



**HAL**  
open science

# Conception et développement d'un dispositif médical implantable intégré à une solution sécurisée de télésurveillance pour le suivi et la prédiction de la décompensation de l'insuffisance cardiaque

Cindy Dopierala

► **To cite this version:**

Cindy Dopierala. Conception et développement d'un dispositif médical implantable intégré à une solution sécurisée de télésurveillance pour le suivi et la prédiction de la décompensation de l'insuffisance cardiaque. Biotechnologies. Université Grenoble Alpes [2020-..], 2022. Français. NNT : 2022GRALS009 . tel-04368492

**HAL Id: tel-04368492**

**<https://theses.hal.science/tel-04368492>**

Submitted on 1 Jan 2024

**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

Spécialité : BIS - Biotechnologie, instrumentation, signal et imagerie pour la biologie, la médecine et l'environnement

Arrêté ministériel : 25 mai 2016

Présentée par

**Cindy DOPIERALA**

Thèse dirigée par **Pierre-yves GUMERY**

et codirigée par **François BOUCHER**, Université Grenoble Alpes

préparée au sein du **Laboratoire Translational Innovation in Medicine and Complexity**

dans l'**École Doctorale Ingénierie pour la Santé la Cognition et l'Environnement**

**Conception et développement d'un dispositif médical implantable intégré à une solution sécurisée de télésurveillance pour le suivi et la prédiction de la décompensation de l'insuffisance cardiaque.**

**Design and development of an implantable medical device integrated with a secure remote solution for monitoring and predicting the decompensation of heart failure.**

Thèse soutenue publiquement le **6 avril 2022**,  
devant le jury composé de :

**Monsieur Pierre-yves GUMERY**

PROFESSEUR DES UNIVERSITES, Université Grenoble Alpes,  
Directeur de thèse

**Monsieur Jean-Yves LE GUENNEC**

PROFESSEUR DES UNIVERSITES, Université de Montpellier,  
Rapporteur

**Madame Nadia BUTTERLIN**

MAITRE DE CONFERENCE, Université de Franche-Comté, Rapporteuse

**Monsieur Michel GALINIER**

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER,  
Université de Toulouse, Examineur

**Monsieur Skandar BASROUR**

PROFESSEUR DES UNIVERSITES, Université Grenoble Alpes,  
Président

**Monsieur François BOUCHER**

PROFESSEUR DES UNIVERSITES, Université Grenoble Alpes, Co-  
directeur de thèse



# Remerciements

Cette thèse m'a offert l'opportunité de rencontrer un nombre de personnes incroyables au cours de ces quatre dernières années, d'horizons et de cultures professionnelles différents. Je n'ai jamais été une virtuose des mots, mais je tenais par ces quelques lignes à remercier toutes les personnes qui m'ont accompagnée de près ou de moins près, qui m'ont soutenue, ou tout simplement supportée au cours de ces années de thèse.

Je tiens tout d'abord à remercier Nadia BUTTERLIN et Jean-Yves LE GUENNEC d'avoir accepté de rapporter ce manuscrit, pour leurs retours et leur curiosité sur le travail mené. Un grand merci également à Michel GALINIER et Skandar BASROUR de m'avoir fait l'honneur d'être membres du jury.

J'adresse également mes remerciements à mes directeurs de thèse, Pierre-Yves GUMERY et François BOUCHER.

Pierre-Yves, merci de m'avoir accompagné lors de mon stage de fin d'étude et de m'avoir convaincu de poursuivre sur le doctorat. Cela n'aura pas toujours été facile de concilier la thèse et la montée en puissance de la startup, mais j'ai eu un grand plaisir à mener ce travail.

François, nous aurons mis une petite année à te convaincre de rejoindre l'aventure comme co-directeur, mais tu as fini par accepter. Merci pour ton accompagnement, pour les discussions au sujet de la physiologie qui me passionneront toujours autant, pour ta bonne humeur et ton soutien.

Je me dois ensuite de citer Philippe CINQUIN, pour m'avoir embarqué dans cette aventure pour mon stage de fin d'étude et pour m'avoir proposé cette thèse. Ta bonne humeur et ton enthousiasme scientifique sont un vrai catalyseur de bonnes idées.

L'autre pan de ma thèse, c'est la startup et ses fondateurs, dont Marc LEMAIRE, Jean-Marc BOUREZ et Patrick MALLEA qui m'ont accordé leur confiance dès le début sur la base de ma toute première présentation, et ont fait de moi l'employée n°1 de SentinHealth !

Un remerciement particulier à Thibault PARMENTIER, mon encadrant industriel. Que dire. Tu m'as toi aussi fait confiance dès le début de l'aventure et tu m'as donné l'opportunité de mettre en avant mes compétences et mon envie d'aller toujours plus loin. Ces dernières années ont été riches en découvertes professionnelles et touristiques ! Merci d'avoir cru en moi.

Parmi toutes les personnes que j'ai croisées et qui m'ont soutenue, stimulée ou aidée sur ce long cheminement qu'a été ma thèse, je vais en oublier beaucoup Mais je cite tout particulièrement Pascal PONS qui m'a accompagné dans les premiers pas de ma vie professionnelle, Pascal DEFAYE, Adrien CARABELLI du CHU de Grenoble ou encore Philippe MABO et Alfredo HERNANDEZ de Rennes pour nos nombreux échanges.

Je remercie aussi Eric TATULLI qui m'a accompagné dans la mise en œuvre de la démarche d'exploitation des données, et a développé l'outil qui a permis de construire le chapitre 5 de ce manuscrit !

---

Je remercie ensuite tous ceux qui m'ont apporté leur aide dans la préparation ou le déroulé des différentes expérimentations mises en œuvre.

En premier lieu, Patrick TUVIGNON. Merci pour ton accompagnement et ton implication sans faille dans cette folle aventure. Je garderai en souvenir la richesse de nos conversations scientifiques et philosophiques, nos escapades Clermontoises et Lilloises et surtout ta bonne humeur mise en exergue par ton accent toulousain !

Merci à Mohamed Ridha FRIKHA pour votre implication sur le projet et pour avoir toujours répondu présent pour réaliser les implantations. Merci pour votre pédagogie. J'ai beaucoup appris à vos côtés sur la chirurgie vétérinaire et sur l'anatomie du cochon.

Merci à Jean-Jacques THIEBAULT pour toute l'aide apporté sur les modèles animaux et sur les problématiques de physiologie !

Merci à Stéphane JUNOT pour nous avoir accompagné sur les manipes plus sensible et d'avoir mis à disposition son savoir-faire en anesthésie, malgré les problématiques de batterie de voiture vide !

Un immense merci à l'équipe de Clermont : Didier REMOND, Julien HERMET, Benoît COHADE. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous. Merci pour votre professionnalisme, votre flexibilité, votre bonne humeur et votre gentillesse.

Je ne peux bien sûr pas évoquer le projet SentinHealth sans évoquer l'équipe qui est derrière le développement de la solution. Sans vous, rien de tout cela n'aurait été possible. Un merci tout particulier à Adrien POIZAT, avec qui j'ai partagé les premières galères techniques et réglementaires !

Enfin, merci à l'équipe PRETA qui m'a accueillie. J'y ai rencontré de très belles personnes et un grand soutien. Je me souviendrai longtemps de tous ces petits déjeuners partagés ! Un merci particulier à Julie qui m'a épaulé sur la préparation de mes manipes et qui a relu mon chapitre 5. Tes retours m'ont redonné un coup de boost quand je n'arrivais plus à avancer. Merci à Pascale pour nos discussions sur le pas de la porte. Nous étions toujours pressées l'une et l'autre, mais nos petits moments de discussion étaient une pause agréable dans ces journées bien trop chargées.

Et bien évidemment, merci à Nafissa et Katia. La thèse n'aurait pas été la même sans vous. Merci pour tous ces bons moments partagés, les restos, les barbecues sur le parking, les séances de Molki et notre belle randonnée. Nafissa, je n'aurai pu imaginer une meilleure co-bureau. Ton soutien et ta bonne humeur m'ont remonté le moral plus d'une fois !

Merci à Elsa, Tiana, Mariel, pour les bons moments partagés. On se retrouve au Katana !

Ces remerciements ne seraient pas complets sans évoquer ma famille. Merci à mes parents pour leur soutien moral dans les moments difficiles et pour m'avoir toujours dit que je pouvais réussir tout ce que j'entreprenais, de m'avoir inculqué le sens du travail et des responsabilités. Merci à ma tatie qui a suivi mes aventures et qui a fait le déplacement pour me voir devenir « docteur ».

Enfin, comme dit le dicton, le meilleur pour la fin. A toi mon amour. Toi qui m'a suivi tout au long de mes études supérieures. Toi qui m'a soutenu et accompagné dans chacune de mes décisions. Tes relectures et nos discussions m'ont permis de faire progresser ce manuscrit et d'en faire quelque chose dont je suis fière. Ces dernières années ont été riche professionnellement parlant mais avant tout personnellement. Lors du démarrage de cette thèse, nous étions deux, nous sommes maintenant trois (+ 2) ! Je dédie ce manuscrit à notre famille, à notre fils qui je l'espère sera fier du travail accompli par ses parents.

A toi mon bébé, qui m'a accompagné sur la rédaction de ce manuscrit avant et après ta naissance. Tu es ma plus grande fierté.

---

Merci à tous.

Cindy



# Table des matières

<b>Remerciements</b>	<b>3</b>
<b>Acronymes et abréviations</b>	<b>11</b>
<b>Table des figures</b>	<b>16</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>17</b>
<b>Résumé</b>	<b>19</b>
<b>Introduction générale</b>	<b>21</b>
<b>1 Contexte et problématique clinique de l'insuffisance cardiaque</b>	<b>25</b>
1.1 L'insuffisance cardiaque en quelques chiffres . . . . .	25
1.2 Définitions . . . . .	26
1.2.1 Définition générale du syndrome . . . . .	26
1.2.2 Signes cliniques et symptômes . . . . .	27
1.2.3 Classifications de la pathologie . . . . .	27
1.3 Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque . . . . .	29
1.3.1 Fonctionnement du cœur . . . . .	29
1.3.2 Interactions avec le système nerveux autonome . . . . .	31
1.3.3 Mécanismes et évolution de l'IC . . . . .	32
1.4 Conclusion . . . . .	37
<b>2 Solutions de suivi à domicile de l'insuffisance cardiaque</b>	<b>39</b>
2.1 Dispositifs médicaux de détection des épisodes de décompensation cardiaque à domicile	39
2.1.1 Dispositifs médicaux portés sur soi . . . . .	39
2.1.2 Dispositifs implantables . . . . .	42
2.2 SentinHealth, une proposition innovante : un dispositif gastrique . . . . .	46
2.2.1 Proposition de valeur . . . . .	46
2.2.2 Défis techniques et technologiques . . . . .	48
2.2.3 Origine des travaux et objectifs de la thèse . . . . .	49
2.3 Conclusion . . . . .	50
<b>3 Etude de conception du dispositif intra-gastrique</b>	<b>51</b>
3.1 Solution multiparamétrique : les marqueurs cibles . . . . .	52
3.1.1 Les marqueurs rythmiques cardiaques . . . . .	52
3.1.2 Les sons cardiaques . . . . .	52
3.1.3 Identification d'un marqueur innovant : la congestion/cœdème de la paroi gas- trique . . . . .	53
3.1.4 Autres marqueurs potentiels . . . . .	53

3.2	Caractéristiques générales des signaux d'intérêt . . . . .	54
3.2.1	Activité électrique du cœur . . . . .	54
3.2.2	Activité mécanique du cœur . . . . .	59
3.2.3	Mesure de bioimpédance . . . . .	62
3.3	Définition des spécifications fonctionnelles et choix technologiques . . . . .	64
3.3.1	Géométrie du dispositif intra-gastrique . . . . .	65
3.3.2	Matériaux . . . . .	67
3.3.3	Autonomie en énergie . . . . .	68
3.3.4	Transmission des données . . . . .	69
3.3.5	Capteurs . . . . .	70
3.3.6	Conclusion intermédiaire . . . . .	72
3.4	Développement du dispositif gastrique . . . . .	73
3.4.1	Preuve de concept - version 1 . . . . .	74
3.4.2	Optimisation de l'accéléromètre - version 2 . . . . .	76
3.4.3	Optimisation de la consommation - version 3 . . . . .	78
3.4.4	Intégration de l'alimentation et du module de transmission - version 4 . . . . .	78
3.4.5	Dispositif industrialisé . . . . .	79
3.5	Conclusion . . . . .	80
<b>4</b>	<b>Méthodologie de validation pré-clinique et résultats</b>	<b>83</b>
4.1	Cadre éthique . . . . .	83
4.2	Modèle animal . . . . .	84
4.2.1	Choix de l'espèce animale . . . . .	84
4.2.2	Limites du modèle . . . . .	86
4.3	Acquisitions de signaux sur modèle physiologique . . . . .	86
4.3.1	Implantation du dispositif gastrique sur cochons sains . . . . .	86
4.3.2	Fonctionnement du dispositif gastrique . . . . .	88
4.3.3	Analyse des marqueurs ECG et sons cardiaques . . . . .	91
4.3.4	Variations physiologiques des paramètres hémodynamiques : manœuvres de pseudo-Valsalva . . . . .	95
4.3.5	Conclusion intermédiaire . . . . .	96
4.4	Modèle physiopathologique d'insuffisance cardiaque chronique post-infarctus . . . . .	96
4.4.1	Revue bibliographique des modèles d'induction d'une IC chronique chez le gros animal . . . . .	97
4.4.2	Cahier des charges . . . . .	97
4.4.3	Protocole expérimental . . . . .	98
4.4.4	Résultats . . . . .	99
4.4.5	Conclusion intermédiaire . . . . .	100
4.5	Modèle de défaillance cardiaque aiguë . . . . .	101
4.5.1	Cahier des charges . . . . .	101
4.5.2	Protocole expérimental . . . . .	102
4.5.3	Résultats . . . . .	102
4.5.4	Conclusion intermédiaire . . . . .	104
4.6	Modèle pathologique de choc endotoxémique . . . . .	104
4.6.1	Cahier des charges . . . . .	104
4.6.2	Protocole expérimental . . . . .	105
4.6.3	Résultats . . . . .	106
4.6.4	Conclusion intermédiaire . . . . .	111
4.7	Conclusion . . . . .	112

---

<b>5 Etude de faisabilité du suivi longitudinal des sons cardiaques</b>	<b>115</b>
5.1 Propriétés et méthodes de pré-traitement des signaux ECG et SCG . . . . .	116
5.1.1 Propriétés des signaux ECG et SCG . . . . .	116
5.1.2 Pré-traitement des signaux ECG et SCG par filtrage . . . . .	116
5.1.3 Identification des sources de bruit . . . . .	119
5.2 Détection des sons et estimation de leur amplitude . . . . .	122
5.2.1 Segmentation des signaux SCG en cycles cardiaques . . . . .	122
5.2.2 Estimation d'un motif SCG moyen . . . . .	124
5.2.3 Caractérisation du motif moyen SCG . . . . .	127
5.3 Méthodes de classification des signaux SCG . . . . .	131
5.3.1 Approche qualitative . . . . .	131
5.3.2 Approche quantitative . . . . .	133
5.4 Validation de la méthode de classification automatique des enregistrements SCG . .	135
5.4.1 Validation des objectifs de performances : exemple d'un animal sain . . . . .	135
5.4.2 Interprétation des valeurs des caractéristiques : qualification des motifs exploitables . . . . .	138
5.4.3 Analyse inter-sujets et reproductibilité des résultats . . . . .	141
5.5 Analyse des performances du dispositif intra-gastrique pour le suivi des sons cardiaques	144
5.5.1 Application de la méthode sur cochon pathologique . . . . .	144
5.5.2 Comparaison des caractéristiques sur animaux sains et pathologiques . . . . .	146
5.5.3 Analyse de l'amplitude des sons cardiaques S1, S2 sur animaux sains et pathologiques . . . . .	148
5.6 Conclusion . . . . .	149
<b>Conclusion et perspectives</b>	<b>153</b>
Conclusion . . . . .	153
Perspectives . . . . .	155
<b>Bibliographie</b>	<b>167</b>
<b>Annexes</b>	<b>169</b>



# Acronymes et abréviations

<b>ACC</b>	Accélérométrie
<b>ACC</b>	<i>American College of Cardiology</i>
<b>ACP</b>	Analyse en composantes principales
<b>AHA</b>	<i>American Heart Association</i>
<b>ANP</b>	Peptide natriurétique auriculaire ( <i>Atrial natriuretic peptide</i> )
<b>ANR</b>	Agence nationale de la recherche
<b>ASIC</b>	Circuit intégré propre à une application ( <i>Application-specific integrated circuit</i> )
<b>BNP</b>	Peptide natriurétique cérébral ( <i>Brain natriuretic peptide</i> )
<b>DM</b>	Dispositif médical
<b>DSP</b>	Densité spectrale de puissance
<b>ECG</b>	Electrocardiographie/Electrocardiogramme
<b>EI</b>	Ecart interquartile
<b>ESC</b>	Société Européenne de Cardiologie
<b>FC</b>	Fréquence cardiaque
<b>fc</b>	Fréquence de coupure
<b>FEVG</b>	Fraction d'éjection du ventricule gauche
<b>Hz</b>	Hertz
<b>IA</b>	Intelligence artificielle
<b>IC</b>	Insuffisance cardiaque
<b>IV</b>	Intraveineuse
<b>IVA</b>	Intraventriculaire antérieure
<b>LPS</b>	Lipopolysaccharide
<b>mg</b>	Milligravité
<b>mm</b>	Millimètre
<b>ms</b>	Milliseconde
<b>NMF</b>	Factorisation non-négative des matrices ( <i>Non-negative matrix factorization</i> )
<b>NSA</b>	Nœud sinusoauriculaire
<b>NYHA</b>	<i>New York Heart Association</i>
<b>PA</b>	Potentiel d'action
<b>PAM</b>	Pression artérielle moyenne
<b>PAPM</b>	Pression artérielle pulmonaire moyenne
<b>PEEK</b>	Polyetherethercétone
<b>PS</b>	Potentiel seuil
<b>RMS</b>	Erreur quadratique moyenne ( <i>Root mean square</i> )
<b>RSB</b>	Rapport signal sur bruit
<b>SCG</b>	Sismocardiographie/Sismocardiogramme
<b>SNA</b>	Système nerveux autonome
<b>SNE</b>	Système nerveux entérique
<b>SNS</b>	Système nerveux sympathique

**S1** 1er bruit du cœur

**S2** 2ème bruit du cœur

**S3** 3ème bruit du cœur

**S4** 4ème bruit du cœur

**TIMC** Recherche Translationnelle et Innovation en Médecine et Complexité

**TRL** Niveau de maturité technologique (*Technology Readiness Level*)

**VFC** Variabilité de la fréquence cardiaque

**VG** Ventricule gauche

$\mu$  **A** Microampère

# Table des figures

1.1	Anatomie du cœur et représentation de la circulation du sang dans les cavités [3]. . . . .	30
1.2	Organisation du système nerveux autonome dans la régulation cardiaque [77]. . . . .	32
1.3	Cercle viscieux du syndrome d'IC. . . . .	34
1.4	Schéma temporel du syndrome de décompensation de l'insuffisance cardiaque (adaptée de [24]). . . . .	35
2.1	Schéma de l'estomac. Anatomie et histologie de la paroi gastrique. . . . .	47
2.2	Echelle TRL imaginée par la NASA pour évaluer le niveau de maturité d'une technologie (adaptée du précis de la direction générale des entreprises, DGE and Ministère de l'économie et des Finances 2015). . . . .	49
3.1	Potentiels d'action. (A) Génération d'un PA dans un cardiomyocyte contractile en réponse à une stimulation électrique. (B) Génération spontanée des PA par les cellules nodales. . . . .	55
3.2	ECG : formes d'ondes et durées. . . . .	56
3.3	Schéma des six dérivations des membres - à gauche : dérivations bipolaires de Einthoven ; au centre : dérivations unipolaires de Godberger ; à droite : double tri-axes de Bailey. . . . .	58
3.4	Diagramme de Wiggers [141]. . . . .	60
3.5	Modèle électrique des tissus biologiques - Modèle Cole-Cole. . . . .	62
3.6	Courbe Cole Cole. Les points en rouge représentent les valeurs mesurées. La courbe bleue représente l'extrapolation du cercle. . . . .	64
3.7	Mesure de bioimpédance, méthode à quatre électrodes. . . . .	64
3.8	Illustration de la solution proposée par Sentinhealth. . . . .	65
3.9	Schéma du dispositif intra-gastrique : géométrie et dimensions. . . . .	67
3.10	Profondeur de pénétration des ondes dans les tissus biologiques en fonction de leur fréquence [149]. . . . .	69
3.11	Schéma du dispositif intra-gastrique. . . . .	72
3.12	Evolution de l'implant gastrique du dispositif maquette au produit industrialisé. . . . .	73
3.13	Représentation des sons cardiaques S1, S2 à partir du signal accélérométrique gastrique. L'ECG externe (tracé rouge) synchronisé avec le signal accélérométrique permet de visualiser les cycles cardiaques et de donner un repère temporel pour l'analyse des sons cardiaques. . . . .	74
3.14	Schéma du dispositif de preuve de concept. Dispositif filaire en deux parties : une capsule implantée dans l'estomac et un module externe d'alimentation et de communication positionné sur le dos de l'animal à l'aide d'un gilet. PCB : circuit imprimé ; 3D XL : accéléromètre 3 axes ; BL : Bluetooth ; MCU : microcontrôleur. . . . .	75
3.15	Comparaison du niveau de bruit entre deux accéléromètres. Test 1 : acquisition au sol. Test 2 : acquisition sur pot vibrant à 50 Hz. . . . .	77

3.16	Prototype version 4 du dispositif gastrique. . . . .	79
3.17	Dispositif industrialisé. Schéma du dispositif (à gauche). Photo du dispositif (à droite)	80
4.1	Comparaison de l'anatomie d'un cœur humain et d'un cœur porcine [13, 9]. . . . .	85
4.2	Comparaison de l'anatomie d'un estomac humain et d'un estomac porcine. . . . .	85
4.3	Procédure d'implantation du dispositif intra-gastrique et de son boîtier d'alimentation.	87
4.4	Mini-porcs Yucatan équipés d'un dispositif gastrique. A) première version du prototype avec un boîtier d'alimentation externalisé; b) deuxième version du prototype avec un boîtier d'alimentation implanté en sous-cutané. . . . .	89
4.5	Explantation du dispositif intra-gastrique. A) Zone de rupture du câble de connexion; b) Dispositif gastrique encapsulé dans les tissus (phénomène de biofouling). . . . .	90
4.6	Représentation de Bland et Altman. Concordance des intervalles RR entre l'acquisition gastrique et l'acquisition externe de l'ECG. . . . .	92
4.7	Comparaison des ECG moyens externe (orange) et gastrique (bleu). A) Amplitudes réelles; B) Amplitudes normalisées. . . . .	92
4.8	Signaux accélérométriques filtrés sur la bande des sons cardiaque (20 Hz - 90 Hz) et leur analyse fréquentielle. A) signal gastrique; B) signal thoracique externe. . . . .	93
4.9	Comparaison de la moyenne cohérente des sons cardiaques à partir d'un signal accélérométrique - A) analyse du signal accélérométrique gastrique sur cochon sain par Sentinhealth [64]; B) analyse du signal accélérométrique externe sur sujet humain sain par Boston Scientific [137]. . . . .	94
4.10	Evolution de l'amplitude relative de l'enveloppe des sons cardiaques extrait à partir a) du signal phonocardiographique thoracique - b) du signal accélérométrique gastrique, lors de la phase 1 (en bleu) et de la phase 2 (orange) au cours de la manœuvre de pseudo-Valsalva. . . . .	95
4.11	Diagramme de séquence du protocole de surcharge volémique. . . . .	101
4.12	Evolution de la pression intra-ventriculaire au cours de la surcharge volémique. . . . .	103
4.13	Système de mesure de bioimpédance à deux ou quatre électrodes. . . . .	105
4.14	Protocole expérimental d'évaluation de la bio-impédance. . . . .	106
4.15	Evolution des pressions artérielles moyenne et pulmonaire au cours du choc endotoxémique. En jaune, période d'injection du LPS. En vert, phase de réanimation hydrique.	108
4.16	Représentation de l'évolution de la courbe résistance/réactance à différentes fréquences en post-implantation immédiate (courbes bleues) et 15 jours après implantation (courbes oranges). A gauche : mesures de l'impédance gastrique avec 4 électrodes. A droite : mesures de l'impédance gastrique avec 2 électrodes. . . . .	109
4.17	Courbe Cole-Cole de l'évolution des valeurs de résistance et de réactance au cours du choc endotoxémique. a) Mesures à 4 électrodes; b) Mesures à 2 électrodes. . . . .	110
4.18	Comparaison de l'évolution des valeurs de résistances au cours du temps pour les configurations à 2 et à 4 électrodes. . . . .	110
4.19	Variations des valeurs de résistance (rouge) et de réactance (bleu) mesurées par la capsule gastrique pour une fréquence d'excitation de 5 kHz à chaque étape du protocole de choc endotoxémique. . . . .	111
4.20	Dispersion des cellules dans un tissu sain et dans un tissu œdémateux. . . . .	112
5.1	Diagramme de construction du chapitre. . . . .	116
5.2	Quasi-synchronisme des signaux ECG et SCG et fenêtres d'apparition des sons cardiaques S1, S2 par rapport au pic R. . . . .	117

5.3	Analyse fréquentiel d'un signal ECG gastrique. a) Périodogramme du signal brut. Présence de bruit sur la bande de fréquence inférieure à 1 Hz. ; b) Périodogramme du signal filtré à 5 Hz. . . . .	118
5.4	Analyse de l'impact d'un filtre passe-haut sur l'optimisation du rapport signal sur bruit de l'ECG gastrique. . . . .	119
5.5	Application d'un filtre passe-bande 20 - 90 Hz sur le signal accélérométrique (axe Z). A : signal non-filtré; B : signal filtré. . . . .	120
5.6	Illustration de bruits sur les signaux SCG, sans répercussion sur les signaux ECG. A - Présence de « bouffées » ponctuelles sur l'axe Z du signal SCG, d'amplitude comparable à celle du son S1. B - Présence d'un bruit sur les 30 secondes du signal SCG, masquant les sons S1 et S2. Les bruits illustrés sur l'axe Z du signal SCG sont également présents sur les deux autres axes de l'accéléromètre. . . . .	120
5.7	Illustration de bruits parasites synchrones sur les signaux SCG et ECG. A - Présence de « bouffées » ponctuelles sur l'axe Z du signal SCG et sur le signal ECG. L'amplitude de la composante mécanique est environ 10 fois supérieures à l'amplitude des sons cardiaques. B - Présence d'un bruit constant sur les 30 secondes de l'enregistrement, masquant les sons cardiaques et les complexes QRS sur la quasi-totalité des cycles. . . . .	121
5.8	Qualification de la qualité du signal ECG par l'estimation du rapport signal sur bruit. En haut : classification de la qualité de détection des pics R par une analyse visuelle en fonction du RSB ECG et de l'amplitude moyenne des pics. En bas : exemples de la qualité de détection des pics R pour deux valeurs extrêmes de RSB ECG. . . . .	123
5.9	Etapas de segmentation du signal SCG en cycles cardiaques (illustration sur 5 cycles successifs). . . . .	124
5.10	Résultat de la moyenne cohérente sur le signal SCG. A) Sans sélection préalable des cycles. B) Sélection des cycles par méthode de corrélation et recentrage sur la durée totale des cycles. C) Sélection des cycles par méthode de corrélation et recentrage par fenêtres S1, S2. . . . .	125
5.11	Illustration du décalage entre le cycle de référence et le cycle analysé. La corrélation entre les deux cycles est maximale si l'on décale le cycle analysé sur la gauche d'une valeur $\delta$ . . . . .	125
5.12	Logigramme de la méthode de construction de la moyenne cohérente sur les signaux SCG. . . . .	127
5.13	Cas d'école de motifs SCG moyens obtenus par la méthode de moyenne cohérente par fenêtrage et lien avec la valeur de cohérence inter-cycle calculée. En haut, les sons S1 et S2 ne sont pas identifiables visuellement. Au milieu, la distinction entre le signal et le bruit est ambiguë. En bas, les sons S1 et S2 sont clairement identifiables. . . . .	128
5.14	Exemples de motifs SCG moyens pour une même valeur de cohérence inter-cycle. . . . .	128
5.15	Représentation de la modélisation des sons S1, S2 par deux gaussiennes. . . . .	129
5.16	Illustration de la corrélation entre le S-contraste et la largeur de la gaussienne pour les sons S1, S2. . . . .	130
5.17	Interface de classification des signaux SCG moyens. . . . .	132
5.18	Classification qualitative par des experts (haut) et courbes ROC pour le critère de cohérence inter-cycle (bas). . . . .	132
5.19	Interprétation du désaccord entre les experts par l'analyse de la moyenne harmonique des largeurs à mi-hauteurs de S1 et S2. Gauche : histogramme de la largeur à mi-hauteur S1/S2 en fonction des 3 classes : « d'accord/bons », « d'accord/mauvais », « pas d'accord ». Droite : exemples de 3 motifs SCG pour des valeurs de largeur à mi-hauteur S1/S2 différentes. Sur l'exemple du bas, il est difficile visuellement de donner un avis définitif sur la qualité du motif. . . . .	134

5.20	Représentation du nombre de signaux SCG exploitables au cours du temps pour un animal sain (cochon 5). Haut : totalité des acquisitions accélérométriques ; bas : signaux sélectionnés comme exploitables par la méthode de classification automatique.	136
5.21	Distribution du bruit dans la zone du S3 sur échantillons individuels (graphe du haut) puis sur échantillons moyennés (graphe du bas).	138
5.22	Représentation de Tukey de la distribution sur chacune des caractéristiques des « bons » (N = 92) et des « mauvais » (N = 184) motifs SCG moyens (obtenus sur des enregistrements de 30 secondes) après classification automatique (cochon sain n°5). Les valeurs aberrantes représentées par les croix rouges sont les échantillons au-delà de 1,5 fois la valeur de l'espace interquartile. Les valeurs seuil de sélection sur chacune des caractéristiques sont représentées par les lignes horizontales en pointillés.	139
5.23	Illustration de la classification automatique. A gauche : exemples de mauvais motifs. Les sons S1 et S2 ne sont pas identifiables visuellement. A droite : exemples de bons motifs. Les sons S1 et S2 sont identifiables visuellement. Les courbes bleues et rouges représentent l'enveloppe des sons S1 et S2 respectivement.	141
5.24	Représentation du nombre de signaux SCG exploitables au cours du temps pour un deuxième cochon sain (cochon 4). Haut : totalité des acquisitions accélérométriques ; bas : signaux sélectionnés comme exploitables par la méthode de classification automatique.	142
5.25	Valeur du bruit dans la zone du S3 (cochon 4).	143
5.26	Représentation de Tukey de la distribution sur chacune des caractéristiques des « bons » (N = 78) et des « mauvais » (N = 363) motifs SCG moyens (obtenus sur des enregistrements de 30 secondes) après classification automatique (cochon sain n°4). Les valeurs aberrantes représentées par les croix rouges sont les échantillons au-delà de 1,5 fois la valeur de l'espace interquartile. Les valeurs seuil de sélection sur chacune des caractéristiques sont représentées par les lignes horizontales en pointillés.	144
5.27	Dispersion des valeurs d'amplitude de la gaussienne sur la fenêtre du S3 pour le cochon pathologique.	145
5.28	Représentation du nombre de signaux SCG exploitables au cours du temps pour un animal pathologique (cochon 9).	145
5.29	Comparaison des caractéristiques des animaux sains et de l'animal pathologique. Boîtes à moustache bi-dimensionnelles. Les croix représentent l'écart interquartile en X et en Y.	147
5.30	Analyse de l'amplitude des sons cardiaques S1, S2 pour les animaux sains et l'animal pathologique.	148
5.31	Logigramme de la méthode d'identification et de suivi des sons cardiaques au cours du temps.	150

# Liste des tableaux

1.1	Critères de Framingham [107]. . . . .	28
1.2	Stades d'évolution du syndrome d'IC [154]. . . . .	29
2.1	Dispositifs à porter sur soi pour le suivi de l'insuffisance cardiaque. . . . .	41
2.2	Solutions implantables pour le suivi de l'insuffisance cardiaque. . . . .	43
3.1	Caractéristiques temporelle et fréquentielle des sons cardiaques [27, 147] . . . . .	61
3.2	Résumé des caractéristiques capteurs. . . . .	73
3.3	Résumé des caractéristiques des capteurs de la version 1 du dispositif. . . . .	76
3.4	Résumé des caractéristiques des capteurs de la version 2 du dispositif. . . . .	78
3.5	Résumé des caractéristiques des capteurs de la version 3 du dispositif. . . . .	78
4.1	Tableau récapitulatif du fonctionnement des quatre versions prototype du dispositif gastrique. . . . .	89
4.2	Protocole d'injection des solutions LPS 10 ml pour un animal de 35 kg. . . . .	107
4.3	Variabilité des mesures d'impédance lors des différentes phase du protocole de choc endotoxémique. R : résistance ; X : réactance. . . . .	111
5.1	Fenêtrage des cycles du signal SCG en fonction de la durée moyenne des sons S1 et S2.	126
5.2	Caractéristiques morphologiques et contextuelles utilisées pour la description des motifs SCG moyens. . . . .	131
5.3	Définition des contraintes sur les caractéristiques morphologiques et contextuelles. PosRefS1 et PosRefS2 sont les valeurs nominales de position de S1 et S2 attendues par la littérature, soit 70 ms et 350 ms respectivement (cf. figure 5.2). RSB ECG = rapport signal sur bruit calculé sur le signal ECG. FC = fréquence cardiaque. Ncoh = Cohérence inter-cycle. . . . .	135
5.4	Gamme de valeurs des caractéristiques contextuelles et morphologiques pour 50% des échantillons sélectionnés du cochon sain n°5. . . . .	140
5.5	Comparaison des gammes de valeurs des caractéristiques contextuelles et morpholo- giques pour 50% des échantillons sélectionnés pour les deux animaux sains. . . . .	143
5.6	Synthèse des performances atteintes après sélection des bons motifs pour deux cochons sains (cochons 5 et 4) et un cochon pathologique (cochon 9). . . . .	146
5.7	Comparaison des gammes de valeurs des caractéristiques contextuelles et morpholo- giques pour 50% des échantillons sélectionnés pour les animaux sains et pathologique.	148



# Résumé

Le suivi des maladies chroniques est un enjeu majeur du XXI<sup>e</sup> siècle. Parmi ces maladies, l'insuffisance cardiaque comptabilise à elle seule 26 millions de cas dans le monde. Cette pathologie complexe aux multiples facettes est marquée par des épisodes répétés de décompensation qui conduisent les patients à de nombreuses hospitalisations. Il est donc nécessaire de pouvoir assurer un suivi journalier afin de détecter de façon précoce les aggravations et limiter aux patients les séjours à l'hôpital.

Dans cette optique, la société SentinHealth développe un outil de suivi à domicile. La solution, composée d'un dispositif implanté dans la paroi de l'estomac, acquiert des signaux électrophysiologiques et mécaniques à partir desquels des paramètres tels que la fréquence cardiaque, l'amplitude des sons cardiaques ou encore la congestion/oedème viscéral peuvent être estimés.

