



HAL
open science

Méthodes numériques pour un dispositif de suivi autonome personnalisé des gaz transcutanés

Maria-Paula Comsa

► **To cite this version:**

Maria-Paula Comsa. Méthodes numériques pour un dispositif de suivi autonome personnalisé des gaz transcutanés. Traitement du signal et de l'image [eess.SP]. Université Grenoble Alpes [2020-..], 2022. Français. NNT : 2022GRALT093 . tel-04020211

HAL Id: tel-04020211

<https://theses.hal.science/tel-04020211v1>

Submitted on 8 Mar 2023

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

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

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

École doctorale : EEATS - Electronique, Electrotechnique, Automatique, Traitement du Signal (EEATS)

Spécialité : SIGNAL IMAGE PAROLE TELECOMS

Unité de recherche : CEA/LETI

Méthodes numériques pour un dispositif de suivi autonome personnalisé des gaz transcutanés

Numerical methods for a personalized autonomous transcutaneous gas monitoring device

Présentée par :

Maria-Paula COMSA

Direction de thèse :

Pierre GRANGEAT

Directeur de Recherche, Université Grenoble Alpes

Directeur de thèse

Ronald PHLIPO

enseignant chercheur, Grenoble INP - Phelma

Co-directeur de thèse

Rapporteurs :

Lotfi SENHADJI

PROFESSEUR DES UNIVERSITES, Université de Rennes 1

Stéphane COLIN

PROFESSEUR DES UNIVERSITES, Institut national des sciences appliquées de Toulouse

Thèse soutenue publiquement le **5 décembre 2022**, devant le jury composé de :

Pierre GRANGEAT

INGENIEUR HDR, CEA

Directeur de thèse

Lotfi SENHADJI

PROFESSEUR DES UNIVERSITES, Université de Rennes 1

Rapporteur

Stéphane COLIN

PROFESSEUR DES UNIVERSITES, Institut national des sciences appliquées de Toulouse

Rapporteur

Alice CAPLIER

PROFESSEUR DES UNIVERSITES, Grenoble INP

Examinatrice

Barbara NICOLAS

DIRECTEUR DE RECHERCHE, CNRS

Examinatrice

Invités :

Ronald Phlypo

MAITRE DE CONFERENCE, Grenoble INP



Méthodes numériques pour un dispositif de suivi autonome personnalisé des gaz transcutanés

RESUME

Les maladies respiratoires ou métaboliques affectent les échanges gazeux entre le sang et l'air expiré, et donc la concentration des biomarqueurs dans le sang. La mesure des gaz transcutanés permet de suivre en continue la concentration de certains composés volatiles du sang, notamment le dioxyde de carbone (CO_2). Ces travaux concernent le développement d'un dispositif de capnométrie CAPNO - un système innovant reposant sur une mesure optique infrarouge de la pression du CO_2 transcutané qui a pour but l'estimation et la surveillance de l'évolution de la pression du CO_2 sanguin.

L'objectif de cette thèse est d'étudier des méthodes numériques de traitement du signal pour améliorer l'autonomie de ce dispositif en inférant le taux de CO_2 dans le sang d'une manière autonome, robuste et quantitative, permettant ainsi un suivi personnalisé des patients à domicile.

Ceci nous a amené à étudier dans un premier temps un modèle dynamique du dispositif s'appuyant un modèle de désorption qui traite le phénomène de diffusion en régime établi, et un filtre de restauration du signal de type ARMA pour estimer au mieux la pression du gaz carbonique sanguin et lisser le bruit de mesure. Pour estimer les paramètres de ce filtre de restauration, nous utilisons une approche par apprentissage à partir des mesures fournies par CAPNO et des mesures qui proviennent de dispositifs de référence.

La nouvelle géométrie du dispositif CAPNO repose sur le principe d'une chambre ouverte. Afin de décrire le transport du CO_2 nous proposons un nouveau modèle qui décrit le phénomène de diffusion non-stationnaire. Nous développons un modèle dynamique reposant sur un système d'équations de convection-diffusion à travers trois milieux différents : le sang, la peau et la colonne du dispositif. Ce modèle repose sur l'étude de la série temporelle du profil de concentration du CO_2 en fonction de la profondeur tenant compte des paramètres spécifiques pour les trois milieux considérés. A partir du modèle dynamique discret, nous proposons un filtre de Kalman pour calculer à partir de la série temporelle des variables observées bruitées la série des concentrations du CO_2 artériel. Cette méthode d'estimation est une méthode récursive adaptative qui offre la possibilité de réaliser ce traitement de manière embarquée sur le microcontrôleur du dispositif.

MOTS-CLES

CO_2 transcutané, dispositifs médicaux, modélisation (modèle de désorption, modèle de convection-diffusion), problème inverse, filtre ARMA, filtre de Kalman

ABSTRACT

Respiratory or metabolic diseases do affect the gas exchange between blood and exhaled air, and thus the concentration of biomarkers in the blood. The measurement of transcutaneous gases makes it possible to monitor continuously the concentration of given volatile compounds in the blood, such as the carbon dioxide (CO₂). This work belongs to the development of a CAPNO capnometry device - an innovative system based on an infrared optical measurement of the pressure of transcutaneous CO₂ that aims to estimate and monitor the evolution of the blood CO₂ pressure.

The objective of this thesis is to study numerical methods of signal processing to improve the autonomy of this device by inferring the concentration of CO₂ in the blood in an autonomous, robust and quantitative way, thus allowing personalized monitoring of patients at home.

This has led us to first study a dynamic model of the device based on a desorption model that describes the phenomenon of diffusion in an established regime, and a signal restoration ARMA filter to estimate the blood carbon dioxide pressure and to smooth the measurement noise. To estimate the parameters of this restoration filter, we use a learning approach based on measurements provided by CAPNO and measurements that come from reference devices.

The new geometry of the CAPNO device is based on the principle of an open chamber. In order to describe the behavior of CO₂ transport we develop a new model that describes the phenomenon of non-stationary diffusion. We propose a dynamic model based on a system of convection-diffusion equations across three different media: blood, skin and device column. This model describes the dynamic evolution of the time series of the depth profile of CO₂ concentration, taking into account the specific parameters for the three media considered. Using the discrete dynamic model, we propose a Kalman filter to calculate the series of arterial CO₂ concentrations from the time series. This estimation method is an adaptive recursive method that offers the possibility to carry out this processing on board on the microcontroller of the device.

KEY WORDS

Transcutaneous CO₂ monitoring, medical devices, inverse problems, model (desorption model, convection-diffusion model), ARMA filter, Kalman filter

SOMMAIRE

1	INTRODUCTION GENERALE	11
2	LA CAPNOMETRIE	15
2.1	L'équilibre acido-basique	15
2.2	Le système respiratoire	18
2.2.1	La ventilation pulmonaire	18
2.2.2	La diffusion de l' O_2 et du CO_2	20
2.2.3	Le transport du CO_2	22
2.2.4	Mécanismes de compensation.....	23
2.3	Méthodes et techniques pour la mesure de la PCO_2 . Etat de l'art	25
2.3.1	Méthodes de mesure du PCO_2	25
2.3.2	Les techniques non-invasives de quantification de la pression du CO_2 sanguin	28
2.3.3	Nos dispositifs de référence	29
2.4	Un nouveau dispositif : le bracelet CAPNO	30
2.5	Principe de mesure du premier dispositif CAPNO (CAPNO1)	31
2.5.1	La partie fluïdique du dispositif CAPNO	31
2.5.2	La partie optique du dispositif.....	32
2.6	L'évolution de l'architecture CAPNO	33
2.7	Résumé	35
3	TRAITEMENT DES DONNEES REPOSANT SUR UN FILTRE ARMA.....	37
3.1	L'acquisition des données	37
3.2	La chaîne de prétraitement des données du dispositif CAPNO	37
3.2.1	Détermination de la concentration de vapeurs d'eau dans la cellule de mesure.....	38
3.2.2	Calibration du modèle linéaire quadratique	39
3.2.3	Détermination de la concentration du gaz carbonique à partir de la cellule de mesure...39	
3.3	Base de données	40
3.4	Filtrage ARMA basé sur un modèle physique	41
3.4.1	Le modèle physique	45
3.4.2	La forme générale d'un modèle ARMA qui correspond au modèle de désorption	48
3.4.3	Méthodologie	50
3.4.4	La synthèse du filtre ARMA	51

3.5	Résumé	57
4	CONSTRUCTION DU PROBLEME DIRECT DE TRANSPORT	59
4.1	Modèles compartimentaux	59
4.1.1	Les modèles compartimentaux de ventilation/perfusion pour la respiration	60
4.1.2	Les modèles cutanés compartimentaux.....	62
4.2	Modèle de convection-diffusion	66
4.2.1	Méthodologie.....	66
4.2.2	Bilan d'équations fluidiques.....	67
4.2.3	Système des équations continues. Le transport du CO ₂ suivant l'axe z.....	69
4.2.4	Système d'équations discrètes pour le modèle 1D.....	73
4.2.5	Le processus direct de transport.....	83
4.2.6	Résultats obtenus pour le problème direct.....	87
4.3	Résumé	94
5	PROBLEME INVERSE DU MODELE DE TRANSPORT.....	95
5.1	Le filtre de Kalman discret	95
5.1.1	Le modèle d'espace-état	96
5.1.2	Résolution/Estimation des états par l'algorithme de Kalman.....	98
5.1.3	Le système d'état augmenté.....	100
5.2	Résultats obtenus	102
5.2.1	Les facteurs de performance étudiés.....	102
5.2.2	Paramètres influençant l'estimation du CO ₂ sanguin	104
5.3	Résumé	108
6	CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	109
6.1	Développement du modèle	109
6.2	Développement du traitement numérique associé	109
7	LISTE DES PUBLICATIONS ET BREVET	111
8	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	112

Liste des illustrations

Figure 1. La dépendance entre les variables du système acido-basique [5].....	16
Figure 2. Le système de conduction de l'appareille respiratoire	19
Figure 3. Le transport et la diffusion de l' O₂ et du CO₂ dans l'organisme	20
Figure 4. L'illustration des effets du « shunt » et de l'espace mort physiologique sur le rapport V/Q [10]	21
Figure 5. Mécanismes de transport sanguin du CO₂ [12].....	22
Figure 6. Les mécanismes de régulation du pH [10].....	24
Figure 7. Le sens des échanges d' O₂ et de CO₂ à l'extérieur et à l'intérieur du corps humain.....	25
Figure 8. La mesure en transcutané en utilisant un élément de chauffage [33]	29
Figure 9. Le masque pour le dispositif Cortex MetaMax 3B et le dispositif SenTec.....	29
Figure 10. Le bracelet CAPNO.....	30
Figure 11 La structure de transport du gaz carbonique reposant sur la convection du gaz carbonique par une circulation d'air. Modèle hiérarchique définissant un traitement à chaque étage	32
Figure 12 La cellule optique.....	33
Figure 13 La nouvelle architecture du CAPNO – CAPNO2 – et ses géométries.....	34
Figure 14. Illustration des signaux de pression pour chacune des bases de données créées	41
Figure 15. Le modèle d'échange gaz – liquide proposé par Rosli et al. [44] pour le phénomène d'adsorption. La partie basse représente un flux de liquide qui absorbe du CO₂ transporté par l'air au-dessus de sa surface	45
Figure 16. Le modèle d'échange gaz – liquide pour le phénomène de désorption équivalent au modèle présenté par Rosli et al. [44] pour le dispositif CAPNO	46
Figure 17 Les concentrations en sortie de la zone d'échange dans la phase gazeuse et la phase liquide pour (a) une concentration nulle du CO₂ dans l'air ambiant et (b) une concentration non-nulle du CO₂ ambiant.....	48
Figure 18 Chronologie des phases de la fenêtre de capnométrie.....	51
Figure 19. L'identification du système – schéma de principe. Le problème direct et inverse	52
Figure 20. La réponse impulsionnelle du filtre ha, bt (gauche) et le spectre pour les signaux SenTec, CAPNO, CAPNO filtré, le chronogramme et le filtre de régularisation Greg(f)	54
Figure 21. Les signaux échantillonnés à partir de la figure 15 (gauche). Le signal CAPNO filtré (droite)	56
Figure 22. Le modèle à un seul compartiment	59
Figure 23 Le modèle à deux compartiments (modèle absorption-distribution-excrétion)	60
Figure 24 Le modèle d'Unterkofer et al. [50] pour décrire les échanges au niveau alvéolo-capillaire ..	60
Figure 25. Deux milieux caractérisés de pressions et concentrations différentes	62
Figure 26. Transport par diffusion d'un soluté à travers la peau	65
Figure 27. Le modèle direct et le modèle inverse du transport	66
Figure 28 : Les points d'échantillonnage correspondant à des volumes infinitésimaux dans un milieu homogène	67
Figure 29. Le modèle de transport 1D et ses paramètres caractéristiques	70
Figure 30. La discrétisation spatiale suivant l'axe z, les interfaces séparent les compartiments, les points intérieurs aux compartiments sont utilisés dans la modélisation dynamique par la méthode de différences finies.	73
Figure 31. Les points et les concentrations considérés entre deux milieux i et j	78
Figure 32 La localisation du puits dans la sortie du milieu sanguin	81
Figure 33 La localisation du terme source à l'entrée de la cellule de collecte.....	82

Figure 34. Les différents niveaux – d’une hypocapnie et d’une hypercapnie – de CO ₂ sanguin autour de la moyenne – normocapnie	84
Figure 35. Les mécanismes de transport dans le milieu sanguin et dans l’air selon les valeurs du nombre de Péclet	86
Figure 36. Simulation du problème direct pour un nombre différent de points d’échantillonnage sur le maillage spatial	88
Figure 37. L’influence d’un coefficient de diffusion D_{sang} plus petit (en haut) et plus grand (en bas) sur la valeur de la concentration du CO ₂ mesurée par le dispositif	89
Figure 38. L’influence d’un coefficient de diffusion D_{air} plus petit (en haut) et plus grand (en bas) sur la valeur de la concentration du CO ₂ mesurée par le dispositif	90
Figure 39. Les observations bruitées à la sortie de la cellule de mesure obtenues pour différentes variances du bruit gaussien	92
Figure 40. Evolution de l’énergie du signal simulé C_{mes3} (axe gauche et courbe en bleu) et de la variance du bruit d’observation (axe droit et courbe en rouge) en fonction du débit d’air	93
Figure 41. Evolution du temps de retard (axe gauche et courbe en bleu) et du temps de montée (axe droit et courbe en rouge) en fonction du débit d’air	93
Figure 42. Le diagramme block du filtre de Kalman [65]	98
Figure 43. L’illustration du temps de montée et la moyenne sur le palier d’hypercapnie pour la concentration estimée du CO ₂ dans le sang, C_{in sang}	103
Figure 44. L’illustration du temps de retard du à l’inversion du modèle de transport (tr – inv) pour la concentration estimée du CO ₂ dans le sang, C_{in sang}	103
Figure 45. L’estimation de la concentration du CO ₂ sanguin pour deux valeurs différentes du coefficient de diffusion dans le sang (D_{sang} et D_{sang} * 10)	104
Figure 46. L’estimation de la concentration de CO ₂ sanguin pour différentes valeurs du coefficient de diffusion dans l’air (dans la colonne du dispositif) pour un débit de 1ml/min (figure à gauche) et pour un débit d’air de 0.1ml/min (figure à droite)	105
Figure 47. (à gauche) L’évolution du temps de retard tr calculé pour la courbe de concentration estimée dans le sang (courbe bleue) et du temps de montée (courbe orange) en fonction de la variation de la variance du bruit sur le modèle, avec un bruit sur le signal observé de -6dB ; (à droite) L’évolution du temps de montée calculé pour la concentration estimée dans le sang et la moyenne sur le palier d’hypercapnie en fonction de la variation de la variance du bruit sur le modèle, avec un bruit sur le signal observé de -6dB	106
Figure 48. Influence du paramètre φ sur le niveau estimé pour la concentration sanguine du CO ₂ (avec un bruit sur le signal observé de -6dB et de -8dB sur le modèle;	107
Figure 49. (à gauche) L’évolution du temps de retard calculé pour la courbe de concentration estimée dans le sang (courbe bleue) et du temps de montée (courbe orange) en fonction de la variation du paramètre φ , avec un bruit sur le signal observé de -6dB et -8dB sur le modèle; (à droite) L’évolution de la racine de l’erreur quadratique moyenne (reqm) pour la concentration estimée dans le sang (courbe bleue) et de la moyenne sur le palier d’hypercapnie (courbe orange) en fonction de la variation du paramètre φ , avec un bruit sur le signal observé de -6dB et -8dB sur le modèle	107

Liste des tableaux

<i>Tableau 1. Les valeurs des pressions dans le cadre de la ventilation pulmonaire : inspiration et expiration</i>	<i>19</i>
<i>Tableau 2. Les processus de ventilation/perfusion au niveau des alvéoles pulmonaires :</i>	<i>21</i>
<i>Tableau 3. Les trois formes de transport du CO₂.....</i>	<i>22</i>
<i>Tableau 4. Les valeurs de référence normales et à la limite pour PCO₂, PO₂, pH, HCO₃ – [3],[5]..</i>	<i>23</i>
<i>Tableau 5. L’inter corrélation entre le signal acquis dans la cellule de collecte et le signal acquis dans la cellule ambiante après alignement des signaux. Les lignes sont classées par valeurs décroissantes du coefficient d’inter-corrélation avec le dispositif SENTEC</i>	<i>41</i>
<i>Tableau 6. Les variables liées à l’échange gazeux, leurs symboles et leurs unités de mesure dans le SI44</i>	
<i>Tableau 7. Les valeurs de concentrations et de pressions à l’équilibre correspondant aux résultats présentés dans la Figure 17.....</i>	<i>48</i>
<i>Tableau 8 Les variables liées à l’équation de bilan fluidique et leurs unités de mesure.....</i>	<i>67</i>
<i>Tableau 9. Les paramètres physiques caractéristiques du milieu sanguin.....</i>	<i>84</i>
<i>Tableau 10. Les paramètres physiques caractéristiques des tissus cutanés</i>	<i>85</i>
<i>Tableau 11. Les paramètres physiques caractéristiques du milieu ambiant : cellule de mesure</i>	<i>85</i>
<i>Tableau 12. Les paramètres physiques caractéristiques du milieu ambiant : cellule de collecte.....</i>	<i>86</i>
<i>Tableau 13. Les performances (temps de montée et temps de retard) pour différents coefficients de diffusion analysés pour le milieu sanguin et pour l’air ambiant.....</i>	<i>91</i>
<i>Tableau 14. Paramètres de l’algorithme de Kalman</i>	<i>97</i>
<i>Tableau 15. Les paramètres de performance pour l’estimation de la concentration sanguine du CO₂ en considérant différentes valeurs pour le coefficient de diffusion dans le sang (Dsang10et Dsang et Dsang * 10).....</i>	<i>104</i>
<i>Tableau 16. Les paramètres de performance pour l’estimation de la concentration sanguine du CO₂ en considérant différentes valeurs pour le coefficient de diffusion dans l’air</i>	<i>105</i>

Méthodes numériques pour un dispositif de suivi autonome personnalisé des gaz transcutanés

1 Introduction générale

Les maladies respiratoires ou métaboliques affectent les échanges gazeux entre le sang et l'air, et donc la concentration des biomarqueurs dans le sang. La mesure des gaz transcutanés permet de suivre en continue la concentration de certains composés volatils du sang, notamment le dioxyde de carbone (CO_2). Le laboratoire LS2P (Systèmes Portés par la Personne) du CEA-Leti-DTBS (Département des microTechnologies pour la Biologie et la Santé) développe en collaboration avec la société L3Medical le dispositif de capnométrie CAPNO - un système innovant reposant sur une mesure optique infrarouge de la pression du CO_2 transcutané produit par diffusion à travers la peau. Cette mesure a pour but l'estimation et la surveillance de l'évolution de la pression du CO_2 sanguin.

L'objectif

L'objectif de cette thèse est d'étudier des méthodes numériques de traitement du signal pour améliorer l'autonomie de ce dispositif et permettre un suivi personnalisé des patients à domicile. Les travaux de recherche visent d'une part la construction d'un modèle numérique du dispositif et de son interaction avec l'organisme humain et d'autre part l'étude de méthodes statistiques de traitement du signal afin d'estimer une mesure de la concentration en gaz carbonique sanguin à partir des mesures de la concentration du gaz carbonique réalisées dans le dispositif au-dessus de la peau.

L'objectif de ces méthodes numériques est d'améliorer les performances du dispositif de mesure. Le premier objectif concerne la quantification. Il s'agit d'une part de rendre la mesure quantitative et d'autre part d'améliorer la quantification de la concentration du gaz carbonique dans le sang en cherchant à diminuer l'erreur quadratique moyenne entre la valeur réelle et celle estimée. Le deuxième objectif est de réduire le temps de réponse et le temps de retard associés au processus de transport et au traitement numérique proposé. Le troisième objectif est d'étudier des algorithmes de traitement récursifs adaptatifs qui puissent être implémentés sur le microcontrôleur du dispositif.

Démarche

Suite aux essais cliniques effectués au CHU Grenoble, nous avons créé une base de données contenant les mesures débruitées à l'aide d'un filtre à moyenne mobile enregistrées par les trois dispositifs (CAPNO, SenTec, CORTEX).

Pour commencer, nous avons étudié l'influence des facteurs tels que la pression, la température, l'humidité ou de la présence de CO_2 dans l'environnement sur la mesure transcutanée. Nous avons essayé d'expliquer cette influence à travers une loi linéaire et nous avons regardé comment elle pourrait être généralisée à l'ensemble de données enregistrées (prédiction linéaire basée sur les coefficients de régression).

Nous voulons restaurer le signal physiologique (i.e. la concentration en CO_2 dans le sang) à partir des données brutes (i.e. signal enregistré par CAPNO). Ceci nous a amené à étudier dans un premier temps un modèle dynamique du dispositif s'appuyant un modèle physique paramétrique de désorption, et un filtre de restauration du signal pour estimer au mieux la pression du gaz carbonique sanguin et lisser le bruit de mesure. Ce modèle repose sur la loi de Fick d'ordre 1 qui relie le flux diffusif à travers une membrane au gradient de concentration dans un régime établi. Nous allons établir le lien avec les méthodes de filtrage ARMA du premier ordre. Ceci va nous conduire à proposer une méthode de filtrage reposant sur un filtre auto-régressif à moyenne mobile (ARMA) et à proposer une méthode optimale pour estimer les paramètres du modèle et les coefficients du filtre de restauration par apprentissage à partir des mesures fournies par CAPNO et des mesures qui proviennent de dispositifs de référence. Nous analyserons sur des signaux issus d'une campagne d'évaluation clinique sur volontaires

sains les performances de cette approche en termes d'erreur quadratique moyenne entre la valeur réelle et celle estimée et en termes de temps de réponse et de temps de retard associés au processus de transport et au traitement numérique proposé. Nous proposerons des méthodes statistiques pour montrer que les gains obtenus sur ces performances sont statistiquement significatifs.

Afin d'améliorer le temps de réponse et le temps de retard, une nouvelle architecture du dispositif CAPNO a été proposée sur le projet auquel cette thèse est associée. Cette nouvelle architecture repose sur le principe d'une mesure en chambre ouverte avec un système mécanique pour faire circuler l'air servant au transport convectif, et sur de nouvelles géométries pour que la mesure se fasse au contact de la peau. Ces modifications sur la colonne fluide modifient le comportement dynamique de la mesure. Notre travail de thèse à consister à étudier un modèle dynamique du transport du gaz carbonique tenant compte à la fois des phénomènes de convection et de diffusion. Le modèle du premier ordre que nous avons étudié précédemment ne prenait pas en compte le processus de diffusion à travers les tissus cutanés qui représente un facteur limitant influençant sur les performances du filtrage. . Le nouveau modèle que nous proposons repose sur la loi de Fick de 2^{ème} ordre qui décrit le phénomène de diffusion non-stationnaire. Nous établissons un modèle dynamique fondé sur un système d'équations de convection-diffusion à travers trois milieux différents : le sang, la peau et la colonne du dispositif: Ce modèle étudie la série temporelle du profil de concentration du gaz carbonique en fonction de la profondeur. Il tient compte de l'hétérogénéité des coefficients de diffusion, et des coefficients de partition d'Henry associés aux coefficients de solubilité pour les trois milieux considérés. Nous introduisons une discrétisation du modèle associée à un échantillonnage spatial du profil de concentration. A partir de ce modèle dynamique discret, nous proposons un filtre de Kalman pour calculer à partir de la série temporelle des variables observées bruitées, la série temporelle des profils de concentration correspondant aux variables cachées du modèle, et en particulier la série des concentrations du CO₂ artériel. Nous étudierons l'apport de cette méthode sur les performances du dispositif et nous montrerons comment optimiser le flux d'air convectif.

Collaborations, support et moyens

Cette thèse s'est déroulée en parallèle avec le projet CAPNO2 qui est un projet bilatéral collaboratif avec la société L3Médical (<https://www.l3medical.fr/>).

Le département dispose d'une plateforme expérimentale autour d'un banc gaz, une plateforme d'évaluation sur la personne saine rassemblant notamment un vélo ergonomique pour réaliser des tests d'effort et des dispositifs de référence pour la mesure du gaz carbonique sur la personne : le dispositif SenTec (mesure transcutanée par un capteur électrochimique) et le dispositif CORTEX (mesure dans l'air exhalé, à la fin de la respiration par une mesure optique).

D'un point de vue clinique, nous avons collaboré avec le laboratoire HP2 du CHU Grenoble Alpes (Laboratoire Hypoxie et PhysioPathologies Cardiovasculaires et Respiratoires). Cette collaboration a rendu possible la campagne de mesure clinique menée entre juin et octobre 2019 qui a eu comme objectif l'évaluation d'une première version du dispositif CAPNO.

La structure du document

Ce manuscrit se divise en cinq chapitres. Chaque chapitre comporte un état de l'art pour situer le contexte et positionner nos travaux, une partie théorique qui explique ce que nous avons mis en place et une autre partie montrant les résultats que nous avons obtenus. A la fin de chaque chapitre nous proposons un résumé qui structurera les idées principales discutées dans le chapitre respectif. La structure de ce document se présente comme suit :

Chapitre 1. La capnométrie : Ce chapitre d'introduction situe le contexte et l'intérêt de notre recherche dans le domaine biomédical. Il présente différentes méthodes et techniques pour la mesure de la pression/concentration sanguine de CO_2 . Au titre du chapitre, nous décrivons les différentes versions de notre dispositif et son mode de fonctionnement.

Chapitre 2. Traitement des données reposant sur un filtre ARMA : Ce chapitre décrit l'état de l'art sur l'acquisition des données sur le banc de test ou sur la personne, la chaîne de prétraitement des données du dispositif CAPNO, l'étude de différents facteurs sur la mesure de gaz carbonique, le filtrage des données et la prédiction de la concentration sanguine du CO_2 . Nous décrivons les approches que nous avons étudiées. Nous considérons pour commencer une méthode d'estimation par moyenne mobile. Puis nous proposons une méthode fondée sur un filtre autorégressif à moyenne mobile (ARMA). Pour cela, nous étudions un modèle reposant sur la loi de Fick d'ordre 1 qui relie le flux diffusif à travers une membrane au gradient de concentration dans un régime établi. Nous établissons le lien avec les méthodes de filtrage ARMA du premier ordre. Nous évaluons l'approche sur des données provenant d'une campagne d'expérimentation clinique en utilisant des tests statistiques associés à une validation croisée.

Chapitre 3. Modèles d'échange à travers une membrane : Dans ce chapitre, nous détaillons la partie modélisation du transport du CO_2 . Le lien entre la concentration du gaz carbonique sanguin et la concentration mesurée par le dispositif CAPNO (problème direct) est formulé en s'appuyant sur les équations de convection-diffusion. Par rapport aux équations utilisées dans l'état de l'art, nous introduisons les termes de diffusion dans le sang et dans l'air pour mieux décrire le transport du gaz carbonique. Nous construisons le modèle mathématique associé d'abord en présentant les équations continues, puis en introduisant une discrétisation pour réaliser le traitement numérique du modèle. Nous identifions les différents paramètres physiologiques qui vont compléter nos connaissances sur ce modèle. Nous présenterons enfin les données synthétiques générées à l'aide de ce modèle.

Chapitre 4. Traitement des données reposant sur un filtre de Kalman : Nous travaillerons dans ce chapitre sur l'estimation de gaz carbonique sanguin à partir des observations. Il s'agit d'un problème inverse. Nous étudions le modèle décrit au chapitre précédent. Nous nous appuyons sur ce modèle linéaire pour mettre en œuvre un filtre de Kalman pour estimer à partir des variables observées bruitées, les variables cachées du modèle, et en particulier la concentration du CO_2 dans le sang. Nous évaluons enfin les performances de cette nouvelle approche en termes de quantification, et de dynamique de mesure (temps de réponse, temps de retard).

Chapitre 5. Conclusions et perspectives : Ce dernier chapitre permet de conclure et de donner des perspectives pour améliorer les techniques de traitement du signal appliquées à ce dispositif pour mieux estimer la concentration du gaz carbonique sanguin.

Méthodes numériques pour un dispositif de suivi autonome personnalisé des gaz transcutanés

2 La capnométrie

Le processus d'évolution nous montre une continue transformation de la matière : des plus simples particules élémentaires qui ont formé l'hydrogène H_2 au début de l'existence de la vie sur Terre jusqu'à l'être humain et sa complexité structurelle et fonctionnelle. L'homme et l'Univers ont la même structure fondamentale [1]. C'est pour cette raison qu'on peut affirmer que l'organisme humain est parfaitement adapté à son environnement. Encore plus, le milieu extérieur est activement impliqué dans plusieurs processus physiologiques - le plus important : la respiration – processus qui fait partie de l'ensemble du processus d'échange de substances entre les deux entités. L'environnement fournit les ressources vitales pour que le corps reste fonctionnel, tandis que ce dernier, en raison des processus variés et complexes, retourne au premier ce qui est nécessaire à la production de ressources. Un exemple illustratif est l'échange constant de gaz entre les êtres vivants et l'air atmosphérique : l'homme utilise l'oxygène O_2 de l'environnement nécessaire pour la respiration cellulaire (la production d'énergie) et le métabolisme – en présence de l' O_2 , le glucose est brûlé – et il élimine le gaz carbonique CO_2 , tandis que les plantes utilisent le CO_2 atmosphérique qui réagit avec l'eau H_2O en présence de la lumière solaire pendant la photosynthèse afin de produire du glucose et de l'oxygène.

Le carbone constitue un élément fondamental qui rend possible la vie sur Terre. Disposant de quatre électrons sur la deuxième couche énergétique, il présente quatre possibilités de s'unir à d'autres éléments en fonction de leur apport d'électrons. Il rentre dans la composition de glucides, qui représentent une source importante d'énergie, de lipides et d'acides aminés [1]. L'existence du carbone dans le processus respiratoire n'a été découverte que dans le courant du XVIIIème siècle. Une substance qui ressemblait à celle produite par la combustion du charbon de bois a été découverte dans l'air expiré en 1754 par Joseph Black. Ce n'est qu'en 1777 qu'Antoine Lavoisier a trouvé que la substance décrite par J. Black, le gaz carbonique ou CO_2 , était un composé du carbone produit par la respiration [2].

Le système respiratoire a évolué du plus simple chez les êtres unicellulaires au plus complexe chez les êtres pluricellulaires jusqu'à un système évolué chez l'homme. Il est en étroite connexion à la fois avec l'environnement et tout l'organisme humain afin de maintenir l'homéostasie interne.

Dans ce premier chapitre, nous allons nous intéresser :

- à l'équilibre acido-basique,
- à la physiologie du système respiratoire et à son interaction avec l'appareil rénal, dans le but d'observer leur travail en synergie pour préserver l'homéostasie acido-basique interne, tout en veillant à assurer un niveau à peu près constant pour les valeurs des paramètres du milieu interne [3].

2.1 L'équilibre acido-basique

Tous les systèmes internes et les différentes parties du corps humain avec leurs fonctions contribuent au maintien de l'équilibre interne de l'organisme et le rendent capable de s'intégrer et de s'adapter aux conditions environnementales. Le système acido-basique comprend plusieurs systèmes tampon. Le principal système tampon de l'organisme humain est un système électrolytique complexe qui englobe trois variables indépendantes [4]:

- la pression artérielle du gaz carbonique P_{aCO_2} ,
- la différence des ions forts,
- la concentration d'acides faibles

et trois variables dépendantes [4]:

Méthodes numériques pour un dispositif de suivi autonome personnalisé des gaz transcutanés

- le potentiel hydrogène (pH) sanguin,
- la concentration des ions bicarbonate $[HCO_3^-]$,
- la concentration des ions hydrogène $[H^+]$.

Nous détaillons dans la suite la dépendance entre ces trois variables et leur lien avec la P_{aCO_2} (Figure 1).

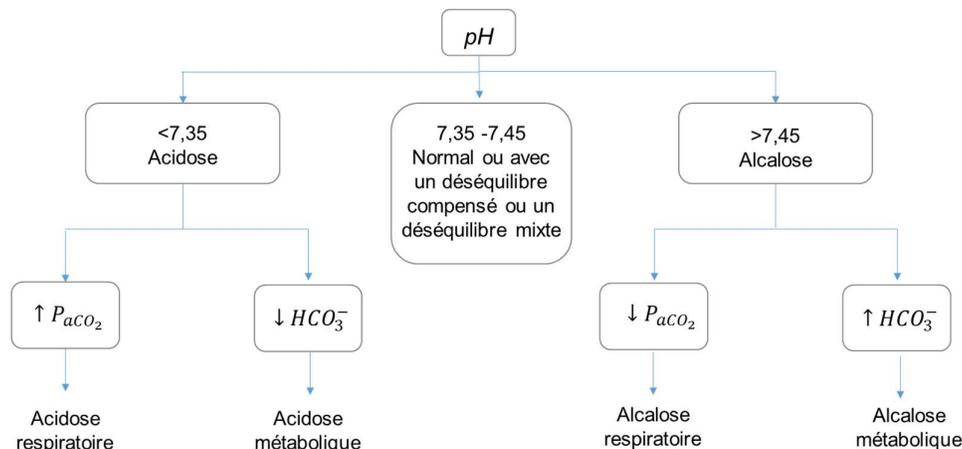
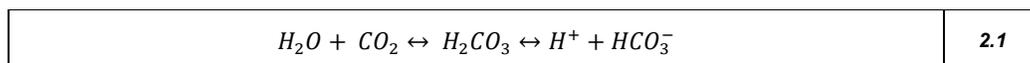


Figure 1. La dépendance entre les variables du système acido-basique [5]

Le système respiratoire et le système rénal à travers leurs principales fonctions collaborent dans le maintien de l'équilibre acido-basique : les poumons contribuent à l'élimination du CO_2 et les reins assurent l'apport en ions bicarbonates comme agents de tamponnage, par leurs réabsorption tubulaire qui survienne après la filtration glomérulaire [6]. Leur lien étroit peut être décrit par la réaction réversible suivante :



Une augmentation de la quantité de gaz carbonique conduit à une augmentation de l'acide carbonique H_2CO_3 et conjointement un accroissement d'ions d'hydrogène : l'équation va se dérouler vers la droite. Inversement, une augmentation de la concentration d'ions hydrogène entraîne une diminution de $[HCO_3^-]$ et va produire une augmentation de CO_2 : l'équation va se dérouler vers la gauche.

Le niveau d'acidité ou d'alcalinité du sang est donné par la mesure du potentiel hydrogène (pH) qui donne un indice sur la quantité de CO_2 éliminé par expiration comparativement à la quantité de CO_2 produit dans les mitochondries ou par rapport à la quantité d'ions HCO_3^- retenue au niveau rénal ou éliminée de l'organisme. La relation qui définit le pH est [3],[7]:

$pH = -\log_{10}[H^+]$	2.2
------------------------	------------

où $[H^+]$ représente la concentration de ions hydrogène. Le pH physiologique de l'organisme est légèrement alcalin. Il est compris entre 7.35 et 7.45 avec une valeur normale de 7,4. Les déséquilibres acido-basiques apparaissent quand il y a une anomalie dans un ou plusieurs des paramètres suivants : pH , HCO_3^- , pCO_2 , et elles conduisent vers l'acidose ou l'alcalose.

- Si $[H^+]$ augmente, la valeur du pH va diminuer $\rightarrow pH < 7.35$ et on parle d'acidose.

- Si $[H^+]$ diminue, la valeur de pH va croître $\rightarrow pH > 7.45$ et on parle d'alcalose.

La relation logarithmique fait que de grands changements dans la quantité des ions hydrogène sont perçus comme de petits changements dans la gamme de valeurs de pH . Une augmentation dans la concentration $[H^+]$ provoque un abaissement de pH . L'équation de Henderson-Hasselbalch exprime le pH en fonction de la quantité d'ions bicarbonates HCO_3^- et d'acide carbonique H_2CO_3 :

$pH = 6.1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$	2.3
---	------------

Cette équation donne des indications sur le contrôle physiologique de l'équilibre acido-basique.

$pH = 6.1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]}$	2.4
--	------------

La concentration du gaz carbonique $[CO_2]$ est approximée par la pression partielle du CO_2 , P_{CO_2} . Selon la partie gauche de l'équation 2.1, à la température constante (considérée ici comme étant 37°C), la relation 2.3 peut être réécrite de la manière suivante:

$pH = 6.1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{(\sigma_{CO_2} \cdot P_{CO_2})}$	2.5
--	------------

où $\sigma_{CO_2} = 0.03$ mM/mmHg est la constante d' Oswald [8] qui indique que dans le sang la quantité de CO_2 augmente avec 0.03 mM chaque fois que la pression augmente d'un mmHg. De cette manière il est possible de relier la pression partielle des gaz dans les poumons avec leur concentration dans le milieu sanguin. La pression et la concentration des molécules de CO_2 , notées P_{CO_2} et C_{CO_2} respectivement, sont proportionnelles, ce qui signifie que dans un milieu sanguin ou plasmatique, le CO_2 va diffuser selon sa pression partielle, phénomène décrit par la loi d'Henry. Les notions pression partielle et la loi d'Henry seront détaillés en début de la section 3.4.

Le dénominateur de l'équation 2.4 représente en conséquences la quantité de gaz carbonique dissous dans le sang. En faisant appel à la loi d'action de masse qui définit l'équilibre d'un système réactionnel, la quantité d'ions hydrogénés est proportionnelle au rapport entre P_{CO_2} et $[HCO_3^-]$ [9]:

$H^+ \approx \frac{P_{CO_2}}{[HCO_3^-]}$	2.6
--	------------

Le bon fonctionnement ou la dégradation des fonctions assurées par les systèmes respiratoire et rénal influence dès lors le pH du sang et suscite la médiation du système respiratoire ou du système tampon bicarbonate selon les déséquilibres acido-basiques primaires (Figure 1) [3],[7],[9]:

- Un niveau élevé de P_{CO_2} (\approx hypercapnie) indique une acidose respiratoire (pouvant être provoquée par des échanges défectueux dans les poumons comme en cas d'asthme, de bronchite, de pneumonie, ou de maladies chroniques respiratoires).

- Un niveau bas de P_{CO_2} (\approx hypocapnie) signale une alcalose respiratoire (pouvant être provoquée par une hyperventilation, comme en cas d'une attaque de panique ou d'une hyperventilation mécanique).
- Un niveau bas de HCO_3^- révèle une acidose métabolique (pouvant être provoquée par une production métabolique excessive d'acides, comme en cas de ketoacidose diabétique ou acidose lactique, l'ingestion d'acide, perte de bicarbonate).
- Un niveau élevé de HCO_3^- annonce une alcalose métabolique (pouvant être provoquée par l'ingestion de bicarbonate ou perte d'acide).

Dans un second temps, en raison de la tentative de l'organisme de compenser le déséquilibre primaire, des changements dans d'autres paramètres physiologiques se produisent également.

Ainsi la surveillance de la pression du CO_2 dans le sang est un bon biomarqueur de l'efficacité des échanges de gaz, pour corriger en temps utile l'apparition d'un déséquilibre et ainsi prévenir le dysfonctionnement des organes.

Ces méthodes compensatoires vont être discutées plus tard dans la section 2.2.4.

2.2 Le système respiratoire

Le système respiratoire est responsable des échanges gazeux au niveau des poumons : l'apport d'oxygène O_2 et l'élimination du CO_2 . On identifie plusieurs étapes dans le processus de respiration [3]:

- la ventilation pulmonaire – le déplacement de l'air dans les deux sens entre l'atmosphère et les alvéoles pulmonaires,
- la diffusion de l' O_2 et du CO_2 entre les alvéoles et le sang capillaire,
- le transport de l' O_2 et du CO_2 à travers le sang et les liquides interstitiels,
- le réglage de la ventilation.

Ces quatre points seront détaillés dans les sections suivantes. (Le dernier point sera détaillé dans le cadre de la section 2.2.4 (mécanismes de compensation des déséquilibres acido-basiques)).

2.2.1 La ventilation pulmonaire

L'air inhalé arrive dans le parenchyme pulmonaire à travers un système de conduction (Figure 2). L'air inhalé descend par le pharynx, le larynx, la trachée et les bronches primaires vers les poumons où, dans les alvéoles pulmonaires. L'oxygène est absorbé dans la circulation systémique et le dioxyde de carbone est libéré pour être expiré. Le sang artériel transporte le sang riche en O_2 et pauvre en CO_2 vers les cellules tissulaires, où il cède de l'oxygène et se charge en gaz carbonique. Le sang veineux, riche en CO_2 et pauvre en O_2 , parcourt le chemin inverse vers le cœur et puis vers les poumons, ces derniers ayant un rôle indispensable dans le renouvellement de l'air à l'intérieur du corps humain. L'élimination du CO_2 se fait principalement dans le cadre de la ventilation alvéolaire.

