survenant 300 ms après le stimulus, et appelé potentiel endogène P300 (159). La mise en évidence de ce potentiel endogène P300 par analyse EEG peut servir pour contrôler des BCI (160), notamment des BCI de communication

comme des alphabets numériques contrôlés par le regard du sujet en fixant les lettres à épeler (124, 158).

Les avantages de l'utilisation du potentiel endogène P300 dans une BCI de communication pour l'auto-évaluation du confort respiratoire en réanimation repose sur l'absence d'entraînement préalable du patient et la possibilité d'utiliser de nombreux stimulus différents. En revanche, il existe un risque d'habituation du sujet au stimulus inhabituel (161), de fatigue mentale (162, 163), et donc une diminution de l'efficacité de cette technique sur le moyen / long terme, rendant difficile son utilisation pour une surveillance continue et prolongée du confort respiratoire des patients ventilés artificiellement en réanimation.

Les potentiels évoqués visuels en régime permanent (PEVRP) représentent une autre technique de stimulation utilisée dans les BCI. Elle est basée sur la présentation de stimulus visuels répétitifs variant en fréquence (164). Le sujet, en regardant ce stimulus clignotant, va générer un potentiel évoqué visuel de fréquence correspondant à la fréquence de clignotement du stimulus visuel.

Pendant que le sujet fixe son attention sur le stimulus, l'activité électrique cérébrale au niveau de l'aire visuelle (cortex occipital) est enregistrée par EEG. Ce signal EEG fait l'objet d'une analyse spectrale au moyen d'une transformée de Fourier (165, 166). Cette analyse permet de déterminer la puissance du signal pour chacune des fréquences composant le spectre du signal EEG enregistré. Le résultat de cette analyse est représenté par une courbe appelée courbe de densité de puissance spectrale.

Dans le cas des PEVRP, lorsque le sujet focalise son attention et son regard sur un stimulus visuel répétitif de fréquence n , il est possible d'identifier, sur la courbe de densité de

puissance spectrale, un pic de puissance pour la fréquence fondamentale n ainsi que ses harmoniques[§] ($2n$, $3n$ etc...) (**Figure 16**).

L'intérêt de la technique des PEVRP réside dans la possibilité de présenter simultanément au sujet plusieurs stimulus sur un même écran. En effet, si chaque stimulus a une fréquence de clignotement propre, la technique des PEVRP permet de déterminer sur quel stimulus le sujet s'est focalisé en retrouvant sa fréquence propre lors de l'analyse de la courbe de densité de puissance spectrale. Ainsi, il peut être demandé au sujet de choisir spécifiquement un stimulus parmi ceux présentés à l'écran. Cette utilisation simultanée de plusieurs stimulus répétitifs permet d'utiliser les PEVRP dans une interface de communication de type BCI, par exemple en permettant au patient d'épeler un mot si les stimulus visuels présentés à l'écran sont les lettres de l'alphabet (167).

[§] Un signal périodique, comme la fréquence de clignotement d'un stimulus, peut être considéré comme un mélange de signaux sinusoïdes dont les fréquences respectives sont des multiples de la *fréquence fondamentale* (la plus basse). Ces fréquences multiples sont appelées *harmoniques*.

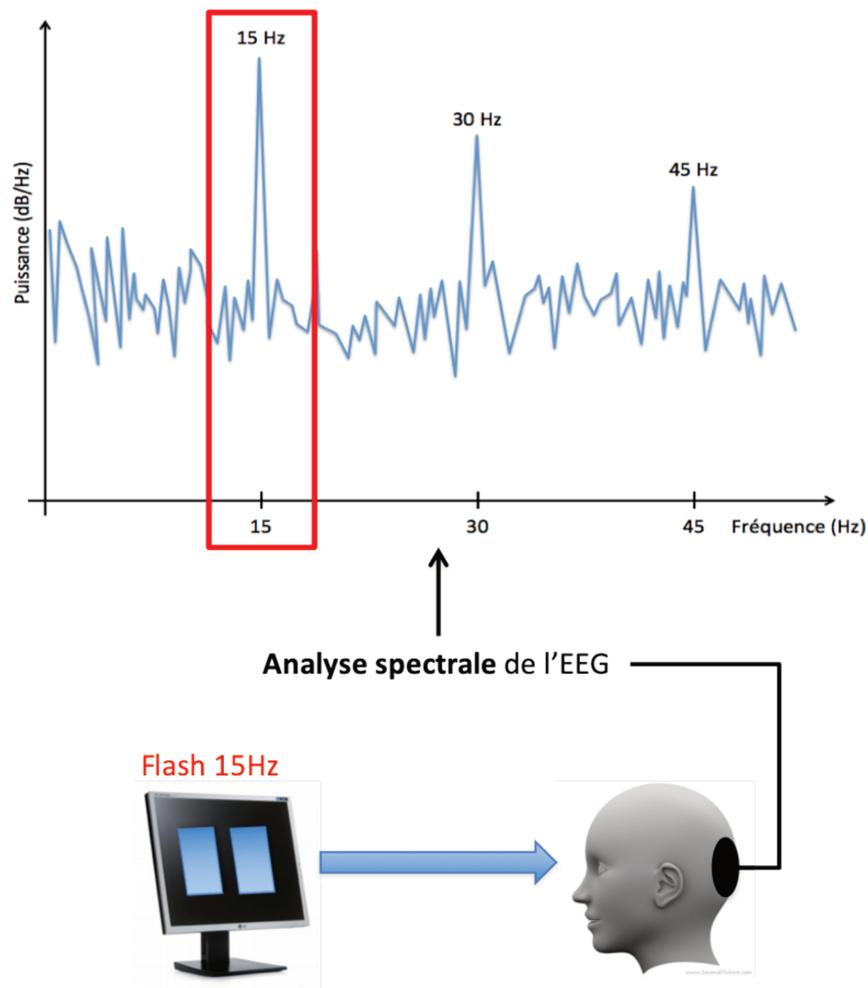


Figure 16 – Analyse du spectre EEG après utilisation d'un stimulus visuel répétitif à 15Hz. Présence d'un pic à 15Hz, signe de fixation de l'attention du sujet sur ce stimulus. Les pics à 30 et 45Hz représentent les harmoniques du stimulus à 15Hz.

Comme pour le potentiel endogène P300, la technique des PEVRP ne nécessite aucun entraînement préalable du sujet et permet également d'utiliser un grand nombre de stimulus différents. A l'inverse, les PEVRP ont l'avantage de ne pas exposer au risque d'habituation au stimulus rencontré avec le potentiel endogène P300, faisant ainsi de la technique des PEVRP la technique de choix pour développer une BCI de communication pour permettre aux patients ventilés artificiellement en réanimation d'auto-évaluer leur confort respiratoire de manière continue et prolongée.

4.2.3 Hypothèse de travail

La **deuxième hypothèse** formulée dans ce travail est la suivante : il est possible d'utiliser une BCI basée sur les SSVEP pour détecter et caractériser l'inconfort respiratoire des patients dyspnéiques sous ventilation mécanique en réanimation.

Dans cette BCI, des descripteurs de sensations respiratoires ou une échelle visuelle analogique pourraient être utilisés comme stimulus visuels répétitifs. En demandant au sujet de regarder et focaliser son attention sur le descripteur correspondant à sa sensation respiratoire, il serait possible, en générant des PEVRP, de détecter et de qualifier l'inconfort respiratoire sous ventilation mécanique, notamment en déclenchant une alarme permettant d'alerter les soignants afin de prendre en charge la dyspnée de ces patients (**Figure 17**).

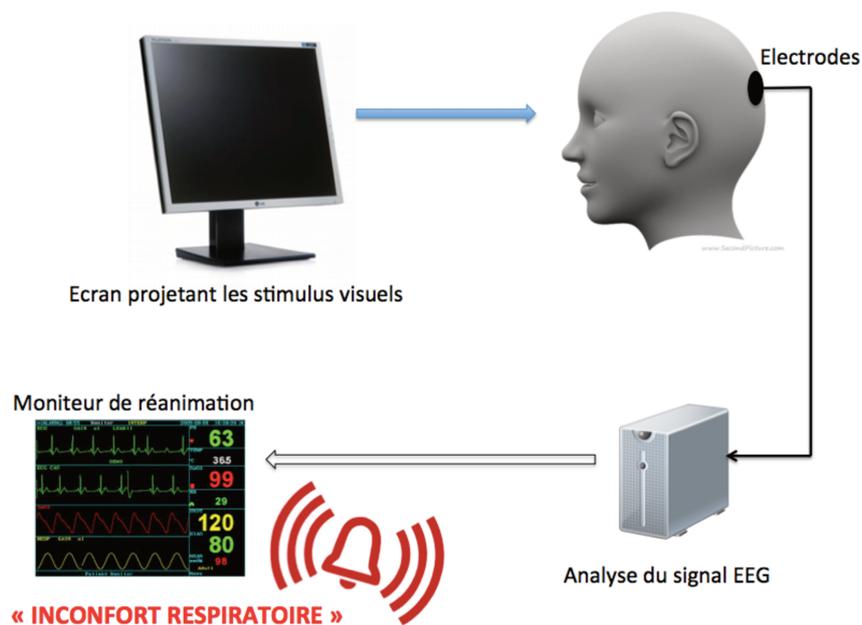


Figure 17 – Principe général d'une interface cerveau-ordinateur de détection de l'inconfort respiratoire sous ventilation mécanique basée sur les potentiels évoqués visuels en régime permanent.

Cette BCI pourrait être une BCI non invasive, réactive (analysant en continue la présence d), synchrone (utilisable lorsque le patient souhaite alerter les soignants) et dépendante (nécessite de la part du patient de focaliser son regard et son attention sur le stimulus correspondant à son niveau de confort respiratoire).

5 - OBJECTIFS

5.1 Étude DYSVENT

L'étude DYSVENT (DYSpnée et VENTilation mécanique) a été conduite afin de vérifier la première hypothèse : la capacité à détecter, via un BCI, la présence d'une ACLV chez des patients ventilés artificiellement en réanimation afin d'alerter les soignants sur une possible situation d'inconfort respiratoire.

L'objectif principal de l'étude DYSVENT était de montrer que l'incidence de l'ACLV chez les patients dyspnéiques sous ventilation mécanique en réanimation était proche de l'incidence de la dyspnée de type « effort inspiratoire excessif » retrouvée dans l'étude de Schmidt *et coll.*

L'objectif secondaire de l'étude DYSVENT était de montrer que chez les patients présentant une ACLV sous ventilation mécanique, l'optimisation des réglages du respirateur permettaient de la faire disparaître, concomitamment à la dyspnée.

5.2 Étude DYSPEV

L'étude DYSPEV (DYSpnée et Potentiels Evoqués Visuels) a été conduite afin de vérifier la deuxième hypothèse : la capacité d'une BCI basée sur les SSVEP à détecter et caractériser l'inconfort respiratoire des patients dyspnéiques sous ventilation mécanique en réanimation.

L'objectif principal de l'étude DYSPEV était de montrer qu'une BCI basée sur les PEVRP pouvait être utilisée pour détecter l'inconfort respiratoire.

Le deuxième objectif de l'étude DYSPEV était de montrer qu'une BCI basée sur les PEVRP pouvait être utilisée comme une échelle visuelle analogique.

Enfin, le troisième objectif de l'étude DYSPEV était de déterminer les meilleures fréquences à utiliser pour les stimulus visuels répétitifs afin de générer les PEVRP avec plus grande amplitude possible (et donc les plus facilement détectables par la BCI).

ETUDE DYSVENT

1 - RÉSUMÉ

Introduction

Près de la moitié des patients ventilés artificiellement en réanimation présentent un inconfort respiratoire. L'objectif de cette étude était de montrer que la détection EEG d'une ACLV permettrait de prédire la survenue d'un épisode d'inconfort respiratoire.

Matériel & Méthodes

L'EEG de patients de réanimation ventilés depuis plus de 24 heures et nécessitant une optimisation des réglages du respirateur du fait d'un inconfort respiratoire a été enregistré pendant 15 minutes à l'état basal, puis pendant 15 minutes après optimisation des réglages du respirateur (augmentation de l'aide inspiratoire jusqu'à 10 mL/kg de poids idéal théorique). Le confort respiratoire était évalué à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) et des scores RDOS et IC-RDOS. Le critère de jugement principal était la présence d'une ACLV sur les tracés EEG analysés en aveugle par trois experts.

Résultats

Quarante-sept patients ont été inclus. A l'état basal, ils présentaient un inconfort respiratoire dans respectivement 73% (EVA), 85% (IC-RDOS) et 89% (RDOS) des cas. A l'état basal, 38% des patients présentaient une ACLV contre 19% après optimisation des réglages du respirateur ($p < 10^{-4}$). L'optimisation de la ventilation a également permis d'améliorer la dyspnée. La valeur

prédictive positive du PPI pour identifier l'inconfort respiratoire était de 1,00 (IC₉₅ [0,87-1,00]) avec IC-RDOS et 0,96 (IC₉₅ [0,91-1,00]) avec RDOS tandis que la valeur prédictive négative était de 0,37 (IC₉₅ [0,25-0,50]) avec IC-RDOS et 0,31 (IC₉₅ [0,19-0,44]) avec RDOS.

Conclusion

La détection d'une ACLV ne permet d'identifier qu'une fraction des situations d'inconfort respiratoire chez les patients ventilés artificiellement en réanimation. Cette technique peut permettre d'évaluer l'efficacité de l'optimisation des réglages du respirateur.

2 - INTRODUCTION

Comme vu dans l'introduction, Schmidt *et coll.* ont montré que près de la moitié des patients ventilés artificiellement en réanimation pouvaient ressentir un inconfort respiratoire sous ventilation mécanique (1). Plus précisément, parmi ces patients dyspnéiques, 51% décrivaient leur inconfort comme un « effort inspiratoire excessif » (soit seul soit associé à une « soif d'air ») dont on sait qu'il peut être associé à l'apparition d'une activité corticale liée à la ventilation (ACLV) sur des signaux EEG (153, 155). D'où l'hypothèse formulée pour l'étude DYSVENT, à savoir la possibilité de détecter, à l'aide d'une BCI, la présence d'une ACLV chez des patients ventilés artificiellement en réanimation présentant un inconfort respiratoire de type « effort inspiratoire excessif » afin d'alerter les soignants sur une possible situation d'inconfort respiratoire.

L'objectif principal de l'étude DYSVENT était donc de montrer que l'incidence de l'ACLV chez des patients présentant un inconfort respiratoire sous ventilation mécanique en réanimation était semblable à l'incidence de 51% de la dyspnée de type « effort inspiratoire excessif » mise en évidence par Schmidt *et coll.* (**Figure 18**).

L'objectif secondaire était de montrer que l'optimisation des réglages du respirateur chez les patients dyspnéiques sous ventilation mécanique et présentant une ACLV permettait de faire disparaître cette dernière, tout en permettant de corriger leur inconfort respiratoire.

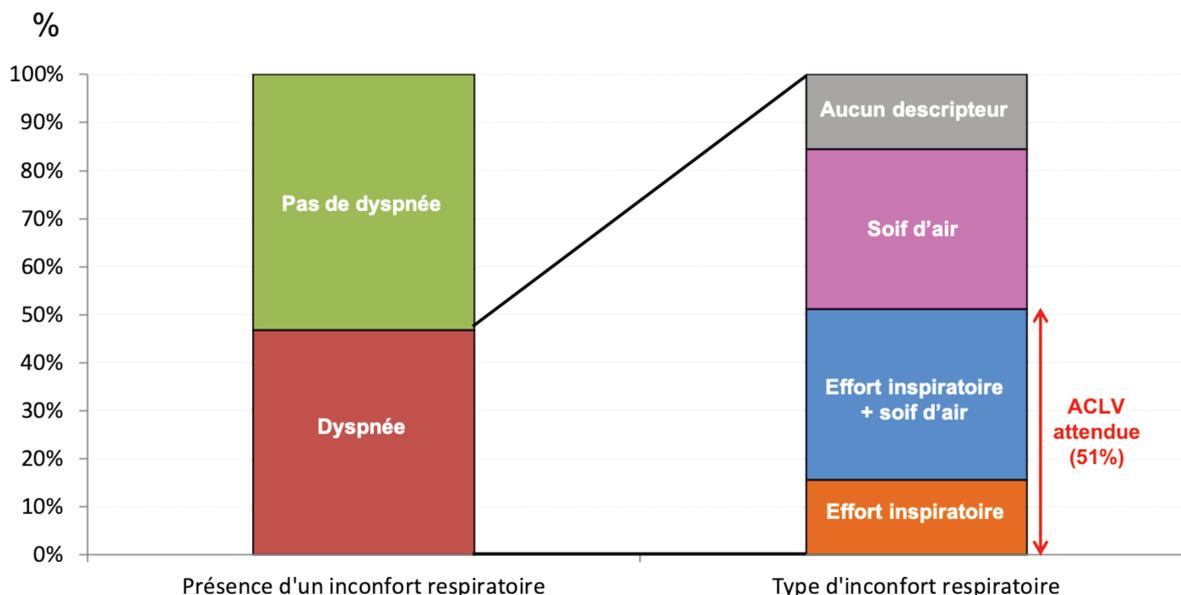


Figure 18 – Répartition des patients selon la présence ou non et le type d'inconfort respiratoire sous ventilation mécanique d'après l'étude de Schmidt *et coll.* (1)

3 - MATÉRIEL ET MÉTHODES

3.1 Considérations éthiques

Conformément aux dispositions légales en vigueur au moment de la préparation du protocole expérimental, cette étude rentrait dans le cadre dit « étude de soins courants ». Elle a par conséquent été déclarée auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ID-RCB n°2015-A00230-49) et a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile-de-France VI en date du 03 avril 2015 (avis n°21-15, cf. **Annexe 1**).

3.2 Lieu et population de l'étude

Cette étude s'est déroulée dans le service de Médecine Intensive et Réanimation au sein du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière entre janvier 2016 et février 2017. Les patients

bénéficiant d'une assistance ventilatoire depuis au moins 24 heures, et chez qui les cliniciens souhaitaient optimiser la ventilation mécanique pour suspicion d'inconfort respiratoire, ont été inclus. Ne pouvaient être inclus les patients porteurs d'une atteinte neurologique centrale pouvant modifier l'analyse électro-encéphalographique (épilepsie, lésion cérébrale, encéphalopathie), les mineurs, les femmes enceintes, ou les patients considérés comme personnes vulnérables au sens des articles L.1121-5 à L11.211-5 et L1122-12 du code de la Santé Publique.

3.3 Données recueillies et signaux enregistrés

3.3.1 Recueil des données

Pour chaque patient inclus, et après anonymisation, les données démographiques recueillies rassemblaient : le poids (kg), la taille (cm), le sexe, l'âge (années), les antécédents médicaux, la durée d'hospitalisation en réanimation au moment de l'inclusion (jours), la durée de ventilation mécanique au moment de l'inclusion (jours), l'indication de la ventilation mécanique, les traitements médicamenteux en cours, et notamment les médicaments sédatifs, les paramètres du respirateur. Les scores pronostiques de réanimation « *Simplified Acute Physiology Score II* » (SAPS II) (168) et « *Sequential Organ Failure Assessment* » (SOFA) (169) ont été calculés.

Des variables de surveillance de réanimation, enregistrées en continu dans le cadre de la prise en charge habituelle de ces patients, ont également été colligées : l'état hémodynamique (pression artérielle [PA] en millimètres de mercure [mmHg] et la fréquence

cardiaque [FC] en pulsations par minute [min^{-1}]), l'état respiratoire (fréquence respiratoire [FR] en cycles par minute [min^{-1}] et la saturation pulsée en oxygène [SpO_2]). Si, et seulement si, un monitoring continu de la pression artérielle sanglante par cathéter était disponible, une gazométrie artérielle était prélevée pour déterminer le pH, la pression partielle artérielle en oxygène (PaO_2), la pression partielle artérielle en dioxyde de carbone (PaCO_2) corrigée pour la température du patient, la saturation artérielle en oxygène (SaO_2). Le niveau d'éveil des patients était évalué à l'aide de l'échelle « *Richmond Agitation-Sedation Scale* » (RASS) (170).

3.3.2 Évaluation du confort respiratoire

Lorsque leur état leur permettait (niveau d'éveil et d'attention, compréhension de la consigne, absence de barrière de la langue), le confort respiratoire des patients était évalué par une échelle visuelle analogique (EVA). Cette dernière, présentée au patient horizontalement, comportait deux faces : une face « patient » représentant à gauche l'absence d'inconfort respiratoire et à droite l'inconfort respiratoire maximal et une face « soignant », graduée de 0 à 100 millimètres (**Figure 19**). La majorité des patients présentant des troubles neuromusculaires liés à leur hospitalisation prolongée en réanimation (appelée « neuromyopathie de réanimation » (171)), le curseur de l'EVA (placée face au patient) était déplacé par le soignant et le patient signalait la bon positionnement du curseur par un signe de tête ou un clignement des yeux. Le curseur était placé initialement à la gauche de l'EVA (« pas d'inconfort respiratoire ») puis déplacée lentement vers la droite. Trois valeurs d'EVA étaient mesurées et moyennées à l'issue des 15 minutes d'enregistrement EEG.

Pour l'ensemble des patients, les scores « Respiratory Distress Observation Scales » (RDOS) (81, 108) et « Intensive Care – RDOS » (IC-RDOS) (83) ont été calculés.

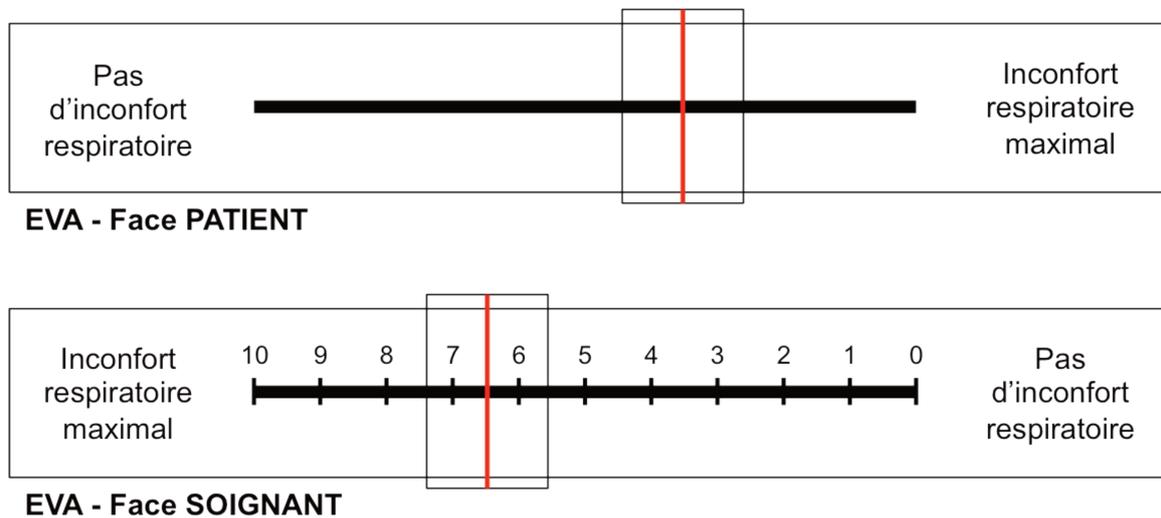


Figure 19 – Échelle visuelle analogique (EVA) utilisée pour évaluer la dyspnée.

3.3.3 Signaux enregistrés

3.3.3.1 Signaux respiratoires

Le débit aux voies aériennes (exprimé en $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$) était mesuré au moyen d'un pneumotachographe (Flow Sensor 279331, Hamilton Medical AG, Rhazuns, Suisse) placé à l'extrémité distale du circuit respiratoire et connecté à un capteur de pression différentielle. La pression aux voies aériennes (exprimée en centimètres d'eau [cmH_2O]) était également mesurée à l'extrémité distale du circuit respiratoire, à l'aide d'un tuyau non compliant connecté à un capteur de pression différentielle Validyne® linéaire de 0 à 150 cmH_2O (DP15-32, Validyne, Northridge, CA, USA). La pression partielle en CO_2 en fin d'expiration (EtCO_2 , exprimée en mmHg) était mesurée à l'aide d'un capnographe *sidestream* Nellcor N-85™ (Tyco Healthcare Group, Pleasanton, CA, USA).

Ces signaux respiratoires ont été amplifiés avant d'être numérisés à une fréquence d'échantillonnage de 400 Hz (PowerLab®, AD Instruments, Hastings, UK) puis stockés sous forme de fichier informatique (LabChart v7, AD Instruments, Castle Hill, Australia) pour analyse ultérieure.

3.3.3.2 *Signaux électroencéphalographiques*

L'activité corticale a été recueillie au moyen d'un système d'analyse électroencéphalographique Acticap® (Acticap BrainProducts Allemagne) muni de 34 électrodes de contact disposées selon le système international 10-20 (172) (**Figure 20**). Le casque EEG était placé sur le crâne des patients et un gel conducteur à base d'eau était déposé au niveau des électrodes afin d'améliorer l'impédance. Cette dernière était contrôlée tout le long de l'expérience et maintenue en-dessus de 5 kΩ.

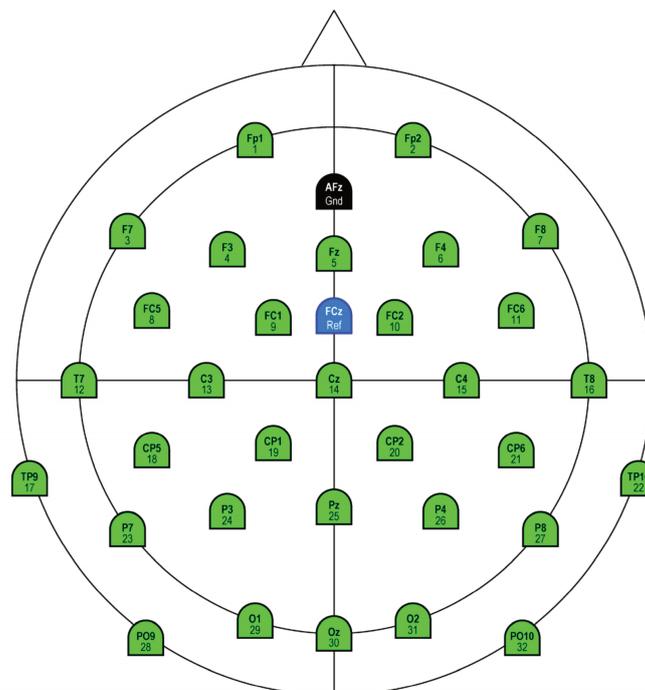


Figure 20 – Répartition des électrodes EEG selon le système 10-20.

L'acquisition des données EEG a été réalisée à l'aide d'un amplificateur 32 canaux (BrainAmp MR, BrainProducts, Allemagne). Les signaux étaient amplifiés et numérisés à 256 Hz avec une résolution verticale de 16 bits dans la plage des $\pm 3,2$ mV, à l'aide du logiciel BrainVision (BrainProducts, Allemagne). Chaque inspiration était marquée dans le tracé EEG à l'aide d'une impulsion électrique de type TTL (« *Transistor-Transistor Logic* ») envoyée depuis l'enregistreur PowerLab® en réponse à la détection de l'inspiration sur le tracé de débit aux voies aériennes : l'inspiration était définie par le franchissement de la ligne de débit nul par un signal ascendant. Le signal de pression aux voies aériennes était parallèlement dérivé depuis le capteur Validyne® et enregistré dans un canal accessoire de l'EEG afin de vérifier (et d'éventuellement corriger) le marquage des inspirations lors de l'analyse *a posteriori* des signaux EEG.