Cette thèse vise à accompagner la société Sentinhealth dans la montée en maturité du dispositif, d'un concept technologique (TRL 2) à la démonstration d'un prototype dans un environnement représentatif (TRL 6). Son objectif est de démontrer la faisabilité du suivi de la fonction cardiaque au long cours et du suivi de l'évolution des indicateurs précoces de la décompensation. Le travail a débuté sur une phase de compréhension du syndrome et de définition des marqueurs d'intérêt. Cette définition a posé les premières briques de spécifications du dispositif gastrique de mesure, permettant l'implantation de différents prototypes en conditions physiologiques et pathologiques chez l'animal. Les signaux acquis dans ce contexte ont été analysés pour construire une méthodologie d'évaluation des performances du dispositif de mesure en regard du contexte clinique.

A l'issue de ces années de thèse, le prototypage itératif a abouti à un dispositif de mesure en cours d'industrialisation pour une implantation chez l'Homme en 2022. Des campagnes d'expérimentations animales en conditions physiologiques et pathologiques ont donné lieu à une base de données de signaux électrophysiologiques et accélérométriques. Ces signaux ont mis en évidence la faisabilité du suivi de la fonction cardiaque à partir d'un dispositif implanté dans l'estomac. Cependant, une optimisation du rapport signal sur bruit reste à faire pour augmenter le nombre d'acquisitions exploitables afin d'assurer un suivi robuste à partir d'une seule acquisition par jour. De nouvelles investigations doivent également être menées pour assurer une stabilisation de l'implantation dans la paroi de l'estomac par voie endoscopique.



# Introduction générale

Les progrès de la médecine et l'amélioration de la qualité de vie ont conduit à une augmentation de l'espérance de vie à la naissance dans les pays industrialisés, d'environ 2,5 ans par décennie de 1840 à nos jours [146]. En lien avec ces évolutions, les pathologies chroniques sont devenues la première cause de mortalité dans le monde, représentant 68% des décès [47]. La prise en charge de ces pathologies qui nécessitent des traitements de longue durée sans espoir de guérison modifie considérablement l'organisation des systèmes de soins. Cette organisation basée jusqu'alors sur les pathologies aiguës et la prise en charge d'une pathologie unique, doit se réorienter sur une approche pluridisciplinaire centrée sur la personne pour gérer efficacement les multimorbidités [90, 38].

L'insuffisance cardiaque (IC) est l'une des principales pathologies chroniques affectant environ 26 millions de personnes dans le monde [133]. C'est un syndrome complexe et hétérogène, dont l'évolution est marquée par des hospitalisations répétées non planifiées dues à des épisodes aigus de décompensation cardiaque. Ces épisodes impactent tout d'abord le patient, avec une mortalité de 40% à la suite d'une première décompensation, mais également les systèmes de soins. En effet, ils représentent plus de 160 000 hospitalisations par an en France et participent à l'engorgement des services d'urgence et à la charge économique. Les dépenses liées à ce syndrome sont estimées à 2,9 milliards d'euros en 2015, soit 2% des dépenses de santé [109]. Les symptômes cliniques d'une décompensation (dyspnée, fatigue, œdème pulmonaire) apparaissent tardivement et sont indicateurs d'une dégradation importante de l'état de santé du patient qui nécessite alors des soins en urgence. Afin de réduire le nombre d'hospitalisations, il est important de stabiliser les patients diagnostiqués à l'aide d'un traitement médicamenteux efficace et d'une hygiène de vie appropriée. Mais cela reste encore insuffisant. Il est donc primordial de trouver des moyens efficaces permettant de détecter de façon précoce les premiers signes de décompensation à l'aide de solutions de surveillance à domicile afin d'intervenir en amont de l'hospitalisation.

Le dispositif médical (DM) fait aujourd'hui partie intégrante de notre vie et englobe un vaste champ d'outils avec un marché mondial d'environ 10 000 catégories de dispositifs recensés : appareils d'imagerie, kits de prélèvement, prothèses, dispositifs de suivi de pathologies, etc. En premier lieu utilisé comme un outil de diagnostic, il est devenu au fil du temps un moyen de prévention. L'essor de l'électronique a permis une miniaturisation des capteurs et des circuits électroniques, qui a elle-même conduit au développement de dispositifs portables sur soi et de dispositifs implantables et ouvert la voie à un suivi à domicile de diverses pathologies.

De récentes études (MultiSense [41], Champion [23], Partners [153]) ont démontré qu'un suivi rapproché des patients à domicile pouvait permettre d'identifier des signes précurseurs de la décompensation jusqu'à 30 jours avant les symptômes cliniques. Des variations de marqueurs infra-cliniques tels que la variabilité du rythme cardiaque, les sons respiratoires ou encore le troisième son cardiaque, caractéristique de l'IC, peuvent être analysées au cours du temps afin d'évaluer l'évolution du syndrome. Mais l'analyse individuelle de ces paramètres n'est pas assez spécifique ou sensible pour permettre une détection robuste des épisodes de décompensation [153, 42]. De nouvelles stratégies s'appuient donc sur le développement de dispositifs médicaux de suivi à distance par une approche multimodale basée sur la complémentarité et la redondance d'informations.

La société Sentinhealth, créée en février 2017, a pour objectif de proposer un dispositif médical de suivi des pathologies chroniques liées au vieillissement. Dans sa première phase de développement, SentinHealth cible l'IC et conçoit une solution multiparamétrique peu invasive de surveillance de la fonction cardiaque à destination des patients déjà diagnostiqués. Cette solution repose sur l'approche originale d'un dispositif de mesure implanté dans la paroi de l'estomac qui embarque plusieurs capteurs pour suivre de façon journalière les variations de paramètres électrophysiologiques, impédancemétriques et mécaniques. A terme, l'objectif est de pouvoir générer des alertes automatiques auprès du personnel de santé via une plateforme de télécardiologie. Ainsi la détection fiable et précoce des épisodes de décompensation permettra d'intervenir sur le traitement médicamenteux du patient dès les premiers signes d'une dégradation de la fonction cardiaque, afin de prévenir l'hospitalisation et améliorer le pronostic vital.

C'est dans ce contexte que les travaux présentés dans ce manuscrit prennent place. Cette thèse, initiée par Sentinhealth dans le cadre d'une convention CIFRE en collaboration avec le laboratoire de Recherche Translationnelle et Innovation en Médecine et Complexité (TIMC), a pour but de démontrer la faisabilité du suivi de marqueurs de la fonction cardiaque au cours du temps par un dispositif de mesures multimodal implanté dans l'estomac et d'accompagner la montée en maturité du dispositif et des solutions de traitement de signal associées. L'estomac est un organe encore non exploré dans le contexte du suivi de la fonction cardiaque et ouvre la voie à l'exploration de nouveaux marqueurs, tels que la congestion du tractus digestif. Si ce positionnement offre des perspectives très prometteuses sur le plan clinique, il génère un ensemble de défis liés à la conception du dispositif gastrique et au traitement des signaux. En effet, l'environnement de mesure est un environnement dynamique soumis à des mouvements importants (ondes péristaltiques, contractions musculaires) pouvant rendre difficile la tenue du dispositif sur le long terme et générer des artéfacts sur les signaux, complexifiant leur analyse.

Cette thèse nécessite une approche pluridisciplinaire faisant appel à des connaissances en physiologie cardiaque, en conception de dispositifs médicaux implantables et en traitement de l'information, afin d'assurer une cohérence du développement vis-à-vis de l'objectif clinique et de la physiopathologie du syndrome. La contribution des travaux présentés dans ce manuscrit s'articule autour de trois objectifs : donner les éléments de spécifications du dispositif intra-gastrique, tant du point de vue de sa géométrie que des capteurs à embarquer pour la mesure des signaux d'intérêt ; construire une démarche de validation pré-clinique sur des modèles animaux sains et pathologiques ; développer une méthodologie d'évaluation des performances du dispositif en regard du contexte clinique pour le suivi au cours du temps des marqueurs de la fonction cardiaque. Cette méthodologie devra pouvoir être appliquée au-delà du contexte de cette thèse pour évaluer le gain de performance obtenu suite à l'intégration de nouvelles briques algorithmiques de traitement du signal pour optimiser la détection des marqueurs d'intérêt (méthodes de débruitage, fusion de données, etc.).

Ce manuscrit se découpe en cinq chapitres répartis comme suit.

Le premier chapitre est un chapitre bibliographique, dont l'objectif est de comprendre les enjeux cliniques de l'insuffisance cardiaque et de mettre en évidence les marqueurs clés de son suivi. La première partie du chapitre décrit tout d'abord le contexte de la pathologie en abordant les chiffres clés et présente les définitions et les classifications du syndrome. Cette contextualisation met en évidence la complexité clinique de la pathologie mais également l'intérêt sociétal et économique de cibler ce marché. La seconde partie du chapitre se focalise sur la description des mécanismes physiopathologiques mis en place au cours des décompensations cardiaques et l'identification des marqueurs d'intérêt dans le cadre de leur détection précoce.

Le second chapitre présente un état de l'art industriel des solutions de suivi à domicile des patients insuffisants cardiaques et le positionnement du produit de Sentinhealth sur ce marché. Une revue non exhaustive de solutions à porter sur soi et de solutions implantables met en lumière les avancées dans le domaine ainsi que les faiblesses des produits existants. L'identification de ces faiblesses est le

point d'entrée de la solution Sentinhealth présentée en deuxième section de ce chapitre. Cette section aborde la proposition de valeur de la solution Sentinhealth permettant de répondre aux enjeux du suivi de l'IC et décrit les défis techniques et technologiques associés à la conception et aux traitements des données. La dernière partie du chapitre détaille le contexte de la thèse présentée au travers de ce manuscrit et décrit les objectifs que nous nous sommes fixés.

Le troisième chapitre présente le travail de conception de l'implant gastrique, de la définition des paramètres d'intérêt au développement des prototypes. La première section détaille les marqueurs retenus dans le cadre de notre solution de suivi de l'insuffisance cardiaque ainsi que le rationnel physiologique. Nous abordons dans une seconde section certaines caractéristiques des signaux électrocardiographique (ECG) et mécanique cardiaques. Les sections trois et quatre sont consacrées à la définition des spécifications fonctionnelles et aux choix technologiques associés, ainsi qu'au développement des versions prototypes du dispositif gastrique.

Le quatrième chapitre développe la contribution méthodologique au choix d'un modèle animal et à la stratégie d'acquisition des données en conditions in-vivo. Une première section est consacrée à l'éthique animale, dont les pratiques ont été mises en œuvres dans l'ensemble des procédures expérimentales décrites dans ce chapitre. Nous développons dans une seconde partie le choix du modèle animal, les similarités anatomiques et physiologiques avec l'Homme mais également les limites du modèle à reproduire les conditions physiopathologiques retrouvées chez l'Homme. La troisième partie développe les acquisitions réalisées sur des animaux sains et s'intéresse aux résultats préliminaires obtenus tant du point de vue de la tenue du dispositif dans son site d'implantation, que du point de vue du signal enregistré. Enfin, la dernière partie est consacrée aux modèles physiopathologiques développés au cours de cette thèse pour reproduire la pathologie cible et suivre l'évolution des marqueurs de la fonction cardiaque dans un contexte pathologique. Trois modèles ont ainsi été développés : un modèle d'insuffisance cardiaque chronique, un modèle d'insuffisance cardiaque aiguë et un modèle de congestion aiguë multi-organe. Cette démarche vise à valider la capacité de notre dispositif à détecter les modifications induites lors du développement des conditions pathologiques cibles.

Le cinquième et dernier chapitre est consacré à l'exploitation des signaux électrocardiographiques et accélérométriques acquis sur l'animal. L'objectif de ce chapitre est de construire une méthodologie d'évaluation des performances du dispositif intra-gastrique associé aux algorithmes de traitement du signal pour le suivi des sons cardiaques au cours du temps. Dans une première section, nous présentons la stratégie de pré-traitement des signaux dans le contexte d'une acquisition gastrique. La deuxième section développe la méthode de détection des sons cardiaques et l'estimation de leurs caractéristiques à partir de la construction d'une moyenne cohérente. En sections trois et quatre, nous présentons les méthodes de classifications des motifs moyens des sons cardiaques par approches quantitative et qualitative et leurs résultats. La dernière section s'intéresse à la validation du dispositif gastrique pour le suivi des sons cardiaques à partir de données issues d'animaux sains et d'un animal pathologique pour mettre en évidence la capacité du dispositif à discriminer deux types de populations. Cette validation est liée aux performances intrinsèques de mesure du dispositif gastrique et à la stratégie de traitement des signaux ECG et SCG mise en œuvre en amont de la classification.

Nous concluons cette thèse par une discussion sur le niveau de validation du dispositif médical atteint et nous aborderons les perspectives de développement.



# Chapitre 1

## Contexte et problématique clinique de l'insuffisance cardiaque

En 2017, le nombre de personnes insuffisantes cardiaques dans le monde était estimé à 26 millions [133]. Cet état pathologique irréversible aux multiples facettes touche essentiellement la population des plus de 70 ans. Son évolution au cours du temps est marquée par des périodes de stabilité relative entrecoupées par des phases de décompensation cardiaque, correspondant à une dégradation de l'état de santé du patient. Ces décompensations sont généralement détectées à un stade tardif et nécessitent alors des hospitalisations en urgence. Bien que la survie des patients IC se soit améliorée du fait de l'évolution de la prise en charge de la maladie et de l'introduction de nouvelles thérapeutiques visant à stabiliser leur état, le risque de décès ou de décompensations récurrentes reste élevé.

L'objectif de ce premier chapitre est de donner au lecteur un aperçu global de l'impact de l'IC sur la société et des concepts de physiopathologie pour comprendre le défi médical associé. La première partie pose le cadre pour comprendre l'intérêt médical et économique de cette thèse. Elle aborde dans un premier temps les données épidémiologiques et dans un second temps la complexité d'une définition unique de la pathologie et de sa classification. La deuxième partie présente des éléments de la physiopathologie de l'IC. Quelques rappels sur le fonctionnement et l'anatomie cardiaque sont donnés en préambule, avant d'aborder les mécanismes mis en jeu pour compenser la fonction cardiaque défaillante et comprendre les raisons menant à des épisodes de décompensation répétés. Les marqueurs de la décompensation ainsi que la prise en charge actuelle de la pathologie sont présentés et feront le lien avec la solution mise en œuvre dans cette thèse.

### 1.1 L'insuffisance cardiaque en quelques chiffres

L'Europe et les Etats-Unis représentent 80% des cas d'IC [133, 103], avec respectivement 15 millions et 6 millions de patients. Ces chiffres peuvent être expliqués d'une part par le vieillissement de la population [146, 10] et d'autre part par des facteurs environnementaux ou comportementaux (nutrition, tabac, sédentarité, etc.), principaux facteurs de risque des maladies cardiovasculaires à l'origine de l'IC. Cependant, les cas d'IC dans le monde sont potentiellement sous-estimés du fait d'un manque de données épidémiologiques des pays en développement, comme les pays d'Afrique ou les pays d'Asie.

Dans le but d'étudier l'évolution du nombre de cas d'IC et son impact sur la société, plusieurs études populationnelles ont été menées dans les années 1990 et 2000 [26]. Malgré un défaut de standardisation des méthodes et des définitions de la pathologie dans les études [81], les résultats mettent en évidence de fortes tendances à l'accroissement. L'analyse de l'incidence brute au cours de ces trois dernières décennies indique une augmentation d'environ 2% [70], liée majoritairement au vieillissement de la population. En effet, l'espérance de vie moyenne mondiale a fortement augmenté. Elle était en 2019 de

72,6 ans, soit 8 ans de plus qu'en 1990 [18] et devrait atteindre 77,1 ans en 2050 [10]. Toutefois, on peut noter que le nombre de cas d'IC par an par tranche d'âge a diminué de 7% dans les pays industrialisés [70, 54]. Cette diminution peut s'expliquer par les démarches de prévention et d'éducation mises en place pour prévenir les risques cardiovasculaires. Si l'on s'intéresse maintenant à la prévalence de cette maladie, elle est estimée entre 1 et 2% de la population générale européenne et nord américaine et atteint plus de 10% chez les personnes de plus de 70 ans [70, 122]. Aux Etats-Unis, une augmentation de 46% de la prévalence de l'IC est attendue d'ici à 2030, portant le nombre de patients américains à 8 millions [133, 157]. A nouveau, le vieillissement de la population associé aux progrès thérapeutiques et aux progrès de prise en charge des maladies cardiovasculaires expliquent cet accroissement du nombre total de cas d'IC.

L'évolution de l'IC dans le temps impacte considérablement la qualité de vie des patients. Ils font face à des difficultés dans la réalisation de tâches quotidiennes telles que les tâches ménagères ou encore l'habillement, dues principalement à la fatigue et à des difficultés respiratoires. Leurs activités de loisirs sont fortement diminuées [57]. Au fur et à mesure du développement et de l'aggravation du syndrome, les épisodes de décompensation sont plus fréquents et conduisent à une perte progressive d'autonomie [95, 135]. Ces épisodes de décompensation sont associés à une mortalité importante malgré une évolution des thérapeutiques et une amélioration du pronostic au cours des 20 dernières années. 25 à 35% des patients décèdent dans l'année suivant une première hospitalisation pour décompensation et 50% dans les 5 ans suivants le diagnostic d'IC [26, 70]. Les hospitalisations pour décompensation représentent l'une des principales causes des séjours hospitaliers chez les sujets de plus de 65 ans [104], avec plus d'un million d'hospitalisations par an en Europe et plus de trois millions aux Etats-Unis [29, 157]. En France, ce nombre est estimé à 150 000 avec une durée d'hospitalisation moyenne de 13 jours [72]. Suite au retour à domicile, on constate qu'un patient sur quatre est réadmis à l'hôpital dans les 30 jours suivant sa sortie et le taux de réadmission à un an est supérieur à 35%.

Au-delà des conséquences sur la morbi-mortalité des patients, les répercussions économiques sur le système de santé sont importantes. Les coûts liés à l'IC représentent environ 2% des dépenses de santé globales en Europe, soit une estimation de 14 milliards d'euros par an, dont 80% des dépenses sont portés par les hospitalisations répétées. En France, cela représentait plus d'un milliard d'euros en 2009 [58, 103]. Aux Etats-Unis, les coûts en 2012 s'élevaient à 18 milliards d'euros, soit 28% de plus qu'en Europe pour une population touchée deux fois plus faible. Cette différence de coûts est due à un taux de réhospitalisation plus élevé dans le mois suivant la sortie des patients du fait d'une rechute de leur état. La durée moyenne d'hospitalisation aux Etats-Unis est de 8,5 jours contre 10 jours en Europe [121, 55], pouvant expliquer une réhospitalisation plus rapide du fait d'une mauvaise stabilisation de l'état hémodynamique des patients à leur sortie de l'hôpital. Aux Etats-Unis, une augmentation des coûts de l'IC de 150% est attendue pour 2030, pour atteindre un coût total de 40 milliards d'euros par an [33]. Il est probable que l'évolution en Europe soit similaire au vue de l'augmentation de la prévalence, bien qu'il n'existe que très peu d'évaluation des coûts sur les dix dernières années.

## 1.2 Définitions

### 1.2.1 Définition générale du syndrome

L'insuffisance cardiaque est un syndrome clinique irréversible multi-systèmes. Elle traduit l'incapacité du cœur à répondre aux besoins de l'organisme en oxygène, d'abord à l'effort, puis au repos alors même que les besoins sont moindres. Le développement d'une IC est initié par une baisse du débit sanguin liée à une défaillance de la fonction cardiaque et implique des modifications biochimiques, hormonales, métaboliques et fonctionnelles impactant d'autres organes que le cœur, tels que les reins, les poumons et le système vasculaire [120, 150]. L'origine de ce syndrome ainsi que les signes et les symptômes sont très hétérogènes, conduisant à une diversité de tableaux cliniques. Cela rend difficile

une interprétation univoque du syndrome et complexifie son diagnostic.

Une définition générale de l'IC est donnée par les sociétés savantes américaines « American College of Cardiology » (ACC), « American Heart Association » (AHA), et par la Société Européenne de Cardiologie (ESC). Elles définissent l'IC comme un syndrome clinique qui résulte d'une déficience cardiaque fonctionnelle et/ou structurelle, pouvant se caractériser par la présence de symptômes et de signes cliniques [154, 122]. Cette définition reste floue mais introduit un aspect fonctionnel de la pathologie associé à la présence de signes cliniques et de symptômes.

Le vocabulaire employé pour évoquer l'IC est souvent ambigu et peut mener à des mauvaises interprétations. Ainsi il est important de distinguer l'insuffisance cardiaque chronique de l'insuffisance cardiaque aiguë. L'IC chronique est la résultante d'un problème cardiaque, respiratoire ou vasculaire et se développe progressivement. L'IC aiguë est quant à elle, une incapacité soudaine du cœur à assurer ses fonctions. Elle peut être la résultante immédiate d'un infarctus du myocarde affectant la capacité d'éjection du sang dans l'organisme, ou traduire une aggravation soudaine d'une IC chronique. Dans ce deuxième cas, on parle d'IC congestive ou de décompensation cardiaque car le cœur n'arrive plus à compenser la maladie à l'origine de l'IC.

### 1.2.2 Signes cliniques et symptômes

Avant de continuer cette section, une définition des signes et symptômes dans le cadre de l'IC est nécessaire. Les symptômes sont les sensations ressentis par le patient. Ils ne peuvent être quantifiés et sont souvent non-spécifiques de la pathologie : fatigue, essoufflement, gonflement des membres inférieurs. Les signes cliniques correspondent quant à eux à des caractéristiques cliniques objectives et plus spécifiques de la maladie, tels qu'un bruit de galop à l'auscultation (présence d'un troisième son cardiaque), ou encore des râles crépitants (crackles) au niveau pulmonaire. Ces signes sont plus difficiles à détecter et présentent une faible reproductibilité [122]. Mais nous verrons dans la suite de ce manuscrit l'importance de leur détection précoce dans la prévention des décompensations.

Au siècle dernier, les moyens d'évaluation de l'atteinte cardiaque étaient limités et le diagnostic de l'IC reposait alors principalement sur l'apparition de signes et de symptômes. Dans le but de faciliter et de standardiser le diagnostic, McKee propose dans les années 1970 les critères de Framingham [107] établis à partir de l'étude épidémiologique du même nom [26, 76]. Ces critères, donnés en Table 1.1, définissent la liste des signes à rechercher en cas de suspicion d'IC. Ils sont divisés en critères majeurs et mineurs en fonction de leur spécificité au syndrome d'IC et de leur fréquence d'apparition. Le diagnostic est établi si deux critères majeurs ou un critère majeur et un critère mineur sont observés. En 1985, Carlson propose les critères de Boston dans le but d'élargir la définition binaire de McKee [26, 101]. Il élargit le diagnostic à l'observation de symptômes et définit des indices de probabilités en attribuant à chaque critère un score. Le nombre de points comptabilisés sur la base de la présence ou de l'absence de certains critères permet d'établir un diagnostic nuancé. Lorsque le score est élevé, de 8 à 12 points, le diagnostic de l'IC est sans ambiguïté. Pour des scores inférieurs à 4, le diagnostic est incertain. De 5 à 7 points, le diagnostic de l'IC est probable. Cette définition probabiliste introduit le fait que les signes et symptômes ne sont pas toujours discriminants du syndrome [122]. Ils doivent toujours être évalués en regard de l'historique clinique du patient, afin de ne pas biaiser le diagnostic. Les critères de Framingham et de Boston sont encore aujourd'hui utilisés en clinique et en recherche, et sont complétés par des examens complémentaires pour caractériser et évaluer l'atteinte cardiaque, tels qu'un examen échocardiographique ou une IRM.

### 1.2.3 Classifications de la pathologie

Une fois le diagnostic de la pathologie établi, il est essentiel de définir la bonne stratégie de prise en charge. Cette stratégie dépend de l'origine de l'IC, des symptômes et des signes retrouvés chez le patient ainsi que de l'avancée de la maladie sous-jacente. Afin de guider la stratégie thérapeutique à adopter,

Critères majeurs	Critères mineurs
Dyspnée nocturne paroxystique ou orthopnée	Oedèmes des chevilles
Turgescence jugulaire	Toux nocturne
Râles pulmonaires	Dyspnée à l'effort
Cardiomégalie radiologique	Hépatomégalie
Oedème aigu pulmonaire	Epanchement pleural
Galop S3	Diminution de la capacité vitale d'un tiers par rapport au maximum
Pression veineuse $>$ à 16 cmH <sub>2</sub> O	Tachycardie $\geq$ à 120 battements par minutes
Temps de circulation $\geq$ à 25 secondes	

Perte de poids  $\geq$  à 4,5 kg dans les 5 jours en réponse à un traitement de l'IC

TABLE 1.1 – Critères de Framingham [107].

des classifications de l'IC ont été proposées, dont deux sont couramment utilisées : la classification développée conjointement par l'ACC et l'AHA et la classification de la « New York Heart Association » (NYHA). Ces deux classifications, présentées en tableau 1.2, sont complémentaires, l'une se basant sur des critères cliniques objectifs et l'autre sur les symptômes décrits par le patient. Toutes deux divisent l'IC en quatre classes distinctes et prennent en considération les cas asymptomatiques (stades A et B de la classification ACC/AHA et stade I de la classification NYHA), bien que ceux-ci ne soient pas pris en compte dans la définition clinique énoncée dans le paragraphe précédent. Ces cas correspondent à des stades très précoces de la maladie jugés comme des états précurseurs à une IC clinique et doivent faire l'objet d'un suivi rapproché.

Comme on peut le voir en tableau 1.2, la classification proposée par la NYHA est basée sur le ressenti du patient sur son état et sa capacité d'activité. Elle ne prend pas en compte l'évolution liée à l'impact de l'anomalie structurelle et/ou fonctionnelle de la pathologie. Un patient peut donc passer d'une classe à l'autre, les symptômes pouvant apparaître et disparaître en fonction de l'efficacité du traitement. Elle est représentative de la sévérité du syndrome à un instant précis. Cette classification simple s'est avérée très efficace dans le diagnostic clinique de la pathologie. Elle est complétée par la classification de l'ACC et de l'AHA qui décrit les stades de développement en se basant à la fois sur la présence ou non de symptômes mais également sur les modifications structurelles du cœur (hypertrophie cardiaque, épaississement de la paroi des ventricules). Cette classification linéaire définit l'évolution du syndrome. Lorsqu'un patient passe à un stade plus avancé, c'est que l'anomalie structurelle a évolué. Un traitement efficace peut stabiliser cette anomalie mais ne permet pas un retour à un stade moins sévère. L'ACC estime que le passage d'un stade à un autre s'accompagne d'une diminution du taux de survie à 5 ans, de 97% au stade A à 20% au stade D [33, 30]. Le stade D correspond à un état réfractaire à partir duquel les traitements médicamenteux ne sont plus efficaces. Le cœur ne peut plus assurer une fonction mécanique satisfaisante et nécessite une assistance pour continuer à délivrer l'oxygène. Ces patients ont alors besoin d'un dispositif d'assistance ventriculaire ou d'une transplantation cardiaque. Comme illustré dans le tableau 1.2, un même stade de la classification de l'ACC et de l'AHA peut correspondre à différentes classes de la NYHA. L'objectif du suivi des patients IC est donc d'adapter en continu le traitement aux signes et symptômes et de limiter la progression de la maladie à l'origine du syndrome d'IC.

Classification ACC/AHA		Classification NYHA	
A	Haut risque d'IC, sans maladie cardiaque structurelle, ni symptôme.	None.	
B	Maladie cardiaque structurelle, sans signe ou symptôme d'IC.	I	Patients sans limitation d'activité; Ne souffrent d'aucun symptôme lors des activités ordinaires.
C	Maladie cardiaque structurelle avec antécédents ou symptômes d'IC.	I	Patients sans limitation d'activité; Ne souffrent d'aucun symptôme lors des activités ordinaires.
		II	Patients présentant une légère limitation d'activité.
		III	Patients présentant une limitation marquée de l'activité; Ils ne sont à l'aise qu'au repos.
		IV	Les patients doivent être en repos total; Toute activité physique entraîne un inconfort et les symptômes se produisent même au repos.
D	IC réfractaire nécessitant une intervention spécifique.	IV	Les patients doivent être en repos total; Toute activité physique entraîne un inconfort et les symptômes se produisent même au repos.

TABLE 1.2 – Stades d'évolution du syndrome d'IC [154].

### 1.3 Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque

L'IC est un sujet d'étude depuis de nombreux siècles. Cependant, encore aujourd'hui certains mécanismes demeurent un mystère. Nous essaierons dans cette partie de donner un aperçu des connaissances sur la physiopathologie du syndrome.

#### 1.3.1 Fonctionnement du cœur

Le cœur est un muscle strié dont le rôle est de fournir l'oxygène et tous les nutriments nécessaires aux cellules de notre corps afin d'assurer leur fonctionnement. Dans ce but, il pompe et fait circuler le sang en continu dans le système circulatoire qui alimente l'ensemble de notre organisme.

Le cœur est un organe creux localisé dans le bas de la cage thoracique et protégé par le sternum. Il se place entre les deux poumons, légèrement sur la gauche et repose sur la coupole diaphragmatique. Il est contenu dans un sac fibreux inextensible à double paroi appelé péricarde. La paroi intérieure du péricarde est en contact étroit avec l'ensemble du cœur afin de le maintenir en place lors des contractions, sans contraindre ses mouvements. Du fait de son activité mécanique importante et continue, le cœur nécessite la présence d'un système de perfusion efficace pour l'alimenter en oxygène et éliminer les produits du catabolisme. Cela est assuré par un réseau vasculaire coronaire propre au cœur. On distingue les artères coronaires gauche et droite, prenant toutes deux naissance à la racine de l'aorte et se ramifiant en branches perforantes qui irriguent un dense système capillaire myocardique.

La figure 1.1 schématise l'anatomie du cœur et le cheminement du sang dans les cavités. Le cœur est divisé en deux unités fonctionnelles, appelées communément le cœur droit (en bleu) et le cœur gauche (en rouge), séparées par un septum. Chacune des deux unités est constituée de deux cavités, une oreillette et un ventricule, isolées par un système de valves qui régule l'écoulement du sang.

Le sang oxygéné se déverse dans l'oreillette gauche à partir des poumons via la veine pulmonaire, puis dans le ventricule gauche (VG). Lors de la contraction du VG, le sang est éjecté dans la circulation systémique par l'aorte pour fournir l'oxygène à l'ensemble des cellules du corps. Une fois les globules

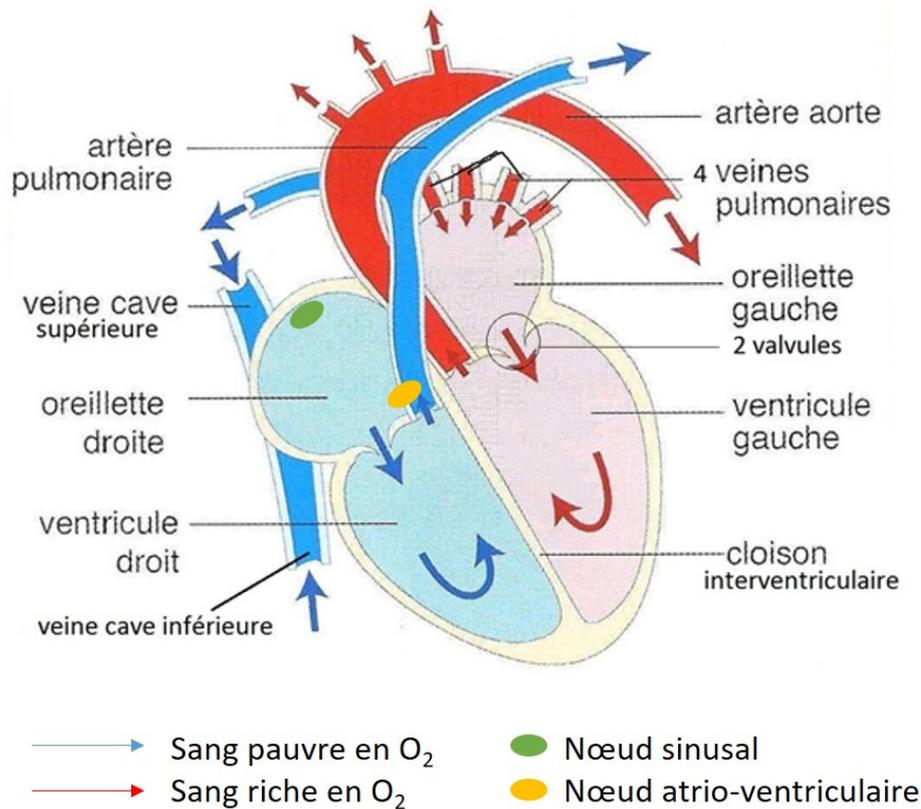


FIGURE 1.1 – Anatomie du cœur et représentation de la circulation du sang dans les cavités [3].

rouges déchargés en oxygène et chargés en dioxyde de carbone, le sang retourne au cœur droit par les veines caves supérieure et inférieure. Il est ensuite redirigé dans les poumons par l'artère pulmonaire, où il est déchargé en dioxyde de carbone et rechargé en oxygène. Au cours d'un cycle cardiaque, les oreillettes et les ventricules se contractent (systole) et se relaxent (diastole) alternativement, permettant ainsi le passage du sang d'une cavité à une autre et son éjection du cœur [27, 116], comme représenté en figure 1.1.

Le myocarde est composé de cardiomyocytes dont on peut distinguer trois types : les cellules myoendocrines dont les sécrétions interviennent dans les processus de régulation du volume sanguin ; les cardiomyocytes contractiles dont la contraction est commandée par des stimulations extrinsèques ; et les cellules nodales, cardiomyocytes particuliers pauvres en protéines contractiles dotés de propriétés d'automatisme. Ce sont les cellules nodales qui sont à l'origine des contractions par la génération automatique de l'influx électrique. Elles sont regroupées sous forme de nœuds ou de faisceaux, comme indiqué sur la figure 1.1 et jouent le rôle de relai de l'impulsion électrique des oreillettes aux ventricules. Cette partie sera détaillée dans le chapitre 3.

A mesure que le cœur se contracte, la pression sanguine dans une cavité augmente, générant un écoulement depuis des zones de pressions élevées vers des zones à pressions plus basses. Pendant la phase dite de remplissage rapide (diastole auriculaire et ventriculaire), le sang veineux issu des circulations systémique et pulmonaire entre dans les oreillettes et s'écoule dans les ventricules. Au fur et à mesure que le gradient de pression entre les oreillettes et les ventricules décroît (phase de remplissage lent), un volume final de sang est forcé dans les ventricules par contraction auriculaire (systole auriculaire) constituant la phase active du remplissage ventriculaire. Le volume total entrant dans le ventricule gauche est appelé volume télédiastolique et représente la pré-charge. Au début de la systole ventriculaire, toutes les valves sont closes, ce qui entraîne une contraction isovolumique. Lorsque la pression dans les ventricules dépasse la pression dans les vaisseaux sanguins, les valves artérielles s'ouvrent, permettant l'éjection du sang dans l'aorte et le tronc pulmonaire. Au fur et à mesure que

les ventricules se relâchent, le gradient de pression diminue, les valves artérielles se ferment et un nouveau cycle cardiaque débute [27]. Les besoins métaboliques des différents organes sont variables et sont fonction de l'activité. Le débit cardiaque, représentant le volume de sang expulsé par chaque ventricule par unité de temps, doit donc être capable de s'adapter aux besoins en permanence. Cela est rendu possible par l'activité du système nerveux autonome qui contrôle la fréquence cardiaque (FC) et du muscle cardiaque qui agit sur le volume d'éjection systolique en faisant varier la contractilité [8].