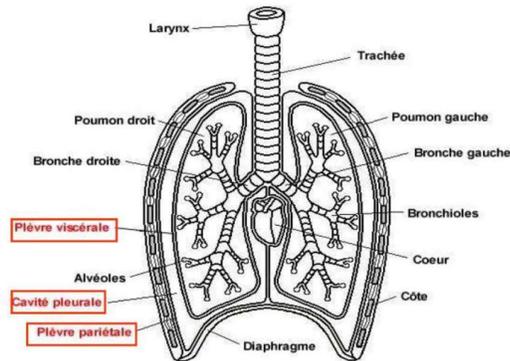


Figure 2. Le système de conduction de l'appareille respiratoire

Les déplacements de gaz vont se faire toujours dans le sens de gradient de pression. L'air va bouger du compartiment ayant une pression plus élevée vers le compartiment ayant une pression moindre. Les pressions des gaz agissant aux niveaux des alvéoles ou dans le sang représentent les forces d'impact de ces molécules avec les parois des surfaces soit alvéolaires soit capillaires.

Ce système (cage thoracique) est clos grâce à la plèvre et aux structures squelettiques et musculaires. Il est gouverné par la loi de Boyle-Mariotte : $PV \cong \text{constante}$ – les changements dans les valeurs de pression vont provoquer un changement de volume.

La cavité pleurale est virtuelle, car ses deux feuillets, la plèvre viscérale et la plèvre pariétale, sont très proches/accolés. Elle est remplie avec le liquide pleural qui favorise les mouvements des poumons - rétraction et contraction. La pression intra pleurale (P_{ip}) est toujours inférieure à la pression atmosphérique ($P_{atm} = 760\text{mmHg}$), d'environ 4 mmHg [3] (elle détermine la phase d'inspiration).

$P_{ip} = P_{atm} - 4\text{mmHg}$	2.7
-----------------------------------	------------

La pression alvéolaire P_{alv} est considérée être la même que la pression atmosphérique :

$P_{alv} \cong P_{atm} = 760\text{mmHg}$	2.8
--	------------

Les deux phases du processus respiratoire et les pressions associées sont présentées dans le [3] :

- L'inspiration : les muscles respiratoires, sous contrainte de la pression, déforment le système passif respiratoire ce qui entraîne une augmentation du volume de la cage thoracique et des poumons résultant en une dépression intra thoracique :
- L'expiration : une diminution du volume ayant comme effet une augmentation des pressions.

Tableau 1. Les valeurs des pressions dans le cadre de la ventilation pulmonaire : inspiration et expiration

Inspiration : $V \uparrow$	Expiration : $V \downarrow$
$P_{atm} \cong 759\text{mmHg}$	$P_{atm} \cong 761\text{mmHg}$
$P_{ip} \cong 752\text{ mmHg}$	$P_{ip} \cong 756\text{ mmHg}$

Pendant l'inspiration, les alvéoles sont remplies de 500 ml d'air frais, riche en oxygène. Environ 30% de la quantité de l'air inspiré, l'équivalent de 150 ml d'air, ne participe pas aux échanges. Ce volume inutilisé forme l'espace mort anatomique à l'intérieur des voies de conduction d'air. A côté de l'espace mort alvéolaire, il rentre dans la composition de l'espace mort physiologique.

2.2.1.1 Les défaillances respiratoires

Un échange gazeux pulmonaire endommagé définit une défaillance respiratoire. Il existe deux types de défaillances respiratoires [2],[10] :

- ❖ Type I : appelée aussi défaillance pulmonaire. Elle apparait lors d'une oxygénation insuffisante du sang. La ventilation alvéolaire est inaltérée, dès lors on associe à une hypoxémie une P_{CO_2} normale ou diminuée due à l'hyperventilation induite par hypoxie.
- ❖ Type II : appelée aussi défaillance ventilatoire. La ventilation alvéolaire est endommagée, par conséquent on va la définir comme une hypoxie associée à une hypercapnie.

2.2.2 La diffusion de l' O_2 et du CO_2

Au niveau pulmonaire, comme au niveau des tissus, la diffusion du CO_2 se fait en sens contraire de la diffusion de l' O_2 . Comme il a été mentionné plus haut, les échanges entre les alvéoles et les capillaires pulmonaires se font grâce à la différence du gradient de pression : la pression du CO_2 alvéolaire est plus faible que la pression exercée de CO_2 dans les vaisseaux veineux, ce qui détermine le passage des molécules de CO_2 du sang vers les alvéoles pour être ensuite éliminé. En regardant les valeurs de pression détaillées dans la Figure 3, la diffusion se produit pour un gradient pressionnel de 5 mmHg pour le CO_2 et de 64 mmHg pour l' O_2 . Cette différence provient du fait que la solubilité du CO_2 est 20 fois plus grande que celle de l' O_2 .

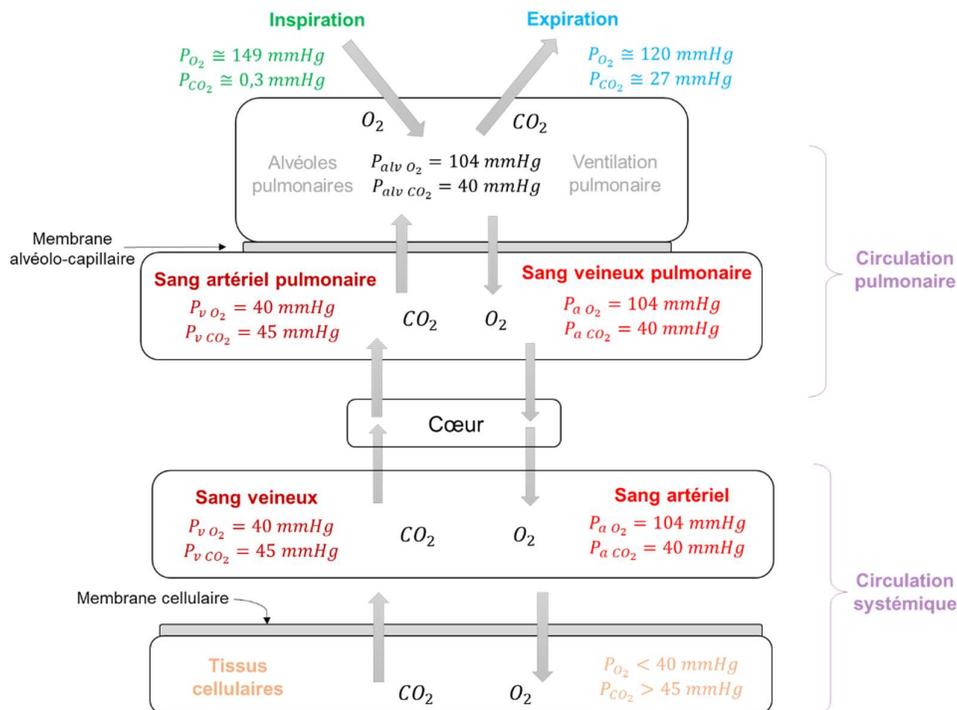


Figure 3. Le transport et la diffusion de l' O_2 et du CO_2 dans l'organisme

En plus du gradient pressionnel, d'autres facteurs influencent le phénomène de diffusion comme la solubilité du gaz dans la membrane qu'il traverse et la surface d'échange qui est inversement proportionnelle au poids moléculaire et à l'épaisseur de la membrane. En ayant un faible poids moléculaire et une bonne solubilité dans des lipides, le CO_2 diffuse très vite par la membrane cellulaire (diffusibilité importante), malgré le faible gradient de pression entre la pression du CO_2 dans le sang veineux mêlé P_{vCO_2} et celle dans les alvéoles, P_{alvCO_2} .

2.2.2.1 Le rapport ventilation/perfusion

Les facteurs qui impactent le taux de la P_{CO_2} sanguine sont le taux de la ventilation alvéolaire, le taux de la diffusion à travers la paroi cellulaire et le taux de la production métabolique du CO_2 dans les cellules. D'autres facteurs qui influencent ce paramètre sont le processus de ventilation (V) et de perfusion (Q). Dans certaines maladies, en particulier dans les maladies respiratoires pulmonaires, le rapport ventilation/perfusion (V/Q) (Figure 4) est perturbé.

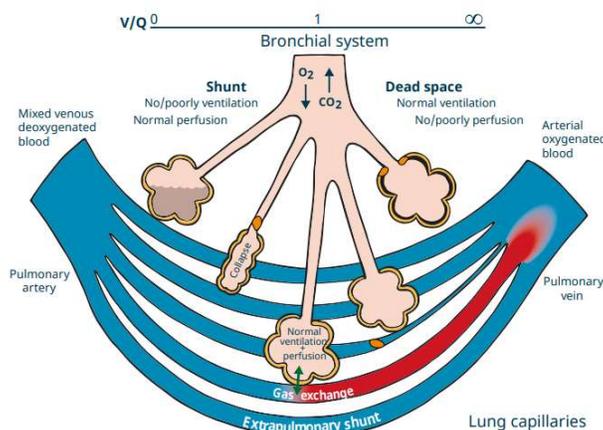


Figure 4. L'illustration des effets du « shunt » et de l'espace mort physiologique sur le rapport V/Q [10]

On distingue trois cas [10]:

- i. Les alvéoles pulmonaires sont ventilées et perfusées.
- ii. Les alvéoles pulmonaires sont ventilées, mais ne sont pas perfusées.
- iii. Les alvéoles pulmonaires sont perfusées, mais ne sont pas ventilées.

Tableau 2. Les processus de ventilation/perfusion au niveau des alvéoles pulmonaires :

Cas	V/A	Valeurs pression	Observations (Figure 4) [3],[10]
i	normal	$P_{aO_2} = 104 \text{ mmHg}$ $P_{aCO_2} = 40 \text{ mmHg}$	L'air frais arrive jusqu'aux alvéoles et l'échange gazeux se produit.
ii	∞	$P_{aO_2} = 149 \text{ mmHg}$ $P_{aCO_2} = 0 \text{ mmHg}$	Il n'y a pas de vaisseaux sanguins ou la circulation est insuffisante pour prendre l'oxygène inspiré et faire passer le CO_2 dans les alvéoles pour être éliminé. Cette perturbation est référée comme l'espace mort (dead space).

iii	0	$P_{aO_2} = 40 \text{ mmHg}$ $P_{aCO_2} = 45 \text{ mmHg}$	L'échange gazeux n'a pas lieu. Les pressions alvéolaires sont égales aux pressions sanguines veineuses, car le renouvellement de l'air dans ces alvéoles ne se réalise pas. Cette perturbation est référée comme « shunt ».
-----	---	---	---

Lorsque l'un de ces deux derniers cas se présente, il y a une quote-part du sang qui n'est pas oxygénée en quittant les poumons. Comme le fonctionnement de cette structure d'échange est perturbé, l'équilibre interne de l'organisme risque d'être perturbé. Ce rapport est perturbé en particulier pour les personnes qui souffrent d'une maladie chronique respiratoire. Il devient anormal à cause d'une obstruction de bronchioles alvéolaires et dans certains cas d'une perfusion défectueuse au niveau pulmonaire. La modification de la perfusion alvéolaire implique une augmentation de l'espace mort physiologique.

2.2.3 Le transport du CO_2

On trouve le CO_2 dissous dans l'eau sous plusieurs formes : CO_2 libre (non hydraté) et CO_2 lié : sous la forme de ion bicarbonate (HCO_3^-), ou ion carbonate (CO_3^{2-}) [11].

Le CO_2 est transporté dans les vaisseaux sanguins sous trois formes [3] :

Tableau 3. Les trois formes de transport du CO_2

1.	Ion bicarbonate, HCO_3^-	70%
2.	Carbaminohémoglobine, CO_2Hgb	23%
3.	CO_2 dissous	7%

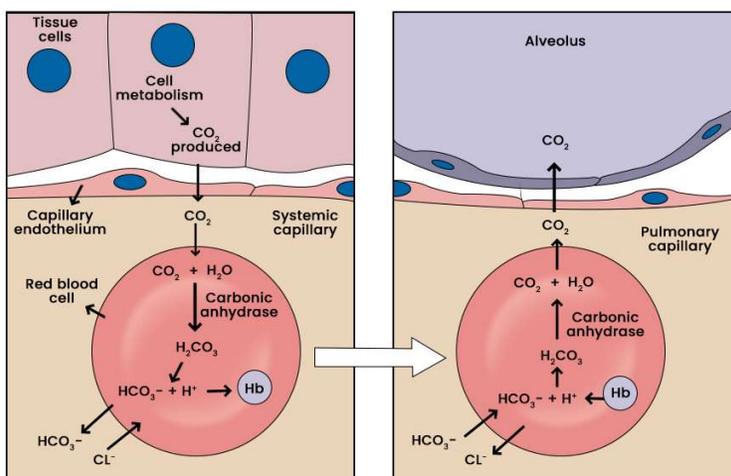


Figure 5. Mécanismes de transport sanguin du CO_2 [12]

Au niveau des cellules [3], [13] :

La plupart des molécules de CO_2 arrivent dans les globules rouges et réagissent avec l'eau H_2O , réaction qui est catalysée par l'enzyme anhydrase carbonique afin de former H_2CO_3 . Selon l'équation 2.1, l'acide carbonique se dissocie en H^+ et HCO_3^- . Tandis que les ions H^+ vont se lier à l'hémoglobine désoxygénée, le bicarbonate va diffuser dans le plasma, échanger avec l'ion chlore, qui diffusera dans les hématies (à sa place). Le transport du CO_2 sous la

forme de HCO_3^- est le moyen principal de transport et il représente au moins 70% du CO_2 produit dans les tissus cellulaires. Une partie de CO_2 présent dans les hématies, environ 2%, va se lier à l'hémoglobine. Une faible quantité de CO_2 réagit avec du H_2O dans le plasma, mais l'absence d'enzyme (anhydrase carbonique) ralentit la réaction – cette quantité n'est pas prise en compte pour le transport du CO_2 .

Au niveau des alvéoles pulmonaires [3],[13] :

Au niveau des capillaires pulmonaires le phénomène inverse aura lieu. Les ions bicarbonates vont diffuser du plasma vers les globules rouges, où ils vont réagir avec H^+ pour former H_2CO_3 . Il va se dissocier en CO_2 et H_2O , ce premier étant éliminé à travers l'expiration.

D'autres études indiquent qu'un pourcentage de 80% à 90% de CO_2 est présent sous la forme HCO_3^- , 5% à 10% est lié à l'hémoglobine et 5% à 10% est dissous dans le plasma [13], [14].

La pression partielle du CO_2 qui aide à la régulation du pH sanguin est la pression exercée du CO_2 dissous dans le plasma [2],[10].

Normalement dans le liquide extracellulaire une quantité de 1.2 mol/l est dissoute ce qui correspond à une P_{CO_2} de 40mmHg (Tableau 4). La quantité de CO_2 dans le sang et dans le liquide extracellulaire est influencée par le taux métabolique (le taux de formation du CO_2 au niveau des tissus) et par les variations de la ventilation pulmonaire.

Tableau 4. Les valeurs de référence normales et à la limite pour P_{CO_2} , P_{O_2} , pH, HCO_3^- [3],[5]

	Valeur normale	Valeurs limites	Unité de mesure
P_{O_2}	90	80-100	mmHg
P_{CO_2}	40	35-45	mmHg
$[HCO_3^-]$	24	22-26	mmol/L
pH	7,4	7,35-7,45	pH

2.2.4 Mécanismes de compensation

Les dysfonctionnements alvéolaires provoquent l'augmentation (hypercapnie) ou la diminution (hypocapnie) de la pression partielle P_{CO_2} . L'hypercapnie implique une montée de la concentration de H_2CO_3 . Le dérèglement à ce niveau a comme conséquence l'augmentation des ions $[H^+]$ (acidose respiratoire) qui nécessite une compensation en bicarbonate $[HCO_3^-]$ par le système rénal (rétention de bicarbonate). Dans une hypocapnie, la quantité faible de $[H^+]$ (alcalose respiratoire) entraîne une tendance vers la baisse de $[HCO_3^-]$ (perte de bicarbonate par voie rénale) (Figure 6) [3],[7],[9].

- L'alcalose respiratoire : la baisse de la P_{CO_2} est compensée par une réduction de la concentration d'ions $[HCO_3^-]$
- L'acidose respiratoire : l'augmentation de la P_{CO_2} est compensée par une croissance de $[HCO_3^-]$

Les dysfonctionnements métaboliques supposent une quantité plus basse (alcalose métabolique) ou plus élevée (acidose métabolique) de HCO_3^- que les valeurs normales. Le système respiratoire intervient en réglant la fréquence respiratoire (f_r) pour modifier la quantité d'ions H^+ afin de préserver l'homéostasie acido-basique (Figure 6):

- L'acidose métabolique : la baisse de $[HCO_3^-]$ est compensée par une augmentation de la f_r qui correspond à la diminution de la P_{CO_2}

- L'alcalose métabolique : l'augmentation de $[HCO_3^-]$ est compensée par une diminution de la f_r qui correspond à la croissance de la P_{CO_2}

Le centre respirateur maintient des pressions presque constantes dans le sang artériel à travers la modification du taux de ventilation alvéolaire. La réponse du système respiratoire est plus efficace pour la diminution du pH. Dans ce cas, la fréquence respiratoire augmente pour éliminer le surplus de CO_2 dans le liquide extracellulaire.

Un problème peut apparaître pendant l'augmentation de pH qui suppose une baisse du nombre de respirations par minute. En faisant ainsi, P_{CO_2} baisse de la même manière, et la privation de l'organisme de la quantité de O_2 nécessaire va conduire en fait à l'augmentation de la fréquence respiratoire. Si l'homéostasie acido-basique n'est pas préservée, les fonctions organiques seront dégradées.

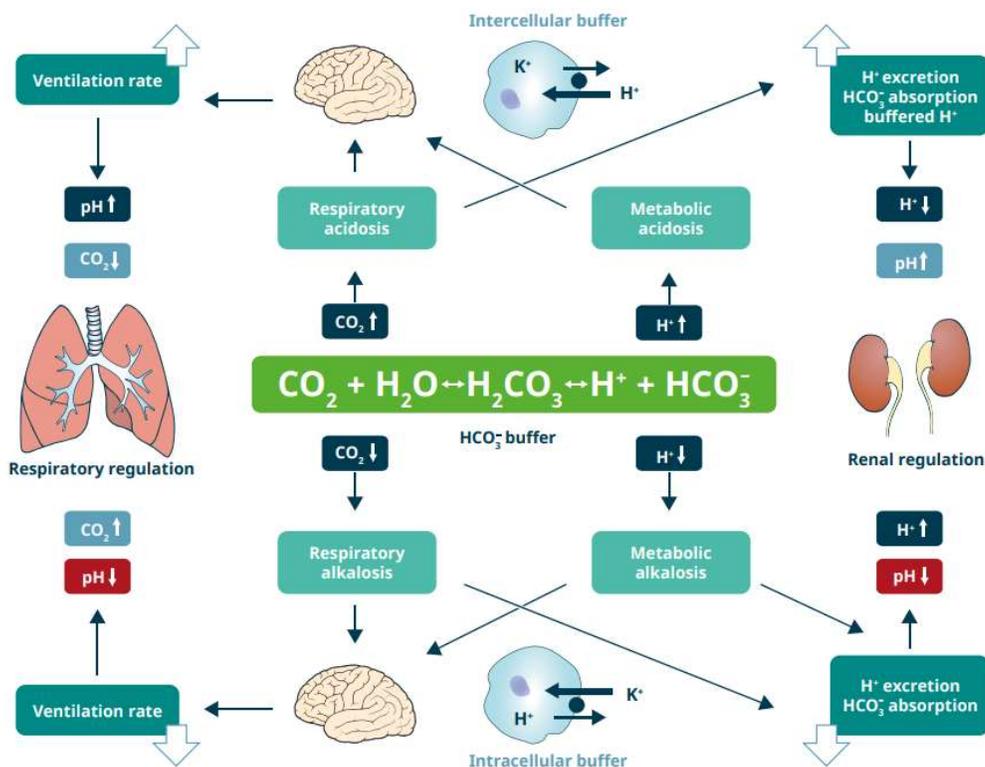


Figure 6. Les mécanismes de régulation du pH [10]

Dans ce contexte, la mesure de la pression partielle de CO_2 dans le sang offre un grand avantage pour le suivi de l'état de santé général des sujets, en particulier celui des patients qui souffrent de maladies chroniques respiratoires, mais aussi ceux qui souffrent de déséquilibres acido-basiques. En effet, certaines maladies comme la pneumonie, l'acidocétose diabétique, les pathologies rénale et endocrinienne ou l'exposition à certaines substances toxiques (comme l'éthanol, le méthanol) et la dégradation de l'échange de gaz entre le sang et l'air influencent les niveaux de CO_2 dans le sang.

2.3 Méthodes et techniques pour la mesure de la P_{CO_2} . Etat de l'art

2.3.1 Méthodes de mesure du P_{CO_2}

La référence pour la mesure du gaz carbonique sanguin est la mesure de la pression partielle artérielle du CO_2 par analyse d'un prélèvement sanguin.

Cette technique présente certains désavantages [2],[15]:

- Difficultés de réaliser des ponctions artérielles répétées;
- Méthode invasive – risque de complications ;
- L'impossibilité de détecter les évènements transitoires ;
- Délai de mesure depuis le prélèvement jusqu'à l'obtention de résultats.

On rappelle les notations suivantes :

P_{aCO_2} – la pression partielle du CO_2 dans le sang artériel ;

$P_{alv CO_2}$ – la pression partielle du CO_2 dans les alvéoles pulmonaires ;

$P_{cap CO_2}$ – la pression partielle du CO_2 dans le sang capillaire ;

P_{vCO_2} – la pression partielle du CO_2 dans le sang veineux ;

P_{etCO_2} – la pression partielle du CO_2 à la fin de l'expiration dans l'air ambiant (end-tidal) ;

P_{tcCO_2} – la pression partielle du CO_2 au niveau des tissus cutanés (pression transcutanée).

Les techniques alternatives pour la mesure artérielle de CO_2 peuvent être classifiées en deux catégories :

- Techniques invasives : prélèvement dans le sang veineux - P_{vCO_2} ou prélèvement à partir des capillaires - $P_{cap CO_2}$;
- Techniques non-invasives : elles supposent la mesure de la pression du CO_2 dans l'air exhalé - $P_{et CO_2}$ - ou au niveau de la peau, en transcutané - $P_{tc CO_2}$.

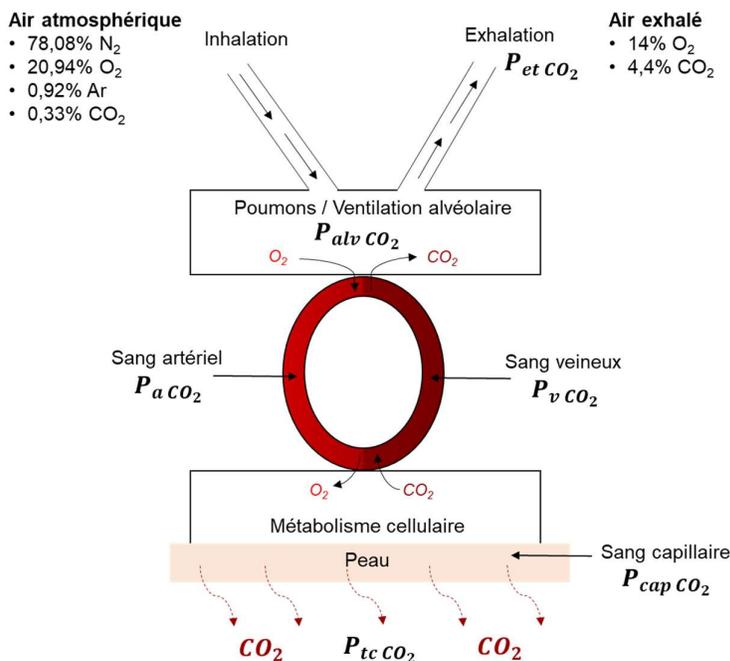


Figure 7. Le sens des échanges d' O_2 et de CO_2 à l'extérieur et à l'intérieur du corps humain

Les mesures invasives par prélèvement sanguin sont ponctuelles, voire douloureuses, et ne permettent pas un suivi continu du patient. Un tableau détaillé avec les avantages et désavantages des techniques invasives et non-invasives pour la mesure de gaz carbonique est présenté par Huttman et al. [2].

Dans ce qui suit, nous allons investiguer les méthodes non-invasives qui remplacent la mesure artérielle, P_{aCO_2} : leurs utilisations et leurs limitations, et leurs liens avec la P_{aCO_2} . Dans ses travaux, Schmidt et al. [16] investiguent les nouvelles opportunités offertes par les techniques non-invasives de surveillance des paramètres impliqués dans l'échange gazeux pour les patients gravement malades et présentent les différents biais et limites d'accord entre la P_{aCO_2} et la P_{etCO_2} d'un côté, et la P_{aCO_2} et la P_{tcCO_2} d'un autre.

2.3.1.1 La pression partielle de CO₂ en fin d'expiration

L'air expiré est un mélange d'air renouvelé au niveau des alvéoles et d'air restant dans les voies respiratoires qui composent l'espace mort anatomique. Au début du processus d'expiration l'air contenu dans l'espace mort des voies respiratoires est éliminé, tandis que vers la fin d'expiration c'est l'air alvéolaire [3].

P_{etCO_2} est employé cliniquement avec quatre principales recommandations[17] :

- i. veiller à ce que les poumons soient ventilés correctement au moyen d'un tube ou d'un masque trachéal.
- ii. Comme un estimateur de P_{aCO_2}
- iii. en tant que reflet d'une modification du flux sanguin pulmonaire ou d'une dégradation de l'espace mort.
- iv. pour détecter une concentration anormale de CO₂ dans la circulation du système.

Pour les sujets sains (toutes les alvéoles sont ventilées et perfusées), l'air expiré est quasiment alvéolaire $P_{etCO_2} \cong P_{alvCO_2} = P_{aCO_2}$, d'où la différence $P_{aCO_2} - P_{etCO_2}$ tends vers 0 [18],[17].

La présence des maladies respiratoires pour lesquelles le rapport V/Q est perturbé ou pour des patients qui sont ventilés mécaniquement, P_{aCO_2} sera toujours plus grande que P_{etCO_2} . Dans cette situation, l'espace mort alvéolaire (créé par les alvéoles qui sont ventilées, mais ne sont pas perfusées) est considéré en plus de l'espace mort anatomique. Selon Kodali [19], la différence entre ces deux pressions, $P_{aCO_2} - P_{etCO_2}$ est d'environ 5mmHg (à cause du mélange alvéolaire avec l'air contenu dans l'espace mort physiologique qui ne contient pas de CO₂). Ce gradient de pression est un paramètre à observer pour évaluer :

- le rapport V/Q – et détecter une situation clinique qui modifie suffisamment le flux sanguin pulmonaire pour augmenter la ventilation dans l'espace mort,
- l'obstruction des voies respiratoires.

Pour des patients qui souffrent de maladies pulmonaires graves, Nassar et al. [18] reportent une différence de 18 mmHg qui corrèle bien avec la quantité d'espace mort alvéolaire. Dans leurs articles, Nassar et al [18] et Herrejon et al.[20] concluent que la mesure en fin d'expiration P_{etCO_2} n'est plus fiable en particulier pour les individus qui présentent des exacerbations dues aux maladies chroniques respiratoires.

Une solution alternative est de mesurer la pression partielle de CO₂ en transcutané. Celle-ci est recommandée soit pour la surveillance des patients souffrant de maladies chroniques respiratoires, MPOC¹, soit pour la surveillance de la ventilation alvéolaire [18],[20], soit pour les enfants gravement malades [21].

¹ COPD (an) – chronic obstructive pulmonary disease

2.3.1.2 Mesure transcutanée de la pression partielle du CO₂

P_{tcCO_2} représente un autre substitut pour la P_{aCO_2} , proposant un point de vue différent sur les valeurs du CO₂ dissous dans le sang artériel. La P_{tcCO_2} montre une bonne corrélation avec le sang capillaire artériel, P_{capCO_2} , car un prélèvement sanguin capillaire prélevé par ponction cutanée est plus proche du sang artériel que du sang veineux. A son tour P_{capCO_2} corrèle bien avec P_{aCO_2} selon la méta-analyse de Zavorsky et al.[22].

P_{capCO_2} ou P_{tcCO_2} se rapprochent encore plus de P_{aCO_2} lors d'une augmentation du débit sanguin local, ce qui peut être atteint par un chauffage de la peau ou par l'application d'agents vasoactifs [23]. Une bonne corrélation avec P_{aCO_2} dépend aussi du choix du site de mesure.

P_{tcCO_2} dépend de plusieurs variables [24],[25] :

- La concentration de CO₂ présente dans le sang qui irrigue la peau;
- Le débit sanguin au niveau du derme ;
- La production de CO₂ épidermique ;
- La résistance de diffusion dans les couches cutanées, particulièrement dans la couche cornée ;
- La concentration du CO₂ dans l'air ambiant.

En considérant que la mesure est faite en transcutanée, la peau avec ses fonctions et ses propriétés joue un rôle majeur comme obstacle à la diffusion du CO₂. Un approfondissement de ses fonctions nous aidera à mieux modéliser les phénomènes rencontrés au niveau des tissus cutanés.

La fonction principale de la peau est de protéger l'organisme contre l'action de différents agents externes, de contribuer à la thermorégulation et au processus d'excrétion à travers ses glandes sudoripares. Outre ce rôle métabolique d'échange avec l'extérieur, elle accomplit aussi un rôle sensoriel à travers ses récepteurs (ex. tactiles, thermiques, douloureux), [3]. La structure cutanée est une structure hétérogène composée de trois tissus, eux-mêmes organisés en différentes couches : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

La peau est le seul organe exposé à l'air atmosphérique avec les poumons. Le CO₂ diffuse à travers le derme dans la circulation systémique et à travers l'épiderme dans l'atmosphère. Le flux transdermique est lié à l'intégrité de la couche cornée et à sa fonction de barrière.

La couche cornée est située au niveau de l'épiderme et elle est formée par des cellules riches en kératine. Cette substance protéique donne la résistance à la peau contre les agressions mécaniques, chimiques et contre la déshydratation. Ces cellules sont enrobées dans une couche glycoprotéique hydrophobe.

En produisant de la kératine, les kératinocytes évoluent depuis la couche basale de l'épiderme vers les couches supérieures (le processus s'appelant kératinisation) où elles sont dépourvues de leur organites cytoplasmiques. La perte de liaisons intercellulaires entraîne la desquamation des cellules existantes dans la couche cornée.

Dans le derme, on retrouve les structures nerveuses, les vaisseaux sanguins et lymphatiques, les follicules pileux et les glandes sudoripares. La circulation sanguine a le rôle de nourrir les tissus, en apportant l'oxygène et d'enlever des produits résiduels comme le CO₂.

La perméabilité de la peau est une propriété que nous devons étudier pour nous permettre de quantifier le gaz carbonique en transcutané.

Les résultats reportés par Stieglitz et al [26] montrent que la mesure en transcutané constitue une alternative à la pression partielle du CO₂ mesurée dans les capillaires par prélèvement sanguin (P_{capCO_2}), pour la surveillance nocturne de patients présentant une défaillance

hypercapnique,. Dans le même article, les auteurs présentent la corrélation entre les pressions P_{tcCO_2} et P_{capCO_2} mesurées par différents capnographe dans plusieurs études, sur diverses catégories de population rapportées dans la littérature scientifique.

Kim et al [27] ont effectué une étude pour déterminer la précision de la P_{tcCO_2} par rapport à la P_{aCO_2} en ciblant les patients hospitalisés dans les unités d'urgences. Pour les patients normotensifs, le biais obtenu a été de 2.1 mmHg et pour les patients hypotensifs de 1.1 mmHg. De la même manière, Herrejon et al [20] ont investigué la corrélation entre P_{tcCO_2} et P_{aCO_2} dans une étude clinique qui concernait les patients souffrant des exacerbations MPOC. Dans la surveillance de la progression de la maladie, ils ont trouvé une bonne corrélation entre les deux formes de mesure et ils ont montré l'efficacité de la mesure en transcutané pour évaluer la pression artérielle P_{aCO_2} . Il a été prouvé que la P_{tcCO_2} est un outil adéquat pour suivre les variations de P_{aCO_2} dans les exercices cardio-pulmonaires [28]. La P_{tcCO_2} peut être altérée par une perfusion tissulaire perturbée (par un choc ou un médicament vasoactif) [16]. Par conséquent, cette perfusion anormale peut être constatée en regardant l'écart entre P_{aCO_2} et P_{tcCO_2} , ce qui donne une autre utilisation à la mesure de la P_{tcCO_2} .

Pour les patients souffrant des maladies chroniques respiratoires, il est essentiel d'avoir [29] :

- a. une surveillance continue et non-invasive pendant les activités quotidiennes,
- b. une surveillance pendant le traitement pour des exacerbations moyennes,
- c. une surveillance de l'oxygénothérapie,
- d. une surveillance pendant les exercices physiques.

L'oxygénothérapie ou l'exercice physique peuvent entraîner une hypercapnie chez les patients MPOC. Une hypercapnie chronique associée à une hypertension pulmonaire représente un facteur prédictif d'une exacerbation de la maladie chez ces patients. La surveillance à distance peut réduire la fréquence et la gravité des symptômes d'exacerbation de la MPOC et, par conséquent, réduire les coûts liés à l'hospitalisation. Le principal objectif de la surveillance à distance reste l'amélioration des niveaux de soins. Pour ce but, P_{tcCO_2} est indiqué comme un substitut de P_{aCO_2} [29].

2.3.2 Les techniques non-invasives de quantification de la pression du CO₂ sanguin

L'article de Huttman et al [2] est un article de synthèse relativement récent, publié en 2014, décrivant l'ensemble des techniques de mesure et de suivi du CO₂ dans le sang. Le CO₂ peut être détecté à travers différentes techniques de mesures : analyse infra-rouge, spectrométrie de masse, chromatographie gazeuse.

Le CO₂ absorbe la lumière infrarouge à une longueur d'onde de 4.26 μm . Le rayonnement IR est utilisé pour mesurer le CO₂ gazeux. La spectroscopie est la technique la plus utilisée pour quantifier le CO₂ expiré par une mesure en infrarouge. Le principe de la mesure optique d'atténuation du rayonnement infrarouge non-dispersif (RIND²) est décrite dans l'article de Zosel et al [30]. Dans ce même article de synthèse, Zosel et ses collaborateurs ont décrit aussi la mesure de CO₂ en transcutané par capteurs électrochimiques.

La surveillance en transcutané suppose l'utilisation d'électrodes similaires à celles développées par Severinghaus [31], [32]. Le CO₂ diffuse à travers les tissus et il est quantifié à la surface de la peau.

² NDIR (*an*) – non-dispersive infrared

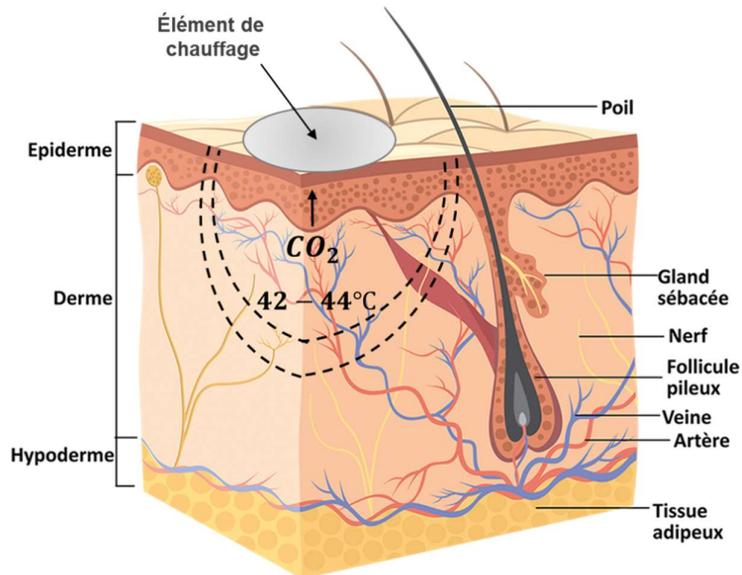


Figure 8. La mesure en transcutané en utilisant un élément de chauffage [33]

L'élément de chauffage local de la peau (Figure 8) est nécessaire pour intensifier la circulation sanguine locale et pour dilater les pores de la peau. Il favorise le métabolisme cellulaire et stimule la production de CO_2 dans les tissus cutanés. Estimer P_{ac_2} implique l'utilisation d'un facteur de correction pour prendre en compte la différence de température entre l'élément de chauffage du dispositif de mesure et la température corporelle [16], [26],[24],[34].

2.3.3 Nos dispositifs de référence

Dans le cadre de ma thèse, nous travaillons avec deux dispositifs de référence existant sur le marché pour la mesure de la pression du CO_2 : Cortex MetaMax 3B et SenTec (Figure 9).

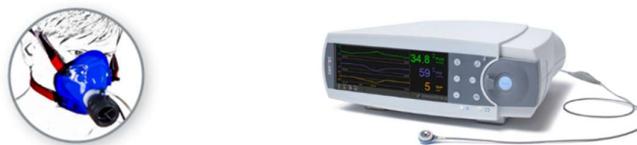


Figure 9. Le masque pour le dispositif Cortex MetaMax 3B et le dispositif SenTec

Le premier dispositif, Cortex MetaMax 3B (Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Germany), mesure la pression du dioxyde de carbone dans l'air expiré à la fin du cycle respiratoire, principalement à l'aide de capteurs optiques (mesure en infra-rouge).

Les inconvénients présentés par les dispositifs de mesure de la pression du dioxyde de carbone dans l'air expiré à la fin du cycle respiratoire *etCO₂* [26] sont les suivants:

- fuite du masque,
- non recommandé pendant le sommeil ou la ventilation non invasive,

- méthode n'est généralement pas pratique pour les patients avant d'être intubés et après être extubés [15].

Le second appareil, Sentec (Sentec AG, Essex, UK), mesure la pression transcutanée du dioxyde de carbone délivré par le sang à travers la peau à l'aide d'un capteur électrochimique.

Les inconvénients des moniteurs actuels de $tcpCO_2$ [2],[20] sont les suivants:

- la calibration doit être effectuée toutes les 8h,
- la membrane doit être changée après 2 semaines d'utilisation,
- le signal est stabilisé jusqu'à 10 minutes après le positionnement des électrodes,
- le signal devient irrégulier quand la membrane doit être changée.

D'où la nécessité de développer un dispositif portable, autonome, qui peut être utilisé de patients au domicile sans difficulté : sans la perturbation du sommeil, sans besoin de calibration ou changement de consommable (membrane) de manière périodique. En même temps, apparaît le besoin d'un traitement adaptatif de données, qui permet l'estimation et la surveillance des variations de la pression partielle du CO_2 en temps réel.

2.4 Un nouveau dispositif : le bracelet CAPNO

Un nouveau bracelet autonome et portable, destiné à la surveillance à long terme des maladies respiratoires chroniques dans les applications de soins à domicile a été développé par une équipe du laboratoire LS2P, afin de mesurer la concentration du dioxyde de carbone du sang diffusant à travers la peau. Le bracelet CAPNO (Figure 10) est positionné au niveau de l'avant-bras, et son principe de fonctionnement repose sur une mesure infrarouge non dispersive NDIR (Non-Dispersive Infra Red) différentielle à double longueurs d'onde, sensible à la concentration du CO_2 .



Figure 10. Le bracelet CAPNO

Le dispositif assure une mesure continue, non-invasive, sans la nécessité d'un prélèvement d'échantillon sanguin artériel ou veineux. (Si la possibilité existe, un échantillon de sang artériel peut servir comme référence ou comme une mesure complémentaire à la surveillance transcutanée). En donnant les tendances de l'évolution de la pression du gaz carbonique dans le sang, cette technique est pratique pour :

- indiquer un possible déséquilibre acido-basique
- contrôler les patients qui souffrent de MPOC dans les unités des soins intensifs ;
- suivre les personnes malades à leur domicile, pour des applications comme :
 - la surveillance de l'hypoventilation alvéolaire nocturne,
 - le suivi de l'hypercapnie,
 - la ventilation mécanique adéquate.

Comme mentionné plus haut, ce dispositif se veut être facile à utiliser à domicile et surpasser les difficultés/désavantages présentés par les moniteurs actuels de $t_{cp}CO_2$. La surveillance à distance peut réduire la fréquence et la gravité des symptômes d'exacerbation de la MPOC et, par conséquent, réduire les coûts liés aux hospitalisations. Le principal objectif de la surveillance à la distance est d'améliorer le niveau de soins [29]. La période de pandémie covid19 nous a signalé l'importance du développement des dispositifs portables qui peuvent permettre la surveillance à distance.

L'objectif de ma thèse est de rendre le dispositif CAPNO autonome permettant le traitement des données en temps réel de manière à refléter l'état du patient en donnant les variations de la P_{aCO_2} (bonne corrélation entre P_{tcCO_2} et P_{aCO_2}). Pour cela, la modélisation de la peau s'avère nécessaire car le flux de CO_2 transcutané est déterminé à partir de sa structure et de ses particularités. Le traitement embarqué sur le microcontrôleur du dispositif devrait s'affranchir des inconvénients des moniteurs actuels de surveillance du CO_2 transpiré afin de permettre l'utilisation sans difficulté et sans la perturbation du sommeil pour les patients utilisant ce type de dispositif à leur domicile.