3.3.3.3 Signaux électromyographiques

L'activité électromyographique (EMG) des muscles parasternaux et de l'*alae nasi* a été enregistrée à l'aide d'électrodes de surface auto-collantes. L'impédance était maintenue inférieure à 2k Ω . Le signal était amplifié puis échantillonné à une fréquence de 2 kHz et filtré entre 40 et 500 Hz (PowerLab, AD Instruments, Hastings, UK).

3.4 Procédure expérimentale

Après inclusion du patient, la procédure expérimentale se déroulait en deux étapes expérimentales successives :

- État basal
- Phase d'optimisation des réglages du respirateur : augmentation de l'aide inspiratoire jusqu'à amélioration clinique du confort respiratoire (avec un volume courant ne dépassant pas 10 mL/kg de poids idéal théorique).

Lors de chacune de ces étapes, l'ensemble des variables précédemment détaillées ont été enregistrées ou colligées. L'activité corticale était enregistrée par EEG, initialement à l'état basal puis 5 minutes après la phase d'optimisation des réglages du respirateur. Chacun de ces deux enregistrements EEG durait 15 minutes. Le confort respiratoire des patients était évalué, à l'issue de chaque enregistrement EEG, par l'EVA (lorsqu'elle était réalisable) et par les scores RDOS et IC-RDOS. La procédure expérimentale est rappelée dans la figure 20 (**Figure 21**).

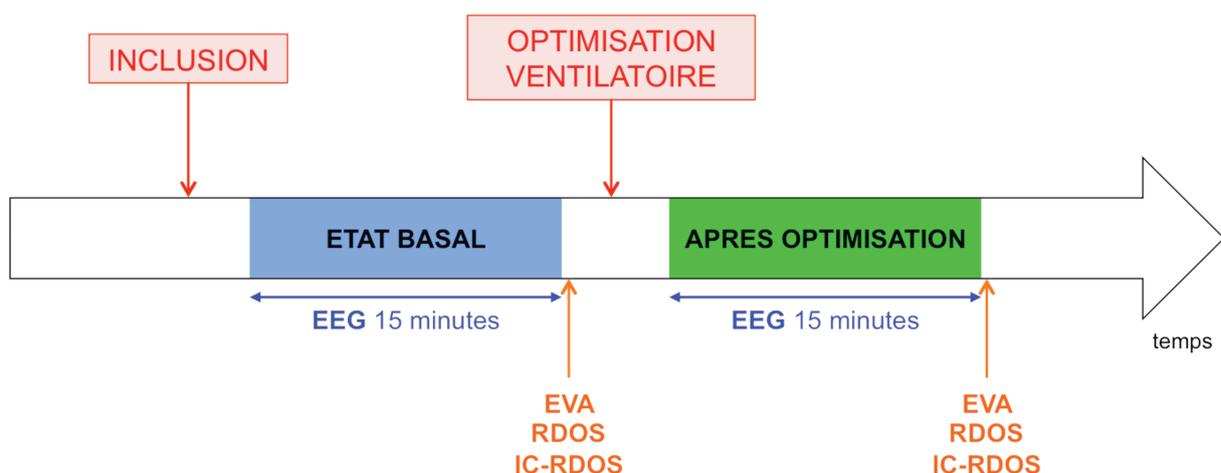


Figure 21 – Procédure expérimentale de l'étude DYSVENT.
(EEG : électroencéphalogramme ; EVA : échelle visuelle analogique ; RDOS : Respiratory Distress Observation Scale ; IC-RDOS : Intensive Care RDOS)

3.5 Analyse des signaux

3.5.1 Analyse des signaux respiratoires et électromyographiques

Les signaux respiratoires et EMG ont été analysés à l'aide du plug-in « Peak Analysis » du logiciel LabChart® v7 (AD Instruments, Castle Hill, Australia). Le volume courant (V_t exprimé en mL) a été calculé cycle à cycle par l'intégrale du débit par rapport au temps. La pression inspiratoire aux voies aériennes (P_{AW} exprimée en cmH_2O), l' EtCO_2 ont été mesurées cycle à cycle. La FR était mesurée comme l'inverse du temps entre 2 inspirations (T_{tot}). Ces différentes valeurs ont ensuite été moyennées pour chaque étape expérimentale.

La quantification de l'intensité de l'activation musculaire inspiratoire pour chaque cycle respiratoire a été déterminée par le calcul de l'aire sous la courbe (AUC) du signal EEG moyenné (technique RMS « Root-Mean-Square ») (173) pour muscles parasternaux et les muscles de l'*alae nasi*. Les valeurs des aires sous la courbe RMS pour chaque inspiration ont ensuite été moyennées pour chaque étape expérimentale.

3.5.2 Analyse des signaux électroencéphalographiques

Les tracés EEG ont été analysés à l'aide du logiciel BrainAnalyzer v2.0 (BrainProducts, Allemagne) selon la méthodologie précédemment décrite par Raux *et coll.*(174).

Lors de la première étape, les marqueurs inspiratoires placés automatiquement lors de l'enregistrement EEG ont été vérifiés et éventuellement remplacés manuellement cycle à cycle à l'aide du tracé de pression aux voies aériennes afin de marquer avec précision le début de

l'inspiration du patient. Il existe sous ventilation assistée un décalage entre le début de l'inspiration du patient et le début de la pressurisation des voies aériennes par le respirateur, ce décalage étant proportionnel à la sensibilité de déclenchement du respirateur. Ainsi, l'inspiration du patient n'est identifiable que sur le tracé de pression, et prend la forme d'une dépression précédant la pressurisation par le respirateur (**Figure 22**).

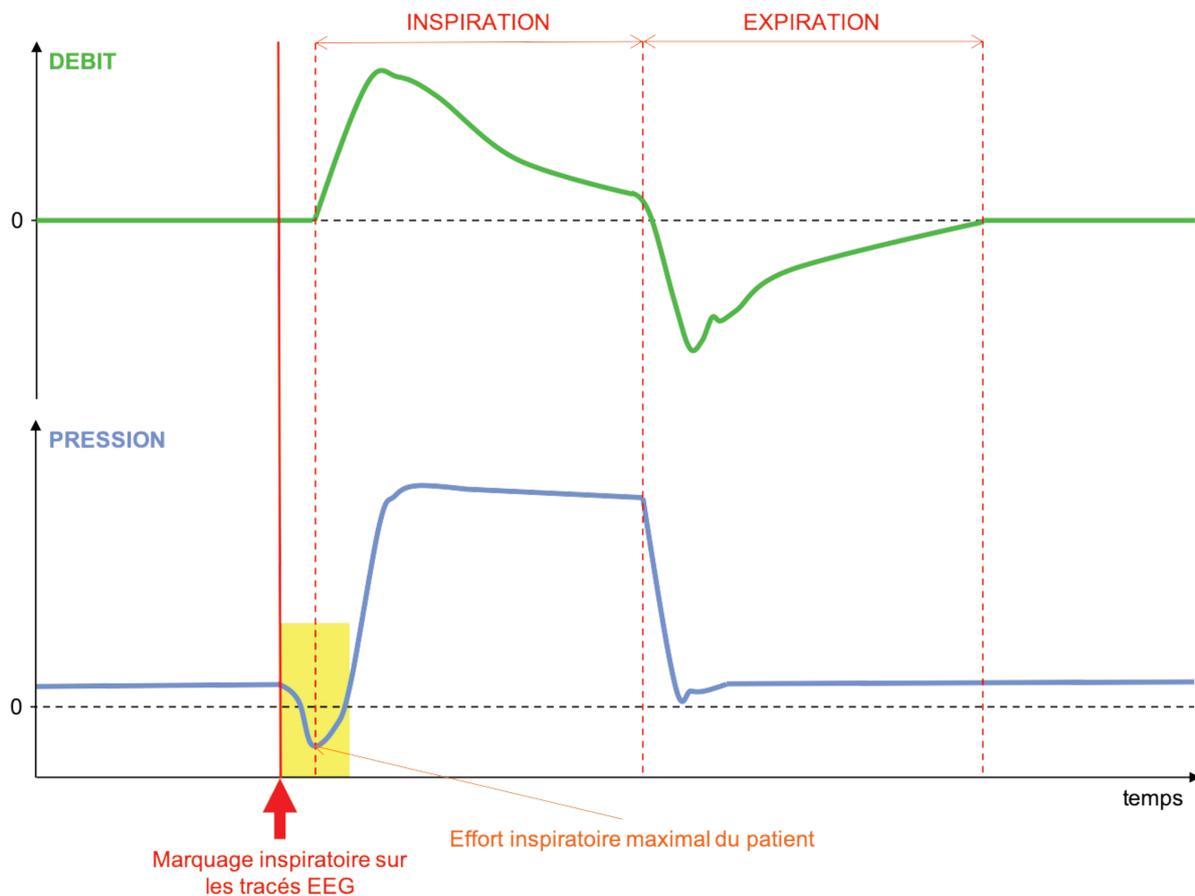


Figure 22 – Tracés de débit et de pression issus d'un ventilateur en mode « ventilation spontanée avec aide inspiratoire ». Le début de l'inspiration du patient est décalé par rapport à la pressurisation des voies aériennes par le respirateur.

Lors de la deuxième étape, le signal EEG a été re-référencé en utilisant les électrode TP9 et TP10 placées au niveau des mastoïdes (**Figure 20**) puis filtré dans la bande 0,05 Hz – 500 Hz en supprimant les artéfacts électromagnétiques de la bande des 50 Hz.

Lors de la troisième étape, les tracés EEG ont été segmentés à partir des marqueurs inspiratoires placés lors de la première étape. Chaque segment débutait 2500 millisecondes (ms) avant l'inspiration et finissait 1000 ms après l'inspiration (**Figure 23**). Les segments EEG ainsi obtenus ont ensuite été analysés afin de rejeter les segments comportant des artefacts tels que le clignement des yeux, les mouvements oculaires, les artefacts musculaires ou d'électrode.

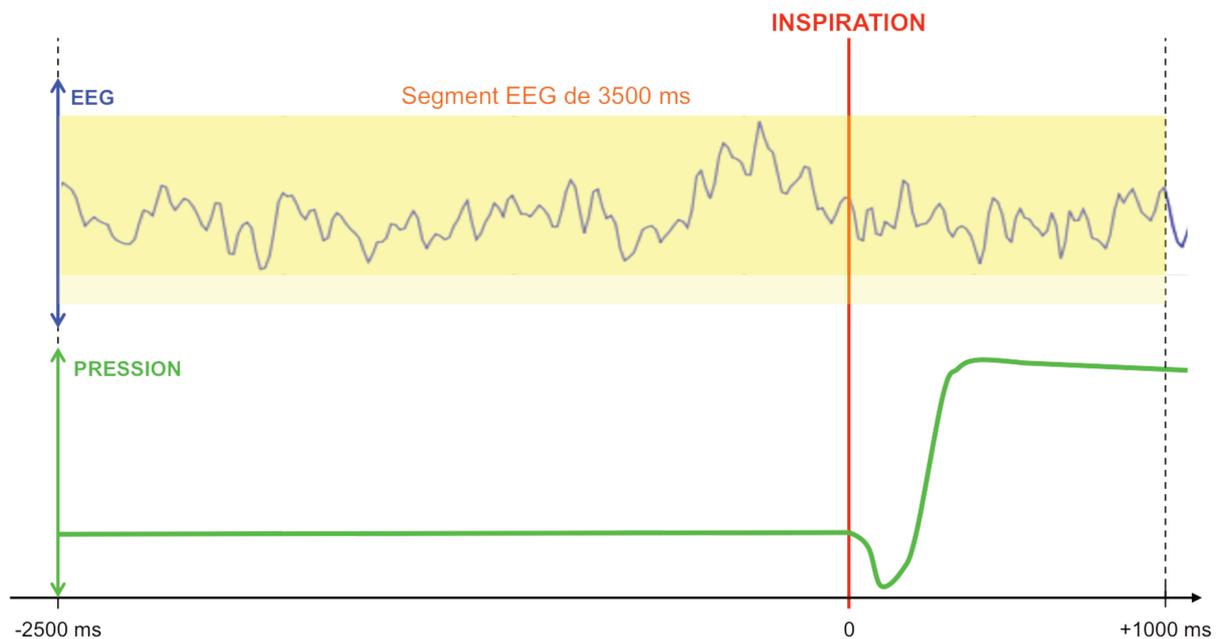


Figure 23 – Segmentation des tracés EEG en fonction de l'inspiration. Chaque segment EEG mesure 3500 millisecondes (ms) et débute 2500 ms avant le début de l'inspiration et fini 1000 ms après celle-ci.

Lors de la quatrième et dernière étape, les segments EEG ont été moyennés pour obtenir un seul segment EEG moyenné pour chaque étape expérimentale. Ces segments ont ensuite été soumis à l'analyse de trois experts. A la lecture en aveugle des tracés, les experts pouvaient conclure à la présence de PPI, à l'absence de PPI ou à l'impossibilité de conclure (tracés jugés « incertains »).

3.6 Analyse statistique

Le critère de jugement principal était la présence d'une ACLV définie comme l'identification par les experts d'un PPI sur les segments EEG. L'agrément entre les experts a été évalué à l'aide du test κ de Fleiss.

Afin de montrer que la proportion de patients ayant une ACLV n'était pas différente de la proportion de patients ayant présenté une dyspnée de type « effort inspiratoire excessif » dans l'étude de Schmdit *et coll.*, un test d'équivalence ou un test de non infériorité est indiqué. Dans les deux cas, le nombre de sujets nécessaire était très supérieur au nombre de sujets inclus dans l'étude de Schmidt ($n = 1081$ pour un test d'équivalence avec un seuil à 10% et $n = 1299$ pour un test de non infériorité avec un seuil à 10%). Par conséquent un tel test n'a pu être réalisé sur l'effectif par manque de puissance.

Les proportions (variables qualitatives) ont été exprimées en pourcentage et comparées entre elles à l'aide du test du χ^2 (Chi-2) ou à l'aide du test de McNemar lorsqu'elles étaient appariées. Les variables continues ont été exprimées par leur médiane et leurs interquartiles à 25% et 75% (IQR). Elles ont été comparées entre elles à l'aide du test de Wilcoxon lorsqu'elles étaient appariées, ou à l'aide du test de Mann-Whitney dans le cas inverse. Une corrélation de Spearman a été calculée pour comparer les méthodes d'évaluation du confort respiratoire (EVA, IC-RDOS et RDOS). La variation (en pourcentage) de l'AUC RMS entre l'état basal et après optimisation ventilatoire a été analysée à l'aide d'un test t sur échantillon unique (pour une valeur test de 0%).

Les résultats de l'évaluation des tracés EEG par les experts ont été analysés comme une échelle de Likert (« Absence de PPI », « Incertain », « Présence d'un PPI ») et les proportions ont été comparées à l'aide d'un test des signes.

Pour chaque méthode d'évaluation du confort respiratoire (EVA, IC-RDOS, RDOS), la performance de la détection d'une ACLV pour prédire un inconfort respiratoire a été déterminée à l'aide de la sensibilité (Se), de la spécificité (Spe), des valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) et du rapport de vraisemblance (RV), pour les seuils communément admis dans la littérature pour définir l'inconfort respiratoire (EVA \geq 40 mm, IC-RDOS \geq 2,4 et RDOS \geq 3) (79, 83, 108).

Les résultats des tests étaient considérés comme statistiquement significatifs lorsque la probabilité de commettre une erreur de type I (risque alpha) était inférieure à 5% ($p < 0,05$). Les analyses statistiques ont été conduites à l'aide du logiciel Prism[®] 7 (GraphPad Software Inc., CA, USA) et du logiciel SPSS Statistics[®] 20 (IBM Analytics, IBM, NY, USA).

4 - RÉSULTATS

4.1 Données démographiques

Dans cette étude, 47 patients ont été inclus. Les principales caractéristiques démographiques sont exposées dans le **Tableau 2**.

Sexe masculin	36/47 (77%)
Age (années)	65 [59-77]
Poids (kg)	80 [69-93]
Taille (m)	1,72 [1,65-1,75]
IMC (kg/m²)	26,7 [23,5-31,2]
Durée d'hospitalisation (jours)	7 [4-10]
SAPS II à l'inclusion	56 [36-65]
SOFA à l'inclusion	6 [3-8]
Durée de ventilation mécanique (jours)	6 [3-9]
<i>Indication de la ventilation mécanique</i>	
Défaillance respiratoire	29/47 (62%)
Défaillance hémodynamique	11/47 (23%)
Défaillance neurologique	6/47 (13%)
Autre indication	1/47 (2%)

Tableau 2 – Données démographiques des 47 patients inclus. (IMC : indice de masse corporelle)

Près de 81% des patients (38/47) n'avaient pas de sédation au moment de l'inclusion. Deux patients étaient sous propofol, 6 patients étaient sous sufentanil et 1 patient était sous propofol et sufentanil. Leur niveau d'éveil évalué par l'échelle RASS est rappelé dans le **Tableau 3** : près de la moitié des patients étaient éveillés et calmes lors de l'inclusion.

	Etat basal	Après optimisation
-5 : Inéveillable	0	0
-4 : Sédation profonde	3/47 (3%)	4/7 (9%)
-3 : Sédation moyenne	3/47 (3%)	3/47 (9%)
-2 : Sédation légère	3/47 (3%)	3/47 (3%)
-1 : Assoupi	4/47 (9%)	8/47 (17%)
0 : Eveillé et calme	23/47 (49%)	26/47 (55%)
+1 : Anxieux	8/47 (17%)	3/47 (6%)
+2 : Agité	2/47 (4%)	0
+3 : Très agité	1/47 (2%)	0
+4 : Agressif	0	0

Tableau 3 – Répartition des patients selon leur score RASS à l'état basal et après optimisation. (La plage acceptable pour les cliniciens correspond aux classes sur fond vert)

4.2 Réglages de la ventilation mécanique

Conformément au protocole expérimental, le niveau d'aide inspiratoire a été augmenté pendant la phase d'optimisation respiratoire, passant de 7 cmH₂O [6-8] à 14 cmH₂O [12-16] ($p < 10^{-4}$ après test de Wilcoxon). Cette augmentation est restée dans les limites de sécurité admises dans la littérature ($V_t < 10$ mL/kg de poids idéal) avec à l'état basal un V_t à 7,4 mL/kg de poids idéal [5,8-8,5], augmenté à 8,6 mL/kg de poids idéal [7,0-10,1] après majoration du niveau d'aide inspiratoire ($p < 10^{-4}$ après test de Wilcoxon). Cette augmentation du volume courant a entraîné une augmentation de la ventilation (10,7 L/min [9,2-12,4] à l'état basal *versus* 11,4 L/min [9,5-13,2] après optimisation ; $p < 0,01$ après test de Wilcoxon) et une diminution de la FR (28 min⁻¹ [23-34] à l'état basal *versus* 25 min⁻¹ [20-32] après optimisation ; $p < 10^{-4}$ après test de Wilcoxon) (**Figure 24**).

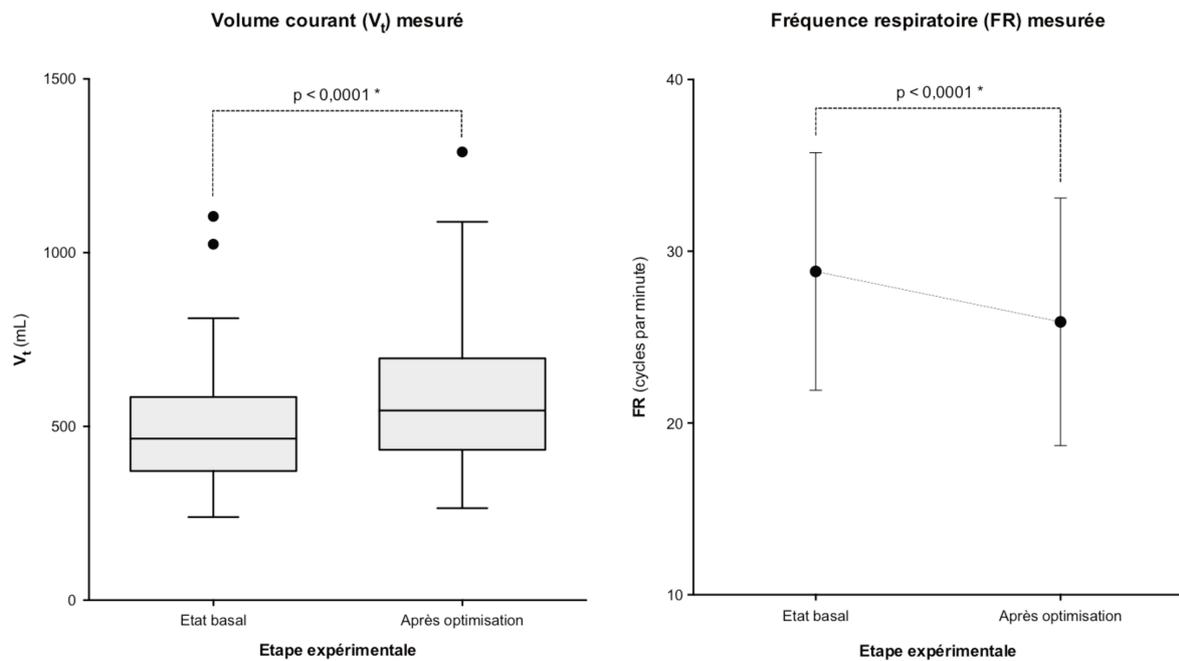


Figure 24 – Evolution du volume courant (V_t) et de la fréquence respiratoire (FR) entre l'état basal et après optimisation ventilatoire. (* après test de Wilcoxon).

4.3 Données cliniques

4.3.1 Données de surveillance médicale

Les pressions artérielles systolique (PAS) et diastolique (PAD) diminuaient significativement après optimisation respiratoire (respectivement $p < 10^{-4}$ après pour la PAS et $p < 0,01$ pour la PAD après test de Wilcoxon). Il n'existait pas de variation significative de la fréquence cardiaque ($p = 0,97$ après test de Wilcoxon) ni de la SpO_2 ($p = 0,82$ après test de Wilcoxon) après optimisation des réglages du respirateur (**Figure 25**).

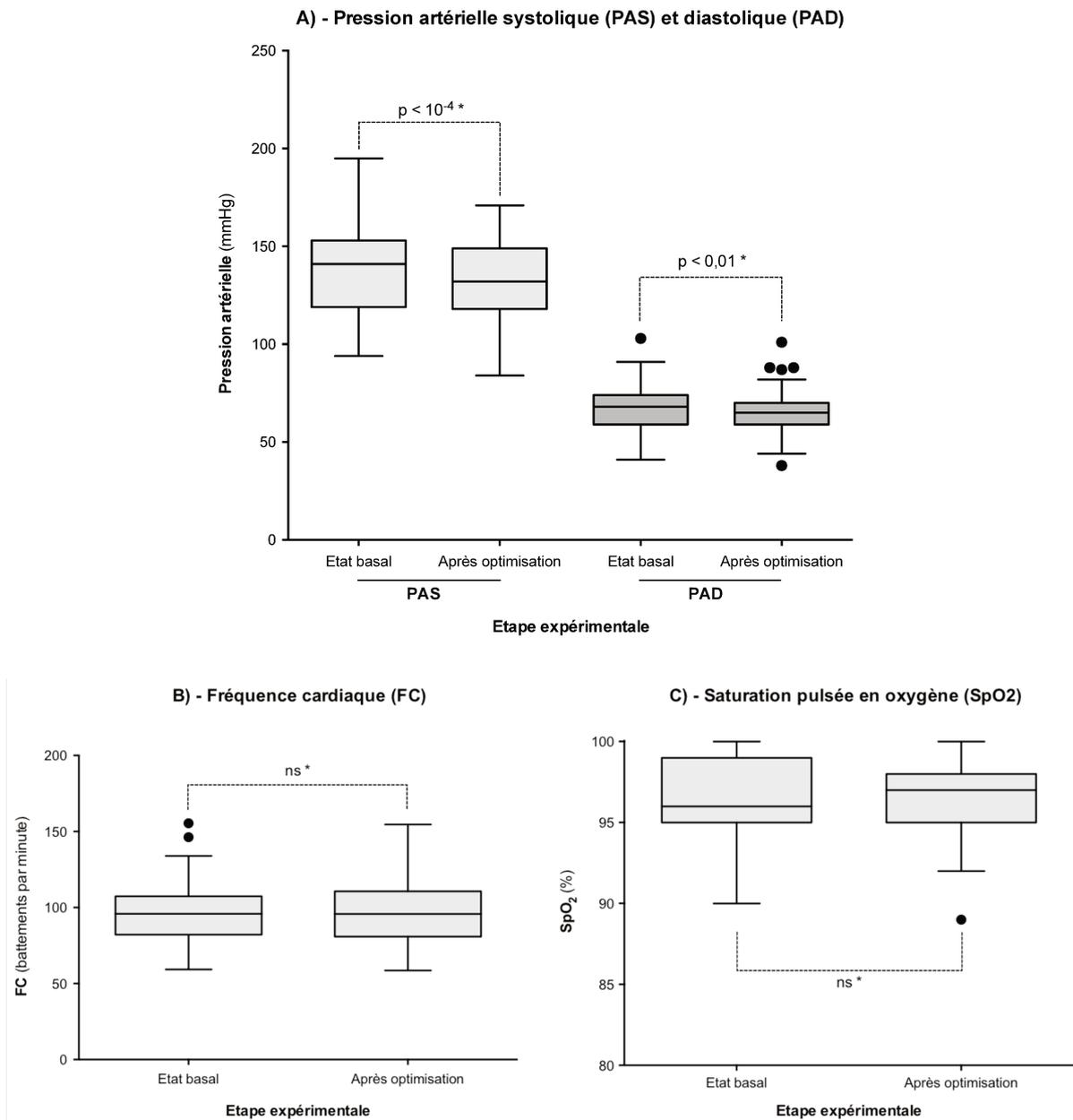


Figure 25 – Variation de la pression artérielle (A), de la fréquence cardiaque (B) et de la SpO₂ (C) au cours des étapes expérimentales (* : après test de Wilcoxon).

Durant l'étude, 28 patients ont eu une gazométrie artérielle. La PaCO₂ et l'EtCO₂ diminuaient significativement entre les conditions ($p < 10^{-4}$ après test de Wilcoxon dans les deux cas) et le pH augmentait également significativement ($p < 10^{-4}$ après test de Wilcoxon) (Figure 26).