### 1.3.2 Interactions avec le système nerveux autonome

Le cœur est innervé par le système nerveux autonome (SNA), composante du système nerveux périphérique. Le SNA contrôle les régulations internes du corps indépendamment de la volonté de l'individu, en interaction avec le système nerveux central. Il intervient au niveau des organes pour adapter leurs fonctions aux besoins de l'organisme et maintient l'équilibre physiologique par l'intermédiaire du système nerveux sympathique et du système nerveux parasympathique dont les actions sont antagonistes. La structure de ces deux systèmes se compose d'une chaîne à deux neurones, un neurone pré-ganglionnaire contenu dans la moelle épinière et un neurone post-ganglionnaire qui innerve les parois des organes. Les neurones sont des cellules excitables qui assurent la transmission de potentiels d'action et la libération de neuromédiateurs au niveau d'organes cibles. Les corps cellulaires des neurones sont généralement regroupés en ganglion d'où partent l'ensemble des axones (portion du neurone partant des ganglions jusqu'aux organes) pour former un nerf. Les systèmes parasympathique et sympathique sont tous deux composés de trois nerfs cardiaques (supérieur, moyen, inférieur) de chaque côté du cœur, comme illustré en figure 1.2. Il y a donc un total de douze nerfs permettant la régulation de l'activité cardiaque par l'intermédiaire des hormones. L'activité des nerfs sympathiques et parasympathiques varie en fonction de la pression artérielle. On retrouve au niveau des sinus carotidiens (portions dilatées des artères carotidiennes) des barorécepteurs sensibles à l'étirement de la paroi des vaisseaux sanguins. Cet étirement est proportionnel à la pression artérielle. Les barorécepteurs sont reliés à des nerfs sensitifs qui remontent l'information au système nerveux central qui va réguler l'activité cardiaque par l'intermédiaire des systèmes sympathique et parasympathique [32]. L'organisation de la régulation cardiaque via ces systèmes est schématisée en figure 1.2.

Le système nerveux sympathique a une action cardio-excitatrice. Il intervient dans les situations de stress ou d'urgence afin de permettre à l'organisme d'être prêt en cas de fuite ou de lutte. Au niveau cardio-circulatoire, la stimulation sympathique a deux effets : l'augmentation de la fréquence et de la contractilité cardiaques, et l'augmentation du retour veineux par vasoconstriction. L'augmentation du retour veineux contribue lui aussi à l'effet inotrope. D'après la loi de Frank-Starling [59], l'étirement des fibres du muscle cardiaque, proportionnelle au volume télédiastolique en conditions physiologiques, impacte de manière directe la force contractile et donc le volume d'éjection systolique, permettant ainsi d'assurer un équilibre cœur droit, cœur gauche.

A l'inverse, le système parasympathique a un effet cardiomodérateur. Son rôle est de ralentir la fréquence cardiaque, de diminuer la force de contraction ainsi que l'excitabilité du tissu nodal [5]. Sa structure est similaire au système nerveux sympathique. Les nerfs parasympathiques libèrent de l'acétylcholine dont le rôle est d'inhiber la contraction des cardiomyocytes. Les récepteurs muscariniques M2 et M3 présents au niveau du tissu nodal et de l'endothélium vasculaire vont être activés par l'acétylcholine et induire une diminution de la fréquence cardiaque, une diminution de la vitesse de conduction du nœud atrioventriculaire, une baisse de la contractilité des cardiomyocytes et une dilation des vaisseaux [77]. Tous ces mécanismes vont contribuer à la baisse du débit sanguin.

Les systèmes sympathique et parasympathique ont un rôle majeur dans la modulation du débit cardiaque qui varie en fonction des besoins de l'organisme. Dans certaines pathologies, l'équilibre entre ces deux systèmes est rompu et conduit à des atteintes cardiovasculaires importantes, telle que l'hypertension artérielle [32]. Mais les liens de causalité entre les modifications structurales cardiaques et

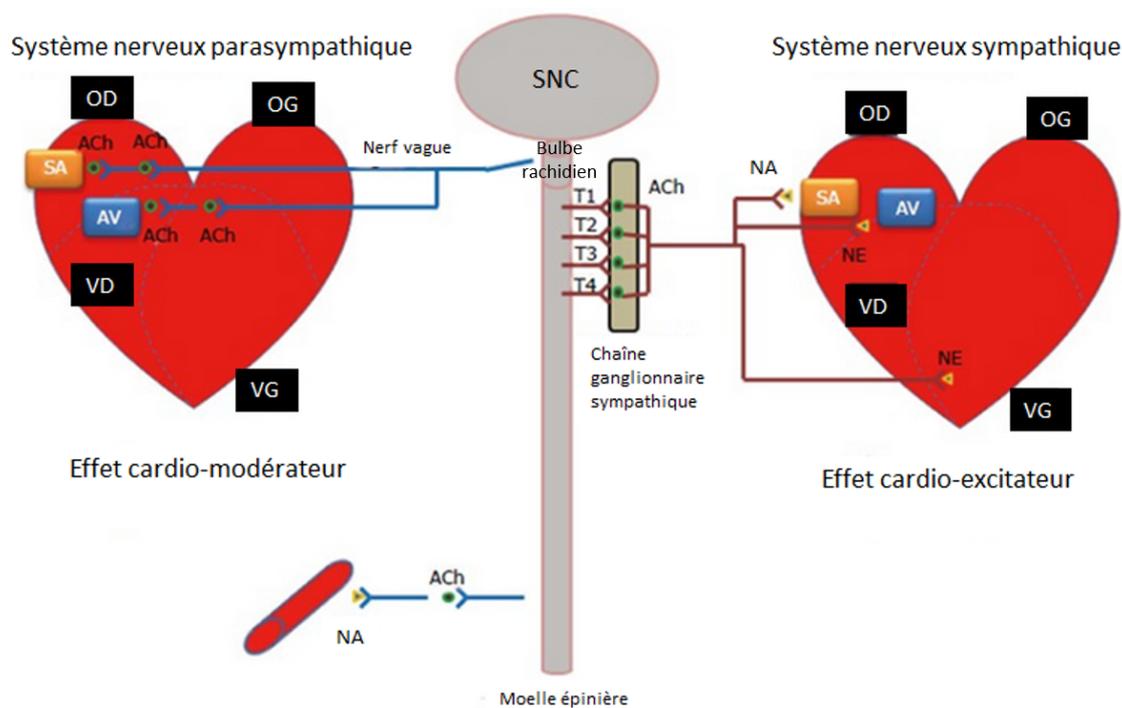


FIGURE 1.2 – Organisation du système nerveux autonome dans la régulation cardiaque [77].

les altérations fonctionnelles impliquant le système nerveux autonome restent non élucidés [138].

### 1.3.3 Mécanismes et évolution de l'IC

L'IC est un syndrome qui se met en place progressivement suite à une atteinte cardiaque résultant d'une maladie cardiovasculaire ou de facteurs de risques tels que la sédentarité, le tabagisme, l'âge ou encore le surpoids. Les causes de l'IC sont multiples et d'origines différentes. La cause majoritaire est la cardiopathie ischémique responsable de plus de 50% des cas d'IC aux Etats-Unis, principalement chez les hommes [Cubero 2004]. Les cardiopathies ischémiques sont la conséquence de la formation de plaques d'athérome dans les artères coronaires, dont la rupture est à l'origine de thromboses. Le phénomène ischémique qui en résulte dans le territoire sous-jacent a pour conséquence la mort des cardiomyocytes et la nécrose d'une zone plus ou moins étendue du myocarde (infarctus du myocarde), entraînant des dysfonctions contractiles. D'autres causes sont couramment diagnostiquées telles que l'hypertension artérielle, les cardiomyopathies ou encore les troubles du rythme cardiaque [14]. L'IC est couramment associée à des comorbidités, telles que la fibrillation atriale, le diabète de type II, le syndrome d'apnée du sommeil, une insuffisance rénale ou encore une bronchopneumopathie chronique obstructive. Ces différentes comorbidités peuvent être à l'origine de l'IC et/ou un facteur d'aggravation [17]. De même, le développement de l'IC peut lui-même contribuer au développement de ces comorbidités. Le traitement de l'IC doit donc prendre en compte les interdépendances des différentes maladies afin de limiter les facteurs d'aggravation.

En fonction de la pathologie sous-jacente, deux types d'IC peuvent être distingués : l'IC systolique ou IC à fraction d'éjection réduite (fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 40% [122]) et l'IC diastolique ou IC à fraction d'éjection préservée. Les étiologies de ces deux types d'IC sont différentes, mais toutes deux ont pour conséquence une réduction du débit cardiaque. Elles représentent chacune approximativement 50% des cas [154, 70].

L'insuffisance cardiaque systolique se traduit par la mort des cardiomyocytes, cellules contractiles composant le muscle cardiaque [70, 119]. Lorsque ce muscle est endommagé et que le ventricule n'arrive

plus à éjecter efficacement son contenu, le volume ventriculaire résiduel en fin de systole augmente. Les signes échographiques distinctifs d'une IC systolique sont une dilatation des cavités ventriculaires, un affinement du muscle cardiaque pariétale et une fraction d'éjection réduite, inférieure à 40%. La cause la plus répandue est la cardiopathie ischémique. Lorsqu'une ou plusieurs artères coronaires sont obstruées, certaines zones du muscle cardiaque ne sont plus perfusées normalement. Ce phénomène d'ischémie entraîne la mort des cardiomyocytes et donc une nécrose d'une région plus ou moins étendue du muscle cardiaque ayant pour conséquence une akinésie, réduisant ainsi l'efficacité de contraction de l'ensemble du muscle cardiaque. D'autres causes peuvent être à l'origine d'une IC systolique : une cardiomyopathie (maladie touchant le myocarde), une maladie valvulaire entraînant des reflux ou encore des troubles du rythme affectant la contraction au cours de la systole.

L'insuffisance cardiaque diastolique quant à elle, provient d'un défaut de remplissage ventriculaire provoqué par une perturbation de la relaxation diastolique ou d'un défaut de la compli-ance ventriculaire [70]. La quantité de sang arrivant au ventricule est réduite et le débit cardiaque est donc plus faible, bien que la totalité du sang entrant soit éjecté. C'est pourquoi l'on parle d'IC à fraction d'éjection préservée. Les signes distinctifs de l'IC diastolique sont un épaississement du muscle cardiaque. La physiopathologie et les mécanismes de l'IC diastolique restent à ce jour mal compris et constituent un sujet de recherche prédominant dans le développement de traitements adaptées. Cependant, on peut noter que la prévalence de ce type d'IC augmente chez les femmes âgées avec un historique d'hypertension [154]. On peut donc penser que l'IC diastolique provient d'une déficience cardiaque dues à des altérations causées par le vieillissement de l'organe.

Pour continuer à assurer un apport d'oxygène suffisant à l'organisme, des mécanismes adaptatifs vont être mis en oeuvre pour compenser la baisse du débit cardiaque et de la perfusion. Trois mécanismes majeurs vont se mettre en place, s'appuyant sur une multitude de modifications structurelles et/ou hormonales : l'activation du système nerveux sympathique (SNS), l'augmentation de la pré-charge et l'hypertrophie myocardique.

La diminution de la pression artérielle suite à une baisse du débit est détectée par des récepteurs sensibles à l'étirement de la paroi des vaisseaux sanguins (barorécepteurs), qui activent alors le système nerveux sympathique. La sécrétion de noradrénaline provoque une augmentation de la fréquence cardiaque et de la contractilité myocardique, ayant pour effet une augmentation du débit cardiaque. Ce mécanisme permet, en conditions physiologiques, d'adapter le débit cardiaque aux diverses situations de vie (stress, effort). Il est donc le premier à se mettre en place et agit dès le stade asymptomatique de la maladie (classe I).

Le deuxième mécanisme est l'augmentation de la volémie et donc de la pré-charge par des modifications hormonales. Il permet d'assurer des pressions de remplissage élevées et d'augmenter également le débit décrit par la loi de Frank-Starling [59]. L'augmentation de la production de noradrénaline, suite à l'activation du système nerveux sympathique, modifie les circulations périphériques afin de favoriser et préserver les organes vitaux. La noradrénaline agit également sur la production de rénine, laquelle transforme l'angiotensinogène circulant en angiotensine I, qui elle-même est très rapidement transformée en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La présence d'angiotensine II provoque une importante vasoconstriction artérielle ainsi qu'une augmentation du volume intra-vasculaire par le biais d'une stimulation du centre de la soif [144]. La production d'hormone anti-diurétique (vasopressine) suite à la vasoconstriction induit une rétention hydrique au niveau du néphron distal des reins, tandis que la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénal provoque une réabsorption tubulaire de sodium, diminuant la diurèse par effet osmotique. Tout ceci conduit à une rétention hydro-sodée ayant pour conséquence une augmentation de la pré-charge, assurée d'un côté par l'augmentation du volume intravasculaire et de l'autre par l'augmentation du retour veineux. La production d'endothéline I, puissant vasoconstricteur, secondaire à une élévation tensionnelle entretient durablement la vasoconstriction artérielle et de ce fait l'élévation de la post-charge, et participe également à l'augmentation de la contractilité myocardique. En parallèle, la sécrétion par le cœur de

peptides natriurétiques ANP (atrial natriuretic peptide) et BNP (brain natriuretic peptide) suite à une augmentation de la pression intracardiaque tend à limiter les effets du système rénine-angiotensine-aldostérone, par une action natriurétique et vasodilatatrice.

Enfin, le dernier mécanisme d'adaptation est l'hypertrophie myocardique. Son développement est progressif et fait suite à une surcharge hémodynamique maintenue sur une longue période. L'augmentation de la pré-charge décrite précédemment entraîne une dilatation du ventricule et un étirement des cellules du myocarde. La réponse à cet étirement est une augmentation de la contractilité qui conduit à une augmentation de la masse ventriculaire. L'objectif de ce remodelage est donc d'assurer une force de contraction ventriculaire nécessaire au maintien du débit cardiaque.

Tous les mécanismes adaptatifs mis en place ont pour but de préserver le débit cardiaque en compensant la maladie sous-jacente. Bien que permettant de préserver l'activité cardiaque au moins pendant la phase précoce de la maladie (phase compensée), ces mécanismes ont au cours du temps un effet délétère sur la fonction cardiaque globale, provoquant un cercle vicieux tel que présenté en figure 1.3.

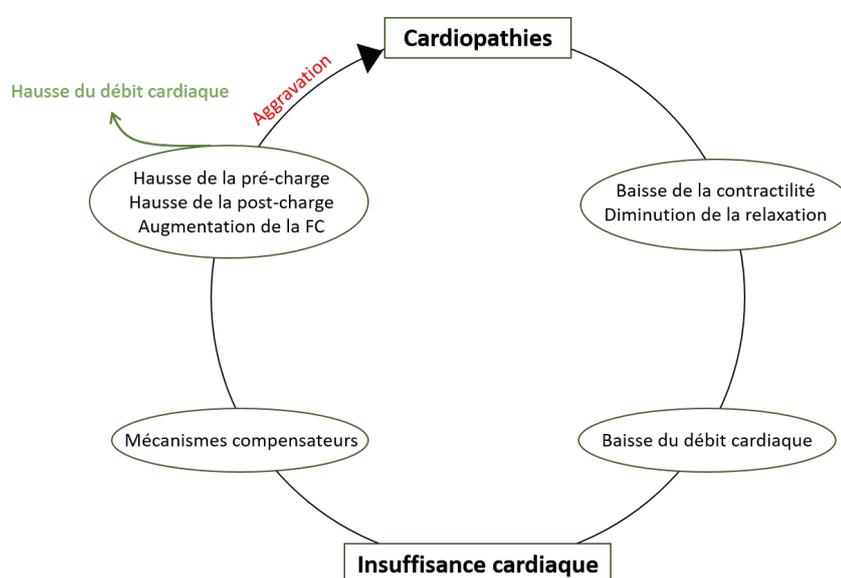


FIGURE 1.3 – Cercle vicieux du syndrome d'IC.

En effet, l'augmentation des pressions de remplissage va provoquer une dilatation de plus en plus importante des ventricules. Selon la loi de Frank-Starling, lorsque l'étirement des fibres atteint un seuil, la contractilité chute. Il n'y alors plus de proportionnalité entre le volume télédiastolique et la force de contractilité, entraînant une baisse du débit cardiaque et une surcharge volumique au niveau du ventricule gauche qui se répercute au niveau de l'oreillette et des poumons. La sécrétion prolongée de noradrénaline a des effets délétères multiples : la réponse est atténuée au cours du temps du fait d'une désensibilisation et d'une régulation des récepteurs bêta-1 adrénergiques causée par leur sur-activation. De plus, la noradrénaline à forte concentration plasmatique a un effet toxique, provoquant une apoptose des cardiomyocytes, contribuant ainsi à la diminution de la force contractile. La production d'angiotensine II favorise l'hypertrophie ventriculaire, la fibrose ainsi que les mécanismes inflammatoires. L'augmentation de la contractilité myocardique provoque une augmentation de la masse musculaire. Les besoins en oxygène du myocarde augmentent et favorisent la mort cellulaire. Les cellules myocardiques restantes s'allongent et s'hypertrophient afin de continuer à assurer la fonction d'éjection. L'adaptation à l'effort est progressivement limitée du fait de l'hypertrophie du ventricule et de l'élévation des pressions de remplissage. Lorsque ces mécanismes ne peuvent plus être maintenus pour diverses raisons (fatigue du muscle cardiaque, surcharge volumique) le patient entre en décompensation ou asystolie. Le débit cardiaque chute et l'augmentation importante des pressions

de remplissage induit une augmentation des pressions dans l'oreillette et dans l'artère pulmonaire. Cela engendre une stase sanguine et une augmentation du volume sanguin circulant provoquant une accumulation de liquide dans le corps, en particulier dans les poumons, responsable d'une dyspnée au repos. Cette accumulation de liquide se traduit à terme par un œdème pulmonaire, un œdème viscéral et un œdème des membres inférieurs.

La décompensation de l'IC est définie à un niveau clinique comme tout nouveau symptôme de dyspnée, de fatigue ou d'œdème entraînant une hospitalisation ou des soins médicaux non prévus. Bien que les patients puissent revenir à leur niveau de base de fonctionnement clinique après un traitement réussi, beaucoup développent des épisodes répétés avec une fréquence croissante à mesure que la maladie sous-jacente progresse [69]. Ces épisodes peuvent être déclenchés par des facteurs tels que la non observance des traitements, l'hygiène de vie, ou encore les comorbidités associées [74].

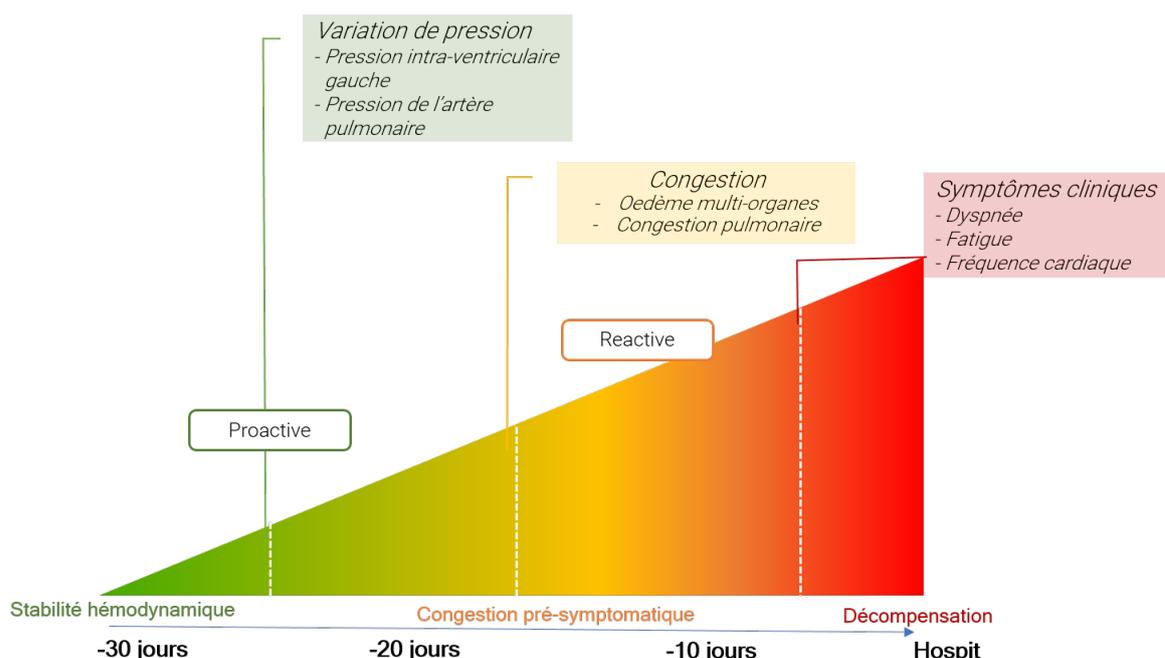


FIGURE 1.4 – Schéma temporel du syndrome de décompensation de l'insuffisance cardiaque (adaptée de [24]).

La figure 1.4, illustre l'évolution temporelle de la décompensation. On observe sur cette représentation que la mise en place de la décompensation est un processus relativement lent qui se développe sur plusieurs semaines. Les modifications induites par la chute des mécanismes de compensation ne provoquent pas immédiatement de symptômes et les signes cliniques apparaissent tardivement dans le processus. A ce stade, le patient doit être pris en charge rapidement, nécessitant souvent une hospitalisation en urgence. Afin de détecter au plus tôt l'état de décompensation, il est important de connaître les paramètres physiologiques et marqueurs infra-cliniques impliqués dans le processus, et de mettre en place un suivi longitudinal dans le but d'étudier leurs variations au cours du temps. De nombreux indicateurs ont été mis en évidence au fil des années dans le but de détecter précocement l'évolution du syndrome. Les premiers signes de décompensation cardiaque apparaissent très tôt, environ 30 jours avant les signes cliniques [41] et permettraient donc de détecter une aggravation de l'état de santé dans le cas où les moyens mis en œuvre seraient suffisamment sensibles pour détecter les faibles variations annonciatrices d'une décompensation.

Comme vu précédemment, la décompensation cardiaque survient suite à une surcharge volumique au niveau du ventricule gauche qui se répercute dans la circulation en amont puis au niveau des tissus. Cette surcharge volumique conduit à un œdème des membre inférieurs et à un œdème pulmonaire. Le suivi du poids à longtermis été considéré comme un indicateur d'une décompensation et reste l'un des

paramètres recommandé par l'ESC. De nombreuses études ont mis en évidence le lien entre la prise de poids rapide et l'accumulation de fluide chez les patients en décompensation. L'augmentation du poids indique un risque élevé d'hospitalisation et l'ESC recommande une augmentation des diurétiques chez les patients présentant une prise de poids supérieure à deux kilogrammes en trois jours. Cependant, la sensibilité de ce paramètre indirect est inférieure à 20% [100] et n'est donc pas suffisante pour assurer une détection robuste dans le cadre de la décompensation.

D'autres indicateurs, intervenant à un stade plus précoce du processus, sont considérés dans les stratégies de suivi. Nous nous focaliserons dans le cadre de cette thèse uniquement sur des indicateurs physiologiques et n'aborderons pas les marqueurs biologiques tels que le dosage des peptides natriurétiques ou des troponines [122] qui ne peuvent être mesurés par le dispositif développé. La liste suivante développe les principaux indicateurs retrouvés dans la littérature :

- Les pressions intra-cavitaire et pulmonaire : l'augmentation des pressions dans les cavités cardiaques gauches et au niveau de l'artère pulmonaire est directement liée à la baisse du débit sanguin. Le suivi de ce paramètre est donc un indicateur direct et très précoce des modifications hémodynamiques impliquées dans le processus de décompensation.
- La variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) : ce paramètre est un indicateur de la capacité du cœur à s'adapter à l'effort via les systèmes nerveux sympathique et parasympathique. Comme indiqué dans le paragraphe 1.3.1, une sur-activation des récepteurs bêta-1 adrénergiques entraîne leur désensibilisation et donc une perte d'adaptation de la fréquence cardiaque.
- Le troisième bruit cardiaque (S3) : ce paramètre est le paramètre le plus spécifique d'une décompensation de l'IC (> 90%) bien que très peu sensible [148, 102]. En effet, dans les cas pathologiques, il est indicateur d'une élévation des pressions de remplissage ventriculaire et intervient très tôt dans le schéma temporel de la décompensation, soit environ 20 jours avant les signes cliniques. L'enjeu sur ce paramètre est de pouvoir le détecter dès son apparition, ou dans le cas où il serait déjà présent, détecter les plus faibles variations indicatrices d'une exacerbation de l'IC.
- La bioimpédance thoracique : ce paramètre a longuement été étudié pour prévenir d'une décompensation de l'IC. En effet, lors de la décompensation, on observe une accumulation de fluide dans les poumons. Cette accumulation se traduit par des variations de la bioimpédance transthoracique, du fait de la différence d'impédance entre le milieu extracellulaire et les cellules. Cependant, ce paramètre mesuré de façon isolée s'est avéré inefficace dans l'objectif de réduction des hospitalisations liées à l'IC, du fait d'un trop grand nombre de faux-positifs. De plus, l'apparition d'une congestion pulmonaire est tardive (environ 10 jours avant l'apparition des signes cliniques) et marque la phase de non-retour à un rétablissement de la fonction hémodynamique sans passer par une hospitalisation.
- Les râles crépitants : ces bruits pulmonaires distinctifs sont liés à l'état congestif des poumons. En effet l'accumulation de fluide dans les alvéoles pulmonaires en premier lieu à la base, puis de plus en plus haut dans les poumons génère un bruit rauque caractéristique lors de l'inspiration. Les patients insuffisants cardiaques présentent généralement tous des crépitants à la base des poumons, mais lors d'une décompensation, les râles sont également audibles au niveau des lobes supérieurs dû à une congestion évolutive de plus en plus marquée.

### Prise en charge de la pathologie

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque est très dépendante de l'étiologie et de l'avancée de la pathologie. Comme évoqué précédemment, deux types d'IC sont à distinguer : les IC à fraction d'éjection préservée et celles à fraction d'éjection réduite. Certains patients présentent également des troubles du rythme conduisant ainsi à un traitement médicamenteux spécifique associé à des dispositifs de resynchronisation cardiaque. Dans des cas trop avancés, pour lesquels les traitements

médicamenteux ne sont plus efficaces pour permettre d'assurer un débit minimum, correspondant au stade D de la classification établie par l'ACC et l'AHA, des transplantations ou des appareils d'assistance ventriculaire sont envisagés. La prise en charge globale consiste à traiter la pathologie sous-jacente et à maintenir un fonctionnement cardiaque optimal. Un suivi régulier tous les trois à six mois est également mis en place, permettant l'ajustement des thérapeutiques en fonction de l'évolution de la pathologie et de l'efficacité du traitement. Lors d'un contrôle, plusieurs examens peuvent être effectués en plus d'une auscultation clinique : un électrocardiogramme (ECG) afin de vérifier le fonctionnement électrique cardiaque, un test d'effort ou encore une échographie pour évaluer la progression de l'atteinte cardiaque. Ces suivis réguliers par un cardiologue peuvent permettre de détecter les premiers symptômes d'une décompensation afin d'intervenir rapidement pour minimiser le risque d'hospitalisation. Cependant, le caractère ponctuel de ce suivi n'assure pas la détection de tous les événements de décompensation, ces derniers se développant sur trois à quatre semaines.

Les thérapeutiques prescrites dans le cadre de l'IC ont pour objectif d'améliorer l'état clinique des patients, et de stabiliser les capacités fonctionnelles cardio-respiratoires. Les traitements les plus courants associent des molécules diurétiques avec des bêta-bloquants et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, dans le but de contrôler la cascade de la phase de compensation. Ils ont pour effet de maîtriser l'augmentation du volume intra-vasculaire et d'inhiber les conséquences de l'activation du système nerveux sympathique sur l'augmentation de la fréquence cardiaque. Il est également important de prendre en compte les comorbidités associées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Une mauvaise prise en charge des comorbidités peut mener à une aggravation de l'IC, même si la pathologie est efficacement traitée.

Lorsque le patient est hospitalisé pour une décompensation, l'enjeu est de restaurer des paramètres hémodynamiques physiologiques. Il faut donc rétablir les pressions intra-cardiaques en réduisant le volume intra-vasculaire et ainsi éliminer l'œdème pulmonaire. L'utilisation de traitements diurétiques par voie intra-veineuse est alors employée. Une fois l'état de santé du patient stabilisé, celui-ci peut retourner à son domicile. Mais comme nous l'avons déjà évoqué, un patient sur quatre est réadmis à l'hôpital dans les 30 jours suivant sa sortie. On peut donc en déduire que l'état du patient n'est pas toujours suffisamment stabilisé à sa sortie de l'hôpital et l'on constate le manque d'un suivi rapproché au cours des semaines post-hospitalisation permettant d'intervenir rapidement pour éviter une rechute. C'est dans cet esprit que les dispositifs de suivi à distance des patients IC se sont développés.

### 1.4 Conclusion

Nous avons vu dans ce chapitre que l'insuffisance cardiaque est aujourd'hui un enjeu sociétal et économique important. Ce syndrome touche 1 à 2% de la population mondiale et est en forte progression du fait de l'allongement de la durée de vie, notamment dans les pays industrialisés. Cet état irréversible se traduit par des périodes stables, pendant lesquelles le traitement suffit à maintenir une fonction hémodynamique suffisante, entrecoupées par des phases de décompensations. Au fur et à mesure de l'avancée du syndrome, les décompensations sont de plus en plus fréquentes et conduisent le patient à de nombreuses hospitalisations, dont l'objectif est de rétablir la fonction hémodynamique. Bien que la cinétique de décompensation soit de plusieurs semaines, de 20 à 30 jours, sa détection se fait à un stade tardif sur la base des signes cliniques et des symptômes décrits par le patient. A ce stade, l'état du patient est fortement dégradé et les risques de mortalité sont importants. Un suivi régulier des patients à travers des visites de contrôles tous les trois à six mois n'est pas suffisant pour détecter efficacement les épisodes de décompensation. Cela nécessite un suivi journalier de marqueurs précoces tels que les pressions intra-cavitaire ou pulmonaire. La détection précoce des décompensations est donc un enjeu thérapeutique majeur dans la prise en charge de l'IC. Cela permettrait d'intervenir en amont de l'hospitalisation pour rétablir la fonction hémodynamique avant le développement d'œdèmes

pulmonaires et limiterait ainsi la mortalité associée. Le prochain chapitre aborde les solutions de suivi à domicile des patients insuffisants cardiaques pour la détection précoce des épisodes de décompensation et présente la solution proposée dans le cadre de cette thèse. Les éléments de connaissance de la cinétique de la décompensation et des marqueurs associés seront utilisés dans la suite de cette thèse pour définir les objectifs de validation de la solution développée.

## Chapitre 2

# Solutions de suivi à domicile de l'insuffisance cardiaque

Bien que la prise en charge de l'IC diffère d'un individu à l'autre, l'objectif global reste le même : maintenir les performances hémodynamiques et réduire le risque d'hospitalisation pour cause de décompensation cardiaque. Différentes stratégies sont mises en œuvre pour assurer un meilleur suivi des patients insuffisants cardiaques. Les signes de la décompensation peuvent être détectés par un suivi clinique et biologique fréquent nécessitant le déplacement du patient dans un centre de santé. Ces solutions sont coûteuses et contraignantes et la sensibilité de détection reste relativement faible du fait du caractère intermittent du suivi. C'est pourquoi des entreprises MedTech tels que BostonScientific, Medtronic ou encore Abbott se sont penchées sur le développement de dispositifs de télésuivi à destination des patients insuffisants cardiaques. Ces dispositifs ont pour objectif d'assurer un suivi à domicile efficace et ainsi détecter de manière précoce les premiers signes indicateurs d'une décompensation cardiaque à partir de l'évolution de marqueurs clés. Dans ce chapitre, nous évoquerons de manière non-exhaustive différentes solutions de suivi à distance déjà disponibles sur le marché ou en cours de développement. Nous distinguerons deux catégories : les dispositifs portés sur soi et les dispositifs implantables. Puis, nous verrons comment la solution développée par la société Sentinel-Health se positionne sur ce marché. Nous détaillerons les innovations proposées ainsi que les verrous technologiques faisant l'objet de cette thèse.

### 2.1 Dispositifs médicaux de détection des épisodes de décompensation cardiaque à domicile

#### 2.1.1 Dispositifs médicaux portés sur soi

Les dispositifs médicaux portés sur soi définissent tous les objets contenant de l'électronique à porter sur soi (patch, tee-shirt, gilet, etc.) à destination du suivi et du diagnostic ou du traitement de certaines pathologies. Au cours des cinq dernières années, le marché des dispositifs médicaux à porter sur soi a connu un essor important et son taux de croissance annuel sur la période 2021-2026 est estimé à 18% [12], soit une croissance plus importante que le marché du smartphone (3,7% sur la période 2020-2025) [21]. Celle-ci peut s'expliquer par une demande grandissante des soins à domicile et du suivi à distance des patients, ainsi que par les progrès technologiques et la miniaturisation de l'électronique. En 2017, le marché des appareils de surveillance des signes vitaux représentait la plus grande part de marché ainsi que le segment en plus forte progression. La nécessité d'une surveillance régulière pour le suivi des maladies chroniques, dont la prévalence grandissante et la mortalité associée en font la première cause de décès dans le monde [20, 47], génère une demande de plus en plus importante de la part des

particuliers mais également des professionnels de santé.

De nombreux acteurs ont ainsi développé des dispositifs de suivi à distance de divers signes vitaux offrant une alternative dans un futur plus ou moins proche à des consultations répétées en milieu hospitalier ou en cabinet médical. Le tableau 2.1 présente un aperçu des dispositifs à porter sur soi et de leurs caractéristiques. Tous les dispositifs présentés sont à usage médical et sont commercialisés dans un ou plusieurs pays. Ces dispositifs sont fréquemment associés à des solutions connectées permettant aux médecins de suivre l'évolution de la pathologie au cours du temps par la transmission des données directement sur une application ou une page web dédiée.

La modalité la plus répandue dans les solutions de suivi de la fonction cardiaque est l'ECG. Il permet notamment l'analyse de la fréquence cardiaque et de sa variabilité. L'ECG peut-être évalué seul, comme dans le cas du dispositif CardioSkin de la société Bioserenity [2]. Ce tee-shirt connecté permet l'enregistrement d'un ECG 15 dérivations destiné à améliorer le diagnostic et l'évaluation des patients présentant des troubles cardiaques. Bien que ce dispositif soit conçu pour un usage à domicile, il doit être utilisé sous la supervision d'un professionnel de santé formé pour assurer un positionnement optimal, limitant son usage. Le dispositif Edema Guard Monitor, développé par CardioSet, a quant à lui fait le choix du suivi de l'impédance pulmonaire pour l'évaluation de l'état de congestion pulmonaire. Le suivi de ce marqueur indirect d'une décompensation cardiaque a cependant démontré dans une étude clinique de 10 patients une amélioration significative de la prise en charge des patients dans les 30 jours post-hospitalisation [22].