2.5 Principe de mesure du premier dispositif CAPNO (CAPNO1)

L'innovation de notre dispositif de surveillance du CO_2 transcutané repose sur la combinaison et l'optimisation de plusieurs principes [35],[36],[37] :

- **Fluidique** : la circulation du CO_2 transcutané est faite par convection thermique, en utilisant comme fluide porteur l'air ambiant et comme source thermique le dispositif de chauffage de la peau.
- **Optique** : la mesure optique est une mesure d'atténuation du rayonnement infrarouge non dispersive (NDIR) différentielle associée à deux longueurs d'onde, afin de réduire l'influence de l'air et de la vapeur d'eau sur la mesure.
- **Autonomie** : le système est porté et sans fil. Il a une architecture multi-étage, chaque étage étant équipé par des capteurs de température, pression et humidité. Une cellule de mesure de l'air ambiant mesure le contenu en gaz carbonique et les paramètres de température, pression et humidité du milieu ambiant.

Dans ce qui suit nous allons détailler les parties fluidique et optique du dispositif.

2.5.1 La partie fluidique du dispositif CAPNO

Le gaz carbonique est dissous dans le sang sous forme d'ions bicarbonates associés à l'acide carbonique. Il est diffusé par le sang sous forme gazeuse, conformément à la loi de Fick décrivant la diffusion entre une phase liquide et une phase gazeuse. Il passe à travers la peau en suivant un phénomène de diffusion. Le flux du gaz carbonique qui se dégage à travers la membrane cutanée est proportionnel avec la différence de pression entre le CO_2 qui se dégage du sang et le CO_2 à la surface de la peau et dans la cellule de collecte.

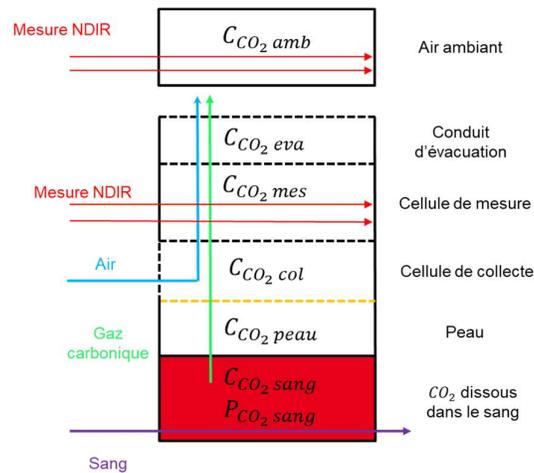


Figure 11 La structure de transport du gaz carbonique reposant sur la convection du gaz carbonique par une circulation d'air. Modèle hiérarchique définissant un traitement à chaque étage

Le CO_2 s'échappe par la peau après un chauffage à 42 degrés Celsius, pour faciliter la diffusion du gaz à travers les tissus cellulaires et les différentes couches de la peau. Il rentre dans la cellule de collecte où il est mélangé avec l'air ambiant qui rentre par des petites entrées qui lui sont dédiées. Une autre fonction du circuit chauffant est de créer la circulation d'air vers la sortie du dispositif du fait de la différence de température et de la différence de pression associée. Le nombre d'entrées d'air et leurs ouvertures, maximale ou minimale, influencent d'une manière très importante la mesure et par conséquent le signal acquis dans la cellule suivante.

Le signal de pression du CO_2 est analysé dans la cellule de mesure par la méthode NDIR qui est présentée ensuite. En plus, dans la cellule de mesure sont placés des capteurs pour évaluer les paramètres tels que la température, la pression, l'humidité.

Puis vient l'évacuation du mélange dans la cellule d'évacuation du dispositif.

Dans la partie supérieure du dispositif CAPNO se trouve la cellule ambiante à l'intérieur de laquelle sont quantifiés les paramètres du milieu ambiant, à savoir la température, l'humidité, la pression, et aussi la quantité de CO_2 à l'aide d'une mesure optique NDIR différentielle dans l'air ambiant.

2.5.2 La partie optique du dispositif

La méthode NDIR pour la détection de la concentration du gaz carbonique s'appuie sur l'absorption des rayonnements dans le proche infrarouge par les molécules de gaz dont le CO_2 . La chambre de mesure contient une source de rayonnement infrarouge qui reproduit les caractéristiques du corps noir et qui émet des rayonnements dans le proche infrarouge, un guide d'onde, parcouru par la lumière qui est atténuée en fonction de la concentration des gaz, et deux capteurs de type thermopiles devant lesquels sont placés des filtres pour sélectionner la longueur d'onde mesurée.

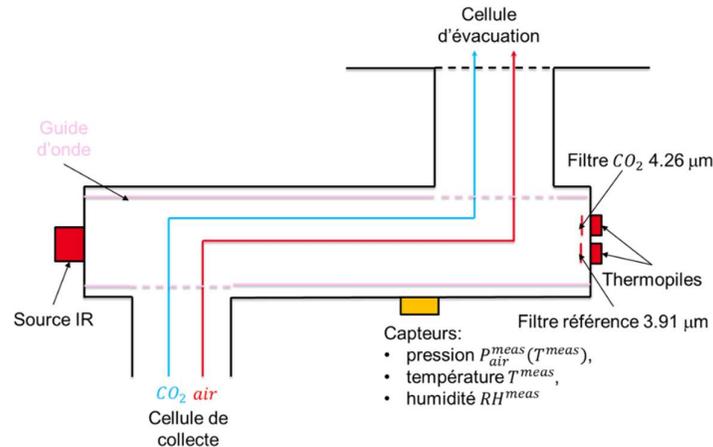


Figure 12 La cellule optique

Les deux filtres sont ajustés pour laisser passer seulement les rayonnements optiques spécifiques pour les deux longueurs d'onde choisies de la manière suivante :

- Un rayonnement correspondant aux propriétés d'absorption maximale du CO₂ de longueur d'onde 4.26 µm
- Un rayonnement correspondant à l'absorption minimale du CO₂ et de H₂O qui constitue l'onde de référence de longueur d'onde 3.91 µm

Le calcul de la différence entre les atténuations aux deux longueurs d'onde minimise l'impact de l'air et de l'humidité produite par la sueur issue du chauffage de la peau.

Le rayonnement infrarouge dépose de l'énergie sur le détecteur ce qui crée un échauffement et donc une variation de sa température. Cette variation de température induit une variation de la tension aux bornes du détecteur, qui est une thermopile. La quantité de lumière transmise dépend de la quantité de gaz carbonique diffusée par la peau et donc de la concentration du gaz carbonique dans la chambre de mesure. Plus la quantité de gaz carbonique par unité de surface existante dans le chemin optique est importante, plus le rayonnement est atténué, comme le décrit la loi de Beer-Lambert, et plus le signal de tension aux bornes de la thermopile est bas.

2.6 L'évolution de l'architecture CAPNO

La réponse impulsionnelle du système de mesure est définie par une réponse impulsionnelle fluide liée au transport du gaz carbonique du sang vers la cellule de mesure, à travers les tissus cutanés et la cellule de collecte, et par une réponse impulsionnelle optique définie par la mesure optique. Même si la réponse temporelle optique est quasi instantanée, la réponse impulsionnelle fluide induit un important retard spécifique, non négligeable.

Géométrie CAPNO1 (état de l'art) : la cellule de mesure est placée en sortie supérieure de la cellule de collecte. Le transport dans la cellule de mesure se fait par convection et diffusion. L'axe du rayonnement optique dans la cellule de mesure optique est parallèle à la direction du transport par convection.

Contrairement à l'architecture présentée dans la précédente section pour CAPNO1, l'architecture du dispositif CAPNO2 emploie une convection mécanique soit par aspiration en sortie de la cellule de collecte, soit par propulsion en entrée de la cellule de collecte. Afin d'améliorer le temps de réponse, la cellule de mesure est placée au contact de la peau, avant la cellule de collecte. De plus, le transport du gaz carbonique dans la cellule de mesure se fait

par diffusion dans une direction transverse à l'axe du rayonnement optique afin de réduire la distance à parcourir dans la cellule de mesure [38].

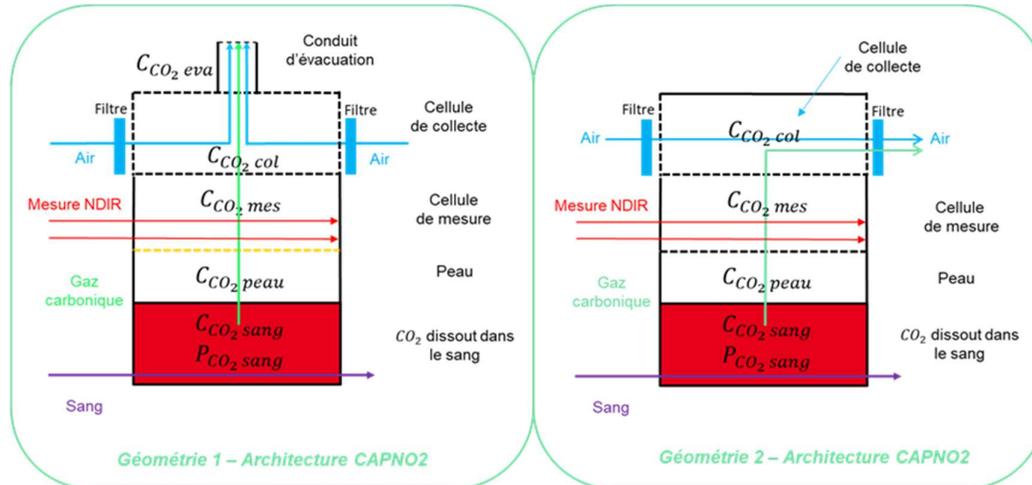


Figure 13 La nouvelle architecture du CAPNO – CAPNO2 – et ses géométries

Géométrie 1 CAPNO2 avec évacuation axiale : cellule de mesure en entrée de la cellule de collecte et une mesure NDIR transverse par rapport au flux du gaz carbonique et une évacuation axiale dans l'axe de diffusion du gaz carbonique perpendiculaire à la surface de la peau.

Intérêt :

- réduire la distance entre la peau et le rayonnement infra-rouge
- réduire la distance à parcourir dans la cellule de mesure
- mode de réalisation avec évacuation axiale pour optimiser l'extraction

Géométrie 2 CAPNO2 avec évacuation transverse: cellule de mesure en entrée de la cellule de collecte et une mesure NDIR transverse par rapport au flux du gaz carbonique et une évacuation transverse par rapport à l'axe de diffusion du gaz carbonique et parallèle à la surface de la peau.

Intérêt :

- réduire la distance entre la peau et le rayonnement infra-rouge
- réduire la distance à parcourir dans la cellule de mesure
- mode de réalisation avec évacuation latérale pour réduire l'épaisseur du dispositif

2.7 Résumé

Pourquoi mesurer la pression artérielle P_{aCO_2} du gaz carbonique dissous dans le sang?

- Elle représente un indicateur d'une ventilation alvéolaire adéquate ;
- A côté de la concentration en ions bicarbonates $[HCO_3^-]$ et du $[pH]$ sanguin, c'est un paramètre essentiel dans le diagnostic et la surveillance des déséquilibres acido-basiques ;
- Elle aide à établir une défaillance respiratoire d'ordre I ou II ; il est nécessaire de la connaître pour la surveillance des patients souffrant des maladies chroniques respiratoires ou pour la surveillance des patients sous ventilation mécanique.

Pression partielle du CO_2

La pression partielle du CO_2 qui aide à la régulation du pH sanguin est la pression exercée du CO_2 dissous dans le plasma.

Méthodes non-invasives pour la mesure de P_{aCO_2} : P_{etCO_2} et P_{tcCO_2}

A partir des pressions dans l'air exhalé P_{etCO_2} et en transcutanée P_{tcCO_2} on peut déterminer la pression partielle dans le sang. Cependant la pression P_{etCO_2} approxime la pression P_{aCO_2} , l'espace mort alvéolaire représentant la différence entre ces deux pressions. De la même manière, la pression transcutanée P_{tcCO_2} , reflète la pression artérielle P_{aCO_2} , une fois que l'algorithme d'estimation a pris en compte la correction de la température due à l'échauffement des tissus.

Nouvelle architecture du dispositif CAPNO2

L'architecture du dispositif CAPNO2 emploie une convection mécanique. Afin d'améliorer le temps de réponse, la cellule de mesure est placée au contact de la peau, avant la cellule de collecte. L'évacuation de la cellule de collecte peut être

3 Traitement des données reposant sur un filtre ARMA

3.1 L'acquisition des données

Les deux thermopiles de la cellule de mesure fournissent un signal continu représentant la température de la thermopile. Lorsque la lumière interagit avec le capteur, l'atténuation du rayonnement induit une réduction de l'énergie déposée et donc une baisse de la température et donc du niveau du signal. Cependant, ce signal est ajouté à un niveau de base. Afin d'estimer cette ligne de base et également de réduire la consommation d'énergie de la source lumineuse, la lumière est alternativement allumée pendant 100 ms, et éteinte pendant les 100 ms suivantes. La mesure est prise à la fin de la période d'extinction et d'activation et la ligne de base est corrigée en soustrayant le niveau du signal à la fin de la période d'activation à celui de la fin de la période d'extinction précédente. Cela délivre le signal brut avec une période d'échantillonnage de 200 ms. Ces données sont stockées sur le microcontrôleur intégré puis envoyées à l'unité de calcul à l'aide d'un protocole de transmission de données BLE (Bluetooth Low Energy).

3.2 La chaîne de prétraitement des données du dispositif CAPNO

L'objectif du prétraitement est de calculer la concentration — ou la pression équivalente — dans la chambre de mesure à partir des mesures en tension délivrées par les thermopiles. Le procédé de prétraitement comporte un calcul de la concentration du gaz carbonique dans la chambre de mesure à partir des mesures réalisées par les deux thermopiles à partir de modèles décrivant l'atténuation du rayonnement infrarouge aux deux longueurs d'onde associées à chacune des thermopiles.

La loi de Beer-Lambert relie les mesures $U(\lambda_1)$ et $U(\lambda_2)$ réalisées par les deux thermopiles aux longueurs d'onde λ_1 et λ_2 à la concentration du gaz carbonique C_{CO_2} dans la chambre de mesure:

$ \begin{aligned} -\ln \left[\frac{U(\lambda_1)/U(\lambda_2)}{U_0(\lambda_1)/U_0(\lambda_2)} \right] \\ = [k_{CO_2}(\lambda_1) - k_{CO_2}(\lambda_2)] \cdot C_{CO_2} + [k_{H_2O}(\lambda_1) - k_{H_2O}(\lambda_2)] \cdot C_{H_2O} \\ + [A_{air}(\lambda_1) - A_{air}(\lambda_2)] \end{aligned} $	3.1
---	------------

où C_{CO_2} et C_{H_2O} sont les concentrations molaires, $k_{CO_2}(\lambda_1)$, $k_{CO_2}(\lambda_2)$, $k_{H_2O}(\lambda_1)$, $k_{H_2O}(\lambda_2)$ les coefficients d'atténuation du gaz carbonique et de la vapeur d'eau, $A_{air}(\lambda_1)$, $A_{air}(\lambda_2)$ les atténuations de l'air aux longueurs d'onde λ_1 , λ_2 . $U_0(\lambda_1)$ et $U_0(\lambda_2)$ sont les valeurs des tensions enregistrées pour chacune des longueurs d'onde pour une concentration nulle du CO_2 à l'intérieur des chambres de mesure.

Les longueurs d'onde λ_1 et λ_2 ont été choisies de façon à vérifier les hypothèses suivantes :

- i. $k_{CO_2}(\lambda_1) \gg k_{CO_2}(\lambda_2)$
- ii. $k_{H_2O}(\lambda_1) \approx k_{H_2O}(\lambda_2)$
- iii. $A_{air}(\lambda_1) \approx A_{air}(\lambda_2)$

La relation simplifiée associée au modèle de Beer - Lambert montre comment la mesure d'atténuation s'exprime linéairement en fonction de la concentration molaire du gaz carbonique C_{CO_2} , indépendamment de la concentration de la vapeur d'eau C_{H_2O} .

$- \ln \left[\frac{U(\lambda_1)/U(\lambda_2)}{U_0(\lambda_1)/U_0(\lambda_2)} \right] \approx k_{CO_2}(\lambda_1) \cdot C_{CO_2}$	3.2
---	------------

Cependant, comme la concentration de la vapeur d'eau est très supérieure à celle du gaz carbonique, il s'avère expérimentalement que l'on constate malgré tout une influence sur la mesure. Par ailleurs, du fait des réflexions multiples sur le guide d'onde et de la diffusion engendrée par la vapeur d'eau, les longueurs parcourues par la lumière entre la source et le détecteur vont être multiples, ce qui va créer des non-linéarités. De plus, le filtre placé devant les thermopiles n'est pas parfaitement monochromatique. Du fait de la variabilité des coefficients d'atténuation en fonction de la longueur d'onde, ceci va aussi générer des non-linéarités.

Pour tenir compte de tous ces phénomènes non-linéaires, Pierre Grangeat et al. [39] ont proposé d'utiliser un modèle linéaire quadratique dépendant d'une puissance non-entière de la concentration des gaz. Ces types de modèles ont été étudiés pour décrire les mesures par des capteurs à oxyde métallique sur des mélanges de gaz, comme l'acétone et l'éthanol pour l'analyse de l'air expiré [40].

Le modèle linéaire quadratique peut être appliqué de la manière suivante :

- Pour relier la concentration de dioxyde de carbone dans la cellule de mesure au logarithme de rapport de la mesure optique :

$- \ln \left[\frac{U(\lambda_1)/U(\lambda_2)}{U_0(\lambda_1)/U_0(\lambda_2)} \right] \approx m_1 \cdot C_{CO_2}^{u_1} + n_1 \cdot C_{CO_2}^{2u_1}$	3.3
---	------------

- Pour relier la concentration de dioxyde de carbone et la concentration en vapeurs d'eau dans la cellule de mesure au logarithme de rapport de la mesure optique :

$- \ln \left[\frac{U(\lambda_1)/U(\lambda_2)}{U_0(\lambda_1)/U_0(\lambda_2)} \right] \approx m_1 \cdot C_{CO_2}^{u_1} + n_1 \cdot C_{CO_2}^{2u_1} + m_2 \cdot C_{H_2O}^{u_2} + n_2 \cdot C_{H_2O}^{2u_2} + q$ $\cdot C_{CO_2}^{u_1} \cdot C_{H_2O}^{u_2}$	3.4
--	------------

où C_{CO_2} et C_{H_2O} sont les concentrations molaires du gaz carbonique et de la vapeur d'eau, m_1 , n_1 , m_2 , n_2 , q , u_1 , u_2 les coefficients (réels positifs) du modèle.

Si le terme $b = \ln[U_0(\lambda_1)/U_0(\lambda_2)]$ n'est pas connu, il peut être placé dans la liste des paramètres qui doivent être estimés lors de l'étalonnage :

$- \ln[U(\lambda_1)/U(\lambda_2)] \approx b + m_1 \cdot C_{CO_2}^{u_1} + n_1 \cdot C_{CO_2}^{2u_1} + m_2 \cdot C_{H_2O}^{u_2} + n_2 \cdot C_{H_2O}^{2u_2} + q$ $\cdot C_{CO_2}^{u_1} \cdot C_{H_2O}^{u_2}$	3.5
--	------------

3.2.1 Détermination de la concentration de vapeurs d'eau dans la cellule de mesure

Le capteur d'humidité sert à calculer la concentration de la vapeur d'eau dans la chambre de mesure. Un facteur d'atténuation du rayonnement important concerne la vapeur d'eau. La prise en compte de l'humidité nécessite de convertir la valeur d'humidité relative RH^{mes} (%) fournie

par le capteur d'humidité en concentration de vapeur d'eau $C_{H_2O}^{mes}$. RH^{mes} est défini comme le rapport entre la pression partielle de l'eau, $P_{H_2O}^{mes}$, et la pression de vapeur saturante de l'eau $VP_{H_2O}^{mes}$ à la température T^{mes} qui sera délivrée par le capteur de température :

$$RH^{mes} = \frac{P_{H_2O}^{mes}}{VP_{H_2O}^{mes}(T^{mes})} \cdot 100 \quad 3.6$$

Il existe des tableaux contenant des expressions analytiques pour déterminer la valeur de la $VP_{H_2O}^{mes}$. Une de ces expressions est l'équation de Tetens qui permet le calcul du paramètre $VP_{H_2O}^{mes}$, à une température de 42°C [41].

La conversion de $P_{H_2O}^{mes}$ en $C_{H_2O}^{mes}$ est faite en utilisant la loi des gaz parfaits :

$$P_{H_2O}^{mes} = \frac{n_{H_2O}^{mes}}{V^{mes}} \cdot R \cdot T^{mes} = C_{H_2O}^{mes} \cdot R \cdot T^{mes} \quad 3.7$$

Où $R = 0.0623637 \text{ m}^3 \cdot \text{mmHg} \cdot \text{mol}/\text{K}$ est la constante des gaz parfaits.

Les équations 3.6 et 3.7 permettent de calculer $C_{H_2O}^{mes}$, la concentration de vapeur d'eau qui sera utilisée dans la loi de Beer Lambert.

$$C_{H_2O}^{mes} = \frac{RH^{mes} \cdot VP_{H_2O}^{mes}(T^{mes}) \cdot R \cdot T^{mes}}{100} \quad 3.8$$

3.2.2 Calibration du modèle linéaire quadratique

Nous nous plaçons dans le cadre d'une calibration supervisée où nous disposons de N_{cal} échantillons de calibration de composition connue. Nous estimons les paramètres du modèle en minimisant la fonctionnelle φ suivante par rapport aux paramètres :

$$\varphi = \sum_{i=1}^{N_{cal}} \left[-\ln \left[\frac{[U(\lambda_1)](i)/[U(\lambda_2)](i)}{U_0(\lambda_1)/U_0(\lambda_2)} \right] - A(i) \right]^2 \quad 3.9$$

Où

$$A(i) = m_1 \cdot [C_{CO_2}(i)]^{u_1} + n_1 \cdot [C_{CO_2}(i)]^{2u_1} + m_2 \cdot [C_{H_2O}(i)]^{u_2} + n_2 \cdot [C_{H_2O}(i)]^{2u_2} + q \cdot [C_{CO_2}(i)]^{u_1} \cdot [C_{H_2O}(i)]^{u_2} \quad 3.10$$

Comme il s'agit d'un modèle non-linéaire du fait des termes en exposant, nous utilisons un algorithme de Levenberg-Marquardt pour trouver les paramètres $m_1, n_1, m_2, n_2, q, u_1, u_2$ qui minimisent cette fonctionnelle.

3.2.3 Détermination de la concentration du gaz carbonique à partir de la cellule de mesure

A l'aide de la loi des gaz parfaits, nous en déduisons la pression partielle du gaz carbonique $P_{CO_2}^{mes}(T^{mes})$ dans la chambre de mesure à la température T^{mes} :

$P_{CO_2}^{mes}(T^{mes}) = C_{CO_2}^{mes} \cdot R \cdot T^{mes}$	3.11
--	-------------

Le capteur de pression atmosphérique P_{air}^{mes} sert à calculer la pression relative $P_{CO_2}^{mes\ rel}$:

$P_{CO_2}^{mes\ rel} = \frac{P_{CO_2}^{mes}}{P_{air}^{mes}}$	3.12
--	-------------

3.3 Base de données

La campagne de mesures clinique menée en 2019 a eu comme objectif l'évaluation du dispositif CAPNO. Les données mesurées par CAPNO ont été comparées avec celles de deux autres dispositifs qui sont disponibles sur le marché et que nous avons utilisés comme dispositifs de référence : SenTec (mesure transcutanée par un capteur électrochimique) et CORTEX (mesure dans l'air exhalé, à la fin de la respiration par une mesure optique).

Pendant ce protocole clinique un dispositif pour le mélange de gaz a été utilisé (Altitrainer®, SMTEC S.A., Nyon Switzerland) afin de changer les proportions de CO₂ dans l'air inspiré par le patient. La concentration du CO₂ dans le sang est changée de manière contrôlée, manuelle, soit en augmentant la fréquence respiratoire - ce qui cause une hypocapnie - soit en augmentant le niveau de CO₂ dans l'air inspiré à travers le masque de l'altitrainer – ce qui cause une hypercapnie. Le taux de CO₂ est contrôlé dans l'air exhalé en fin d'expiration grâce au dispositif CORTEX qui est utilisé comme valeur de référence de la pression du gaz carbonique sanguin.

La base de données contient les données de dix-neuf patients et l'analyse des données nous a permis de choisir quelques-uns d'entre eux (en nombre de 11) que nous utilisons aujourd'hui pour développer le traitement du signal. Ce choix a été fait pour garder la même succession de phases dans le protocole de capnométrie et la même configuration du dispositif ³.

Le dispositif CAPNO ne fournit pas des mesures quantitatives. Seules les variations relatives peuvent être comparées. En conséquence, les signaux ont été centrés, normalisés et filtrés à l'aide d'un filtre moyenne glissante dont la longueur est adaptée au niveau du bruit de mesure pour comparaison.

Ainsi, nous avons créé trois base de données. La Figure 14 illustre les types de signaux contenus dans ces base de données :

- *BaseDonnéesA* contenant les signaux de pression acquis dans la cellule de mesure (Figure 14 (a)),
- *BaseDonnéesB* contenant les signaux de pression acquis dans la cellule de mesure, normalisés, centrés et alignés (Figure 14 (b)),

³ Pendant les essais cliniques nous avons étudié deux protocoles définissant l'enchaînement des phases de normocapnie, hypocapnie, et hypercapnie. Nous avons d'abord étudié un protocole (1) commençant par une normocapnie suivie de deux niveaux d'hypercapnie une hypocapnie et une normocapnie, puis un protocole (2) commençant par une normocapnie suivie d'une hypocapnie, de deux niveaux d'hypercapnie et d'une normocapnie ; et nous avons testé plusieurs configurations du dispositif suivant la configuration des entrées d'air latérales dans la cellule de collecte : soit avec toutes les entrées ouvertes, soit avec plusieurs des entrées ouvertes, soit avec une seule entrée ouverte afin de contrôler le débit d'air entrant dans la cellule de collecte.

- *BaseDonnéesC* contenant les signaux de pression acquis dans la cellule de mesure filtrés, normalisés, centrés et alignés (Figure 14 (c)).

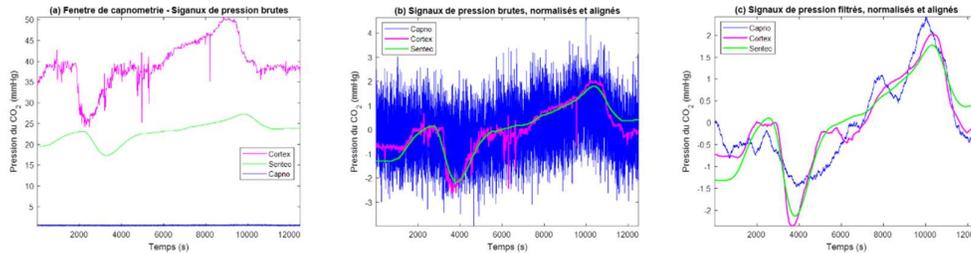


Figure 14. Illustration des signaux de pression pour chacune des bases de données créées

En travaillant avec la *BaseDonnéesC*, nous avons regardé le coefficient de corrélation entre le signal physiologique de pression délivré par CAPNO et :

- la mesure ambiante effectuée par le dispositif CAPNO
- le signal de pression délivré par SenTec
- le signal de pression délivré par CORTEX

Les résultats sont exposés dans le tableau suivant :

Tableau 5. L'inter corrélation entre le signal acquis dans la cellule de collecte et le signal acquis dans la cellule ambiante après alignement des signaux. Les lignes sont classées par valeurs décroissantes du coefficient d'inter-corrélation avec le dispositif SENTEC

Index_patient	P ambiante CAPNO	SENTEC	CORTEX
10	0.339606135	0.9544	0.931202312
16	0.559316569	0.8776	0.770033903
14	0.026653933	0.8648	0.90726047
8	0.815574279	0.8588	0.828771622
11	0.835954385	0.8141	0.867392117
7	-0.015389161	0.7221	0.736047902
18	0.855984699	0.7147	0.724609474
17	0.491608232	0.6143	0.668886981
15	0.557799976	0.5728	0.540091423
9	0.644036119	0.4068	0.481990801
19	0.431952726	0.3447	0.586076696

Dans certains cas la corrélation entre la mesure effectuée dans la chambre de mesure et la chambre ambiante est relativement grande, ce qui veut dire que les enregistrements dans la chambre de mesure suivent les variations du CO₂ dans l'air ambiant et pas l'évolution du CO₂ sanguin. Ce tableau nous servira comme repère dans nos futurs choix pour définir les signaux destinés à l'apprentissage des coefficients pour la méthode de filtrage mise en place.

3.4 Filtrage ARMA basé sur un modèle physique

Pour le modèle physique exposé ensuite, nous détaillons certaines notions liées à la physiologie de l'échange de gaz :

Notions liées à la physiologie de l'échange de gaz

La pression partielle du gaz carbonique

La pression est produite suite à l'impact des molécules en mouvement d'une substance ou gaz sur une unité de surface. On considère la pression partielle du gaz carbonique (P_{CO_2}) car les échanges au niveau du système respiratoire se réalisent dans le sens du gradient de pression.

La loi de Dalton stipule que la pression totale d'un mélange gazeux occupant un volume donné est égale à la somme des *pressions partielles* des gaz composants le mélange, s'il occuperait seul le même volume:

$P = \sum_{i=1}^N P_i$	3.13
------------------------	-------------

Nous référençons à la valeur absolue de la pression partielle exprimée dans les unités du système internationale (SI) en Pascal (Pa). Des autres unités de mesure sont accepté tel que : mmHg, bar, atm.

La *pression partielle relative* est défini comme le rapport entre la pression partielle d'un composant du mélange gazeux et la pression totale du mélange.

$P_{rel} = \frac{P_i}{P}$	3.14
---------------------------	-------------

L'unité de mesure pour la pression partielle relative est part per million (ppm).

La pression partielle de CO₂ dissous dans l'eau ou dans les liquides de l'organisme

La pression de l'O₂ ou du CO₂ au niveau des alvéoles ou dans les vaisseaux sanguins est proportionnelle avec la somme des forces d'impact des molécules de gaz avec les membranes soit alvéolaires, soit appartenant aux vaisseaux sanguins. Ce qui signifie que [3] :

- la pression et la concentration des molécules de gaz sont proportionnelles
- les gaz dissous dans des liquides exercent une certaine pression sur les parois des membranes cellulaires, de la même manière qu'ils l'auraient exercée s'ils avaient été dans une phase gazeuse.

On va garder le même symbole qui correspond aux pressions partielles d'un gaz dans la phase gazeuse : P_{CO_2} , P_{O_2} , etc.

La loi d'Henry

La pression partielle d'un liquide dissous dans une solution est déterminée à la fois par la concentration du gaz, mais aussi par son coefficient de solubilité. Le CO₂ est attiré par les molécules d'eau. Il a une solubilité 20 fois plus grande que celle de l'O₂. Comme la pression de molécules de CO₂ dissous dans les capillaires pulmonaires est plus grande que celle dans les alvéoles pulmonaires, la diffusion sera orientée vers la phase gazeuse au niveau alvéolaire.

La solubilité (α) : la solubilité est la capacité d'une substance de se dissoudre dans un solvant : la dissolution d'un gaz dans un liquide. Elle établit le lien entre la concentration et la pression d'un soluté.

Le coefficient de capacité (β) : en plus de la solubilité et de la dissolution du gaz dans un liquide, ce paramètre décrit aussi la solubilité d'un gaz dans un milieu gazeux. Il établit le lien entre la concentration et la pression d'un soluté.

Le processus de convection

Le processus de convection est le mécanisme essentiel pour le transport de molécules par un autre médium. Ce type de transport est caractérisé par la vitesse moyenne des particules.

Le processus de diffusion

Le processus de diffusion est lié au mouvement brownien des particules et est caractérisé par une constante de diffusion – en décrivant le déplacement d'une substance sur un chemin moyen libre à travers le milieu par unité de temps.

Le processus d'absorption [42]

L'absorption, de manière générale, est le processus à travers lequel une substance pénètre la surface et entre dans le volume d'un matériel. Dans ce qui suit, on parlera d'absorption comme le moyen à travers lequel un xénobiotique passe dans l'organisme, dans les fluides biologiques, ou le processus à travers lequel un gaz est absorbé par un liquide. On distingue :

- l'absorption physique, qui prend en compte les propriétés physiques des substances impliquées à savoir la solubilité, la température, la pression ;
- l'absorption chimique quand les molécules de la substance absorbée réagissent par des réactions chimiques avec des atomes ou molécules appartenant au matériel pénétré.

Le processus de désorption [42]

C'est le processus inverse de l'absorption physique. Quand un des facteurs au-dessus mentionné est modifié, l'état à l'équilibre de deux substances est perturbé et le soluté va être désorbé de la solution : l'augmentation de la température provoque un changement dans la solubilité du soluté qui va être desorbé du liquide où il était dissous.

Le taux de transfert (\dot{M}) : décrit le taux d'absorption ou le taux de désorption d'une quantité de substance (M) [43].

$\dot{M} = \frac{dM}{dt}$	3.15
---------------------------	-------------

La concentration (C) : définie la quantité de substance dans une unité de volume [43] :

$C = \frac{M}{V}$	3.16
-------------------	-------------

Conservation de la masse. L'équation fondamentale pour l'échange gazeux est l'application du principe de conservation de la masse : la quantité de substance étudié dans son espace est égale à la différence de la quantité qui rentre et la quantité qui sort dans l'espace considéré.

La loi des gaz parfaits - appliqué pour un gaz dans un milieu gazeux :

$P_{CO_2}^{air} V = M_{CO_2} R T^{air}$	3.17
---	-------------

La loi d'Henry

La pression partielle d'un gaz dissous dans une solution est déterminée à la fois par la concentration du gaz, mais aussi par son coefficient de solubilité (appelé aussi coefficient de solubilité d'Ostwald).

$C_{CO_2}^{liq} = \sigma_{CO_2} \cdot P_{CO_2}^{liq}$	3.18
---	-------------

Quand la pression du gaz dissous dans le liquide se trouve en équilibre avec la pression dans l'air qui se trouve en contact :

$P_{CO_2}^{liq} = P_{CO_2}^{air} = C_{CO_2}^{air} RT^{air}$	3.19
---	-------------

Alors les concentrations correspondantes aux deux pressions, $C_{CO_2}^{liq}$ et respectivement $C_{CO_2}^{air}$, seront liées par le coefficient d'Henry, $H_{liq:air}$, adimensionnel (correspond aussi au coefficient de partition) :

$C_{CO_2}^{liq} = H_{liq:air} \cdot C_{CO_2}^{air}$	3.20
---	-------------

Où H est défini par la formule:

$H_{liq:air} = \sigma_{CO_2} RT^{air}$	3.21
--	-------------

En utilisant les expressions 3.16 et 3.21 nous exprimons la relation entre la concentration et la pression d'un gaz dans un milieu liquide :

$C_{CO_2}^{liq} = \frac{H_{liq:air}}{RT^{air}} P_{CO_2}^{liq}$	3.22
--	-------------

Toutes ces variables, leurs symboles et leurs unités de mesure sont résumés dans le tableau suivant

Tableau 6. Les variables liées à l'échange gazeux, leurs symboles et leurs unités de mesure dans le SI

Variable	Symbol	Unité de mesure (SI)
Quantité de substance	M	mol
Taux de transfert	\dot{M}	$mol \cdot s^{-1}$
Volume	V	m^3
Débit	\dot{V}	$m^3 \cdot s^{-1}$
Concentration	C	$mol \cdot m^{-3}$
Solubilité	α	$mol \cdot m_{liq}^{-3} \cdot Pa^{-1}$
Coefficient de capacité	β	$mol \cdot m^3 \cdot Pa^{-1}$
Constante des gaz parfaits	R	$Pa \cdot m^3 \cdot K^{-1} \cdot mol^{-1}$
Coefficient d'Henry	H	$adim$

3.4.1 Le modèle physique

Al. Rosli et al. [44] proposent un modèle dynamique d'absorption du gaz carbonique dans un milieu liquide à travers une membrane fabriquée avec des caractéristiques spécifiques en vue de capturer le gaz carbonique présent dans l'atmosphère. Le flux à travers la membrane est pris en compte dans la modélisation mathématique du système en décrivant le comportement dynamique du système. Dans leur article, ils proposent un modèle pour décrire l'absorption du CO_2 par des milieux liquides. Dans notre cas, nous nous intéressons au gaz carbonique qui est désorbé par le sang et qui est mesuré à la surface de la peau. Ce modèle servira de base.

Dans l'approche proposée par Rosli et al, le principe de l'absorption du gaz carbonique et la configuration des flux sont schématisés sur la figure suivante en utilisant deux milieux: un pour la phase liquide et un pour la phase gazeuse.

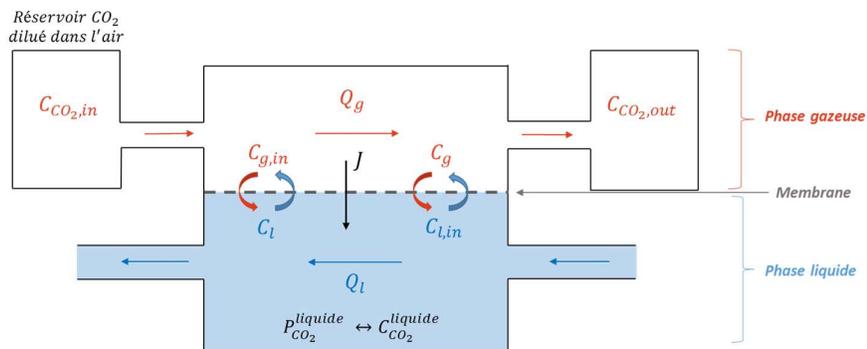


Figure 15. Le modèle d'échange gaz – liquide proposé par Rosli et al. [44] pour le phénomène d'adsorption. La partie basse représente un flux de liquide qui absorbe du CO_2 transporté par l'air au-dessus de sa surface

Dans le dispositif CAPNO, nous retrouvons également deux phases liquide et gazeuse :

- le gaz carbonique qui est dissous dans le plasma ;
- l'air qui rentre dans la chambre de collecte et qui crée un courant d'air qui se déplace vers la sortie du dispositif et entraîne le gaz carbonique transcutané par convection.

Pour modéliser la désorption du CO_2 , le problème à résoudre correspond à l'inversion du flux traversant la membrane. Ceci modifie les équations qui caractérisent le bilan de masse : le débit molaire traversant la membrane J rentre dans la cellule de collecte du dispositif, cette quantité étant enlevée du milieu liquide.

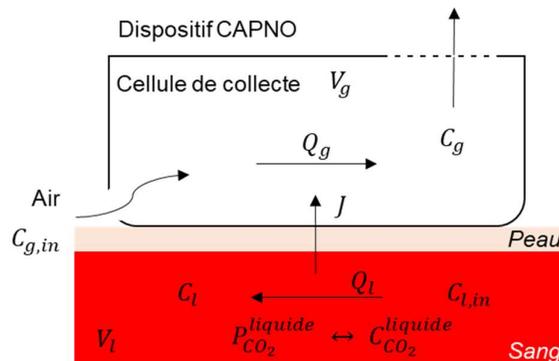


Figure 16. Le modèle d'échange gaz – liquide pour le phénomène de désorption équivalent au modèle présenté par Rosli et al. [44] pour le dispositif CAPNO

Où :

- $V_g [m^3]$ – le volume de gaz présent dans la cellule de collecte du gaz de la zone d'échange (ou de transfert).
- $V_l [m^3]$ – le volume du liquide existant dans la zone d'échange (ou de transfert), dans la partie placée sous le dispositif de mesure
- $Q_g [m^3/min]$ – le débit volumique d'air qui traverse la cellule de collecte
- $Q_l [m^3/min]$ – le débit volumique du sang qui traverse la zone d'échange
- $C_{g,in} [mol/m^3]$ – la concentration du gaz carbonique dans l'air ambiant à l'entrée de la cellule de collecte
- $C_g [mol/m^3]$ – la concentration du gaz carbonique à la sortie de la cellule de collecte
- $C_l [mol/m^3]$ – la concentration du gaz carbonique dans la phase liquide à la sortie de la zone d'échange
- $C_{l,in} [mol/m^3]$ – la concentration du gaz carbonique dans la phase liquide à l'entrée de la zone d'échange
- $J [mol/s]$ – le débit molaire du gaz carbonique qui traverse la membrane.