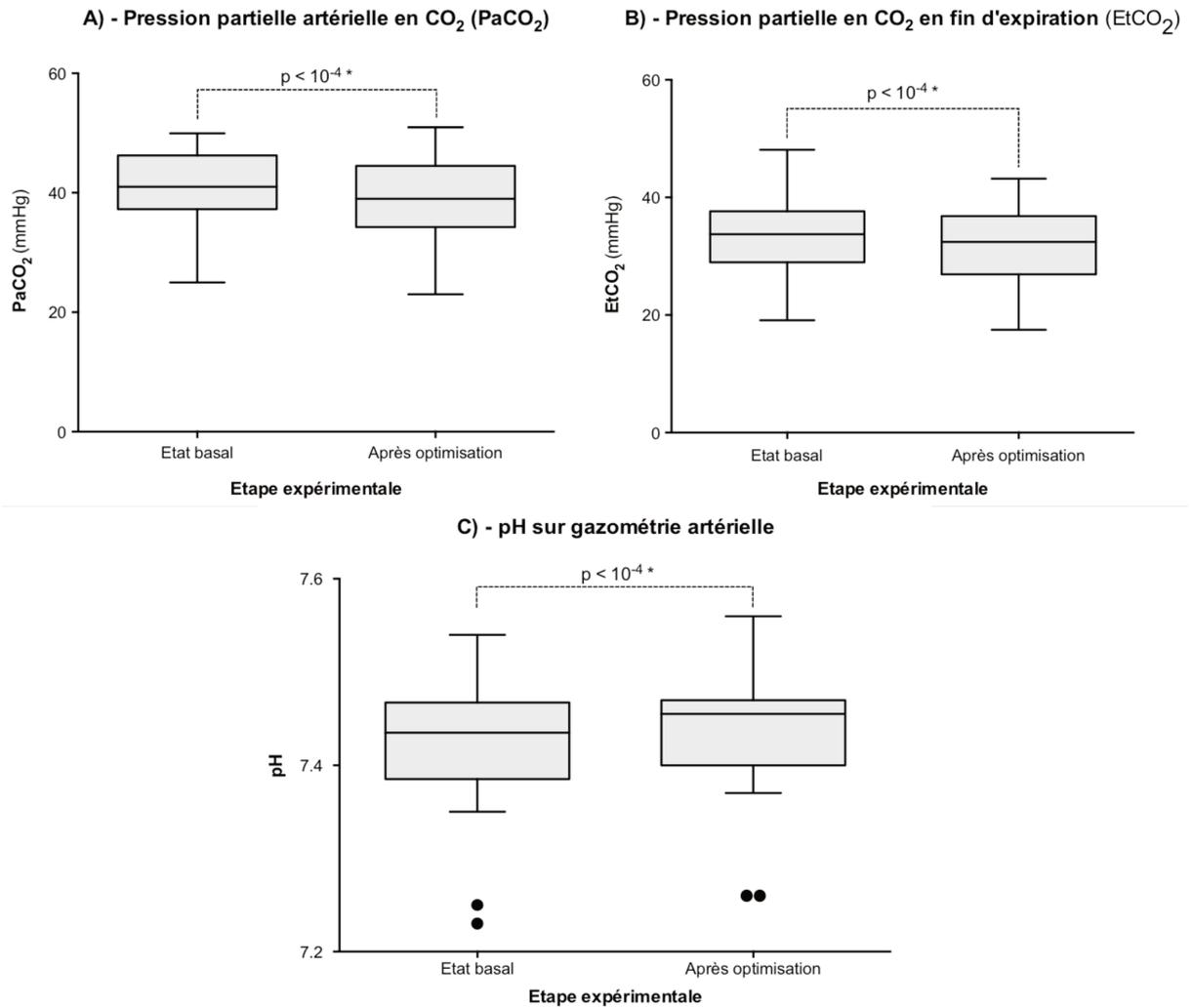


Figure 26 – Variation de la PaCO₂ (A), de l'EtCO₂ (B) et du pH (C) après optimisation des réglages du respirateur. (* : après test de Wilcoxon).

Il n'y avait pas de variation significative de la PaO₂ ou de la SaO₂ entre l'état basal et après optimisation ventilatoire (respectivement $p = 0,85$ et $p = 0,10$ après test de Wilcoxon).

Dans tous les cas, les variations des variables physiologiques (cliniques et gazométriques) après optimisation respiratoire sont restées dans une gamme physiologique.

4.3.2 Données électromyographiques

L'analyse des signaux EMG a montré qu'il n'y avait pas de variation significative de l'intensité de l'activité musculaire des muscles parasternaux entre l'état basal et après optimisation (+11% ; IC₉₅ [-1% ; +23%] ; p = 0,07 après test t sur échantillon unique) tandis que l'activité des muscles de l'*alae nasi* diminuait significativement après optimisation respiratoire (-35% ; IC₉₅ [-45% ; -26%] ; p < 10⁻⁴ après test t sur échantillon unique).

4.4 Évaluation du confort respiratoire

Moins de la moitié des patients (22 sur les 47 inclus) ont été capables d'évaluer leur dyspnée à l'aide de l'EVA. Parmi les patients incapables d'utiliser l'EVA, 30% présentaient une barrière de la langue et 85% avaient un RASS différent de 0 (dont 77% avaient un RASS inférieur à 0, signe d'une sédation légère à profonde). A l'état basal, les patients étaient globalement inconfortables sur le plan respiratoire avec une EVA médiane à 63 mm [38-72], un score RDOS à 7 [4-9] et un score IC-RDOS à 4,9 [4,3-6,5]. La proportion de patients présentant un inconfort respiratoire durant chacune des étapes expérimentales est présentée dans le **Tableau 4**.

	Etat basal	Après optimisation	p *
EVA ≥ 40 mm	16/22 (73%)	11/22 (50%)	0,33
RDOS ≥ 3	40/47 (85%)	25/47 (53%)	< 0,01
IC-RDOS ≥ 2,4	42/47 (89%)	34/47 (72%)	< 0,01

Tableau 4 – Evolution de la proportion de patients présentant un inconfort respiratoire selon la méthode d'évaluation utilisée. (* : après test de McNemar ; ns : non significatif)

Globalement, l'optimisation des réglages du respirateur a permis une diminution significative des scores d'inconfort respiratoire (**Figure 27**).

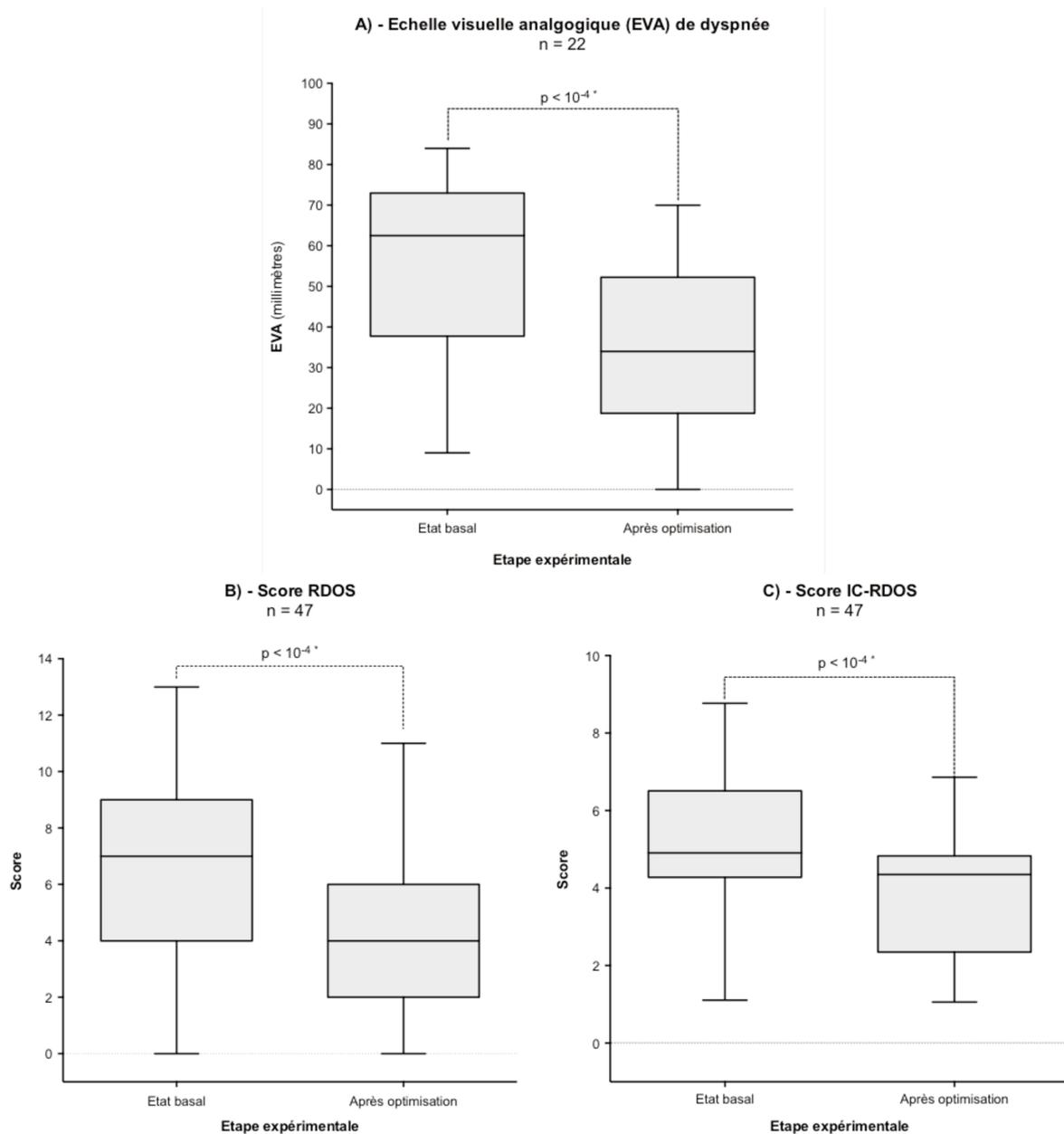


Figure 27 – Évaluation du confort respiratoire des patients à l'état basal et après optimisation avec l'EVA (A), le score RDOS (B) et le score IC-RDOS (C). (* après test de Wilcoxon)

Que ce soit à l'état basal ou après optimisation ventilatoire, les corrélations EVA/RDOS et EVA/IC-RDOS étaient faibles (**Tableau 5**). La corrélation RDOS / IC-RDOS n'a pas été testée

de par la grande similitude des items évalués par ces deux scores (le IC-RDOS étant dérivé du RDOS).

	Etat basal			Après optimisation		
	r	IC ₉₅	p	r	IC ₉₅	p
EVA / RDOS	0,25	[-0,20 ; 0,62]	0,26	0,31	[-0,14 ; 0,65]	0,16
EVA / IC-RDOS	0,51	[0,10 ; 0,77]	0,02	0,39	[-0,05 ; 0,70]	0,07

Tableau 5 – Corrélation entre les différentes méthodes d'évaluation de l'inconfort respiratoire selon l'étape expérimentale. (Corrélation de Spearman).

4.5 Données électroencéphalographiques

Une ACLV (définie par la présence d'un PPI) a été mise en évidence chez 18 patients à l'état basal (38%) (**Figure 28**). Un exemple de tracé EEG avec ACLV est montré sur la figure 29 (**Figure 29**).

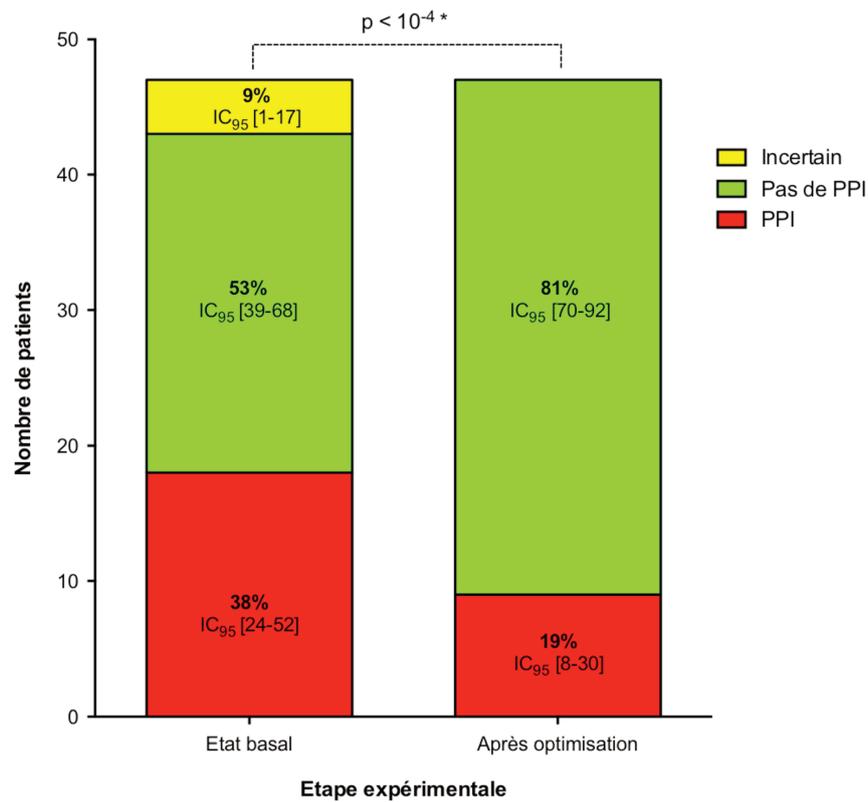


Figure 28 – Proportion de patients dont les tracés EEG ont mis en évidence la présence ou non de potentiels pré-inspiratoires (PPI) ou dont l’analyse est incertaine. (* après test des signes)

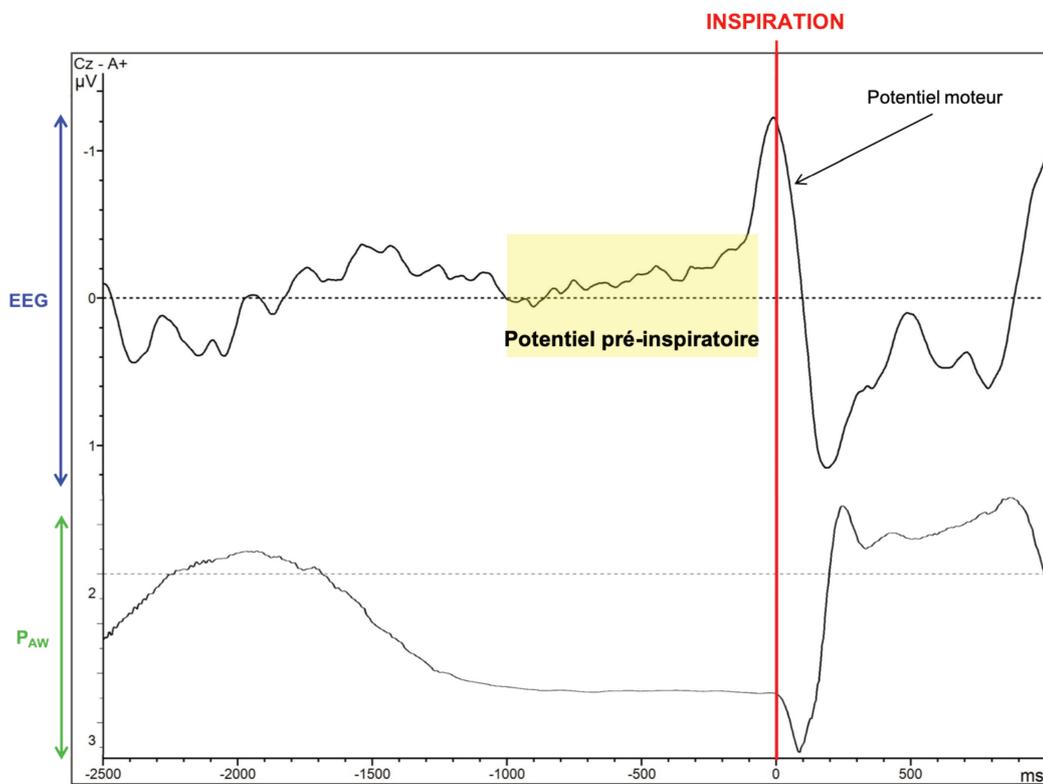


Figure 29 – Exemple d’une activité corticale liée à la ventilation mise en évidence au niveau de l’électrode Cz chez un patient présentant un inconfort respiratoire à l’état basal. (EEG : électroencéphalogramme ; P_{AW} : pression aux voies aériennes)

La proportion de patient ayant une ACLV à l'état basal (38%) n'était pas différente de la proportion de 51% attendue d'après l'étude de Schmidt *et coll.* (1) ($p = 0,29$ avec un risque β à 0,57) (**Figure 30**). Il n'y a pas eu d'apparition d'une ACLV après optimisation ventilatoire chez les patients n'ayant pas de PPI à l'état basal (**Figure 31**). Après optimisation ventilatoire, la proportion de patients ayant une ACLV diminuait à 19%, avec une répartition des effectifs statistiquement différente entre les deux conditions ($p < 10^{-4}$ après test des signes) (**Figure 28**).

La concordance entre les experts pour l'analyse des données EEG était importante ($\kappa = 0,74$; $IC_{95} [0,65 ; 0,83]$; $p < 10^{-4}$). En l'absence de concordance entre présence ou absence d'ACLV, le tracé EEG était considéré comme « incertain ».

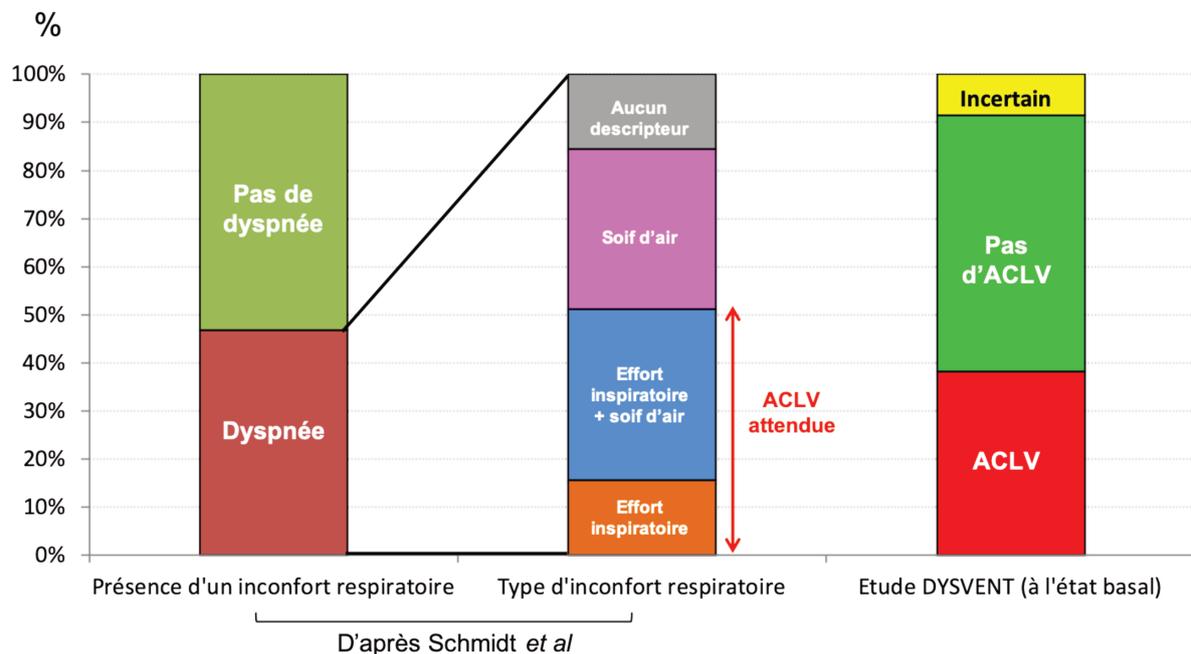


Figure 30 – Comparaison des résultats de l'étude DYSVENT avec l'étude de Schmidt *et coll.* (1)

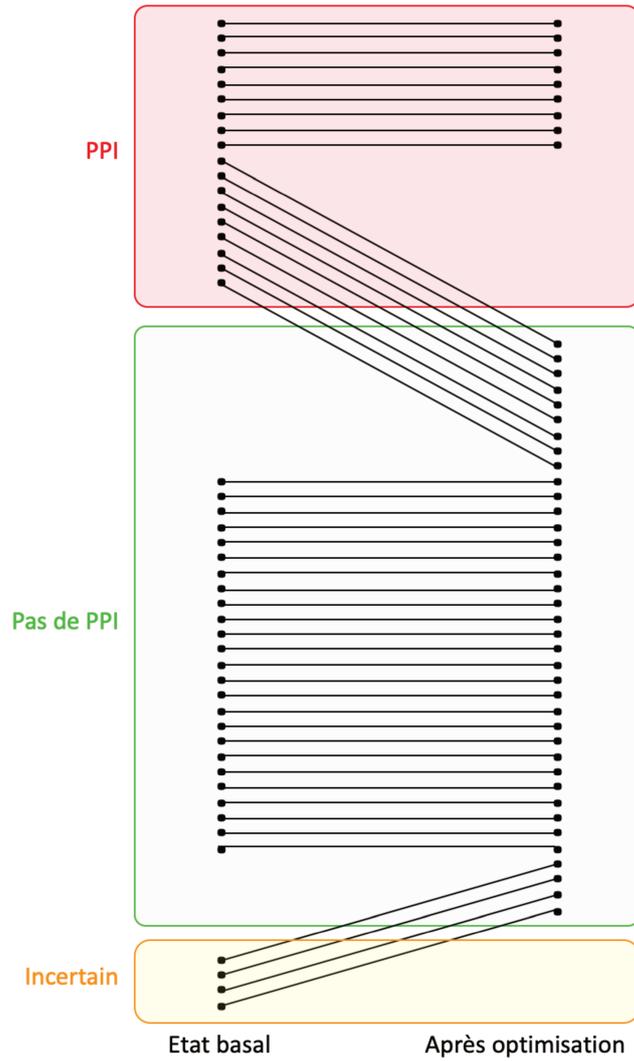


Figure 31 – Évolution des enregistrements EEG au cours de l'étude.
(PPI : potentiel pré-inspiratoire)

A l'exception de l'EVA, les scores IC-RDOS et RDOS étaient statistiquement plus élevés chez les patients ayant un PPI que ceux n'ayant pas de PPI quelle que soit l'étape (**Figure 32**).

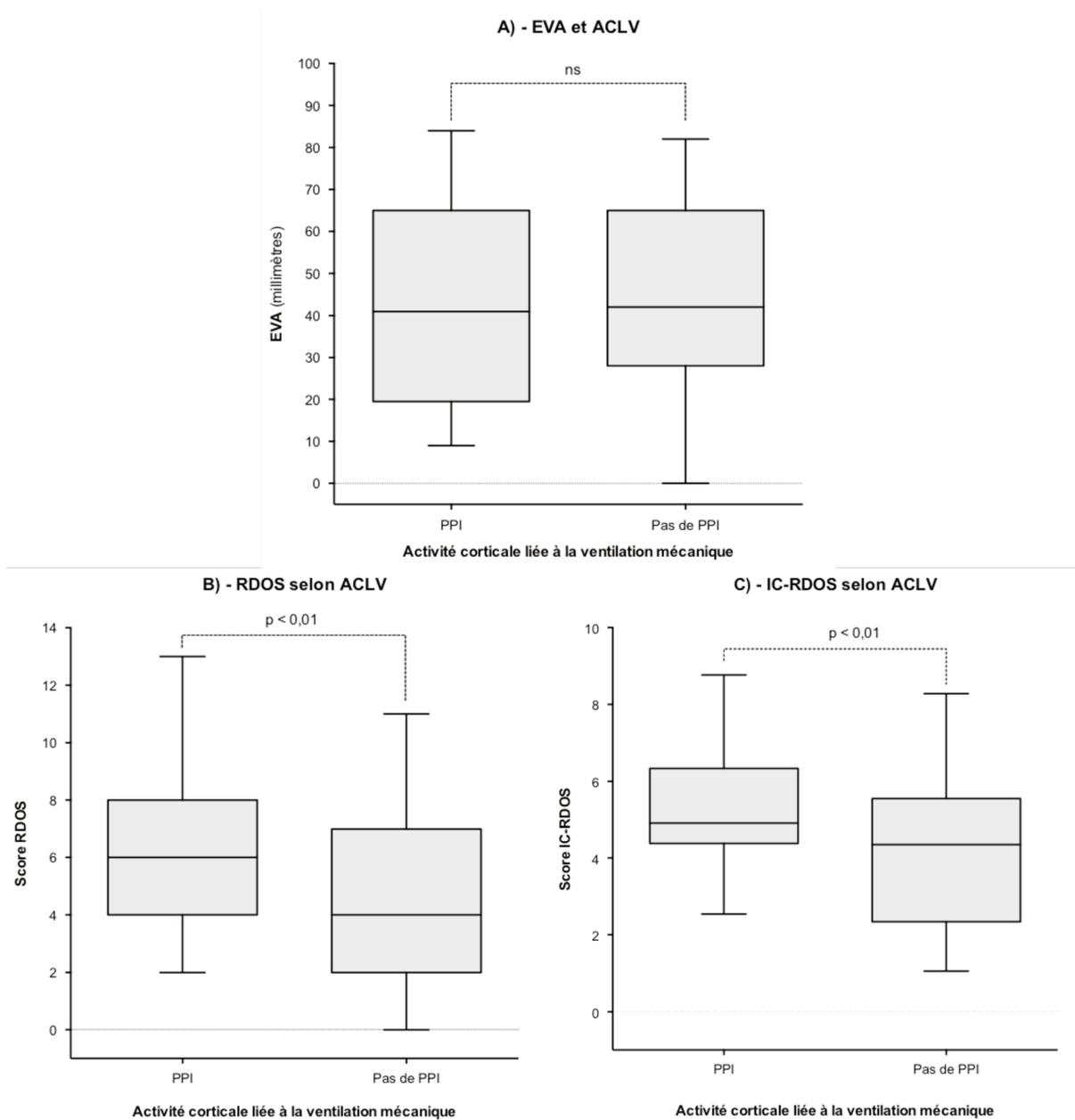


Figure 32 – Comparaison de l'évaluation de l'inconfort respiratoire selon la présence ou l'absence d'une activité corticale liée à la ventilation mécanique (ACLV). (EVA : échelle visuelle analogique, PPI : potentiel pré-inspiratoire)

Parmi les patients ayant un PPI à l'état basal, les scores IC-RDOS et RDOS baissaient significativement après optimisation des réglages du respirateur, que les PPI disparaissent ou pas après optimisation, tandis que l'EVA n'était pas significativement différente (**Tableau 6**). Les scores IC-RDOS et RDOS étaient significativement plus élevés à l'état basal et après optimisation chez les patients chez qui les PPI ne disparaissait pas ($p < 0,01$ après test des

rangs liés de Wilcoxon pour le IC-RDOS, $p < 0,01$ pour le RDOS à l'état basal et $p < 0,05$ pour le RDOS après optimisation), comparativement aux patients chez lesquels les PPI disparaissent.

<i>Disparition des PPI</i>	Etat basal	Après optimisation	p *
EVA	72 [64-80]	50 [34-61]	0,10
RDOS	6 [4-8]	2 [2-5]	< 0,01
IC-RDOS	4,6 [4,4-6,5]	2,5 [2,2-4,5]	< 0,01

<i>Pas de disparition des PPI</i>	Etat basal	Après optimisation	p *
EVA	42 [40-60]	20 [18-25]	0,06
RDOS	8 [6-9]	5 [5-6]	< 0,01
IC-RDOS	6,2 [4,9-6,7]	4,7 [4,6-5,4]	< 0,01

Tableau 6 – Évolution des scores de confort respiratoire chez les patients ayant des PPI à l'état basal selon la disparition ou non de ces PPI (PPI : potentiel pré-inspiratoire ; * après test des rangs liés de Wilcoxon)

La performance de la détection d'une ACLV pour identifier une situation d'inconfort respiratoire est détaillée dans le **Tableau 6**, en fonction de la méthode d'évaluation du confort respiratoire.