Cependant, compte tenu de l'étiologie complexe et variable de l'IC et de son aggravation, il n'est pas de coutume en pratique clinique d'interpréter les signes et symptômes de façon isolée mais plutôt dans le contexte de toutes les données cliniques disponibles par une approche holistique de la pathologie. C'est dans cette optique que les solutions multimodales se sont développées, afin de donner au médecin une vision plus complète du tableau clinique et du processus de décompensation. Le suivi de l'ECG est ainsi souvent associé à d'autres marqueurs permettant de compléter le suivi médical, tels que la fréquence respiratoire, la posture ou encore l'activité dont les variations sont en lien direct ou indirect avec une décompensation cardiaque. Les solutions VitalPatch, VitalConnect [11] ou KeeSense, Chronolife [6] privilégient cette approche multiparamétrique, qui requiert des dispositifs multicateurs dont l'autonomie est relativement faible, de un à cinq jours. Les dispositifs patchs, tels que le dispositif VitalPatch, ont une durée de vie limitée à quelques jours et sont donc à destination du suivi en post-hospitalisation immédiate pour s'assurer de la stabilité de l'état du patient à sa sortie de l'hôpital. Les tee-shirts connectés (KeeSense) quant à eux, offrent une solution rechargeable et permettent ainsi un suivi au long cours de la pathologie. La société Chronolife propose un service annexe de télécardiologie associé à son tee-shirt (HOTS : Hierarchy Of event-based Time Surfaces). Ce service repose sur des algorithmes de prédiction basés sur une approche d'apprentissage machine (approche neuromorphique). Sa finalité est de gérer des alertes à partir des données recueillies par le dispositif KeeSense™ pour prévenir de tous changements de l'état de santé du patient. Cette approche par intelligence artificielle s'appuie sur la fusion de données acquises par les dispositifs et est au cœur de nombreux projets pour proposer des algorithmes de prédiction de diverses pathologies [36, 92, 143]. D'autres dispositifs sont en cours d'étude pour montrer leur efficacité dans le suivi des patients insuffisants cardiaques, tels que la montre connectée Apple (étude Apple Watch Heart Failure [1]).

Produit, Entreprise	Paramètres évalués	Description	Stade de développement
Edema Guard Monitor, CardioSet	Impédance pulmonaire.	Gilet connecté destiné à l'évaluation de l'état de congestion pulmonaire par des mesures journalières.	Etude clinique sur 10 patients en 2019. Amélioration significative de la prise en charge dans les 30 jours suivants la sortie après hospitalisation pour décompensation [22].
VitalPatch, VitalConnect	EKG, FC, VFC, fréquence respiratoire, température corporelle, posture, détection de chute, activité.	Patch flexible à usage unique pour le suivi à l'hôpital ou à domicile de 8 mesures physiologiques en continu et en temps réel. Durée de suivi limitée à 120 heures.	Commercialisé en Europe, aux USA et au Canada.
KeeSense, Chronolife	EKG, FC, VFC, arythmies, fréquence respiratoire, capacité respiratoire, impédance pulmonaire, température, activité, posture.	Tee-shirt connecté rechargeable. Suivi continu de 6 paramètres physiologiques, complété par une solution prédictive (HOTS) générant des alertes en cas de modifications de l'état de santé. Autonomie de 24h, visualisation et analyses des données par le médecin via une page web dédiée.	Commercialisé en Europe. L'algorithme de prédiction HOTS pour la prédiction des décompensation est en cours d'essai clinique en Europe.
Cardioskin, Bioremetry	EKG 15 dérivations.	Tee-shirt connecté associé à une application mobile destiné à améliorer le diagnostic et l'évaluation des patients présentant des troubles cardiaques. Le CardioSkin peut être utilisé par des professionnels de santé directement au sein d'établissements médicaux ou au domicile du patient sous la supervision d'un professionnel de santé formé.	Commercialisé en Europe et aux USA.

TABLE 2.1 – Dispositifs à porter sur soi pour le suivi de l'insuffisance cardiaque.

La démocratisation de ces appareils de suivi à domicile dans le milieu médical et auprès des patients a conduit à un réel essor de ce type de dispositif médical. Leur simplicité d'utilisation et leur non-invasivité font de ces dispositifs un outil pouvant être déployé à grande échelle sans contre indication particulière. La miniaturisation de l'électronique et l'évolution technologique ouvrent la voie à de nombreuses possibilités, telles que les tee-shirt connectés, les gilets ou des dispositifs très miniaturisés pouvant être intégrés dans une montre ou un patch. La réglementation relative aux dispositifs à porter sur soi est moins contraignante que pour les dispositifs médicaux implantables. En effet, le danger patient lié à l'utilisation de ces dispositifs étant limité, les fabricants ne sont pas dans l'obligation de mettre en œuvre des études cliniques avant la mise sur le marché. Cela facilite l'accès au marché et limite les coûts liés au développement. Les prix de vente, de l'ordre de la centaine d'euros, sont facilement abordables même dans le cas de dispositifs non remboursables et permettent ainsi un déploiement rapide de ces technologies sur le marché. Cependant, ces dispositifs requièrent une adhésion et une action quotidienne de la part du patient. En effet, le patient est acteur de son suivi et doit chaque jour penser à effectuer sa mesure ou à porter son tee-shirt. Cette nécessité d'adhésion peut mener à un problème d'observance sur le long terme et à un suivi moins efficace. Les patches quant à eux, ne peuvent être utilisés dans le cas d'un suivi long terme de plusieurs mois. En effet, bien qu'ils ne requièrent que peu d'actions du patient une fois positionnés, ces dispositifs ne tiennent sur la peau qu'une dizaine de jours et peuvent contraindre certains gestes de la vie courante comme prendre sa douche. Une utilisation répétée de ces dispositifs peut conduire à des irritations cutanées importantes du fait du caractère adhésif, limitant ainsi leur usage à long terme [106, 117, 79]. De plus, ils sont généralement conçus dans une optique de surveillance à domicile mais ne sont pas à destination d'une pathologie unique. Les paramètres recueillis ne sont donc pas toujours spécifiques de l'aggravation de l'IC ce qui peut mener à un manque de sensibilité de détection des épisodes de décompensation.

### 2.1.2 Dispositifs implantables

Une autre stratégie de suivi repose sur des solutions implantables. A l'inverse des dispositifs à porter sur soi, le marché des dispositifs implantables fait face depuis 2017 à une phase de ralentissement [19]. Ce ralentissement peut s'expliquer d'une part par le développement des dispositifs à porter sur soi, et d'autre part du fait de la complexification rapide de la réglementation. En effet, la réglementation pour les dispositifs implantables (classe 3) requiert de nombreux tests pré-cliniques et des études cliniques sur l'Homme pour justifier de la sécurité et des performances cliniques du dispositif développé. Cela impacte le temps de développement et de mise sur le marché [19], mais également le coût associé.

Deux catégories de dispositifs implantables sont à distinguer [45] : les moniteurs hémodynamiques et les dispositifs électroniques de thérapie cardiaque. Les moniteurs hémodynamiques ont été conçus spécifiquement dans le cadre du suivi de l'IC au long cours et proposent un suivi des modifications des paramètres de pressions (pression intra-cardiaque ou intra-pulmonaire), marqueurs directs de la décompensation cardiaque. Nombre d'entre eux ont été abandonnés au stade des premières études cliniques faute de résultats permettant de justifier une balance bénéfices/risques à l'avantage du patient (e.g. HeartPOD, Abbott ; Chronicle IHM, Medtronic). Les dispositifs électroniques de thérapie cardiaque tels que les défibrillateurs ou les pacemakers sont quant à eux à finalité thérapeutique et s'adressent aux patients présentant d'importants troubles du rythme cardiaque pouvant conduire à des morts subites. Leur action thérapeutique s'appuie sur un panel de données physiologiques cardiaques qui peuvent être utilisées également à des fins de diagnostic et de suivi d'une pathologie telle que l'IC. Comme pour les dispositifs à porter sur soi, nous pouvons donc faire la distinction entre les dispositifs monoparamétriques correspondants aux moniteurs hémodynamiques et les dispositifs multiparamétriques correspondants aux dispositifs de thérapie cardiaque.

La suite de ce paragraphe détaillera les principaux produits commercialisés ou en cours de développement dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau 2.2.

Produit, Entreprise	Site d'im-plantation	Modalités	Paramètres évalués	Description	Stade de développement
CardioMEMS, Abbott	Artère pulmonaire.	Capteur de pression.	Pression de l'artère pulmonaire, FC	Dispositif implantable par cathétérisme destiné à l'évaluation de la congestion pulmonaire.	Commercialisé en Europe (dispositif de classe III) et aux USA. Etude clinique en cours en Europe et en Australie pour l'évaluation des performances dans le cadre du remboursement.
Cordella, Endotronix	Artère pulmonaire.	Capteur de pression.	Pression de l'artère pulmonaire. Solution associée à des dispositifs tiers : pression systolique, FC, saturation en oxygène, poids, symptômes.	Dispositif implantable par cathétérisme destiné à l'évaluation de la congestion pulmonaire.	Essais cliniques en cours pour l'obtention de la certification CE.
Optivol, Medtronic	Boîtier sous-cutané et sonde intra-cardiaque.	Bio-impédancemétrie.	Impédance transthoracique.	Suivi des variations des valeurs d'impédance transthoracique liées à l'état de congestion pulmonaire.	Déployé en Europe et aux USA.
HeartLogic, Boston Scientific	Boîtier sous-cutané et sonde intra-cardiaque.	EKG, accéléromètre.	FC, sons cardiaque S1/S3, respiration, impédance thoracique, activité, posture.	Service diagnostic multicapteurs pour la détection précoce des épisodes de décompensation cardiaque.	Disponible en Europe et aux USA en association avec les défibrillateurs et dispositifs de resynchronisation cardiaque.
V-LAP, Vectorious Medical Technologies	Septum inter-atrial.	Capteur de pression.	Pressions intra-cavitaires gauches.	Dispositif implantable par cathétérisme dans le septum inter-atrial destiné à l'évaluation de la congestion des cavités gauches.	Etude clinique en cours en Europe et en Israël sur 30 patients pour l'évaluation de la sécurité et des performances.

TABLE 2.2 – Solutions implantables pour le suivi de l'insuffisance cardiaque.

**CardioMEMS™, Abbott Vascular**

Le dispositif CardioMEMS™ est une sonde cardiaque implantable permanente destinée au suivi hémodynamique au long cours. Cette sonde, insérée dans l'artère pulmonaire par cathétérisme, embarque un capteur de pression capacitif permettant la mesure journalière de la pression artérielle pulmonaire, dont l'élévation est un signe direct de la décompensation cardiaque. Aucune batterie n'est intégrée au système qui nécessite un dispositif d'alimentation externe par effet inductif lors de la prise de mesure, permettant ainsi une durée de vie de l'implant de plusieurs dizaines d'années (conditionnée par la durée de vie du capteur). Les données captées par l'implant sont transmises à un serveur sécurisé et sont consultables par le médecin directement à partir d'une page web. Ce dernier peut ainsi visualiser les formes d'onde de la pression pulmonaire et avoir accès aux valeurs des pressions artérielle pulmonaire moyenne, systolique et diastolique ainsi qu'à la fréquence cardiaque [33]. Cette solution s'adresse aux patients atteints d'IC de classe III indépendamment de leur fraction d'éjection et permet de suivre en continu l'évolution du syndrome. L'étude CHAMPION [23] menée sur 550 patients a démontré une réduction statistiquement et cliniquement significative de 28% du taux des hospitalisations pour IC à six mois, et une réduction de 37% des hospitalisations pour IC pendant une durée de suivi moyenne de 15 mois. Sur la base de ces résultats prometteurs, la prescription de la sonde cardiaque CardioMEMS™ a été ajoutée aux directives de la Société Européenne de Cardiologie en 2016 en tant qu'outil de prise en charge et de surveillance de traitement ciblé pour les patients atteints d'IC [33].

**Cordella, Endotronix**

Le système développé par la société Endotronix, propose le suivi journalier de la pression de l'artère pulmonaire. L'implant est très similaire au dispositif CardioMEMS™ et son fonctionnement technologique est identique. Cependant, deux facteurs de différenciation lui procurent un avantage concurrentiel. Le lecteur sans fil permet au patient de ne pas obligatoirement effectuer la mesure couché, position dans laquelle les patients IC ne se sentent généralement pas confortables. De plus, le système Cordella offre la possibilité d'associer des mesures de dispositifs tiers, telles que la pression systémique, la saturation en oxygène, le rythme cardiaque, etc. pour offrir au clinicien une visualisation plus complète du tableau clinique de son patient pour le suivi de son IC. L'étude clinique pour atteindre le marquage CE du produit et sa commercialisation est en cours sur 60 patients et devrait rendre ses résultats à la fin de l'année 2022 [112].

**V-LAP™, Vectorious Medical Technologies**

Le système V-LAP™ est composé d'un dispositif implantable logé dans le septum inter-atrial pour la mesure de la pression intra-cardiaque des cavités gauches. Le suivi de ce marqueur permet aux cliniciens de repérer très précocement un état de congestion des cavités cardiaques qui est un indicateur direct et précoce d'une décompensation. Cet implant, à l'instar du dispositif CardioMEMS™, n'embarque pas de batterie et nécessite un appareil externe pour effectuer la mesure. Cet appareil se présente sous la forme d'une ceinture que le patient vient disposer au niveau de la poitrine pour déclencher la prise de mesure et la transmettre à un serveur sécurisé. Le dispositif implanté embarque un circuit électronique intégré spécifique permettant le traitement des données avant le transfert, réduisant ainsi la durée de transmission. La société Vectorious Medial Technologies revendique également une gestion de certaines comorbidités pouvant déclencher une décompensation, telles que les arythmies ou les problèmes valvulaires à partir de leurs mesures de pression. Une étude clinique est actuellement en cours (VECTOR-HF), impliquant 30 patients pour valider la sécurité et la performance du système.

**OptiVol®, Medtronic**

L'alerte OptiVol® du moniteur CareLink développée par Medtronic, permet de suivre les mesures d'impédance transthoracique et de générer une alerte lorsque la valeur dépasse une valeur seuil fixée

par le clinicien. La mesure est effectuée via le boîtier et la sonde des défibrillateurs Medtronic compatibles. Une diminution de la valeur d'impédance mesurée peut-être indicatrice de la présence d'un œdème pulmonaire survenant au cours de la décompensation. Une première étude (Mid-HEFT [156]) réalisée sur 33 patients a montré une réduction de la valeur d'impédance dans les deux semaines précédant une hospitalisation et une élévation de ces valeurs après traitement antidiurétique, permettant l'élimination de l'eau présente dans les poumons. Cependant, l'étude randomisée DOT-HF [46] portant sur un nombre plus important de patients a démontré que l'utilisation isolée de ce marqueur ne conduisait pas à une diminution des ré-hospitalisations. Elle a également mis en exergue de nombreux faux-positifs [155] indiquant le manque de spécificité d'un seul capteur pour le suivi et la détection des évènements de décompensation [145].

### **HeartLogic™, Boston Scientific**

HeartLogic™ est un service de diagnostic multicapteurs développé par Boston Scientific, compatible avec leurs défibrillateurs et dispositifs de resynchronisation cardiaque. Ces dispositifs implantables sont constitués d'un capteur ECG, d'un accéléromètre trois-axes ainsi que d'un système de mesure d'impédance permettant le calcul de nombreux signes vitaux tels que la fréquence cardiaque et sa variabilité, les sons cardiaques, la fréquence respiratoire et l'impédance pulmonaire. Le service HeartLogic™ utilise l'ensemble de ces données pour évaluer le risque de décompensation à partir d'un index composite. Lorsque l'index composite passe au-delà d'un certain seuil défini par le clinicien, une alerte est déclenchée avertissant ainsi d'un risque important de décompensation. Les données de l'essai MultiSENSE publiées en 2016 [41] ont démontré que l'alerte HeartLogic™ avait une sensibilité de détection de 70% et un taux d'alerte inexplicé de 1.47 par patient par an. De plus, la prédiction des évènements associés à une décompensation de l'IC est estimée à une fenêtre d'alerte médiane de 34 jours. De nouvelles données sont attendues pour déterminer si ce système a un réel impact sur la diminution du taux d'hospitalisation. Cependant, bien que cette solution ait l'avantage de ne pas nécessiter un implant supplémentaire, elle ne s'adresse qu'aux porteurs de défibrillateurs ou de dispositifs de resynchronisation cardiaque, ce qui représente à ce jour uniquement 20% des patients insuffisants cardiaques.

Ici encore, les dispositifs peuvent présenter un manque de spécificité, du fait de l'analyse d'un unique marqueur dans le contexte du suivi d'une pathologie complexe et dont les causes d'aggravation sont multifactorielles. Seul le dispositif CardioMEMS™ a actuellement fait la preuve de son efficacité et d'autres études sont actuellement en cours pour évaluer les performances de la solution sur des populations en dehors des Etats-Unis [31]. Les dispositifs implantables de thérapie cardiaque quant à eux ont l'avantage de ne pas nécessiter l'implantation d'un dispositif supplémentaire et de s'appuyer sur des données multicapteurs. Ils peuvent être utilisés à la fois à des fins de diagnostic mais également à des fins de thérapies, n'impliquant pas de risque supplémentaire pour le patient. Cependant, bien que l'algorithme HeartLogic ait démontré son efficacité dans la prédiction des épisodes de décompensation cardiaque, cette solution ne s'adresse qu'à la population d'insuffisants cardiaques porteurs d'un défibrillateur, limitant ainsi son usage.

Nous avons vu dans cette section de nombreuses solutions développées ces deux dernières décennies. Mais l'on constate que les moyens de surveillance à distance de l'aggravation de l'IC ne permettent pas de répondre à l'ensemble des problématiques d'observance, de population visée et/ou de sensibilité de détection, et ne couvrent pas le besoin global. L'une des difficultés majeures dans le développement d'une solution de suivi n'est pas tant la technologie de récupération des données physiologiques que l'identification des variations des marqueurs clés, la transmission de l'information aux personnes compétentes et la mise en place d'une structure permettant le traitement rapide de l'information donnant lieu à une action bénéfique pour le patient.

## 2.2 SentinHealth, une proposition innovante : un dispositif gastrique

SentinHealth est une société créée en février 2017, issue du laboratoire TIMC, dont le but est de proposer une solution de suivi des pathologies chroniques liées au vieillissement. Cette solution est basée sur le suivi de signes vitaux et sur des algorithmes d'intelligence artificielle (IA) permettant l'analyse de l'état de santé du patient. En cas d'aggravation de la pathologie, le système émet une alerte auprès du personnel soignant pour déclencher une intervention adéquate précoce. Cette solution de télésurveillance s'inscrit dans l'esprit du « bien vieillir à domicile » en proposant un suivi quotidien pour minimiser les séjours en milieu hospitalier.

Dans un premier temps, SentinHealth développe sa solution dans le cadre de la prévention des épisodes de décompensation cardiaque. Par la suite, la société vise le suivi d'autres pathologies chroniques telles que la bronchopneumopathie obstructive, l'apnée du sommeil ou encore le diabète.

### 2.2.1 Proposition de valeur

Après de nombreuses années de questionnement autour des méthodes de prise en charge de l'insuffisance cardiaque et sur la base des solutions de suivi présentées dans la section précédente, les fondateurs de SentinHealth ont imaginé une solution novatrice pour le suivi de la pathologie et des comorbidités associées. De la recherche des marqueurs pertinents à la proposition d'une solution technologique, ils se sont appuyés sur les études et les dispositifs existants afin de proposer une solution dont l'ambition est de solutionner les problématiques liées à l'observance et à la prise en charge des alertes.

La solution proposée s'appuie sur un système de télémédecine en association avec un dispositif de mesure implantable actif, c'est à dire qui embarque l'énergie nécessaire à son fonctionnement. Bien que le développement du dispositif de mesure soit basé sur des technologies existantes, l'innovation réside dans le lieu d'implantation permettant ainsi d'explorer de nouveaux paramètres dans le cadre de l'IC. En effet, comme vu dans la section précédente, les sites intracardiaques, sous-cutanés ou encore externes en contact direct ou non avec la peau ont déjà été explorés. Notre approche est toute autre et s'appuie sur un organe non encore exploité dans ce contexte : l'estomac. Le site gastrique offre la possibilité d'une implantation minimalement invasive par les voies naturelles, limitant ainsi les risques liés à la procédure. Ce dispositif peut être proposé à tous les patients insuffisants cardiaques non porteurs d'un autre implant pour le suivi ou le traitement d'une pathologie cardiaque. Il a pour vocation de recueillir des signaux physiologiques permettant le suivi des fonctions cardiaque et respiratoire au cours du temps. Ces signaux sont ensuite traités afin d'extraire des signes vitaux d'intérêt pour la détection des épisodes de décompensation cardiaque. A terme, l'objectif est de développer un indicateur du risque de décompensation sur la base des variations de l'ensemble des signes vitaux à sa disposition et générer des alertes auprès des professionnels de santé pour intervenir rapidement auprès des patients.

### Le site d'implantation

Reconnu récemment comme étant le cerveau émotionnel de l'homme [88], l'estomac n'a jamais été utilisé à des fins de suivi long terme dans le cadre de pathologies chroniques. L'organe, situé au centre du corps humain, est à proximité de nombreux organes vitaux. Dans le cas de l'IC, la proximité de l'estomac avec le cœur (de l'ordre de quelques millimètres) et le diaphragme offre une excellente alternative à une implantation intra-cardiaque pour l'acquisition de signaux électrophysiologiques et mécaniques pouvant donner de nombreuses informations sur le statut cardio-respiratoire.

L'estomac est un organe creux situé dans la cavité abdominale en position sous-diaphragmatique et dans le prolongement de l'œsophage. Il se découpe en trois zones distinctes : le fundus, le corps et l'antré, comme illustré en figure 2.1. Le fundus, ou grosse tubérosité, est la région de l'estomac la plus haute, au contact de la coupole diaphragmatique gauche. C'est une partie peu mobile dont la fonction est la sécrétion de l'acide chloridrique et de certaines enzymes nécessaires à la digestion. Le corps est la partie centrale de l'estomac dans laquelle sont stockés les aliments en digestion. Une fois les aliments décomposés ils sont amenés dans la région de l'antré d'où ils sont ensuite évacués vers le duodénum pour permettre soit leur absorption, soit leur élimination.

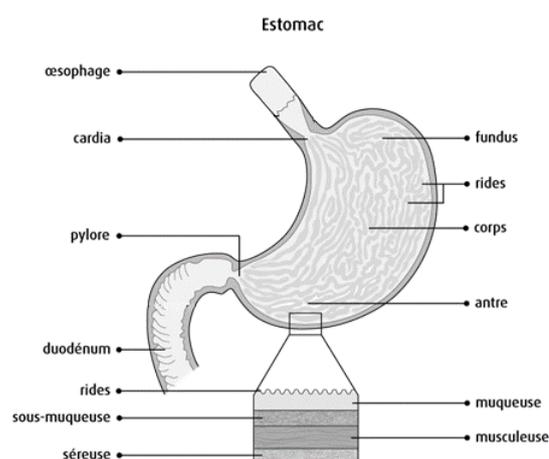


FIGURE 2.1 – Schéma de l'estomac. Anatomie et histologie de la paroi gastrique.

Nous pouvons voir sur la figure 2.1 que la paroi gastrique est constituée de quatre couches. La muqueuse est le tissu recouvrant la face interne de l'estomac en contact direct avec le contenu gastrique. Elle est le siège de la sécrétion des différentes substances impliquées dans le processus de digestion principalement au niveau du fundus et de l'antré, et présente des invaginations tubulaires appelées glandes gastriques dans lesquelles l'on retrouve les cellules sécrétrices. Deux types de sécrétion se produisent : les sécrétions exocrines à destination de la lumière de l'estomac, ayant un effet direct sur la digestion des aliments ; et les sécrétions endocrines qui rejoignent la circulation sanguine via les vaisseaux présents dans la sous-muqueuse. Cette couche sous-muqueuse est également composée d'un réseau de nerfs sympathiques, le plexus de Meissner, contrôlant les sécrétions. Vient ensuite la musculéuse, composée de trois couches de cellules musculaires lisses : une couche interne oblique, une couche circulaire interne et une couche longitudinale externe, et d'un deuxième réseau de nerfs sympathiques, le plexus d'Auerach. La musculéuse assure la fonction motrice d'acheminement du bol alimentaire du haut de l'estomac au duodénum caractérisée par des mouvements propulsifs, ainsi que la fonction de brassage des aliments permettant leur segmentation et leur digestion. L'ensemble de ces contractions musculaires est groupé sous le terme de péristaltisme de l'estomac. Ce péristaltisme est l'un des principaux mécanismes à prendre en compte pour l'implantation de notre dispositif dans la paroi de l'estomac, car il est à l'origine de nombreuses contraintes mécaniques et peut engendrer des contraintes quant à la géométrie du dispositif et à sa localisation. Enfin, on retrouve la membrane séreuse tapissant la surface externe de l'estomac.

L'estomac est un organe complexe, innervé par le système nerveux entérique (SNE) contrôlant le péristaltisme ainsi que les différentes sécrétions de l'organe, en contact à la fois avec le milieu extérieur et le milieu intérieur du corps humain [16]. Il est également en connexion directe avec le système nerveux central via le nerf vague cheminant sur sa face postérieure qui intervient dans la régulation de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire. Toutes ces interconnexions font de l'estomac un organe central du corps humain, impliqué dans de nombreux processus de régulation, ouvrant de nouvelles pistes au dispositif développé, comme le suivi de la prise des médicaments par exemple.

L'implant développé par Sentinhealth est destiné à être implanté au plus proche du cœur et des poumons afin de récupérer les signaux électrophysiologiques et mécaniques du système cardio-respiratoire. Une implantation dans la sous-muqueuse de l'estomac est envisagée afin de protéger le dispositif de l'environnement acide gastrique et d'assurer un maintien et un contact avec les tissus au cours du temps. A l'heure de la rédaction de cette thèse, les essais d'implantation sont en cours pour déterminer le positionnement optimal permettant à la fois une implantation simple, rapide et sans risque tout en assurant une qualité d'acquisition des paramètres recherchés. Le site envisagé se situe sur la face

antérieure au plus proche de l'extérieur pour faciliter la communication du dispositif avec la station de recueil des signaux et dans le prolongement de la ligne du cardia en sortie directe de l'œsophage et à une distance de 1-2 centimètres de l'apex du cœur. D'autres aspects sont à prendre en compte dans l'implantation de ce dispositif, notamment d'un point de vue électrique. Cette problématique sera développée dans la suite de ce manuscrit.

### 2.2.2 Défis techniques et technologiques

A nouveau site d'implantation, nouveaux défis. Le premier défi est un défi technologique et industriel lié à la conception du dispositif gastrique. Dans sa première phase, la conception est contrainte par les coûts de développement et de fabrication. Le développement d'un circuit spécifique (ASIC) ou d'une batterie spécifique à notre application permettraient d'optimiser l'encombrement électronique et la consommation. Cependant, les coûts associés sont estimés à plusieurs millions d'euros. La première phase de développement du produit se focalise donc sur des solutions technologiques moins coûteuses qui permettent néanmoins de répondre aux enjeux. Deux éléments majeurs de la conception doivent être pris en considération : la miniaturisation de l'implant pour permettre son implantation dans l'estomac à partir de composants discrets et la limitation de la consommation d'énergie pour assurer une durée de vie adaptée au suivi de la pathologie (de l'ordre de deux à trois ans).

Le second défi repose sur la technique d'implantation du dispositif pour assurer une tenue long terme de l'implant, sans gêne pour le patient. Cette implantation doit également assurer le positionnement du dispositif et son orientation, paramètres essentiels pour la mesure des signaux électriques d'origine cardiaque. En plus de l'orientation, de nombreux paramètres peuvent venir influencer la nature des signaux au cours du temps dont le développement de tissu fibreux autour de l'implant en lien avec un processus inflammatoire provoqué par l'implantation d'un corps étranger. Ces deux premiers défis seront abordés dans le chapitre 3 de ce manuscrit concernant la conception du dispositif.

Un troisième défi concerne l'extraction des paramètres utiles. En effet, le dispositif une fois implanté est soumis à de nombreux mouvements provoqués par l'activité physique du patient, par le péristaltisme de l'estomac ou encore par des phénomènes de résonance des organes environnants, etc. conduisant à de nombreux artefacts dans les signaux d'intérêt. Comme évoqué en fin de section précédente, la principale difficulté des solutions de suivi est la capacité à identifier les variations des marqueurs d'intérêt en les différenciant du bruit présent dans le signal. L'objectif est donc d'analyser les conditions de rapport signal sur bruit dans ce contexte particulier. Il est également nécessaire d'identifier la nature du bruit afin d'être en capacité de définir les limites d'usage du dispositif et de développer des méthodes de traitement de signal permettant l'extraction de l'information utile. Un travail de contextualisation a été mis en œuvre et sera présenté en chapitre 5.

Un dernier défi porte sur le modèle à utiliser pour la récupération de premières données, permettant de caractériser et de démontrer la pertinence de la solution proposée. Dans le cadre du développement d'un dispositif de suivi de paramètres physiologiques, il apparaît essentiel d'acquérir des données en conditions *in vivo*. C'est pourquoi l'expérimentation animale est essentielle à la réalisation de ce travail. Cependant, bien que permettant de lever un certain nombre de verrous, le modèle animal présente des limites qui doivent être prises en considération. Il est donc primordial de définir au préalable un modèle pertinent et de comprendre les similitudes avec l'Homme et les limites afin d'interpréter les résultats obtenus. L'application finale visant la détection précoce d'un épisode de décompensation cardiaque, il est également nécessaire de définir les moyens de validation du dispositif dans des conditions représentatives de la pathologie humaine ciblée. Ces questions ont mené à une importante étude des modèles animaux d'insuffisance cardiaque chronique qui feront l'objet du chapitre 4.

### 2.2.3 Origine des travaux et objectifs de la thèse

Au démarrage de cette thèse, le site d'implantation du dispositif de recueil des signaux avait déjà été défini et deux marqueurs du suivi de l'insuffisance cardiaque avaient d'ores et déjà été identifiés : l'ECG et les sons cardiaques. Des essais préliminaires sur l'animal anesthésié avaient permis de poser les premières briques de la solution, en utilisant des électrodes ancrées dans la paroi de l'estomac et un accéléromètre. Une première maquette, développée dans le cadre de mon stage de fin d'étude, constituée uniquement des capteurs reliés à une station d'acquisition externe par une connexion filaire, avait mis en évidence la possibilité d'extraire un ECG et l'image des sons cardiaque S1 et S2 à partir des signaux gastriques.

L'objectif de cette thèse est d'accompagner la société Sentinhealth dans la montée en maturité du dispositif, d'un niveau 2 à un niveau 6 sur l'échelle TRL (Technology Readiness Level) présentée en figure 2.2 ci-dessous, au travers de trois objectifs. Le premier objectif est de spécifier et de concevoir un dispositif de mesure capable d'être implanté par voie naturelle dans la paroi de l'estomac et de recueillir des indicateurs précoces d'une décompensation cardiaque. Cet objectif requiert d'une part, une connaissance des contraintes liées à une implantation dans l'estomac afin de proposer une géométrie de l'implant compatible avec son site, d'autre part, une connaissance du processus physiopathologique de l'insuffisance cardiaque pour proposer des marqueurs novateurs permettant de robustifier le suivi et d'améliorer la sensibilité de détection des épisodes de décompensation. Le deuxième objectif est la construction d'une démarche de validation pré-clinique sur modèles animaux ayant pour but d'acquies des signaux dans des conditions représentatives des conditions cibles : même site d'implantation, même pathologie. Cette démarche pose les briques pour valider la faisabilité du suivi de la fonction cardiaque au long cours et du suivi de l'évolution des indicateurs précoces de la décompensation. Le troisième objectif est le développement d'une méthodologie d'évaluation des performances de la solution à partir des données acquises sur l'animal. Plusieurs questions se posent alors : quels sont les critères permettant de valider la robustesse du suivi des marqueurs d'intérêt au cours du temps dans le contexte de l'IC ? Ces critères sont-ils compatibles avec la stratégie industrielle développée et avec le rationnel clinique ? Une importante partie du travail de cette thèse est ainsi dédiée à la détermination des critères de validation de la solution de suivi de la fonction cardiaque au cours du temps en regard de la dynamique temporelle du syndrome. Ces objectifs feront chacun l'objet des chapitres 3, 4 et 5.

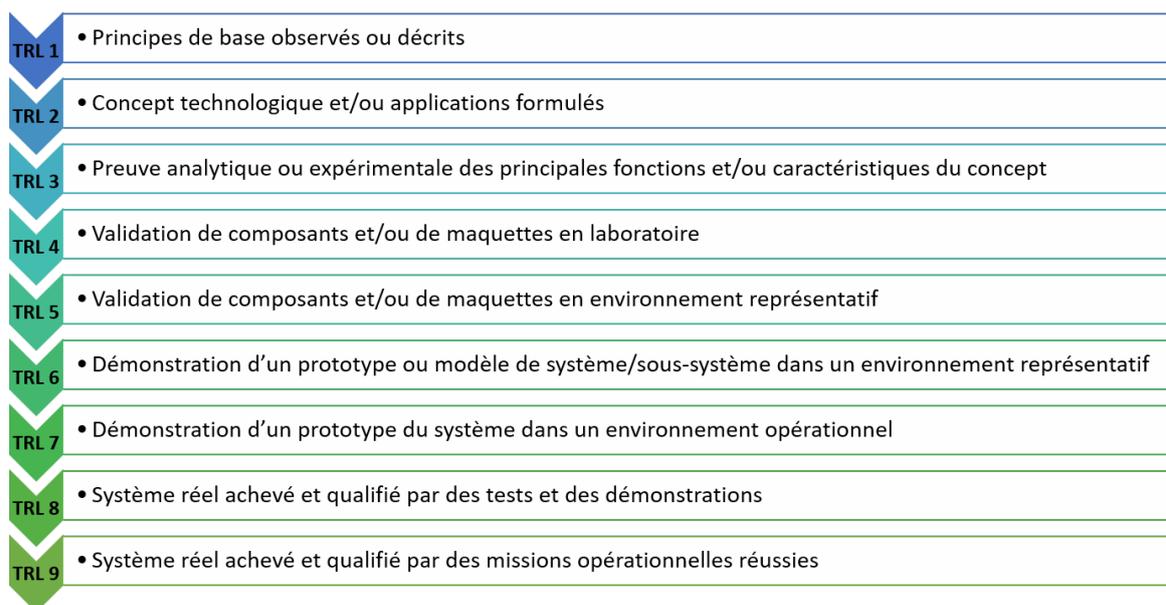


FIGURE 2.2 – Echelle TRL imaginée par la NASA pour évaluer le niveau de maturité d'une technologie (adaptée du précis de la direction générale des entreprises, DGE and Ministère de l'économie et des Finances 2015).