Nous connaissons $C_{g,in}$, et nous mesurons C_g afin d'estimer le flux du gaz carbonique et en déduire la concentration du gaz carbonique dans le sang et la pression transcutanée à l'équilibre associée. La première équation du système (3.4) correspond à l'équation de conservation molaire du gaz carbonique pour la phase gazeuse du CO_2 dans la cellule de collecte et la deuxième à l'équation de conservation molaire du gaz carbonique pour la phase liquide dans la zone d'échange :

$\begin{cases} V_g \frac{dC_g}{dt} = Q_g(C_{g,in} - C_g) + J \\ V_l \frac{dC_l}{dt} = Q_l(C_{l,in} - C_l) - J \end{cases}$	3.23
--	-------------

La formule simplifiée du flux franchissant la membrane est donnée par :

$J = -AK(H C_g - C_{l,in})$	3.24
-----------------------------	-------------

Où :

- $A [m^2]$ – la surface d'échange entre la phase liquide et la phase gazeuse, donc la surface de la membrane
- $K [m/s]$ – le coefficient de transfert de masse globale
- $H [adim]$ – la constante d'Henry, le coefficient de partition entre la phase liquide et la phase gazeuse

Nous étudierons deux cas spécifiques de fonctionnement du dispositif de mesure :

- le fonctionnement en chambre fermée par accumulation où la cellule de collecte est fermée et où le gaz carbonique est accumulé dans la cellule de collecte,
- le fonctionnement en chambre ouverte associé à une circulation continue, où le canal est ouvert et où le gaz carbonique est évacué en continue.

3.4.1.1 Cas spécifique du mode de fonctionnement par accumulation

Si nous étudions le fonctionnement du système dans un mode par accumulation, pour un flux de gaz nul ($Q_g = 0$), la cellule de collecte va se remplir en gaz carbonique. La concentration du gaz dans la cellule de collecte suivra une loi de la forme:

$C_g = C_{g,ac} \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau_{ac}}} \right) \quad \text{pour } t > 0$	3.25
---	-------------

La dérivée de cette fonction est :

$\frac{dC_g}{dt} = C_{g,ac} \frac{1}{\tau_{ac}} e^{-\frac{t}{\tau_{ac}}} \quad \text{pour } t > 0$	3.26
--	-------------

Pour un flux de gaz nul $Q_g = 0$, en considérant la loi d'évolution de la concentration du gaz carbonique en milieu gazeux formulée dans l'équation 3.25, la première équation du système 3.23 devient :

$V_g C_{g,ac} \frac{1}{\tau_{ac}} e^{-\frac{t}{\tau_{ac}}} = AK \left(C_{l,in} - HC_{g,ac} \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau_{ac}}} \right) \right)$	3.27
--	-------------

En partant de l'équation précédente et en se plaçant à l'équilibre, il en résulte les égalités suivantes :

$V_g \frac{1}{\tau_{ac}} = AKH$ $C_{g,ac} = \frac{C_{l,in}}{H}$	3.28
---	-------------

3.4.1.2 Cas spécifique du mode de fonctionnement en circulation continue

Pour ce mode de fonctionnement, nous traitons les cas pour une concentration dans l'air ambiant nulle (a) et une concentration différente de zéro (b).

- a) Les entrées d'air dans la paroi de la chambre de collecte sont ouvertes et il y a la circulation du CO₂ à l'intérieur du dispositif. Nous supposons qu'il n'y a pas de CO₂ dans l'air ambiant ($C_{g,in} = 0$). La circulation du mélange gazeuse est faite en régime dynamique par convection dans la cellule de collecte :

$V_g \frac{dC_g(t)}{dt} + (Q_g + AKH)C_g(t) = AKC_{l,in}(t)$	3.29
--	-------------

- b) Une ou plusieurs des entrées sont ouvertes et on considère une quantité constante et différente de zéro du CO₂ dans l'air ambiant ($C_{g,in} \neq 0$). La circulation du mélange gazeuse est faite en régime dynamique par convection dans la cellule de collecte :

$V_g \frac{dC_g(t)}{dt} + (Q_g + AKH)C_g(t) = AKC_{l,in}(t) + Q_g C_{g,in}(t)$	3.30
--	-------------

Dans la figure suivante nous montrons l'influence de l'air sur la concentration et implicitement la pression en sortie de la zone d'échange :

Méthodes numériques pour un dispositif de suivi autonome personnalisé des gaz transcutanés

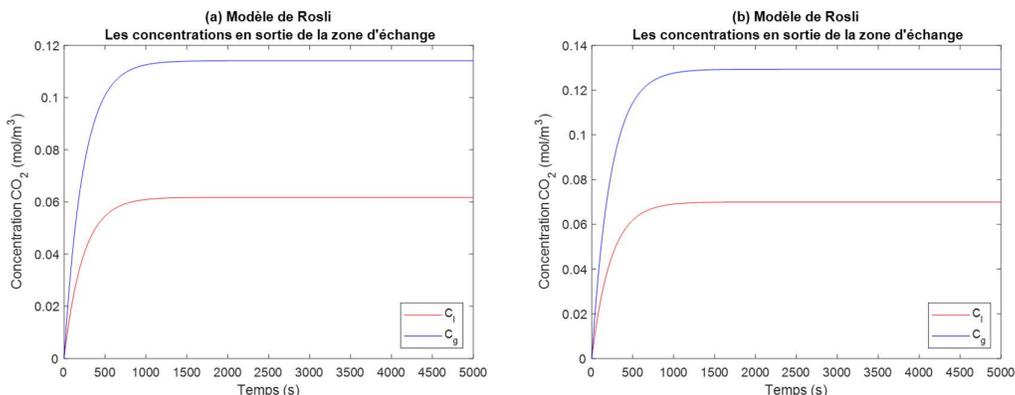


Figure 17 Les concentrations en sortie de la zone d'échange dans la phase gazeuse et la phase liquide pour (a) une concentration nulle du CO₂ dans l'air ambiant et (b) une concentration non-nulle du CO₂ ambiant

A l'équilibre, nous retrouvons l'équilibre de pressions. Nous calculons une petite différence pour les valeurs de concentration qui se traduit en différences plus significatives pour les valeurs de pression calculées.

Tableau 7. Les valeurs de concentrations et de pressions à l'équilibre correspondant aux résultats présentés dans la Figure 17

	$C_g(\text{mol}/\text{m}^3)$	$P_g(\text{mmHg})$	$C_l(\text{mol}/\text{m}^3)$	$P_l(\text{mmHg})$
$C_{g,in} = 0$	0.114	2.24	0.061	2.54
$C_{g,in} \neq 0$	0.129	2.54	0.069	2.54

3.4.2 La forme générale d'un modèle ARMA qui correspond au modèle de désorption

Le modèle décrit précédemment prend en compte la dérivée première de la concentration mesurée ce qui nous fait opter d'abord, pour un modèle différentiel de premier ordre. La forme générale d'un modèle comme celui-ci est :

$$a_1 \frac{dy(t)}{dt} + a_0 y(t) = b_1 x(t) \quad 3.31$$

L'équation pour un modèle différentiel du premier ordre qui correspond à l'équation 3.30 est :

$$a_1 \frac{dy(t)}{dt} + a_0 y(t) = b_0 + b_1 x(t) \quad 3.32$$

Nous transcrivons l'équation précédente en s'appuyant sur la transformée de Laplace et en groupant convenablement les termes. Nous obtenons :

$$Y(s)(a_1 s + a_0) = (b_0 + a_1 y(0)) + b_1 X(s) \quad 3.33$$

où s est la variable de Laplace. Nous définissons la transformation bilinéaire [45] :

$$s = \frac{2z - 1}{T_s z + 1} \quad 3.34$$

où T_s est la période d'échantillonnage. Nous obtenons :

$\left(a_1 \frac{2}{T_s} + a_0\right)y[n] - \left(a_1 \frac{2}{T_s} - a_0\right)y[n-1] = 2b_0 + b_1(x[n] - x[n-1])$	3.35
---	-------------

Pour simplifier, nous allons considérer $T_s = 2s$:

$(a_1 + a_0)y[n] - (a_1 - a_0)y[n-1] = 2b_0 + b_1(x[n] - x[n-1])$	3.36
---	-------------

Nous allons chercher à déterminer la fonction de transfert et les coefficients du modèle ARMA, ci-dessus, pour le deuxième cas discuté précédemment (le premier pouvant être déduit du deuxième). Nous travaillons sous l'hypothèse que le temps de propagation dans la colonne du dispositif est négligeable.

3.4.2.1 La fonction de transfert du mode de fonctionnement en circulation continue pour une concentration non-nulle dans l'air ambiant

Nous réécrivons l'équation 3.31 sous la forme suivante en considérant que le signal d'entrée est $C_{l,in}(t) + \frac{Q_g}{AK}C_{g,in}(t)$:

$V_g \frac{dC_g(t)}{dt} + (Q_g + AKH)C_g(t) = AK \left[C_{l,in}(t) + \frac{Q_g}{AK} C_{g,in}(t) \right]$	3.37
---	-------------

En prenant les équations 3.29 et 3.31 et en identifiant les paramètres, nous obtenons

$\begin{cases} a_1 = V_g \\ a_0 = Q_g + AKH \\ b_1 = AK \\ b_0 = 0 \end{cases}$	3.38
---	-------------

La fonction de transfert du filtre dans le domaine de Laplace on l'exprime en fonction du gain statique (ϑ) et la constante de temps (τ) :

$H(s) = \frac{\vartheta}{1 + s\tau}$	3.39
--------------------------------------	-------------

En remplaçant $s = 2\pi if$, nous obtenons la réponse stationnaire en régime établi :

$h(f) = \frac{\vartheta}{1 + 2\pi if\tau} = \frac{\frac{b_1}{a_0}}{1 + 2\pi if \frac{a_1}{a_0}}$	3.40
--	-------------

Dans notre cas, le gain statique ϑ et la constante de temps τ seront déterminés par les relations :

$\begin{aligned} \vartheta &= \frac{b_1}{a_0} = \frac{AK}{Q_g + AKH} \\ \tau &= \frac{a_1}{a_0} = \frac{V_g}{Q_g + AKH} \end{aligned}$	3.41
--	-------------

Une fois le gain statique et la constante de temps spécifiés, nous obtenons le module de la fonction de transfert

$ h(f) = \frac{AK}{Q_g + AKH} \frac{1}{\sqrt{1 + \left(2\pi \frac{V_g}{Q_g + AKH} f\right)^2}}$	3.42
--	-------------

En faisant l'identification des termes, nous en déduisons que la fréquence de coupure correspondant à une atténuation de 3dB pour un tel filtre d'ordre un est égale à $\left(2\pi \frac{V_g}{Q_g + AKH}\right)^{-1}$.

- Plus le volume V_g est petit et plus le débit Q_g est grand, plus la fréquence de coupure sera grande et plus la constante de temps τ sera petite.
- Plus la surface d'échange A est grande et plus le débit Q_g est petit, plus le gain ϑ sera grand.

3.4.3 Méthodologie

La variable cachée dans notre cas est la pression partielle de gaz carbonique dans le sang $P_{CO_2}^{sang}$, tandis que les observations fournies par le dispositif CAPNO donnent accès à la pression partielle du CO_2 dans la cellule de mesure, et donc indirectement à la concentration du CO_2 .

Afin de restaurer le signal physiologique, nous proposons d'étudier une méthode de filtrage récursif des données brutes. L'objectif est de lisser le bruit et les fluctuations liées au transport des gaz et au capteur optique, tout en restaurant au mieux le signal d'intérêt à savoir la pression partielle du gaz carbonique dans le sang. Cette méthode pourrait être implémentée sur le microcontrôleur du dispositif de mesure.

Dans un premier temps, nous allons formuler les équations spécifiques pour l'estimation des coefficients d'un filtre récursif qui doit résoudre le modèle inverse. L'approche que nous formulons repose sur la conception d'un filtre causal qui est mis en place pour inférer le taux de CO_2 dans le sang. Ce taux est une variable cachée. Nous nous plaçons dans un mode d'apprentissage supervisé, car nous avons besoin d'une mesure de référence afin de pouvoir estimer les coefficients du filtre. Pour cela, nous utilisons la mesure délivrée par le dispositif SenTec, car la mesure de la pression artérielle de CO_2 est faite en transcutanée. Comme alternatif au signal SenTec nous pouvons utiliser le signal fourni par CORTEX ou le signal idéal du chronogramme mentionné dans la sous-section antérieure.

Le calcul de la concentration du gaz carbonique dans le sang est ensuite réalisé par un filtrage récursif qui devra résoudre le problème inverse. Cette approche se base sur une modélisation paramétrique physique du dispositif définie par un modèle de désorption du gaz carbonique dérivé du modèle proposé par *Al.Rosli et al* [44] et décrit dans les sections précédentes.

3.4.3.1 Choix du cas d'apprentissage

Nous avons choisi de nous focaliser dans un premier temps sur le patient 14, car il présente une corrélation très faible avec la pression de CO_2 dans la cellule ambiante et une corrélation élevée avec les autres dispositifs de référence (selon Tableau 5). Pour ce sujet, nous exposons ci-après la chronologie des phases successives du protocole d'acquisition :

	Phase	Durée (s)
Phase 1	Normocapnie (40 mmHg)	374
Phase 2	Hypocapnie (-10 mmHg)	240
Phase 3	Normocapnie (40 mmHg)	231
Phase 4	Hypercapnie (+5mmHg)	375
Phase 5	Hypercapnie (+10mmHg)	368
Phase 6	Normocapnie (40 mmHg)	587

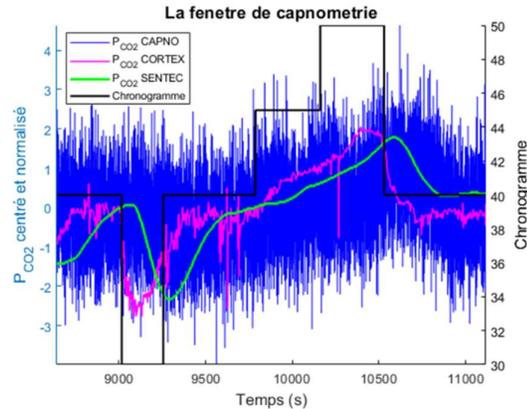


Figure 18 Chronologie des phases de la fenêtre de capnométrie

La phase de normocapnie correspond au moment où le sujet respire l'air ambiant tout en étant en condition de repos. Cette mesure de la pression partielle de CO₂ est utilisée comme niveau de référence (R_i). Ensuite, nous définissons les niveaux de la phase d'hypocapnie ($R_i - 10mmHg$), de la première phase d'hypercapnie ($R_i + 5mmHg$), et de la deuxième phase d'hypercapnie ($R_i + 10mmHg$). Le niveau de référence standard est d'environ 40mmHg, ce qui détermine les valeurs théoriques de la pression partielle du CO₂ dans le sang.

Nous disposons, en plus des signaux délivrés par les autres dispositifs, d'un signal idéal, généré par rapport aux temps enregistrés dans la fiche médicale de chaque patient décrivant le chronogramme de l'acquisition, à savoir les temps qui correspondent au début et à la fin de chaque phase de normocapnie, hypercapnie ou hypocapnie.

3.4.4 La synthèse du filtre ARMA

Nous proposons une première approche directe, basée sur un estimateur linéaire, paramétrique, d'un filtre à réponse impulsionnelle infinie (RII) qui définit le modèle inverse. A l'aide de cette approche, nous procédons à l'estimation de la fonction de transfert inverse h qui relie les mesures (m) au signal SenTec (s) par une opération de convolution.

Nous définissons m la pression partielle de CO₂ dans la cellule de collecte et s la pression partielle de CO₂ dans le sang. Notre objectif est de reconstruire s à partir de la connaissance de m en estimant la fonction de transfert h suivant la relation suivante :

$m = h * s$	3.43
-------------	-------------

Puisque h et s sont inconnus, nous supposons qu'il existe une relation entre s et la pression partielle mesurée par le dispositif SenTec. Nous proposons de synthétiser un filtre RII d'ordre (1,1) en nous fondant sur les équations de premier ordre décrivant le phénomène de désorption.

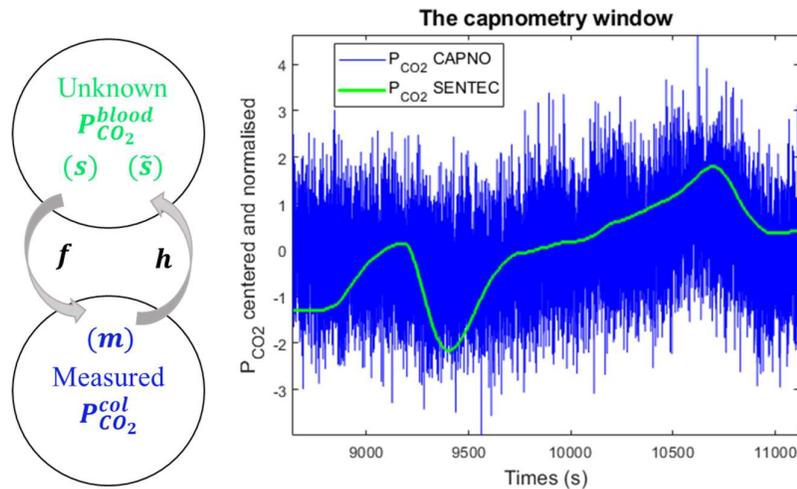


Figure 19. L'identification du système – schéma de principe. Le problème direct et inverse

Le signal CAPNO est échantillonné à un intervalle de 200 ms (taux d'échantillonnage de 5 échantillons par seconde), ce qui est bien au-delà de la fréquence maximale que nous pouvons observer dans les phénomènes physiologiques, car la fonction de réponse fluide et les variations du niveau de CO₂ sont lentes, avec un temps de transit du CO₂ à travers la peau qui est rapporté comme étant de l'ordre de 20s [46]. Nous proposons de sous-échantillonner le signal. Pour ce faire, nous introduisons un filtre anti-repliement RIF passe-bas à l'aide d'une fenêtre de Kaiser de fréquence de coupure $\pi/10$ rad/échantillon normalisée pour un facteur de sous échantillonnage de 10. La nouvelle fréquence d'échantillonnage est 0.5 Hz, ce qui correspond à un taux d'échantillonnage d'un échantillon chaque deux secondes.

La formule récurrente qui caractérise un filtre récursif d'ordre (p, q) est donnée ci-dessous. Elle permet d'exprimer la réponse actuelle du système en fonction de ses entrées (ici, la mesure) et de ses sorties précédentes (ici, l'estimation de la pression partielle du gaz carbonique CO₂ dans le sang).

$$s[n] = - \sum_{i=1}^p a[i]s[n-i] + \sum_{j=0}^q b[j]m[n-j] \quad 3.44$$

Où :

- $m[n]$ représente la série temporelle des échantillons du signal en entrée du système
- $s[n]$ représente la série temporelle des échantillons du signal en sortie du système
- $a[n]$ et $b[n]$ représentent les coefficients réels du numérateur et du dénominateur du filtre h

Pour un filtre ARMA d'ordre (1,1) nous avons :

$$\hat{s}[n] = b[0]m[n] + b[1]m[n-1] - a[1]s[n-1] \quad 3.45$$

Où $a[i]$ et $b[i]$, $i \in \{0,1\}$ décrivent les parties récurrente régressives (*auto-regressive*, AR) et les parties moyenne mobile (*moving average*, MA), respectivement. Nous regroupons dans le vecteur \mathbf{a} les coefficients AR $a[i]$ et dans le vecteur \mathbf{b} les coefficients MA $b[i]$. Pour éviter un facteur d'indétermination sur ces coefficients, nous fixons le coefficient $a[0]$ à 1. Pour avoir un filtre stable, les pôles de la fonction de transfert doivent se retrouver à l'intérieur du cercle

unitaire dans le plan z . Ces coefficients expriment la réponse du système $\hat{s}[n]$ en fonction de ses entrées exogènes $m[n - i]$ et des sorties $\hat{s}[n - j]$.

Dans le domaine fréquentiel, cette relation s'écrit sous la forme suivante :

$S(f) = H_{a,b}(f)M(f) = \frac{B(f)}{A(f)}M(f)$	3.46
---	-------------

Où $S(f)$, $M(f)$, $H_{a,b}(f)$ sont les transformées de Fourier (discrète et à temps discret) du signal SenTec, du signal mesuré et du réponse en fréquence du filtre RII, respectivement. La réponse $H_{a,b}(f)$ est définie par le rapport de deux polynômes $B(f)$ sur $A(f)$ dont les coefficients sont ceux contenus dans les vecteurs \mathbf{a} et \mathbf{b} .

La conception de ce filtre récursif doit concilier deux objectifs : le premier consiste à restaurer le signal physiologique dans la bande passante car le transport du dioxyde de carbone a une grande inertie et donc un grand temps de réponse ; le deuxième est de lisser l'effet du bruit de mesure. Il est nécessaire de régulariser l'inversion. C'est pour cela que nous proposons d'introduire un filtre de régularisation g_{reg} dont la transformée de Fourier permet de diviser le domaine spectral en un domaine associé à la bande passante sur laquelle le signal sera restauré et pour lequel nous définirons $G_{reg}(f) \approx 1$, et un domaine associé à la bande d'arrêt sur laquelle le signal devrait être annulé et pour lequel nous définirons $G_{reg}(f) \approx 0$.

Dans le domaine fréquentiel, la restauration du signal dans la bande passante est donnée par l'équation suivante :

$G_{reg}(f) [S(f) - H_{a,b}(f) \cdot M(f)] = 0$	3.47
---	-------------

où $S(f)$, $H_{a,b}(f)$, $M(f)$ sont les transformées de Fourier pour le signal SENTEC s , pour la fonction du transfert h et pour le signal CAPNO de mesure m .

Le deuxième objectif est d'atténuer le bruit de mesure afin d'améliorer le rapport signal sur bruit. Pour cette composante du signal, l'objectif est d'obtenir un signal de niveau nul dans la bande d'arrêt du filtre g_{reg} .

$(1 - G_{reg}(f)) [H_{a,b}(f) \cdot M(f)] = 0$	3.48
--	-------------

Nous proposons que la synthèse du filtre $h_{a,b}$ soit faite en minimisant les erreurs quadratiques des erreurs des deux termes précédents. Le rapport signal-bruit est faible et l'estimation des coefficients du filtre est un problème inverse mal posé. Nous proposons d'introduire un terme de régularisation de Tikhonov supplémentaire directement sur les coefficients du filtre pour obtenir un problème de minimisation de la fonction objectif bien défini. Cette régularisation apporte sa contribution pour assurer la stabilité du filtre, en gardant la norme du vecteur \mathbf{a} faible. La solution de norme minimale fait qu'il n'y a pas de coefficient privilégié. Les constantes α et β seront définies en examinant chacun des termes de la fonction objectif :

$\min_{\mathbf{a}, \mathbf{b}} \left\ G_{reg}(f) \cdot (S(f) - H_{a,b}(f) \cdot M(f)) \right\ ^2 + \alpha \left\ (1 - G_{reg}(f)) \cdot H_{a,b}(f) \cdot M(f) \right\ ^2 + \beta (\ B\ ^2 + \ A\ ^2)$	3.49
---	-------------

Où $\|\cdot\|$ correspond à la norme euclidienne et

$\ \mathbf{a}\ ^2 = \sum_{i=1}^{N_{filt}} [a[i]]^2 \text{ et } \ \mathbf{b}\ ^2 = \sum_{i=0}^{N_{filt}} [b[i]]^2$	3.50
---	-------------

Le filtre causal ainsi obtenu génère une réponse causale en sachant que m est l'effet causal de s . Pour compenser le retard physique, et le décalage de la ligne de base ainsi que l'atténuation liés au transport du dioxyde de carbone à travers l'appareil, les signaux CAPNO et SenTec ont été temporellement alignés, centrés et normalisés dans la base de données. Pour prendre en compte le retard associé au décalage temporel qui sera introduit par le filtre causal, nous avons précédemment introduit sur le signal SenTec aligné un décalage temporel τ (<0) d'une valeur correspondant à l'ordre du filtre N_{filt} . En conséquence, cette fonction d'objectif se traduit dans le domaine temporel par :

$\min_{\mathbf{a}, \mathbf{b}} \left[\left\ g_{reg}(t) * (s(t - \tau) - h_{a,b}(t) * m(t)) \right\ ^2 + \left\ \alpha (\delta - g_{reg}(t)) * h_{a,b}(t) * m(t) \right\ ^2 + \beta (\ \mathbf{a}\ ^2 + \ \mathbf{b}\ ^2) \right]$	3.51
--	-------------

Où δ représente la distribution delta de Dirac et la norme au carré $\|\cdot\|^2$ est l'intégrale du module de l'argument au carré.

En utilisant un algorithme de Levenberg-Marquardt pour minimiser la fonction objectif ci-dessus, nous obtenons une estimation des coefficients pour le filtre récursif. Les coefficients de filtre ont été appris en effectuant une transition du niveau de CO₂ entre la première et la deuxième phase du protocole. Plus précisément, nous avons utilisé les deux premières phases de la fenêtre de capnométrie. Un exemple de réponse échelonnée associée à la réponse impulsionnelle $h_{a,b}(t)$ définie par les coefficients estimés \mathbf{a}, \mathbf{b} est présenté sur la figure 16. Elle montre qu'il nous faut environ 84,5 échantillons pour arriver à un niveau stable, soit environ 42s, car la fréquence d'échantillonnage après le sous-échantillonnage est de 0,5 Hz.

Plusieurs expressions pour $G_{reg}(f)$ peuvent être envisagées comme un filtre gaussien, un filtre de Butterworth, ou un filtre de Cauer. Nous avons choisi d'utiliser un filtre de Cauer (elliptique). Le filtre elliptique permet de contrôler le compromis à faire entre la raideur de la pente dans la bande de transition et les niveaux des ondulations dans la bande passante et dans la bande d'arrêt.

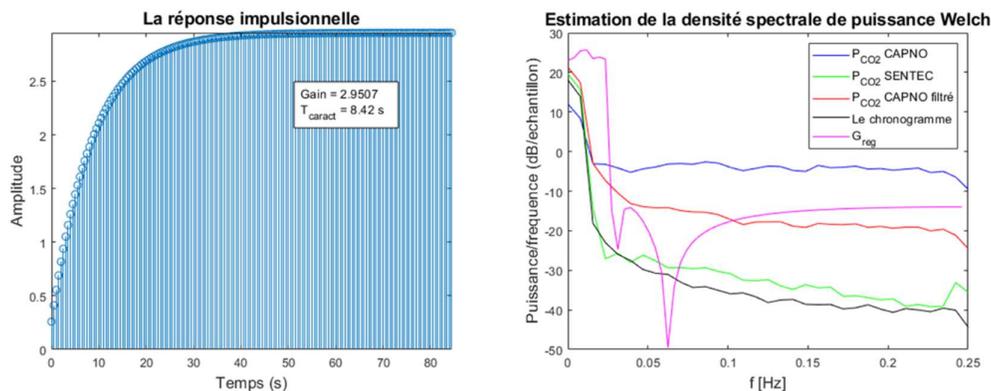


Figure 20. La réponse impulsionnelle du filtre $h_{a,b}(t)$ (gauche) et le spectre pour les signaux SenTec, CAPNO, CAPNO filtré, le chronogramme et le filtre de régularisation $G_{reg}(f)$

La réponse échelonnée du côté gauche est similaire à celle d'un intégrateur de filtre AR d'ordre 1, pour lequel la réponse échelonnée pourrait être définie comme $gain \times (1 - \exp[-t/T_{caract}])$. T_{caract} , le temps caractéristique calculé est de 8,42 s. Cela correspond à un temps de montée compris entre 10% et 90% du niveau stable de 18,5 s ce qui est comparable avec le temps nécessaire au CO₂ pour traverser la peau (pour rappel, ce temps est d'environ 20s).

Pour montrer l'effet de restauration du signal, nous avons tracé le spectre des signaux SenTec, CAPNO et CAPNO filtrés sur le côté droit de la figure 16. Cela montre que le spectre CAPNO filtré tend vers le spectre SenTec pour les basses fréquences sur la bande passante et le signal filtré est significativement atténué sur la bande d'arrêt

3.4.4.1 Performance du filtre

Nous étudions en particulier la ressemblance du signal CAPNO avec le signal SenTec, car il donne une estimation de la pression partielle transcutanée du CO₂. Pour évaluer les performances du filtre, nous calculons le coefficient de corrélation défini comme le maximum de la fonction d'inter corrélation absolue entre les deux signaux après normalisation.

Nous calculons aussi le rapport entre le signal et le bruit en utilisant la formule suivante :

$SNR[dB] = 20 \cdot \log \left(\frac{\sqrt{\sigma_{s_{dispositif}}^2 - \sigma_{s_{dispositif_phas}}^2}}{\sigma_{dispositif_phase1}} \right)$	3.52
---	-------------

où $\sigma_{s_{CAPNO}}$ est l'écart-type du signal CAPNO, $\sigma_{s_{réf}}$ est l'écart-type du signal de référence, $\mu_{s_{réf}}$ est la moyenne du signal de référence qui peut être soit le signal SENTEC soit le signal CORTEX, $\sigma_{s_{dispositif}}$ est l'écart type du signal calculé sur toute la longueur du signal pour un certain dispositif et $\sigma_{dispositif_phase1}$ est l'écart type calculé sur la première phase décrite dans la section (4.1) pour le même dispositif lorsque le sujet respirait normalement sur laquelle le signal est supposé être constant.

Un ordre 1 du filtre correspond au modèle ARMA (1,1) associé au modèle de Rosli *et al.* [44]. Un ordre plus élevé correspond à une généralisation du modèle de Rosli de façon à intégrer un modèle de diffusion du second ordre sur le transport du gaz carbonique dans la colonne du dispositif.

3.4.4.2 L'aspect d'invariance par rapport au temps du filtre

Les coefficients du filtre ont été appris en utilisant les deux premiers paliers du protocole clinique décrit dans la première partie de ce chapitre afin d'obtenir la réponse temporelle du système. Avec ces coefficients, nous arrivons à obtenir la pression partielle du CO₂ en transcutanée sur toute la longueur du signal et valider l'aspect invariant dans le temps du filtre récursif. Dans la figure suivante, nous illustrons un exemple de signal Ptc_{CO_2} estimé.

Méthodes numériques pour un dispositif de suivi autonome personnalisé des gaz transcutanés

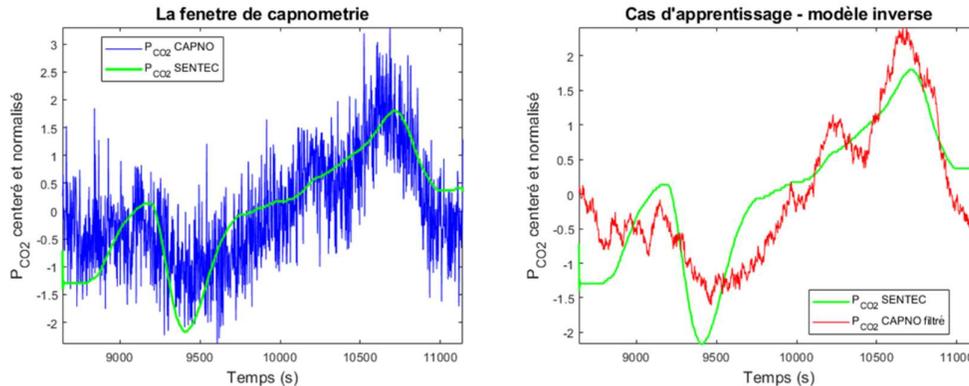


Figure 21. Les signaux échantillonnés à partir de la figure 15 (gauche). Le signal CAPNO filtré (droite)

Dans ce cas, le coefficient d'inter corrélation est amélioré de 0,69 à 0,86 et le rapport signal à bruit est augmenté de 10.28 dB à 37.20dB.

3.4.4.3 L'universalité du filtre

Le filtre appris sur le patient 14 a été utilisé pour prédire la pression partielle transcutanée sur un ensemble de 10 autres patients ayant participé à la campagne de mesure clinique. L'objectif est de rechercher si le même filtre peut être appliqué à d'autres patients et ainsi d'évaluer la variabilité entre les sujets. Le coefficient de corrélation a été calculé pour chaque signal avant et après filtrage. Nous avons effectué un test t apparié unilatéral à droite en comparant les coefficients de corrélation « après filtrage » à ceux « avant filtrage ». Pour ce faire, les coefficients de corrélation ont été transformés par la transformée de Fisher pour rendre la variance approximativement homoscedastique. Cette transformation nous permet d'utiliser des outils statistiques classiques pour tester un effet. L'hypothèse nulle (H_0) suppose qu'il n'y a aucune augmentation des coefficients d'inter corrélation « après filtrage » par rapport à « avant filtrage ». Le seuil de signification considéré est de 5%. La valeur p obtenue est $p = 2,7 \cdot 10^{-3}$. Cela nous permet de rejeter H_0 .

La méthode statistique utilisée pour vérifier l'amélioration au niveau du SNR est le test du rang signé de Wilcoxon. Nous examinerons les signes élémentaires des différences entre deux vecteurs d'observations contenant les valeurs SNR avant et après filtrage. L'hypothèse H_0 considère que la probabilité d'avoir une valeur SNR plus grande que l'autre est de 0,5. Nous considérons k le nombre de fois où le SNR après filtrage est supérieur au SNR avant parmi un nombre total d'observations N . Nous calculons la probabilité $Pr(X \geq k)$ en supposant que X suit une loi binomiale de paramètre 0,5 pour N observations. Notre test sera réalisé à un niveau de signification de 5%. Pour les onze signaux de patients pour lesquels l'opération de filtrage a été effectuée, nous remarquons une amélioration en termes de SNR. La p -value obtenue dans notre cas est $p = 9,76 \cdot 10^{-4}$, ce qui implique un rejet de H_0 au niveau de signification de 5%.

Afin de garantir que le choix du patient sur lequel les coefficients sont appris n'est pas contraint, nous réalisons un test par validation croisée de sortie ($N-1$). Pour chaque pli, nous utilisons l'intégralité du signal provenant d'un seul patient comme lot d'entraînement et nous testons sur les 10 patients complémentaires. Pour chaque cas d'apprentissage-prédiction, nous utilisons la même validation statistique que celle décrite ci-dessus. La valeur p moyenne pour tous les cas étudiés concernant les différences significatives sur le coefficient de corrélation est $p = 1,33 \cdot 10^{-7}$, ce qui permet de rejeter H_0 . La valeur p moyenne calculée pour tester l'amélioration du rapport SNR est $p = 2,77 \cdot 10^{-17}$.

3.5 Résumé

Etat de l'art

Modèle physique : un modèle d'absorption proposé par Rosli et al

Méthode de traitement numérique

- Filtrage des signaux de pression du CO₂ par un filtre à moyenne mobile

Nous proposons :

Modèle physique : modèle de désorption d'une phase liquide vers une phase gazeuse intégrant un phénomène de diffusion à travers une membrane séparant les deux milieux.

Méthode numérique associée : un filtrage récursif ARMA d'ordre 1 qui peut être intégré sur le microcontrôleur du dispositif et qui concilie deux objectifs : restaurer le signal physiologique et lisser le bruit de mesure. Les signaux utilisés pour cette méthode sont normalisés et alignés (l'alignement étant nécessaire pour compenser le retard due à la diffusion dans les tissus cutanés).

L'estimation qualitative obtenue pour la concentration sanguine du CO₂ a été validée sur une base de données en utilisant de tests statistiques pour une validation intra et inter individu. Cette méthode d'estimation a été évaluée en évaluant certains paramètres de performance tels que le rapport signal à bruit et le coefficient d'inter corrélation.

Cette méthode proposée permet également de répondre à un de nos objectifs mentionnés dans le 1^{er} chapitre : l'amélioration du temps de réponse du filtre par rapport à l'état de l'art (le filtrage due à une fenêtre glissante).

Points à améliorer :

- o La modélisation du passage du CO₂ dans les tissus cutanés : la prise en compte du phénomène de diffusion qui est un facteur limitant dans le processus de désorption
- o La modélisation du transport dans la colonne du dispositif en incluant la convection et la diffusion dans l'air ambiant
- o La modélisation du transport dans le milieu sanguin

Méthodes numériques pour un dispositif de suivi autonome personnalisé des gaz transcutanés

4 Construction du problème direct de transport

4.1 Modèles compartimentaux

La pharmacocinétique consiste à étudier le comportement (ou le trajet) d'un xenobiotique (un médicament ou une substance toxique) dans un organisme (« pharmakon » = médicament et « kinetikos » = mouvement) [47]. Pratiquement elle mesure la variation de la concentration du xenobiotique dans un milieu biologique (ex. plasma) ou au niveau d'un organe cible pour toute la durée de l'exposition. Cette étude de la variation d'une quantité est basée sur plusieurs processus: absorption-distribution-métabolisme-excrétion (ADME) [48]. Ces processus sont étudiés dans le contexte de l'administration transdermique de médicaments ou de l'exposition cutanée aux substances chimiques de l'environnement.

Si nous considérons l'administration d'un médicament, son passage dans le sang représente le processus d'absorption, la manière dont il est réparti dans les différents tissus de l'organisme représente la distribution, la transformation à travers les réactions chimiques avec d'autres produits représente le métabolisme, et le processus d'élimination par l'organisme réfère à l'excrétion.

Une des modalités pour décrire l'évolution d'une quantité de substance à l'intérieur d'un organe ou d'une quantité de substance qui est échangée entre deux types d'organes est d'employer des modèles compartimentaux [48],[49] : ce sont des modèles fonctionnels où les compartiments correspondent à des parties du corps humain qui assurent la même fonction et qui ont les mêmes propriétés physiques.

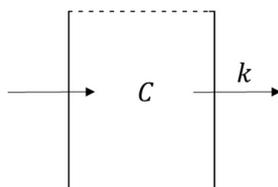


Figure 22. Le modèle à un seul compartiment

Nous allons considérer le cas d'un modèle à un compartiment avec une cinétique du premier ordre. Le débit de substance échangée entre l'intérieur et l'extérieur du compartiment est proportionnel à la quantité de substance C dans le compartiment.

$\frac{dC}{dt} = -k \cdot C; k \geq 0$	4.1
--	------------

Où k est la constante déterminant le débit net sortant du compartiment. En connaissant la quantité de substance initiale, existante dans le compartiment à l'instant $t = 0$, nous retrouvons la loi d'évolution qui caractérise le modèle à un compartiment en résolvant l'équation différentielle de premier ordre. Nous obtenons l'expression suivante pour la fonction décrivant l'évolution temporelle de la quantité de substance x dans le compartiment :

$C(t) = C(0)e^{-kt}$	4.2
----------------------	------------

Dans l'exemple suivant, nous allons considérer les échanges de gaz entre deux compartiments :

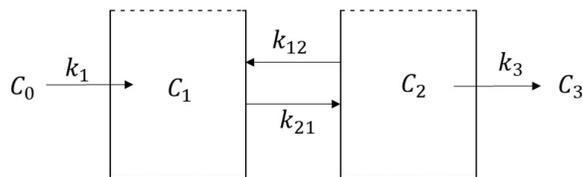


Figure 23 Le modèle à deux compartiments (modèle absorption-distribution-excrétion)

k_{ij} est la constante déterminant le débit entre le compartiment i et le compartiment j . Ce paramètre illustre le lien avec des paramètres physiologiques, e.g. le coefficient de perméabilité à travers des membranes biologiques.

C_i c'est la quantité de substance dans le compartiment i .

La loi de conservation de la masse considère la quantité dans un compartiment en fonction du débit entrant et du débit sortant :

$\begin{cases} \frac{dC_2}{dt} = -k_3 \cdot C_3 - k_{12} \cdot C_2 + k_{21} \cdot C_1 \\ \frac{dC_1}{dt} = -k_{21} \cdot C_1 + k_{12} \cdot C_2 + k_1 \cdot C_0 \end{cases} \quad k \geq 0$	4.3
---	------------

Avec les conditions initiales $C_1(0)$ et $C_2(0)$ connues.

4.1.1 Les modèles compartimentaux de ventilation/perfusion pour la respiration

Les modèles pour l'échange respiratoire au niveau des alvéoles traite principalement du transport par convection :

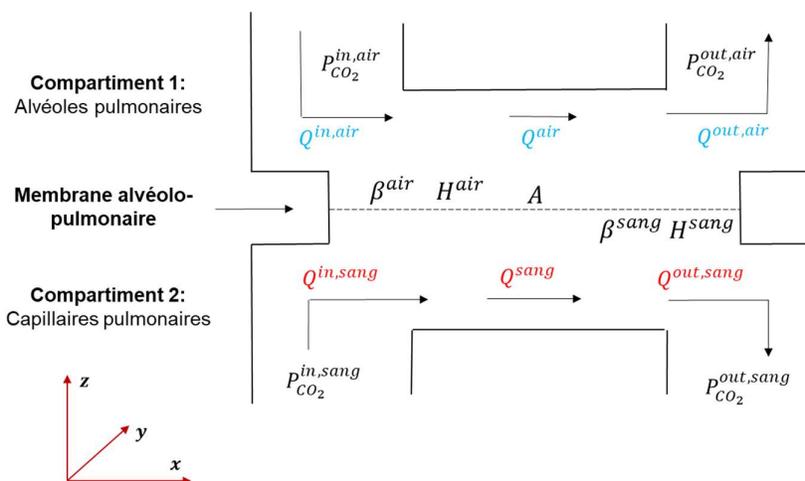


Figure 24 Le modèle d'Unterkofler et al. [50] pour décrire les échanges au niveau alvéolo-capillaire

Où :

- \dot{Q}^{sang} – le débit sanguin considérée dans la zone d'échange
- \dot{Q}^{air} – le débit d'air considérée dans la zone d'échange
- $C_{CO_2}^{in,sang}$ – la concentration du CO_2 sanguin en entrée dans la zone d'échange
- $C_{CO_2}^{out,sang}$ – la concentration du CO_2 sanguin en sortie dans la zone d'échange

Méthodes numériques pour un dispositif de suivi autonome personnalisé des gaz transcutanés

- $C_{CO_2}^{in,air}$ – la concentration du CO₂ dans l'air en entrée dans la zone d'échange
- $C_{CO_2}^{out,air}$ – la concentration du CO₂ dans l'air en sortie dans la zone d'échange
- $\frac{H^{air}}{H^{sang}}$ – le coefficient de partition entre sang et air
- $\frac{\dot{Q}^{air}}{\dot{Q}^{sang}}$ – rapport de débits ventilation/perfusion

La quantité de substance transportée à l'instant t vers et depuis les poumons à travers le flux sanguin :

$\dot{C}_{CO_2} = \dot{Q}^{sang} \cdot (C_{CO_2}^{in,sang} - C_{CO_2}^{out,sang})$	4.4
--	------------

La quantité de gaz expiré est exprimée comme le produit entre la ventilation et la différence arterioveineuse de la concentration à l'entrée et à la sortie du compartiment 1 :

$\dot{C}_{CO_2} = \dot{Q}^{air} \cdot (C_{CO_2}^{in,air} - C_{CO_2}^{out,air})$	4.5
---	------------

Le changement dans le temps du CO₂ dans le compartiment représentant les poumons est décrit par l'équation de la conservation de la masse :

$V_{poumons} \frac{dC_{out\ CO_2}}{dt} = \dot{Q}^{air} \cdot (C_{CO_2}^{in,air} - C_{CO_2}^{out,air}) + \dot{Q}^{sang} \cdot (C_{CO_2}^{in,sang} - C_{CO_2}^{out,sang})$	4.6
--	------------

Où $V_{poumons}$ est le volume des poumons.