<i>Méthode de référence</i>	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	RV+	p *
EVA ≥ 40 mm	0,31 IC ₉₅ [0,14 ; 0,52]	0,65 IC ₉₅ [0,38 ; 0,86]	0,57 IC ₉₅ [0,29-0,82]	0,38 IC ₉₅ [0,21 ; 0,58]	0,87	ns
RDOS ≥ 3	0,39 IC ₉₅ [0,28 ; 0,52]	0,96 IC ₉₅ [0,79 ; 1,00]	0,96 IC ₉₅ [0,91 ; 1,00]	0,37 IC ₉₅ [0,25 ; 0,50]	9,46	< 0,01
IC-RDOS $\geq 2,4$	0,40 IC ₉₅ [0,28 ; 0,52]	1,00 IC ₉₅ [0,81 ; 1,00]	1,00 IC ₉₅ [0,87 ; 1,00]	0,31 IC ₉₅ [0,19 ; 0,44]	-	< 0,01

Tableau 7 – Performance de la détection d'une activité corticale liée à la ventilation (ACLV) pour identifier une situation d'inconfort respiratoire selon la méthode d'évaluation utilisée. (EVA : échelle visuelle analogique ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; RV+ : rapport de vraisemblance positif ; * après test du χ^2)

5 - DISCUSSION

Dans cette étude chez des patients ventilés artificiellement en réanimation, la proportion de patients ayant une ACLV était inférieure à celle attendue par l'étude de Schmidt *et coll.* (1). Par ailleurs, l'optimisation des réglages du respirateur permettait d'améliorer le confort respiratoire des patients et de diminuer l'incidence de l'ACLV. Les scores d'inconfort respiratoire étaient plus élevés à l'état basal et après optimisation chez les patients chez qui l'ACLV perdurait après optimisation mais diminuait significativement que l'ACLV disparaisse ou pas.

Les patients étaient inclus lorsque les cliniciens jugeaient qu'ils étaient en situation d'inconfort respiratoire et nécessitaient de fait une optimisation des réglages du respirateur. En se référant aux seuils communément admis pour l'EVA et les scores RDOS et IC-RDOS (9, 83, 108), les patients de l'étude DYSVENT présentaient un inconfort respiratoire dans respectivement 73%, 85% et 89% des cas à l'état basal (lors de l'inclusion). Globalement la population de cette étude était comparable à celle de Schmidt *et coll.* (1), seule la durée de ventilation mécanique à l'inclusion était inférieure : médiane à 3 jours [1-6] dans l'étude de Schmidt *et coll.* contre 6 jours [3-9] dans l'étude DYSVENT.

Lors de l'optimisation des réglages du respirateur, l'ascension du niveau d'aide inspiratoire a permis d'augmenter fortement le volume courant délivré au patient, engendrant une faible augmentation de la ventilation minute, expliquée par une diminution significative de la fréquence respiratoire, phénomène attendu et physiologique (104). Ces modifications des réglages du respirateur ont permis d'améliorer l'hématose des patients en

faisant diminuer la PaCO₂ sans diminution de la SpO₂ et sans modification hémodynamique délétère.

L'optimisation des réglages du respirateur a permis parallèlement d'améliorer de manière significative le confort ventilatoire des patients. Ainsi, entre 19% et 38% des patients dyspnéiques sous ventilation mécanique (selon la méthode d'évaluation du confort respiratoire utilisée) n'étaient plus en situation d'inconfort respiratoire. Cette proportion se rapproche des 35% de patients dont l'optimisation des réglages du respirateur permettait de corriger l'inconfort respiratoire de l'étude de Schmidt *et coll.* témoignant de la validité des modifications des réglages du respirateur effectuées.

Il est également intéressant de noter que l'activité EMG au niveau de l'*alae nasi*, correspondant au battement des ailes du nez qui est connu comme un signe clinique de détresse respiratoire, diminuait de manière significative après optimisation des réglages du respirateur, parallèlement à la baisse des scores d'inconfort respiratoire. Cependant, l'activité EMG des muscles parasternaux, autre signe clinique de détresse respiratoire, n'a pas été diminuée par l'optimisation des réglages du respirateur. Cette discordance entre EMG parasternal et EMG *alae nasi* n'était pas attendue. En effet, dans une étude précédente (104), l'activité EMG des muscles scalènes, parasternaux et de l'*alae nasi* diminuait en réponse à l'augmentation de l'aide inspiratoire. Cette divergence peut être liée au manque de puissance de cette étude ou à une réalité physiologique qui n'avait pas été mise en évidence précédemment : la persistance de la charge respiratoire nécessite une activation des muscles parasternaux (expliquant l'absence de baisse de l'activité EMG lors de l'augmentation de l'aide inspiratoire) mais n'entraînant plus de détresse respiratoire (d'où la moindre activité EMG au niveau de l'*alae nasi*).

L'étude DYSVENT a permis de confirmer que l'évaluation psychométrique de l'inconfort respiratoire, méthode de référence (9), est rendue complexe dans le contexte de la réanimation de par les difficultés de communication entre un patient ventilé artificiellement et les soignants. En effet, moins de la moitié des patients (22 sur 47 soit 47%) ont été capables d'évaluer leur état de confort respiratoire à l'aide d'une EVA. La barrière de la langue et un niveau de sédation trop important expliquaient en grande partie l'impossibilité d'utiliser l'EVA pour la majorité des patients.

A l'inverse, les méthodes d'hétéro-évaluation du confort respiratoire par les scores RDOS et IC-RDOS ont permis de mettre en évidence une amélioration de l'état de confort respiratoire secondaire aux modifications des réglages du respirateur. Le RDOS est un score facile à calculer mais n'a pas été conçu ni pour les patients de réanimation en situation critique, ni pour les patients ventilés artificiellement. En revanche, le score IC-RDOS, plus complexe à calculer, a lui été créé pour les patients de réanimation mais non ventilés. Il est donc logique que la corrélation entre EVA (méthode de référence lorsqu'elle est utilisable) et IC-RDOS soit plus élevée qu'avec le RDOS.

On notera enfin que l'EVA et les scores d'évaluation du confort respiratoire ne mettaient pas en évidence un inconfort respiratoire chez 11 à 27% des patients inclus, alors que les cliniciens en charge de ces patients jugeaient qu'ils devaient bénéficier d'une optimisation des réglages du respirateur puisque jugés inconfortables sur le plan respiratoire par ces mêmes cliniciens. Le fait que le jugement clinique surestime l'inconfort respiratoire défini par ces méthodes d'évaluation de la dyspnée peut être expliqué par les difficultés d'évaluation du confort respiratoire. En effet, il est possible que soit le clinicien surestime l'incidence de l'inconfort soit à l'inverse que l'EVA et les scores RDOS et IC-RDOS sous-estiment cette même incidence (difficultés d'utilisation de l'EVA, non spécificité des scores RDOS et IC-RDOS au

milieu de la réanimation). Dans le cadre de l'étude DYSVENT, réalisée au sein d'une équipe experte sur la thématique de l'inconfort respiratoire sous ventilation mécanique, cette surestimation par le jugement clinique pourrait ne pas être retrouvée chez d'autres équipes.

La détection d'une ACLV témoigne d'une activation des structures corticales motrices et prémotrices à des fins ventilatoires (140). Face à une contrainte à l'écoulement de l'air, le recrutement de ces structures corticales permet de renforcer ou d'« épauler » la commande automatique de la ventilation dans le but de surmonter la charge imposée au système ventilatoire et d'assurer la ventilation (153, 155). Depuis l'aire motrice supplémentaire, la projection de voies cortico-corticales (152) et cortico-spinales vers le motoneurone phrénique (175) permet de faciliter l'activité musculaire diaphragmatique (176) et de vaincre ainsi la charge respiratoire. Ainsi, l'ACLV n'est pas directement le signe d'un inconfort respiratoire, mais le marqueur d'une réponse physiologique d'adaptation à une contrainte mécanique inspiratoire potentiellement génératrice d'inconfort respiratoire.

La disparition de l'ACLV en réponse à une augmentation de l'aide inspiratoire peut procéder de l'effet propre de la ventilation mécanique sur l'activité corticale (101), mais également de la diminution de la composante corticale de la commande ventilatoire liée à la diminution de la charge mécanique. Georges *et coll.* ont démontré par la contraposée le lien entre ACLV et dyspnée liée à une charge mécanique chez des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (177). Ainsi, cette observation chez les patients dyspnéiques sous ventilation mécanique permet d'envisager la disparition de l'ACLV après optimisation des paramètres du respirateur comme le marqueur de la disparition de la charge mécanique inspiratoire responsable de l'inconfort respiratoire.

Cependant, les scores d'inconfort respiratoire RDOS et IC-RDOS évoluaient de manière identique chez les patients ayant une ACLV à l'état basal qu'elle disparaisse ou non après optimisation des réglages du respirateur. La seule différence observée entre ces deux groupes de patients était des scores RDOS et IC-RDOS plus élevés à l'état basal et après optimisation chez les patients chez qui l'ACLV ne disparaissait pas. La disparition d'une ACLV n'est donc peut être observable que chez des patients dont l'inconfort respiratoire est modéré, alors qu'il persiste malgré optimisation chez les patients dont l'inconfort respiratoire est sévère.

La technique de détection d'une ACLV semble être mise en défaut pour identifier indirectement les situations d'inconfort respiratoire sous ventilation mécanique. La sensibilité de la mise en évidence d'une ACLV pour prédire un inconfort respiratoire en utilisant l'EVA dyspnée ou les scores RDOS et IC-RDOS allait de 31% (pour détecter une EVA ≥ 4) à 40% (pour détecter un score IC-RDOS $\geq 2,4$), soit des scores très faibles avec un ratio élevé de faux négatifs. En revanche la spécificité était élevée, allant de 65% (pour détecter une EVA ≥ 4) à 100% (pour détecter un IC-RDOS $\geq 2,4$) signe d'un ratio faible de faux positifs.

L'une des hypothèses formulées pour l'étude DYSVENT était que ce sont les patients ressentant un inconfort respiratoire de type « effort inspiratoire excessif » chez qui on s'attendrait à mettre en évidence une ACLV, comme l'avait montré Raux *et coll.* (153). Les résultats de l'étude DYSVENT ne permettent pas de puisque la proportion de patients ayant une ACLV (38%) inférieure à celle attendue d'après les résultats de l'étude de Schmidt *et coll.* (51%). Les situations à risque de dyspnée de type « effort inspiratoire excessif » survenant sous ventilation mécanique ne pourraient ainsi pas toutes être associées à la présence de PPI et d'une ACLV.

La dyspnée étant un phénomène complexe et subjectif, elle doit être évaluée de manière qualitative et quantitative, prenant en compte à la fois les aspects sensoriels et affectifs (9). Ainsi, l'une des méthodes de référence pour évaluer de manière globale la dyspnée est le « Multidimensional Dyspnea Profile » (score MDP) (12). Cependant, ce type d'évaluation est complexe, et semble peu réalisable en réanimation du fait de la difficulté des questions soumises au patient, d'autant plus qu'une simple EVA n'était réalisable que chez moins de la moitié des patients. L'une des limites de cette étude réside dans le fait qu'il aurait été souhaitable de disposer du résultat de ce test chez les patients afin de confirmer que la dyspnée de type « effort inspiratoire excessif » était bien associée à la présence d'une ACLV, même si des résultats expérimentaux en laboratoire avaient montré que la « soif d'air » n'était pas associée à la présence d'une ACLV (153).

Enfin, l'association entre inconfort respiratoire et détection d'une ACLV peut être mise en défaut, constituant une des limites de cette technique. En effet, certains patients inconfortables selon l'EVA ou les scores RDOS et IC-RDOS ne présentaient pas d'ACLV. Cette situation pourrait être expliquée par la présence d'une dyspnée de type « soif d'air », dont on sait qu'elle n'est pas associée à la présence d'une ACLV, ou à un autre type de dyspnée dont les mécanismes physiopathologiques ne sont pas inducteurs d'ACLV. Par ailleurs, une petite proportion de patients présentant une ACLV étaient confortables sur le plan respiratoire. Cette situation pourrait correspondre à la présence d'une charge respiratoire génératrice d'une ACLV mais n'était pas jugée comme désagréable ou génératrice d'inconfort par le patient, renforçant ici le caractère subjectif de la dyspnée et donc les difficultés de son

évaluation. Ces situations pourraient être évaluées spécifiquement afin d'affiner le domaine d'utilisation de la détection de l'ACLV chez les patients ventilés artificiellement en réanimation.

6 - CONCLUSION

Dans l'étude DYSVENT, la majorité des patients inclus présentaient un inconfort respiratoire sous ventilation mécanique. La proportion de patients ayant une ACLV à l'état basal était de 38%. L'optimisation des réglages du respirateur a permis de faire diminuer l'inconfort respiratoire et la proportion de patients ayant une ACLV.

La proportion de patients ayant une ACLV n'était pas différente de la proportion de patients présentant un inconfort de type « effort inspiratoire excessif » attendue par l'étude de Schmidt *et coll.* (1) mais avec un risque β élevé. La détection d'une ACLV, définie par la mise en évidence de PPI, ne semble pas assez performante pour identifier les situations à risque d'inconfort respiratoire sous ventilation mécanique et pourrait sous-estimer leur survenue. En effet, les patients ventilés artificiellement en réanimation peuvent ressentir un inconfort respiratoire en l'absence d'ACLV (probablement en cas de « soif d'air ») et il est possible que certaines situations à risque de dyspnée de type « effort inspiratoire excessif » sous ventilation mécanique ne soient pas associées à la présence d'une ACLV.

En pratique, pour vérifier la capacité de détection de l'inconfort respiratoire par mise en évidence d'une ACLV, il faudrait une étude de plus large effectif qui ne paraît pas pertinente vu la faible capacité discriminative de l'ACLV. S'il fallait conduire une telle étude, c'est la

typologie de la dyspnée qui serait évaluée (soif d'air ou effort inspiratoire excessif) et pas la présence ou l'absence d'une dyspnée, puisque seul l'effort inspiratoire excessif serait associé à la présence de PPI.

Il conviendrait donc de développer un outil complémentaire, permettant une auto-évaluation du confort respiratoire sous ventilation mécanique, notamment pour ces situations sans ACLV, objectif de l'étude DYSPEV.

ETUDE DYSPEV

1 - RÉSUMÉ

Introduction

L'évaluation des patients dyspnéiques sous ventilation mécanique en réanimation est rendue complexe par les difficultés de communication entre patients et soignants, empêchant l'auto-évaluation de leur confort respiratoire. Par ailleurs, la détection d'une ACLV basée sur la recherche de PPI n'est pas assez performante. L'objectif de cette étude était d'évaluer la performance d'une BCI basée sur les PEVRP permettant une auto-évaluation de leur confort respiratoire des patients ventilés artificiellement en réanimation.

Matériel & Méthodes

Quarante-neuf volontaires sains ont été étudiés sous 5 conditions respiratoires : ventilation spontanée (VS), charge inspiratoire résistive (IRL), charge inspiratoire à seuil (ITL) et inhalation de CO₂ (CO2) puis retour en ventilation spontanée (VSWO). Leur inconfort respiratoire était évalué par une EVA « dyspnée ».

Deux BCI ont été testées : une BCI de détection de l'inconfort respiratoire (D-BCI) permettant au sujet de choisir entre « je respire bien » et « je respire mal » et une BCI de quantification de l'inconfort respiratoire sous forme d'une EVA virtuelle (LAS) faite de 5 DEL aux fréquences de clignotement croissantes.

Différents réglages de fréquence pour les stimulus ont été testés : 12-15Hz, 15-20Hz et 20-30Hz pour la D-BCI et basses fréquences (13-17-19-23-29Hz) contre hautes fréquences (41-43-47-53-59Hz) pour la LAS.

Le critère de jugement principal était la performance de la BCI à détecter l'état de confort respiratoire du patient, évaluée par l'aire sous la courbe ROC (AUC), la dyspnée étant définie par une EVA ≥ 4 .

Résultats

Les volontaires sains inclus ont ressenti un inconfort respiratoire lors des conditions IRL, ITL et CO₂ dans le groupe D-BCI et lors des conditions ITL et CO₂ dans le groupe LAS (condition ITL non testée dans ce groupe) avec des EVA significativement plus élevées comparativement à la VS.

Pour la D-BCI, le couple de fréquence permettant de maximiser l'AUC de la courbe ROC était 20-30Hz avec une AUC à 0.89 [0.80-0.90], et les basses fréquences pour la LAS avec une AUC à 0.84 [0.83-0.85].

Conclusion

L'étude DYSPEV a permis de montrer qu'une approche par BCI basée sur les PEVRP permettait d'identifier et de quantifier l'inconfort respiratoire chez des volontaires sains soumis à différents types de dyspnée expérimentale.

2 - MANUSCRIPT SOUMIS À ANESTHESIOLOGY

Soumis en ligne le 02 avril 2019

TITLE PAGE

1) Article title

Experimental validation of a steady-state visual evoked potential-based brain-computer interface to assess respiratory discomfort in conscious patients with impaired verbal communication.

2) Author information

Sébastien CAMPION ^{1,5}, MD MSc

Xavier NAVARRO-SUNÉ ^{1,2}, PhD

Mario CHAVEZ ², PhD

Junying FANG ²

Isabelle RIVALS ^{1,3}, PhD

Marie-Cécile NIERAT ¹, PhD

Thomas SIMILOWSKI ^{1,4*}, MD PhD

Mathieu RAUX ^{1,5*}, MD PhD

1. Sorbonne Université, INSERM, UMRS1158 *Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique*, F-75005 Paris, France
2. CNRS UMR 7225, *Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière*, Groupe Hospitalier Universitaire la Pitié-Salpêtrière, Paris, France
3. Equipe de Statistique Appliquée, ESPCI Paris, PSL Research University, Paris, France
4. AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, *Service de Pneumologie et Réanimation Médicale du Département R3S*, F-75013 Paris, France
5. AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, *Département d'Anesthésie-Réanimation*, F-75013 Paris, France

* co-last authors

3) Corresponding author

Sébastien CAMPION

Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière

47-83 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13

sebastien.campion@aphp.fr

Tel: +33(0) 1 42 17 73 29

Fax: +33(0) 1 42 17 73 88

4) Clinical trial number and registry URL

Not applicable

5) Prior presentations

43rd SRLF Conference (French Society of Intensive Care Medicine). 21-23 January 2015. Oral communication.

7th IEEE EMBS Conference on Neural Engineering. 22-24 April 2015. Oral communication.

58th SFAR Conference (French Society of Anesthesiology and Critical Care). 22-24 September 2016. Oral communication.

60th SFAR Conference (French Society of Anesthesiology and Critical Care). 27-29 September 2018. Oral communication.

6) Acknowledgments

We thank Mr Anthony Saul for his advice on English style and grammar.

7) Word and Element Counts

Abstract: 284 words

Introduction: 489 words

Material and methods: 1433 words

Results: 638 words

Discussion: 1524 words

Figures: 8

Tables: 2

Appendices: 1

Supplementary digital files: 0

8) Abbreviated title

A new way to break the invisibility of dyspnea in mechanically ventilated patients

9) Summary statement

Not applicable

10) Funding statement

- Sébastien CAMPION received the “Année Recherche 2013” and the “Concours des Prix de l’Internat 2017” scholarships from Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Paris, France.

- DYSPEV Project ("DYSpnée et Potentiels Evoqués Visuels", underlying project of this study) received grants from Institut Universitaire d’Ingénierie en Santé, Paris, France (IUIS AAP2: Projets Avancés - 2015) and from Fondation de l’Avenir, Paris, France (Recherche Médicale Appliquée - 2015).

11) Conflicts of interest

Thomas Similowski reports personal fees from AstraZeneca, personal fees from Boehringer Ingelheim France, personal fees from GSK, personal fees and non-financial support from Novartis, personal fees from Lungpacer Inc., personal fees from TEVA, personal fees from Chiesi, personal fees from Invacare, outside the submitted work.

Thomas Similowski and Mathieu Raux have a patent Device for detecting the improper adjustment of a ventilatory support machine used on a mammal / WO2008006963A3 issued, a patent System for electroencephalographic detection of an inadequateness between the state of a patient placed under respiratory assistance and the control of the machine used for this assistance, and use of this detection to adjust the control / WO2012004534A1 issued.

Thomas Similowski, Mathieu Raux and Mario Chavez have a patent Method for characterising the physiological state of a patient from the analysis of the cerebral electrical activity of said patient, and monitoring device applying said method / WO2012004534A1 (licensed to Air Liquide Medical System and My Brain Technologies).

Statement generated by the standard ICMJE form.

Xavier Navarro-Sune received an unrestricted research grant from *Air Liquide Medical Systems Inc.*, France, for his postdoctoral position within UMRS1158.

Mathieu Raux received travel fees from Johnson & Johnson.

STRUCTURED ABSTRACT

Background

Mechanically ventilated patients in intensive care units may experience respiratory discomfort, which is very difficult to assess when their verbal communication is impaired. We evaluated the performance of a steady-state visual evoked potential (SSVEP)-based brain-computer interface (BCI) designed to allow self-reporting of dyspnea in this setting.

Methods

Forty-nine healthy volunteers were studied under 5 respiratory conditions: normal breathing (NB), inspiratory resistive loading (IRL), inspiratory threshold loading (ITL), CO₂ inhalation (CO₂) and back to NB as a washout (NBWO). Respiratory discomfort was evaluated by a dyspnea visual analog scale (VAS). Two BCIs were tested: a detection BCI (D-BCI) to discriminate between “breathing is OK” and “breathing is difficult” and a quantification BCI in the form of a LED-based analog scale (LAS) composed of 5 light-emitting diodes (LED) to assess the level of respiratory discomfort. Different frequency sets for the visual stimuli were tested: 12-15 Hz, 15-20 Hz and 20-30 Hz for the D-BCI and low frequencies (13-17-19-23-29 Hz) and high frequencies (41-43-47-53-59 Hz) for the LAS. The ability of the BCI to detect respiratory discomfort was assessed by means of ROC curves, with the area under the ROC curve (AUC_{ROC}) as the primary outcome.

Results

Subjects experienced respiratory discomfort during IRL, ITL and CO₂ in the D-BCI groups and during ITL and CO₂ in the LAS groups, with significantly higher dyspnea VAS scores than during

NB. The best SSVEP frequency sets were 20-30 Hz for D-BCI (AUC_{ROC} 0.89 [0.89-0.90]) and low frequencies for LAS (AUC_{ROC} 0.84 [0.83-0.85]).

Conclusions

This study shows that the SSVEP-based BCI approach can be used to detect and quantify experimental dyspnea. The performance and usefulness of this technique to evaluate clinical dyspnea in patients with impaired verbal communication now needs to be studied.

BODY OF MANUSCRIPT

INTRODUCTION

Breathlessness, or dyspnea, is a common symptom (9), often described as life-threatening by patients (2). It therefore appears medically and ethically essential for caregivers to alleviate breathlessness as rapidly as possible (116, 117). However, dyspnea can only be relieved when patients are able to call for help and when caregivers receive this call. If not (178), it can lead to feelings of helplessness, accentuated by anxiety and fear of imminent death, which may lead to post traumatic stress disorder (PTSD) (179).

Almost one-half of patients under mechanical ventilation (MV) in intensive care units (ICU) experience moderate to severe dyspnea (1). However, caregivers may fail to recognize the dyspneic patients' call for help, as the tracheal tube used to deliver MV prevents them from speaking (107), and dyspnea in mechanically ventilated patients is rarely evaluated by caregivers (99). Furthermore, even when it is recognized, breathlessness is often underestimated by caregivers (114, 180) and evaluation of breathlessness may be impaired by the observer's subjectivity (180). Consequently, unrecognized prolonged respiratory discomfort during MV can lead to PTSD (5, 181) and has been associated with longer weaning from MV and longer ICU stay (99). However, dyspnea during MV can be alleviated in one-third of the patients by simple optimization of ventilator settings (1).

As reliable assessment of dyspnea is based on self-reporting (9), dyspnea under MV should be evaluated by psychometric tools, such as a visual analog scale (VAS) or a numerical rating scale (98). However, these tools require the presence of caregivers, who cannot stay

continuously at the patient's bedside (182). Alternatively, dyspnea can be assessed by observer rating scales, such as face scales (98), RDOS (81), IC-RDOS (83) or MV-RDOS (84), although none of these scales, apart from MV-RDOS, has been specifically designed for MV. Tools improving communication between patients and caregivers concerning respiratory discomfort during MV are therefore needed.

A brain-computer interface (BCI) appears to be a good candidate for this purpose (158), by providing the patient with an alternative mode of communication and the ability to trigger an alarm to alert caregivers. Among the BCI methods currently available, the steady-state visual evoked potential (SSVEP) technique appears suitable for use in the ICU (157, 158, 183). However, the performance of SSVEP depends on different stimulation parameters (164), on subject's characteristics (e.g. the level of attention) and on environmental disturbances, inducing artifacts (184). All these parameters may be impaired when the patient has to fight against a respiratory load, such as suboptimal MV (185, 186).

This "proof of concept" study tested the hypothesis that respiratory discomfort could be qualitatively and quantitatively evaluated by using a SSVEP-based BCI device during acute induction of experimental dyspnea in healthy subjects. The primary objective was to demonstrate that an SSVEP-based BCI can be used to detect respiratory discomfort. The second objective was to demonstrate that an SSVEP-based BCI can be used as a visual scale to quantitatively assess respiratory discomfort. The third objective was to determine the best frequencies of the repetitive visual stimuli to eliciting the largest SSVEP amplitude, hence leading to the best BCI performance, in a context of random physiological and attentional disturbances.

MATERIALS AND METHODS

Ethics statement

This study was approved by the local ethics committee (Comité de Protection des Personnes Ile-de-France 6, Paris, France). Participants received detailed information and provided their written informed consent before inclusion.

Description of the brain-computer interface

Two BCI were tested in this study: a detection BCI (D-BCI) to identify respiratory discomfort and a light emitting diodes (LED)-based analog scale (LAS) for a quantitative assessment of respiratory discomfort. Two descriptors of breathing sensations (“Breathing is OK” and “Breathing is difficult”) were used as repetitive visual stimuli for the D-BCI and displayed on a cathode ray tube monitor (**figure 33A**). Three couples of non-harmonic frequencies were tested: 12-15 Hz, 15-20 Hz and 20-30 Hz. The LAS was composed of five horizontally aligned LED, mimicking a numerical rating scale ranging from “0” for the far-left side LED (“no respiratory discomfort”) to “4” for the far-right side LED (“maximum imaginable respiratory discomfort”) (**figure 33B**). Two sets of non-harmonic frequencies were tested: “low-frequencies” (13Hz, 17Hz, 19Hz, 23Hz, 29Hz) and “high-frequencies” (41Hz, 43Hz, 47Hz, 53Hz, 59Hz) (see *Appendix 1*).