## 2.3 Conclusion

Nous avons vu dans ce chapitre que ces dernières années, de nombreuses solutions permettant le suivi à domicile des patients insuffisants cardiaques ont été développées. Elles ont pour objectif de détecter précocement les épisodes de décompensation cardiaques par le suivi quotidien de marqueurs pertinents tels que la fréquence cardiaques ou encore les sons cardiaques. Bien que les solutions multiparamétriques semblent prometteuses, aucune solution n'offre aujourd'hui une couverture globale du besoin répondant à l'ensemble des problématiques de suivi et de la détection précoce d'évènements : observance des patients sur le long terme, proposition d'une solution adaptée à l'ensemble de la population d'insuffisants cardiaques, sensibilité et spécificité de détection, remontée d'informations et mise en place d'actions thérapeutiques. La société Sentinhealth souhaite proposer une solution de suivi permettant de résoudre les problématiques d'observance et de remontée d'informations, pour assurer un suivi robuste au long cours de la pathologie. Pour cela, elle développe un dispositif gastrique, dont l'objectif est la mesure des marqueurs précoces de la décompensation. Ce dispositif sera associé à une plateforme de traitement des données pour permettre un suivi journalier de l'évolution de ces marqueurs et alerter les équipes médicales lorsqu'un risque de décompensation est détecté. De nombreux défis techniques et technologiques doivent être adressés dans le développement d'une telle solution : le développement de la méthode d'implantation par gastroendoscopie ; la conception d'un dispositif de mesure adapté au site gastrique et au suivi des faibles variations des paramètres cardio-respiratoires ; le développement de traitements adaptés à l'extraction des marqueurs d'intérêt à partir des signaux bruts dans un contexte d'acquisition inconnu jusqu'alors ; et la définition d'une stratégie de validation pré-clinique in vivo pour confirmer la faisabilité d'un suivi de la fonction cardiaque en conditions représentatives. La thèse présentée dans ce manuscrit se positionne sur une logique de validation in vivo. Elle comprend, la conception du dispositif implantable de mesure, l'acquisition de données sur modèle animal et l'exploitation de ces données pour définir une méthodologie de validation du suivi de la fonction cardiaque à partir de l'analyse des sons cardiaques.

## Chapitre 3

# Etude de conception du dispositif intra-gastrique

La conception du dispositif intra-gastrique a été encadrée par la stratégie de développement de Sentinhealth, qui vise la mise sur le marché de son premier produit en cinq ans (2023). Pour tenir cet objectif, nous avons fait le choix de limiter les innovations de rupture et de s'appuyer sur des dispositifs équivalents déjà commercialisés pour concevoir le dispositif de mesure. Cela a eu pour but de limiter le temps de développement et l'investissement financier. Notre démarche s'est appuyée sur des itérations rapides de prototypes permettant de valider les briques technologiques par une approche expérimentale et de donner en fin de thèse de premiers éléments de validation de la solution gastrique dans le contexte du suivi de la fonction cardiaque.

Ce chapitre présente le travail effectué pour répondre au premier objectif de la thèse qui porte sur la conception et le développement du dispositif de mesure gastrique. Mes contributions à ce travail ont été de mener une réflexion sur les indicateurs précoces des épisodes de décompensation et de concevoir une solution permettant la mesure de ces marqueurs à partir d'un site d'implantation gastrique. L'élaboration des premières spécifications décrivant les attendus fonctionnels et de performances du dispositif intra-gastrique ont conduit à des choix technologiques et au développement de différentes versions de prototypes.

Dans une première section, nous revenons sur les marqueurs cibles et leur intérêt clinique pour la prédiction des décompensations. Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes focalisés essentiellement sur l'acquisition et l'analyse de signaux d'origine cardiaque (électrophysiologiques et mécaniques) et sur une approche d'impédancemétrie viscérale. D'autres marqueurs pertinents dans le contexte du suivi de l'insuffisance cardiaque ont également été mis en évidence et seront évoqués brièvement dans la suite de ce chapitre. La deuxième section de ce chapitre aborde les caractéristiques principales des signaux physiologiques à l'origine des marqueurs d'intérêt et les moyens d'acquisition. Nous évoquons également certains paramètres d'influence pouvant impacter la mesure et les choix de conception sans entrer dans les aspects biophysiques de ces paramètres. Nous détaillons ensuite l'ensemble des spécifications fonctionnelles de l'implant et les choix technologiques que nous avons faits. Cette section traite des réflexions d'ingénierie abordées lors de la conception du dispositif de mesure et met en avant les choix en termes de mécanique, d'électroniques et de mesure. Enfin, la dernière sections présentent les versions de prototypes issues du travail de conception, ce que chacune a permis de valider ainsi que leurs limitations.

### 3.1 Solution multiparamétrique : les marqueurs cibles

Les marqueurs rythmiques cardiaques tels que la fréquence cardiaque et sa variabilité ainsi que les indicateurs des pressions intracavitaires cardiaques sont utilisés depuis de nombreuses décennies dans le suivi de la fonction cardiaque et dans l'identification des épisodes de décompensation lors des auscultations. Dans le chapitre 2, nous avons vu que les solutions multiparamétriques permettent de considérer la pathologie d'IC dans son ensemble et d'augmenter la sensibilité et la spécificité de détection des épisodes de décompensation cardiaque [41]. La complémentarité d'informations générées par cette approche permet également de robustifier l'approche par une contextualisation des enregistrements, et ainsi participer à la réduction des fausses détections.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes donc focalisés dans un premier temps sur l'acquisition de paramètres électrophysiologiques et des sons cardiaques, marqueurs indirects des modifications de pression du système cardiovasculaire. La compréhension des mécanismes de l'IC nous a permis par la suite d'identifier un nouveau marqueur potentiel, la congestion/œdème de la paroi gastrique, qui est aussi un marqueur indirect des modifications de pression.

#### 3.1.1 Les marqueurs rythmiques cardiaques

En conditions physiologiques, la FC est adaptée en fonction des besoins en oxygène de l'organisme. Ces besoins sont différents en phase de repos, d'activité ou même de digestion. On observe donc au cours de la journée une variabilité importante de la fréquence cardiaque. Ceci n'est plus vrai au cours de la décompensation, au cours de laquelle on peut observer une augmentation de la fréquence cardiaque au repos supérieure à 85 battements par minute sur plusieurs jours [153], pour compenser la baisse de pression et préserver le débit cardiaque. Cette augmentation de la FC est associée à une diminution de la variabilité du rythme.

Les marqueurs rythmiques caractéristiques de la décompensation sont donc une augmentation de la fréquence cardiaque et une diminution de sa variabilité [41, 89]. Des études ont démontré que le suivi de la variabilité de la FC était un marqueur pronostique de survie à quatre ans [93, 68].

#### 3.1.2 Les sons cardiaques

Alors que les ECG fournissent des informations concernant l'activité électrique du cœur, les sons cardiaques fournissent des informations mécaniques sur le système cardiovasculaire et peuvent être des indicateurs de la fonction hémodynamique. L'activité du cœur génère des sons cardiaques plus ou moins audibles en fonction de leur intensité et de leur fréquence. Ces sons résultent d'interactions mécaniques entre le flux sanguin, les valves et les gros vaisseaux du système cardiovasculaire. L'analyse des sons cardiaques fait partie intégrante de l'auscultation médicale pour évaluer le fonctionnement cardiaque.

Dans le cas de l'insuffisance cardiaque, deux sons sont particulièrement intéressants dans la détection des décompensations : le son S1 et le son S3. Le suivi de l'amplitude du S1 est un indicateur fiable des changements de contractions et de performances cardiaques [41, 142]. Une diminution de son amplitude reflète une diminution de la contractilité cardiaque [41, 71]. L'augmentation de l'amplitude du S3 est quant à elle, un signe spécifique d'une élévation des pressions de remplissage [137] suite à une diminution de la contractilité. Plusieurs études ont corrélé l'apparition du S3 avec un risque élevé d'hospitalisation pour décompensation [66]. Sa spécificité dans le cas des décompensations est estimée à 81%. Cependant, sa sensibilité à l'auscultation est de 36% seulement [48]. L'enjeu est donc d'augmenter la sensibilité de détection du S3 et de le corrélérer avec une diminution du S1 pour accroître la spécificité du dispositif.

Dans notre solution de suivi de l'insuffisance cardiaque, nous portons donc une attention particulière au suivi des amplitudes des sons S1 et S3. La diminution de l'amplitude du S1 et l'apparition d'un

troisième son, ou dans le cas où ce dernier serait déjà présent, l'augmentation de son amplitude sont des marqueurs des épisodes de décompensations cardiaques.

### **3.1.3 Identification d'un marqueur innovant : la congestion/œdème de la paroi gastrique**

De nombreux échanges avec des physiologistes, des cardiologues rythmologues ou experts en insuffisance cardiaque ont permis de mettre en lumière d'autres potentiels marqueurs pouvant être prédictifs de la décompensation cardiaque. Un marqueur en particulier a été considéré dans nos travaux : la congestion/œdème de la paroi gastrique.

Lors des épisodes de décompensation, l'élévation des pressions veineuses provoque une augmentation du volume capillaire se traduisant par une congestion tissulaire et pouvant conduire au développement d'un œdème. Si l'on se base sur les observations cliniques, lors des décompensations cardiaques, l'efficacité des traitements oraux et notamment des traitements diurétiques diminue, nécessitant alors de passer par voie intraveineuse pour l'administration du traitement. Cette modification de la pharmacocinétique peut être imputée à une congestion du tractus gastro-intestinal, conduisant à une modification des mécanismes d'absorption des médicaments.

Nous faisons ici l'hypothèse que cet état congestif se retrouve au niveau du tractus digestif et plus précisément au niveau de la paroi de l'estomac. La mesure de bioimpédance de la paroi gastrique permet d'évaluer le contenu liquidien des compartiments tissulaires. Cette mesure peut ainsi permettre le suivi de la congestion du tissu gastrique en évaluant l'accumulation de fluide. En effet, plus les tissus sont chargés en eau, moins le courant électrique rencontre de résistance à son passage. On attend alors une diminution des valeurs d'impédance recueillies au cours d'un épisode de décompensation.

Bien que les modifications de pressions soient avérées lors des épisodes de décompensation, nous n'avons pas trouvé d'étude mettant en évidence une congestion des tissus gastriques de manière concomitante. L'hypothèse avancée doit donc être vérifiée au cours d'études sur l'animal afin de valider la présence d'une congestion gastrique lors des décompensations, mais également de connaître l'impact de cette congestion sur les modifications d'impédance de la paroi gastrique. Il est en effet primordial de connaître les plages de variations attendues pour définir la sensibilité du capteur qui sera utilisé pour le suivi de l'impédance de la paroi. De nombreuses investigations sont donc nécessaires pour comprendre et valider la pertinence de ce potentiel marqueur dans le suivi des décompensations cardiaques. Une première étude de preuve de concept a été mise en œuvre sur un modèle d'œdème expérimental aigu multiorganes, pour valider la mesure d'impédance de la paroi gastrique, dont les résultats seront présentés en chapitre 4.

### **3.1.4 Autres marqueurs potentiels**

D'autres marqueurs pertinents pour le suivi de la décompensation cardiaque peuvent être acquis à partir de l'estomac et peuvent donc être intégrés à notre dispositif.

La mesure de l'activité journalière et de la posture sont des paramètres largement répandus pour estimer la qualité de vie des patients. Une faible activité peut être indicateur d'une importante fatigue qui limite les activités sportives ou même les petits déplacements. La posture quant à elle, peut indiquer dans le cadre des décompensations des difficultés respiratoires. En effet, les cliniciens se sont aperçus que les patients avec une gêne respiratoire due à un début d'œdème pulmonaire ont tendance à surélever leur thorax afin de mieux respirer. Un suivi de la posture pendant la nuit permet d'estimer le degré d'inclinaison du corps et donc d'évaluer les difficultés respiratoires liées à une congestion dans les poumons.

L'augmentation de la fréquence respiratoire et la présence de râles crépitants sont également associées à la présence de fluides dans les poumons. Lors des décompensations, les râles s'intensifient et sont

entendus de plus en plus haut dans les poumons lors d'une auscultation. La localisation de ces râles est alors un bon indicateur d'une surcharge volémique liée au processus de décompensation. L'estomac étant situé sous la coupole diaphragmatique à proximité des poumons, il est ainsi envisageable d'évaluer la fonction respiratoire au même titre que la fonction cardiaque.

La température n'est pas un marqueur direct de la décompensation. Néanmoins, une augmentation de la température corporelle indique une réaction inflammatoire suite à une infection. Les infections fragilisent l'organisme et peuvent donc être des facteurs de risques d'une décompensation. Le suivi de la température permet ainsi de détecter ce facteur de risque et d'anticiper une éventuelle aggravation de l'insuffisance cardiaque. Ce paramètre est à visée préventive et n'est donc pas prioritaire dans notre développement. Cependant, de nombreux capteurs de mesure intègrent la fonction température. Il est donc facile d'implémenter cette mesure à moindre coût, tant au niveau du volume du dispositif que de sa consommation. Il reste tout de même à valider que la température recueillie dans l'estomac ne soit pas soumise à de trop fortes variations liées à l'ingestion d'aliments ou de liquide qui pourraient venir altérer le suivi.

Ces marqueurs, bien que non traités dans ces travaux de thèse, ont été pris en considération dans le choix des technologies employées afin d'anticiper les futures versions du dispositif. Dans la conception d'un dispositif médical, comme de tout autre dispositif électronique, il est important d'avoir la possibilité de faire évoluer le dispositif sans devoir re-spécifier tout le circuit électronique. En effet, tout changement dans le circuit et les capteurs peut mener à modifier la géométrie de l'implant et à caractériser une nouvelle fois l'ensemble du dispositif. Cela prend donc du temps de spécification, d'implémentation, de caractérisation et de qualification. C'est pourquoi nous avons arbitré sur des solutions technologiques en intégrant les futurs marqueurs cibles dans la réflexion pour ne pas avoir à effectuer de modifications fondamentales du circuit. L'ajout de ces nouveaux marqueurs ne devrait ainsi nécessiter qu'une implémentation au niveau logiciel.

Dans la section suivante, nous nous focalisons sur les trois marqueurs suivants : l'ECG, les sons cardiaques et l'impédance de la paroi gastrique.

## 3.2 Caractéristiques générales des signaux d'intérêt

Une fois les marqueurs cibles définis, il est important de bien appréhender leur origine et leurs caractéristiques afin de comprendre par quel moyen les mesurer et permettre de spécifier les capteurs à intégrer, leur plage de mesure, leur sensibilité, etc.

### 3.2.1 Activité électrique du cœur

#### Genèse et conduction du signal électrique

Contrairement aux autres muscles de l'organisme, le muscle cardiaque génère sa propre stimulation électrique pour assurer son fonctionnement au travers de cardiomyocytes spécialisés dotés de propriétés d'automatisme : les cellules nodales. La contraction des cellules du myocarde est initiée par des influx électriques transitoires suite à une modification brutale du potentiel électrique membranaire d'une cellule, appelés potentiels d'action (PA), comme illustré en figure 3.1.

Les différences de concentrations ioniques entre le milieu extracellulaire et le milieu intracellulaire sont à l'origine d'une différence de charges électriques entre les deux milieux. Dans un cardiomyocyte contractile au repos, la différence de potentiel entre le milieu intracellulaire chargé négativement et le milieu extracellulaire chargé positivement est d'environ  $-90$  mV. Les échanges ioniques modifient ce potentiel de repos transmembranaire sous l'impulsion du potentiel d'action et conduisent à une dépolarisation de la cellule ayant pour effet une contraction de cette dernière.

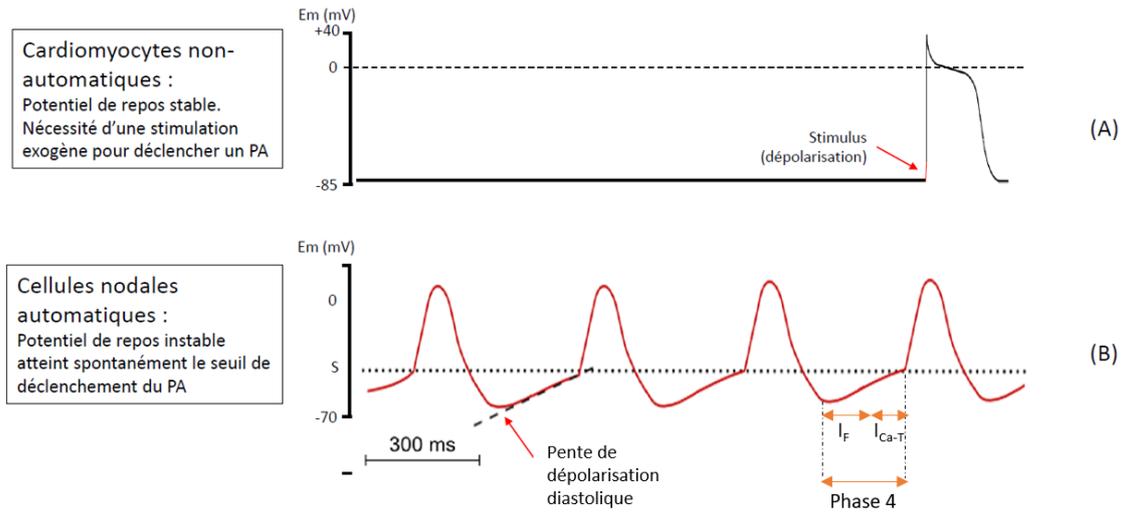


FIGURE 3.1 – Potentiels d'action. (A) Génération d'un PA dans un cardiomyocyte contractile en réponse à une stimulation électrique. (B) Génération spontanée des PA par les cellules nodales.

Les cellules nodales initient les PA de façon spontanée, sans stimulation extrinsèque. Au repos, la différence de potentiel entre la surface électropositive et l'intérieur électronégatif de ces cellules, ou potentiel de membrane, est de l'ordre de  $-60$  mV. La particularité des cellules nodales est que le potentiel membranaire de repos n'est pas stable. En effet, lorsque la membrane plasmique est repolarisée à la suite d'un PA, on observe une nouvelle entrée de sodium dans la cellule du fait de la conductance sodique lente ( $I_F$ ) et une diminution progressive du courant potassique sortant. Ce déséquilibre des conductances cationiques abaisse progressivement le potentiel membranaire. Lorsque celui-ci atteint  $-50$  mV, des canaux calciques de type transitoires s'ouvrent et accélèrent la dépolarisation. Cette phase est appelée phase 0 du PA. L'augmentation graduelle des conductances sodique et calcique intracellulaire amène le potentiel de membrane jusqu'à un potentiel seuil (PS) de  $-40$  mV. L'atteinte de cette valeur seuil active les canaux calciques de type lents, provoquant un courant calcique entrant à l'origine d'une dépolarisation rapide de la membrane. Le potentiel d'action qui en résulte est transmis aux cellules myocardiques voisines. Cette transmission de proche en proche est possible de par la structure particulière du tissu myocardique. En effet, les cellules du myocarde sont liées entre elles par des disques intercalaires pour former une masse musculaire cohérente. Les PA sont transmis d'une cellule à une autre via des jonctions communicantes dont la résistance électrique est plus faible que celle des membranes cellulaires. Cette structure assure une conduction électrique à travers l'ensemble du tissu et privilégie une conductivité dans le sens longitudinal, c'est-à-dire de la base vers l'apex cardiaque. Les cardiomyocytes contractiles sont excités par le potentiel d'action qui leur est transmis, provoquant une dépolarisation rapide. L'afflux calcique dans la cellule qui en résulte provoque la libération d'une grande quantité d'ions calcium à travers les canaux du réticulum sarcoplasmique provoquant le raccourcissement des sarcomères à l'origine des contractions. Il est important de noter que l'une des particularités des cardiomyocytes contractiles par rapport aux cellules musculaires squelettiques est la présence d'une période réfractaire au cours de laquelle la cellule ne peut être dépolarisée. Cette période réfractaire assure une relaxation entre deux phases de contraction et empêche le phénomène de téтанos.

Le nœud sinusal de Keith et Flack est le centre dont la génération des potentiels d'actions est la plus rapide et impose donc son rythme à l'ensemble du cœur. La dépolarisation est relayée de proche en proche dans les parois auriculaires droite et gauche simultanément provoquant la contraction des oreillettes, jusqu'au nœud atrio-ventriculaire par les faisceaux internodaux. Dans un fonctionnement physiologique, le nœud atrio-ventriculaire a un unique rôle de transmission des potentiels d'action des

oreillettes aux ventricules. Il est ensuite relayé par le faisceau de His qui assure une dépolarisation quasi-instantanée dans l'ensemble du myocarde ventriculaire permettant une coordination de contraction de l'ensemble des cellules musculaires. Lorsque la dépolarisation est initiée par le nœud de Keith et Flack, on dit alors que le rythme est sinusal. En cas de défaillance du nœud sinusal, un autre centre prend le relai, imposant ainsi son propre rythme : le rythme est alors ectopique.

Bien que le cœur possède des propriétés d'autorythmicité lui permettant d'initier ses propres battements indépendamment des systèmes neuro-hormonaux, sa fréquence est tout de même régulée par l'action des systèmes nerveux sympathique et para-sympathique par l'intermédiaire de fibres nerveuses localisées dans la paroi.

### L'électrocardiogramme : forme et significations

L'ECG est une représentation des modifications électriques cardiaques à l'origine de la contraction des cellules myocardiques et donc de l'ensemble du cœur. Cette représentation, mise en évidence par Willem Einthoven dans les années 1900, permet de visualiser le cheminement de la dépolarisation du cœur, du nœud sinusal aux ventricules. Chaque signature du tracé ECG correspond à des modifications de potentiels au niveau des différentes zones du cœur et leur interprétation permet l'établissement d'un diagnostic sur le fonctionnement électrique cardiaque. Les cycles cardiaques, comprenant une phase de systole et une phase de diastole, sont représentés sur l'ECG par des motifs quasi-périodiques. On parle de quasi-périodicité car la durée de chaque cycle peut varier en fonction des conditions ventilatoire, d'activité, etc., donnant lieu à la variabilité de la fréquence cardiaque. L'ECG est l'examen clinique de référence dans le dépistage des maladies cardiovasculaires en complément d'un examen clinique du cœur. Il est alors possible de diagnostiquer des augmentations (tachycardie) ou des diminutions (bradycardies) anormales de la fréquence cardiaque ou de mettre en évidence des risques de mort subite par l'analyse morphologique du tracé ECG.

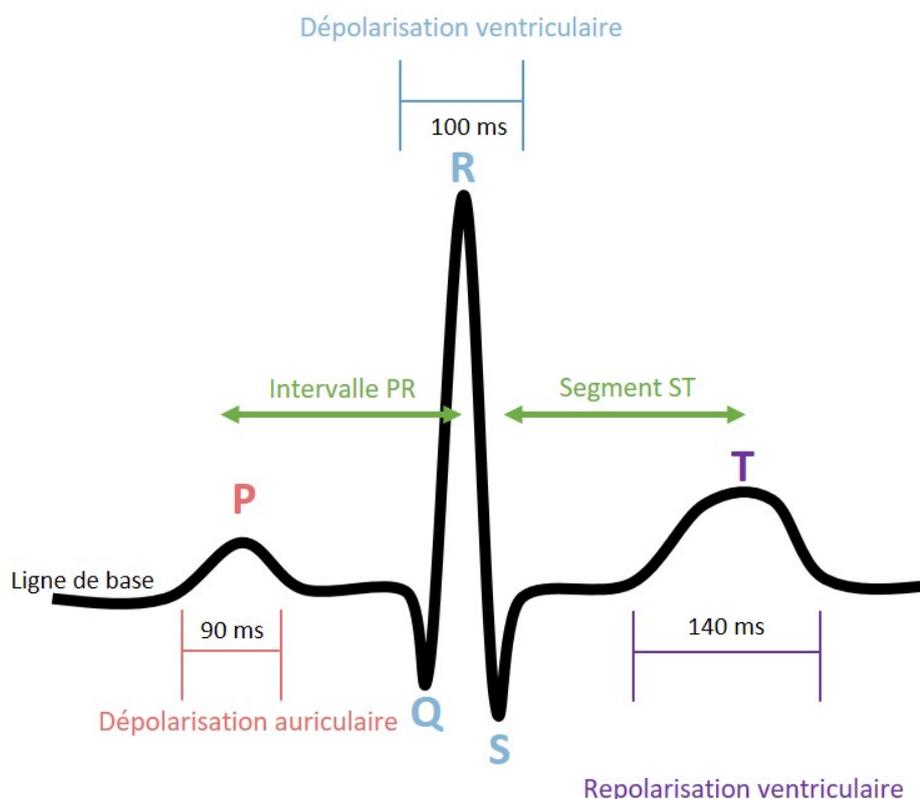


FIGURE 3.2 – ECG : formes d'ondes et durées.

L'ECG est composé de cinq ondes caractéristiques P, Q, R, S et T, chacune correspondant à une phase du cycle cardiaque. La figure 3.2 ci-après présente un cycle cardiaque et les différentes phases de polarisation et de dépolarisation. L'onde P est la première onde visible sur le tracé ECG. Elle est initiée à la dépolarisation du nœud sinusal et correspond à la systole auriculaire (contraction des oreillettes). Sa durée est de l'ordre de 90 millisecondes. L'absence de l'onde P est indicatrice d'une dysfonction sinusale, c'est à dire que la conduction sino-atriale n'a pas lieu. Cette absence peut être temporaire ou permanente en fonction de l'atteinte sinusale. Le complexe QRS est associé à la dépolarisation ventriculaire, c'est à dire à la durée de propagation de l'excitation électrique dans l'ensemble du ventricule. Cette durée est comprise entre 80 et 120 millisecondes. Un élargissement du complexe QRS indique une anomalie de conduction ventriculaire. Cette anomalie peut être causée par une ischémie myocardique et est donc couramment observée chez les patients IC. La fréquence cardiaque moyenne est estimée à partir de la détection des ondes R, dont l'amplitude positive est la plus importante. Chaque intervalle RR correspond à un cycle cardiaque. La comptabilisation du nombre d'ondes R au cours du temps permet donc de déterminer un nombre de battements par minute. L'onde T traduit la repolarisation ventriculaire qui intervient pendant la diastole ventriculaire. Elle succède au complexe QRS et dure de 120 à 160 millisecondes. Elle peut être positive ou négative en fonction de la dérivation et son amplitude est deux à cinq fois plus faible que l'amplitude du QRS. La diastole auriculaire intervient pendant la phase de dépolarisation ventriculaire et n'est donc pas visible sur l'ECG. Une onde U peut parfois être observée immédiatement après l'onde T ou même fusionnée avec celle-ci. L'onde U est de faible amplitude et son origine exacte est encore méconnue [110]. Les théories les plus probables associent l'onde U à une repolarisation retardée des fibres de Purkinje ou à une repolarisation prolongée des cellules M du myocarde moyen [127].

L'étude de la durée des intervalles entre les ondes et de leur position par rapport à la ligne isoélectrique est également riche en enseignement. L'intervalle PR correspond au délai entre le début de l'excitation auriculaire et le début de l'excitation ventriculaire induit par le retard de conduction au niveau du nœud atrioventriculaire. Ce retard est physiologique et assure l'éjection complète du sang des oreillettes vers les ventricules avant le début de la contraction ventriculaire. L'intervalle PR est compris entre 120 et 200 millisecondes mais doit être analysé en fonction de la fréquence cardiaque. Un allongement de cet intervalle indique donc un défaut de conduction auriculaire. Le segment ST représente le début de la repolarisation des ventricules. Ce segment est normalement isoélectrique à la ligne de base du tracé ECG car il n'y a a priori pas de propagation électrique, les cellules myocardiques ventriculaires étant toutes dépolarisées. Une déviation positive (sus-décalage) ou négative (sous-décalage) de ce segment par rapport à la ligne de base peut alors être évocateur d'une ischémie myocardique. Il n'est cependant pas inhabituel de constater un décalage chez des sujets jeunes sains correspondant à une repolarisation précoce. Ce décalage doit alors être interprété au regard des antécédants et des symptômes présentés par le patient. Enfin, le segment QT informe sur la qualité de la conduction intraventriculaire et de la repolarisation ventriculaire.

L'analyse des caractéristiques de l'ECG, amplitudes des ondes, durées, délais, permet de repérer rapidement un rythme cardiaque anormal et d'évaluer la partie du cœur atteinte. En cas de troubles détectés, l'analyse peut ensuite être complétée par d'autres examens tels qu'une échocardiographie pour déterminer l'origine du problème.

### Acquisition du signal électrique du cœur

La mesure du signal ECG se fait à partir d'un électrocardiographe connecté à des électrodes distantes les unes par rapport aux autres. Chaque électrode détecte à un instant  $t$  une valeur de potentiel électrique de l'emplacement où elle se trouve. La mesure de la différence de potentiel entre les électrodes au cours du temps donne lieu au signal ECG.

La méthode de référence pour la mesure d'un ECG consiste en l'enregistrement d'un ECG de surface

à partir de douze dérivations pour obtenir une topologie complète du cœur. Une dérivation correspond à la différence de potentiel entre deux électrodes (dérivation bipolaire) ou entre une électrode et un point virtuel de référence dont le potentiel reste constant au cours du temps (dérivation unipolaire). Le positionnement des électrodes permet de visualiser l'activité électrique du cœur selon des axes différents, comme représenté en figure 3.3. Les différences de potentiel mesurées lors d'un ECG de surface sont de l'ordre du millivolt.

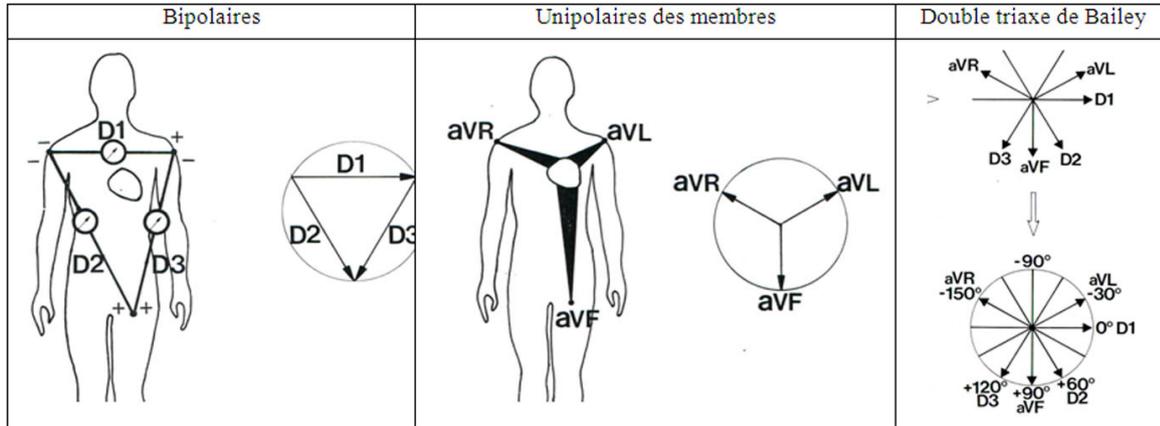


FIGURE 3.3 – Schéma des six dérivations des membres - à gauche : dérivations bipolaires de Einthoven ; au centre : dérivations unipolaires de Godberger ; à droite : double tri-axes de Bailey.

Les schémas de gauche et du milieu présentent les dérivations des membres permettant l'enregistrement de l'activité électrique dans le plan frontal. Ces dérivations sont obtenues à partir de trois électrodes positionnées sur les poignets et la cheville gauche. Les dérivations classiques de l'ECG décrites par Einthoven correspondent aux dérivations bipolaires D1, D2 et D3 présentées sur le schéma de gauche. Ces trois dérivations forment un premier triangle, appelé triangle de Einthoven. Elles ont par la suite été complétées par Godberger avec les dérivations unipolaires amplifiées VR, VL, VF, représentées sur l'image du milieu. La combinaison de ces six dérivations donne naissance au double tri-axes de Bailey, présenté sur le schéma de droite. Cette représentation permet d'évaluer l'axe électrique du cœur (ou axe du QRS) à partir de dérivations graduées de 30° en 30° en partant de la dérivation D1. L'axe électrique cardiaque représente le vecteur moyen de tous les potentiels myocardiques et peut varier d'un individu à l'autre dans une plage entre -30° et +90°. Si l'axe se situe en dehors de cette plage, cela indique une anomalie dans la conduction du potentiel électrique. Dans le cas des patients IC présentant une ischémie ventriculaire, cet axe peut être modifié. Il est alors essentiel de considérer dans notre approche l'estimation de l'axe électrique cardiaque afin de positionner notre dispositif suivant cet axe. En effet, si la dérivation de mesure de l'ECG est perpendiculaire à l'axe électrique, la différence de potentiel sera très faible complexifiant l'analyse du signal obtenu.

Six autres dérivations unipolaires, dites dérivations précordiales, permettent une analyse dans le plan horizontal à partir d'électrodes positionnées sur la poitrine du patient. Ces dérivations, numérotées de V1 à V6, ciblent des zones plus spécifiques du cœur. Les dérivations V1 et V2 regardent le ventricule droit, tandis que les dérivations V3, V4 regardent le septum interventriculaire et que les dérivations V5, V6 regardent le ventricule gauche [82].

Lorsqu'une onde de dépolarisation se propage vers une électrode, on obtient alors une onde positive sur l'ECG. A l'inverse, lorsque l'onde de dépolarisation s'éloigne de l'électrode, on obtient une onde négative sur l'ECG. La représentation de l'activité électrique varie donc en fonction du positionnement des électrodes et de la propagation de l'onde de dépolarisation dans le cœur.

L'ECG est une mesure complexe qui fait appel à douze dérivations pour permettre l'analyse du cœur entier. Cependant, l'étude d'une unique dérivation peut apporter de l'information sur la physiologie cardiaque. Dans le cadre du dispositif développé dans cette thèse, l'ECG mesuré est un ECG bipolaire,

constitué de deux électrodes distantes l'une de l'autre de quelques centimètres. On comprend donc bien que le signal ECG mesuré ne permet l'analyse que dans un seul plan. Si l'on considère le dispositif dans la paroi de l'estomac, positionné parallèlement à l'axe anatomique cardiaque, la dérivation mesurée se rapproche d'une dérivation DII, bien que les électrodes ne soient pas positionnées de part et d'autre du cœur. Cette dérivation donne accès à l'identification des complexes QRS et de l'onde T, permettant ainsi l'évaluation de la fréquence cardiaque et de sa variabilité, et le calcul de la durée du segment QT. Il n'est néanmoins pas envisageable d'analyser finement le segment ST pour détecter de potentiels sus ou sous-décalage dans le cadre du suivi des infarctus. Cela nécessite une analyse sur les différents plan pour avoir une vision complète du cœur. La géométrie du dispositif et des électrodes impactent fortement la mesure ECG. En effet, la distance entre les électrodes et la source, la distance inter-électrodes ainsi que leur surface sont autant de paramètres qui interviennent dans la mesure du signal électrique cardiaque et impactent l'amplitude du signal. Comme dit en préambule, nous ne reviendrons cependant pas sur les principes biophysiques et leur modélisation, ce sujet ayant fait l'objet de nombreuses études. Mais ces paramètres nécessaires à la mesure d'un signal ECG de qualité contraignent la géométrie du dispositif, comme nous le verrons dans la suite de ce chapitre. Au démarrage du projet, la proximité de la source et le format réduit du dispositif ne nous laissait pas envisager que nous aurions accès à l'ensemble des informations citées ci-dessus. Nous nous attendions à pouvoir extraire du signal ECG mesuré uniquement les pics R. Mais les premières études sur l'animal ont mis en évidence que le signal ECG récupéré était bien plus riche en informations et que nous pouvions identifier l'ensemble des ondes P, Q, R, S et T, comme nous le verrons au chapitre 4.