Si le système se trouve en équilibre (les variables décrivant ce système ne changent pas avec le temps) :

$0 = \dot{Q}^{air} \cdot (C_{CO_2}^{in,air} - C_{CO_2}^{out,air}) + \dot{Q}^{sang} \cdot (C_{CO_2}^{in,sang} - C_{CO_2}^{out,sang})$	4.7
--	------------

La concentration en sortie des deux compartiments dépend de la concentration inhalée qui peut être non-nulle.

$C_{CO_2}^{out,sang} = \frac{C_{CO_2}^{in,air}}{\frac{H^{air}}{H^{sang}} \frac{\dot{Q}^{air}}{\dot{Q}^{sang}} + 1} + \frac{C_{CO_2}^{in,sang}}{\frac{H^{air}}{H^{sang}} + \frac{\dot{Q}^{air}}{\dot{Q}^{sang}}}$	4.8
--	------------

Pour le CO₂, on considère que la concentration inhalée est négligeable :

$C_{CO_2}^{in,air} \approx 0$	4.9
-------------------------------	------------

En considérant l'équation précédente on retrouve l'équation de Farhi [51] :

$C_{CO_2}^{out,sang} = \frac{C_{CO_2}^{in,sang}}{\frac{H^{air}}{H^{sang}} + \frac{\dot{Q}^{air}}{\dot{Q}^{sang}}}$	4.10
--	-------------

Pour décrire les échanges gazeux dans le poumons, Kharbing et al [52] emploient un modèle à 3 compartiments correspondant aux alvéoles fonctionnelles, et à celles faisant partie de l'espace mort, shunt alvéolaire, décrivant les situations où soit la diffusion, soit un rapport V/Q anormal représentent des limitations à l'échanges alvéolo-capillaire.

4.1.2 Les modèles cutanés compartimentaux

Pour modéliser d'un point de vue mathématique la complexité de la peau, des modèles compartimentaux ont été proposés pour représenter une ou plusieurs couches de la peau [49],[53] dans lesquelles le soluté va se localiser. Ceci est réalisé soit durant sa pénétration de l'épiderme, afin de rentrer dans la circulation systémique, soit dans sa migration vers la surface de la peau. Les compartiments correspondent à des couches à l'intérieur desquelles le soluté présente des propriétés spécifiques.

La couche cornée est la couche la plus fine dans les régions où la pénétration percutanée est la plus importante. L'épaisseur de la couche cornée varie en moyenne entre 10 et 30 μm sur les avant-bras, le visage et l'abdomen. C'est celle qui présente la plus grande résistance contre le passage des molécules. La plus part des modèles transdermiques visent la modélisation du transport à travers la couche cornée [54]. La desquamation des corneocytes représente un autre facteur qui impacte le transport transdermique. Dans la plupart des applications, la couche cornée est référée comme une membrane homogène. Dans leur article, Anissimov et al [53] abordent le sujet de la modélisation des inhomogénéités dans la couche cornée.

Tandis que les modèles compartimentaux pour la respiration pulmonaire décrivent principalement le transport comme un phénomène de convection au sein des compartiments sang et air et négligent l'effet des tissus alvéolaires pulmonaires sur la diffusion entre ces deux compartiments, les modèles compartimentaux destinés à décrire le transport d'un soluté entre le milieu interne et celui externe au corps humain au niveau de la peau, (l'analyse de composés organiques volatiles émis par la peau, ou inversement de l'extérieur vers le milieu interne comme la pénétration de médicaments dans les tissus cutanés) traitent prennent en compte l'effet de la peau sur le transport par diffusion.

La diffusion à son origine dans le latin *diffusio* ou bien *diffundere* qui fait référence à l'action de répandre [55] est illustrée sur la Figure 26. Ce phénomène représente le facteur limitant dans le processus de transport transdermique.

Dans ce contexte, au début de cette section, nous rappelons les deux lois de Fick qui décrivent le transport par diffusion.

[La loi de Fick du 1^{er} ordre](#) [54], [56]

La loi de Fick du 1^{er} ordre décrit le phénomène de diffusion à l'équilibre. La quantité de particules ($M[mol]$) qui traversent la membrane dans une unité de temps est proportionnelle à la différence de pressions ($\Delta P[mmHg]$) entre les deux milieux (1 et 2), à la surface ($A[m^2]$) et au coefficient de diffusion ($D[m/s]$), à la solubilité dans la membrane ($\beta_m[mol\ m^{-3}mmHg^{-1}]$) et est inversement proportionnelle à l'épaisseur ($\Delta e[m]$) de la membrane

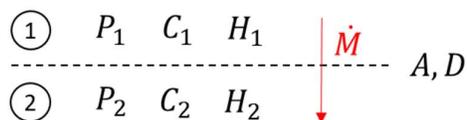


Figure 25. Deux milieux caractérisés de pressions et concentrations différentes

L'expression de la loi de Fick entre deux milieux de même nature s'écrit:

$\dot{M} = -AD\beta_m \frac{\Delta P}{\Delta e}$	4.11
--	------

Où $\dot{M}[mol/s]$ est le taux de transfert entre du milieu 1 vers le milieu 2 (quantité de particules qui traversent la membrane dans une unité de temps).

$\Delta P = P_2 - P_1$	4.12
------------------------	-------------

Où P_1 respectivement P_2 représentent la pression du gaz respectivement au niveau des interfaces avec les milieux 1, 2.

Le rapport entre la différence de pressions et l'épaisseur de la membrane constitue l'expression du gradient (∇P).

Si nous notons $C_{1,m}$ respectivement $C_{2,m}$ les concentrations du gaz dissous dans la membrane au niveau des interfaces avec les milieux 1 et 2, la loi de Henry donne les expressions suivantes :

$C_{1,m} = \beta_m P_1$	4.13
-------------------------	-------------

$C_{2,m} = \beta_m P_2$	4.14
-------------------------	-------------

Nous notons $\Delta C_m = C_{2,m} - C_{1,m}$ la différence de concentration dans la membrane.

La relation de Fick s'écrit alors :

$\dot{M} = -AD \frac{\Delta C_m}{\Delta e} = -AD \nabla C$	4.15
--	-------------

Le flux du gaz dans la membrane \dot{M} est proportionnel au gradient de concentration dans la membrane $\nabla C = \frac{\Delta C_m}{\Delta e}$. Cette deuxième expression de la loi de Fick entre deux milieux de même nature lie le gradient de concentration, depuis le compartiment 1 vers le compartiment 2. Le flux va du compartiment à forte concentration vers le compartiment à faible concentration.

Nous en déduisons l'expression de la loi de Fick reliant le flux, c'est-à-dire le débit de transfert de masse du milieu 1 vers le milieu 2, avec la différence des concentrations C_1 respectivement C_2 dans les milieux 1 et 2:

$\dot{M} = AK(C_1 - C_2)$	4.16
---------------------------	-------------

Où K est le coefficient de transfert de masse du milieu 1 vers le milieu 2 à travers la membrane,

Nous définissons les coefficients de solubilité σ dans les milieux 1 et 2 supposés être de même nature:

$C_1 = \sigma P_1$	4.17
--------------------	-------------

$C_2 = \sigma P_2$	4.18
--------------------	-------------

La relation suivante établit le lien entre le coefficient de transfert de masse K et le coefficient de diffusion D :

$K = \frac{D \cdot \beta_m}{\Delta e \cdot \sigma}$	4.19
---	-------------

Si nous considérons deux milieux de nature différente, par exemple l'un gazeux et l'autre liquide, nous exprimons l'équation 4.16 en fonction des concentrations présentes dans chaque milieu. La loi de Henry relie la concentration dans un milieu à celle dans l'autre à l'équilibre. Nous pouvons reformuler la loi de Fick de la manière suivante :

$\dot{M} = AK(C_1 - H_{1:2}C_2)$	4.20
----------------------------------	-------------

Où

- K est le coefficient de transfert de masse du milieu 1 vers le milieu 2 à travers la membrane
- $H_{1:2}$ est la constante de Henry reliant la concentration dans le milieu 1 à celle dans le milieu 2 à l'équilibre.

A l'équilibre :

$C_1 = H_{1:2}C_2$	4.21
--------------------	-------------

Pour des milieux de nature différente, nous utilisons les coefficients de solubilité σ_1 et σ_2 spécifiques à chaque milieu 1 et 2 :

$C_1 = \sigma_1 P_1$	4.22
----------------------	-------------

$C_2 = \sigma_2 P_2$	4.23
----------------------	-------------

La relation suivante exprime le lien entre la constante de Henry $H_{1:2}$ et les coefficients de solubilité σ_1 et σ_2 dans les milieux 1 et 2 :

$H_{1:2} = \frac{\sigma_1}{\sigma_2}$	4.24
---------------------------------------	-------------

Par exemple, dans le modèle de Rosli décrit dans la section précédente, c'est la loi de Fick du 1^{er} ordre qui définit la relation entre le flux à travers une membrane et les différences entre la concentration dans la phase liquide et la concentration dans la phase gazeuse $C_{l,in} - H C_g$ comme écrit dans l'équation 3.24.

La loi de Fick de 2^{ème} ordre [53],[54],[57]

La loi de Fick du 2^{ème} ordre traite du phénomène de diffusion non-stationnaire pour lequel le gradient de concentration change au fil du temps au sein d'un milieu. La concentration du soluté traversant la membrane est solution de l'équation suivante :

$\frac{\partial C(r, t)}{\partial t} = \nabla(D(r)\nabla C(r, t))$	4.25
--	-------------

Où :

- $C(r, t) - [mol \cdot m^{-3}]$ – le champ scalaire de concentration du soluté à la position déterminé par le point r , à l'instant t
- $D(r)$ est le coefficient de diffusion reflétant la rapidité avec laquelle une certaine substance diffuse à travers un milieu. L'équation est formulée de manière générale, D étant dépendant de la position du soluté dans le milieu.
- ∇ – désigne l'opérateur différentiel spatial représenté sous forme vectoriel dans l'équation 4.26

$\nabla = \begin{bmatrix} \frac{\partial}{\partial x} \\ \frac{\partial}{\partial y} \\ \frac{\partial}{\partial z} \end{bmatrix}$	4.26
--	-------------

Nous retrouvons la loi de Fick du 2^{ème} ordre dans le transport par diffusion illustré ci-dessous, dans la Figure 26 dans le domaine de l'administration transdermique de médicaments suivant le principe ADME présenté plus haut. Ce principe comprend la pénétration d'un soluté à travers diverses couches de la peau, et sa distribution et sa clairance subséquentes dans la circulation systémique des tissus sous-jacents. Cet exemple considère des volumes finis pour le donneur et le récepteur. Plusieurs schémas de transport et d'échange pour différents volumes et concentrations initiales dans le donneur sont proposés dans [58]

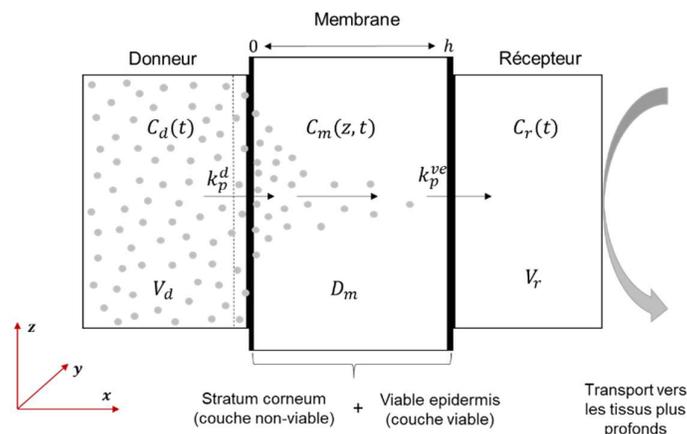


Figure 26. Transport par diffusion d'un soluté à travers la peau

L'équation de diffusion se trouve au cœur de la modélisation en ce qui concerne le transport transdermique. L'objectif dans les problèmes de pénétration d'un soluté à travers les tissus cutanés est de déterminer le profil de concentration et du flux dans ces tissus [58].

La particularité de chaque problème réside dans la construction de ses conditions aux bords qui permettent au final, d'extraire des informations sur le taux de pénétration du médicament dans la peau et sur la concentration systémique des médicaments. La diffusion se passe dans un volume défini par une membrane. La membrane impose des conditions aux bords du volume, dans notre exemple en $x = 0$ et $x = h$. De plus, afin de résoudre l'équation de diffusion (équation à dérivées partielles de second ordre), une condition initiale est également imposée à l'instant $t = 0$.

La résolution de l'équation de diffusion est souvent réalisée dans le domaine de Laplace grâce à ses propriétés [53] :

- Transformer une équation à dérivées partielles dans une équation différentielle ordinaire
- Permettre le calcul du flux à travers la membrane en régime établi et le temps de latence sans nécessité de revenir dans le domaine temporel

En plus de l'approche basée sur la transformée de Laplace, Mitragori et al. [59] passent en revue plusieurs outils mathématiques permettant de résoudre l'équation de transport, leurs avantages et désavantages dans la résolution de certaines classes de problèmes : : méthode des différences finies, méthode des éléments finis, «la méthode de marche aléatoire⁴» et « estimation de l'exposition totale⁵»..

4.2 Modèle de convection-diffusion

4.2.1 Méthodologie

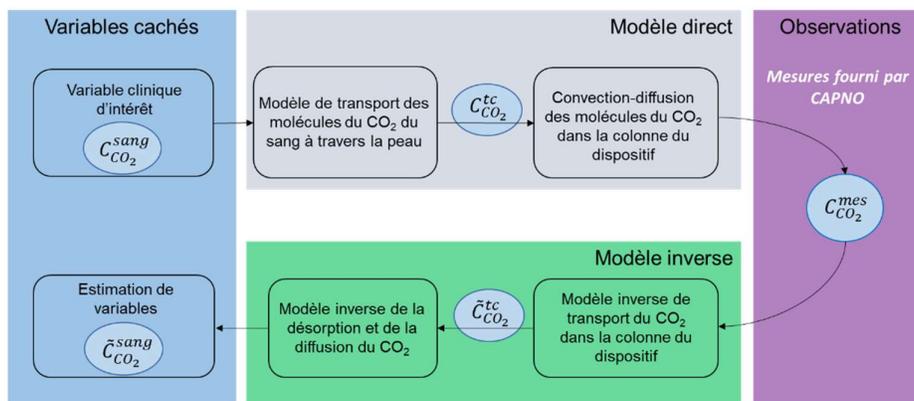


Figure 27. Le modèle direct et le modèle inverse du transport

Dans la **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** nous présentons les chemins direct et inverse entre les variables cachées et les variables observées avec les phénomènes qui interviennent et qui sont à modéliser :

- la transport dans le sang par convection due à la clairance de molécules du CO₂ dans la circulation systémique et par diffusion;
- le transport par diffusion depuis le sang vers et dans les tissus cutanés et vers la colonne du dispositif

⁴ Random walk method

⁵ Estimation of total exposure

- le transport dans la colonne du dispositif par convection correspondant à l'évacuation des molécules par l'air ambiant et par diffusion dans la colonne.

Dans les sections suivantes, nous allons présenter les équations continues et discrètes qui définissent

- le transport dans une seule dimension, suivant l'axe de diffusion – l'axe z
- le transport en 2 dimensions, suivant l'axe de diffusion et l'axe de convection – l'axe x

Comme illustré sur la Figure 13 nous étudions deux géométries possibles pour modéliser le transport dans la cellule de collecte. Nous allons modéliser et analyser l'évacuation axiale du mélange air et CO₂.

4.2.2 Bilan d'équations fluidiques

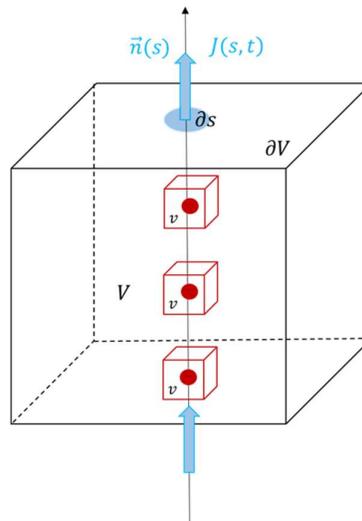


Figure 28 : Les points d'échantillonnage correspondant à des volumes infinitésimaux dans un milieu homogène

Tableau 8 Les variables liées à l'équation de bilan fluidique et leurs unités de mesure

Description	Variable	Unité de mesure	Nature
Volume	V	m^3	scalaire
Volume infinitésimal	dv	m^3	
Concentration	$C(r, t)$	$mol \cdot m^{-3}$	champ scalaire
Vitesse	$u(r)$	$m \cdot s^{-1}$	champ vectoriel
Coefficient de diffusion	$D(r)$	$m^2 \cdot s^{-1}$	champ scalaire
Flux molaire	$J(r, t)$	$mol \cdot m^{-2} \cdot s^{-1}$	champ vectoriel
Taux de création de matière (source/puits)	$R(r, t)$	$mol \cdot m^{-3} \cdot s^{-1}$	champ scalaire

L'équation de transport 3D d'une quantité volumique donnée (noté ici C) dans un point de coordonnées $r = (x, y, z)$ dans un volume V considéré se base sur l'équation de conservation suivante :

$\int_V (-\nabla \cdot [u(r)C(r, t)] + \nabla \cdot [D(r) \nabla C(r, t)] + R(r, t)) dv = \int_V \frac{\partial}{\partial t} C(r, t) dv$	4.27
--	-------------

Où :

- $C(r, t)$ – le champ scalaire de concentration du soluté à la position déterminé par le point r , à l'instant t
- $u(r)$ – le champ vectoriel de la vitesse évalué au point de coordonnée r .
- $D(r)$ – le champ scalaire (pas directionnel) de diffusion selon la direction de propagation r
- $R(r, t)$ – le champ scalaire correspondant aux sources et puits évalué au point de coordonnée r , à l'instant t ;
- $dr = dx dy dz$ est un élément de volume ;
- ∇ – désigne l'opérateur différentiel défini dans l'équation 4.26

Le premier terme de l'équation 4.25, $u(r)C(r, t)$, réfère au flux convectif, tandis que le deuxième, $D(r) \nabla C(r, t)$, au flux diffusif. Le signe négatif est dû au fait que variation positive du flux de convection à travers un volume V crée une diminution de la concentration dans ce même volume. En revanche si la variation du flux de diffusion lié au gradient de la concentration est positive cela crée une augmentation de la concentration dans ce même volume.

L'équation 4.27 est valable pour toute volume v – sous-ensemble du volume V – et en particulier pour les volumes infinitésimaux, pour lesquels le champ de concentration doit être continu :

$\nabla \cdot [-u(r)C(r, t)] + \nabla \cdot [D \nabla C(r, t)] + R(r, t) = \frac{\partial}{\partial t} C(r, t)$	4.28
---	-------------

L'équation 4.27 peut être réécrite, dans le cas où C est une fonction continue de r , en utilisant le théorème de la divergence :

$\int_V (\nabla \cdot [-u(r)C(r, t)] + \nabla \cdot [D \nabla C(r, t)] + R(r, t)) dr$ $= \int_{\partial V} \left(-\vec{n}(s) \cdot \underbrace{(u(s)C(s, t) - D(s) \nabla C(s, t))}_{J(s, t)} \right) ds + \int_V R(r, t) dr$	4.29
--	-------------

Où :

- ∂V est la frontière du volume
- $\vec{n}(s)$ est le vecteur normal à la surface délimitant le volume V orienté vers l'extérieur de ce volume.

Nous noterons $J(s, t)$ le champ vectoriel défini par le flux à travers la surface au point de coordonnée s à l'instant t :

$J(s, t) = u(s)C(s, t) - D(s) \nabla C(s, t)$	4.30
---	-------------

Le flux total $J(s, t)$ est la somme d'un flux convectif, $u(s)C(s, t)$, et d'un flux diffusif, $D(s) \nabla C(s, t)$. Le signe négatif est dû au fait que la diffusion a lieu en sens contraire du gradient de la concentration.

4.2.3 Système des équations continues. Le transport du CO₂ suivant l'axe z

Si nous considérons dans les plans orthogonaux à l'axe z un bilan de flux nul, nous pouvons nous restreindre à l'étude d'un transport unidimensionnel suivant l'axe z. En réduisant l'espace V à un segment de droite (le sous-volume v), on particularise l'équation 4.27 :

$\int_a^b \left[\frac{\partial}{\partial z} (-u(z)C(z, t)) + \frac{\partial}{\partial z} \left(D(z) \frac{\partial}{\partial z} C(z, t) \right) \right] dz = \frac{\partial}{\partial t} \int_a^b C(z, t) dz - \int_a^b R(z, t) dz$	4.31
---	-------------

En utilisant le théorème de divergence, la quantité à conserver peut se réécrire par un équilibre des flux entrant et sortant aux sources/puits près, i.e.,

$\int_{\partial v} \vec{n}(z) \cdot \underbrace{\left(-u(z)C(t, z) + D(z) \frac{\partial C(t, z)}{\partial z} \right)}_{-J(z, t)} dz = \int_v \frac{\partial}{\partial z} \left(-u(z)C(t, z) + D(z) \frac{\partial C(t, z)}{\partial z} \right) dz$	4.32
---	-------------

Où :

- ∂V est la frontière du volume représentée ici par les deux points extrêmes de notre segment de droite
- $\vec{n}(z)$ est le vecteur normal à la frontière de coordonnée z (orienté vers l'extérieur du volume)
- \cdot est le produit scalaire

Localement, les flux entrant ou sortant représentent un changement de la concentration par rapport au temps. Comme l'équation doit être satisfaite pour tout volume considéré, nous en concluons que les intégrandes doivent être égales et donc pour toute position spatiale z et pour tout temps t nous en déduisons l'équation à dérivées partielles :

$\frac{\partial C(z, t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial z} [-u(z)C(t, z)] + \frac{\partial}{\partial z} \left[D(z) \frac{\partial C(t, z)}{\partial z} \right] + R(z, t)$	4.33
--	-------------

Dans le cas d'un milieu homogène et de flux stationnaire, nous avons :

$\frac{\partial}{\partial z} D(z) = 0 \text{ et } \frac{\partial}{\partial z} u(z) = 0$	4.34
---	-------------

L'équation 4.33 devient alors :

$\frac{\partial C(z, t)}{\partial t} = -u_z \frac{\partial C(z, t)}{\partial z} + D \frac{\partial^2 C(z, t)}{\partial z^2} + R(z, t)$	4.35
--	-------------

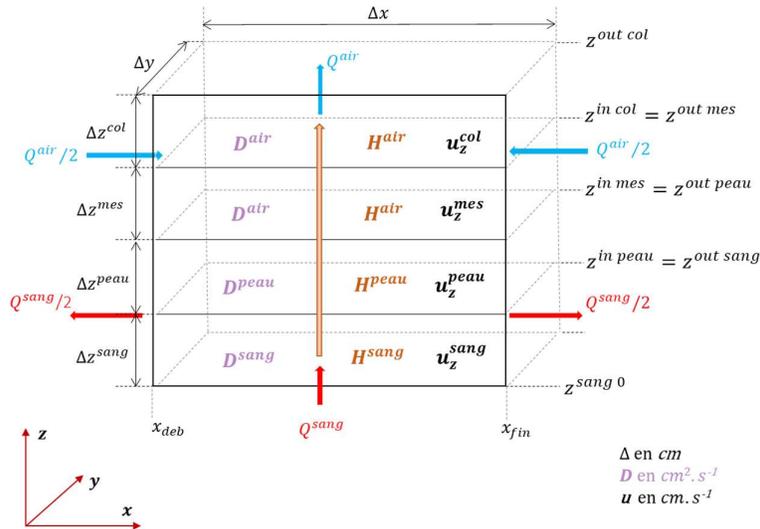


Figure 29. Le modèle de transport 1D et ses paramètres caractéristiques

4.2.3.1 Conditions aux bords pour le problème direct

Au niveau du bord inférieur du milieu sanguin, nous connaissons la concentration initiale dans le compartiment sanguin et nous imposons une condition de Dirichlet :

$C(z^{sang\ 0}, t) = C^{in\ sang}(t)$	4.36
---------------------------------------	-------------

Au niveau du bord supérieur de la chambre de collecte, nous considérons un flux de diffusion nul et nous imposons une condition de type Neumann :

$\frac{\partial}{\partial z} C(z^{col}, t) = 0$	4.37
---	-------------

4.2.3.2 Conditions aux interfaces

Pour le transport du CO_2 du sang vers la chambre de collecte, nous considérons trois milieux physiques : sang, peau et air. Chaque milieu est caractérisé par un set de paramètres physiques. Pour chacune des interfaces, sang/peau et peau/air, la fonction de concentration présente une discontinuité. Nous allons considérer le plus grand volume pour lequel la fonction de concentration est continue (jusqu'à la discontinuité), et nous allons relier les fonctions des concentrations définies sur un volume aux fonctions des concentrations définies sur le volume suivant par des conditions imposées aux interfaces.

Notation : l'indice i sera utilisé comme référence du milieu avant l'interface, l'indice j pour le milieu après l'interface. La coordonnée à l'interface est indiquée par l'indice $i|j$. L'équation de conservation des flux impose la relation :

$J_i(z_{i j}, t) = J_j(z_{i j}, t)$	4.38
-------------------------------------	-------------

Où les flux J_i et J_j représentent le flux sortant du compartiment i et le flux entrant dans le compartiment j au point de coordonnées $z_{i|j}$. Ils sont définis de la manière suivante en tenant compte des termes convectif et diffusif :

$J_i(z_{i j}, t) = u_i(z_{i j})C(z_{i j}, t) - D_i(z_{i j}) \nabla C(z_{i j}, t)$	4.39
---	-------------

Et

$J_j(z_{i j}, t) = u_j(z_{i j})C(z_{i j}, t) - D_j(z_{i j}) \nabla C(z_{i j}, t)$	4.40
---	-------------

Sur les points d'interfaces $z_{i|j}$, entre le sang et la peau, entre la peau et la cellule de mesure, et entre la cellule de mesure et la cellule de collecte, la vitesse est nulle de part et d'autre de l'interface dans le proche voisinage : $u_i(z_{i|j}) = u_j(z_{i|j}) = 0$.

L'équation de conservation des flux nous amène à considérer la conservation d'un flux diffusif à travers les interfaces $i|j$.

Sur le dispositif, l'interface entre la peau et la chambre de mesure d'une part et entre la chambre de mesure et la chambre de collecte d'autre part est matérialisée par une grille. Nous définissons le facteur de transparence $r_{transpa\ i|j}$ de cette grille comme le rapport entre la surface des trous par lesquels passent les molécules du gaz carbonique et la surface totale de la grille. Ce facteur de transparence est introduit dans l'équation de conservation des flux.

Pour assurer la continuité entre deux volumes, nous imposons des conditions liées à la continuité du flux et de la pression au niveau sang/peau, peau/cellule de mesure et cellule de mesure/cellule de collecte :

➤ Continuité de flux

$r_{transpa\ i j} D_i \frac{\partial C_i(z_{i j}, t)}{\partial z} = D_j \frac{\partial C_j(z_{i j}, t)}{\partial z}$	4.41
--	-------------

➤ Continuité de la pression

$P_i(z_{i j}, t) = P_j(z_{i j}, t)$	4.42
-------------------------------------	-------------

La relation entre la concentration et la pression du CO₂ suit de la loi des gaz parfaits et la définition des coefficients de partition d'Henry spécifiques :

$C_i(z_{i j}, t) = \frac{H_i}{RT_i} P_i(z_{i j}, t)$	4.43
--	-------------

Et

$C_j(z_{i j}, t) = \frac{H_j}{RT_j} P_j(z_{i j}, t)$	4.44
--	-------------

Où :

- H_i et H_j sont les coefficients de partition d'Henry spécifiques aux milieux i et j
- T_i et T_j est la température du milieu i et j respectivement

- R est la constante de gaz parfaits.

Nous faisons l'hypothèse que les deux milieux sont à la même température $T_i = T_j$, et nous obtenons l'équation suivante pour exprimer la continuité de la pression :

$C_{i j}(z_{i j}, t) \stackrel{\text{def}}{=} \frac{C_i(z_{i j}, t)}{H_i} = \frac{C_j(z_{i j}, t)}{H_j}$	4.45
--	-------------

Que nous définissons comme la concentration de référence pour l'interface $i|j$, $C_{i|j}(z_{i|j}, t)$.

4.2.3.3 Définition des termes puits ou source

Le puits est placé à la sortie du milieu sanguin au contact de la peau. Il permet de prendre en compte le transport convectif du sang. Le transport dans le sang est réalisé par convection et diffusion depuis l'entrée dans le compartiment sang jusqu'à l'interface incluse. Entre les deux compartiments, sang et peau, il ne se produit qu'un transport par diffusion, avec conservation du flux diffusif. Le gaz carbonique qui n'a pas pénétré dans la peau va ressortir porté par le sang qui sort du compartiment sanguin suivant un flux convectif. Ce flux convectif est décrit par le terme puits. Son expression mathématique sera déduite à partir de la condition suivante correspondant à la conservation de la quantité de matière appliquée au flux convectif :

$\nabla(u^{sang} C^{sang/peau}(t + \tau)) = 0$	4.46
--	-------------

Cette condition impose qu'il n'y pas d'accumulation dans le point $z^{sang/peau}$ due à la convection. La sortie du flux convectif sera faite suivant l'axe x de transport. Nous explicitons l'équation précédente :

$\frac{\partial}{\partial x}(u_x^{sang} C^{sang/peau}(t + \tau)) + \frac{\partial}{\partial z}(u_z^{sang} C^{sang/peau}(t + \tau)) = 0$	4.47
---	-------------

En discrétisant l'équation 4.47, nous obtiendrons le terme correspondant au terme puits indiqué par $R(z^{sang/peau}, t)$.

La source est placée à l'entrée de la cellule de collecte. Elle permet la prise en compte du flux de CO_2 qui rentre dans la cellule de collecte porté par l'air ambiant. L'expression associée au terme source défini par $R(z^{col1}, t)$ est calculée à partir de la condition suivante correspondant à la conservation de la quantité de matière appliquée au flux convectif :

$\nabla(u^{col} C^{col1}(t + \tau)) = 0$	4.48
--	-------------

Cette condition est imposée pour empêcher l'accumulation du mélange gazeux dans le point z^{col1} . Comme les entrées d'air sont sur la paroi latérale du dispositif, nous explicitons l'équation 4.48 suivant les axes de transport x et z :

$\frac{\partial}{\partial x}(u_x^{col} C^{col1}(t + \tau)) + \frac{\partial}{\partial z}(u_z^{col} C^{col1}(t + \tau)) = 0$	4.49
---	-------------

4.2.4 Système d'équations discrètes pour le modèle 1D

Plusieurs approches sont possibles pour discrétiser l'équation 4.35, parmi lesquelles nous avons identifié une approche compartimentale et une approche par différences finies. La première approche considère l'équation définie sur la frontière des volumes finis et se base sur un calcul de flux entrant et sortant pour déterminer la concentration au sein du compartiment tandis que l'approche par différences finies discrétise directement l'équation de transport continue sur un maillage de l'espace et attribue des concentrations à chacun des nœuds d'un tel maillage. Dans la suite, nous utiliserons l'approche compartimentale pour gérer les interfaces entre différents milieux et les différences finies pour caractériser au sein d'un milieu. On appelle milieu ici une partie de l'espace dans laquelle l'espèce se trouve sous une forme spécifique avec un coefficient de Henry associé (dissous dans le sang, mélange de gaz dans l'air).

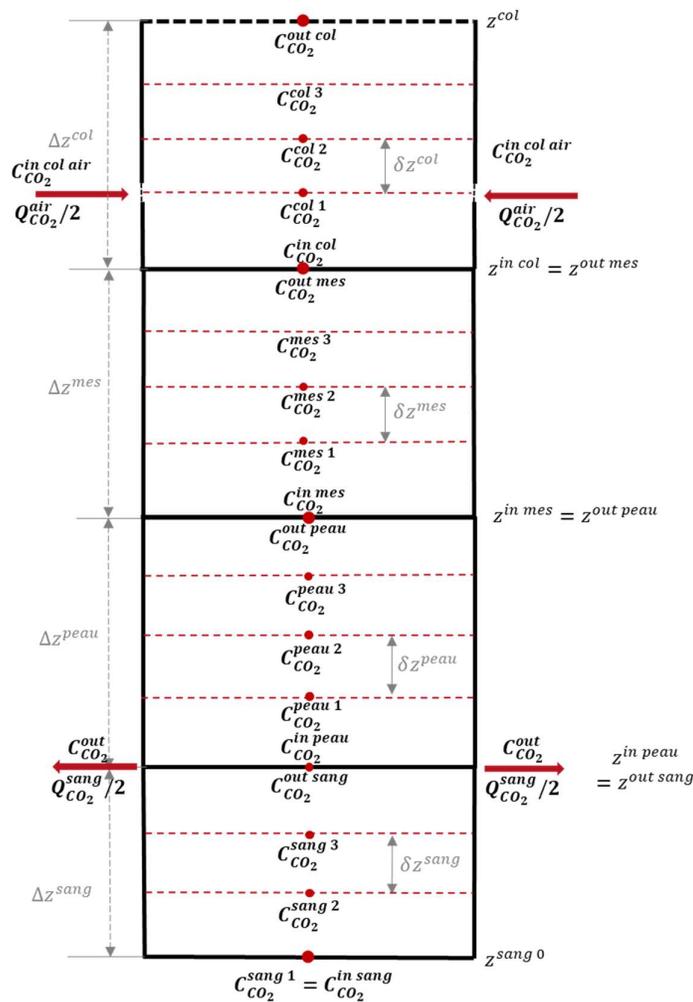


Figure 30. La discrétisation spatiale suivant l'axe z, les interfaces séparent les compartiments, les points intérieurs aux compartiments sont utilisés dans la modélisation dynamique par la méthode de différences finies.

4.2.4.1 Discrétisation spatiale

En partant du développement en série de Taylor, nous allons déduire les expressions pour les dérivées première et seconde et pour les opérateurs différences finies centrées.

Soit le développement avancé en série de Taylor associé à la fonction f autour du point x :

$$f(x + \delta x_+) = f(x) + \frac{f'(x)}{1!} \delta x_+ + \frac{f''(x)}{2!} (\delta x_+)^2 + \frac{f'''(x)}{3!} (\delta x_+)^3 + \dots \quad 4.50$$

Et le développement autour du point x , mais évalué en $x - \delta x_-$:

$$f(x - \delta x_-) = f(x) - \frac{f'(x)}{1!} \delta x_- + \frac{f''(x)}{2!} (\delta x_-)^2 - \frac{f'''(x)}{3!} (\delta x_-)^3 + \dots \quad 4.51$$

Pour calculer les dérivées du premier et du deuxième ordre de façon numérique, nous utiliserons un schéma basé sur l'approximation locale du second ordre suivant les développements précédents, en tronquant les séries à l'ordre deux :

$$\begin{cases} f(x + \delta x_+) \cong f(x) + f'(x)\delta x_+ + \frac{1}{2}f''(x)(\delta x_+)^2 \\ f(x - \delta x_-) \cong f(x) - f'(x)\delta x_- + \frac{1}{2}f''(x)(\delta x_-)^2 \end{cases} \quad 4.52$$

En résolvant ce système d'équations, nous en déduisons les expressions que nous cherchons pour des pas d'échantillonnage variables :

$$\begin{aligned} f'(x) &\cong \frac{\delta x_-}{\delta x_+(\delta x_+ + \delta x_-)} f(x + \delta x_+) + \frac{\delta x_+ - \delta x_-}{\delta x_+ \delta x_-} f(x) - \frac{\delta x_+}{\delta x_-(\delta x_+ + \delta x_-)} f(x - \delta x_-) \\ f''(x) &\cong \frac{2}{\delta x_+(\delta x_+ + \delta x_-)} f(x + \delta x_+) + \frac{-2}{\delta x_+ \delta x_-} f(x) + \frac{2}{\delta x_-(\delta x_+ + \delta x_-)} f(x - \delta x_-) \end{aligned} \quad 4.53$$

L'équation 4.35 est discrétisée en utilisant des différences finies centrées pour la variable d'espace z et décentrées pour la variable de temps t :

$$\begin{aligned} \frac{C(z, t + \delta t) - C(z, t)}{\delta t} &= \left[\frac{u\delta z_+ + 2D}{\delta z_-(\delta z_+ + \delta z_-)} \right] C(z - \delta z_-, \tau) + \left[\frac{-u(\delta z_+ - \delta z_-) - 2D}{\delta z_+ \delta z_-} \right] C(z, \tau) \\ &+ \left[\frac{-u\delta z_- + 2D}{\delta z_+(\delta z_+ + \delta z_-)} \right] C(z + \delta z_+, \tau) \end{aligned} \quad 4.54$$

Pour des pas d'échantillonnage égaux $\delta z_+ = \delta z_- = \delta z$, l'équation 4.54 se simplifie :

$$\frac{C(z, t + \delta t) - C(z, t)}{\delta t} = \left[\frac{u\delta z + 2D}{2(\delta z)^2} \right] C(z - \delta z, \tau) + \left[\frac{-2D}{(\delta z)^2} \right] C(z, \tau) + \left[\frac{-u\delta z + 2D}{2(\delta z)^2} \right] C(z + \delta z, \tau) \quad 4.55$$

$C(z, t)$ est la concentration au point z qui suit la concentration $C(z - \delta z_-, t)$ définie au point $z - \delta z_-$ et qui précède la concentration $C(z + \delta z_+, t)$ définie au point $z + \delta z_+$ si nous suivons l'orientation (arbitraire) de l'axe z .

τ indique le repère temporel et peut être choisit une quelconque valeur sur l'intervalle $[t, t + \delta t]$.

Nous définissons le vecteur $\mathbf{z} = (z_i)_{i=1}^n$ qui contient l'ensemble des points de la grille d'échantillonnage spatiale (le maillage). Nous allons considérer une discrétisation uniforme au sein du milieu donné. Selon l'axe z de transport (perpendiculaire à la peau), nous considérons un total de N_{total} échantillons spatiaux:

$N_{total} = 1 + 3 + \left(\sum_{i=1}^4 N_i \right)$	4.56
---	-------------

Où N_i est le nombre d'échantillons équi-espacés à l'intérieur strict du compartiment i . N_{total} regroupe les points :

- à l'intérieur strict des milieux (N_i)
- les 3 points qui correspondent aux interfaces sang/peau, peau/cellule de mesure, cellule de mesure/cellule de collecte
- le point au bord supérieur de la cellule de collecte.

La distance entre deux points successifs dans le milieu i est noté δz_i .

$\delta z_i = \frac{\Delta z_i}{N_i + 1}$	4.57
---	-------------

Où Δz_i est la hauteur du compartiment i .

Nous définissons $z_{deb\ i}$ comme la position suivant z dans la colonne, à laquelle commence chaque milieu. Cette position peut être calculée de manière générale par les relations suivantes:

$z_{deb\ i} = \begin{cases} z_0, & \text{pour } i = 1 \\ z_0 + \sum_{j=1}^{i-1} \Delta z_j, & \text{pour } i \geq 2 \end{cases}$	4.58
--	-------------

Nous définissons le vecteur $\mathbf{c}(t) = (C(z_i, t))_{i=1}^n$ défini par les concentrations évaluées aux coordonnées contenues dans le vecteur \mathbf{z} .