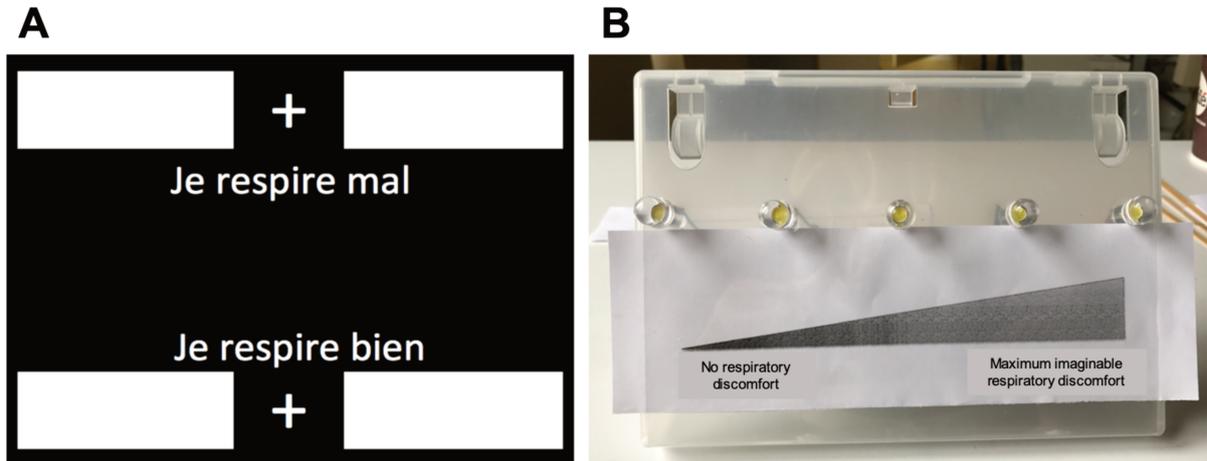


Figure 33 – Repetitive visual stimuli for (A) the detection brain-computer interface (D-BCI) and (B) for the LED analog scale (LAS).

“Pas de gêne respiratoire”: no respiratory discomfort, *“Gêne respiratoire maximale imaginable »*: maximum imaginable respiratory discomfort.

Population

Fifty healthy volunteers were enrolled (29 women, 21 men, mean age 28 ± 2 years). Exclusion criteria were pregnancy, respiratory or neurological diseases, chronic drug abuse or psychotropic drug use and active smoking. Subjects were divided into 5 groups according to BCI type and frequency set: D-BCI₁₂₋₁₅, D-BCI₁₅₋₂₀, D-BCI₂₀₋₃₀, LAS_{low} and LAS_{high}. One subject from D-BCI₁₅₋₂₀ was excluded from the analysis due to EEG malfunction (**Figure 34**).

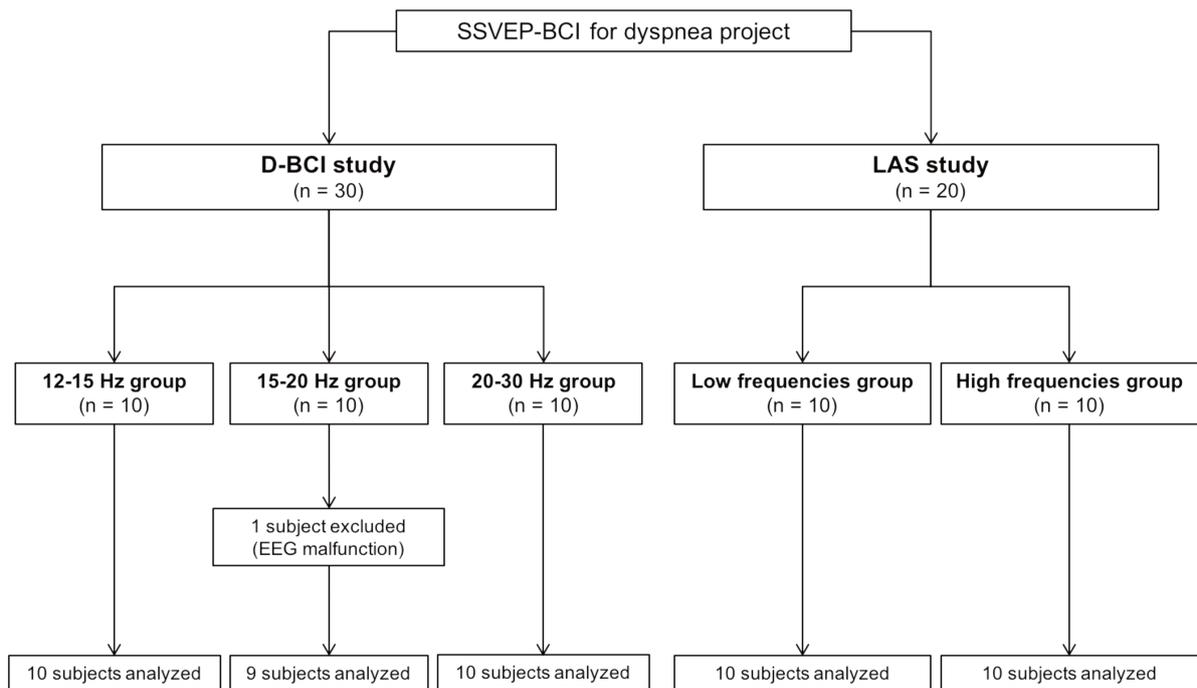


Figure 34 – Study Flow-chart.

SSVEP-BCI: steady state visual evoked potential-based brain-computer interface, D-BCI: detection brain-computer interface, LAS: LED analog scale, EEG: electroencephalogram.

Measurements

Respiratory measurements

Subjects breathed through a mouthpiece (with a nose clip), fitted with an antibacterial filter (Anest-Guard, Teleflex Medical, Athlone, Ireland). A non-compliant tube connected to a linear differential pressure transducer (Validyne® DP15-32, Validyne, Northridge, CA, USA) recorded airway pressure and a pneumotachograph (Hans Rudolph Inc., USA) connected to a linear differential pressure transducer (Validyne® DP15-38, Validyne, Northridge, CA, USA) recorded airway flow. A sidestream capnograph (Nellcor N-85™, Tyco Healthcare Group, Pleasanton, CA, USA) recorded the end-tidal partial pressure of carbon dioxide ($E_T\text{CO}_2$).

Ventilatory signals were amplified and filtered before being digitized at a sampling frequency of 400Hz (PowerLab, AD Instruments, Hastings, UK).

Electroencephalographic recordings

The surface scalp electroencephalographic signal (EEG) was recorded using an ActiCap® helmet (BrainProducts GmbH, Germany), set up after cleaning the scalp with alcohol. Seven electrodes were placed according to the “10-20” topographic system (172): reference at FCz and ground at AFz, three electrodes for the occipital region at O1, O2, Oz (visual cortex) and one on each ear lobe (A1 and A2). A water-based conductive gel was applied to the electrodes to maintain impedance below 5kΩ. Data were acquired using a 32-channel amplifier (BrainAmp MR®, BrainProducts GmbH, Germany) and raw EEG signals were digitized at 2 kHz (BrainVision Recorder® software, BrainProducts GmbH, Germany).

Assessment of respiratory discomfort

Subjects assessed their level of respiratory discomfort using a horizontal VAS ranging from 0 to 100 mm, corresponding to “no respiratory discomfort” (left) and “maximum imaginable respiratory discomfort” (right). They also filled in a *post hoc* survey describing their respiratory discomfort sensations, according to Simon’s questionnaire(11), previously validated in French (77).

Protocol

Induction of dyspnea

Dyspneic mechanically ventilated patients mainly describe their respiratory discomfort as *excessive inspiratory load* and/or *air hunger*.¹⁵ *Excessive inspiratory load* dyspnea was therefore induced by means of mechanical inspiratory loading techniques³²: inspiratory resistive loading (IRL) set to 50 cmH₂O.L⁻¹.s (Model #7100, Hans Rudolph Inc, Kansas, USA) and inspiratory threshold loading (ITL) (PowerBreathe[®] classic, PowerBreathe Ltd, UK) set to 50% of the subject's maximum inspiratory pressure, averaged from 3 maneuvers according to standard practice. *Air hunger* dyspnea was induced by chemostimulation by inhalation of a 5% CO₂ / 95% O₂ mixture (CO₂), delivered to the subject through a tube connected to the breathing circuit (153). Analysis of the first group to perform the experiment (D-BCI₁₅₋₂₀) showed that subjects did not experience respiratory discomfort during the CO₂ condition (see *Appendix 2*). Consequently, a Douglas bag was added to the circuit for subsequent groups, to create a rebreathing phenomenon (40). The CO₂ condition was removed from the analysis for the D-BCI₁₅₋₂₀ group.

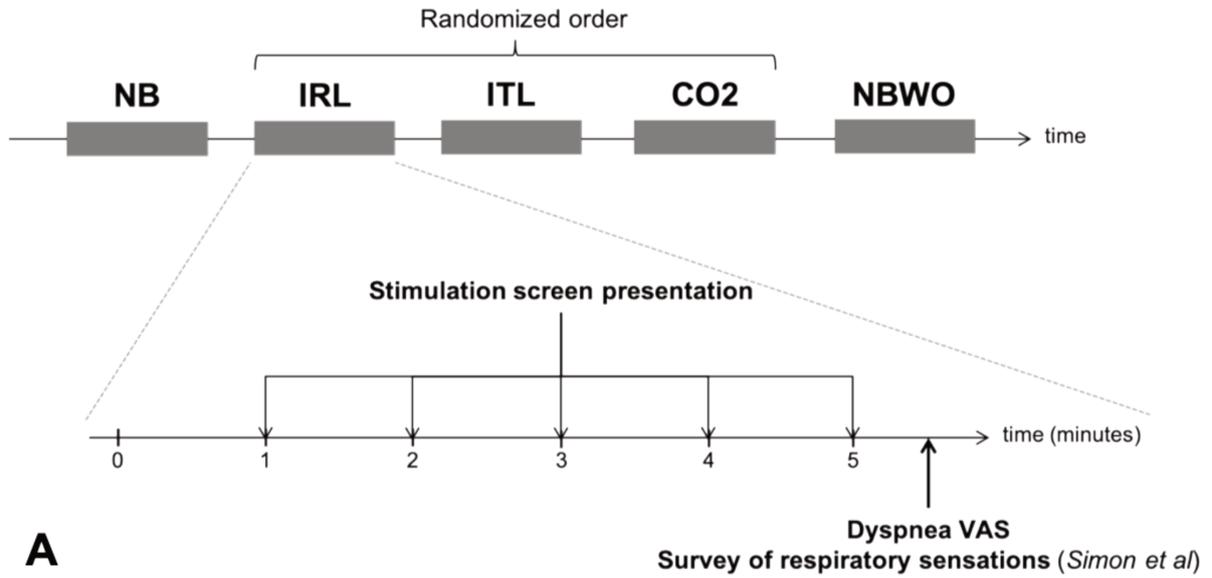
Experimental sequence

Subjects were seated on a comfortable chair with armrests, in an electrically shielded room, facing the BCI. The experimental sequence involved 5-minute epochs: 1) normal breathing without constraint (NB), 2) IRL, 3) ITL, 4) CO₂ and 5) wash-out with a return to NB (NBWO). The experiments always started with epoch 1) and ended with epoch 5). Epochs 2),

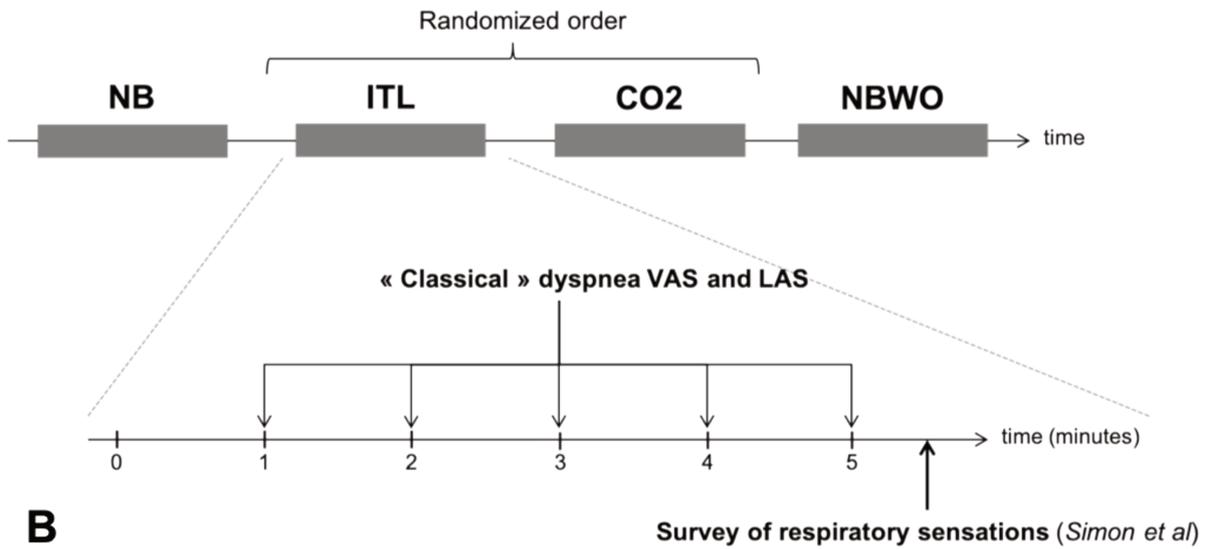
3) and 4) were performed in a random order for the D-BCI study; and only epochs 3) and 4) were performed in a random order for the LAS study. During each epoch, D-BCI or LAS was turned on for 15 seconds every minute (**Figure 35**). When D-BCI was on, the subjects were told to focus their gaze on the fixation cross of the sentence that best described their respiratory sensations. After each D-BCI presentation, the subjects self-reported the sentence they were looking at by pointing to the sentence on the screen. At the end of each condition, the mean level of respiratory discomfort of the epoch was evaluated by VAS.

When LAS was on, subjects were told to focus their gaze on the LED which rated their respiratory discomfort most accurately. After each LAS presentation, the subjects self-reported the LED they were looking at by pointing to the LED and evaluated their respiratory discomfort with a horizontal linear potentiometer (MLT1601/ST Response Meter, AD Instruments, Hastings, UK) used as VAS.

For both D-BCI and LAS, the subjects filled in Simon's questionnaire after each condition.



A



B

Figure 35 – Experimental procedures for the detection brain-computer interface (D-BCI) (A) and the LED analog scale (LAS) (B).

NB: normal breathing without loading, IRL: inspiratory resistive loading, ITL: respiratory threshold loading, CO₂: carbon dioxide inhalation, NBWO: NB wash-out, VAS: visual analogic scale.

Data analysis

Respiratory data analysis

Respiratory data were analyzed and averaged for each condition (LabChart® v7, AD Instruments, Castle Hill, Australia). The variables included respiratory rate, tidal volume, inspiratory airway pressure and $E_T\text{CO}_2$.

Electroencephalographic recordings analysis

EEG recordings were preprocessed and analyzed offline using MatLab® (v7.13.0, MathWorks Inc, Natick, MA, USA). Occipital channels (O1, O2 and Oz) were first re-referenced to A1 and A2 electrodes and downsampled at 250 Hz. High-frequency noise and baseline drifts were removed by applying a bandpass filter (1-120 Hz cut-off frequencies). Power line interferences were minimized using a notch filter centered at 50 Hz. EEG data were then segmented into 3-second sliding windows with 50% overlapping before analysis, which consisted in applying a spatial filter to each pre-processed epoch to obtain a feature, i.e. a scalar value that expresses the strength of the visually evoked potential elicited at a specific stimulus frequency (f). Canonical correlation analysis (CCA) was chosen from among the various available spatial filters for its efficiency and robustness (187, 188). CCA is a multivariate statistical method that evaluates the correlation between electrode signals (from the subject) and reference signals (sinusoidal templates associated with flickering frequencies). CCA coefficients are computed at each f , and the largest value corresponds to

the SSVEP(187). A feature vector for each f was then obtained from the correlation coefficients at each epoch t . The corresponding receiver operating characteristic (ROC) was then computed using the feature vector and the labels, which consisted of a binary array containing one ('1') if the subject visualized the stimulus frequency f at epoch t and zero ('0') otherwise.

Statistical analysis

The primary endpoint was the area under the ROC curve (AUC) for each BCI group. ROC curves were designed and compared according to DeLong's method (189).

The correlation between VAS and LAS was evaluated using a linear mixed model represented as $VAS \sim 1 + LAS + (1|subject)$, where LAS was considered as a fixed effect factor and $subject$ as a random effect factor. The model was adjusted using the maximum likelihood. A dyspnea VAS ≥ 40 mm (out of 100 mm) was considered to reflect significant respiratory discomfort (79). Similarly, the LAS cut-off value was set to 1.6 (40% of a 0-4 scale), rounded off to 2, as the LAS is an ordinal scale with integers. A LAS ≥ 2 was therefore considered to reflect significant respiratory discomfort and the performance of the LAS to detect significant respiratory discomfort defined as a VAS ≥ 40 mm was tested. Sensitivity (Se), specificity (Spe), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and likelihood ratio (LR) were calculated.

One-way comparisons of more than two modalities were performed using Kruskal-Wallis, Friedman or Skillings-Mack tests, as appropriate, possibly followed by Dunn's *post-hoc* pairwise multiple comparisons tests. Comparisons of only two modalities were performed using Mann-Whitney's test, exact Fisher's test or Wilcoxon's matched-pairs signed rank test,

as appropriate. Results were expressed as median and interquartile range [IQR], numbers and percentage or value and 95% confidence interval (95%CI), as appropriate.

Statistical tests were performed using MatLab®'s Statistics Toolbox (MathWorks Inc, Natick, MA, USA), Prism® 6.0c (GraphPad Software Inc, La Jolla, CA, USA) and XLSTAT® (Addinsoft, France). The type I error risk was set at 0.05.

RESULTS

D-BCI study results

Response to respiratory loading

Respiratory variables are presented in **table 8**. Dyspnea VAS was higher during IRL (49 mm [30-68]), ITL (52 mm [33-75]) and CO₂ (74 mm [49-97]) than during NB (0 mm [0-2], $p < 10^{-4}$) (**figure 36**).

According to Simon's questionnaire, 79% of subjects reported at least one item associated with *excessive respiratory effort* during IRL and ITL and 83% reported at least one item associated with *air hunger* during CO₂. Both sensations were experienced by 38% of subjects during IRL, 66% during ITL and 50% during CO₂. Breathing required more concentration for 69%, 79% and 50% of subjects during IRL, ITL and CO₂ respectively.

Tableau 8 – Ventilatory variables for the detection brain-computer interface (D-BCI) groups.

	NB	IRL	ITL	CO2	NBWO
	(n = 29)	(n = 29)	(n = 29)	(n = 20) #	(n = 29)
V_T (mL)	530 [406-646]	925 ** [677-1314]	954 *** [800-1282]	1655 *** [1473-1900]	491 [391-731]
RR (min ⁻¹)	13 [10-16]	7 ** [5-11]	10 [6-12]	15 [12-18]	14 [11-18]
P_{aw} (cmH ₂ O)	-1.0 [-1.4--0.8]	-11.4 **** [-18.0--7.9]	-38,9 **** [-64.4—31.15]	-4.0 *** [-5.2--3.3]	-1.1 [-1.5--0.8]
E_TCO_2 (mmHg)	38.5 [35.5-40.3]	40.0 [37.8-43.1]	39.8 [33.5-42.8]	53.7 **** [53.0-54.2]	37.0 [33.6-38.8]

NB: normal breathing without loading, IRL: inspiratory resistive loading, ITL: inspiratory threshold loading, CO2: CO₂ inhalation, NBWO: NB wash-out.

after exclusion of data from the D-BCI₁₅₋₂₀ group.

*Comparison with NB by Skilings-Mack test and post-hoc Dunn tests: ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 10^{-4}$*

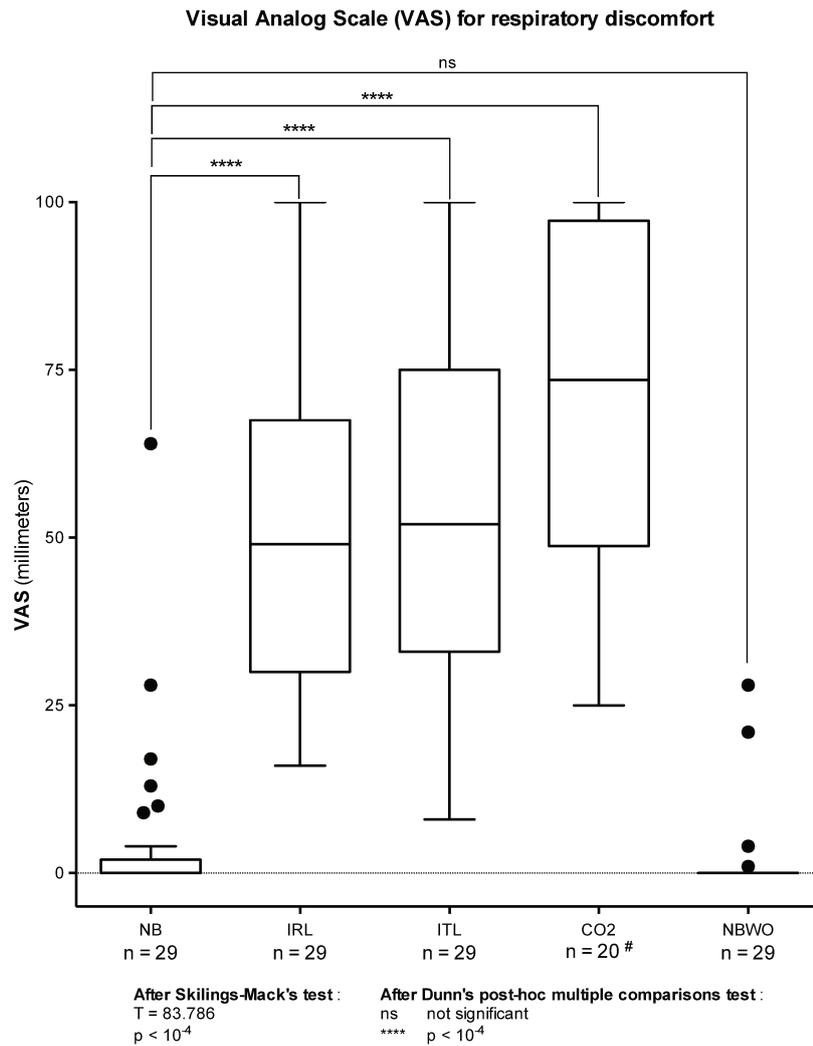


Figure 36 – Dyspnea visual analog scale (VAS) for the detection brain-computer interface groups.

after exclusion of data from the D-BCI₁₅₋₂₀ group.

NB: normal breathing without loading, IRL : inspiratory resistive loading, ITL : respiratory threshold loading, CO2: carbon dioxide inhalation, NBWB: normal breathing wash-out.

EEG analysis and BCI performance

The D-BCI better performed without respiratory constraint: AUC was 0.86 (95%CI [0.85-0.86]) without constraint (NB and NBWO) and 0.74 (95%CI [0.72-0.75]) under respiratory constraint (IRL, ITL and CO2) (p < 10⁻⁴) (**figure 37**). BCI performance under ITL and IRL (AUC 0.79, 95%CI [0.77-0.81]) was lower than under CO2 (AUC 0.85, 95%CI [0.85-0.88], p

$< 10^{-4}$). The signal-to-noise ratio under respiratory constraint (1.23 [1.02-2.5]) was significantly lower than without constraint (2.54 [1.53-4.05], $p < 10^{-4}$). Signal-to-noise ratios at baseline were higher for D-BCI₁₂₋₁₅ (3.8 [3.0-5.9]) than D-BCI₁₅₋₂₀ (2.0 [1.6-2.9], $p = 0.051$) and D-BCI₂₀₋₃₀ (1.5 [1.2-2.6], $p < 0.01$).

The D-BCI performed best using the “20-30 Hz” couple of frequencies: AUC was 0.89 (95%CI [0.89-0.90]) for D-BCI₂₀₋₃₀ and significantly higher than D-BCI₁₂₋₁₅ (0.86, 95%CI [0.85-0.87], $p < 0.001$) and D-BCI₁₅₋₂₀ (0.80, 95%CI [0.79-0.81], $p < 10^{-4}$).

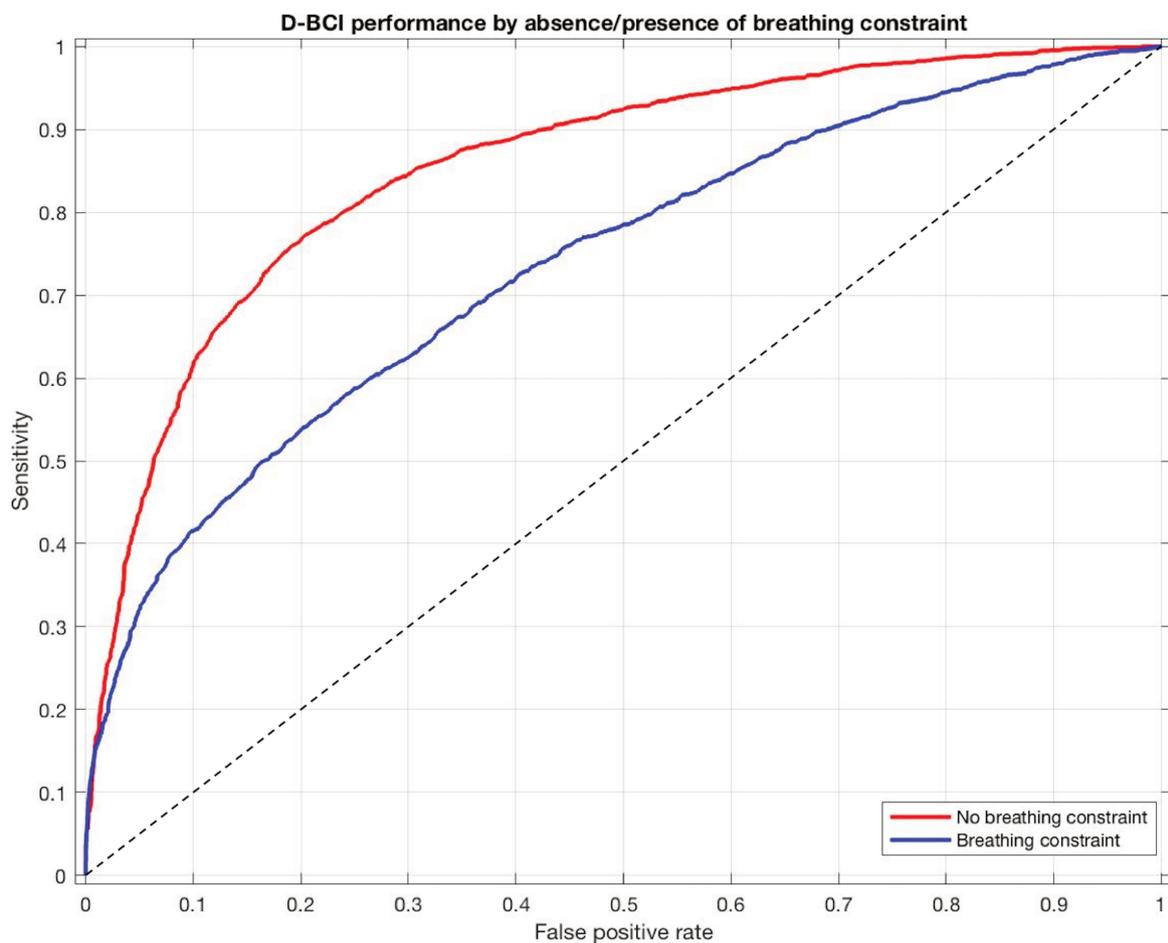


Figure 37 – ROC curves of global detection brain-computer interface (D-BCI) performance according to the presence or absence of breathing constraint.