### 3.2.2 Activité mécanique du cœur

L'activité mécanique cardiaque représente les cycles de contraction et de relaxation du cœur à l'origine de la circulation sanguine dans l'organisme. Elle est à l'origine de vibrations du système cardiohémique, comprenant les structures cardiaques et le sang, et donne lieu aux sons cardiaques. L'écoute de ces sons est largement utilisée en pratique clinique comme première approche dans l'évaluation de la fonction cardiaque. Chaque cycle cardiaque est divisé en deux phases : la systole qui débute par la dépolarisation ventriculaire et la diastole qui correspond à la repolarisation et à la relaxation ventriculaire. L'activité mécanique est donc directement liée à l'activité électrique du cœur.

L'origine des sons cardiaques S1 et S2 a longtemps été attribuée à la fermeture des valves mitrale et tricuspide pour le S1, et des valves aortique et pulmonaire pour le S2. Cette théorie largement répandue n'est cependant pas confirmée et est remise en cause par l'hypothèse selon laquelle la fermeture ou l'ouverture d'une valve ne génère pas assez d'énergie à elle seule pour générer un son audible. D'autres théories comme la théorie cardiohémique [67] ou encore la théorie de cavitation [147] permettent d'expliquer la genèse des sons cardiaques. Aucun consensus n'étant défini, nous expliquerons dans la suite de cette partie l'origine des sons cardiaques selon la théorie valvulaire, corroborée par les travaux de Wiggers, qui permettent de mettre en lien la simultanéité des événements électriques et mécaniques comme représenté sur le diagramme de Wiggers en figure 3.4.

Au début de la systole ventriculaire correspondant au pic R de l'ECG, le ventricule se contracte à volume de sang constant et la pression dans la cavité, représentée en bleu, augmente. Lorsque la pression intraventriculaire excède la pression des oreillettes, représentée en jaune, les valves auriculo-ventriculaires se ferment et empêchent le reflux de sang des ventricules vers les oreillettes. La fermeture brutale des valves génère des vibrations audibles à l'auscultation. C'est le son S1. Lorsque toutes les valves sont fermées, la contraction ventriculaire génère une augmentation de la pression intra-cavitaire jusqu'à une valeur seuil, qui lorsqu'elle dépasse les pressions aortique et pulmonaire, déclenche l'ouverture des valves artérielles pour l'éjection du sang hors des ventricules. Une fois les cavités ventriculaires vidées, la pression intra-ventriculaire repasse en dessous des pressions aortique et pulmonaire et les valves artérielles se referment provoquant un second son S2. L'apparition du S2 coïncide avec la fin de

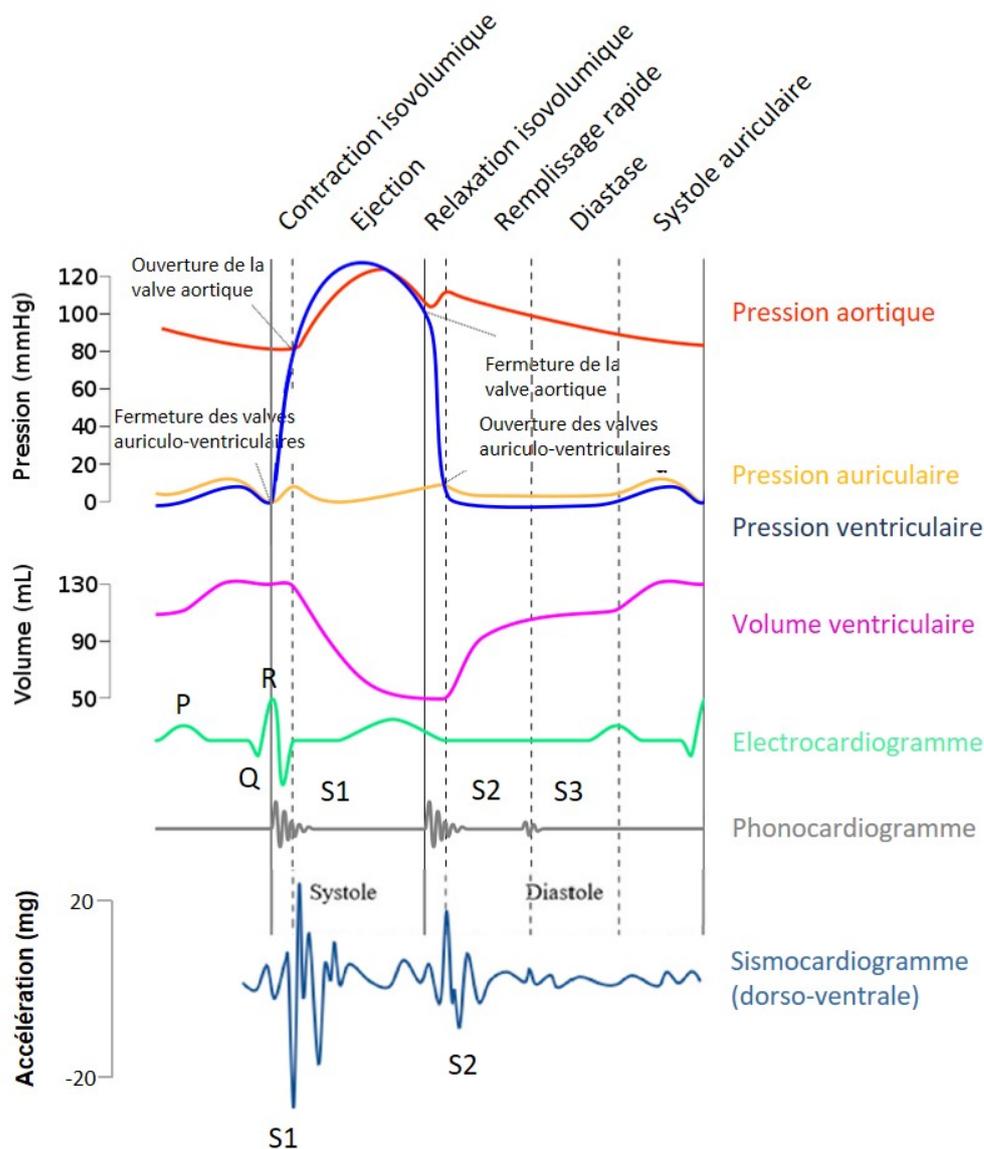


FIGURE 3.4 – Diagramme de Wiggers [141].

l'onde T de l'ECG. Les sons S1 et S2 sont donc retrouvés en conditions physiologiques et facilement audibles à l'auscultation.

Un troisième son S3 peut parfois être entendu chez les sujets jeunes. Cependant, la présence de ce son chez des sujets de plus de 40 ans est associée à une augmentation anormale de la pression ventriculaire. La théorie la plus communément admise sur l'origine du S3 est la théorie ventriculaire selon laquelle le S3 est généré suite à l'impact du sang sur les parois ventriculaires [108]. Comme représenté sur la courbe de volume de la figure 3.4, le S3 intervient à la fin du remplissage rapide du ventricule, appelé également remplissage passif. Lors du remplissage des oreillettes, la pression intra-auriculaire augmente alors que celle des ventricules diminue après éjection du sang. Lorsque la pression auriculaire est supérieure à la pression ventriculaire, les valves auriculo-ventriculaires s'ouvrent. Le sang contenu dans les oreillettes se déverse alors rapidement dans les ventricules. Lorsque l'étirement longitudinal du ventricule n'est plus possible, on observe alors une brusque décélération du flux sanguin entrant dans le ventricule. La décélération soudaine provoque un choc du sang contre la paroi ventriculaire. Plus cette paroi présente un fort module d'élasticité, moins elle est déformable et plus l'impact du sang contre cette paroi engendrera un son intense [147]. Cela explique pourquoi le S3 devient audible chez des sujets insuffisants cardiaques pour lesquels la compliance ventriculaire est diminuée. Cependant,

la compréhension de la disparition du S3 chez l'adulte reste incertaine. Cela peut être associé à une relaxation ventriculaire rapide chez le sujet jeune qui prolonge la phase de remplissage passif. Puis, le vieillissement des structures cardiaques engendre une détérioration de la relaxation liée à une hypertrophie ventriculaire et à la présence de fibrose, pouvant expliquer la disparition du S3 avec l'âge.

D'autres sons peuvent être mis en évidence dans certaines pathologies, tels qu'un quatrième son cardiaque (B4), ou encore des murmures pouvant révéler la présence d'anomalies cardiaques structurales. Ces sons, ainsi que le son S2, n'ont pas démontré un intérêt clinique dans le suivi et la détection des décompensations cardiaques. Le son S2 est cependant intéressant dans l'analyse globale des sons cardiaque car il permet de donner un repère pour le positionnement du S1 et du S3.

L'amplitude des sons recueillie dépend du site d'auscultation. En effet, les sons S1 et S3 d'origine ventriculaire sont plus puissants lorsque l'outil d'écoute est positionné à l'apex du cœur. A l'inverse, le son S2 est plus facilement audible à la base du cœur. Afin de faciliter l'étude des sons S1 et S3, il est donc préférable de privilégier un site de mesure proche du ventricule et de l'apex cardiaque. Le positionnement d'un dispositif de mesure dans la partie haute de l'estomac semble alors tout à fait pertinent pour l'enregistrement de ces deux marqueurs de la mécanique cardiaque.

Le tableau 3.1 récapitule les caractéristiques temporelles et fréquentielles des sons cardiaques. Ces informations sont indispensables pour le traitement des signaux qui sera traité en chapitre 5, afin d'identifier les fenêtres d'apparition des différents sons cardiaques et de les différencier des bruits parasites.

Sons cardiaques	Correspondances mécaniques probables	Durées (ms)	Intervalles de fréquences (Hz)
S1	Fermeture des valves auriculo-ventriculaires	100 - 160	10 - 150
S2	Fermeture des valves aortique et pulmonaire	80 - 140	10 - 400
S3	Choc du sang contre la paroi ventriculaire	40 - 80	10 - 70

TABLE 3.1 – Caractéristiques temporelle et fréquentielle des sons cardiaques [27, 147]

Le son S1 débute au pic R de l'ECG. Les fréquences de ses deux composantes M1 et T1 sont comprises entre 10 et 150 Hz [27]. Le son S2 intervient quant à lui à la fin de la systole et est synchrone avec la fin de l'onde T sur l'ECG, soit environ 300 millisecondes après le S1. La gamme de fréquence du son S2 est plus étendue, de 10 à 400 Hz. Le son S3 est un son basse fréquence de courte durée retrouvé environ 100 à 200 millisecondes après le S2 [85]. Généralement de faible amplitude, la détection du S3 est difficile. En effet, une partie de son spectre n'intervient pas dans la bande audible et ne peut donc pas être détectée à l'auscultation.

### Acquisition des sons cardiaques

Les sons cardiaques sont en réalité des vibrations provoquées par les structures cardiaques dont une partie de leur spectre se situe dans la bande audible 20 Hz - 20 kHz. On considère alors deux méthodes pour l'étude des sons cardiaques. La plus connue et la plus simple se base sur la phonocardiographie. L'enregistrement des sons s'effectue à partir d'un microphone placé sur la poitrine du patient. Cette méthode est très similaire à l'écoute des sons à partir d'un stéthoscope couramment pratiquée en clinique lors des auscultations.

La seconde méthode consiste en l'analyse des vibrations par sismocardiographie (SCG). La SCG est la mesure des vibrations thoraciques induites par l'activité cardiaque. Ces vibrations sont enregistrées par un accéléromètre le plus souvent fixé sur le thorax [51, 91]. C'est donc une technologie non-invasive mettant en évidence les événements mécaniques cardiaques. A chaque battement cardiaque, l'activité mécanique du coeur entraîne l'apparition d'un complexe SCG, présenté en bas de la figure 3.4. La succession de ces complexes forme un signal de structure quasi-périodique, composé de différentes formes d'ondes. Le complexe SCG contient des informations sur le travail mécanique du coeur, en particulier sur les sons cardiaques et les forces de contraction du muscle cardiaque pendant l'éjection du sang dans les gros vaisseaux. Il est alors possible de différencier les composantes basses fréquences (inférieures à 15 Hz) purement mécaniques, des composantes acoustiques par filtrage [51]. La SCG s'est beaucoup développée ces dernières années grâce aux progrès effectués dans le domaine des systèmes microélectromécaniques pour s'intégrer à de nombreux dispositifs médicaux portatifs [51, 61]. Elle offre l'avantage de pouvoir étudier un plus large domaine spectral et a démontré des performances supérieures à la phonocardiographie dans des environnements bruités [94].

### 3.2.3 Mesure de bioimpédance

L'impédance électrique d'un milieu se définit comme l'aptitude du dit milieu à s'opposer au passage d'un courant alternatif qui le traverse. La bioimpédance est l'application de cette mesure physique à un tissu biologique. C'est une technique de mesure indolore permettant de déterminer la composition des tissus par l'envoi d'un faible courant alternatif. La différence de potentiel recueillie entre les deux électrodes au passage de ce courant permet de calculer la valeur d'impédance  $Z$  du milieu selon la loi d'ohm :

$$\underline{U} = \underline{Z} \cdot \underline{I}$$

où  $U$  est la tension mesurée aux bornes des électrodes en Volts et  $I$  le courant envoyé en Ampères. Les tissus biologiques sont des milieux complexes hétérogènes et anisotropes. Afin d'étudier les caractéristiques électriques des milieux biologiques, les tissus ont été modélisés selon le circuit électrique équivalent schématisé en figure 3.5 défini par Kenneth S. Cole [53].

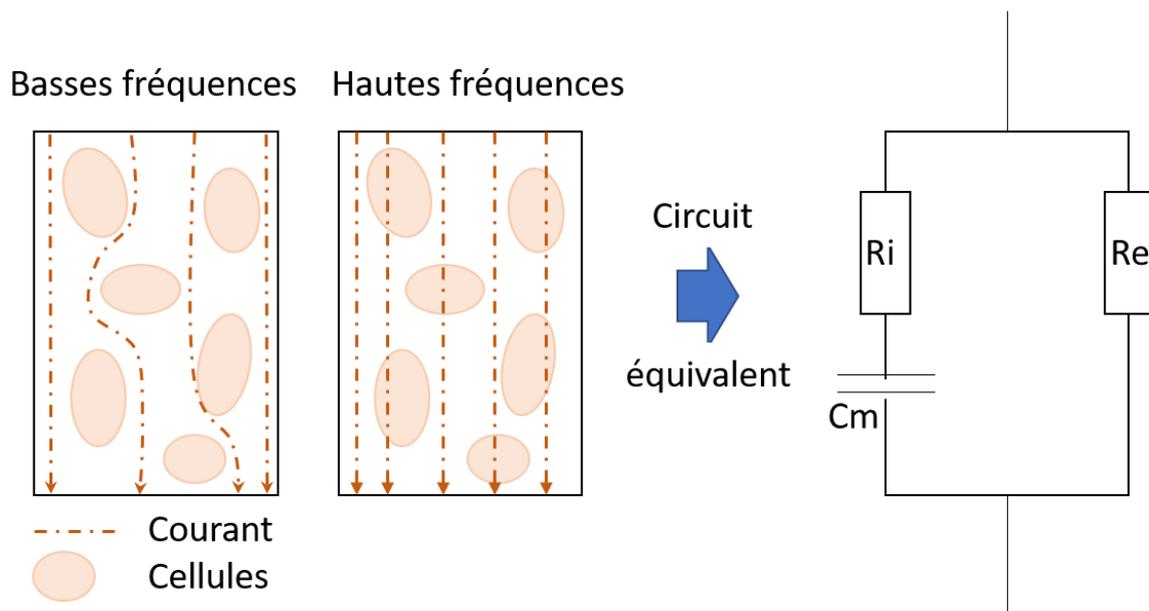


FIGURE 3.5 – Modèle électrique des tissus biologiques - Modèle Cole-Cole.

Comme nous pouvons le voir sur la figure 3.5 de gauche, les tissus biologiques sont constitués de cellules et d'une matrice extra-cellulaire dont le rôle est de structurer et de soutenir l'organisation cellulaire. L'intérieur des cellules est isolé par une membrane cellulaire, faite d'une bicouche lipidique les rendant hermétiques au passage des ions. Cela assure l'équilibre physiologique entre les milieux intra et extracellulaire. Le milieu intracellulaire est chargé négativement par une forte concentration de protéines. Le milieu extracellulaire est quant à lui chargé positivement par les ions sodium  $\text{Na}^+$ . On observe alors une polarisation de la cellule avec accumulation de charges positives d'un côté de la membrane et une accumulation de charges négatives de l'autre côté de cette même membrane schématisée comme une capacité. L'intérieur de la cellule est lui associé à une simple résistance, de même que le milieu extracellulaire. Nous pouvons donc modéliser les tissus par deux résistances en parallèle,  $R_e$  et  $R_i$ , correspondant respectivement à la résistance du milieu extracellulaire et à la résistance du milieu intracellulaire, et une capacité  $C_m$  en série qui correspond à la membrane cellulaire. Ce circuit équivalent est représenté sur la figure 3.5 de droite.

La valeur d'impédance mesurée est proportionnelle au volume d'eau contenu dans les tissus. L'impédance est une valeur complexe définie par une partie résistive  $R$  et une partie réactive  $X$  selon la formule :

$$\underline{Z} = R + jX$$

Dans le cas du modèle électrique des tissus biologiques,  $R$  représente la résistance du milieu traversé par le courant, inversement proportionnelle à la quantité d'eau contenue dans les tissus et  $X$  la composante capacitive de la membrane.

Selon le modèle théorique illustré en figure 3.5, à basse fréquence ( $f < 1$  kHz) le courant ne traverse pas ou peu la membrane cellulaire qui se comporte comme un interrupteur ouvert. L'impédance mesurée est alors essentiellement résistive ( $Z = R_e$ ). Dans le cas des très hautes fréquences, la membrane se comporte comme un fil et laisse passer le courant. L'impédance mesurée correspond à l'impédance globale du milieu traversé et il est alors possible de remonter à la valeur de résistance du milieu intracellulaire  $R_i$  en connaissant la valeur de résistance extracellulaire  $R_e$  mesurée à très basse fréquence.

Cependant, en conditions réelles, les plages de fréquences sont limitées par le générateur de courant, entre 5 kHz et 1 MHz dans les applications médicales [37, 152]. Il n'est donc pas possible de mesurer directement la résistance  $R_e$  correspondant à une fréquence nulle. Mais il est possible d'extrapoler cette valeur à partir de la courbe de Cole Cole présentée en figure 3.6 ci-après. Ce modèle se base sur l'acquisition des valeurs d'impédance à différentes fréquences, représentées en rouge sur la figure. La représentation de la partie imaginaire en fonction de la partie réelle dessine un arc de cercle. Le prolongement de cet arc de cercle au croisement de l'axe des abscisses par extrapolation (courbe bleue) permet de déduire les valeurs de résistance  $R_0$  et  $R_\infty$ , correspondant respectivement à la résistance extracellulaire pure et à la résistance totale du milieu. En fonction de l'application recherchée, il est alors possible de différencier le contenu du milieu intra-cellulaire de celui du milieu extra-cellulaire. Dans le cas de la recherche d'un phénomène de congestion ou d'œdème, le contenu du milieu extra-cellulaire va être le premier à varier du fait de l'augmentation du volume sanguin et/ou du liquide interstitiel.

Sur le plan pratique, la mesure d'impédance est effectuée à partir d'électrodes en contact direct avec le tissu. On peut différencier deux méthodes impliquant des configurations d'électrodes différentes : la méthode à deux électrodes et la méthode à quatre électrodes. Dans le cas de la méthode à deux électrodes, l'injection du courant et la mesure de la tension sont effectuées par les mêmes électrodes. Ceci implique l'ajout d'une impédance de contact entre l'électrode et le tissu exploré. Cette impédance dépend elle aussi de la fréquence appliquée. Pour les fréquences inférieures à 10 kHz, l'impédance de contact est très importante. Elle diminue avec l'augmentation de la fréquence jusqu'à être non significative. Une mesure à quatre électrodes permet de s'affranchir de cette impédance de contact. En effet, dans ce cas les électrodes d'injection et les électrodes de mesure sont différentes comme

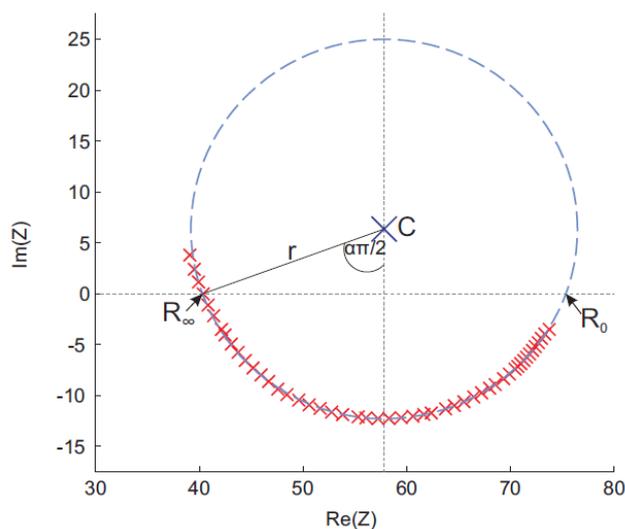


FIGURE 3.6 – Courbe Cole Cole. Les points en rouge représentent les valeurs mesurées. La courbe bleue représente l’extrapolation du cercle.

schématisé sur la figure 3.7, permettant ainsi d’isoler le circuit de mesure et le circuit d’injection. L’impédance mesurée est donc indépendante des impédances de contact car les électrodes de mesure de la tension ne sont pas parcourues par le courant [39].

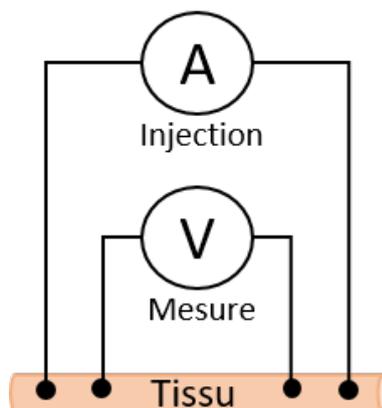


FIGURE 3.7 – Mesure de bioimpédance, méthode à quatre électrodes.

Dans le cas du développement de notre dispositif gastrique, la contrainte de taille induite par l’implantation dans l’estomac nécessite de réduire le nombre d’électrodes. Nous sommes donc dans le cas d’un système à deux électrodes. Les mesures étant faites dans une bande de fréquence de 5 kHz à 1 MHz, les impédances de contact doivent être considérées.

### 3.3 Définition des spécifications fonctionnelles et choix technologiques

Cette section définit les spécifications fonctionnelles du dispositif et les choix technologiques associés. Le système développé par Sentinhealth répond au besoin des cardiologues de détecter précocement les épisodes de décompensation cardiaque chez les patients diagnostiqués insuffisants cardiaques. Ce besoin nécessite un dispositif de suivi quotidien des marqueurs de la fonction cardiaque durant toute la durée de vie des patients. La population visée est une population âgée et fragile, dont la mobilité peut

être réduite, et qui peut présenter une altération des facultés mentales telle que des oublis répétitifs. L'utilisation du dispositif se doit donc d'être simple et doit être le plus transparent possible pour le patient, c'est à dire, requérir peu d'actions du patient pour son fonctionnement. De plus, le dispositif n'a pas de fonction thérapeutique directe. Il est donc impératif que son implantation ne fasse pas appel à des procédures chirurgicales lourdes qui limiteraient fortement son déploiement et que son utilisation ne contraigne pas le quotidien du patient (besoin d'un traitement médicamenteux, nécessité d'être au domicile à heure fixe, etc.).

Sur cette base des besoins et des contraintes liés à la population cible, des choix fonctionnels ont été établis. Le suivi de la fonction cardiaque pour la détection des épisodes de décompensation cardiaque est basé sur le suivi des marqueurs cités en section 1 de ce chapitre. La stratégie de développement s'est focalisée dans un premier temps sur les marqueurs rythmiques, les sons cardiaques ainsi que sur la congestion de la paroi gastrique, marqueur potentiellement novateur offrant un avantage concurrentiel par rapport aux produits existants. L'ajout des autres marqueurs permettra par la suite d'augmenter la sensibilité de détection de la solution. Afin de limiter au maximum les actions du patient dans le fonctionnement du dispositif, ce dernier doit être autonome, c'est à dire gérer automatiquement ses acquisitions. Les données acquises doivent ensuite être transmises vers l'extérieur pour permettre leur exploitation par le corps médical. Dans une première phase de son produit, la société Sentinhealth a pris la décision de transmettre l'intégralité des données acquises par le dispositif vers l'extérieur, pour permettre une analyse exploratoire poussée des données acquises, permettant ainsi de développer un algorithme de prédiction des épisodes de décompensation. L'ensemble des données acquises est donc envoyé sur un serveur central via un dispositif relais chez le patient.

Le produit Sentinhealth se compose donc de trois éléments distincts, illustrés en figure 3.8 : le dispositif intra-gastrique permettant la mesure des paramètres d'intérêt, le relais dont le rôle est de transmettre les informations entre le dispositif intra-gastrique et le serveur central, et le serveur central qui assure la gestion du dispositif à distance et qui permet la visualisation des données à tout moment via une page web sécurisée. Cette thèse se focalise principalement sur le dispositif intra-gastrique. Nous ne détaillerons donc pas ici les spécifications du relais et du serveur central.

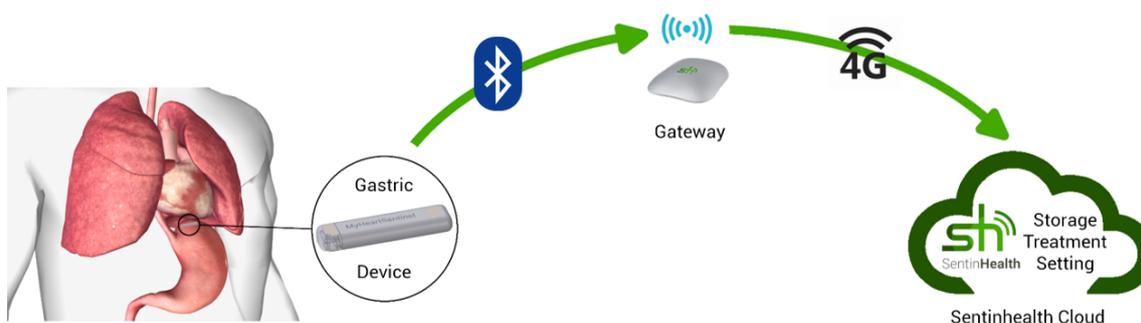


FIGURE 3.8 – Illustration de la solution proposée par Sentinhealth.

A partir de ces premières spécifications fonctionnelles haut niveau, nous avons travaillé sur l'ensemble des fonctions impactant la conception du dispositif intra-gastrique, développées dans la suite de cette section.

### 3.3.1 Géométrie du dispositif intra-gastrique

La géométrie du dispositif gastrique est contrainte par plusieurs éléments : le site d'implantation, la procédure d'implantation, l'intégration de l'ensemble de l'électronique et par la mesure de l'ECG. Certains de ces éléments imposent des contraintes géométriques différentes. La conception du système est donc basée sur un compromis entre les différentes contraintes pour produire un dispositif efficace et sûr pour le patient.

L'implantation du dispositif dans la paroi gastrique implique un dispositif de petite taille ne devant pas altérer le fonctionnement normal de l'estomac, ni provoquer de lésions ou de dommages irréversibles causés par sa présence. L'estomac est un organe courbe dont les dimensions sont estimées à 25 cm de long, 12 cm de large et 8 cm d'épaisseur. Le péristaltisme, nécessaire à la vidange gastrique, est à l'origine d'efforts mécaniques importants au niveau de sa paroi. La mise en place d'un dispositif long et rigide dans la paroi de l'estomac peut donc provoquer des effets de cisaillement lors des mouvements de contractions musculaires. Un dispositif flexible permettrait une adaptation du dispositif aux différents mouvements de la paroi gastrique et relâcherait les contraintes liées aux dimensions. Cette idée a été écartée au démarrage du projet du fait de la faible maturité des circuits imprimés flexibles. Très peu d'implants gastriques sont à ce jour commercialisés et aucun n'est implanté dans la sous-muqueuse de l'estomac. Il n'existe donc pas de données dans la littérature sur les dimensions acceptables d'un dispositif placé dans la paroi de l'estomac. Les limites d'encombrement du dispositif ont été définies avec l'aide du gastroentérologue interventionnel impliqué dans le projet, en considérant la taille de l'estomac mais également le diamètre de l'œsophage, estimé entre 2 et 3 cm. Sur cette base, les dimensions du dispositif intra-gastrique ont été estimées à 35 mm x 7 mm x 5 mm. Cependant, les dimensions sont aussi dictées par les contraintes d'intégration de l'ensemble des capteurs servant à l'acquisition des marqueurs cibles, ainsi que l'électronique nécessaire au fonctionnement du dispositif (microcontrôleur, mémoire, etc.). En amont du développement, une analyse théorique a été réalisée par un partenaire industriel pour évaluer la faisabilité d'embarquer tous les composants nécessaires à l'acquisition des signaux et à la transmission des données dans le volume initialement défini donné ci-dessus. Bien que l'étude théorique ait validé notre capacité à intégrer l'ensemble de l'électronique dans le dispositif sans avoir recours au développement d'un circuit spécifique (ASIC), les dimensions du dispositif ont dû être revues à la hausse. En effet, les composants choisis nous ont contraint à augmenter les dimensions à 42 mm x 13,5 mm x 5,5 mm. Ces dimensions ont été validées avec les gastroentérologues mais des tests d'implantation sur l'animal sont nécessaires pour confirmer qu'elles soient acceptables au regard du site d'implantation sans risque de déchirure de la paroi de l'estomac. Une étude est en cours pour analyser l'impact d'un tel dispositif dans la paroi de l'estomac et sera complétée par une simulation numérique.

Pour sécuriser l'acheminement du dispositif jusqu'au site d'implantation et faciliter son insertion dans la paroi de l'estomac, l'extrémité distale du dispositif (l'extrémité par laquelle rentre le dispositif dans la paroi) est en forme d'ogive, comme illustré en figure 3.9. Le site d'implantation impose également un dispositif aux bords arrondis pour limiter les effets de cisaillement liés à la présence d'arêtes vives qui pourraient endommager la paroi de l'estomac et conduire à l'expulsion du dispositif.

Enfin, une dernière contrainte sur la géométrie du dispositif doit être prise en compte : l'acquisition d'un signal ECG. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, la distance inter-électrodes et la surface des électrodes sont des paramètres clés qui impactent l'amplitude du signal récupéré. Des premières analyses faites sur l'animal en décembre 2016 avaient mis en évidence les problématiques de distance inter-électrodes et de surface d'électrode. Une distance inter-électrodes de 25 mm permettait d'enregistrer le signal électrique cardiaque avec une amplitude de l'ordre de quelques dizaines de microvolts (contre 1 mV pour des ECG externes). Avec les dimensions définies précédemment, une seule configuration est alors envisageable pour respecter la distance inter-électrodes de 25 mm : deux électrodes positionnées à chaque extrémité du dispositif sur sa longueur. En termes de surface d'électrode, aucune spécification précise n'est donnée. L'objectif est de maximiser la surface des électrodes. Nous nous sommes inspirés des holters implantables dont le rôle est de suivre les marqueurs rythmiques pour la détection des troubles du rythme (Reveal XT, Medtronic ; Lux-DX, Boston Scientific). La géométrie de ces dispositifs implantés en sous-cutané est très similaire à celle de notre dispositif. Nous avons donc considéré les mêmes ordres de grandeur pour la surface de nos électrodes que celles des holters, soit une électrode de 23 mm<sup>2</sup> et une électrode de 270 mm<sup>2</sup>. Une étude devait être réalisée au cours de la thèse pour évaluer plus finement l'impact de la distance inter-électrodes et de leur surface

sur l'amplitude du signal ECG enregistré. Malheureusement, en raison de la crise sanitaire, cette étude a été reportée.

La géométrie choisie pour le dispositif est représentée en figure 3.9 ci-après. Les dimensions du dispositif assurent l'intégration de l'ensemble des composants nécessaires à son fonctionnement, tout en concevant un dispositif aussi petit que possible pour permettre son implantation et sa tenue dans la paroi gastrique. Les bords arrondis ont pour but de minimiser les effets de cisaillement sur les tissus au contact du dispositif. Enfin, les électrodes sont positionnées aux deux extrémités du dispositif permettant ainsi d'avoir une distance inter-électrodes supérieure au 25 mm cibles.

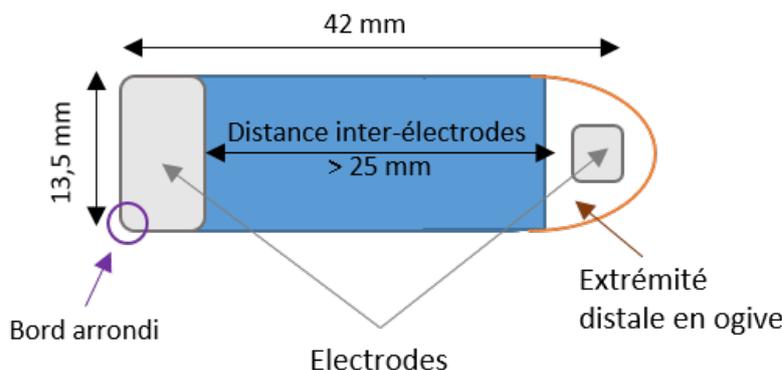


FIGURE 3.9 – Schéma du dispositif intra-gastrique : géométrie et dimensions.

### 3.3.2 Matériaux

L'implantation d'un dispositif dans le corps humain pour une longue durée implique des contraintes sur le choix des matériaux utilisés. Ces derniers se doivent d'être biocompatibles afin de ne pas interférer ou dégrader le milieu biologique. Le dispositif implanté contient une carte électronique permettant l'acquisition des données, dont les matériaux et composants ne sont pas biocompatibles. Il est alors impératif d'assurer une herméticité totale de la carte électronique pour qu'aucun résidu ne puisse entrer en contact avec le milieu biologique. Inversement, le milieu biologique ne doit pas entrer en contact avec l'électronique, ce qui pourrait endommager le dispositif et altérer son fonctionnement.

Peu de matériaux biocompatibles permettent d'assurer l'herméticité. Le choix est donc restreint au titane et aux céramiques. En plus de leur caractère inerte vis-à-vis des tissus biologiques, leurs propriétés chimiques leur confèrent une grande résistance à la corrosion, assurant leur intégrité au cours du temps.

Les céramiques se développent de plus en plus dans le domaine du dispositif médical. On les retrouve dans des prothèses de hanche, dans des implants dentaires mais aussi dans des boîtiers de stimulateurs cardiaques [124]. Cependant, la fabrication des céramiques pour le médical reste un secteur dans lequel peu de fabricants se sont lancés. Le titane quant à lui est utilisé dans les dispositifs médicaux depuis les années 50 et est le matériau le plus répandus dans les dispositifs implantables [126]. Ses propriétés mécaniques et sa faible densité permettent de combiner une forte résistance à l'usure tout en permettant la fabrication de dispositifs légers. Pour des raisons de facilité d'approvisionnement, nous avons fait le choix d'un boîtier titane hermétique assurant la protection du système électronique et de la batterie. Cependant, le dispositif nécessite la transmission des données acquises par une communication sans fil. L'antenne nécessaire à la transmission ne peut pas être intégrée dans le boîtier titane, dont les propriétés limitent fortement l'émission d'ondes radio. Elle doit donc être déportée à l'extérieur du boîtier titane. Ici encore, nous nous sommes inspirés de la conception des holters implantables pour proposer une encapsulation de l'antenne dans de la résine époxy, polymère biocompatible, à l'une des extrémités du dispositif gastrique.