$\mathbf{c}_0(t) = [c_{01}^t(t), c_{02}^t(t), c_{03}^t(t), c_{04}^t(t)]^t$	4.59
--	-------------

Où les vecteurs $\mathbf{c}_{01}, \mathbf{c}_{02}, \mathbf{c}_{03}, \mathbf{c}_{04}$ comprennent les éléments suivants associés à chaque milieu :

$\begin{cases} c_{01}[k] = c(z_{deb1} + k \cdot \delta z_1, t), k = 1, \dots, N_1 + 1 \\ c_{02}[k] = c(z_{deb2} + k \cdot \delta z_2, t), k = 1, \dots, N_2 + 1 \\ c_{03}[k] = c(z_{deb3} + k \cdot \delta z_3, t), k = 1, \dots, N_3 + 1 \\ c_{04}[k] = c(z_{deb4} + k \cdot \delta z_4, t), k = 1, \dots, N_4 + 1 \end{cases}$	4.60
--	-------------

L'équation 4.55 pourra être écrite sous une forme matricielle en définissant une matrice F qui représente un opérateur avec des éléments qui sont les termes entre crochets de l'équation 4.55 :

$\mathbf{c}_0(t + \delta t) - \mathbf{c}_0(t) = \delta t \cdot \mathbf{F} \cdot \mathbf{c}_0(t)$	4.61
--	-------------

F est un opérateur linéaire de différences finies spatiales représenté sous forme matricielle. Il regroupe les discrétisations des équations strictement à l'intérieur comme aux bords des milieux comme suit :

$F = F_{conv} + F_{dif} + F_{int}$	4.62
------------------------------------	-------------

Où F_{conv} regroupe les discrétisations liées à la convection ; F_{dif} regroupe les discrétisations liées à la diffusion ; F_{int} regroupe les discrétisations liées aux interfaces et aux bords.

Notation : L'indice $[q, q]$ dénote l'indice de la position (ligne et colonne) de la matrice F . L'indice i indique un des quatre milieux physiques. Le signe d'équivalence ' \equiv ' précise la correspondance entre la position d'un élément dans la matrice F définie par $[q, q']$ et les coordonnées spatiales $[z(q), z(q')]$ considérées dans un milieu donné où $z(q)$ indique la position sur l'axe z du point d'indice q , et $z(q')$ la position sur l'axe z du point d'indice q' .

F_{conv} de dimension $[N_{total} \times N_{total}]$ est calculée de la manière suivante sur la ligne d'index q :

- Sur la même ligne, à droite de la diagonale principale

$f_{q,q+1} \equiv -\frac{u_i}{2\delta z_i}$	4.63
---	-------------

- Sur la même ligne, à gauche de la diagonale principale

$f_{q,q-1} \equiv \frac{u_i}{2\delta z_i}$	4.64
--	-------------

- Les autres éléments sont à zéro.

u_i correspond à la vitesse de propagation dans la direction z pour le compartiment i et δz_i est la distance entre deux points d'échantillonnage du même compartiment i .

F_{dif} de dimension $[N_{total} \times N_{total}]$ est calculée de la manière suivante en ayant :

- sur la diagonale principale :

$f_{q,q} = \frac{-2D_i}{(\delta z_i)^2}$	4.65
--	-------------

- Sur la même ligne, à droite de la diagonale principale

$f_{q,q+1} = \frac{D_i}{(\delta z_i)^2}$	4.66
--	-------------

- Sur la même ligne, à gauche de la diagonale principale

$f_{q,q-1} = \frac{D_i}{(\delta z_i)^2}$	4.67
--	-------------

- Les autres éléments sont à zéro.

D_i correspond au coefficient de diffusion du compartiment i et δz_i est la distance entre deux points d'échantillonnage du même compartiment i .

F_{int} , de dimensions $[N_{total} \times N_{total}]$ est obtenue en faisant la discrétisation comme précisé dans la section 4.2.4.4. La position des éléments non nulles de cette matrice est :

- la 1ère interface pour les paires d'éléments déterminés par les index suivants correspondant aux points situés en-dessous et en-dessus de l'interface :
 - ❖ *avant l'interface* $[(z_{deb1} + N_1 \cdot \delta z_1, z_{deb1} + N_1 \cdot \delta z_1), (z_{deb1} + N_1 \cdot \delta z_1, z_{deb2} + \delta z_2)]$
 - ❖ *après l'interface* $[(z_{deb2} + \delta z_2, z_{deb1} + N_1 \cdot \delta z_1), (z_{deb2} + \delta z_2, z_{deb2} + \delta z_2)]$
- la 2ème interface pour les paires d'éléments déterminés par les index suivants correspondant aux points situés en-dessous et en-dessus de l'interface :
 - ❖ *avant l'interface* $[(z_{deb2} + N_2 \cdot \delta z_2, z_{deb2} + N_2 \cdot \delta z_2), (z_{deb2} + N_2 \cdot \delta z_2, z_{deb3} + \delta z_3)]$
 - ❖ *après l'interface* $[(z_{deb3} + \delta z_3, z_{deb2} + N_2 \cdot \delta z_2), (z_{deb3} + \delta z_3, z_{deb3} + \delta z_3)]$
- la 3ème interface pour les paires d'éléments déterminés par les index suivants correspondant aux points situés en-dessous et en-dessus de l'interface :
 - ❖ *avant l'interface* $[(z_{deb3} + N_3 \cdot \delta z_3, z_{deb3} + N_3 \cdot \delta z_3), (z_{deb3} + N_3 \cdot \delta z_3, z_{deb4} + \delta z_4)]$
 - ❖ *après l'interface* : $[(z_{deb4} + \delta z_4, z_{deb3} + N_3 \cdot \delta z_3), (z_{deb4} + \delta z_4, z_{deb4} + \delta z_4)]$
- le bord supérieur pour les éléments $(z_{deb4} + (N_4 + 1) \cdot \delta z_4, z_{deb4} + N_4 \cdot \delta z_4), (z_{deb4} + (N_4 + 1) \cdot \delta z_4, z_{deb4} + (N_4 + 1) \cdot \delta z_4)$
- les autres éléments sont à zéro.

4.2.4.2 Discrétisation temporelle

Si $\tau = t$ le schéma correspond à une intégration d'Euler explicite dans le temps :

$c_0(z, t + \delta t) - c_0(z, t) = \delta t \cdot \mathbf{F} \cdot c_0(z, t) \leftrightarrow c_0(z, t + \delta t) = (\mathbf{I} + \delta t \cdot \mathbf{F}) \cdot c_0(z, t)$	4.68
--	-------------

Si $\tau = t + \delta t$ le schéma correspond à une intégration d'Euler implicite dans le temps :

$c_0(z, t + \delta t) - c_0(z, t) = \delta t \cdot \mathbf{F} \cdot c_0(z, t + \delta t) \leftrightarrow (\mathbf{I} - \delta t \cdot \mathbf{F}) \cdot c_0(z, t + \delta t) = c_0(z, t)$	4.69
---	-------------

Si $\tau = t + \frac{\delta t}{2}$ nous retrouvons l'esprit du schéma de Crank-Nicolson qui vise à avoir la même erreur d'approximation en temps qu'en espace en considérant des différences finies centrées. En pratique, ce schéma considère la somme pondérée des équations 4.68 et 4.69 avec des poids de pondération qui valent (1/2, 1/2). Une généralisation directe considère des poids $\alpha \in [0,1]$ et $1 - \alpha$ pour les équations 4.68 et 4.69, ainsi englobant les trois schémas précédents pour $\alpha \in \{0, \frac{1}{2}, 1\}$, respectivement.

4.2.4.3 Prise en compte des conditions aux bords dans le schéma de discrétisation

La discrétisation de l'équation 4.37 nous permettra de déterminer la concentration $C(z^{col} + \delta z, t)$ en fonction des concentrations connues. Ces concentrations seront ensuite substituées dans l'équation de transport pour le point z^{col} :

$\frac{C(z^{col} + \delta z, t) - C(z^{col} - \delta z, t)}{\delta z} = 0 \leftrightarrow C(z^{col} + \delta z, t) = C(z^{col} - \delta z, t)$	4.70
--	-------------

En intégrant l'égalité 4.70 dans l'équation 4.55, nous obtenons :

$\frac{C(z^{col}, t + \delta t) - C(z^{col}, t)}{\delta t} = \left[\frac{u_4 \delta z + 2D_4}{2(\delta z_4)^2} \right] C(z^{col} - \delta z, t) + \left[\frac{-u_4 \delta z - 2D_4}{2(\delta z_4)^2} \right] C(z^{col}, t)$	4.71
---	-------------

Les deux coefficients $\left[\frac{u_4 \delta z + 2D_4}{2(\delta z_4)^2} \right]$ et $\left[\frac{-u_4 \delta z - 2D_4}{2(\delta z_4)^2} \right]$ sont situés sur la dernière ligne de la matrice F_{int} .

4.2.4.4 Prise en compte des conditions aux interfaces dans le schéma de discrétisation

Nous considérons les 3 interfaces de notre système : sang/peau, peau/cellule de mesure et cellule de mesure/cellule de collecte.

Notation : les indices i – pour le milieu avant l'interface et j – pour le milieu situé après l'interface

Nous introduisons sur les points d'interface $z_{1|2}$, $z_{2|3}$ et $z_{3|4}$ les variables de concentration fictives respectives : $C_{1|2}$, $C_{2|3}$ et $C_{3|4}$. Ces dernières vont ensuite être éliminées du système par substitution.

Dans la figure suivante, nous illustrons la manière de discrétiser autour d'une interface qui sépare deux compartiments physiques :

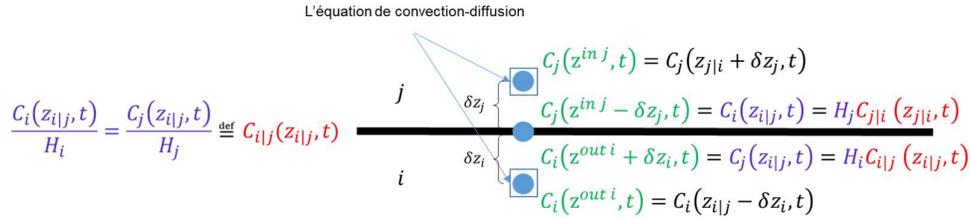


Figure 31. Les points et les concentrations considérés entre deux milieux i et j

$\begin{cases} r_{transpa\ i j} D_i \frac{C_i(z_{i j}, t) - C_i(z_{i j} - \delta z_i, t)}{\delta z_i} = D_j \frac{C_j(z_{i j} + \delta z_j, t) - C_j(z_{i j}, t)}{\delta z_j} \\ C_i(z_{i j}, t) = H_i C_{i j}(z_{i j}, t) \text{ et } C_j(z_{j i}, t) = H_j C_{j i}(z_{j i}, t) \end{cases}$	4.72
---	-------------

En remplaçant la concentration déterminée par la loi d'Henry ($C_i(z_{i|j}, t)$, $C_j(z_{j|i}, t)$) par rapport à celle de référence $C_{j|i}(z_{j|i}, t)$, nous obtenons :

$\begin{aligned} r_{transpa\ i j} \frac{D_i}{\delta z_i} H_i C_{i j}(z_{i j}, t) + \frac{D_j}{\delta z_j} H_j C_{i j}(z_{i j}, t) \\ = \frac{D_j}{\delta z_j} C_j(z_{i j} + \delta z_j, t) + r_{transpa\ i j} \frac{D_i}{\delta z_i} C_i(z_{i j} - \delta z_i, t) \end{aligned}$	4.73
--	-------------

Nous faisons la notation suivante :

$$\zeta_{ij} = \frac{1}{r_{transp\ i|j} H_i \frac{D_i}{\delta z_i} + H_j \frac{D_j}{\delta z_j}} \quad 4.74$$

L'équation 4.73 devient

$$C_{j|i}(z_{j|i}, t) = C_{i|j}(z_{i|j}, t) = \zeta_{ij} \left(\frac{D_j}{\delta z_j} C_j(z_{i|j} + \delta z_j, t) + r_{transp\ i|j} \frac{D_i}{\delta z_i} C_i(z_{i|j} - \delta z_i, t) \right) \quad 4.75$$

Avant l'interface – sortie du milieu i

Si nous nous plaçons au point d'abscisse $z^{out\ i}$ – dernier point de la grille de discrétisation dans le milieu i – $C_i(z^{out\ i}, t) = C_i(z_{i|j} - \delta z_i, t)$, la concentration au point suivant placé au point d'abscisse $z^{out\ i} + \delta z_i$ sur l'interface est égale à $C_i(z_{i|j}, t)$:

$$C_i(z^{out\ i} + \delta z_i, t) = C_i(z_{i|j}, t) = H_i C_{i|j}(z_{i|j}, t) = H_i \zeta_{ij} \left(\frac{D_j}{\delta z_j} C_j(z_{i|j} + \delta z_j, t) + r_{transp\ i|j} \frac{D_i}{\delta z_i} C_i(z_{i|j} - \delta z_i, t) \right) \quad 4.76$$

L'expression de la concentration $C(z^{out\ i} + \delta z_i, t)$ sera intégrée dans l'équation de convection-diffusion afin d'obtenir l'équation dynamique caractéristique du point $z^{out\ i}$.

$$\frac{C_i(z^{out\ i}, t + \delta t) - C_i(z^{out\ i}, t)}{\delta t} = \left[\frac{u_i \delta z_i + 2D_i}{2(\delta z_i)^2} \right] C_i(z^{out\ i} - \delta z_i, \tau) + \left[\frac{-2D_i}{(\delta z_i)} + r_{transp\ i|j} \lambda_{i|j} \frac{D_i}{\delta z_i} \right] C_i(z^{out\ i}, \tau) + \lambda_{i|j} \frac{D_j}{\delta z_j} C_j(z^{in\ j}, t) \quad 4.77$$

Où

$$\lambda_{i|j} = \frac{-u_i \delta z_i + 2D_i}{2(\delta z_i)^2} H_i \zeta_{ij} \quad 4.78$$

L'équation 4.77 permet d'intégrer les coefficients des variables de concentrations de la manière suivante :

Pour les paires d'indices suivants correspondant à chacune des interfaces: $[q, q - 1] \equiv [z_{deb1} + N_1 \cdot \delta z_1, z_{deb1} + (N_1 - 1) \cdot \delta z_1], [z_{deb2} + N_2 \cdot \delta z_2, z_{deb2} + (N_2 - 1) \cdot \delta z_2], [z_{deb3} + N_3 \cdot \delta z_3, z_{deb3} + (N_3 - 1) \cdot \delta z_3]$:

$$f_{q,q-1} = \frac{u_i \delta z_i + 2D_i}{2(\delta z_i)^2} \quad 4.79$$

Pour les paires d'indices suivants: $[q, q] \equiv [z_{deb1} + N_1 \cdot \delta z_1, z_{deb1} + N_1 \cdot \delta z_1], [z_{deb2} + N_2 \cdot \delta z_2, z_{deb2} + N_2 \cdot \delta z_2], [z_{deb3} + N_3 \cdot \delta z_3, z_{deb3} + N_3 \cdot \delta z_3]$

$f_{q,q} = \frac{-2D_i}{(\delta z_i)} + r_{transpa\ i j} \lambda_{i j} \frac{D_i}{\delta z_i}$	4.80
--	-------------

Pour les paires d'indices suivants : $[q, q + 2] \equiv [z_{deb1} + N_1 \cdot \delta z_1, z_{deb} + \delta z_2], [z_{deb2} + N_2 \cdot \delta z_2, z_{de} + \delta z_3], [z_{deb3} + N_3 \cdot \delta z_3, z_{deb4} + \delta z_4]$:

$f_{q,q+2} = \lambda_{i j} \frac{D_j}{\delta z_j}$	4.81
--	-------------

Après l'interface – entrée dans le milieu j

Si nous nous situons au point d'abscisse $z^{in\ j}$ – premier point de la grille de discrétisation dans le milieu j – $C_j(z^{in\ j}, t) = C_j(z_{j|i} + \delta z_j, t)$, la concentration au point d'abscisse $z^{in\ j} - \delta z_j$ est égale à $C_j(z_{j|i}, t)$:

$\begin{aligned} C_j(z^{in\ j} - \delta z_j, t) &= C_j(z_{j i}, t) = H_j C_{j i}(z_{j i}, t) \\ &= H_j \zeta_{i j} \left(\frac{D_j}{\delta z_j} C_j(z^{in\ j}, t) + r_{transpa\ i j} \frac{D_i}{\delta z_i} C_i(z^{out\ i}, t) \right) \end{aligned}$	4.82
--	-------------

L'expression de la concentration $C(z^{in\ j} - \delta z_j, t)$ sera intégrée dans l'équation de convection-diffusion afin d'obtenir l'équation dynamique caractéristique du point $z^{in\ j}$:

$\begin{aligned} \frac{C(z^{in\ j}, t + \delta t) - C(z^{in\ j}, t)}{\delta t} &= \lambda_{j i} \frac{D_i}{\delta z_i} r_{transpa\ i j} C_i(z^{out\ i}, t) + \left[\frac{-2D_j}{(\delta z_j)^2} + \lambda_{j i} \frac{D_j}{\delta z_j} \right] C_j(z^{in\ j}, \tau) \\ &+ \left[\frac{-u_j \delta z_j + 2D_j}{2(\delta z_j)^2} \right] C_j(z^{in\ j} + \delta z_j, \tau) \end{aligned}$	4.83
---	-------------

Où :

$\lambda_{j i} = \left[\frac{u_j \delta z_j + 2D_j}{2(\delta z_j)^2} \right] H_j \zeta_{i j}$	4.84
--	-------------

Pour les paires d'indices suivants : $[q, q - 2] \equiv [z_{deb2} + \delta z_2, z_{deb1} + N_1 \cdot \delta z_1], [z_{deb} + \delta z_3, z_{deb2} + N_2 \cdot \delta z_2], [z_{deb4} + \delta z_4, z_{deb3} + N_3 \cdot \delta z_3]$

$f_{q,q-2} = \lambda_{j i} \frac{D_i}{\delta z_i} r_{transpa\ i j}$	4.85
---	-------------

Pour les paires d'indices suivants : $[q, q] \equiv [z_{deb2} + \delta z_2, z_{deb2} + \delta z_2], [z_{deb3} + \delta z_3, z_{deb3} + \delta z_3], [z_{deb4} + \delta z_4, z_{deb4} + \delta z_4]$

$f_{q,q} = \frac{-2D_j}{(\delta z_j)^2} + \lambda_{j i} \frac{D_j}{\delta z_j}$	4.86
---	-------------

Pour les paires d'indices suivants : $[q, q + 1] \equiv [z_{deb2} + \delta z_2, z_{deb2} + 2 \cdot \delta z_2]$, $[z_{deb3} + \delta z_3, z_{deb3} + 2 \cdot \delta z_3]$, $[z_{deb4} + \delta z_4, z_{deb4} + 2 \cdot \delta z_4]$

$f_{q,q+1} = -\frac{u_i \delta z_i + 2D_i}{2(\delta z_i)^2}$	4.87
--	-------------

4.2.4.5 Discrétisation des termes source et puits:

Pour la discrétisation du terme puits, la manière de décrire le transport autour du point d'interface $z^{sang/peau}$ est détaillée sur la figure suivante :

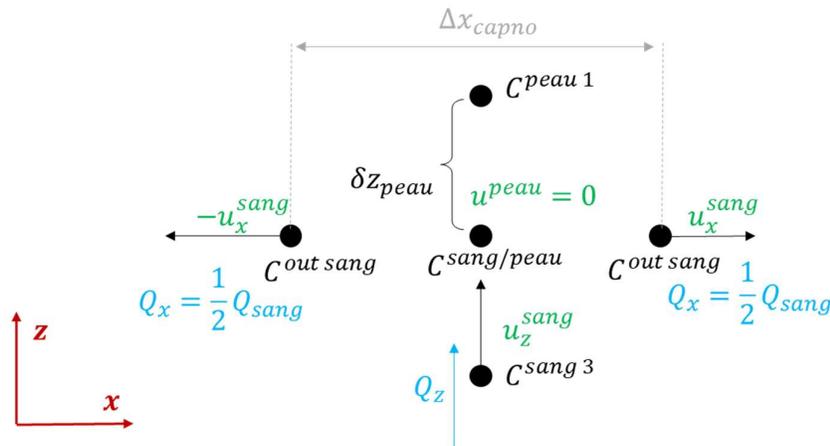


Figure 32 La localisation du puits dans la sortie du milieu sanguin

Pour déterminer l'expression correspondant au terme puits $R(z^{sang/peau}, t)$, nous discrétisons l'équation 4.47 :

$\frac{(u_x^{sang}) + u_x^{sang}}{\Delta x_{capno}} C^{out\ sang} + \frac{0 \cdot C^{peau1}(t + \tau) - u_z C^{sang\ 3}(t + \tau)}{\delta z^{sang}} = 0$	4.88
--	-------------

Nous en déduisons la relation suivante :

$\frac{2u_x^{sang}}{\Delta x_{capno}} C^{out\ sang} + \frac{-u_z^{sang} C^{sang\ 3}(t + \tau)}{\delta z^{sang}} = 0$	4.89
--	-------------

Soit encore :

$\frac{u_z^{sang} C^{sang\ 3}(t + \tau)}{\delta z^{sang}} = \frac{2u_x^{sang}}{\Delta x_{capno}} C^{out\ sang}$	4.90
---	-------------

Le puits dans la sortie du milieu sanguin est indiqué par le signe négatif dans la formule :

$R(z^{sang/peau}, t) = -u_z^{sang} \frac{C^{sang 3}(t)}{\delta z^{sang}}$	4.91
---	-------------

Avec :

$u_z^{sang} = \frac{Q^{sang}}{A_z^{out\ sang}}$	4.92
---	-------------

Où Q^{sang} est le débit sanguin et $A_z^{out\ sang}$ est la surface de la section en z du compartiment sang.

Pour la discrétisation du terme source, la manière de décrire le transport à l'interface entre la cellule de mesure et la cellule de collecte au point d'abscisse $z^{col 1}$ est détaillée sur la Figure 1 Figure 33 :

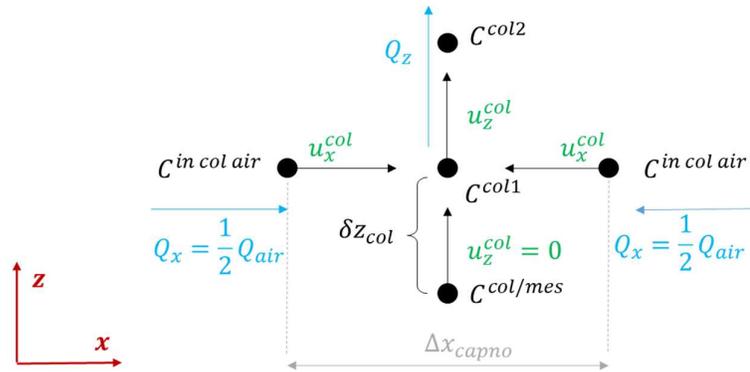


Figure 33 La localisation du terme source à l'entrée de la cellule de collecte

Pour déterminer l'expression correspondant au terme source $R(z^{col 1}, t)$, nous discrétisons l'équation 4.49 :

$\frac{-u_x^{col} - u_x^{col}}{\Delta x_{capno}} C^{in\ col\ air} + \frac{u_z^{col} C^{col 2}(t + \tau) - 0 \cdot C^{col/mes}(t + \tau)}{2\delta z^{col}} = 0$	4.93
--	-------------

Nous en déduisons l'expression suivante :

$-\frac{u_z^{col} C^{col 2}(t + \tau)}{2\delta z^{col}} + \frac{2u_x^{col}}{\Delta x_{capno}} C^{in\ col\ air} = 0$	4.94
---	-------------

Nous obtenons l'expression suivante pour $R(z^{col 1}, t)$:

$R(z^{col 1}, t) = \frac{2u_x^{col}}{\Delta x} C^{in\ col\ air}$	4.95
--	-------------

où

$u_x^{col} = \frac{Q^{air}}{2} \frac{1}{A_x^{in\ col}}$	4.96
---	-------------

Où Q^{air} est le débit d'air total et $A_x^{in\ col}$ est la surface d'entrée à gauche et à droite de la cellule de collecte. Ce terme source est pris en compte dans la matrice de commande G définie dans la section suivante 4.2.5.

4.2.5 Le processus direct de transport

Les données de concentration sont générées à l'aide d'un modèle de signal suivant la relation de récursivité :

$Ac_{k+1} = c_k + Gq_{k+1}$	4.97
-----------------------------	-------------

où A est la matrice de transition obtenue à partir de la discrétisation temporelle implicite

$A = I - F \cdot \delta t$	4.98
----------------------------	-------------

Et :

- c – le vecteur d'état de dimension N

$N = 1 + \left(\sum_{j=1}^i N_j \right) = N_{total} - 3$	4.99
---	-------------

N regroupe les points à l'intérieur strict des milieux (N_i) et le point au bord supérieur. N_{total} est défini dans l'équation 4.56.

$c(t) = [c_1^t(t), c_2^t(t), c_3^t(t), c_4^t(t)]^t$	4.100
---	--------------

Où les vecteurs c_1, c_2, c_3, c_4 comprennent les éléments suivants :

$\begin{cases} c_1(t) = c(z_{deb1} + k \cdot \delta z_1, t), k = 1, \dots, N_1 \\ c_2(k, t) = c(z_{deb2} + k \cdot \delta z_2, t), k = 1, \dots, N_2 \\ c_3(k, t) = c(z_{deb3} + k \cdot \delta z_3, t), k = 1, \dots, N_3 \\ c_4(k, t) = c(z_{deb4} + k \cdot \delta z_4, t), k = 1, \dots, N_4 + 1 \end{cases}$	4.101
---	--------------

- I – la matrice d'identité
- F – l'opérateur différentiel spatial
- $\delta t = 1s$ – le pas d'échantillonnage temporel
- G – la matrice d'entrée

$G = \begin{bmatrix} g_{z_0,1} & 0 \\ \dots & \dots \\ 0 & 0 \\ 0 & g_{z_{deb\ 4} + \delta z_4,2} \\ \dots & \dots \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$	4.102
--	--------------

Où $g_{z_0,1} = \frac{u_z^{sang}}{2\delta z^{sang}} + \frac{D^{sang}}{(\delta z^{sang})^2}$ et $g_{z_{deb\ 4} + \delta z_4,2} = \frac{2u_x^{col}}{\Delta x}$.

- q – le vecteur contenant les entrées exogènes dans le système

$q = \begin{bmatrix} C^{in\ Sang} \\ C^{in\ Col\ Air} \end{bmatrix}$	4.103
--	--------------

Une de ces entrées exogènes est la concentration initiale introduite dans le système dans la phase liquide. Celle-ci est utilisée pour exprimer une condition au bord inférieur de type Dirichlet et permet d'écrire la dynamique pour le premier point sur le maillage spatial considéré dans le milieu sanguin. Nous considérons des variations autour d'une concentration moyenne ($\mu = 1.099 \text{ mol/m}^3$) du CO_2 qui correspond à une pression de 40 mmHg pour définir respectivement les niveaux d'hypercapnie ou d'hypocapnie ($\mu \pm 0.27 \text{ mol/m}^3$).

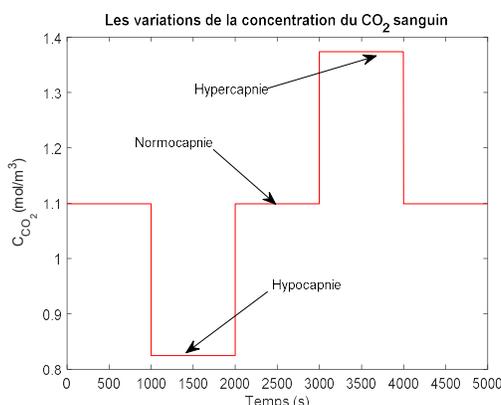


Figure 34. Les différents niveaux – d'une hypocapnie et d'une hypercapnie – de CO_2 sanguin autour de la moyenne – normocapnie

Une autre entrée exogène représente la concentration du CO_2 dans l'air ambiant. Dans nos simulations, nous supposons que la concentration du CO_2 ambiant est nulle.

Dans ce qui suit on va définir les paramètres spécifiques à chaque milieu considérés dans la modélisation du processus direct de transport.

4.2.5.1 Paramètres du milieu sanguin

Tableau 9. Les paramètres physiques caractéristiques du milieu sanguin

Variable	Symbole	Unité de mesure	Valeur
Longueur	Δx	cm	5
Largeur	Δy	cm	2
Hauteur	Δz^{sang}	cm	0.3

Coefficient de diffusion	D^{sang}	$cm^2 \cdot s^{-1}$	$2,2 \cdot 10^{-5}$
Vitesse moyenne (selon l'axe z)	u_z^{sang}	$cm \cdot s^{-1}$	$1,8 \cdot 10^{-4}$
Coefficient d'Henry	H^{sang}	<i>adim</i>	0,54
Débit sanguin	Q^{sang}	$ml \cdot s^{-1}$	$1,8 \cdot 10^{-3}$

Dans des autres références bibliographiques, la vitesse moyenne dans les capillaires est de $0.03 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ selon [3] ou $0.05 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ selon [60]. Dès lors, les débits sanguins dans les capillaires afférents aux valeurs rapportées pour la vitesse sont de $3 \cdot 10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1}$, soit $5 \cdot 10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1}$ pour une section de surface 10 cm^2 . La valeur que nous utilisons dans nos simulations pour le débit sanguin, celle de $1,8 \cdot 10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1}$, soit $0.11 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$, est celle utilisée par Chatterjee et al. dans leur article sur la surveillance du CO_2 transcutané [61].

4.2.5.2 Paramètres physiques de la peau

Tableau 10. Les paramètres physiques caractéristiques des tissus cutanés

Variable	Symbole	Unité de mesure	Valeur
Longueur	Δx	<i>cm</i>	5
Largeur	Δy	<i>cm</i>	2
Hauteur	Δz^{peau}	<i>cm</i>	$1,6 \cdot 10^{-3}$
Coefficient de diffusion	D^{peau}	$cm^2 \cdot s^{-1}$	10^{-7}
Vitesse moyenne (selon l'axe z)	u_z^{peau}	$cm \cdot s^{-1}$	0
Coefficient d'Henry	H^{peau}	<i>adim</i>	1.6

4.2.5.3 Paramètres du milieu ambiant (phase gazeuse)

Nous détaillons ici, les paramètres spécifiques au milieu ambiant et à la configuration qui correspond à la configuration : géométrie 1 du dispositif CAPNO2.

Tableau 11. Les paramètres physiques caractéristiques du milieu ambiant : cellule de mesure

Variable	Symbole	Unité de mesure	Valeur
Longueur	Δx	<i>cm</i>	5
Largeur	Δy	<i>cm</i>	2
Hauteur	Δz^{mes}	<i>cm</i>	0.25
Coefficient de diffusion	D^{air}	$cm^2 \cdot s^{-1}$	$18 \cdot 10^{-5}$
Vitesse moyenne (selon l'axe z)	u_z^{mes}	$cm \cdot s^{-1}$	0
Coefficient d'Henry	H^{air}	<i>adim</i>	1
Débit d'air	Q^{air}	$ml \cdot s^{-1}$	0

Tableau 12. Les paramètres physiques caractéristiques du milieu ambiant : cellule de collecte

Variable	Symbole	Unité de mesure	Valeur
Longueur	Δx	cm	5
Largeur	Δy	cm	2
Hauteur	Δz^{col}	cm	0.25
Coefficient de diffusion	D^{air}	$cm^2 \cdot s^{-1}$	$18 \cdot 10^{-5}$
Vitesse moyenne (selon l'axe z)	u_z^{col}	$cm \cdot s^{-1}$	0
Coefficient d'Henry	H^{air}	adim	1
Débit d'air	Q^{air}	$ml \cdot s^{-1}$	0.0016

Nous avons donné dans le Tableau 12 une valeur de $0.0016 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1}$, soit $0.1 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$. Dans la suite, nous étudions l'impact du débit d'air sur la mesure de CO_2 transcutané. C'est pour cela que nous ferons varier Q^{air} entre 0,01 et $10 \text{ ml}/\text{min}$.

4.2.5.4 Le mécanisme principal de transport et le nombre de Péclet

Nous souhaitons investiguer quelle est l'importance et l'effet des processus de la convection et de la diffusion dans la phase liquide – le milieu sanguin et dans la phase gazeuse – dans la colonne du dispositif.

Pour un milieu homogène, caractérisé par un coefficient de diffusion D et la vitesse moyenne u sur un segment de longueur Δz , le nombre de Péclet est défini suivant l'expression :

$P_e = \frac{u}{D} \Delta z$	4.104
------------------------------	--------------

Nous étudions la variation du nombre de Péclet par rapport à la variation du débit sanguin et du débit de l'air. Le débit d'air est fait varier dans l'intervalle $[10^{-2}, 10] \text{ ml}/\text{min}$. Afin d'étudier l'impact du phénomène de diffusion dans les milieux sanguin et gazeux, le nombre de Péclet sera calculé en considérant trois valeurs du coefficient de diffusion : un coefficient D_1 qui est 10^5 plus petit que D_2 (voir le Tableau 9 et le Tableau 12 pour la valeur du coefficient de diffusion dans le sang et l'air, respectivement), un coefficient D_1 qui est 10^5 plus grand que D_2 . Comme nous modélisons le transport dans une seule dimension, le paramètre lié à la vitesse est celui calculé dans la direction de l'axe z : u_z^{sang} et u_z^{col} .

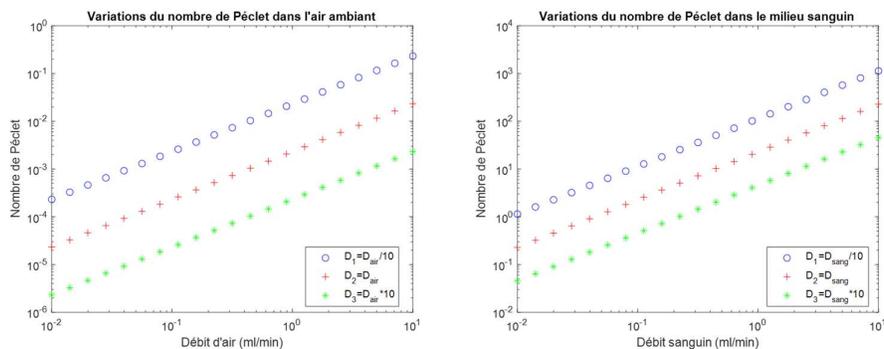


Figure 35. Les mécanismes de transport dans le milieu sanguin et dans l'air selon les valeurs du nombre de Péclet

En regardant les courbes (en rouge) pour les vrais coefficients de diffusion D^{sang} et D^{air} nous concluons que : pour le milieu sanguin $P_e > 1$ révèle que la convection est le principal mécanisme de transport, tandis que dans l'air ambiant, $P_e \ll 1$ et la diffusion domine la convection.

Le processus de convection au sein de la phase liquide est dû au flux sanguin qui transporte les molécules de CO_2 à travers la zone d'échange. Il est caractérisé par la vitesse u_{sang} et il prime sur le phénomène de diffusion de molécules du CO_2 d'autant plus que le coefficient de diffusion est petit. Dans la phase gazeuse, la convection est produite par une ventilation mécanique afin d'éviter l'accumulation du CO_2 à la surface de la peau, mais elle est négligeable devant la rapidité avec laquelle la diffusion se produit. Un coefficient de diffusion encore plus important augmente le mouvement des molécules du CO_2 et accélère leur diffusion.

4.2.6 Résultats obtenus pour le problème direct

Nous montrons ici les résultats obtenus pour la simulation du problème direct de transport. Pour modéliser la désorption du CO_2 pour les quatre étages (3 milieux, le 3^{ème} comportant deux cellules du dispositif), nous avons utilisé un nombre minimal de points de discrétisation – 13 points pour lesquels les courbes obtenues sont présentées sur la Figure 36 gauche. Nous avons regardé l'impact d'un plus grand nombre de points utilisé pour la discrétisation – 30 points et nous avons tracé les courbes dans la Figure 36 droit. Nous avons considéré 20 points pour la discrétisation du milieu de tissus cutanés, de la même manière que Amarah et al. [49] ont rapporté une modélisation de la couche cornée en utilisant un modèle en cascade, compte tenu du nombre de couches de corneocytes présentes à ce niveau de l'épiderme (rapporté dans la littérature, a se situe entre 15 et 25 couches de corneocytes). Les niveaux de concentration enregistrées dans la cellule de mesure et celle de collecte sont du même ordre de grandeur, ce qui nous fait opter pour un minimum de points en vue de la génération de signaux synthétiques. Ces résultats ont été obtenus en considérant les conditions aux bords et aux interfaces décrites dans la sous-section précédente. Pour différentes conditions, comme une condition de Robin au bord inférieur ou une conservation de flux total aux interfaces, les niveaux de concentrations du CO_2 simulés dans la cellule de collecte peuvent être distincts et influençables par le nombre de points choisi pour la discrétisation [62],[63].

Comme montré sur l'analyse effectuée sur le nombre de Péclet, au-delà du nombre de points considérés pour l'échantillonnage, un impact plus significatif sur le niveau de concentration et les performances étudiés en termes de temps de montée et de temps de retard (enregistrés dans la cellule de collecte) est due à l'absence ou à la présence du phénomène de diffusion dans le milieu sanguin et dans la colonne du dispositif. Nous présenterons les courbes obtenues pour différentes valeurs du coefficient de diffusion D^{sang} , $D^{sang}/10$, $D^{sang} * 10$ et D^{air} , $D^{air}/10$, $D^{air} * 10$ dans la Figure 37 et Figure 38 respectivement.