Absence of breathing constraint (normal breathing and normal breathing wash-out): AUC 0.86 [0.85-0.86]

Presence of breathing constraint (resistive and threshold loading, CO₂ chemostimulation): AUC 0.74 [0.72-0.75]

LAS study results

Response to respiratory loading

Respiratory variables are presented in **table 9**. Dyspnea VAS was higher during ITL (53 mm [41-66]) and CO₂ 38 mm [20-45] than during NB (2 mm [0-9]; $p < 10^{-4}$) and increased with time during ITL and CO₂ (**figure 38**).

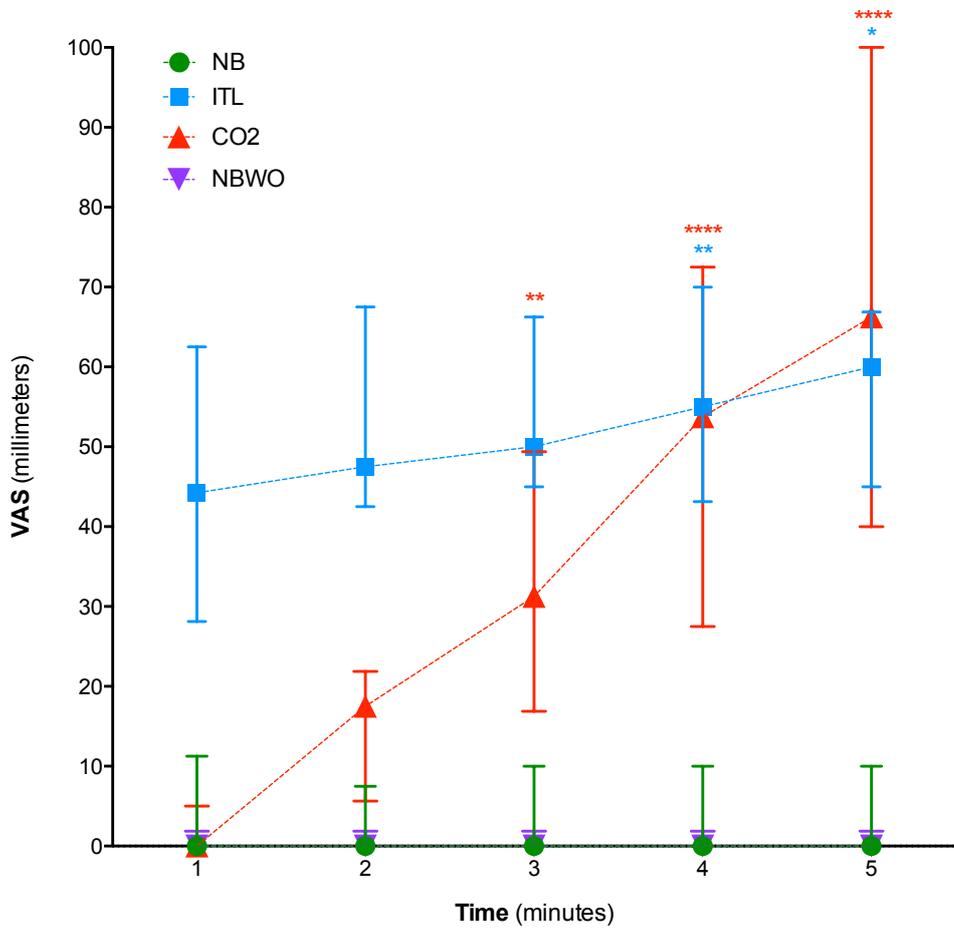
Tableau 9 – Ventilatory variables for the LED analog scale (LAS) groups.

	NB	ITL	CO ₂	NBWO
	(n = 20)	(n = 20)	(n = 20)	(n = 20)
V _T (mL)	611 [520-711]	857 ** [653-1175]	1640 **** [1338-2526]	658 [538-806]
RR (min ⁻¹)	14 [11-16]	8 **** [6-12]	14 [11-16]	14 [11-16]
P _{aw} (cmH ₂ O)	-0.8 [-1.0--0.7]	-37.7 **** [-41.0--36.8]	-2.7 *** [-3.7--2.1]	-0.9 [-1.4--0.7]
E _T CO ₂ (mmHg)	42 [39-44]	45 [40-47]	55 **** [53-57]	40 [38-41]

NB: normal breathing without loading, IRL: inspiratory resistive loading, ITL: inspiratory threshold loading, CO₂: CO₂ inhalation, NBWO: NB wash-out.

Comparison with NB by Friedman test and post-hoc Dunn tests: ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 10^{-4}$

Variation of the Visual Analog Scale (VAS) for each respiratory condition
Median and interquartile range



After Friedman test :	After Dunn's post-hoc multiple comparisons test
NB Q = 0.12 ; p = 0.99	versus <i>t</i> = 1 minute :
ITL Q = 18.15 ; p < 0.05	* p < 0.05
CO2 Q = 71.29 ; p < 0.0001	** p < 0.01
NBWO Q = 1.47 ; p = 0.83	**** p < 0.0001

Figure 38 – Dyspnea visual analog scale (VAS) for the LED analog scale interface groups during each condition.

NB: normal breathing without loading, ITL: respiratory threshold loading, CO2: carbon dioxide inhalation, NBWO: spontaneous breathing wash-out

All subjects reported at least one item associated with *excessive inspiratory effort* during ITL, while 55% reported at least one item associated with *air hunger* during CO2. Both sensations were experienced by 60% of subjects during ITL and by 30% of subjects during CO2. Breathing required more concentration for 80% of the subjects during ITL and 20% of subjects during CO2.

Lighting analog scale correlation and performance

LAS and VAS were highly linearly correlated, as shown by the equation of the linear mixed model $VAS = a * LAS + b$; with $a = 21.81$ (95%CI [21.27-22.36], $p = 0$) and $b = -0.48$ ($p = 0.55$) (**figure 39**). Thus, the coefficients a and b were close to the ideal value of 25 and 0 respectively, corresponding to a perfect concordance between VAS and LAS ($VAS = 25 * LAS$ with VAS ranging from 0 to 100 and LAS ranging from 0 to 4). The random effect on the intercept was characterized by a standard deviation of 2.94 (95%CI [1.99-4.34]). A LAS ≥ 2 performed well to identify a respiratory discomfort defined by a dyspnea VAS ≥ 40 mm with Se 1.00 (95%CI [0.97-1.00]), Spe 0.95 (95%CI [0.92-0.97]), PPV 0.90 (95%CI [0.83-0.94]), NPV 1.00 (95%CI [0.99-1.00]) and LR 19.79.

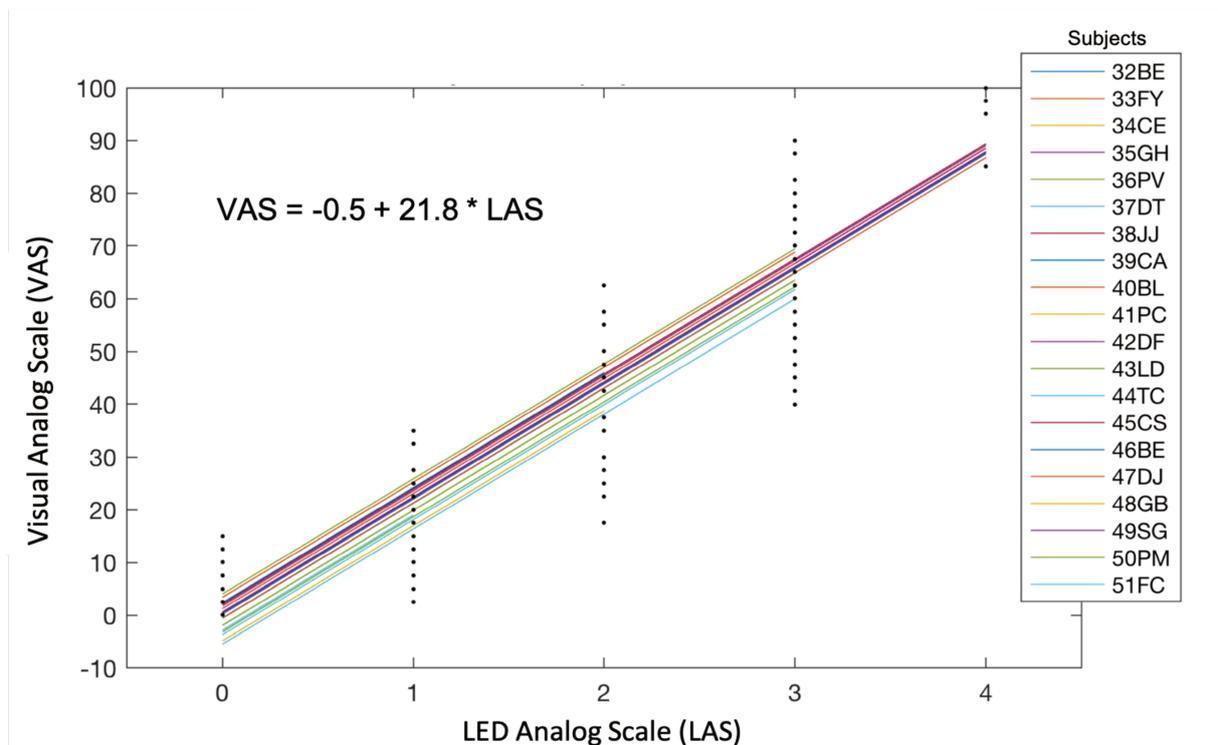


Figure 39 – Correlation between LED analog scale (LAS) and visual analog scale (VAS) evaluated by a linear mixed model.

EEG analysis and BCI performance

The LAS performance was significantly lower under respiratory constraint (ITL and CO₂) than without (NB and NBWO): AUC was respectively 0.65 (95%CI [0.63-0.67]) *versus* 0.71 (95%CI [0.70-0.73], $p < 10^{-4}$), respectively (**Figure 40**). LAS performance was not significantly different between ITL and CO₂ for LAS_{low} (AUC 0.83 and 0.82, respectively, $p = 0.28$) but LAS performance was better during ITL than CO₂ for LAS_{high} (AUC 0.64, 95%CI [0.61-0.67] *versus* 0.57, 95%CI [0.54-0.60], $p < 10^{-4}$). Signal-to-noise ratios were significantly lower under respiratory constraint (1.08 [0.45-2.44]) than without (1.97 [0.84-5.00], $p < 10^{-4}$). The signal-to-noise ratio during NB was significantly lower for LAS_{high} (0.85 [0.63-0.91]) than for LAS_{low} (4.9 [3.6-9.3], $p < 10^{-4}$).

The LAS performed best with the low-frequency set: AUC was 0.84 (95%CI [0.83-0.85]) for LAS_{low} and 0.59 (95%CI [0.57-0.60]) for LAS_{high} ($p < 10^{-4}$).

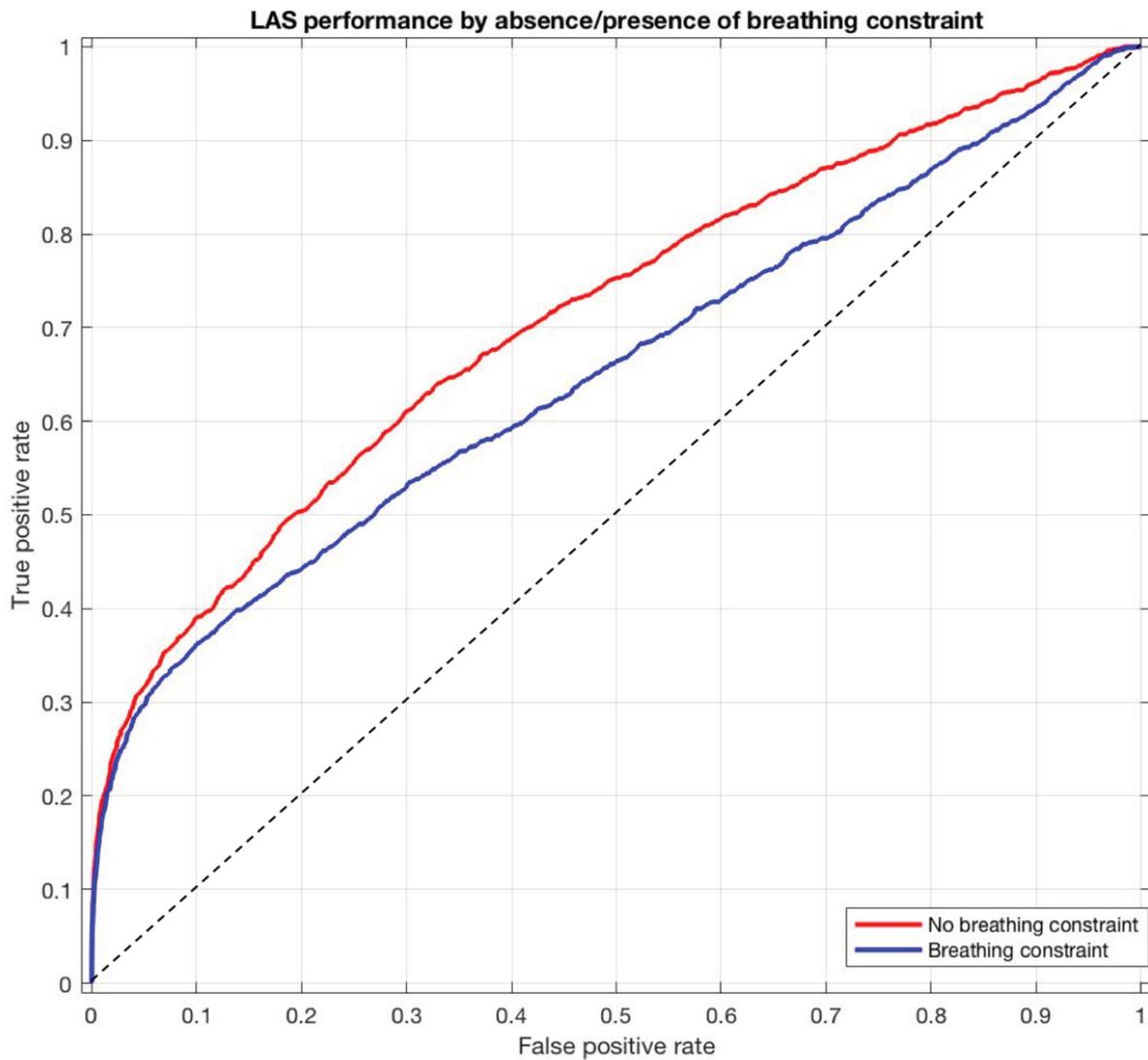


Figure 40 – ROC curves of global LED analog scale (LAS) performance according to the presence or absence of breathing constraint.

Absence of breathing constraint (normal breathing and normal breathing wash-out): AUC 0.71 [0.63-0.67]

Presence of breathing constraint (resistive and threshold loading, CO₂ chemostimulation): AUC 0.65 [0.63-0.67]

DISCUSSION

We applied a SSVEP-based BCI approach to the evaluation of respiratory discomfort. The baseline performance of the BCI developed in this study was situated in the expected range (164) and its performance to identify breathing discomfort remained satisfactory during experimentally induced dyspnea in healthy volunteers. An original feature of this BCI is that it can also be used as a numerical rating scale to quantify respiratory discomfort.

Impact of acute dyspnea on BCI performance

SSVEP-based BCIs have been extensively described and used in previous studies (158), but no study has evaluated its robustness during an acute intense stress, which is a prerequisite for the use of SSVEP-based BCI in ICU (190). This study aimed at testing the robustness of an SSVEP-based BCI during dyspnea, which is associated with stress (191) and EEG changes (153, 155, 177). This study showed a moderate decrease in BCI performance under experimental conditions of respiratory constraint. Attentional division (184, 192, 193) and movement artifacts (188, 194), known to decrease EEG signal-to-noise ratios and BCI performance during the use of SSVEP, can both be called upon to explain the lower performance of our BCI during loaded breathing.

Previous studies have highlighted impaired cognitive performances during experimental respiratory constraint (195-197). In addition to attentional division, one of the hypotheses proposed to explain impaired cognitive performance is the competition for cortical resources (198). This hypothesis is supported by observations in cases of Congenital Central Hypoventilation Syndrome (CCHS), characterized by deficient brainstem generation of

automatic breathing caused by a mutation of the PHOX2B gene (199). These patients suffer from sleep-related hypoventilation requiring ventilator support when sleeping. However, their ventilation is preserved while awake, due to respiratory-related cortical activation (200). Sharman *et al* observed an improvement of the cognitive performance of a CCHS patient under MV, associated with changes in cortical activity, suggesting that relieving the respiratory-related cortical activity may free cortical resources for cognitive purposes (201). Reversely, respiratory-related cortical activity may consume cortical resources. Since previous studies have shown that respiratory-related cortical activity occurs during experimental dyspnea induced by IRL and ITL (153, 155, 202), this activity may explain the impaired performance of our BCI observed under IRL and ITL conditions. Of note, CO₂-induced dyspnea is not associated with respiratory cortical activity (153). Consequently, the performance of our interface was less severely impaired during CO₂-induced dyspnea than during inspiratory loading with D-BCI (but not with LAS). However, the impaired performance observed during CO₂ chemostimulation suggests a role of stress and anxiety (203, 204) and hypercapnia itself (205) on decreased cognitive performance.

Although the performance of the BCI decreased during respiratory constraint, it nevertheless remained similar to the performance of observer-based scores developed to evaluate respiratory discomfort in patients with impaired verbal communication (RDOS, IC-RDOS and MV-RDOS) (81, 83, 84). These scores incorporate respiratory, cardio-autonomic and behavioral items, are correlated with dyspnea VAS in communicative patients (83, 84, 108) and are responsive to therapeutic interventions in non-communicative patients (82, 206). The area under the ROC curve of these scores ranges from 0.75 to 0.83 to detect dyspnea VAS \geq 40 mm. The performance of our automatic BCI therefore compares favorably with these

scores (AUC 0.89 for the D-BCI using 20-30 Hz and 0.84 for the LAS using low frequencies) and allows self-reporting, in contrast with the observer-based scores.

Using the BCI as a numerical rating scale

Since dyspnea shares many features in common with pain (79), a dyspnea VAS of 40 mm or more on a 0 to 100 mm scale is considered to indicate significant respiratory discomfort, requiring therapeutic intervention (99). When 40% is considered to be the relevant cut-off on a VAS, the corresponding cut-off for the LAS is 1.6, rounded off to 2, as the LAS is a 5-class ordinal scale with integer values of 0, 1, 2, 3 or 4. Consequently, when the subject looked at one of the 3 LEDs on the right (“2”, “3” or “4”), it was considered to indicate significant respiratory discomfort. With this cut-off, LAS was very good at identifying significant respiratory discomfort defined as a dyspnea VAS ≥ 40 mm. With a sensitivity of 1.00 and a specificity of 0.90, the LAS constitutes a reliable warning system for alerting caregivers that patients are experiencing respiratory discomfort. Indeed, the absence of false negatives is relevant since patients shouldn't be unable to warn caregivers if dyspneic. Moreover, the low false positive rate indicates a low false alarm rate, which is necessary for caregivers to pay adequate attention to each alarm triggered by the BCI (207). The LAS therefore appears to be a reliable tool to assess respiratory discomfort quantitatively. To the best of our knowledge, no previous study has ever evaluated this type of application of an SSVEP-based BCI to quantitatively assess a complex subjective sensation such as dyspnea.

Optimal frequencies to improve BCI performance

Previous studies have shown that lower frequencies elicit higher amplitude SSVEP, whereas higher frequencies (above 30 Hz) elicit lower amplitude SSVEP and frequencies close to 15 Hz elicit the highest amplitude SSVEP (164, 185, 208-210). Consequently, baseline signal-to-noise ratios with the 12-15 Hz and the 15-20 Hz frequency couples were higher than with the 20-30 Hz frequency couple. However, the best D-BCI performance was obtained with the 20-30 Hz frequency couple. This unexpected result could be due by the higher false-positive rate observed in the frequency range close to the EEG alpha band (8-13 Hz) (164), especially under respiratory constraint with an increased rate of EEG artifacts, which may explain the relatively lower performance observed at 12-15 Hz compared to 20-30 Hz. However, the poorest performance was observed with 15-20 Hz, a frequency range less likely to be impacted by a high false-positive rate. A lower signal-to-noise ratio compared to 12-15 Hz and a higher false-positive rate compared to 20-30 Hz may explain this poor performance. These results could also be explained by a lack of power, as the CO₂ condition was removed from the analysis of the D-BCI₁₂₋₁₅ group.

Sakurada *et al* observed that the use of high-frequency stimuli, though eliciting lower amplitude SSVEP, did not result in lower performance, because of improved visual comfort (211). In contrast, the performance of the LAS was significantly decreased at high frequencies, possibly due to the low baseline signal-to-noise ratios in this group. As the signal-to-noise ratio decreases under respiratory constraint, a lower baseline signal-to-noise ratio would be even further decreased under respiratory constraint. As a result, under respiratory constraint, the signal-to-noise ratio using the high-frequency range may have fallen below a critical threshold, resulting in a dramatic increase in both false-positive and false-negative rates, as illustrated by the very low area under the ROC curve of the LAS_{high} group.

Limitations

Dyspnea is a multidimensional experience encompassing various sensations (11) and an affective dimension (12). Mechanically ventilated patients can experience *air hunger*, *excessive inspiratory effort* or a combination of the two (1). ITL and IRL were therefore used to induce *excessive inspiratory effort* and CO₂ chemostimulation was used to simulate *air hunger*. However, experimental dyspnea may present a number of limitations. Firstly, experimental dyspnea is not as multidimensional as clinical dyspnea (212), so that the sensory aspect of dyspnea under MV may not have been accurately simulated. Schmidt *et al* reported that 17% of patients experienced both types of dyspnea and that 20% were unable to describe their respiratory sensations (99). The respiratory discomfort experienced by this group of patients was not specifically simulated in the present study. Although respiratory loading was used to elicit one type of dyspnea at a time, many subjects reported both sensations when submitted to respiratory loading. Moreover, although respiratory stimuli were the same in the D-BCI and LAS studies, the sensory responses were slightly different between the two groups of subjects. Interestingly, BCI performance remained high, regardless of the type of dyspnea experienced. Secondly, the affective response to experimental respiratory loading inevitably differs from that associated with clinical dyspnea, since, unlike mechanically ventilated patients, healthy volunteers experience dyspnea in a secure environment and are able to stop the experiment at any time if necessary. Moreover, this study was conducted in healthy young volunteers, in contrast with the usual population of ICU patients. Thirdly, *air hunger* was not simulated by ventilator-controlled breathing (213, 214), which more closely resembles ICU conditions.

Although cognitive performance impairment and stress could limit the performance of our SSVEP-based BCIs, the subjects did not performed cognitive tasks such as the Stroop test (215) and their level of stress and anxiety were not monitored.

A question opened by this study is the transferability of the BCI to the ICU environment. The good performances of D-BCI and LAS were obtained in a controlled laboratory environment and may not be predictive of the performance observed in actual ICU conditions, due to greater electro-magnetic interferences and less motivated patients. Further studies are therefore necessary to test the robustness of D-BCI and LAS under real ICU conditions.

Prospects

Many studies have emphasized the need to focus on the respiratory discomfort in mechanically ventilated ICU patients (99, 112, 116). To date, no technique or method has been specifically designed to assess dyspnea during MV. The BCI developed in this study may be the first step to overcoming the invisibility of dyspnea in mechanically ventilated patients (178). By providing an alternative means of communication, BCI may allow enhanced self-assessment of the dyspnea experienced by ICU patients. It may also assist caregivers in the daily care of mechanically ventilated patients, allowing more frequent patient-caregivers dyspnea-targeted interactions. Clinical studies must now evaluate the real-life performance of the proposed BCI, and its effect on the exposure of mechanically ventilated patients to respiratory discomfort, which remains a poorly recognized suffering in ICU patients.

APPENDICES

Appendix 1 – Development of the brain-computer interfaces

The principle of the steady-state visual evoked potential (SSVEP—based brain-computer interface (BCI) is to elicit visual evoked potentials by using repetitive visual stimuli. Spectral analysis of the electroencephalographic (EEG) activity of the visual cortex, recorded by occipital electrodes, identifies the frequency of the repetitive visual stimuli to which the subject directs his or her gaze (**Figure A**).

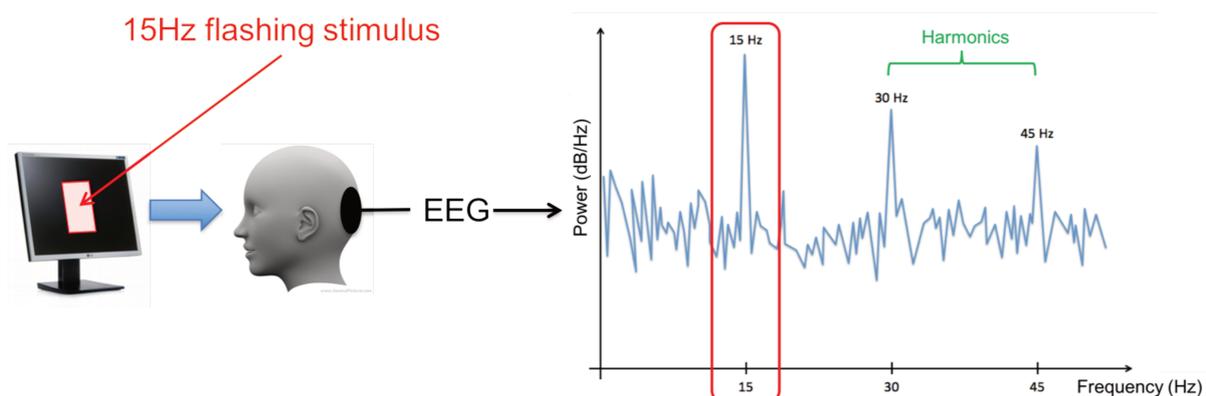


Figure A – Principle of steady-state visual evoked potentials

Two descriptors of breathing sensations, namely “Breathing is OK” and “Breathing is difficult”, were used as repetitive visual stimuli for the detection BCI (D-BCI). They were displayed on a 60 Hz refresh rate cathode ray tube monitor (HPv7650, Hewlett-Packard, Houston, Texas, USA) using Presentation® software (NeuroBehavioral Systems, Berkeley, CA, USA). This software used the refresh rate of the monitor to produce flashing visual stimuli: at each screen refresh, the software either displayed or did not display the stimuli. As the screen

refresh rate was 60 Hz, the possible stimuli frequencies were multiples of 60, i.e. 60 Hz (60:1), 30 Hz (60:2), 20 Hz (60:3), 15 Hz (60:4), 12 Hz (60:5), 10 Hz (60:6) etc. To prevent aliasing, the two frequencies had to be non-harmonic to avoid confounding. For example, 15 Hz has a 30 Hz harmonic, so that these two frequencies should not be assigned at the same time. If the BCI identified a 30 Hz SSVEP, it could either be the 2nd harmonic of the 15 Hz stimuli or the fundamental frequency of the 30 Hz stimuli: the BCI is unable to discriminate between these two stimuli and therefore cannot function correctly. We therefore chose three non-harmonic frequency sets: 12-15 Hz, 15-20Hz and 20-30Hz.