L'acquisition d'un ECG impose là encore des contraintes sur le choix des matériaux. En effet, le matériau choisi pour les électrodes doit permettre une bonne conduction électrique pour récupérer le signal généré par le cœur. En se basant sur la littérature et les dispositifs implantables dont la fonction est une mesure d'ECG, nous avons choisi le titane. Ce choix permet également d'utiliser une partie du boîtier de l'implant comme électrode, limitant ainsi les efforts d'usinage et d'assemblage. La seconde électrode quant à elle, doit être isolée du boîtier titane et est donc intégrée dans le surmoulage époxy représentée en figure 3.9. Pour assurer la distance inter-électrodes, il est nécessaire d'isoler électriquement une partie du boîtier titane afin que les points de contacts avec les tissus biologiques ne se fassent qu'au niveau des électrodes. Pour cela, nous avons choisi un revêtement d'une fine couche de parylène, de l'ordre du micron, sur la surface du boîtier titane. Le parylène est très utilisé dans le secteur du médical pour l'isolation des circuits électroniques. Le procédé de dépôt sous vide garantit une couverture homogène du dispositif et permet au parylène de pénétrer profondément dans les pores du titane assurant ainsi une couverture totale [125].

Comme défini dans la sous-section suivante, le dispositif a une durée de vie limitée. La question de l'explantation du dispositif doit donc être incluse dans la réflexion sur les matériaux. Peu d'éléments sont disponibles à ce jour pour donner des spécifications précises permettant le retrait du dispositif. Dans une première approche, nous avons défini que la surface en contact avec les tissus devait être lisse pour limiter l'accroche des cellules (rugosité inférieure à 0,8 microns). Cette hypothèse devra être vérifiée lors de tests pré-cliniques sur animal. Des études histologiques seront réalisées après implantation du dispositif pour évaluer la cicatrisation des tissus et l'impact de la cellularisation sur le dispositif.

Le dispositif est ainsi constitué de trois matériaux : le titane permettant à la fois d'assurer l'herméticité du dispositif et la conduction du signal électrique, la résine époxy qui encapsule l'antenne de transmission et qui isole le boîtier titane de la seconde électrode, et un revêtement en parylène qui assure une isolation électrique d'une partie du boîtier titane pour assurer la distance inter-électrodes.

### 3.3.3 Autonomie en énergie

Le fonctionnement le plus transparent possible du dispositif pour le patient est essentiel à un suivi efficace sur le long terme. Pour cela, le système doit être autonome d'un point de vue fonctionnel, ce qui implique également une autonomie en énergie. Dans une première version du dispositif, un système de rechargement de la batterie est trop complexe à mettre en œuvre. En effet, cela implique un espace supplémentaire pour le circuit de recharge dans un volume limité. De plus, les technologies de rechargement pour des dispositifs implantés en profondeur ne sont encore pas matures et demandent de gros investissements en recherche et développement. Le dispositif embarque donc une batterie primaire dont la capacité contraint la durée de vie. Cette durée de vie doit être suffisamment longue pour ne pas soumettre le patient à des procédures d'implantation répétées qui bien que peu invasives, comportent un risque lié à l'anesthésie.

La capacité d'une batterie est proportionnelle à son volume. Comme nous l'avons vu dans la sous-section précédente, la taille du dispositif est limitée, contraignant de ce fait la taille de la batterie. A partir des dimensions du dispositif définies précédemment, nous avons spécifié un volume pour la batterie d'environ 950 mm<sup>3</sup>. Ce volume correspond à une capacité de la batterie estimée à 900 mWh. Si l'on met cette capacité de 900 mWh en regard de la durée de vie cible de deux ans, le système doit consommer moins de 50  $\mu$ W. La consommation de chacun des capteurs doit donc être la plus faible possible pour minimiser la consommation et doit être considérée dans la sélection de chaque composant.

La limitation en consommation implique également une limite dans la stratégie d'acquisition. Le besoin de détection des épisodes de décompensation ne nécessite pas un enregistrement continu des données. Une acquisition par jour est suffisante pour suivre le processus physiopathologique. Cela permet une

stratégie d'acquisition pour laquelle les capteurs peuvent être en sommeil profond pendant une majorité de la journée. Ainsi, il est essentiel de veiller à sélectionner des capteurs dont la consommation en sommeil est la plus faible possible (de l'ordre du nanoampère), mais également de concevoir un système qui permet la mise en sommeil des capteurs les plus consommateurs lorsque ces derniers ne sont pas utilisés. Dans cette même logique de conservation d'énergie, nous avons fait le choix de limiter la durée d'acquisition à 30 secondes par acquisition. Ce choix a un impact majeur sur les méthodes de traitement du signal qui seront mises en œuvre dans le cadre du suivi des marqueurs ECG et sons cardiaques.

### 3.3.4 Transmission des données

Le suivi de la fonction cardiaque des patients demande bien entendu l'acquisition de données mais également leur analyse et leur partage avec le médecin en charge du suivi. Il est donc nécessaire de pouvoir transférer les données après chaque acquisition pour que ces dernières soient utiles au suivi du patient.

Le dispositif étant implanté dans l'estomac et de petite taille, peu de technologies de communication radio peuvent être utilisées. La profondeur d'implantation dans les tissus biologiques limite considérablement les bandes de fréquences utilisables. En effet, plus la fréquence du signal est élevée, moins les ondes électromagnétiques pénètrent les tissus biologiques. La figure 3.10 représente la profondeur de pénétration des ondes en fonction de leur fréquence pour différents tissus (muscle, graisse, etc.). On peut voir sur cette figure que la profondeur de pénétration décroît de façon linéaire avec l'augmentation de la fréquence de l'onde. Ainsi, pour des fréquences supérieures à 10 GHz, on constate que les ondes ne pénètrent quasiment plus les tissus, quel que soit le tissu considéré.

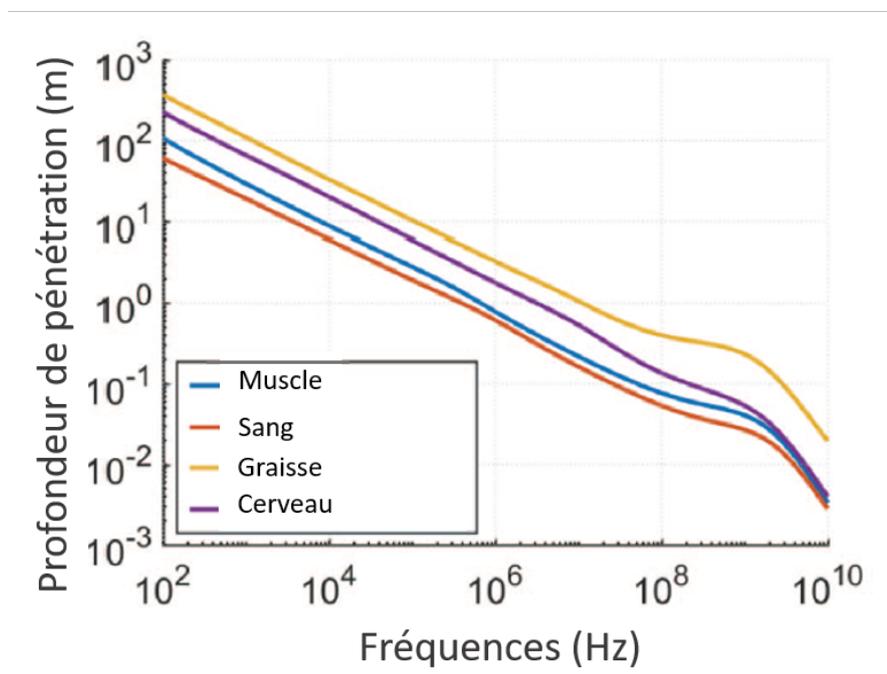


FIGURE 3.10 – Profondeur de pénétration des ondes dans les tissus biologiques en fonction de leur fréquence [149].

Deux technologies radio sont principalement employées dans le médical : le système de communication pour les implants médicaux (Medical Implant Communication Service, MICS) et le système de communication Bluetooth. Comme son nom l'indique, le MICS a été développé spécifiquement pour le médical. Sa bande de fréquence de 401 MHz à 405 MHz ne peut donc pas être utilisée par des

dispositifs non-médicaux. C'est une technologie basse consommation et faible distance (environ deux mètres). Du fait de sa spécificité pour le domaine du médical, peu de fabricants proposent cette technologie. A contrario, le Bluetooth est largement utilisé pour une diversité d'applications : ordinateurs, téléphones portables, écouteurs, montres, télécommandes, etc. Le Bluetooth permet une distance de connexion de plus de dix mètres en champ libre.

Nous avons fait le choix de la technologie Bluetooth Basse Consommation (Bluetooth Low Energy, BLE) plus développée et standardisée, facilitant ainsi la conception, bien que la pénétration des ondes dans les tissus soit moindre du fait d'une fréquence plus élevée à 2,4 GHz. La capacité de transmettre par BLE depuis l'estomac a été évaluée dans un bilan de liaison théorique. Les résultats ont mis en évidence la faisabilité d'utiliser la communication BLE bien que la profondeur d'implantation limite fortement la distance de transfert. Cette distance est estimée entre 10 centimètres et 2 mètres en fonction de la morphologie du patient. La transmission des données du dispositif intra-gastrique vers le serveur central nécessite alors un relais intermédiaire situé à moins de deux mètres du patient. Dans l'optique d'un système transparent, ce transfert doit se faire automatiquement, sans action extérieure. Nous avons donc fait le choix d'un relais alimenté sur le secteur au domicile du patient pour éviter les besoins de rechargement du relais. Lorsque le patient est à proximité du relais, le dispositif intra-gastrique est notifié de sa présence et peut alors décharger les données qui seront ensuite transmises par le réseau GSM au serveur central pour traitement. Dans ce mode de fonctionnement, le transfert des données ne peut se faire que lorsque le patient est à proximité d'un relais. Cela impose donc que le dispositif embarque une mémoire de taille suffisante pour conserver les données jusqu'à la prochaine transmission. Là encore, la taille du dispositif contraint la taille de la mémoire qu'il est possible d'embarquer. Dans le contexte du suivi de l'IC et d'une acquisition quotidienne, la conservation des deux dernières acquisitions semble suffisante pour permettre de détecter les variations indicatrices d'un épisode de décompensation, soit une mémoire d'environ 2 Mo (16 Mbits).

En résumé, la transmission des données se fait par la technologie BLE de manière ponctuelle lorsque le patient est à proximité du relais. Les données doivent être conservées dans l'implant jusqu'à leur transmission, ce qui nécessite une mémoire embarquée dans le dispositif intra-gastrique permettant le stockage d'au minimum deux acquisitions. Une fois les données transférées de l'implant au relais, celles-ci sont envoyées sur un serveur centralisé où elles seront traitées, analysées et mises à disposition du médecin.

### 3.3.5 Capteurs

Parlons maintenant des spécifications en lien avec le suivi des marqueurs de la décompensation. La solution à valider ici doit permettre l'évaluation des marqueurs rythmiques, de fréquence cardiaque et de sa variabilité, des sons cardiaques S1, S2, S3 et de la congestion de la paroi de l'estomac. Le choix des capteurs doit avant tout répondre à l'acquisition de ces paramètres. Mais il est également important d'avoir en tête les marqueurs futurs que l'on souhaite intégrer à la solution afin de faire les choix les plus appropriés pour faciliter la conception de la deuxième génération du produit. Nous avons identifié quatre autres paramètres intéressants pour le suivi de l'IC : la ventilation (fréquence respiratoire et variabilité), les sons pulmonaires, la posture et la température. L'ensemble des paramètres cités peuvent être obtenus à partir de quatre capteurs : un capteur ECG, un impédancemètre, un accéléromètre trois axes et un capteur de température.

Le choix des capteurs est conditionné par la nature et l'amplitude des signaux à acquérir. Dans le cas d'une implantation gastrique, les signaux ECG et les sons cardiaques recueillis sont de faibles amplitudes. La sélection des capteurs a donc été conditionnée par cinq critères principaux : la bande de fréquence, la dynamique d'entrée, la résolution, le bruit électronique et le nombre d'axes pour l'accéléromètre.

### Acquisition des signaux électriques

Toutes les puces destinées à la mesure d'un ECG sont spécifiées dans un même but : détecter les variations de potentiels électriques d'origine cardiaque. Dans le cadre de notre application, le choix du capteur ECG est conditionné par l'amplitude du signal mesuré. Comme nous l'avons mentionné précédemment, l'amplitude du complexe QRS de l'ECG est estimé de l'ordre de la dizaine à la centaine de microvolts pic à pic, soit une amplitude 100 fois inférieure à un ECG externe. Le capteur ECG intégré dans le dispositif doit donc être en capacité de détecter des faibles valeurs de potentiels de l'ordre du microvolts pour permettre la détection de l'ensemble des ondes de l'ECG de plus faibles amplitudes que le complexe QRS. Cette capacité est conditionnée par deux facteurs : le bruit électronique du capteur et la résolution du convertisseur analogique-numérique.

Le bruit électronique généralement retrouvé est de l'ordre de 10 microvolts pic à pic. Dans notre cas, l'amplitude des ondes P et T étant de l'ordre du microvolt, le bruit électronique doit être inférieur au microvolt pour pouvoir les détecter sur la bande de fréquence 0,5 Hz à 150 Hz. En ce qui concerne la résolution du convertisseur analogique-numérique, la plupart des systèmes ont une résolution de 12 bits. Cependant, l'amplitude du signal étant 100 fois inférieure au signal ECG externe, nous avons choisi une résolution d'au minimum 18 bits pour assurer la détection des très faibles amplitudes de l'ordre du microvolt.

Concernant la mesure d'impédance, trop peu de données étaient disponibles au début du projet pour spécifier avec précision le capteur que nous devions intégrer. Des tests préliminaires, présentés en chapitre 4, nous ont permis d'identifier la plage d'impédance cible de 10  $\Omega$  à 500  $\Omega$ . Les spécifications du capteur devront être affinées suite aux premières acquisitions chez l'Homme. Dans un premier temps, nous nous sommes donc basés sur les capteurs de bioimpédance existants, en essayant de minimiser l'encombrement électronique et la consommation.

### Acquisition des signaux mécaniques

Le choix de l'accéléromètre pour la mesure des sons cardiaques est basé sur de nombreux paramètres. Les accéléromètres sont utilisés pour une multitude d'applications, de la surveillance d'équipements de production à la stabilisation d'images en passant par les applications médicales et sportives. Les caractéristiques des différents accéléromètres disponibles sur le marché sont donc très hétérogènes. Dans notre cas, quatre caractéristiques sont fondamentales.

Tout d'abord la gamme dynamique de l'accéléromètre. L'accéléromètre est utilisé dans le cadre de mesures différentes, telles que la mesure du signal SCG permettant l'analyse de l'amplitude des sons cardiaques de l'ordre de la dizaine de milligravités, mais également pour l'estimation de la posture. La posture est estimée à partir des valeurs obtenues sur chacun des trois axes, prenant en compte la gravité terrestre de 1 g. La gamme dynamique du capteur sélectionné doit donc être à minima de  $\pm 2$  g.

Il est ensuite important de considérer le nombre d'axes de notre accéléromètre. Un accéléromètre trois axes est nécessaire pour évaluer la posture du patient. Une solution embarquant un gyroscope (six axes) a été discutée pour permettre une approche exploratoire sur l'acquisition des sons cardiaques et s'appuyer sur des solutions de réduction de bruit développées par le laboratoire LTSI de Rennes dans le cadre d'autres projets. Cependant, une centrale inertielle six axes est trop consommatrice d'énergie pour pouvoir être intégrée au système.

La troisième caractéristique est la bande passante du capteur. Dans l'optique d'intégrer dans une future version les sons pulmonaires, dont la bande de fréquences s'étend jusqu'à 2 kHz, nous avons recherché des capteurs dont la bande-passante s'étend de 0 Hz à 2 kHz.

La dernière caractéristique est le bruit du capteur. Les premières acquisitions sur l'animal ont mis en évidence une amplitude des sons cardiaques S1 et S2 de l'ordre de la dizaine de milligravités. Nous savons d'après la littérature que le son S3 est d'amplitude plus faible que les deux sons principaux.

Sur la base de données publiées par Boston Scientific [41], l'amplitude du son S3 est estimée de l'ordre du milligravité. La valeur de bruit efficace du capteur doit donc être au moins deux fois inférieure à l'amplitude du S3 sur la bande d'étude des sons cardiaques (20 Hz - 90 Hz) pour permettre une détection robuste. Ce critère combiné au critère de bande-passante contraint fortement le choix du capteur. Nous n'avons trouvé aucun accéléromètre permettant à la fois de respecter le critère de bande-passante à 2 kHz et un niveau de bruit efficace du capteur inférieur à 0,5 mg sur la bande 20 Hz - 90 Hz, ce qui nous a contraint à réviser la bande-passante du capteur à [0 Hz - 1 kHz].

### 3.3.6 Conclusion intermédiaire

L'ensemble des spécifications donné dans cette section est le fruit d'un travail de trois ans. Les spécifications ont évolué au cours du projet, de par une meilleure connaissance de l'environnement d'implantation et des signaux à acquérir.

Les spécifications de formes et de matériaux sont résumées et illustrées en figure 3.11 ci-dessous.

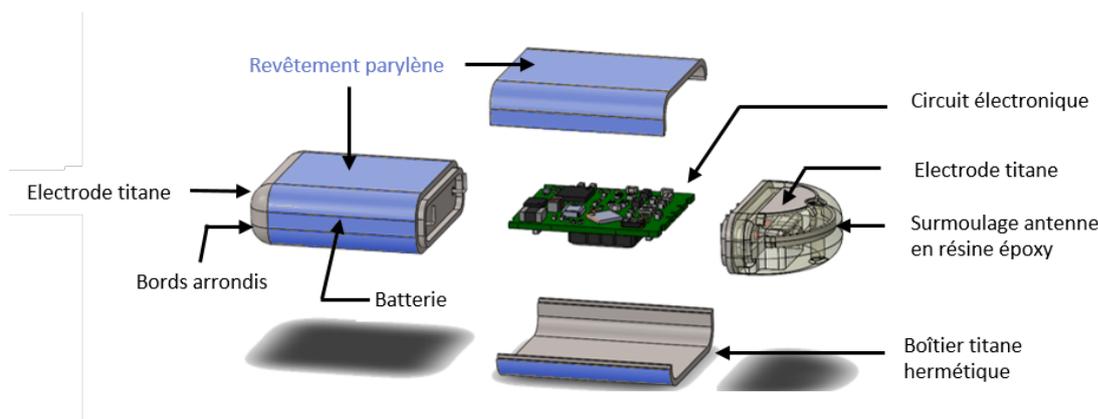


FIGURE 3.11 – Schéma du dispositif intra-gastrique.

La taille du dispositif doit être la plus réduite possible mais est contrainte par l'intégration de l'électronique et de la batterie et ne peut être réduite en dessous de 42 mm x 13,5 mm x 5,5 mm. Sa forme allongée permet d'avoir une distance inter-électrodes suffisante pour récupérer un signal ECG d'une amplitude de quelques dizaines de microvolts. Les bouts arrondis et son extrémité en ogive sont nécessaires pour permettre son acheminement jusque dans la paroi de l'estomac sans risque pour les tissus, mais également pour limiter les effets de cisaillement au cours du temps et limiter l'érosion des tissus. Le dispositif est constitué de titane qui forme le boîtier hermétique autour du circuit électronique et de la batterie, mais également les électrodes et l'antenne. Le boîtier est recouvert sur une partie d'une fine couche de parylène (de l'ordre de quelques microns) permettant d'isoler électriquement l'espace entre les deux électrodes. Enfin, la tête contenant l'antenne est faite de résine époxy pour assurer le passage des ondes BLE nécessaires à la communication entre l'implant et l'extérieur.

Le dispositif doit avoir une durée de vie d'au minimum deux ans et doit donc consommer moins de 50  $\mu\text{W}$ . Le choix des capteurs est crucial pour atteindre cette performance de consommation, mais doit avant tout se faire sur la base des performances d'acquisition. Le capteur ECG et l'accéléromètre ont été choisis sur la base de cinq critères, résumés en tableau 3.2. Ces critères sont définis au regard de la nature et de l'amplitude des signaux à acquérir.

Des optimisations pourront être apportées aux prochaines générations du produit afin de réduire la taille du dispositif ainsi que sa consommation. Sentinhealth travaille d'ores et déjà sur la conception d'un ASIC. L'objectif est tout d'abord de réduire l'encombrement du circuit électronique afin de réduire la largeur et l'épaisseur du dispositif, mais également de réduire la consommation en énergie du système. Le développement d'un circuit spécifique permettra de mieux cibler le besoin et de limiter

	ECG	Accéléromètre
Bande de fréquences	0,5 Hz - 150 Hz	0 Hz - 1 kHz
Résolution	12 bits	20 bits
Bruit	1 $\mu V$	0,5 mg @[20 Hz - 90 Hz]
Dynamique	$\pm 1$ mV	$\pm 2$ g
Nombre d'axes	NA	3 axes

TABLE 3.2 – Résumé des caractéristiques capteurs.

une surconsommation liée à des fonctions non utilisées par l'application. De plus, l'intégration de modules de calcul directement dans l'implant permettra un pré-traitement des signaux pour réduire le nombre de données à transmettre et ainsi réduire la consommation. La spécification de cette chaîne de calcul nécessite de connaître les algorithmes à embarquer pour définir la puissance de calcul.

### 3.4 Développement du dispositif gastrique

Le développement du dispositif est fait par itérations successives faisant suite à des étapes de spécifications et des étapes de tests en conditions d'usage sur l'animal. Les informations recueillies lors des implantations animales ont permis d'affiner et d'ajuster les spécifications de géométrie et des capteurs pour atteindre les objectifs en termes d'implantation, de durée de vie et de paramètres recherchés. La figure 3.12 ci-après présente l'évolution des versions prototypes, du dispositif maquette réalisé en amont du démarrage de cette thèse lors de mon stage de fin d'étude à la version produit qui devrait être implantée sur l'Homme en 2022.

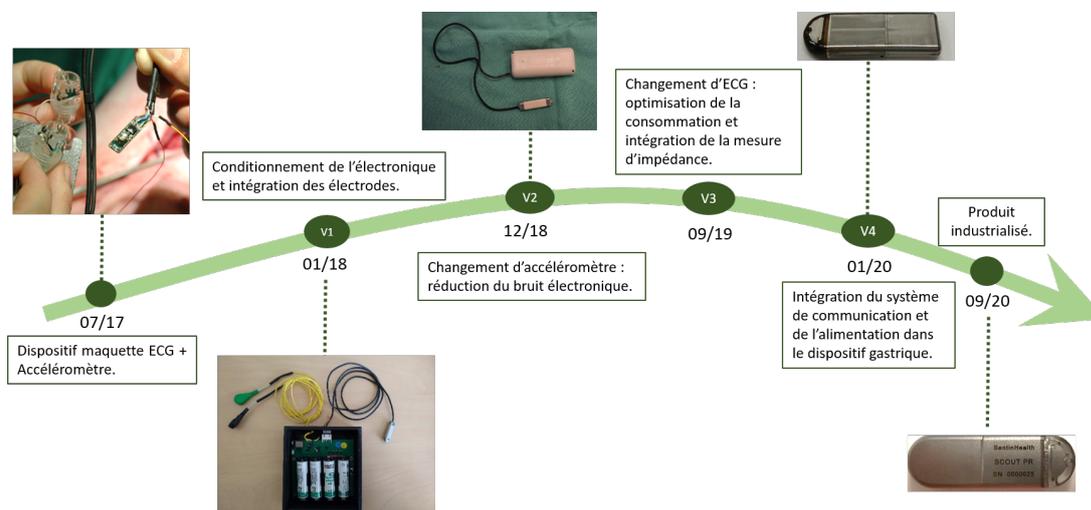


FIGURE 3.12 – Evolution de l'implant gastrique du dispositif maquette au produit industrialisé.

En amont de cette thèse, lors de mon stage de fin d'étude, un dispositif maquette a été réalisé afin de démontrer la faisabilité d'acquérir un ECG et les sons cardiaques à partir d'un site gastrique et de confirmer l'intérêt de l'approche. La maquette, composée d'un accéléromètre trois axes analogique et de deux électrodes de mesure (clips Ovesco [7]), a été implantée sur un porc charcutier (*Sus scrofa domestica*) anesthésié, en juillet 2017. Lors de la fixation des clips Ovesco sur la paroi de l'estomac, la soudure reliant le fil électrique au clip n'a pas tenu. Nous n'avons donc pas pu recueillir le signal ECG à partir du site gastrique. Cependant, d'autres études préliminaires menées par le laboratoire

TIMC avait déjà mis en évidence la faisabilité d'acquisition de l'ECG gastrique.

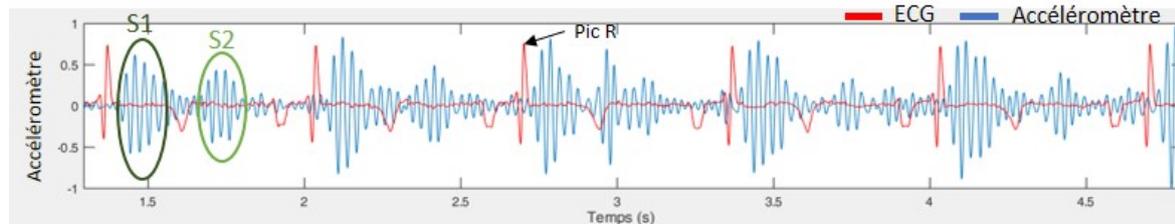


FIGURE 3.13 – Représentation des sons cardiaques S1, S2 à partir du signal accélérométrique gastrique. L'ECG externe (tracé rouge) synchronisé avec le signal accélérométrique permet de visualiser les cycles cardiaques et de donner un repère temporel pour l'analyse des sons cardiaques.

Les résultats des enregistrements de l'accéléromètre implanté dans sur la paroi de l'estomac sont donnés en figure 3.13. Les signaux sont filtrés dans la bande des sons cardiaques (20 Hz - 90 Hz). Un signal ECG de référence, représenté en rouge, acquis sur le thorax de l'animal et synchronisé avec les signaux gastriques permet le repérage des cycles cardiaques successifs. Nous pouvons observer deux motifs distincts apparaissant à chaque cycle cardiaque, le premier apparaissant quelques dizaines de millisecondes après le pic R de l'ECG et le deuxième après l'onde T. Sur la base de leur fenêtre d'apparition, nous pouvons déterminer que ces motifs représentent les sons S1 et S2. Ce premier prototype maquette a validé la faisabilité de l'approche gastrique et a ainsi lancé le développement de prototypes plus intégrés que nous allons détailler dans la suite de cette section.

### 3.4.1 Preuve de concept - version 1

C'est sur les spécifications de ce dispositif que ma thèse a démarré. Les résultats obtenus par le dispositif maquette étant encourageants, la société a donc investi dans le développement d'un prototype permettant des acquisitions de données ECG et accélérométriques sur plusieurs jours en conditions de vie sur l'animal. Pour cela, le dispositif se devait d'être autonome en énergie et devait pouvoir gérer des acquisitions en automatique. L'objectif de ce dispositif était de démontrer que les signaux acquis sur plusieurs jours sur un animal non-anesthésié permettait de suivre les marqueurs d'intérêt. Le dispositif embarquait donc les capteurs, ainsi que toute l'électronique permettant la gestion des acquisitions (microcontrôleur, mémoire), les batteries et un module de transmission des données. Pour qualifier la qualité des signaux obtenus au niveau du site gastrique, un ECG et un accéléromètre de référence permettant l'enregistrement de signaux externes ont également été intégrés.

Dans cette première phase du projet dans laquelle le temps était un véritable enjeu économique, l'intégration de toute l'électronique dans l'implant n'était pas prioritaire et a donc été mise de côté. Nous avons choisi de réaliser un dispositif en deux parties reliées par un câble transabdominal de 80 cm de long : une capsule gastrique composée des capteurs de mesure et un boîtier externe comprenant le système de transmission des données et les batteries comme schématisé en figure 3.14.

Le boîtier de la capsule gastrique est parallélépipédique de dimensions 30 mm x 9 mm x 5 mm avec des angles très arrondis. Les matériaux utilisés dans cette version ne sont pas compatibles avec un usage sur plusieurs années. Cependant, nous avons fait le choix de matériaux simples à usiner et à assembler, qui ne comportent pas de risque toxique pour l'animal suite à l'implantation. Le corps de la capsule séparant les deux électrodes est fabriqué en polyetherethercétone (PEEK), matériau peu coûteux largement utilisé dans le domaine du médical. Les deux électrodes sont en titane, et sont positionnées à chaque extrémité de la capsule respectant les contraintes suivantes : une surface d'électrode de 35 mm<sup>2</sup> et une distance inter-électrodes de 20 mm.

Le module d'alimentation et de transmission ne porte pas de réelle contrainte en termes de géométrie, si ce n'est des dimensions compatibles avec une utilisation chez l'animal. En effet, lors des implantations,

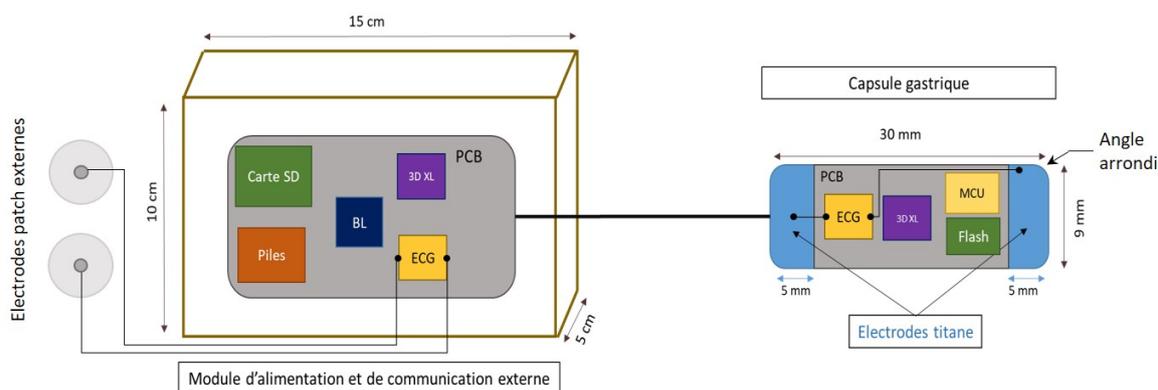


FIGURE 3.14 – Schéma du dispositif de preuve de concept. Dispositif filaire en deux parties : une capsule implantée dans l'estomac et un module externe d'alimentation et de communication positionné sur le dos de l'animal à l'aide d'un gilet. PCB : circuit imprimé ; 3D XL : accéléromètre 3 axes ; BL : Bluetooth ; MCU : microcontrôleur.

le module est placé dans un gilet en position dorsale et ses dimensions ainsi que son poids ne doivent pas gêner l'animal. Le boîtier de 10 x 15 x 5 cm a été conçu à l'aide du logiciel FreeCAD puis imprimé par impression 3D en acide polylactique. Les dimensions du module permettent d'embarquer quatre piles AA en parallèle de 3,6 V, limitant ainsi l'effort à fournir sur l'optimisation de la consommation du système.

Comme représenté sur la figure 3.14, la capsule gastrique embarque un capteur ECG, un accéléromètre trois axes ainsi qu'une mémoire flash et un microcontrôleur permettant la gestion des acquisitions. L'alimentation et le système de communication Bluetooth sont quant à eux déportés dans le module externe. On y retrouve également le même capteur ECG et le même accéléromètre pour l'acquisition de signaux externes de référence. Le capteur ECG contenu dans le module externe est relié à des électrodes patch positionnées sur le thorax de l'animal. Quant à l'accéléromètre externe, ce dernier a été utilisé comme étalon pour la mesure de l'activité gastrique. En effet, les valeurs accélérométriques enregistrées depuis le module externe correspondent à l'activité physique de l'animal tandis que les valeurs de l'accéléromètre gastrique sont à la fois dues à l'activité physique de l'animal mais également à l'activité gastrique. La duplication des capteurs sera retirée dans le développement des prochaines versions. La place disponible dans le module externe nous a également permis d'embarquer une carte SD de 4 Go de mémoire afin de garder une trace des données en cas de perte lors de la transmission par Bluetooth.

Le capteur ECG est composé d'un convertisseur analogique numérique de 24 bits. Cette résolution est deux fois supérieure à la résolution nécessaire pour l'acquisition de l'ECG. Cependant, l'objectif technologique de ce premier prototype était de nous permettre de caractériser les signaux acquis en environnement gastrique et de mieux spécifier ce qui était attendu en termes d'amplitude et de bruit. Nous avons donc fait le choix dans un premier temps d'embarquer des capteurs haute résolution et présentant un bruit électronique le plus faible, au détriment de la consommation. Le choix de l'accéléromètre a été plus limité. En effet, nous avons identifié un seul accéléromètre répondant aux critères de bande-passante (0 - 1 KHz) et de bruit efficace du capteur (1 mg). Les spécifications des capteurs sélectionnés sont résumés en tableau 3.3 ci-dessous.

La limite de ce prototype est sa durée d'utilisation. En effet, la capsule gastrique est faite de matériaux non-étanches limitant ainsi fortement sa durée de vie. La deuxième faiblesse du dispositif est liée à la connexion filaire entre les deux modules. Les contraintes mécaniques sur le câble qui relie la capsule implantée dans l'estomac au module externe peuvent être importantes, jusqu'à provoquer la rupture des fils et de ce fait un arrêt de fonctionnement du dispositif. De plus, aucune optimisation

	ECG	Accéléromètre
Bande de fréquences (Hz)	0,7 - 150	0 - 3200
Résolution (bits)	24	16
Bruit (valeur efficace)	1,3 $\mu V$	1,1 mg @[20 Hz - 90 Hz]
Dynamique	-	$\pm 2$ g
Nombre d'axes	NA	3 axes
Taille (mm)	5 x 5	2 x 2 x 0,9
Consommation en veille ( $\mu A$ )	20	0,9

TABLE 3.3 – Résumé des caractéristiques des capteurs de la version 1 du dispositif.

de consommation n'a été prise en compte à ce stade dans le développement électronique. Cela est compensé par la taille du module externe permettant d'embarquer beaucoup d'énergie, mais cette solution n'est pas viable à long terme. Une réflexion sur la consommation des composants électroniques doit donc être menée ainsi qu'une réflexion sur l'architecture du circuit électronique pour permettre une meilleure gestion de la consommation.

### 3.4.2 Optimisation de l'accéléromètre - version 2

Suite aux premiers résultats obtenus sur l'animal, l'accéléromètre trois axes est remplacé. Le niveau de bruit du capteur d'accélération intégré dans la première version était trop élevé au regard de l'amplitude des sons cardiaques S1 et S2 acquis dans l'estomac, de l'ordre d'une dizaine de milligravité. Dans la littérature, l'amplitude du son S3 est estimée à 1/8ème du son S1 [87], ce qui équivaut dans le cas d'un enregistrement gastrique à une amplitude d'environ 1 mg. La densité de bruit du capteur précédemment choisi était annoncé dans la documentation technique à  $130 \mu g/\sqrt{Hz}$ , soit une valeur efficace de bruit de 1,1 mg sur la bande de fréquence 20 Hz - 90 Hz. Des tests in vitro en laboratoire ont montré que la densité de bruit de l'accéléromètre était plus élevée qu'attendu. La valeur efficace de bruit estimée à partir d'une mesure faite par l'implant positionné au sol était de 1,4 mg. Cette valeur a été confirmée par le fabricant et la densité de bruit a été réévaluée à  $160 \mu g/\sqrt{Hz}$ .