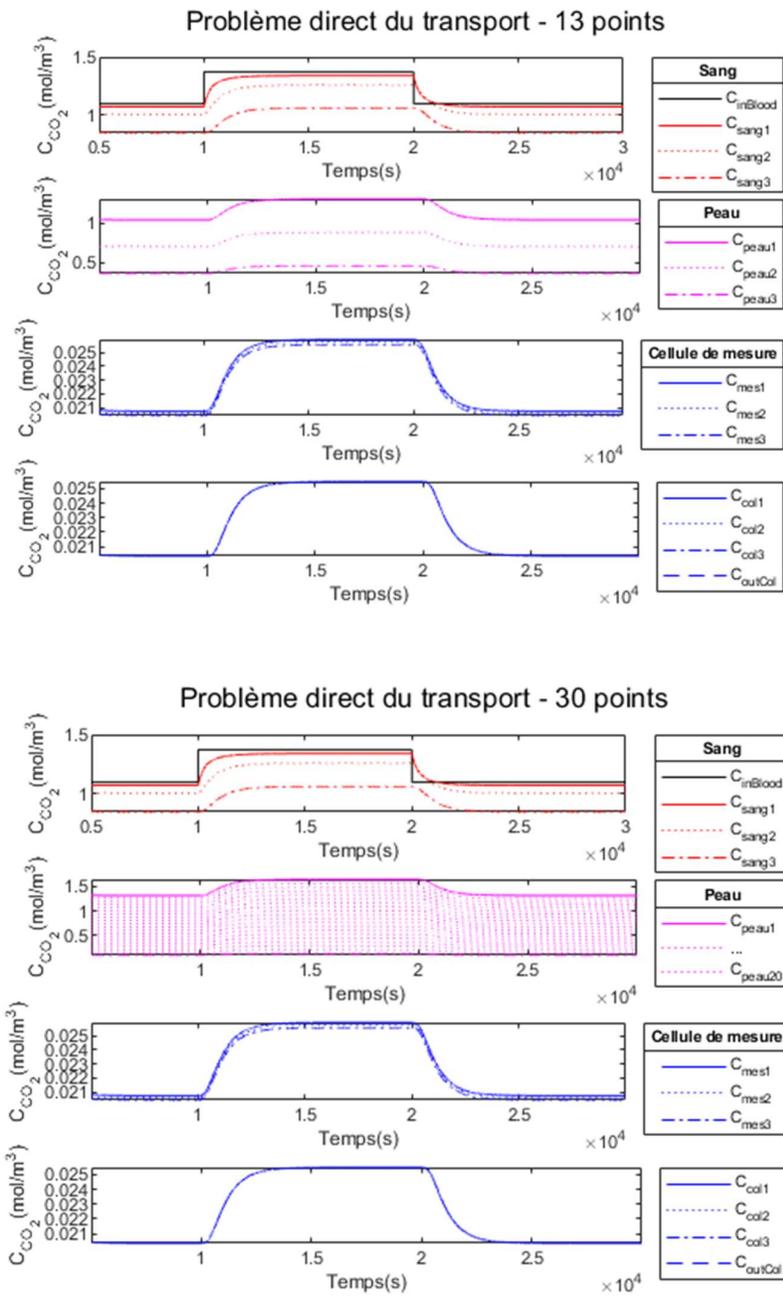


Figure 36. Simulation du problème direct pour un nombre différent de points d'échantillonnage sur le maillage spatial

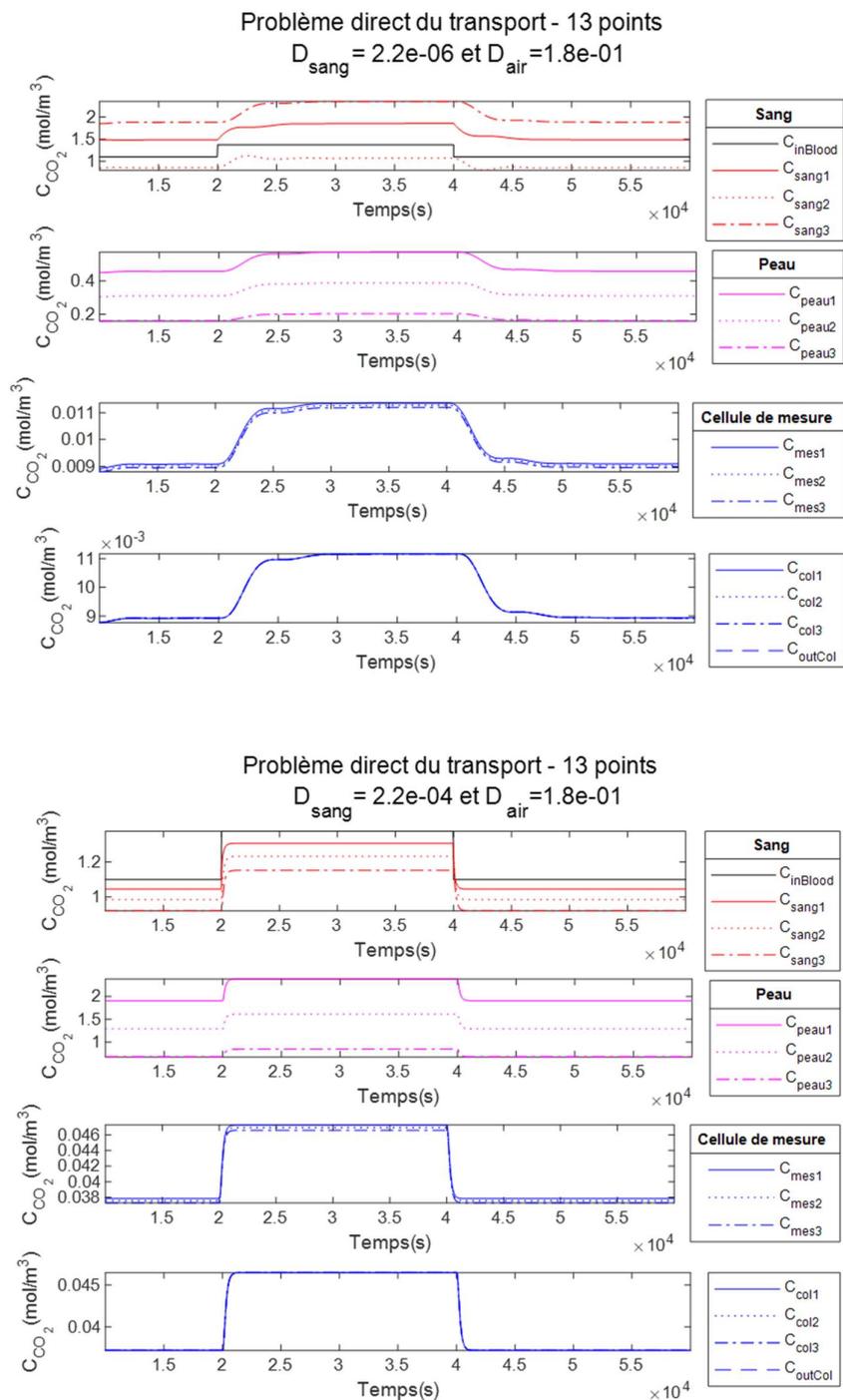


Figure 37. L'influence d'un coefficient de diffusion D^{sang} plus petit (en haut) et plus grand (en bas) sur la valeur de la concentration du CO_2 mesurée par le dispositif

Méthodes numériques pour un dispositif de suivi autonome personnalisé des gaz transcutanés

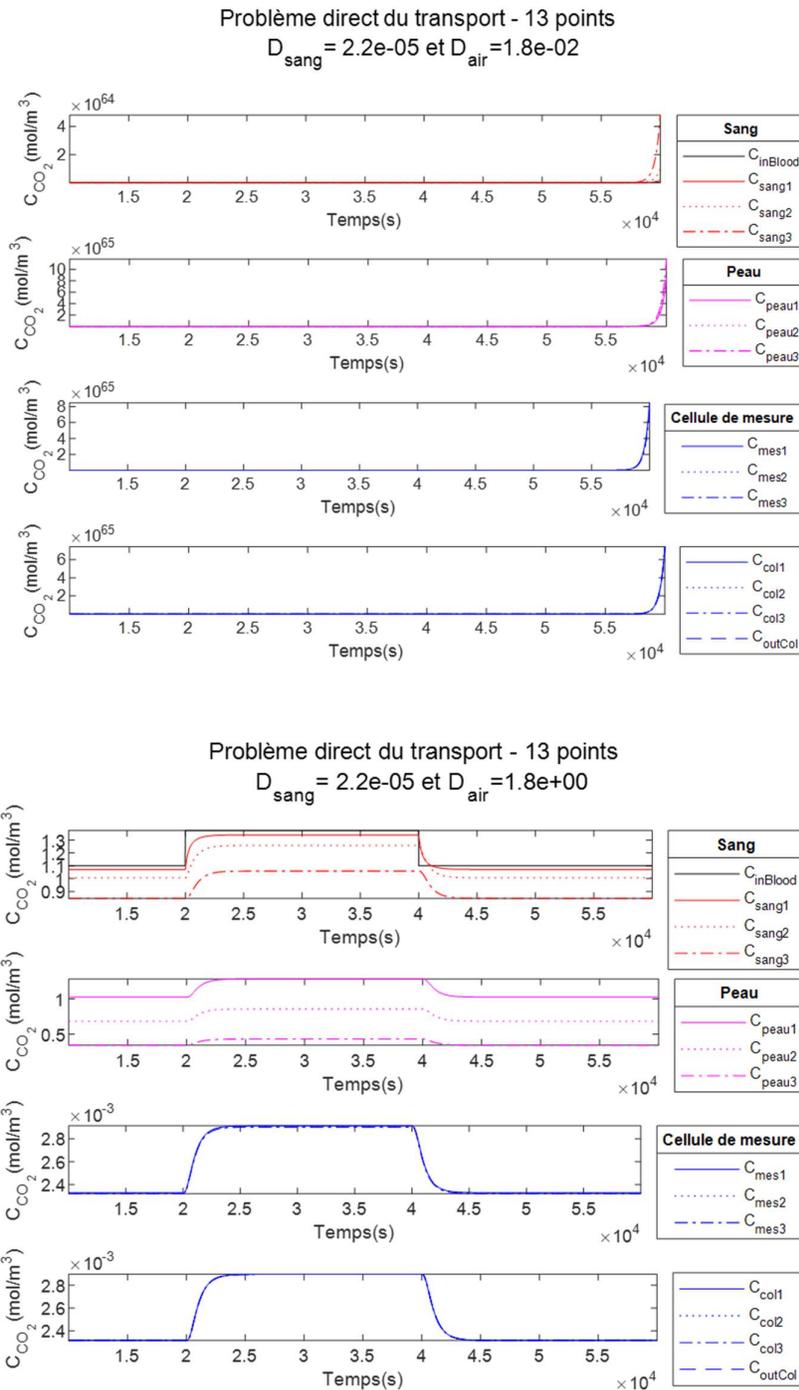


Figure 38. L'influence d'un coefficient de diffusion D^{tir} plus petit (en haut) et plus grand (en bas) sur la valeur de la concentration du CO_2 mesurée par le dispositif

Nous constatons en regardant les figures illustrées en haut dans la Figure 37 et Figure 38, pour une coefficient de diffusion plus petit, une diffusion plus lente de molécules du CO₂ soit dans le sang, soit dans la colonne du dispositif. Comme le coefficient de diffusion est inversement proportionnel avec le poids moléculaire du CO₂ (loi de Graham), un coefficient plus élevé implique un poids moléculaire plus petit. En ayant un poids plus petit, le mouvement brownien des molécules est accéléré et donc la diffusion dans un milieu donné est plus rapide.

Nous présenterons dans le tableau suivant, deux paramètres de performances : le temps de montée et le temps de retard pour différentes paires de coefficients de diffusion. Le temps de montée est calculé pour le signal en sortie de la cellule de collecte, et le temps de retard est calculé entre la concentration correspondant au premier et dernier point d'échantillonnage spatial.

Tableau 13. Les performances (temps de montée et temps de retard) pour différents coefficients de diffusion analysés pour le milieu sanguin et pour l'air ambiant

Variation du coefficient de diffusion	Temps de montée	Temps de retard
D^{sang}, D^{air}	1783 s	907 s
$D^{sang} / 10, D^{air}$	- s	2071 s
$D^{sang} * 10, D^{air}$	466 s	238 s
$D^{sang}, D^{air} / 10$	- s	- s
$D^{sang}, D^{air} * 10$	1760 s	819 s

En regardant le Nous présenterons dans le tableau suivant, deux paramètres de performances : le temps de montée et le temps de retard pour différentes paires de coefficients de diffusion. Le temps de montée est calculé pour le signal en sortie de la cellule de collecte, et le temps de retard est calculé entre la concentration correspondant au premier et dernier point d'échantillonnage spatial.

Tableau 13, nous constatons l'importance de prendre en compte le phénomène de diffusion dans le milieu sanguin et dans l'air ambiant. Ceci réduit le temps de montée et également le temps de retard associé au problème direct de transport.

Pour simuler les données, l'équation d'évolution 4.97 permettant de calculer la concentration mesuré C_{mes3} ne contient pas de terme de bruit. Un bruit blanc gaussien lié à la mesure est rajouté ensuite sur le signal de sortie. Ce signal bruité sera utilisé comme la quantité observable pour l'inversion du modèle de transport. Nous devons toutefois nous assurer qu'en ajoutant la réalisation d'une variable aléatoire au signal C_{mes3} , la concentration restera positive. Ceci est fait par un seuillage à zéro. Dans la figure suivante nous illustrons les observations obtenues pour deux valeurs distinctes de niveau de bruit rajouté :

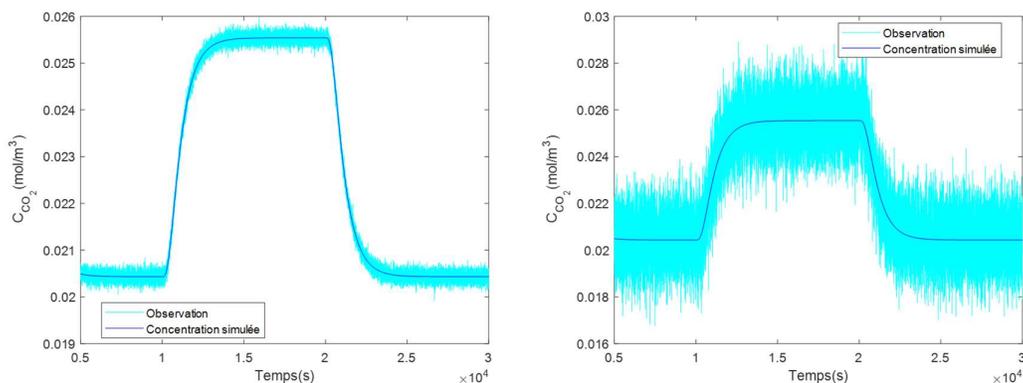


Figure 39. Les observations bruitées à la sortie de la cellule de mesure obtenues pour différentes variances du bruit gaussien

Les signaux sont montrés sur la Figure 39 pour un bruit d'observation avec une variance de $10^{-8}(\text{mol}/\text{m}^3)^2$ – figure à gauche et de $10^{-6}(\text{mol}/\text{m}^3)^2$ – figure à droite. Pour nous rapprocher plus des signaux réels fournis par notre dispositif, nous allons traiter l'observation plus bruitée comme entrée dans notre modèle inverse du transport.

4.2.6.1 L'impact du débit d'air sur le niveau de concentration mesuré

Un autre paramètre important dans la simulation et l'inversion du modèle est le débit d'air nécessaire pour la convection forcée à la surface de la peau. Celui-ci contribue à la diminution du temps de réponse du système mais en contrepartie dilue la concentration absolue dans la cellule de collecte et donc le niveau du signal. Pour cette raison, nous considérons un RSB constant en sortie de la cellule de mesure. L'écart type du bruit (σ_{bruit}) nous ajouterons sur le signal de concentration, nous le calculons avec la formule suivante :

$\sigma_{\text{bruit}}^2 = E_{\text{signal}} \cdot 10^{-\frac{RSB}{10}}$	4.105
--	--------------

Où E_{signal} est l'énergie totale du signal de concentration C_{mes} :

$E_{\text{signal}} = \sum_{k=-\infty}^{\infty} x[n] ^2$	4.106
--	--------------

Les variations de l'énergie du signal et de la variance du bruit obtenues pour une valeur de $RSB = 30$ sont illustrées dans la Figure 40. Nous laissons varier le débit d'air entre $[10^{-2}, 10^1] \text{ ml}/\text{min}$. Sur cette intervalle, nous allons analyser 51 valeurs différentes pour le débit d'air entrant.

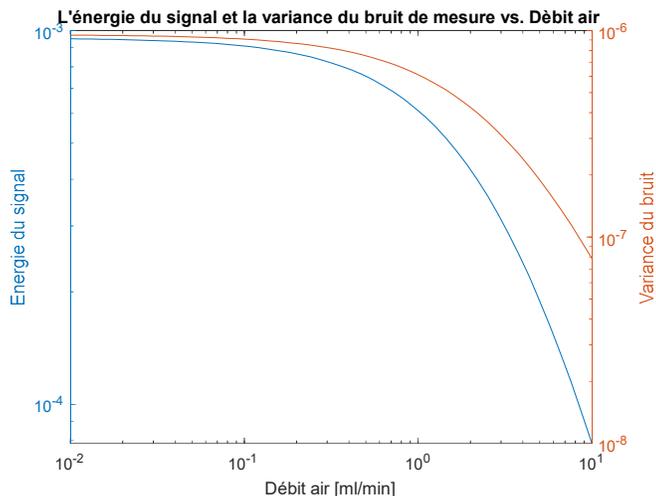


Figure 40. Evolution de l'énergie du signal simulé C_{mes3} (axe gauche et courbe en bleu) et de la variance du bruit d'observation (axe droit et courbe en rouge) en fonction du débit d'air

Afin de garantir la stabilité du système, un débit d'air minimal d'une valeur de 10^{-31} ml/min s'avère nécessaire. Nous analysons le temps de montée et le retard induit dans le problème direct du transport pour le même intervalle $[10^{-2}, 10^1] \text{ ml/min}$ pour lequel nous évaluerons 51 valeurs du débit d'air.

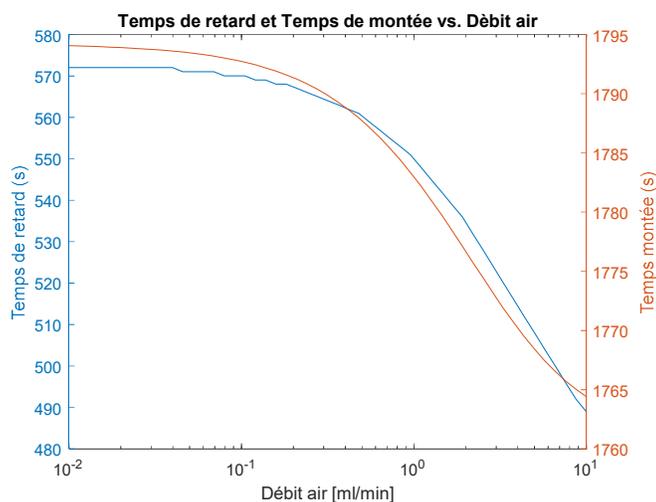


Figure 41. Evolution du temps de retard (axe gauche et courbe en bleu) et du temps de montée (axe droit et courbe en rouge) en fonction du débit d'air

Les résultats sont montrés sur la Figure 41 pour un niveau de bruit avec une variance de $10^{-6}(\text{mol}/\text{m}^3)^2$ sur le dernier signal simulé dans la cellule de collecte. Pour chaque valeur considérée de débit d'air, nous évaluons le temps de retard et le temps de montée moyen en utilisant la même réalisation du bruit d'observation. Nous observons que le temps de retard ainsi que le temps de montée ont une tendance à la baisse quand le débit d'air augmente.

4.3 Résumé

Etat de l'art

Le phénomène de diffusion – le mécanisme principal qui décrit le transport transdermique

Le phénomène de convection – le mécanisme principal qui décrit le transport des molécules dans la circulation systémique

Nous proposons

...à construire un système de transport du CO₂ depuis le sang vers la colonne du dispositif basé sur des équations de convection et diffusion de manière à coupler la convection et la diffusion dans le milieu sanguin et à l'intérieur de la colonne du dispositif.

Nos résultats

La prise en compte du phénomène de diffusion dans le sang et dans la colonne du dispositif permet également d'améliorer le temps de montée dans la cellule de collecte et le temps de retard associé au transport direct. Un autre facteur important qui impacte ces deux paramètres est le débit d'air rentrant dans la cellule de collecte : un débit d'air plus important augmente les performances, mais il dilue la concentration du CO₂ émané par la peau. Pour un bon compromis, nous choisissons à travailler avec un débit d'air de 1 ml/min.

5 Problème inverse du modèle de transport

C'est pour cette raison que nous proposons d'étudier une modélisation probabiliste et de mettre en œuvre des techniques de filtrage adaptatif.

Au chapitre précédent, nous avons établi un modèle direct du transport du gaz carbonique décrivant successivement tous les phénomènes physiques intervenant, à savoir la convection et la diffusion dans le sang, la désorption du sang vers la peau, la diffusion à travers la peau et la désorption vers l'air de la colonne du dispositif, et la convection et la diffusion dans la colonne du dispositif. Dans ce modèle, nous nous sommes placés dans un cadre déterministe. Nous avons construit un modèle pour le cas particulier où le vecteur d'observation \mathbf{y} est une fonction déterministe du vecteur contenant les variables de concentration \mathbf{c} et les paramètres physiques \mathbf{p} du modèle. Cette relation est exprimée de la manière suivante :

$\mathbf{y} = \varphi(\mathbf{c}, \mathbf{p})$	5.1
--	------------

Cependant, à la surface de la peau il y a des fluctuations dues à la température, à l'air ambiant, à la sueur, ou à l'humidité qui sont toutes sources d'erreur concernant le signal mesuré au niveau du capteur de mesure. Le capteur lui-même introduit du bruit sur les données recueillies. C'est pour cette raison que nous proposons de construire une modélisation probabiliste et d'étudier des techniques de filtrage adaptatif. Dans ce contexte l'observation \mathbf{y} sera exprimée en fonction du modèle $\varphi(\mathbf{c}, \mathbf{p})$ et d'une quantité de bruit, \mathbf{v} :

$\mathbf{y} = \varphi(\mathbf{c}, \mathbf{p}) + \mathbf{v}$	5.2
---	------------

Nous définissons l'application $\psi = \varphi^{-1}$ qui définit l'estimateur $\hat{\mathbf{c}}$ de la concentration \mathbf{c} :

$\hat{\mathbf{c}} = \psi(\mathbf{y})$	5.3
---------------------------------------	------------

Les relations 5.2 et 5.3 reposent sur les deux hypothèses que nous formulons :

- i. Le bruit sur les données mesurées correspond à un bruit additif en sortie ;
- ii. Le modèle est supposé inversible.

Pour évaluer l'estimateur, nous allons considérer le erreur quadratique moyenne entre l'estimateur $\psi(\mathbf{y})$ et sa valeur réelle définie par \mathbf{c} :

$eqm = E([\psi(\mathbf{y}) - \mathbf{c}]^t [\psi(\mathbf{y}) - \mathbf{c}])$	5.4
--	------------

5.1 Le filtre de Kalman discret

Le filtrage de Kalman repose sur deux concepts : la fusion d'estimateurs de variables non corrélées et les estimateurs linéaires non biaisés optimaux (« best linear unbiased estimators », BLUE) pour les variables corrélées. En combinant ces deux concepts ressort l'idée qui est à la base du développement de l'algorithme proposé par Kalman pour calculer des estimateurs linéaires optimaux [64]. Une autre approche possible pour présenter ce type de filtrage est celle qui s'appuie sur l'inférence bayésienne.

Dans ce chapitre, nous donnons les principales idées sur lesquelles se fonde le filtrage de Kalman et la recherche des estimateurs linéaires optimaux, et la motivation qui nous a amené à choisir cette approche.

Nos objectifs sont :

- d'inférer récursivement la concentration sanguine du CO₂, i.e., au fur et à mesure que des mesures de concentration en CO₂ dans la phase gazeuse nous seront accessibles
- de rendre stable et adaptatif le problème inverse
- de pouvoir réaliser ce traitement de manière embarquée sur le microcontrôleur du dispositif, avec des capacités mémoire et des capacités de calcul limitées.

5.1.1 Le modèle d'espace-état

L'algorithme de Kalman nous permet d'estimer de manière linéaire une variable d'intérêt en cherchant à minimiser l'erreur quadratique moyenne entre la valeur réelle et la valeur estimée. Il repose sur la formulation d'un modèle d'espace-état en associant:

- une équation d'évolution des états qui regroupe les équations dynamiques du système. On suppose que le système est Markovien, i.e., il décrit l'état du système à l'instant k en fonction de l'état précédent à $k - 1$ et des entrées exogènes connues appliquées au système.

$\mathbf{c}[k + 1] = \mathbf{F}\mathbf{c}[k] + \mathbf{G}\mathbf{q}[k + 1] + \mathbf{w}[k + 1]$	5.5
---	------------

A travers la matrice \mathbf{F} nous définissons l'équation de récurrence décrivant l'évolution de l'état \mathbf{c} , et à travers la matrice \mathbf{G} nous décrivons l'influence des entrées exogène \mathbf{q} sur l'évolution de l'état. Le vecteur \mathbf{w} décrit le bruit de modèle sur l'équation d'évolution de l'état.

- une équation d'observation qui exprime le lien entre les mesures et les états.

$\mathbf{y}(k) = \mathbf{H}\mathbf{c}(k) + \mathbf{v}(k)$	5.6
---	------------

A travers la matrice d'observation \mathbf{H} , nous définissons l'observable du vecteur d'état \mathbf{c} . Dans le cas spécifique de notre problème, nous ne disposons que d'une observable pour le vecteur d'état, tous les autres variables de concentrations étant cachées. Le vecteur \mathbf{v} décrit le bruit d'observation.

5.1.1.1 Les bruits du système

Nous supposons que les bruits du système d'équation sont des bruits gaussiens. Nous noterons :

- σ_w^2 la variance du bruit du modèle décrivant les erreurs liées au modèle commune à chaque composante k du vecteur d'état \mathbf{w} : $w[k] \sim \mathcal{N}(0, \sigma_w^2)$, et $\mathbf{Q}_{j,n}$ la matrice de variance-covariance entre les vecteurs d'état \mathbf{w}_j et \mathbf{w}_n associés aux instants j et n :

$\mathbb{E}[\mathbf{w}_j \mathbf{w}_n^T] = \begin{cases} \mathbf{Q}_{j,n}, & j = n \\ \mathbf{0}, & j \neq n \end{cases}$	5.7
---	------------

- σ_v^2 la variance sur le bruit d'observation décrivant le bruit sur les valeurs fournies par le capteur commune à chaque composante k du vecteur d'observation : $v[k] \sim \mathcal{N}(0, \sigma_v^2)$ et $\mathbf{R}_{j,n}$ la matrice de variance-covariance entre les vecteurs d'observation \mathbf{v}_j et \mathbf{v}_n associés aux instants j et n :

$\mathbb{E}[v_j v_n^T] = \begin{cases} R_{j,n}, & j = n \\ \mathbf{0}, & j \neq n \end{cases}$	5.8
--	------------

Nous supposons que les bruits $w_j[k]$ et $v_n[k']$ sont blancs, centrés et mutuellement indépendants.

$\forall j, n, k, k' : \mathbb{E}[w_j[k] v_n[k']] = 0$	5.9
--	------------

Les matrices de covariance représentent une mesure de la confiance soit dans la mesure, soit dans le modèle décrivant le système. Une covariance plus petite correspond à une plus grande confiance.

La confiance dans l'estimateur est caractérisée par le risque quadratique et l'erreur quadratique moyenne *eqm* comme exprimée dans l'équation 5.4.

Tous les paramètres et les variables utilisés dans le présent chapitre sont nommés et leur dimension est spécifiée dans le Tableau 14.

Tableau 14. Paramètres de l'algorithme de Kalman

Abréviation	Variable	Élément de l'ensemble
<i>N</i>	La dimension du vecteur d'état	—
<i>N'</i>	La dimension du vecteur d'état augmenté	—
<i>M</i>	La dimension du vecteur d'observation	—
<i>M'</i>	La dimension du vecteur d'observation augmenté	—
<i>X</i>	La dimension du vecteur de commande	—
<i>c</i>	Le vecteur d'état	$\mathbb{R}^{N \times 1}$
\tilde{c}	Le vecteur d'état augmenté	$\mathbb{R}^{N' \times 1}$
<i>q</i>	Le vecteur de commande	$\mathbb{R}^{X \times 1}$
<i>y</i>	Le vecteur d'observation	$\mathbb{R}^{M \times 1}$
\tilde{y}	Le vecteur d'observation augmenté	$\mathbb{R}^{M' \times 1}$
<i>G</i>	La matrice de commande	$\mathbb{R}^{N \times X}$
<i>H</i>	La matrice d'observation	$\mathbb{R}^{M \times N}$
\tilde{H}	La matrice d'observation augmentée	$\mathbb{R}^{M' \times N'}$
<i>w</i>	Le vecteur du bruit de modélisation	$\mathbb{R}^{N \times 1}$
\tilde{w}	Le vecteur augmenté du bruit de modélisation	$\mathbb{R}^{N' \times 1}$
<i>v</i>	Le bruit d'observation	$\mathbb{R}^{M \times 1}$
<i>Q</i>	La matrice de covariance du bruit du système	$\mathbb{R}^{N \times N}$
\tilde{Q}	La matrice de covariance du bruit du système augmenté	$\mathbb{R}^{N' \times N'}$

R	La matrice de covariance du bruit d'observation	$\mathbb{R}^{M \times M}$
K	La matrice du gain du filtre de Kalman	$\mathbb{R}^{N \times M}$
F	L'opérateur différentiel spatial qui regroupe les discrétisations des équations strictement à l'intérieur comme aux bords des milieux.	$\mathbb{R}^{N \times N}$
\tilde{F}	L'opérateur différentiel spatial (augmenté)	$\mathbb{R}^{N' \times N'}$

Selon les équations 5.5 et 5.6, la solution de ce système d'équations est calculée de manière récursive, à partir de l'état estimé précédemment et de la nouvelle mesure enregistrée. Ceci répond à un de nos objectifs pour réaliser une meilleure utilisation de la mémoire de stockage car le calcul ne prend en compte que l'état précédent et la mesure actuelle et non pas toutes les dernières mesures. D'un point de vue mémoire, nous n'avons besoin de stocker que l'estimation faite à l'instant précédent.

Dans notre cas, hormis l'observation, toutes les concentrations considérées soit dans la colonne du dispositif, soit dans les tissus cutanés, soit dans le sang représentent des variables cachées du système. Cet outil permet l'estimation de ces états cachés du système linéaire ici considérée dans un environnement gaussien. Ceci nécessite les connaissances de caractéristiques statistiques d'ordre 1 et 2 des signaux (moyenne et covariance).

5.1.2 Résolution/Estimation des états par l'algorithme de Kalman

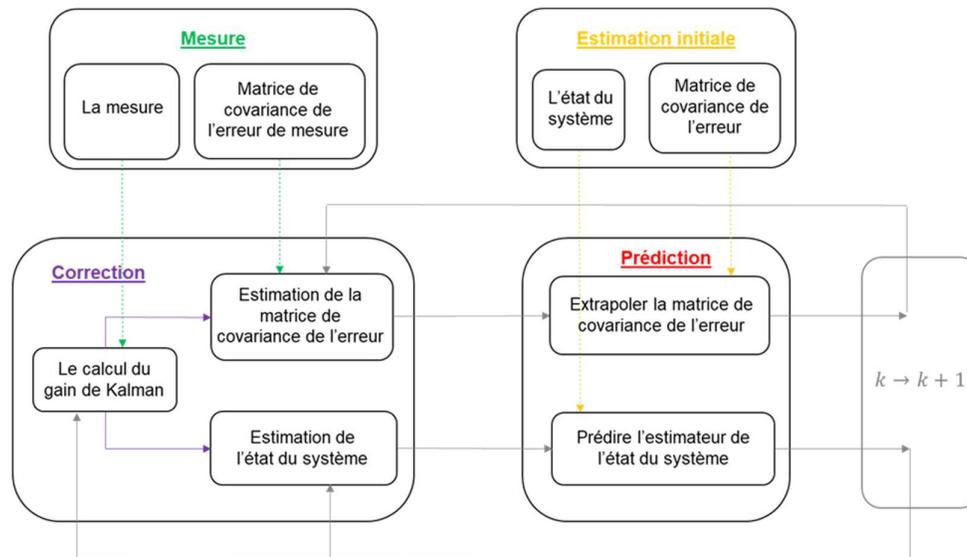


Figure 42. Le diagramme block du filtre de Kalman [65]

Notations :

- $c_{k,k-1}$ est le vecteur d'état à l'instant k prédit à l'instant $k - 1$ précédent

- $\mathbf{c}_{k,k}$ est le vecteur d'état à l'instant k calculé à l'instant k
- $\mathbf{c}_{k+1,k}$ est le vecteur d'état à l'instant $k + 1$ prédit à l'instant k
- $\mathbf{P}_{k,k-1}$ est la matrice de covariance de l'erreur à l'instant k prédite à l'instant $k - 1$ précédent
- $\mathbf{P}_{k,k}$ est la matrice de covariance de l'erreur à l'instant k calculée à l'instant k
- $\mathbf{P}_{k+1,k}$ est la matrice de covariance de l'erreur à l'instant $k + 1$ prédite à l'instant k
- \mathbf{K}_k est le gain de Kalman calculé à l'instant k
- \mathbf{y}_k est la nouvelle mesure observée à l'instant k

Le problème à résoudre se résume à obtenir des relations récurrentes pour l'estimation du vecteur d'état $\mathbf{c}_{k,k}$ en fonction du vecteur d'état précédent $\mathbf{c}_{k-1,k-1}$ et de la nouvelle observation \mathbf{y}_k . Deux étapes sont nécessaires pour résoudre ce problème :

1. L'étape de correction et de mise à jour du vecteur d'état et de la matrice de covariance à partir des équations d'observation et du vecteur d'état et de la matrice de covariance estimés à l'étape de prédiction précédente.
2. L'étape de prédiction du vecteur d'état et de la matrice de covariance à l'instant suivant à partir du vecteur d'état et de la matrice de covariance à l'instant précédent.

On suppose connu l'état du système $\mathbf{c}_{0,0}$ à l'instant $k = 0$ et la matrice désignant la covariance de l'erreur $\mathbf{P}_{0,0}$.

1. Correction

Nous connaissons le vecteur d'état à l'instant k prédit à l'instant $k - 1$ $\mathbf{c}_{k,k-1}$ et la matrice de covariance de l'erreur à l'instant k prédite à l'instant $k - 1$ $\mathbf{P}_{k,k-1}$ et nous observons \mathbf{y}_k .

Nous voulons estimer : $\mathbf{c}_{k,k}$, $\mathbf{P}_{k,k}$

Le gain de Kalman \mathbf{K}_k est déterminé avec la formule suivante où $\mathbf{P}_{k,k-1}$ est calculée dans l'équation 5.14 :

$\mathbf{K}_k = \mathbf{P}_{k,k-1} \mathbf{H}^T (\mathbf{H} \mathbf{P}_{k,k-1} \mathbf{H}^T + \mathbf{R}_k)^{-1}$	5.10
---	-------------

Le gain de Kalman exprime les poids (la confiance) donnés à la nouvelle mesure bruitée \mathbf{y}_k ou à l'estimée de l'état $\mathbf{c}_{k,k-1}$ qui est aussi soumise aux différentes perturbations externes. L'estimation de l'état actuel (estimateur d'état *a posteriori*) du système se fait en prenant une combinaison linéaire entre l'estimation réalisée à l'instant antérieur $k - 1$ (estimateur d'état *a priori*) et la nouvelle donnée enregistrée. Le gain de Kalman intervient pour corriger l'estimation effectuée à l'instant $k - 1$ pour l'instant actuel k en fonction de la nouvelle mesure enregistrée \mathbf{y}_k

$\mathbf{c}_{k,k} = \mathbf{c}_{k,k-1} + \mathbf{K}_k (\mathbf{y}_k - \mathbf{H} \mathbf{c}_{k,k-1})$	5.11
---	-------------

La différence entre la mesure actuelle \mathbf{y}_k et la mesure estimée $\mathbf{H} \mathbf{c}_{k,k-1}$ à partir de l'estimation précédente de l'état définit l'erreur de prédiction ($\mathbf{y}_k - \mathbf{H} \mathbf{c}$) qui évalue la quantité de nouvelle information amenée par la mesure actuelle. L'estimation de la matrice de covariance de l'erreur d'estimation se fait suivant la formule suivante :

$\mathbf{P}_{k,k} = (\mathbf{I} - \mathbf{K}_k \mathbf{H}) \mathbf{P}_{k,k-1} (\mathbf{I} - \mathbf{K}_k \mathbf{H})^T + \mathbf{K}_k \mathbf{R}_k \mathbf{K}_k^T$	5.12
--	-------------

2. Prédiction

Nous connaissons $c_{k,k}$ et $P_{k,k}$.

Nous souhaitons prédire le nouvel état du système $c_{k+1,k}$ (en fonction du schéma choisi pour l'intégration dans le temps – voir le paragraphe 4.2.4.2) :

$\text{methode explicite: } c_{k+1,k} = \frac{(I + F \cdot \delta t)}{B} c_{k,k} + G u_{k+1}$ $\text{methode implicite: } \frac{(I - F \cdot \delta t)}{A} c_{k+1,k} = c_{k,k} + G u_{k+1}$	5.13
---	-------------

Nous souhaitons aussi prédire la matrice de covariance de l'erreur $P_{k+1,k}$:

$\text{methode explicite: } P_{k+1,k} = B P_{k,k} B^T + Q$ $\text{methode implicite: } P_{k+1,k} = A^{-1} P_{k,k} A^{-1T} + Q$	5.14
--	-------------

Grâce à ces formules, nous réalisons la prédiction à un pas à partir de l'équation d'état. Seulement un échantillon passé est retenu afin de prédire le comportement futur du système, à travers le vecteur d'état et la matrice de variance-covariance.

5.1.3 Le système d'état augmenté

La variable qu'on cherche à estimer $C_{in\ sang}$, se trouve dans le vecteur \tilde{C}_k à la position z_0 . Elle est liée à la variable d'état suivante C_{sang} par les termes de l'équation de transport. Nous supposons que le signal peut être modélisé par un modèle autorégressif d'ordre un défini par la relation de récurrence suivante :

$\frac{\partial}{\partial t} C^{in\ sang} = \varphi C^{in\ sang} + w^{in\ sang}$	5.15
--	-------------

Où φ est un paramètre du modèle. L'équation discrète qui correspond à l'équation 5.15 est :

$(1 - \varphi) C_{in\ sang}[k + 1] = \delta t C_{in\ sang}[k] + w[k + 1]$	5.16
---	-------------

Il faut interpréter φ comme un paramètre de régularité sur le signal.

Si $\varphi = 0$, la dérivée temporelle du signal en entrée est supposée nulle. Il n'y a pas de variation. Si $\varphi > 0$ la dérivée du signal en entrée est supposée positive pour une concentration $C_{in\ sang}$ positive. Cela favorise l'accroissement du signal, mais cela va pénaliser sa décroissance.

5.1.3.1 L'équation d'état augmenté

Nous définissons un système augmenté en associant le modèle physique du système décrit précédemment avec ce modèle de signal :

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} \mathbf{c} = \mathbf{F}\mathbf{c} + \mathbf{G}\mathbf{q} + \mathbf{w} \\ \frac{\partial}{\partial t} C^{in\ sang} = \varphi C^{in\ sang} + w^{in\ sang} \end{cases} \quad 5.17$$

L'équation d'état du système augmenté s'écrit sous la forme suivante :

$$\frac{\partial}{\partial t} \tilde{\mathbf{c}} = \tilde{\mathbf{F}}\tilde{\mathbf{c}} + \tilde{\mathbf{G}}\tilde{\mathbf{q}} + \tilde{\mathbf{w}} \quad 5.18$$

La discrétisation de manière implicite 5.16 fournit l'équation suivante :

$$\tilde{\mathbf{A}}\tilde{\mathbf{c}}_{k+1} = \tilde{\mathbf{c}}_k + \tilde{\mathbf{G}}\tilde{\mathbf{q}}_{k+1} + \tilde{\mathbf{w}}_{k+1} \quad 5.19$$

Où

- $\tilde{\mathbf{A}}_{[N' \times N']}$ est la matrice définie par:

$$\tilde{\mathbf{A}} = \begin{bmatrix} \varphi & 0 \\ g_{z_0,1} & \\ 0 & \\ 0 & [\mathbf{A}] \\ 0 & \\ 0 & \end{bmatrix} \quad 5.20$$

Où \mathbf{A} est la matrice définie dans l'équation 4.98 et $g_{z_0,1}$ est défini dans le paragraphe 4.2.5.

- $\tilde{\mathbf{c}}_k$ est le vecteur d'état augmenté défini qui regroupe la variable d'entrée $C^{in\ sang}$ le et le vecteur d'état \mathbf{c} du modèle physique du système (voir le paragraphe 4.2.5) :

$$\tilde{\mathbf{c}}(t) = [\tilde{c}_1^t(t), c_2^t(t), c_3^t(t), c_4^t(t)]^t \quad 5.21$$

Où le vecteur $\tilde{\mathbf{c}}_1$ comprend les éléments suivants :

$$\tilde{c}_1(t) = c(z_0 + k \cdot \delta z_1, t), k = 0, \dots, N_1 \quad 5.22$$

Et :

$$c(z_0, t) = C^{in\ sang} \quad 5.23$$

Les vecteurs $\mathbf{c}_2, \mathbf{c}_3, \mathbf{c}_4$ ont été définis lors de la construction du vecteur de concentration pour le problème direct dans l'équation (4.101). Le vecteur $\tilde{\mathbf{c}}_{k+1}$ contient les mêmes variables de concentration considérées à l'instant $k + 1$.

- $\tilde{\mathbf{G}}$ la matrice de contrôle de dimension $N' \times 1$ qui ne porte plus que sur $C^{in\ col\ air}$

$\tilde{\mathbf{G}} = \begin{bmatrix} 0 \\ \dots \\ 0 \\ g_{z_{deb\ 4} + \delta z_{4,1}} \\ 0 \\ \dots \\ 0 \end{bmatrix}$	5.24
--	-------------

Où $g = 2 \frac{u_x^{col}}{\Delta x}$ est le terme placé à l'indice correspondant à la hauteur r du premier point de la cellule de collecte suivant l'axe $z : z_{deb\ 4} + \delta z_{4,1}$.

- $\mathbf{q}_{[1 \times 1]}$ le vecteur de commande
- $\tilde{\mathbf{w}}[k] \sim \mathcal{N}(0, \sigma_w^2)$ le bruit qui intègre les erreurs liées au modèle de dimension $N' \times 1$

$\tilde{\mathbf{w}} = \begin{pmatrix} w^{in\ sang} \\ 0 \\ \dots \\ 0 \end{pmatrix}$	5.25
--	-------------

5.1.3.2 L'équation d'observation pour le système augmenté

La structure linéaire du modèle et l'hypothèse de bruit additif en sortie nous permettent d'exprimer par la relation suivante les observations fournies par le dispositif. L'équation d'observation (scalaire) s'écrit :

$y_k = \tilde{\mathbf{h}}^t \tilde{\mathbf{c}}_k + v_k$	5.26
---	-------------

- $v[k] \sim \mathcal{N}(0, \sigma_v^2)$ décrit le bruit d'observation sur les valeurs fournies par le capteur. Nous supposons $w[k]$ et $v[k]$ blancs et mutuellement indépendants
- $\tilde{\mathbf{h}} = [0, \dots, 0, 1, 0, 0, 0]^t$ est le vecteur d'observation qui définit la mesure sur le dernier point considéré dans la cellule de mesure. Il a la dimension $N' \times 1$. La valeur 1 est placée à l'indice correspondant à la hauteur du dernier point de la cellule de mesure suivant l'axe $z : z_{deb\ 3} + (N_3 - 1) \cdot \delta z_3$
- y_k est l'observation bruitée à partir de la valeur réelle de concentration contenue sur la position $z_{deb\ 3} + (N_3 - 1) \cdot \delta z_3$ du vecteur d'état \mathbf{c}_k
-

5.2 Résultats obtenus

Les résultats obtenus pour le problème d'inversion du transport sont illustrés dans cette section. Ils seront évalués suivant quatre facteurs de performances pour la quantification (la moyenne sur le palier d'hypercapnie) et pour cette technique de filtrage utilisée (temps de montée, temps de retard due à l'inversion et la racine de l'erreur quadratique moyenne).

5.2.1 Les facteurs de performance étudiés

Les facteurs de performance que nous avons étudiés sont les suivants :

- La moyenne sur le palier d'hypercapnie $\mu_{hypercapni}$ (problème direct) et celle estimée $\hat{\mu}_{hypercapni}$ (problème inverse) du signal $C^{in\ sang}$ et $\hat{C}^{in\ sang}$ respectivement. La

moyenne $\hat{\mu}_{hypercapnie}$ a été calculée au-dessus du seuil de 90% du temps nécessaire pour que la concentration soit arrivée à l'équilibre.

- Le temps de montée (t_m) correspondant à la différence entre 90% et 10% du temps nécessaire pour que la concentration soit arrivée à l'équilibre.
- Le temps de retard (t_{r-inv}) due à l'inversion du problème
- La racine de l'erreur quadratique moyenne ($reqm$) entre la concentration réelle dans le sang et celle estimée.

La racine de l'erreur quadratique moyenne est calculée suivant la formule :

$reqm = \sqrt{\frac{1}{N} \left(\sum_{i=1}^N (c_{mes}(i) - c_{theo}(i))^2 \right)}$	5.27
--	-------------

Les deux premiers paramètres seront exposés sur la Figure 43, le temps de retard étant identifié sur la Figure 44.