For the LED analog scale (LAS), five light-emitting diodes (LED) were aligned horizontally, mimicking a numerical rating scale (NRS). The far-left side LED represented “no respiratory discomfort” with a value of “0”. The far-right side represented “maximum imaginable respiratory discomfort” with a value of “4”. The values assigned to the other LEDs were “1”, “2” and “3” from the left to the right, respectively. The LAS therefore represented a numerical rating scale ranging from 0 to 4. The LEDs were driven by an Arduino[®] computer card and were separated by a distance of 5° of visual angle, which represents 4.4 cm at a 50 cm viewing distance ** (Figure B). The distance between the subject’s head and the LAS was therefore controlled during the experiments.

As for the D-BCI, frequencies had to be non-harmonic to prevent aliasing. The frequency of each LED was driven by an Arduino[®] card, which allowed a very precise selection of frequencies. In order to avoid confounding between LEDs, each frequency was chosen as a prime number and the frequency sets were therefore 13 Hz, 17 Hz, 19 Hz, 23 Hz and 29 Hz for

** Ng KB, Bradley AP, Cunnington R. Effect of competing stimuli on SSVEP-based BCI. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2011:6307–6310.

the low-frequency set and 41 Hz, 43 Hz, 47 Hz, 53 Hz and 59 Hz for the high frequency set. The lowest frequency was always attributed to the far-left LED and frequencies always increased from left to right (the highest frequency was therefore attributed to the far-right LED).

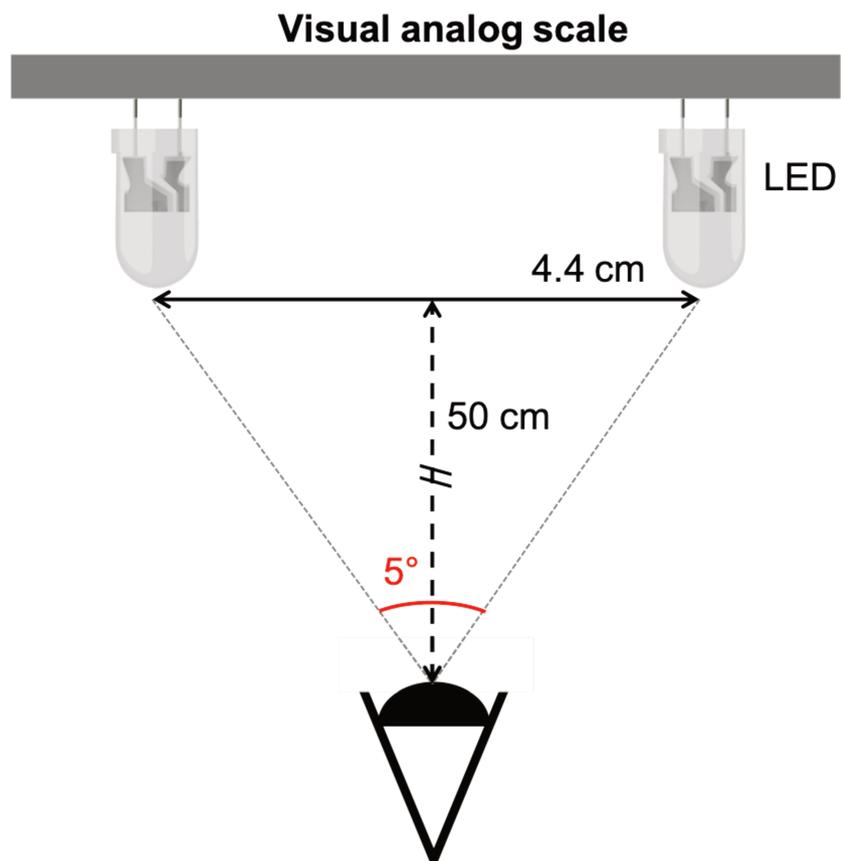


Figure B – Distance between two LEDs for a 5° visual angle.

Appendix 2 – CO₂ chemostimulation experiments

The detection brain-computer interface (D-BCI) 15-20 Hz group (D-BCI₁₅₋₂₀) was the first to perform the experiment. Under the CO₂ condition, these subjects breathed the CO₂/O₂ mixture through a tube connected to the breathing circuit. Intermediate analysis of data from this group showed that none of the subjects experienced any respiratory discomfort during the CO₂ condition and that median dyspnea visual analog scale (VAS) was not different from that of normal breathing (NB) condition (dyspnea VAS 5 mm [0-22] during CO₂ *versus* 0 mm [0-14] during NB, $p > 0.99$). The CO₂ condition was designed to induce hypercapnia, which should have led to increased ventilation to increase the CO₂ clearance. Dyspnea was expected to occur when the subject's ventilation reached a maximum, while continuing hypercapnia required increased ventilation^{††}. However, only a slight increase in end-tidal CO₂ partial pressure ($E_T\text{CO}_2$) was observed during this condition compared to NB (36 mmHg [31-40] *versus* 39 mmHg [38-44]; $p < 0.01$). Consequently, tidal volume (V_T) did not significantly increase during CO₂ condition as compared to NB in the D-BCI₁₅₋₂₀ group (+6% [-29.5-23.5]) and dyspnea was not induced in the absence of specific chemostimulation. This experimental limitation was corrected by modifying the breathing circuit for the subjects of the D-BCI₁₂₋₁₅ and D-BCI₂₀₋₃₀ groups: the CO₂/O₂ mixture was administered in a Douglas bag through which the subjects inspired and expired. This rebreathing phenomenon induced a significant increase in $E_T\text{CO}_2$ between NB and CO₂: respectively from 36 mmHg [34-40] to 54 mmHg [53-56] ($p < 0.01$) for the D-BCI₁₂₋₁₅ group and from 39 mmHg [37-41] to 54 mmHg [52-55] ($p < 0.01$) for the D-BCI₂₀₋₃₀ group, respectively. V_T significantly increased in response to

^{††} Banzett RB, Lansing RW, Evans KC, et al.: Stimulus-response characteristics of CO₂-induced air hunger in normal subjects. *Respir Physiol* 1996; 103:19–31

hypercapnia in both groups: +211% [175-257] ($p < 0.01$) for the D-BCI₁₂₋₁₅ group and +219% [167-270] ($p < 10^{-4}$) for the D-BCI₂₀₋₃₀ group. Consequently, subjects of the D-BCI₁₂₋₁₅ and the D-BCI₂₀₋₃₀ groups experienced respiratory discomfort during the CO₂ condition with a significantly higher dyspnea VAS than during NB: 72 mm [64-92] *versus* 0 mm [0-1] ($p < 10^{-4}$) for the D-BCI₁₂₋₁₅ group and 77 mm [38-100] *versus* 0 mm [0-0] ($p < 0.001$) for the D-BCI₂₀₋₃₀ group. The CO₂ condition for the D-BCI₁₅₋₂₀ group was therefore removed from subsequent analyses in the D-BCI study.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'inconfort respiratoire sous ventilation mécanique est une situation fréquente en réanimation et génératrice d'une morbi-mortalité non négligeable, à court, moyen et long terme (99). Les difficultés de communication entre patients et soignants rendent complexes l'identification et la prise en charge de ces épisodes de dyspnée sous ventilation mécanique. L'objectif de ce travail était donc de proposer des nouveaux outils d'évaluation du confort respiratoire sous ventilation mécanique basés sur les techniques d'interface cerveau-ordinateur.

Dans l'étude DYSVENT, la détection d'une ACLV sur les tracés EEG permettait de mettre en évidence certaines situations potentiellement génératrices d'inconfort respiratoire chez des patients ventilés artificiellement en réanimation et d'évaluer l'efficacité de l'optimisation des réglages du respirateur. Pour autant, cette technique semble insuffisamment performante pour identifier les épisodes d'inconfort respiratoire (en l'absence de pré-sélection des patients à risque).

Dans l'étude DYSPEV, une BCI basée sur les PEVRP a été utilisée avec succès pour détecter et quantifier l'inconfort respiratoire chez des volontaires sains en situation de dyspnée expérimentale.

Ainsi, des deux axes explorés dans ces études la méthode d'auto-évaluation par PEVRP semble la technique d'évaluation du confort respiratoire des patients ventilés artificiellement en réanimation la plus prometteuse.

A ce stade, la méthodologie proposée dans l'étude DYSVENT ne constitue pas en soi une BCI à proprement parlé. En effet, si l'on suit les étapes d'analyses du signal EEG dans une BCI (118), il n'y a pas eu d'extraction de caractéristique ni de classification par un algorithme, mais une simple analyse visuelle des signaux réalisée *a posteriori* par un groupe d'experts. Cette méthode d'analyse n'est pas automatisable ni utilisable en continu au lit du patient. Il faudrait donc développer un algorithme d'analyse et de classification automatique. Une méthode a récemment été testée avec succès par une équipe du laboratoire (216, 217) en ce sens. Son objectif est d'identifier des changements d'état des tracés EEG en rapport avec la ventilation, à l'aide d'une analyse Riemanienne. Cet algorithme a été validé sur des tracés expérimentaux enregistrés en laboratoire mais n'a pas encore été testé chez des patients, et notamment dans l'étude DYSVENT. Cela pourrait faire l'objet d'une étude complémentaire à partir des tracés EEG déjà obtenus afin de valider la performance de cet algorithme de classification sur les tracés de patients de réanimation, dont on sait que la qualité est moins bonne que celles de tracés obtenus en laboratoire. Cette méthode d'évaluation des changements d'état EEG en rapport avec la ventilation pourrait combler les lacunes de la techniques de détection de l'ACLV reposant sur la mise en évidence de PPI proposée dans l'étude DYSVENT.

Actuellement l'hétéro-évaluation du confort respiratoire des patients sous ventilation mécanique en réanimation se fait grâce à des scores comme le RDOS (82), le IC-RDOS (83) ou encore le MV-RDOS (84). Ces scores sont basés sur des variables cliniques respiratoires et extra-respiratoires comme la fréquence respiratoire, la fréquence cardiaque ou encore l'activation de muscles respiratoires accessoires (battement des ailes du nez, contraction des muscles du cou...). Ces variables sont soit enregistrées en routine et en continue par les moniteurs de surveillance de réanimation (fréquences cardiaque et respiratoire) soit

enregistrable grâce à des dispositifs complémentaires comme un EMG pour la contraction des muscles de cou ou le battement des ailes du nez (EMG de l'*alae nasi* enregistrés dans l'étude DYSVENT). Ainsi, il paraît envisageable à terme de développer une BCI passive de type hybride, collectant les données issues de l'EEG (détection de l'ACLV et des changements d'état liés à la ventilation par analyse Riemanienne), mais également du respirateur (pression aux voies aériennes, fréquence respiratoire) ou encore des moniteurs de surveillance clinique (fréquence cardiaque, pression artérielle) voir des capteurs EMG (activation des muscles respiratoires accessoires). Il serait ainsi capable de combiner les performances diagnostiques de la détection de l'ACLV à celle des scores RDOS, IC-RDOS ou MV-RDOS pour améliorer la détection des épisodes de dyspnée sous ventilation mécanique.

Cependant, certaines situations d'inconfort respiratoire ne sont pas associées à la présence d'une ACLV et cette technique pourrait ainsi être mise en défaut. Dans ce type de situation, une BCI basée sur les PEVRP, comme développée dans l'étude DYSPEV, permettant une auto-évaluation de leur confort respiratoire par les patients eux-mêmes, aurait toute sa place. Même plus, il serait envisageable de combiner l'utilisation de ces deux BCI (détection de l'ACLV et auto-évaluation par PEVRP) pour faire une évaluation complète, multimodale et intégrée du niveau de confort respiratoire des patients ventilés mécaniquement en réanimation.

Afin de décrire l'utilisation potentielle d'une telle BCI, nous pouvons considérer deux situations : celle d'un patient dyspnéique sous ventilation mécanique avec une ACLV et celle d'un patient dyspnéique sous ventilation mécanique sans ACLV.

Pour le patient ayant une ACLV, cette BCI, en détectant l'ACLV, pourrait délivrer une alarme au soignant afin de l'alerter de la présence potentielle d'un inconfort respiratoire chez ce patient. Cette hypothèse sur une éventuelle dyspnée se verrait renforcée par la présence de signes respiratoires et extra-respiratoires également enregistrés par le BCI. Une fois le soignant alerté, il pourrait déclencher la deuxième BCI, c'est-à-dire l'auto-évaluation par PEVRP, afin de confirmer l'absence ou la présence d'un inconfort respiratoire et d'en quantifier l'intensité, et ce grâce à une auto-évaluation par le patient lui-même. Dans cette situation, la BCI permettrait une analyse mixte par hétéro et auto-évaluation, avec une participation minimale des soignants, aboutissant à une optimisation des réglages du respirateur. Cependant cette situation resterait peu fréquente vu que l'ACLV n'évalue qu'une petite partie des situations à risque d'inconfort respiratoire et dont la quantification exacte reste à préciser.

Pour le patient n'ayant pas d'ACLV, l'évaluation du confort reposera principalement sur l'auto-évaluation par PEVRP. Dans cette situation, soit la BCI détecte les variables respiratoires et extra-respiratoires et alerte le soignant, soit le soignant ou le patient lui-même déclenchent l'auto-évaluation par PEVRP permettant d'envisager une optimisation des réglages du respirateur en cas de dyspnée.

Dans tous les cas (absence ou présence d'une ACLV), après optimisation des réglages du respirateur, une nouvelle auto-évaluation par PEVRP permettrait d'évaluer l'efficacité de ces nouveaux réglages et l'amélioration voire la disparition de l'inconfort respiratoire précédemment ressenti par le patient.

Cependant, l'auto-évaluation par PEVRP pourrait être mise en défaut chez des patients pauci-communicants, par exemple en cas de sédation ou de troubles de la conscience. En effet,

l'utilisation des PEVRP demande un niveau de conscience minimal, qui devra faire l'objet d'études complémentaires afin de déterminer la population cible de cette technique en réanimation (par exemple un niveau de RASS optimal). En dehors de la gamme d'utilisation de cette BCI basée sur les PEVRP, l'auto-évaluation ne serait plus possible et une BCI hybride regroupant la détection de l'ACLV et les signes cliniques respiratoires et extra-respiratoires permettrait une hétéro-évaluation du confort respiratoire des patients.

La mise en place d'une telle BCI, combinant détection de l'ACLV, intégration de variables respiratoires et extra-respiratoires et auto-évaluation par PEVRP pourra faire l'objet d'études complémentaires. Il conviendra ainsi de tester l'algorithme par analyse Riemannienne pour automatiser la détection de l'ACLV. Par ailleurs, il faudra valider l'auto-évaluation par PEVRP chez des patients de réanimation, notamment la robustesse de la technique par rapport au milieu de la réanimation (artéfacts de mouvements des patients, interférences électromagnétiques...). Enfin, l'impact exact de la BCI sur la réduction des épisodes de dyspnée sous ventilation mécanique et sur la réduction de la morbi-mortalité associée reste à établir par d'autres études à mener en réanimation chez les patients ventilés artificiellement.

Les études DYSPEV et DYSVENT ont donc permis d'ouvrir la voie au développement de nouveaux outils d'évaluation du confort respiratoire des patients placés sous ventilation mécanique en réanimation. Les soignants pourront être alertés en cas de situation à risque d'inconfort respiratoire tandis que les patients pourront auto-évaluer leur confort respiratoire. Ainsi, cette BCI globale permettra de briser enfin l'invisibilité de la dyspnée sous ventilation mécanique en réanimation.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Schmidt M, Demoule A, Polito A, et al.: Dyspnea in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care Med* 2011; 39:2059–2065
2. Lansing RW, Gracely RH, Banzett RB: The multiple dimensions of dyspnea: review and hypotheses. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2009; 167:53–60
3. Shaw RJ, Robinson TE, Steiner H: Acute stress disorder following ventilation. *Psychosomatics* 2002; 43:74–76
4. Cuthbertson BH, Hull A, Strachan M, et al.: Post-traumatic stress disorder after critical illness requiring general intensive care. *Intensive Care Med* 2004; 30:450–455
5. Rotondi AJ, Chelluri L, Sirio C, et al.: Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30:746–752
6. Jubran A, Lawm G, Duffner LA, et al.: Post-traumatic stress disorder after weaning from prolonged mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2010; 36:2030–2037
7. Gentzler ER, Derry H, Ouyang DJ, et al.: Underdetection and Undertreatment of Dyspnea in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199:1377–1384
8. Demoule A, Similowski T: Respiratory Suffering in the ICU: Time for Our Next Great Cause. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199:1302–1304
9. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al.: An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:435–452.
10. Herigstad M, Faull OK, Hayen A, et al.: Treating breathlessness via the brain: changes in brain activity over a course of pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 2017; 50:1701029

11. Simon PM, Schwartzstein RM, Woodrow Weiss J, et al.: Distinguishable Sensations of Breathlessness Induced in Normal Volunteers. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1021–1027
12. Banzett RB, O'Donnell CR, Guilfoyle TE, et al.: Multidimensional Dyspnea Profile: an instrument for clinical and laboratory research. *Eur Respir J* 2015; 45:1681–1691
13. Harris S: COPD and coping with breathlessness at home: a review of the literature. *Br J Community Nurs* 2007; 12:411–415
14. Nguyen HQ, Carrieri-Kohlman V: Dyspnea self-management in patients with chronic obstructive pulmonary disease: moderating effects of depressed mood. *Psychosomatics* 2005; 46:402–410
15. Light RW, Merrill EJ, Despars JA, et al.: Prevalence of depression and anxiety in patients with COPD. Relationship to functional capacity. *Chest* 1985; 87:35–38
16. Inal-Ince D, Savci S, Saglam M, et al.: Fatigue and multidimensional disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med* 2010; 5:162–167
17. Sassi-Dambron DE, Eakin EG, Ries AL, et al.: Treatment of dyspnea in COPD. A controlled clinical trial of dyspnea management strategies. *Chest* 1995; 107:724–729
18. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM: The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991; 85(Suppl B):25–31
19. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, et al.: A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; 42:773–778
20. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, et al.: Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54:581–586
21. Widdicombe J: Lung afferent activity: implications for respiratory sensation. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2009; 167:2–8
22. Widdicombe J: Airway receptors. *Respir Physiol* 2001; 125:3–15

23. Schwartzstein RM, Lahive K, Pope A, et al.: Cold facial stimulation reduces breathlessness induced in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:58–61
24. Sant'Ambrogio G: Information arising from the tracheobronchial tree of mammals. *Physiol Rev* 1982; 62:531–569
25. Manning HL, Shea SA, Schwartzstein RM, et al.: Reduced tidal volume increases “air hunger” at fixed PCO₂ in ventilated quadriplegics. *Respir Physiol* 1992; 90:19–30
26. Banzett RB, Lansing RW, Reid MB, et al.: “Air hunger” arising from increased PCO₂ in mechanically ventilated quadriplegics. *Respir Physiol* 1989; 76:53–67
27. Banzett RB, Lansing RW, Brown R, et al.: “Air hunger” from increased PCO₂ persists after complete neuromuscular block in humans. *Respir Physiol* 1990; 81:1–18
28. Mills JE, Sellick H, Widdicombe JG: Activity of lung irritant receptors in pulmonary micro-embolism, anaphylaxis and drug-induced bronchoconstrictions. *The Journal of Physiology* 1969; 203:337–357
29. Sellick H, Widdicombe JG: The activity of lung irritant receptors during pneumothorax, hyperpnoea and pulmonary vascular congestion. *The Journal of Physiology* 1969; 203:359–381
30. Nishino T, Ide T, Sudo T, et al.: Inhaled furosemide greatly alleviates the sensation of experimentally induced dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1963–1967
31. Moosavi SH, Binks AP, Lansing RW, et al.: Effect of inhaled furosemide on air hunger induced in healthy humans. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2007; 156:1–8
32. Sudo T, Hayashi F, Nishino T: Responses of tracheobronchial receptors to inhaled furosemide in anesthetized rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:971–975
33. Coleridge JC, Coleridge HM: Afferent vagal C fibre innervation of the lungs and airways and its functional significance. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1984; 99:1–110
34. Lee L-Y: Respiratory sensations evoked by activation of bronchopulmonary C-fibers. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2009; 167:26–35

35. Road JD, West NH, Van Vliet BN: Ventilatory effects of stimulation of phrenic afferents. *J Appl Physiol* 1987; 63:1063–1069
36. Gandevia SC, Macefield G: Projection of low-threshold afferents from human intercostal muscles to the cerebral cortex. *Respir Physiol* 1989; 77:203–214
37. Berger AJ, Mitchell RA, Severinghaus JW: Regulation of respiration (third of three parts). *N Engl J Med* 1977; 297:194–201
38. Feldman JL, Mitchell GS, Nattie EE: Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. *Annu Rev Neurosci* 2003; 26:239–266
39. Nattie E, Li A: Central chemoreception 2005: a brief review. *Auton Neurosci* 2006; 126-127:332–338
40. Banzett RB, Lansing RW, Evans KC, et al.: Stimulus-response characteristics of CO₂-induced air hunger in normal subjects. *Respir Physiol* 1996; 103:19–31
41. Moosavi SH, Golestanian E, Binks AP, et al.: Hypoxic and hypercapnic drives to breathe generate equivalent levels of air hunger in humans. *J Appl Physiol* 2003; 94:141–154
42. Chen Z, Eldridge FL, Wagner PG: Respiratory-associated rhythmic firing of midbrain neurones in cats: relation to level of respiratory drive. *The Journal of Physiology* 1991; 437:305–325
43. Chen Z, Eldridge FL, Wagner PG: Respiratory-associated thalamic activity is related to level of respiratory drive. *Respir Physiol* 1992; 90:99–113
44. Davenport PW, Vovk A: Cortical and subcortical central neural pathways in respiratory sensations. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2009; 167:72–86
45. Brannan S, Liotti M, Egan G, et al.: Neuroimaging of cerebral activations and deactivations associated with hypercapnia and hunger for air. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:2029–2034
46. Liotti M, Brannan S, Egan G, et al.: Brain responses associated with consciousness of breathlessness (air hunger). *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:2035–2040

47. Peiffer C, Poline JB, Thivard L, et al.: Neural substrates for the perception of acutely induced dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:951–957
48. Banzett RB, Mulnier HE, Murphy K, et al.: Breathlessness in humans activates insular cortex. *Neuroreport* 2000; 11:2117–2120
49. Leupoldt von A, Sommer T, Kegat S, et al.: The unpleasantness of perceived dyspnea is processed in the anterior insula and amygdala. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1026–1032
50. Schön D, Rosenkranz M, Regelsberger J, et al.: Reduced perception of dyspnea and pain after right insular cortex lesions. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:1173–1179
51. Parsons LM, Egan G, Liotti M, et al.: Neuroimaging evidence implicating cerebellum in the experience of hypercapnia and hunger for air. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:2041–2046
52. Evans KC, Banzett RB, Adams L, et al.: BOLD fMRI identifies limbic, paralimbic, and cerebellar activation during air hunger. *J Neurophysiol* 2002; 88:1500–1511
53. Paulus MP: The breathing conundrum-interoceptive sensitivity and anxiety. *Depress Anxiety* 2013; 30:315–320
54. Craig ADB: How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10:59–70
55. Craig AD: How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3:655–666
56. Garfinkel SN, Seth AK, Barrett AB, et al.: Knowing your own heart: distinguishing interoceptive accuracy from interoceptive awareness. *Biological Psychology* 2015; 104:65–74
57. Shea SA, Andres LP, Shannon DC, et al.: Respiratory sensations in subjects who lack a ventilatory response to CO₂. *Respir Physiol* 1993; 93:203–219

58. Chen Z, Eldridge FL, Wagner PG: Respiratory-associated rhythmic firing of midbrain neurones in cats: relation to level of respiratory drive. *The Journal of Physiology* 1991; 437:305–325
59. Chen Z, Eldridge FL, Wagner PG: Respiratory-associated thalamic activity is related to level of respiratory drive. *Respir Physiol* 1992; 90:99–113
60. Schwartzstein RM, Simon PM, Weiss JW, et al.: Breathlessness induced by dissociation between ventilation and chemical drive. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1231–1237
61. Schwartzstein RM, Manning HL, Weiss JW, et al.: Dyspnea: a sensory experience. *Lung* 1990; 168:185–199
62. Campbell EJ, Howell JB: The sensation of breathlessness. *Br Med Bull* 1963; 19:36–40
63. Leupoldt von A, Mertz C, Kegat S, et al.: The impact of emotions on the sensory and affective dimension of perceived dyspnea. *Psychophysiology* 2006; 43:382–386
64. Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, et al.: Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013; 144:766–777
65. Burki NK: Dyspnea. *Lung* 1987; 165:269–277
66. Kendrick KR, Baxi SC, Smith RM: Usefulness of the modified 0-10 Borg scale in assessing the degree of dyspnea in patients with COPD and asthma. *Journal of Emergency Nursing* 2000; 26:216–222
67. Burdon JG, Juniper EF, Killian KJ, et al.: The perception of breathlessness in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:825–828
68. Wilson RC, Jones PW: A comparison of the visual analogue scale and modified Borg scale for the measurement of dyspnoea during exercise. *Clin Sci* 1989; 76:277–282
69. Yorke J, Moosavi SH, Shuldham C, et al.: Quantification of dyspnoea using descriptors: development and initial testing of the Dyspnoea-12. *Thorax* 2010; 65:21–26

70. Meek PM, Banzett R, Parshall MB, et al.: Reliability and validity of the multidimensional dyspnea profile. *Chest* 2012; 141:1546–1553
71. Yorke J, Russell A-M, Swigris J, et al.: Assessment of dyspnea in asthma: validation of The Dyspnea-12. *J Asthma* 2011; 48:602–608
72. Yorke J, Swigris J, Russell A-M, et al.: Dyspnea-12 is a valid and reliable measure of breathlessness in patients with interstitial lung disease. *Chest* 2011; 139:159–164
73. Williams MT, John D, Frith P: Comparison of the Dyspnoea-12 and Multidimensional Dyspnoea Profile in people with COPD. *Eur Respir J* 2017; 49:1600773
74. Beaumont M, Couturaud F, Jegou F, et al.: Validation of the French version of the London Chest Activity of Daily Living scale and the Dyspnea-12 questionnaire. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13:1399–1405
75. Morelot-Panzini C, Gilet H, Aguilaniu B, et al.: Évaluation multidimensionnelle de la dyspnée au cours de la BPCO : étude observationnelle prospective. *Revue des Maladies Respiratoires* 2015; 32:A91
76. Morelot-Panzini C, Perez T, Gilet H, et al.: La dyspnée est un déterminant majeur de l’anxiété éprouvée par les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA). *Revue des Maladies Respiratoires* 2015; 32:A91–A92
77. Morelot-Panzini C, Demoule A, Straus C, et al.: Dyspnea as a noxious sensation: inspiratory threshold loading may trigger diffuse noxious inhibitory controls in humans. *J Neurophysiol* 2007; 97:1396–1404
78. Campbell ML: Assessing respiratory distress when the patient cannot report dyspnea. *Nurs Clin North Am* 2010; 45:363–373
79. Gracely RH, Undem BJ, Banzett RB: Cough, pain and dyspnoea: similarities and differences. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20:433–437

80. Intarakamhang P, Wangjongmeechaikul P: The assessment of dyspnea during the vigorous intensity exercise by three Dyspnea Rating Scales in inactive medical personnel. *Glob J Health Sci* 2013; 5:19–29
81. Campbell ML: Psychometric testing of a respiratory distress observation scale. *J Palliat Med* 2008; 11:44–50
82. Campbell ML, Templin T, Walch J: A Respiratory Distress Observation Scale for patients unable to self-report dyspnea. *J Palliat Med* 2010; 13:285–290
83. Persichini R, Gay F, Schmidt M, et al.: Diagnostic Accuracy of Respiratory Distress Observation Scales as Surrogates of Dyspnea Self-report in Intensive Care Unit Patients. *Anesthesiology* 2015; 123:830–837
84. Decavèle M, Gay F, Persichini R, et al.: The Mechanical Ventilation - Respiratory Distress Observation Scale (MV-RDOS) as a surrogate of self-reported dyspnea in intubated patients. *Eur Respir J* 2018; 52:1800598
85. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al.: Characteristics and Outcomes in Adult Patients Receiving Mechanical Ventilation: A 28-Day International Study. *JAMA* 2002; 287:345–355
86. Azoulay É, Demoule A, Jaber S, et al.: Palliative noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2011; 37:1250–1257
87. Robert R, Bengler C, Beuret P, et al.: Ventilation non invasive au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë (nouveau-né exclu). *Conférence de Consensus Commune SFAR, SPLF, SRLF* 2006; 1–8
88. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342:1301–1308

89. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, et al.: Meta-analysis: Ventilation Strategies and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome and Acute Lung Injury. *Ann Intern Med* 2009; 151:566–576
90. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, et al.: Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308:1651–1659
91. Pinhu L, Whitehead T, Evans T, et al.: Ventilator-associated lung injury. *The Lancet* 2003; 361:332–340
92. Carney D, DiRocco J, Nieman G: Dynamic alveolar mechanics and ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33:S122–S128
93. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al.: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342:1471–1477
94. Henzler D, Pelosi P, Bensberg R, et al.: Effects of partial ventilatory support modalities on respiratory function in severe hypoxemic lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34:1738–1745
95. Knebel AR, Janson-Bjerklie SL, Malley JD, et al.: Comparison of breathing comfort during weaning with two ventilatory modes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:14–18
96. Connelly B, Gunzerath L, Knebel A: A pilot study exploring mood state and dyspnea in mechanically ventilated patients. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care* 2000; 29:173–179
97. Twibell R, Siela D, Mahmoodi M: Subjective perceptions and physiological variables during weaning from mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 2003; 12:101–112
98. Powers J, Bennett SJ: Measurement of dyspnea in patients treated with mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 1999; 8:254–261

99. Schmidt M, Banzett RB, Raux M, et al.: Unrecognized suffering in the ICU: addressing dyspnea in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2014; 40:1–10
100. Lofaso F, Isabey D, Lorino H, et al.: Respiratory response to positive and negative inspiratory pressure in humans. *Respir Physiol* 1992; 89:75–88
101. Sharshar T, Ross ET, Hopkinson NS, et al.: Depression of diaphragm motor cortex excitability during mechanical ventilation. *J Appl Physiol* 2004; 97:3–10
102. Fernandez R, Mendez M, Younes M: Effect of ventilator flow rate on respiratory timing in normal humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:710–719
103. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, et al.: Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2006; 32:1515–1522
104. Schmidt M, Kindler F, Gottfried SB, et al.: Dyspnea and surface inspiratory electromyograms in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2013; 39:1368–1376
105. Epstein SK: How Often Does Patient-Ventilator Asynchrony Occur and What Are the Consequences? *Respiratory Care* 2011; 56:25–38s
106. Francioli P, Chastre J, Langer M: Ventilator-associated pneumonia—Understanding epidemiology and pathogenesis to guide prevention and empiric therapy. *Clinical Microbiology and Infection* 1997; 3:S61–S76
107. Albarran AW: A review of communication with intubated patients and those with tracheostomies within an intensive care environment. *Intensive Care Nurs* 1991; 7:179–186
108. Campbell ML, Templin TN: Intensity cut-points for the Respiratory Distress Observation Scale. *Palliat Med* 2015; 29:436–442
109. Kalfon P, Mimoz O, Auquier P, et al.: Development and validation of a questionnaire for quantitative assessment of perceived discomforts in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2010; 36:1751–1758

110. Kalfon P, Baumstarck K, Estagnasie P, et al.: A tailored multicomponent program to reduce discomfort in critically ill patients: a cluster-randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2017; 43:1829–1840
111. Cuthbertson BH, Hull A, Strachan M, et al.: Post-traumatic stress disorder after critical illness requiring general intensive care. *Intensive Care Med* 2004; 30:450–455
112. Chanques G, Nelson J, Puntillo K: Five patient symptoms that you should evaluate every day. *Intensive Care Med* 2015; 41:1347–1350
113. Binks AP, Desjardin S, Riker R: ICU Clinicians Underestimate Breathing Discomfort in Ventilated Subjects. *Respiratory Care* 2017; 62:150–155
114. Haugdahl HS, Storli SL, Meland B, et al.: Underestimation of Patient Breathlessness by Nurses and Physicians during a Spontaneous Breathing Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:1440–1448
115. Stefan MS, Priya A, Martin B, et al.: How well do patients and providers agree on the severity of dyspnea? *J Hosp Med* 2016; 11:701–707
116. Başoğlu M: Effective management of breathlessness: a review of potential human rights issues. *Eur Respir J* 2017; 49:1602099
117. Currow DC, Abernethy AP, Ko DN: The active identification and management of chronic refractory breathlessness is a human right. *Thorax* 2014; 69:393–394
118. Clerc M, Bougrain L, Lotte F: *Brain-Computer Interfaces 1*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc; 2016.
119. Vidal JJ: Toward direct brain-computer communication. *Annu Rev Biophys Bioeng* 1973; 2:157–180
120. Bashashati A, Fatourehchi M, Ward RK, et al.: A survey of signal processing algorithms in brain–computer interfaces based on electrical brain signals. *J Neural Eng* 2007; 4:R32–R57

121. Lotte F, Bougrain L, Cichocki A, et al.: A review of classification algorithms for EEG-based brain-computer interfaces: a 10 year update. *J Neural Eng* 2018; 15:031005
122. Rosenfeld JV, Wong YT: Neurobionics and the brain-computer interface: current applications and future horizons. *Med J Aust* 2017; 206:363–368
123. Carelli L, Solca F, Faini A, et al.: Brain-Computer Interface for Clinical Purposes: Cognitive Assessment and Rehabilitation. *BioMed Research International* 2017; 2017:1–11
124. Rezeika A, Benda M, Stawicki P, et al.: Brain-Computer Interface Spellers: A Review. *Brain Sci* 2018; 8
125. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al.: *Neurosciences*. 6 ed. Deboeck Supérieur; 2019.
126. Trujillo LT, Stanfield CT, Vela RD: The Effect of Electroencephalogram (EEG) Reference Choice on Information-Theoretic Measures of the Complexity and Integration of EEG Signals. *Front Neurosci* 2017; 11:425
127. Yao D, Qin Y, Hu S, et al.: Which Reference Should We Use for EEG and ERP practice? *Brain Topogr* 2019; 32:530–549
128. Gordon R, Rzepoluck EJ: Introduction to laplacian montages. *American Journal of Electroneurodiagnostic Technology* 2004; 44:98–102
129. Blankertz B, Tomioka R, Lemm S, et al.: Optimizing spatial filters for robust EEG single-trial analysis. *IEEE Signal Proc Mag* 2008; 25:41–56
130. Jiang X, Bian G-B, Tian Z: Removal of Artifacts from EEG Signals: A Review. *Sensors* 2019; 19:987
131. McFarland DJ, McCane LM, David SV, et al.: Spatial filter selection for EEG-based communication. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 103:386–394
132. Congedo M, Lotte F, Lécuyer A: Classification of movement intention by spatially filtered electromagnetic inverse solutions. *Phys Med Biol* 2006; 51:1971–1989

133. Kachenoura A, Albera L, Senhadji L, et al.: ICA: a potential tool for BCI systems. *IEEE Signal Proc Mag* 2008; 25:57–68
134. Ramoser H, Müller-Gerking J, Pfurtscheller G: Optimal spatial filtering of single trial EEG during imagined hand movement. *IEEE Trans Rehabil Eng* 2000; 8:441–446
135. Lotte F, Congedo M, Lécuyer A, et al.: A review of classification algorithms for EEG-based brain-computer interfaces. *J Neural Eng* 2007; 4:R1–R13
136. Smith JC, Ellenberger HH, Ballanyi K, et al.: Pre-Bötzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science* 1991; 254:726–729
137. Pisanski A, Pagliardini S: The parafacial respiratory group and the control of active expiration. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2019; 265:153–160
138. Munschauer FE, Mador MJ, Ahuja A, et al.: Selective paralysis of voluntary but not limbically influenced automatic respiration. *Arch Neurol* 1991; 48:1190–1192
139. Plum F: Breathing is controlled independently by voluntary, emotional, and metabolically related pathways. *Arch Neurol* 1992; 49:441–441
140. Macefield G, Gandevia SC: The cortical drive to human respiratory muscles in the awake state assessed by premotor cerebral potentials. *The Journal of Physiology* 1991; 439:545–558
141. Ramsay SC, Adams L, Murphy K, et al.: Regional cerebral blood flow during volitional expiration in man: a comparison with volitional inspiration. *The Journal of Physiology* 1993; 461:85–101
142. Sharshar T, Hopkinson NS, Jonville S, et al.: Demonstration of a second rapidly conducting cortico-diaphragmatic pathway in humans. *The Journal of Physiology* 2004; 560:897–908
143. Tibbetts P: The Concept of Voluntary Motor Control in the Recent Neuroscientific Literature. *Synthese* 2004; 141:247–276

144. Lang CE, Schieber MH: Human voluntary motor control and dysfunction. In: Selzer M, Clarke S, Cohen LG, et al., editor(s). *Textbook of Neural Repair and Rehabilitation*. Cambridge: Cambridge University Press; 2014. p. 51–60.
145. Hoffstaedter F, Grefkes C, Caspers S, et al.: The role of anterior midcingulate cortex in cognitive motor control: evidence from functional connectivity analyses. *Hum Brain Mapp* 2014; 35:2741–2753
146. Roland PE, Larsen B, Lassen NA, et al.: Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J Neurophysiol* 1980; 43:118–136
147. Penfield W, Welch K: The supplementary motor area of the cerebral cortex; a clinical and experimental study. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1951; 66:289–317
148. Bates JAV: Electrical activity of the cortex accompanying movement. *The Journal of Physiology* 1951; 113:240–257
149. Kornhuber H, Deecke L: Hirnpotentialänderungen bei Willkürbewegungen und passiven Bewegungen des Menschen: Bereitschaftspotential und reafferente Potentiale. *Pflügers Archiv* 284:1–17
150. Shibasaki H, Hallett M: What is the Bereitschaftspotential? *Clin Neurophysiol* 2006; 117:2341–2356
151. Ahmadian P, Cagnoni S, Ascari L: How capable is non-invasive EEG data of predicting the next movement? A mini review. *Front Hum Neurosci* 2013; 7:124
152. Raux M, Xie H, Similowski T, et al.: Facilitatory conditioning of the supplementary motor area in humans enhances the corticophrenic responsiveness to transcranial magnetic stimulation. *J Appl Physiol* 2010; 108:39–46
153. Raux M, Straus C, Redolfi S, et al.: Electroencephalographic evidence for pre-motor cortex activation during inspiratory loading in humans. *The Journal of Physiology* 2007; 578:569–578

154. Onimaru H, Homma I: Point:Counterpoint: The parafacial respiratory group (pFRG)/pre-Botzinger complex (preBotC) is the primary site of respiratory rhythm generation in the mammal. Point: the PFRG is the primary site of respiratory rhythm generation in the mammal. *J Appl Physiol* 2006; 100:2094–2095
155. Raux M, Ray P, Prella M, et al.: Cerebral cortex activation during experimentally induced ventilator fighting in normal humans receiving noninvasive mechanical ventilation. *Anesthesiology* 2007; 107:746–755
156. Akcakaya M, Peters B, Moghadamfalahi M, et al.: Noninvasive brain-computer interfaces for augmentative and alternative communication. *IEEE Rev Biomed Eng* 2014; 7:31–49
157. Nicolas-Alonso LF, Gomez-Gil J: Brain computer interfaces, a review. *Sensors* 2012; 12:1211–1279
158. Akcakaya M, Peters B, Moghadamfalahi M, et al.: Noninvasive brain-computer interfaces for augmentative and alternative communication. *IEEE Rev Biomed Eng* 2014; 7:31–49
159. Sutton S, Braren M, Zubin J, et al.: Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 1965; 150:1187–1188
160. Farwell LA, Donchin E: Talking off the top of your head: toward a mental prosthesis utilizing event-related brain potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 70:510–523
161. Ravden D, Polich J: Habituation of P300 from visual stimuli. *Int J Psychophysiol* 1998; 30:359–365
162. Faber LG, Maurits NM, Lorist MM: Mental fatigue affects visual selective attention. *PLoS ONE* 2012; 7:e48073
163. Sabeti M, Boostani R, Rastgar K: How mental fatigue affects the neural sources of P300 component. *J Integr Neurosci* 2018; 17:71–81

164. Zhu D, Bieger J, Garcia Molina G, et al.: A survey of stimulation methods used in SSVEP-based BCIs. *Comput Intell Neurosci* 2010; 702357
165. Cooley JW, Tukey JW: An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Mathematics of Computation* 1965; 19:297–301
166. Gotman J, Skuce DR, Thompson CJ, et al.: Clinical applications of spectral analysis and extraction of features from electroencephalograms with slow waves in adult patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1973; 35:225–235
167. Hwang H-J, Lim J-H, Jung Y-J, et al.: Development of an SSVEP-based BCI spelling system adopting a QWERTY-style LED keyboard. *J Neurosci Methods* 2012; 208:59–65
168. Le Gall JR: A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270:2957–2963
169. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al.: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996; 22:707–710
170. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al.: The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1338–1344
171. Dejonghe B, Sharshar T, Raphael J: Neuromyopathies de réanimation. *Réanimation* 2004; 13:355–361
172. Jasper H: Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958; 10:370–375
173. Hug F, Raux M, Prella M, et al.: Optimized analysis of surface electromyograms of the scalenes during quiet breathing in humans. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2006; 150:75–81

174. Raux M, Straus C, Redolfi S, et al.: Electroencephalographic evidence for pre-motor cortex activation during inspiratory loading in humans. *The Journal of Physiology* 2006; 578:569–578
175. Laviolette L, Nierat M-C, Hudson AL, et al.: The supplementary motor area exerts a tonic excitatory influence on corticospinal projections to phrenic motoneurons in awake humans. *PLoS ONE* 2013; 8:e62258
176. Locher C, Raux M, Fiamma M-N, et al.: Inspiratory resistances facilitate the diaphragm response to transcranial stimulation in humans. *BMC Physiol* 2006; 6:7
177. Georges M, Moraviec E, Raux M, et al.: Cortical drive to breathe in amyotrophic lateral sclerosis: a dyspnoea-worsening defence? *Eur Respir J* 2016; 47:1818–1828
178. Gysels M, Higginson IJ: Access to services for patients with chronic obstructive pulmonary disease: the invisibility of breathlessness. *J Pain Symptom Manage* 2008; 36:451–460
179. Başoğlu M, Salcioglu E: A Mental Healthcare Model for Mass Trauma Survivors. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
180. Herzog M, Sucec J, Van Diest I, et al.: Observing dyspnoea in others elicits dyspnoea, negative affect and brain responses. *Eur Respir J* 2018; 51:1702682
181. de Miranda S, Pochard F, Chaize M, et al.: Postintensive care unit psychological burden in patients with chronic obstructive pulmonary disease and informal caregivers: A multicenter study. *Crit Care Med* 2011; 39:112–118
182. Carpenter DL, Gregg SR, Owens DS, et al.: Patient-care time allocation by nurse practitioners and physician assistants in the intensive care unit. *Crit Care* 2012; 16:R27
183. Wang Y, Gao X, Hong B, et al.: Brain-computer interfaces based on visual evoked potentials. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2008; 27:64–71

184. Işcan Z, Nikulin VV: Steady state visual evoked potential (SSVEP) based brain-computer interface (BCI) performance under different perturbations. *PLoS ONE* 2018; 13:e0191673
185. Kuś R, Duszyk A, Milanowski P, et al.: On the quantification of SSVEP frequency responses in human EEG in realistic BCI conditions. *PLoS ONE* 2013; 8:e77536
186. Duszyk A, Bierzyńska M, Radzikowska Z, et al.: Towards an optimization of stimulus parameters for brain-computer interfaces based on steady state visual evoked potentials. *PLoS ONE* 2014; 9:e112099
187. Lin Z, Zhang C, Wu W, et al.: Frequency recognition based on canonical correlation analysis for SSVEP-based BCIs. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007; 54:1172–1176
188. Lin Y-P, Wang Y, Jung T-P: A mobile SSVEP-based brain-computer interface for freely moving humans: the robustness of canonical correlation analysis to motion artifacts. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2013; 2013:1350–1353
189. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL: Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44:837–845
190. Dehzangi O, Farooq M: Portable Brain-Computer Interface for the Intensive Care Unit Patient Communication Using Subject-Dependent SSVEP Identification. *BioMed Research International* 2018; 2018:9796238
191. Nierat M-C, Laviolette L, Hudson A, et al.: Experimental dyspnea as a stressor: differential cardiovegetative responses to inspiratory threshold loading in healthy men and women. *J Appl Physiol* 2017; 123:205–212
192. Müller MM, Malinowski P, Gruber T, et al.: Sustained division of the attentional spotlight. *Nature* 2003; 424:309–312
193. Ordikhani-Seyedlar M, Sorensen HBD, Kjaer TW, et al.: SSVEP-modulation by covert and overt attention: Novel features for BCI in attention neuro-rehabilitation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2014; 2014:5462–5465

194. Lin Y-P, Wang Y, Wei C-S, et al.: Assessing the quality of steady-state visual-evoked potentials for moving humans using a mobile electroencephalogram headset. *Front Hum Neurosci* 2014; 8:182
195. Nierat M-C, Demiri S, Dupuis-Lozeron E, et al.: When Breathing Interferes with Cognition: Experimental Inspiratory Loading Alters Timed Up-and-Go Test in Normal Humans. *PLoS ONE* 2016; 11:e0151625
196. Allard É, Canzoneri E, Adler D, et al.: Interferences between breathing, experimental dyspnoea and bodily self-consciousness. *Sci Rep* 2017; 7:9990
197. Vinckier F, Morelot-Panzini C, Similowski T: Dyspnoea modifies the recognition of fearful expressions by healthy humans. *Eur Respir J* 2018; 51:1–4
198. Lavie N: Attention, distraction, and cognitive control under load. *Current Directions in Psychological Science* 2010; 19:143–148
199. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, et al.: An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:626–644
200. Tremoureaux L, Raux M, Hudson AL, et al.: Does the supplementary motor area keep patients with Ondine's curse syndrome breathing while awake? *PLoS ONE* 2014; 9:e84534
201. Sharman M, Gallea C, Lehongre K, et al.: The cerebral cost of breathing: an FMRI case-study in congenital central hypoventilation syndrome. *PLoS ONE* 2014; 9:e107850
202. Raux M, Tyvaert L, Ferreira M, et al.: Functional magnetic resonance imaging suggests automatization of the cortical response to inspiratory threshold loading in humans. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2013; 189:571–580
203. Calvo MG, Gutiérrez-García A: Cognition and Stress. In: *Stress: Concepts, Cognition, Emotion, and Behavior*. Stress: Concepts, Cognition, Emotion, and Behavior; 2016. p. 139–144.

204. Sandi C: Stress and cognition. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci* 2013; 4:245–261
205. Gill M, Natoli MJ, Vacchiano C, et al.: Effects of elevated oxygen and carbon dioxide partial pressures on respiratory function and cognitive performance. *J Appl Physiol* 2014; 117:406–412
206. Demoule A, Persichini R, Decavèle M, et al.: Observation scales to suspect dyspnea in non-communicative intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2018; 44:118–120
207. Simpson KR, Lyndon A: False Alarms and Overmonitoring: Major Factors in Alarm Fatigue Among Labor Nurses. *J Nurs Care Qual* 2018;
208. Pastor MA, Artieda J, Arbizu J, et al.: Human cerebral activation during steady-state visual-evoked responses. *J Neurosci* 2003; 23:11621–11627
209. Bakardjian H, Tanaka T, Cichocki A: Optimization of SSVEP brain responses with application to eight-command Brain-Computer Interface. *Neurosci Lett* 2010; 469:34–38
210. Herrmann CS: Human EEG responses to 1-100 Hz flicker: resonance phenomena in visual cortex and their potential correlation to cognitive phenomena. *Exp Brain Res* 2001; 137:346–353
211. Sakurada T, Kawase T, Komatsu T, et al.: Use of high-frequency visual stimuli above the critical flicker frequency in a SSVEP-based BMI. *Clin Neurophysiol* 2015; 126:1972–1978
212. Manning HL, Schwartzstein RM: Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med* 1995; 333:1547–1553
213. Dangers L, Laviolette L, Similowski T, et al.: Interactions Between Dyspnea and the Brain Processing of Nociceptive Stimuli: Experimental Air Hunger Attenuates Laser-Evoked Brain Potentials in Humans. *Front Physiology* 2015; 6:358

214. Bloch-Salisbury E, Shea SA, Brown R, et al.: Air hunger induced by acute increase in PCO₂ adapts to chronic elevation of PCO₂ in ventilated humans. *J Appl Physiol* 1996; 81:949–956
215. Stroop JR: Studies of Interference in Serial Verbal Reactions. *Journal of Experimental Psychology* 1935; 18:643–662
216. Navarro-Sune X, Hudson AL, Fallani FDV, et al.: Riemannian Geometry Applied to Detection of Respiratory States From EEG Signals: The Basis for a Brain–Ventilator Interface. *IEEE Trans Biomed Eng* 2016; 64:1138–1148
217. Hudson AL, Navarro-Sune X, Martinerie J, et al.: Electroencephalographic detection of respiratory-related cortical activity in humans: from event-related approaches to continuous connectivity evaluation. *J Neurophysiol* 2016; 115:2214–2223

ANNEXES

ANNEXE 1 – Avis favorable du CPP Ile-de-France VI pour l'étude DYSVENT

CPP - Ile-de-France VI Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

Projet de recherche enregistré
Sous le n° 21-15
ID RCB : 2015-A00230-49

A Paris, le 13 juillet 2015

Documents soumis à l'approbation du comité :
• **Amendement n°1 du 29/6/15**

Le comité a été saisi le : 29 juin 2015

d'une demande d'avis pour les documents ci-dessus référencés relatifs au protocole intitulé :

« **Evaluation multidimensionnelle de l'inconfort respiratoire au cours de la ventilation mécanique** » Protocole DYSVENT

dont l'organisme demandeur est : **ADOREPS**

dont le coordinateur est : **Docteur M. RAUX**

Le comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de sa séance du :

8 juillet 2015

Ont participé à la délibération :

Nathalie BRION - Thérapeute (T)
Laurent CAPELLE - Neurochirurgien (T)
Christophe DEMONFAUCON - Représentant des associations agréées de malades (T)
Micheline DENANCE - Représentante des associations agréées d'utilisateurs du système de santé (S)
Marie-Hélène FIEVET - Pharmacien hospitalier (T)
Anne-Marie FONCELLE - Qualifiée en matière juridique (S)
Marie GICQUEL-BENADE - Travailleur social (T)
Clarisse GOUDIN - Qualifiée en matière juridique (S)
Gilles HUBERFELD - Neurologue (S)
Nathalie JOUNIAUX-DELBEZ - Psychologue hospitalier (S)
Annie LE FRANC - Représentante des associations agréées de malades (T)
Christiane LOOTENS - Représentante des associations agréées de malades (S)
Michèle MEUNIER-ROTIVAL - Chercheur en génétique (T)
Anne-Laure MORIN - Qualifiée en matière juridique (T)
Thang NGUYEN - Médecin généraliste (T)
Benoît ROUSSEAU - Oncologue (S)
Marie-Pascale SCHULLER - Pneumologue (S)
Sophie TEZENAS DU MONTCEL - Biostatisticien (T)

LE COMITE A ADOPTE LA DELIBERATION SUIVANTE : AVIS FAVORABLE

Le Président du CPP
Professeur  Nathalie BRION

CPP IDF VI 47, Boulevard de l'Hôpital 75013 PARIS
Tél: 01 42 16 16 83 Fax: 01 42 16 27 15

ANNEXE 2 – Avis favorable du CPP Ile-de-France VI pour l'étude DYSPEV

CPP - Ile-de-France VI Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

CPP n° 16-14
ID RCB : 2014-A00010-47

A Paris, le 10 mars 2014

Le comité a été saisi le : 11 février 2014

d'une demande d'avis pour le projet de recherche intitulé :

« **Dépistage de la dyspnée par potentiels évoqués visuels chez le sujet sain, une étude pilote** » Etude DYSPEV

- . Protocole DYSPEV du 28/1/14
- . Note d'information et formulaire de consentement du 28/1/14
- . Liste des investigateurs du 10/2/14

dont le promoteur est : **ADOREP**

dont le coordinateur est : **Docteur M. RAUX**

Le comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de sa séance du :

5 mars 2014

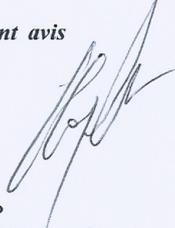
Ont participé à la délibération :

Odile BALAND - Infirmière (T)
Nathalie BRION - Thérapeute (S)
Laurent CAPELLE - Neurochirurgien (T)
Christophe DEMONFAUCON - Représentant des associations agréées de malades (T)
Micheline DENANCE - Représentante des associations agréées d'usagers du système de santé (S)
Anne-Marie FONCELLE - Qualifiée en matière juridique (S)
Clarisse GOUDIN - Qualifiée en matière juridique (S)
Gilles HUBERFELD - Neurologue (S)
Christiane LOOTENS - Représentante des associations agréées de malades (S)
Marie-Cécile MASURE - Psychologue hospitalier (T)
Anne-Laure MORIN - Qualifiée en matière juridique (T)
Thang NGUYEN - Médecin généraliste (T)
Sophie TEZENAS DU MONTCEL - Biostatisticien (T)

LE COMITE A ADOPTE LA DELIBERATION SUIVANTE : AVIS FAVORABLE

. **Motivation : Le comité a estimé que le rapport bénéfice/risque est acceptable pour les sujets participant à la recherche.**

. **Conformément à l'article R. 1123-28 du code de la santé publique, le présent avis devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans un délai d'un an.**


Le Président du CPP
Docteur Laurent CAPELLE

CPP IDF VI 47, Boulevard de l'Hôpital 75013 PARIS
Tél: 01 42 16 16 83 Fax: 01 42 16 27 15