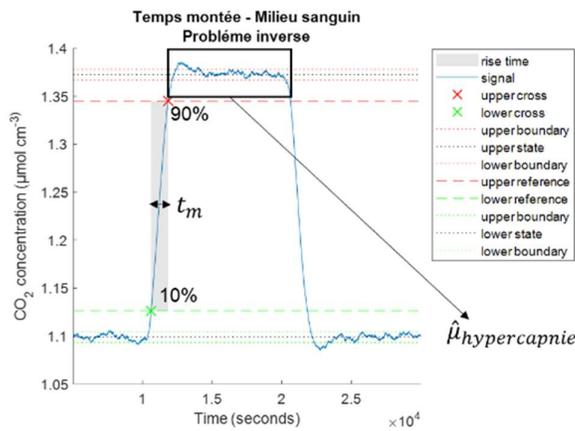


Figure 43. L'illustration du temps de montée et la moyenne sur le palier d'hypercapnie pour la concentration estimée du CO₂ dans le sang, $\hat{C}^{in\ sang}$

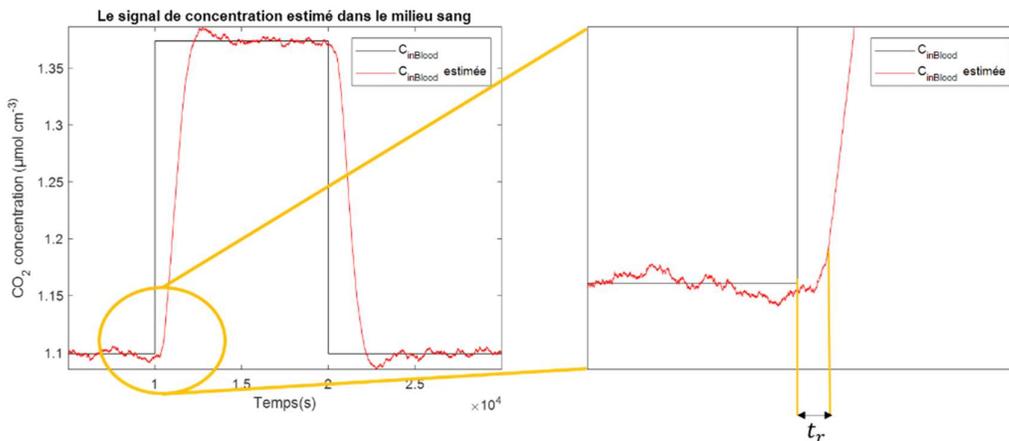


Figure 44. L'illustration du temps de retard du à l'inversion du modèle de transport (t_{r-inv}) pour la concentration estimée du CO₂ dans le sang, $\hat{C}^{in\ sang}$

5.2.2 Paramètres influençant l'estimation du CO₂ sanguin

Nous étudions l'impact sur l'estimation de la concentration du CO₂ sanguin en regardant

- l'influence du phénomène de diffusion dans le milieu sanguin et dans la colonne du dispositif de la même manière que dans le chapitre précédent
- les variables et paramètres représentant les degrés de liberté de notre système (bruit sur le modèle, le bruit sur l'observation, le paramètre φ).

Un autre facteur qui pourrait être considéré comme un degré de liberté de notre système est le facteur de transparence.

5.2.2.1 L'analyse en fonction de la présence/absence du coefficient de diffusion dans le milieu sanguin

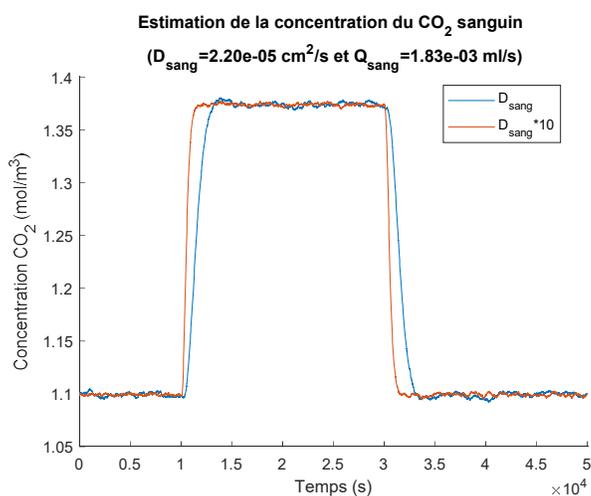


Figure 45. L'estimation de la concentration du CO₂ sanguin pour deux valeurs différentes du coefficient de diffusion dans le sang (D^{sang} et $D^{\text{sang}} * 10$)

La présence et l'accélération du processus de diffusion ont un impact favorable sur les performances et implicitement sur la qualité de l'estimation de la concentration du CO₂ sanguin. Un coefficient de diffusion plus élevé réduit le retard due à l'inversion et diminue d'environ 3 fois le temps de montée nécessaire pour que la concentration atteigne l'équilibre. Les valeurs numériques pour les paramètres de performance étudiés pour différentes valeurs du coefficient de diffusion dans le milieu sanguin sont exposées dans le tableau ci-après.

Tableau 15. Les paramètres de performance pour l'estimation de la concentration sanguine du CO₂ en considérant différentes valeurs pour le coefficient de diffusion dans le sang ($D^{\text{sang}}/10$ et D^{sang} et $D^{\text{sang}} * 10$)

Paramètre	Valeur		
	$D^{\text{sang}}/10$	D^{sang}	$D^{\text{sang}} * 10$
$\hat{\mu}_{\text{hypercapnie}}$	—	1.25	1.25
t_m	—	$1,69 \cdot 10^3$	735,65
$t_{r-\text{inv}}$	—	16	0
$t_{r-\text{global}}$	—	1308	460
$reqm$	—	$3,64 \cdot 10^{-6}$	$7.49 \cdot 10^{-6}$

Ces résultats ont été obtenus en considérant une variance du bruit de $10^{-8} (mol/m^3)^2$ sur le modèle et de $10^{-6} (mol/m^3)^2$ sur l'observation respectivement. Pour le paramètre φ correspondant à l'équation autorégressive sur C_{inSang} la valeur utilisée était 0.

5.2.2.2 L'analyse en fonction de la présence/absence du coefficient de diffusion dans la colonne du dispositif

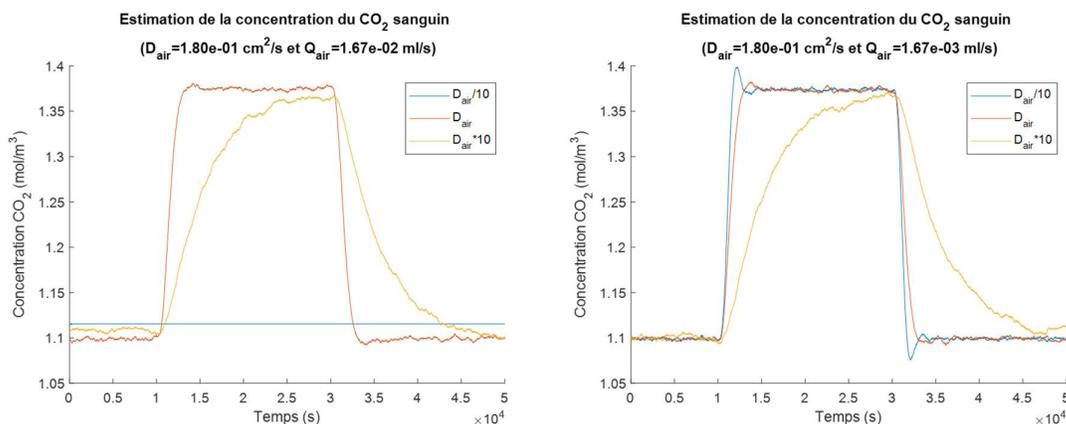


Figure 46. L'estimation de la concentration de CO_2 sanguin pour différentes valeurs du coefficient de diffusion dans l'air (dans la colonne du dispositif) pour un débit de 1ml/min (figure à gauche) et pour un débit d'air de 0.1ml/min (figure à droite)

Nous remarquons sur la Figure 46 gauche que l'absence du phénomène de diffusion dans l'air, ne nous permet pas de suivre les variations de la concentration du CO_2 dans le sang dans la situation où le débit d'air rentrant dans la cellule de collecte est plus important (10 fois plus grande que celle utilisée pour simuler les données illustrées sur la figure de droite). Un débit d'air moins élevé est associé à une convection moins forte qui permet l'accumulation du CO_2 à l'intérieur du dispositif. Pour une convection plus importante et une absence du phénomène de diffusion, les variations de la concentration ne sont plus visibles dans la cellule de collecte (courbe bleu-Figure 46 gauche).

Une diffusion plus importante augmente le temps de montée dans la cellule de collecte et inversement, fait diminuer le retard associé à l'inversion du processus de transport et le $reqm$. La moyenne sur le palier d'hypercapnie, le temps de retard global, ainsi que les paramètres mentionnés antérieurement sont exposés dans le tableau suivant.

Tableau 16. Les paramètres de performance pour l'estimation de la concentration sanguine du CO_2 en considérant différentes valeurs pour le coefficient de diffusion dans l'air

Paramètre	Valeur		
	$D^{air} / 10$	D^{air}	$D^{air} * 10$
$\hat{\mu}_{hypercapnie} (mol/m^3)$	1.10	1.24	1.27
$t_m (s)$	0.78	$1,66 \cdot 10^3$	$1,11 \cdot 10^4$
$t_{r-inv} (s)$	49941	20	0
$t_{r-global} (s)$	29918	1306	3732

$reqm(mol/m^3)^2$	$1,11 \cdot 10^{-5}$	$5,61 \cdot 10^{-6}$	$9,59 \cdot 10^{-7}$
-------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Ces résultats ont été obtenus en considérant une variance du bruit sur le modèle de $10^{-8} (mol/m^3)^2$ et $10^{-6} (mol/m^3)^2$ sur l'observation respectivement. Pour le paramètre correspondant à l'équation autorégressive sur C_{inSang} la valeur utilisée a été 0.

5.2.2.3 L'analyse en fonction de la variance du bruit du modèle

Résultats simulés pour 50 valeurs de la variance du bruit sur l'intervalle $[10^{-10}, 10^{-2}] (mol/m^3)^2$. Pour chaque valeur, nous considérons 5 réalisations du bruit.

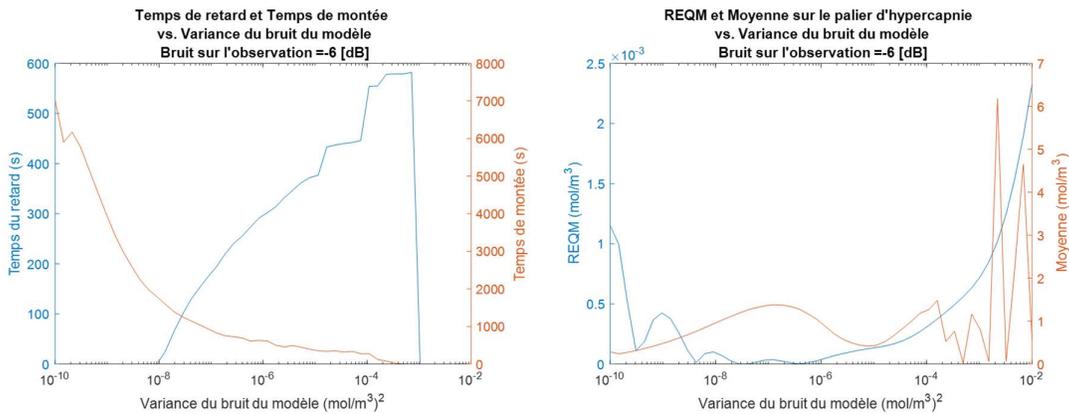


Figure 47. (à gauche) L'évolution du temps de retard (t_r) calculé pour la courbe de concentration estimée dans le sang (courbe bleue) et du temps de montée (courbe orange) en fonction de la variation de la variance du bruit sur le modèle, avec un bruit sur le signal observé de -6dB ; (à droite) L'évolution du temps de montée calculé pour la concentration estimée dans le sang et la moyenne sur le palier d'hypercapnie en fonction de la variation de la variance du bruit sur le modèle, avec un bruit sur le signal observé de -6dB

Nous observons sur la figure à gauche une décroissance exponentielle du temps de montée et une augmentation du temps de retard par rapport à l'augmentation de la variance du bruit sur le modèle.

L' $reqm$ diminue sur l'intervalle $[10^{-10}, 10^{-8}] (mol/m^3)^2$, connaît un minimum sur l'intervalle $[10^{-8}, 10^{-6}] (mol/m^3)^2$ et ensuite augmente de manière exponentielle sur l'intervalle $[10^{-6}, 10^{-2}] (mol/m^3)^2$, tandis que la moyenne sur le palier d'hypercapnie présente des oscillations sur toute l'intervalle étudié.

5.2.2.4 L'analyse en fonction du paramètre φ

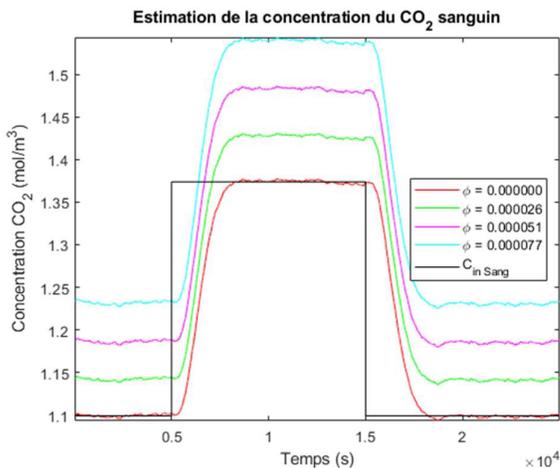


Figure 48. Influence du paramètre φ sur le niveau estimé pour la concentration sanguine du CO_2 (avec un bruit sur le signal observé de -6dB et -8dB sur le modèle;

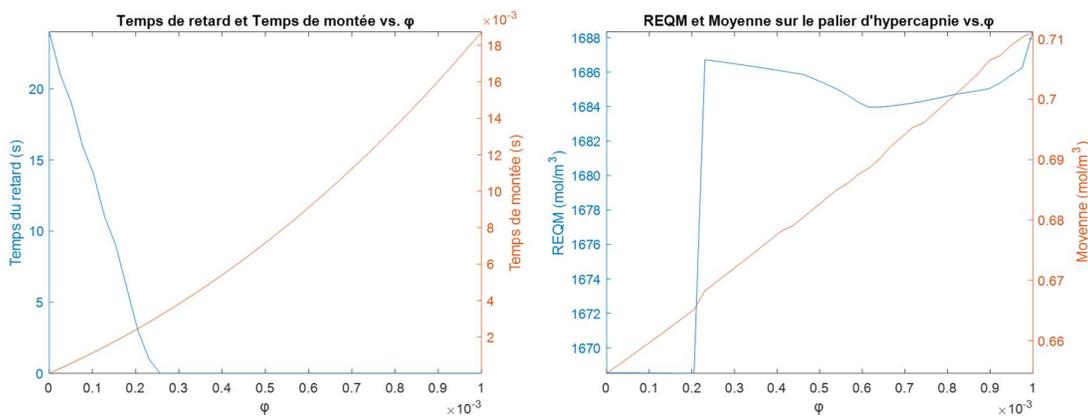


Figure 49. (à gauche) L'évolution du temps de retard calculé pour la courbe de concentration estimée dans le sang (courbe bleu) et du temps de montée (courbe orange) en fonction de la variation du paramètre φ , avec un bruit sur le signal observé de -6dB et -8dB sur le modèle; (à droite) L'évolution de la racine de l'erreur quadratique moyenne (reqm) pour la concentration estimée dans le sang (courbe bleue) et de la moyenne sur le palier d'hypercapnie (courbe orange) en fonction de la variation du paramètre φ , avec un bruit sur le signal observé de -6dB et -8dB sur le modèle

Le temps de retard diminue pour quand φ augmente pour un φ proche de zéro $[0,0.25] \cdot 10^{-3}$, tandis que le temps de montée augmente en même temps que φ .

La moyenne garde une dépendance linéaire par rapport à la croissance du paramètre φ , contrairement à $reqm$ qui s'approche de zéro pour un φ très petit (tout comme le temps de retard), après quoi elle augmente abruptement.

5.3 Résumé

Etat de l'art : le filtre de Kalman pour l'estimation des variables cachés d'un système de mesure

Nous proposons :

...à l'aide de cet outil de mettre en œuvre un algorithme récursif qui permet le traitement des données acquis par notre dispositif CAPNO en temps réel en gardant dans la mémoire du dispositif qu'un échantillon qui précède l'échantillon de mesure actuel. L'utilisation d'un espace réduit de la mémoire nécessaire rend possible le traitement embarqué que nous souhaitons développer.

.... l'impact sur l'estimation de la concentration du CO₂ sanguin de considérer le phénomène de diffusion dans le milieu sanguin et dans la colonne du dispositif

... étudier l'influence des paramètres représentant les degrés libres de notre système (le paramètre φ , le bruit sur l'observation, le bruit sur la mesure)

Nos résultats :

Une diffusion plus importante dans le sang influe de manière positive sur l'estimation de la concentration sanguine du CO₂ en réduisant le temps de montée de cette dernière, ainsi que le temps de retard lié à l'inversion du problème.

Le phénomène de diffusion pris en compte dans la phase gazeuse exerce une influence sur le transport des molécules du CO₂ dans la colonne du dispositif. En considérant une vitesse moyenne de convection dans l'air plus ou moins forte, l'absence, la présence ou l'accélération du phénomène de diffusion affecte l'évacuation du CO₂ : Soit elle accélère l'évacuation du CO₂ et empêche le suivi des variations de la concentration de CO₂, soit elle freine l'évacuation et a comme conséquence une accumulation à l'intérieur de la cellule de collecte.

Le paramètre φ impacte à première vue l'estimation de la moyenne du palier d'hypercapnie : celle-ci est surestimée pour un $\varphi \neq 0$. Le paramètre φ impacte aussi les autres facteurs de performance. Pour un φ qui tend vers zéro, nous retrouvons un bon compromis entre le temps de montée et la valeur du temps de retard lié à l'inversion, ainsi que pour la décroissance de l'erreur *reqm*.

6 Conclusions et perspectives

6.1 Développement du modèle

Le modèle de transport de CO_2 depuis le sang jusqu'à l'intérieur de notre dispositif où il est quantifié, est fondé sur les processus physiques qui gouvernent la désorption du CO_2 à travers les tissus cutanés, plus précisément les phénomènes de convection et de diffusion des molécules. En partant de modèles en pharmacocinétique, bien que des modèles de respiration aux niveaux de poumons, nous avons proposé un nouveau modèle qui prend en compte la convection et la diffusion dans les phases liquide et gazeuse et la diffusion à travers la membrane (la peau) qui les sépare. Ce modèle est construit dans une seule dimension, suivant l'axe de diffusion du CO_2 vers la surface de la peau et le dispositif. Cependant ce modèle simplifié à une dimension pourrait être généralisé en plusieurs dimensions pour tenir compte de la géométrie exacte du dispositif. Un modèle physique plus complexe en deux dimensions pourrait être développé : une de ces deux dimensions serait parallèle à la peau pour décrire les flux convectifs dans le sang et dans l'air et l'autre transverse à la peau pour décrire la diffusion du gaz carbonique du sang vers le dispositif, comme c'est le cas dans le modèle actuel.

Ces modèles permettraient également la construction d'une base de données synthétiques en simulant la variabilité inter individus et les causes de variabilité sur la mesure. Il serait ainsi possible d'étudier la robustesse du traitement numérique que nous avons proposé par rapport au bruit sur l'observation, au bruit sur le modèle, au facteur de transparence et à la variabilité inter individuelle. Cette variabilité inter-individu pourrait être étudiée en faisant varier certains paramètres du modèle propres aux individus comme le débit sanguin, l'épaisseur de la peau, l'état de surface de la peau lié par exemple à la desquamation des cellules ou au niveau d'hydratation de la peau (qui peut baisser la quantité de CO_2 transcutané), la respiration cellulaire accélérée par l'échauffement de la peau, etc. Ceci montrerait la sensibilité de la mesure par rapport à ces différents paramètres, afin de déterminer s'il serait nécessaire d'introduire des capteurs supplémentaires pour les mesurer.

Par ailleurs, pour permettre de prendre des décisions en fonction de la concentration mesurée de gaz carbonique, il serait nécessaire d'étudier un modèle fonctionnel physiologique réalisant la fusion d'information sur la circulation sanguine, la respiration, l'activité physique, le métabolisme. Ceci permettrait par exemple de différencier les causes sur la variation mesurée de la concentration du gaz carbonique. Ceci est important pour permettre une interprétation autonome personnalisée des mesures au domicile du patient.

6.2 Développement du traitement numérique associé

Avec la modélisation des phénomènes physiques de désorption dans le sang et de diffusion à travers la peau, nous nous sommes placée dans un cadre déterministe. Cependant, à la surface de la peau il y a des fluctuations dues à la température, au CO_2 dans l'air ambiant, à la sueur, ou à l'humidité qui sont toutes sources d'erreur et d'incertitudes concernant le signal mesuré au niveau du capteur de mesure. C'est pour cette raison que nous nous sommes dirigée vers une modélisation probabiliste et vers les techniques de filtrage adaptatif. Ces techniques de filtrage doivent répondre à nos objectifs, à savoir : réaliser ce traitement de manière embarquée sur le microcontrôleur du dispositif, réduire le temps de montée et le temps de réponse du filtre par rapport à l'état de l'art et diminuer l'erreur de quantification.

Nous avons d'abord présenté une technique de filtrage récursif reposant sur un modèle de type ARMA d'ordre 1 qui reposait sur un modèle physique de désorption. Dans ce contexte, nous nous sommes placée dans un mode d'apprentissage supervisé, car nous avons besoin d'une mesure de référence afin de pouvoir estimer les coefficients du filtre. L'estimation de la concentration du CO_2 dans le sang est ensuite réalisée par un filtrage récursif. L'estimation

effectuée est une estimation qualitative, pas quantitative, les signaux étant normalisés et alignés. L'alignement de signaux est nécessaire pour compenser le retard physiologique et celui lié au transport du CO_2 dans les tissus cutanés. Ce filtre appliqué à notre base de données a servi pour améliorer le rapport signal à bruit, le coefficient d'inter corrélation et retrouver un temps de montée comparable avec celui décrit dans la littérature.

Pour s'affranchir des limitations associées à cette façon de traiter les données et obtenir une méthode d'estimation de la concentration du gaz carbonique dans le sang qui soit quantitative, nous avons souhaité étudier un modèle décrivant le transport du CO_2 depuis le sang jusqu'à l'intérieur du dispositif et la cellule de mesure. Nous avons construit un modèle en 1D suivant l'axe perpendiculaire à la peau. La construction de ce modèle est détaillée au chapitre 4. Notre objectif reste d'inférer récursivement la concentration en CO_2 dans la phase liquide, au fur et à mesure que des mesures de concentration en CO_2 dans la phase gazeuse nous sont accessibles. Dans ce contexte, nous avons décrit notre problème sous la forme d'un modèle d'espace-état discret spatialement. En raison de sa capacité d'extraire l'information utile dans des signaux bruités en utilisant des moyens de calcul et des capacités mémoire réduits, l'algorithme de Kalman s'avère être un outil approprié pour le problème de l'estimation de la concentration sanguine du CO_2 . De plus, la variabilité spécifique à l'individu a été prise en compte par les deux niveaux de bruit figurant dans le modèle, à savoir le bruit de modèle et le bruit d'observation. Nous avons montré dans l'évaluation des paramètres de performances étudiés l'influence de la quantité du bruit présente dans le système, mais aussi l'effet du processus de diffusion dans les phases liquide et gazeuse ou des différents paramètres qui constituent les degrés de liberté de notre modèle de système de mesure.

Pour renforcer l'autonomie de ce dispositif, nous avons travaillé surtout sur la partie traitement des données pour l'estimation de la concentration sanguine du CO_2 . Une autre voie pour l'amélioration de l'autonomie du dispositif réside dans l'optimisation de la consommation électrique. Les fonctions qui consomment de l'énergie sont notamment les fonctions de communication avec le téléphone portable, de chauffage de la peau, et d'émission du rayonnement infra-rouge. Les méthodes numériques peuvent y contribuer de trois façons. L'algorithme de traitement embarqué que nous avons proposé permettra déjà de réduire la quantité de données à échanger. Mais nous pouvons aller plus loin en étudiant des techniques de type échantillonnage compressif qui permettraient de réduire la quantité d'information à transmettre entre le dispositif et le smart phone. Nous proposons notamment d'étudier des techniques reposant sur un codage de l'information sous la forme d'une liste d'événements. D'autre part, l'acquisition des données peut aussi être rendue adaptative en activant les fonctions de chauffage de la peau et d'allumage de la source infra-rouge que quand la mesure est nécessaire. La consommation électrique serait ainsi optimisée en introduisant des cycles de chauffage et des cycles de lecture adaptés aux signaux observés.

7 Liste des publications et brevet

- Communication à la conférence EMBC 2020

GRANGEAT P., GHARBI S., KOENIG A., COMSA M.-P., ACCENSI M., GRATEAU H., GHAITH A., CHACAROUN S., DOUTRELEAU S., VERGES S. (2020), "Evaluation in Healthy Subjects of a Transcutaneous Carbon Dioxide Monitoring Wristband during Hypo and Hypercapnia Conditions", 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC 2020), Volume 2020-July, Article number 9175876, Pages 4640-4643, Montreal, Canada, 20th - 24th July 2020.

- Communication à la conférence EUSIPCO 2022

DUVAL COMSA M.P., PHLYPO R., GRANGEAT P. (2022), "Inverting the diffusion-convection equation for gas desorption through a homogeneous membrane by Kalman filtering", EUSIPCO 2022, 30th European Signal Processing Conference, Belgrade, Serbie, 29th august–2nd September 2022.

- Communication au colloque GRETSI 2022

DUVAL COMSA M.P., PHLYPO R., GRANGEAT P. (2022), "Estimation de la concentration sanguine du CO₂ à partir d'une mesure transcutanée par un filtrage de Kalman", XXVIII^{ème} Colloque GRETSI, 6-9 septembre 2022, Nancy, France.

- Brevet déposé

GRANGEAT P., COMSA M.P., KOENIG A., PHLYPO R., A. KOENIG (2022), "Procédé d'estimation d'une concentration de gaz dégagé par un milieu", Demande de brevet français DD 22478 LP déposée le 28/08/22 sous le n° FR2208595.

8 Références bibliographiques

- [1] D. Constantin-Dulcan, *Inteligența materiei*. Cluj-Napoca: Eikon, 2009.
- [2] S. E. Huttman, W. Windisch, et J. H. Storre, « Techniques for the Measurement and Monitoring of Carbon Dioxide in the Blood », *Ann. Am. Thorac. Soc.*, vol. 11, n° 4, p. 645-652, mai 2014, doi: 10.1513/AnnalsATS.201311-387FR.
- [3] A. C. Guyton, J. E. Hall, G. P. Cuculici, et A. W. Gheorghiu, *Tratat de fiziologie a omului*. București: Editura Medicală Callisto, 2007.
- [4] R. C. Dart, Éd., *Medical toxicology*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004.
- [5] Barbara G. Wells, Joseph T. DiPiro, Terry L. Schwinghammer, Cecily V. DiPiro Coordonatorul ediției în limba română: Adina Popa, *Manual de farmacoterapie, A zecea*. Prior.
- [6] « spip.php ». Consulté le: 10 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://cuen.fr/lmd/spip.php?article143#>
- [7] C. Higgins, « An introduction to acid-base balance in health and disease », p. 8.
- [8] « Chappell-the respiratory system.pdf ».
- [9] C. Y. Yap, « Arterial Blood Gases », *Proc. Singap. Healthc.*, vol. 20, n° 3, p. 9, 2011.
- [10] « acutecaretestinghandbookPDFversion_v2.pdf ».
- [11] « L'eau et le CO2.pdf ».
- [12] « Transport of carbon dioxide in the blood ». Consulté le: 12 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.geeksforgeeks.org/transport-of-carbon-dioxide-in-the-blood/>
- [13] C. Higgins, « Parameters that reflect the carbon dioxide content of blood », p. 9.
- [14] S. Patel, J. H. Miao, E. Yetiskul, A. Anokhin, et S. H. Majmundar, « Physiology, Carbon Dioxide Retention », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. Consulté le: 4 juin 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482456/>
- [15] C. Q. Phan, K. K. Tremper, S. E. Lee, et S. J. Barker, « Noninvasive monitoring of carbon dioxide: A comparison of the partial pressure of transcutaneous and end-tidal carbon dioxide with the partial pressure of arterial carbon dioxide », *J. Clin. Monit.*, vol. 3, n° 3, p. 149-154, juill. 1987, doi: 10.1007/BF01695936.
- [16] G. A. Schmidt, « Monitoring Gas Exchange », *Respir. Care*, vol. 65, n° 6, p. 729-738, juin 2020, doi: 10.4187/respcare.07408.
- [17] « Stock-noninvasive carbon dioxide monitoring.pdf ».

- [18] B. S. Nassar et G. A. Schmidt, « Estimating Arterial Partial Pressure of Carbon Dioxide in Ventilated Patients: How Valid Are Surrogate Measures? », *Ann. Am. Thorac. Soc.*, vol. 14, n° 6, p. 1005-1014, juin 2017, doi: 10.1513/AnnalsATS.201701-034FR.
- [19] B. S. Kodali, « Capnography Outside the Operating Rooms », *Anesthesiology*, vol. 118, n° 1, p. 192-201, janv. 2013, doi: 10.1097/ALN.0b013e318278c8b6.
- [20] A. Herrejón *et al.*, « Usefulness of Transcutaneous Carbon Dioxide Pressure Monitoring to Measure Blood Gases in Adults Hospitalized for Respiratory Disease », *Arch. Bronconeumol. Engl. Ed.*, vol. 42, n° 5, p. 225-229, mai 2006, doi: 10.1016/S1579-2129(06)60450-3.
- [21] J. Urbano, V. Cruzado, J. López-Herce, J. del Castillo, J. M. Bellón, et Á. Carrillo, « Accuracy of three transcutaneous carbon dioxide monitors in critically ill children », *Pediatr. Pulmonol.*, p. n/a-n/a, 2010, doi: 10.1002/ppul.21203.
- [22] G. S. Zavorsky, J. Cao, N. E. Mayo, R. Gabbay, et J. M. Murias, « Arterial versus capillary blood gases: A meta-analysis », *Respir. Physiol. Neurobiol.*, vol. 155, n° 3, p. 268-279, mars 2007, doi: 10.1016/j.resp.2006.07.002.
- [23] C. Higgins, « Capillary blood gases - to arterialize or not », p. 7.
- [24] « Agache_carbon dioxide transcutaneous pressure.pdf ».
- [25] « Berardesca - Transcutaneous CO2 and O2 diffusion.pdf ».
- [26] S. Stieglitz, S. Matthes, C. Priegnitz, L. Hagemeyer, et W. Randerath, « Comparison of Transcutaneous and Capillary Measurement of PCO2 in Hypercapnic Subjects », *Respir. Care*, vol. 61, n° 1, p. 98-105, janv. 2016, doi: 10.4187/respcare.03917.
- [27] J.-Y. Kim, Y.-H. Yoon, S.-W. Lee, S.-H. Choi, Y.-D. Cho, et S.-M. Park, « Accuracy of transcutaneous carbon dioxide monitoring in hypotensive patients », *Emerg. Med. J.*, vol. 31, n° 4, p. 323-326, avr. 2014, doi: 10.1136/emered-2012-202228.
- [28] G. Stege, F. J. J. van den Elshout, Y. F. Heijdra, M. J. T. van de Ven, P. N. R. Dekhuijzen, et P. J. E. Vos, « Accuracy of Transcutaneous Carbon Dioxide Tension Measurements during Cardiopulmonary Exercise Testing », *Respiration*, vol. 78, n° 2, p. 147-153, 2009, doi: 10.1159/000187631.
- [29] I. Tomasic, N. Tomasic, R. Trobec, M. Krpan, et T. Kelava, « Continuous remote monitoring of COPD patients—justification and explanation of the requirements and a survey of the available technologies », *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 56, n° 4, p. 547-569, avr. 2018, doi: 10.1007/s11517-018-1798-z.
- [30] J. Zosel, W. Oelßner, M. Decker, G. Gerlach, et U. Guth, « The measurement of dissolved and gaseous carbon dioxide concentration », *Meas. Sci. Technol.*, vol. 22, n° 7, p. 072001, juill. 2011, doi: 10.1088/0957-0233/22/7/072001.

- [31] J. W. Severinghaus et A. F. Bradley, « Electrodes for blood pO₂ and pCO₂ determination », *J. Appl. Physiol.*, vol. 13, n° 3, p. 515-520, nov. 1958, doi: 10.1152/jappl.1958.13.3.515.
- [32] J. W. Severinghaus, M. Stafford, et A. F. Bradley, « *Cardiovascular Research Institute and Department of Anesthesia, University of California School of Medicine, San Francisco, CA 94143 », *Acta Anaesthesiol. Scand.*, vol. 22, p. 118-122, juill. 1978, doi: 10.1111/j.1399-6576.1978.tb01405.x.
- [33] « La composition de la peau humaine ». Consulté le: 12 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.toomed.com/blog/la-composition-de-la-peau-humaine-role-et-structure/>
- [34] J. W. Severinghaus, « The Current Status of Transcutaneous Blood Gas Analysis and Monitoring », p. 6.
- [35] P. Grangeat, S. Gharbi, M. Accensi, et H. Grateau, « First Evaluation of a Transcutaneous Carbon Dioxide Monitoring Wristband Device during a Cardiopulmonary Exercise Test * », in *2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, Berlin, Germany, juill. 2019, p. 3352-3355. doi: 10.1109/EMBC.2019.8857020.
- [36] P. Grangeat *et al.*, « Evaluation in Healthy Subjects of a Transcutaneous Carbon Dioxide Monitoring Wristband during Hypo and Hypercapnia Conditions », in *2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*, Montreal, QC, Canada, juill. 2020, p. 4640-4643. doi: 10.1109/EMBC44109.2020.9175876.
- [37] GRANGEAT P., ACCENSI M., GHARBI S., GRATEAU H., « “ Dispositif portable d’estimation de la pression partielle de gaz sanguin”, Demande de brevet français DD 19391 LP déposée le 09/06/19 sous le n° FR1906142, Demande d’extension internationale déposée le 20 juin 2020 sous la référence PCT/EP2020/065523 – publiée le 17 décembre 2020 WO 2020/249466A1 ».
- [38] GRANGEAT P., STOCARD F., JAILLET M.V., « “Dispositif portable d’estimation d’une concentration de gaz dégagé par un milieu”, Demande de brevet français DD 22224 LP déposée le 28/08/22 sous le n° FR2208591 ».
- [39] P. Grangeat, S. Gharbi, M. Accensi, et H. Grateau, « Etude d’un modèle linéaire quadratique appliqué à la mesure optique infrarouge du gaz carbonique sanguin émis par la peau », p. 4.
- [40] S. Madrolle, P. Grangeat, et C. Jutten, « A Linear-Quadratic Model for the Quantification of a Mixture of Two Diluted Gases with a Single Metal Oxide Sensor », *Sensors*, vol. 18, n° 6, p. 1785, juin 2018, doi: 10.3390/s18061785.
- [41] « Vapour pressure of water ». Consulté le: 12 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/wiki/Vapour_pressure_of_water

- [42] « 31397 ». Consulté le: 13 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.chromatographytoday.com/news/hplc-uhplc/31/breaking-news/adsorption-absorption-and-desorption-whats-the-difference/31397>
- [43] P. Dejours', P. Haab, et H. Rahn, « CONCEPTS AND BASIC QUANTITIES IN GAS EXCHANGE PHYSIOLOGY », p. 13.
- [44] A. Rosli, N. F. Shoparwe, A. L. Ahmad, S. C. Low, et J. K. Lim, « Dynamic modelling and experimental validation of CO₂ removal using hydrophobic membrane contactor with different types of absorbent », *Sep. Purif. Technol.*, vol. 219, p. 230-240, juill. 2019, doi: 10.1016/j.seppur.2019.03.030.
- [45] S. K. Mitra, *Digital signal processing: a computer-based approach*. Boston: McGraw-Hill/Irwin, 2001.
- [46] « Hansen et al. - 1980 - Transfer of oxygen, nitrogen, and carbon dioxide t.pdf ».
- [47] « Farmacocinetic%C4%83 ». Consulté le: 26 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://ro.wikipedia.org/wiki/Farmacocinetic%C4%83>
- [48] « Chappell-Pharmacokinetics.pdf ».
- [49] A. A. Amarah, D. G. Petlin, J. E. Grice, J. Hadgraft, M. S. Roberts, et Y. G. Anissimov, « Compartmental modeling of skin transport », *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 130, p. 336-344, sept. 2018, doi: 10.1016/j.ejpb.2018.07.015.
- [50] K. Unterkofler *et al.*, « Modeling-based determination of physiological parameters of systemic VOCs by breath gas analysis: a pilot study », *J. Breath Res.*, vol. 9, n° 3, p. 036002, mai 2015, doi: 10.1088/1752-7155/9/3/036002.
- [51] « Farhi-Ventilation-Perfusion Relationships.pdf ».
- [52] « Karbing_mathematical modelling_pulmonary gas exchange.pdf ».
- [53] Y. G. Anissimov, O. G. Jepps, Y. Dancik, et M. S. Roberts, « Mathematical and pharmacokinetic modelling of epidermal and dermal transport processes », *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 65, n° 2, p. 169-190, févr. 2013, doi: 10.1016/j.addr.2012.04.009.
- [54] A. Couto, R. Fernandes, M. N. S. Cordeiro, S. S. Reis, R. T. Ribeiro, et A. M. Pessoa, « Dermic diffusion and stratum corneum: A state of the art review of mathematical models », *J. Controlled Release*, vol. 177, p. 74-83, mars 2014, doi: 10.1016/j.jconrel.2013.12.005.
- [55] « Diffusion ». Consulté le: 26 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/wiki/Diffusion>
- [56] « fick1.php ». Consulté le: 26 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.doitpoms.ac.uk/tlplib/diffusion/fick1.php>
- [57] « fick2.php ». Consulté le: 27 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.doitpoms.ac.uk/tlplib/diffusion/fick2.php>

- [58] Y. G. Anissimov et A. Watkinson, « Modelling Skin Penetration Using the Laplace Transform Technique », *Skin Pharmacol. Physiol.*, vol. 26, n° 4-6, p. 286-294, 2013, doi: 10.1159/000351924.
- [59] S. Mitragotri *et al.*, « Mathematical models of skin permeability: An overview », *Int. J. Pharm.*, vol. 418, n° 1, p. 115-129, oct. 2011, doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.02.023.
- [60] « grain3c_1.html ». Consulté le: 3 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/grain3c_1.html
- [61] M. Chatterjee, X. Ge, Y. Kostov, L. Tolosa, et G. Rao, « A novel approach toward noninvasive monitoring of transcutaneous CO₂ », *Med. Eng. Phys.*, vol. 36, n° 1, p. 136-139, janv. 2014, doi: 10.1016/j.medengphy.2013.07.001.
- [62] M.-P. D. Comşa, R. Phlypo, et P. Grangeat, « Inverting the diffusion-convection equation for gas desorption through an homogeneous membrane by Kalman filtering », p. 5.
- [63] « GRETSI2022_Comsa et al_revised version_final.pdf ».
- [64] « Pei et al. - 2019 - An Elementary Introduction to Kalman Filtering.pdf ».
- [65] « kalman1d.html ». Consulté le: 10 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.kalmanfilter.net/kalman1d.html>
- [66] F. Viau, « Monitoring de la PCO₂ transcutanée en médecine du sommeil », *Médecine Sommeil*, vol. 10, n° 4, p. 171-177, oct. 2013, doi: 10.1016/j.msom.2013.09.001.
- [67] A. J. Walkey, H. W. Farber, C. O'Donnell, H. Cabral, J. S. Eagan, et G. J. Philippides, « The Accuracy of the Central Venous Blood Gas for Acid-Base Monitoring », *J. Intensive Care Med.*, vol. 25, n° 2, p. 104-110, mars 2010, doi: 10.1177/0885066609356164.
- [68] J. Crank, *The mathematics of diffusion*, 2d ed. Oxford, [Eng]: Clarendon Press, 1975.
- [69] G. Blanchet et M. Charbit, « Traitement numérique du signal - Signaux aléatoires », p. 23, 2013.
- [70] B. E. J. Rose, « ATM 623: Climate Modeling (../index.html) », p. 21.
- [71] S. S. Haykin, *Adaptive filter theory*, Fifth edition, International edition. Upper Saddle River Boston Columbus San Francisco New York: Pearson, 2014.
- [72] D. S. Vaidya et J. M. Nitsche, « CONVECTION-DIFFUSION OF SOLUTES IN MEDIA WITH PIECEWISE CONSTANT TRANSPORT PROPERTIES », p. 14.
- [73] A. Lallemand, « Écoulement des fluides - Équations de bilans », *Transp. Fluv. Marit.*, juill. 2015, doi: 10.51257/a-v2-be8153.

- [74] B. Friedland, « Treatment of bias in recursive filtering », *IEEE Trans. Autom. Control*, vol. 14, n° 4, p. 359-367, août 1969, doi: 10.1109/TAC.1969.1099223.
- [75] S. Hu, J. Zhou, et C. Chen, « State Estimation for Dynamic Systems With Unknown Process Inputs and Applications », *IEEE Access*, vol. 6, p. 14857-14869, 2018, doi: 10.1109/ACCESS.2018.2812908.