Une nouvelle veille technologique a mis en évidence un capteur très bas bruit avec une densité de bruit de  $25 \mu g/\sqrt{Hz}$ . Afin de pouvoir évaluer les performances de ce nouvel accéléromètre, ce dernier a été rajouté au circuit de l'implant tout en conservant l'accéléromètre précédent. Après intégration et assemblage de l'implant, des mesures ont été faites par les deux accéléromètres dans les mêmes conditions. Deux tests ont été réalisés pour évaluer le bruit du capteur. Le premier test consiste en une mesure lorsque l'implant est positionné au sol, sans sollicitation mécanique. Pour le deuxième test, l'implant est positionné sur une enceinte, jouant le rôle de pot vibrant, sur laquelle on envoie une sinusoïde à 50 Hz. Les résultats de ces deux tests pour chacun des accéléromètres sont présentés en figure 3.15.

Comme nous pouvons le voir, le bruit efficace du nouvel accéléromètre est environ cinq fois inférieur au bruit de l'ancien. Cette réduction du bruit est notable sur la mesure effectuée sur l'enceinte. La sinusoïde mesurée par le nouvel accéléromètre ne présente pas d'artéfact à comparaison de la mesure faite par l'ancien accéléromètre.

En plus d'une amélioration des performances de bruit, ce nouvel accéléromètre inclut également la mesure de la température, marqueur cible dans une future génération du dispositif. Cependant, ses dimensions sont plus de deux fois supérieures au précédent. Son intégration a donc nécessité une

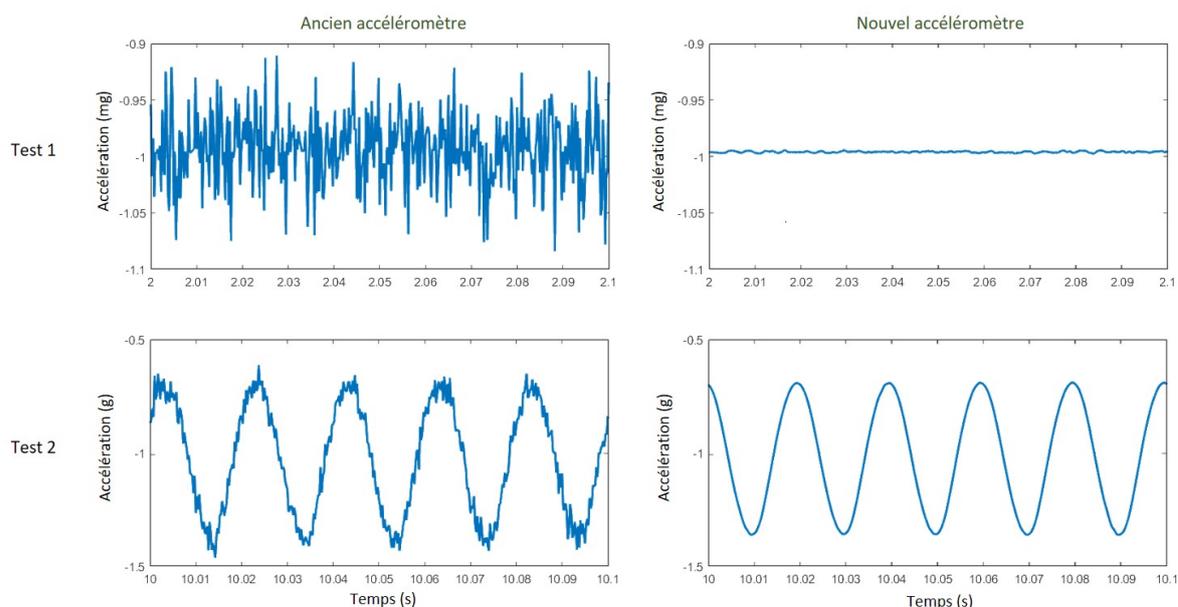


FIGURE 3.15 – Comparaison du niveau de bruit entre deux accéléromètres. Test 1 : acquisition au sol. Test 2 : acquisition sur pot vibrant à 50 Hz.

augmentation de la taille du dispositif gastrique à 35 mm x 9 mm x 5,5 mm (contre 30 mm x 9 mm x 5 mm sur la version précédente).

Afin de permettre des implantations de plus longues durées sur l’animal, les dimensions du module d’alimentation et de transmission ont été réduites pour le rendre compatible avec une implantation sous-cutanée. Le module de 40 x 30,5 x 16 mm est usiné en PEEK en deux parties : un corps creux contenant les piles et la carte électronique, et un capuchon permettant la fermeture du module par collage. Le capuchon est percé pour permettre le passage en force du câble de connexion (câble souple de 30 cm de long). Le module n’étant pas étanche, les piles ainsi que la carte électronique sont noyées dans de la résine époxy avant fermeture du boîtier. Cette résine permet d’améliorer l’étanchéité du dispositif et de ralentir les infiltrations de liquide. L’alimentation du dispositif est assurée par deux piles AA de 9,36 Wh, soit une capacité deux fois plus faible que dans la version 1.

Enfin, dans l’objectif de robustifier le système, un interrupteur magnétique est ajouté au niveau de la batterie. Cet interrupteur a pour but d’éteindre complètement le système lorsqu’un aimant est apposé contre le module d’alimentation. Cela permet de préserver la batterie entre la fin du développement du dispositif et son implantation chez l’animal. Il peut également être utilisé pour remettre à zéro le système en cas de mauvais fonctionnement, lorsque cela provient du logiciel embarqué. Cet interrupteur est destiné à être implémenté dans le produit final pour économiser la batterie lors du stockage du dispositif avant implantation.

Les spécifications des capteurs utilisées dans cette nouvelle version sont résumées en tableau 3.4 ci-après. Comme nous pouvons le voir, le changement d’accéléromètre impacte considérablement la taille de la carte électronique ainsi que la consommation. Cependant, nous n’avons pas trouvé d’autre accéléromètre nous permettant d’atteindre les performances de bruit recherchées. Les efforts de consommation et de taille doivent donc être faits sur les autres composants du système.

Ici encore, la fragilité du prototype réside dans la connexion filaire entre les modules et dans leur manque d’étanchéité. Cependant, Sentinhealth a fait le choix d’avancer rapidement sur le développement d’un nouveau prototype permettant des acquisitions sur plusieurs semaines malgré cette contrainte.

	ECG	Accéléromètre 1	Accéléromètre 2
Bande de fréquences (Hz)	0,7 - 150	0 - 3200	0 - 1000
Résolution (bits)	24	16	20
Bruit (valeur efficace)	1,3 $\mu V$	1,1 mg @[20 Hz - 90 Hz]	0,21 mg @[20 Hz - 90 Hz]
Dynamique	$\pm 1$ mV	$\pm 2$ g	$\pm 2$ g
Nombre d'axes	NA	3 axes	3 axes
Taille (mm)	5 x 5	2 x 2 x 0,9	6 x 6 x 2,1
Consommation en veille ( $\mu A$ )	20	0,9	21

TABLE 3.4 – Résumé des caractéristiques des capteurs de la version 2 du dispositif.

### 3.4.3 Optimisation de la consommation - version 3

Cette version de prototype n'a pas donné lieu à des résultats car le développement n'a pas abouti et les efforts ont été mis sur le développement de la version 4.

Cette version n'intègre pas de changement par rapport à la précédente en termes de géométrie, mais comporte une réflexion sur la consommation énergétique du dispositif. Le capteur accélérométrique choisi étant le seul à répondre aux spécifications de densité de bruit, celui-ci est conservé bien que sa consommation soit relativement élevée (200  $\mu A$ ). Un nouveau capteur ECG est quant à lui identifié. En plus de consommer moins (95  $\mu A$  vs 200  $\mu A$ ), la puce intègre également une mesure de bio-impédance. Cette puce permet ainsi d'intégrer une mesure supplémentaire sans nécessiter plus d'espace, le boîtier du capteur étant environ deux fois plus petit. En contrepartie, la résolution est diminuée à 16 bits.

	ECG	Accéléromètre
Bande de fréquences (Hz)	0,7 - 150	0 - 1000
Résolution (bits)	16	20
Bruit (valeur efficace)	0,77 $\mu V$	0,21 mg @[20 Hz - 90 Hz]
Dynamique	$\pm 32$ mV	$\pm 2$ g
Nombre d'axes	NA	3 axes
Taille (mm)	2,7 x 2,9	6 x 6 x 2,1
Consommation en veille ( $\mu A$ )	0,6	21

TABLE 3.5 – Résumé des caractéristiques des capteurs de la version 3 du dispositif.

### 3.4.4 Intégration de l'alimentation et du module de transmission - version 4

Le prototype version 4, présenté en figure 3.16 correspond à l'étape d'intégration des modules d'alimentation et de transmission des données dans l'implant. Cette version était très attendue pour l'entreprise car c'était la première étape vers un réel produit et une étape cruciale pour démontrer

aux investisseurs la faisabilité de l'intégration.

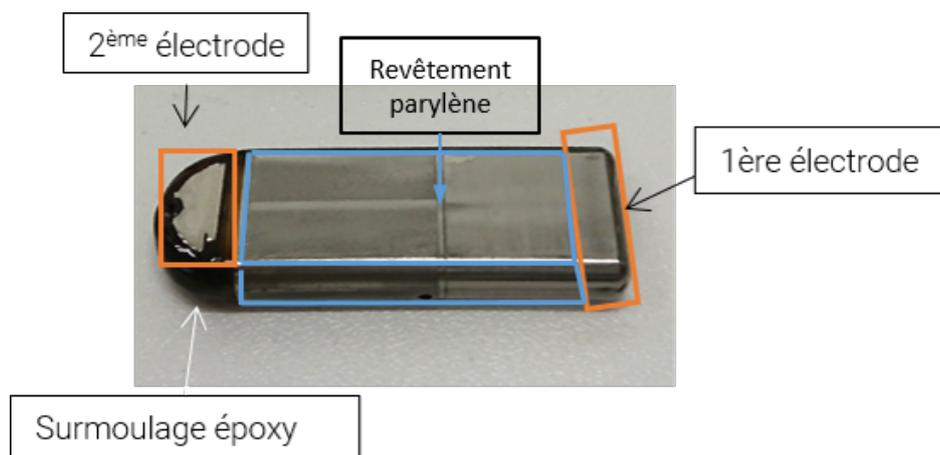


FIGURE 3.16 – Prototype version 4 du dispositif gastrique.

L'intégration a nécessité une reprise intégrale du circuit électronique dans le but d'optimiser l'espace disponible. Les composants principaux du circuit électronique n'ont pas été modifiés. Cependant, une première recherche de composants passifs qualifiés pour le médical a été menée pour se rapprocher au mieux de la version finale. Des premiers éléments de sécurité ont également été ajoutés, tels que des diodes Zener en entrée du circuit ECG pour rendre compatible le dispositif aux chocs de défibrillateurs externes. Ces modifications électroniques ont entraîné une modification de la géométrie du dispositif. Ses dimensions ont été augmentées à 40 mm x 13,5 mm x 5,5 mm. Les matériaux ont été modifiés pour se rapprocher des spécifications du produit final, comme détaillée en section 3.3.2. Cette quatrième version de prototype est présentée en figure 3.16.

Dans cette version, une batterie du commerce d'une capacité de 25 mAh est embarquée dans l'implant. La consommation de l'implant a été estimée de l'ordre de 1 mAh par jour, ce qui permet d'atteindre une durée de vie de la batterie d'environ un mois avec une politique d'acquisition de une par jour, comprenant l'enregistrement d'un signal ECG et accélérométrique de trente secondes, d'une valeur de température et d'un enregistrement de bio-impédance de dix secondes, ainsi que la transmission. Cette version prototype est la dernière version réalisée au sein de l'entreprise avec une fabrication et un assemblage artisanaux réalisés par un ingénieur de Sentinhealth. Elle a également été déclinée en une version 4bis, version en deux parties afin d'embarquer plus d'énergie et permettre de ce fait des périodes d'acquisition plus longues. Comme nous le verrons en chapitre 4, le dispositif 4bis a été implanté sur des animaux pathologiques sur plusieurs mois.

### 3.4.5 Dispositif industrialisé

Les itérations successives ont abouti à une version finale du dispositif représentée en figure 3.17. Cette version tout intégré embarque l'ensemble des capteurs ainsi que la batterie, le système de communication Bluetooth (puce et antenne), et l'ensemble de l'électronique permettant son fonctionnement.

Comme nous pouvons le voir, la géométrie est légèrement revue par rapport au prototype précédent : l'extrémité distale est arrondie pour limiter les effets de cisaillement liés à la présence d'arrêtes.

Comme pour le prototype 4, un compromis est trouvé sur la surface de l'électrode de tête. En effet, la présence de l'antenne dans la tête résine nécessite une géométrie spécifique de l'électrode limitant ainsi sa surface à 23 mm<sup>2</sup>. L'électrode distale quant à elle, a une surface plus importante de 270 mm<sup>2</sup> tout en conservant une distance inter-électrodes supérieure à 25 mm. L'isolation électrique entre les deux électrodes est assurée par un revêtement en parylène sur les surfaces titane et époxy. Lors du

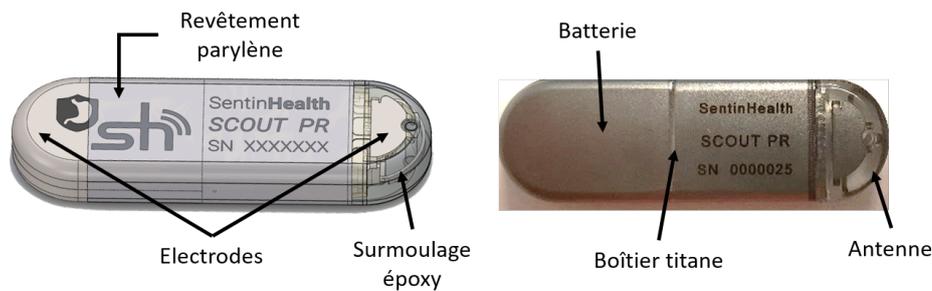


FIGURE 3.17 – Dispositif industrialisé. Schéma du dispositif (à gauche). Photo du dispositif (à droite)

dépôt du parylène, les surfaces correspondant aux électrodes sont masquées pour laisser le titane à nu.

La batterie intégrée dans ce dispositif n'est pas la batterie finale. En effet, la batterie ciblée dans les spécifications de 900 mWh, soit une capacité de 200 mAh pour une tension de 4V, demande un développement spécifique auprès des fabricants de batteries médicales. Ce développement requiert des spécifications plus précises sur le fonctionnement en consommation du dispositif gastrique. Nous avons donc choisi d'avancer le développement du dispositif à l'aide d'une batterie déjà commercialisée, d'une capacité réduite de 50 mAh. Cette batterie nous a permis de fabriquer les premiers dispositifs industrialisés sur lesquels les premières mesures de consommation seront réalisées et permettront d'alimenter les spécifications de la batterie à développer.

Toutes les étapes de fabrication de l'implant sont réalisées chez des partenaires qualifiés dans la production de dispositifs médicaux. Ceci permet d'assurer une traçabilité de l'implant en accord avec la réglementation européenne des dispositifs médicaux. Actuellement, le développement de bancs de vérification est en cours pour assurer un contrôle fonctionnel au cours du procédé de fabrication des cartes et de l'assemblage de l'implant.

### 3.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons vu les différentes phases de conception du dispositif intra-gastrique, de la définition des marqueurs d'intérêt aux spécifications technologiques et au développement des prototypes. La solution développée par la société Sentinhealth est une solution multiparamétrique, basée sur l'analyse de plusieurs marqueurs de la pathologie. Dans un premier temps, nous avons identifié les marqueurs d'intérêt dans le suivi de l'IC pouvant être mesurés par un dispositif gastrique. Nous avons identifié des marqueurs classiques, tels que les marqueurs rythmiques cardiaques (la fréquence cardiaque et sa variabilité) et les sons cardiaques S1 et S3. Le site d'implantation gastrique donne également accès à un nouveau marqueur potentiel : la congestion/oedème de la paroi gastrique. Nous faisons l'hypothèse que ce marqueur peut, au moins en partie, se substituer au marqueur de congestion pulmonaire largement décrit dans la littérature pendant les épisodes de décompensation cardiaque. D'autres marqueurs moins direct peuvent être étudiés, tels que l'activité journalière, la respiration, les râles pulmonaires ou encore la température. Ces marqueurs ne sont pas inclus dans le cadre de cette thèse mais sont étudiés par Sentinhealth pour augmenter la sensibilité et la spécificité de détection des épisodes de décompensation. Les marqueurs rythmiques peuvent être estimés à partir de l'acquisition d'un ECG, qui peut également donner accès à une analyse morphologique de l'activité électrique cardiaque. L'ECG mesuré est fonction du positionnement des électrodes par rapport au cœur, de la surface des électrodes ainsi que de la distance qui les sépare. Les sons cardiaques quant à eux, peuvent être enregistrés par un microphone ou par un accéléromètre. La bande de fréquence du son S3 (10 Hz - 70 Hz) laisse cependant présager une meilleure sensibilité de détection par un capteur accélérométrique qui offre l'avantage de pouvoir étudier un plus large domaine spectral et qui a dé-

montré ces dernières années des performances supérieures à la phonocardiographies dans l'étude des sons cardiaques [94, 141]. De plus, l'accéléromètre pourrait donner accès à d'autres paramètres ciblés par Sentinhealth tels que la posture et la respiration. Enfin, l'hypothèse est faite que le suivi de la congestion/œdème viscéral, s'il est avéré que ce mécanisme intervient au cours de la décompensation, peut être réalisé à partir de la mesure d'impédance de la paroi gastrique permettant de remonter au contenu liquidien des compartiments intra et/ou extracellulaire.

La solution proposée par Sentinhealth s'appuie sur un système à trois composants : un dispositif de mesure intra-gastrique, un relais pour assurer la transmission des données et un serveur central qui assure la gestion du dispositif à distance et le suivi du patient au travers de l'évolution des marqueurs. La conception du dispositif de mesure qui fait l'objet de cette thèse est contraint par son site d'implantation et son usage. Les choix de conception se sont portés sur 5 grandes catégories : la géométrie, les matériaux, l'autonomie en énergie, la transmission des données et les capteurs de mesure. Pour assurer une implantation par endoscopie dans la paroi de l'estomac, nous avons conçu un dispositif à deux électrodes de dimensions 45 mm x 13,5 mm x 5,5 mm. Les matériaux retenus sont le titane pour le corps du dispositif permettant d'assurer l'étanchéité, une résine époxy pour la tête contenant l'antenne RF et un revêtement parylène assurant une isolation électrique entre les deux électrodes. Le dispositif de mesure doit atteindre une durée de vie de deux ans minimum. Le faible volume disponible pour la batterie estimé à 950 mm<sup>3</sup> contraint l'énergie qui peut être embarquée à 900 mWh. La durée de vie et l'énergie disponible imposent donc une consommation du dispositif de mesure inférieure à 50  $\mu W$ . La transmission des données entre le dispositif de mesure et le relai se fait par communication Bluetooth Low Energy. La distance d'émission est estimée entre 10 cm et 2 mètres en fonction de la morphologie du patient, ce qui impose que le relai soit à proximité du patient lors de la transmission. Enfin, pour répondre au besoin de mesure des signaux d'intérêt, le dispositif intra-gastrique embarque un capteur ECG et un accéléromètre trois axes. Ces capteurs sont sélectionnés sur leurs performances de mesure, mais également sur leur taille et leur consommation. Quatre versions de prototypes ont été développées au cours de ces trois années pour arriver à la version tout intégrée du produit qui sera testée lors d'études cliniques sur l'Homme en 2022. Ces prototypes nous ont permis d'avancer étape par étape dans la compréhension des signaux recherchés dans un contexte d'acquisition non documenté jusqu'alors. Cependant, il est à noter que l'évolution rapide des versions de prototypes impliquant des changements de géométrie, de poids et de capteurs, rend difficile la comparaison des signaux acquis.



## Chapitre 4

# Méthodologie de validation pré-clinique et résultats

La validation pré-clinique est au centre du travail de recherche mené au cours de cette thèse. Elle fait référence ici à toutes les activités d'expérimentation animale réalisées dans le but de démontrer la validité de l'approche et de fournir une première estimation des performances du dispositif gastrique. Les résultats obtenus dans le contexte de ces activités pré-cliniques ont été essentiels au développement du dispositif. Ils ont également posé les premières briques de la stratégie de validation pré-clinique dans un cadre réglementaire pour démontrer la sécurité et les performances du dispositif avant le passage à des essais sur l'Homme.

La recherche pré-clinique est basée tout d'abord sur le choix d'une espèce animale représentative des fonctions physiologiques humaines que l'on souhaite surveiller chez l'Homme, mais également sur les procédures expérimentales mises en œuvre pour reproduire les mécanismes physiopathologiques cibles. Ce chapitre présente le travail réalisé pour l'élaboration de procédures expérimentales sur l'animal, du choix de l'espèce animale à la réalisation des protocoles expérimentaux et de leurs mises en œuvre. Quatre protocoles ont été développés sur modèle porcin. Le premier protocole consiste en l'acquisition de données sur animal sain pour démontrer la faisabilité de la prise de mesures par le dispositif gastrique en conditions ambulatoires. Deux protocoles d'induction d'une insuffisance cardiaque ont été développés pour reproduire les mécanismes pathologiques de la décompensation cardiaque, à partir d'un modèle d'IC cardiaque chronique et d'un modèle de défaillance hémodynamique aiguë. L'objectif ciblé était d'acquérir des données à l'aide du dispositif gastrique et de démontrer notre capacité à détecter les variations des paramètres électrophysiologiques et mécaniques cardiaques lors des épisodes de décompensation. Le dernier protocole a, quant à lui, eu pour but de démontrer la faisabilité de la mesure des variations d'impédance de la paroi gastrique induites par le développement d'un œdème viscéral.

### 4.1 Cadre éthique

L'expérimentation animale sur le territoire français est soumise à une réglementation nationale et européenne sous la responsabilité du ministère de l'Agriculture et du ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. Cette réglementation a pour objectif de réduire le nombre d'expériences et d'animaux utilisés dans le cadre de la recherche et d'assurer des bonnes pratiques. Tous projets scientifiques impliquant l'animal doit faire l'objet d'une demande d'autorisation à un comité d'éthique local. Son rôle est d'émettre un avis sur l'intérêt scientifique du recours à l'expérimentation animale et sur le respect des principes éthiques au regard des protocoles décrits. Après accord du comité d'éthique, le protocole est soumis à la validation du ministère de l'Enseignement Supérieur

et de la Recherche. La réglementation impose également que toutes les structures manipulant des animaux à des fins de recherches soient agréées par le ministère de l'Agriculture et que le personnel soit formé à l'éthique et à la manipulation animale.

Dans le cadre de cette thèse, des expérimentations animales ont été réalisées en accord avec la réglementation en vigueur. Tous les protocoles décrits dans les sections suivantes ont été soumis à un comité d'éthique et ont reçu l'approbation des autorités compétentes pour leurs réalisations. Le travail a été effectué en partenariat avec l'unité de nutrition humaine de l'INRAE de Clermont-Ferrand au travers d'un projet collaboratif "MyHeartSentinel" financé par le fond européen de développement régional FEDER [4]. L'INRAE est agréée à l'expérimentation animale sur petits et gros animaux et dispose de tous les équipements pour assurer la stabulation des animaux sur plusieurs mois. L'ensemble des procédures décrites ci-dessous est réalisé sous anesthésie générale de l'animal. Pour s'assurer de l'efficacité de l'anesthésie, les constantes vitales de l'animal sont suivies : température, fréquence cardiaque, saturation en oxygène, rythme ventilatoire, réflexe oculaire.

## 4.2 Modèle animal

### 4.2.1 Choix de l'espèce animale

Le choix de l'espèce animale est crucial dans l'élaboration d'un modèle pertinent. La connaissance de l'anatomie et de la physiologie des différentes espèces animales a permis de définir les modèles appropriés à l'analyse des différents processus physiologiques transposables à l'Homme. Dans notre approche, deux éléments sont à prendre en considération : l'anatomie cardiaque et digestive, ainsi que la physiologie cardiaque.

L'anatomie cardiaque et digestive doit être représentative de celle de l'Homme sur plusieurs points. Le dispositif développé, conçu pour un usage chez l'Homme, a un volume d'environ 3 centimètres cubes et peut donc difficilement être implanté dans le système digestif d'un petit animal (rat, souris). Le dispositif implanté étant destiné au suivi de paramètres principalement d'origine cardiaque, le positionnement du cœur par rapport à l'estomac doit donc être similaire au positionnement humain pour que les signaux recueillis sur l'animal soient représentatifs de ceux que l'on obtiendra sur l'Homme.

La physiologie cardiaque est un autre élément majeur à considérer. Dans l'objectif d'une évaluation de la fonction cardiaque, nous considérons important de choisir un modèle dont la physiologie cardiaque est la plus proche possible de celle de l'Homme, afin d'extrapoler les résultats dans le cadre d'expérimentations visant à induire des modifications hémodynamiques.

Les primates hominidés ne sont pas considérés dans le cadre de nos études car leur utilisation pour l'expérimentation animale est interdite en France et en Europe sauf cas d'extrême nécessité sanitaire (directive 2010/63/UE). Toutes les espèces polygastriques sont exclues en raison de la structure particulière de leur système digestif. Les rongeurs quant à eux sont trop petits pour permettre l'implantation du dispositif dans l'estomac. Il ne restent alors que deux espèces qui respectent les conditions anatomiques et physiologiques : le chien et le cochon.

Bien que le chien ait une physiologie cardiaque semblable à l'Homme, comme la majorité des mammifères, l'anatomie coronarienne diffère de celle des Hommes. L'irrigation du cœur par les artères coronaires se fait pratiquement exclusivement par l'artère coronaire gauche qui se divise en deux rameaux interventriculaires pour alimenter tout le septum. L'artère coronaire droite est courte et d'un calibre deux fois plus faible que la gauche [78, 34]. Notons également la présence d'un réseau collatéral myocardique assez important chez le chien qui est très peu présent chez l'Homme et le porc en conditions physiologiques [78, 34]. Dans les cas d'infarctus, ce réseau collatéral permet de mettre à disposition une circulation parallèle à l'artère obstruée et de continuer à assurer l'irrigation d'une majorité du territoire myocardique. Il est alors difficile chez le chien d'avoir un modèle ischémique pertinent. De plus, le système digestif des carnivores est différent de celui des omnivores avec notamment

un pH gastrique beaucoup plus acide. C'est pourquoi cette espèce n'est pas retenue dans le cadre de nos expérimentations qui nécessitent un protocole ischémique comme nous le détaillerons en section 4.4.

Le porc est un mammifère monogastrique omnivore, dont les caractéristiques cardiaques et digestives sont très similaires à celles de l'Homme. Le modèle porcin est largement utilisé dans les recherches portant sur la fonction cardiovasculaire [140, 40]. En effet, de nombreuses similitudes anatomiques ont été observées entre le cœur humain et le cœur porcin. Comme nous pouvons le voir en figure 4.1, le cœur porcin est composé de quatre chambres et le réseau sanguin se décompose en deux circulations séparées, la circulation pulmonaire et la circulation systémique [9]. Le réseau coronaire est également très similaire à celui de l'Homme [78]. Le système cardiocirculatoire porcin est donc très représentatif de l'Homme sur le plan anatomique mais aussi sur le plan fonctionnel. Le système digestif est lui aussi similaire au système humain [9]. L'anatomie de l'estomac (voir figure 4.2) et sa structure histologique sont comparables et permettent ainsi une insertion du dispositif dans des conditions représentatives des conditions humaines.

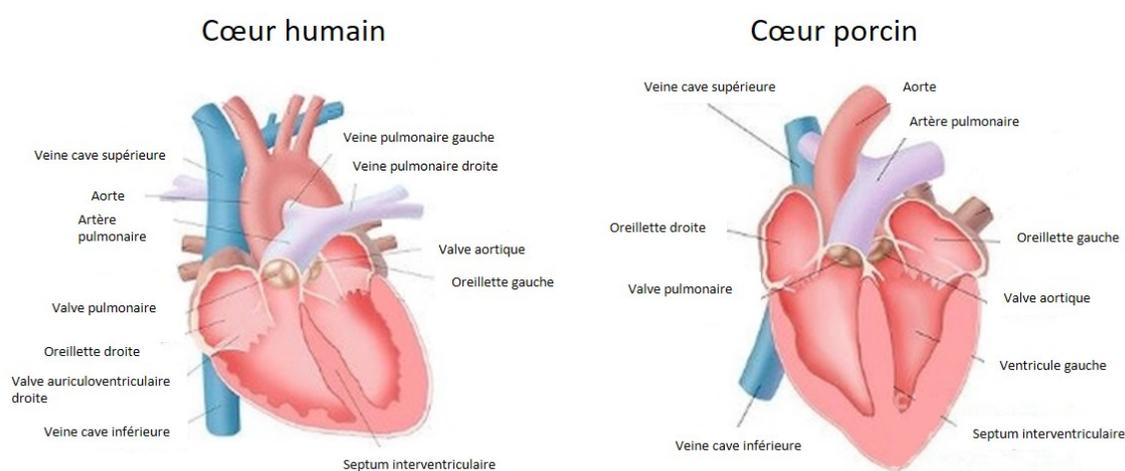


FIGURE 4.1 – Comparaison de l'anatomie d'un cœur humain et d'un cœur porcin [13, 9].

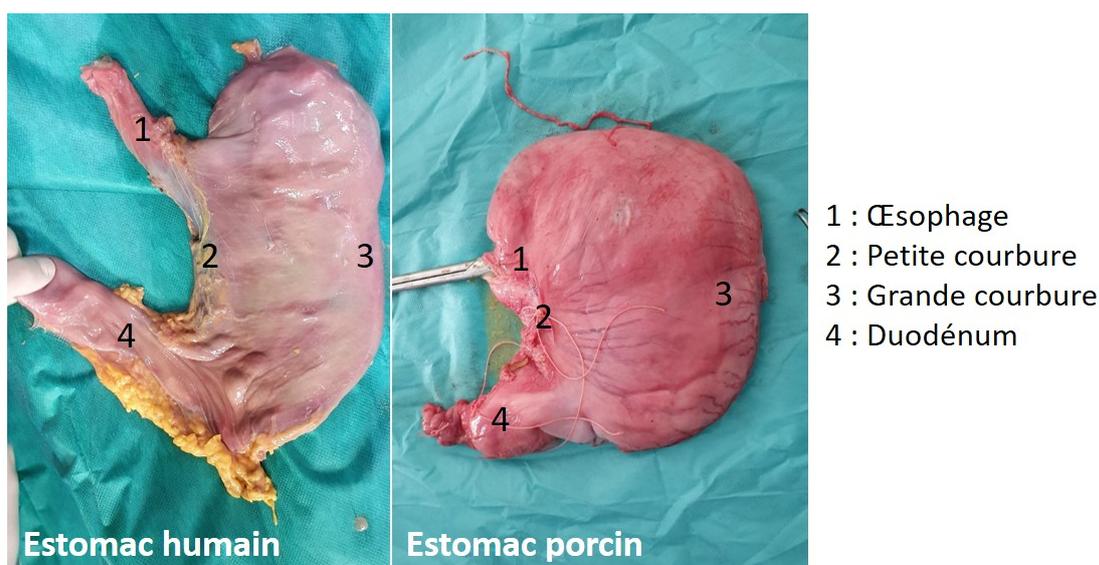


FIGURE 4.2 – Comparaison de l'anatomie d'un estomac humain et d'un estomac porcin.

Nous avons donc fait le choix de travailler sur un modèle porcin qui offre à la fois un modèle anato-

mique très représentatif de l'Homme et des fonctions cardiovasculaires similaires. Le centre animalier partenaire travaille avec des mini-porcs Yucatan. Cette race présente l'avantage d'une petite taille même à l'âge adulte et leur poids n'excède pas 60 kilogrammes. Il est donc possible de les manipuler simplement et de les garder sur plusieurs mois.

### 4.2.2 Limites du modèle

Malgré une anatomie cardiaque et digestive comparable entre l'espèce porcine et l'Homme, quelques différences doivent néanmoins être considérées. Les animaux quadrupèdes ont un cœur plus antérieur et vertical que l'Homme. L'angle entre l'axe anatomique cardiaque et la colonne vertébrale est très réduit chez l'Homme alors qu'il est proche de  $90^\circ$  chez le porc [78]. Le positionnement gastrique, quant à lui, est très similaire chez les deux espèces. Ceci implique donc une incidence différente entre le cœur et l'estomac pouvant influencer les signaux recueillis. De plus, la mobilité des organes dans la cage thoracique du porc est plus importante que chez l'Homme. Le positionnement des organes les uns par rapport aux autres est donc fortement susceptible d'être modifié en fonction de la position du corps (couché, debout). Cela peut donc induire de fortes variations sur les signaux d'intérêt non liées à une modification de l'état physiologique de l'animal. Cela représente donc une cause de non-stationnarité des signaux recueillis qui sera évaluée au chapitre 5 afin de déterminer son impact sur la qualité des signaux et sur les marqueurs que nous souhaitons mettre en évidence (fréquence cardiaque, amplitudes des sons cardiaques). La non-stationnarité retrouvée chez le quadrupède devra par la suite être comparée avec celle retrouvée chez l'Homme. Cette dernière est potentiellement minimisée chez l'Homme de par la posture et les contraintes de la cage thoracique sur les organes.

Un autre facteur important à prendre en compte est l'âge des animaux inclus dans les études. Les animaux sur lesquels nous travaillons sont des porcs juvéniles âgés de un à trois ans. Leur durée de vie est estimée entre dix et quinze ans. Si nous transposons cette durée de vie à celle de l'Homme, que ces animaux correspondent à des adolescents de 17 ans d'un point de vue physiologique. Ceci peut expliquer la grande résistance aux modèles pathologiques cardiovasculaires détaillés dans la suite de ce chapitre.

Le modèle mini-porc Yucatan est représentatif de l'anatomie et des fonctions physiologiques de l'Homme. Mais les différences évoquées ci-dessus doivent être intégrées à la réflexion sur les signaux acquis pour comprendre l'impact de ces différences sur la qualité des signaux et pour tenter d'extrapoler les résultats à l'Homme.

## 4.3 Acquisitions de signaux sur modèle physiologique

Le premier modèle mis en œuvre est un modèle physiologique, sans pathologie expérimentale. Il a pour objectif l'acquisition de données dans un contexte représentatif de l'usage final afin de valider la faisabilité d'acquérir des signaux cardiorespiratoires à partir de l'estomac et d'en extraire les marqueurs cibles. La banque de données construite à partir de ce modèle a été utilisée pour caractériser les conditions de bruits et définir la stratégie de traitement du signal pour l'extraction des signes vitaux présentée dans le chapitre 5. La procédure expérimentale détaillée dans cette section est définie par le choix de l'espèce utilisée, par le protocole d'implantation du dispositif et par la stratégie de récupération de données.

### 4.3.1 Implantation du dispositif gastrique sur cochons sains

#### Protocole d'implantation

Le protocole d'implantation décrit dans cette section a été approuvé par le comité d'éthique C2EA-02 (numéro d'autorisation 16517).

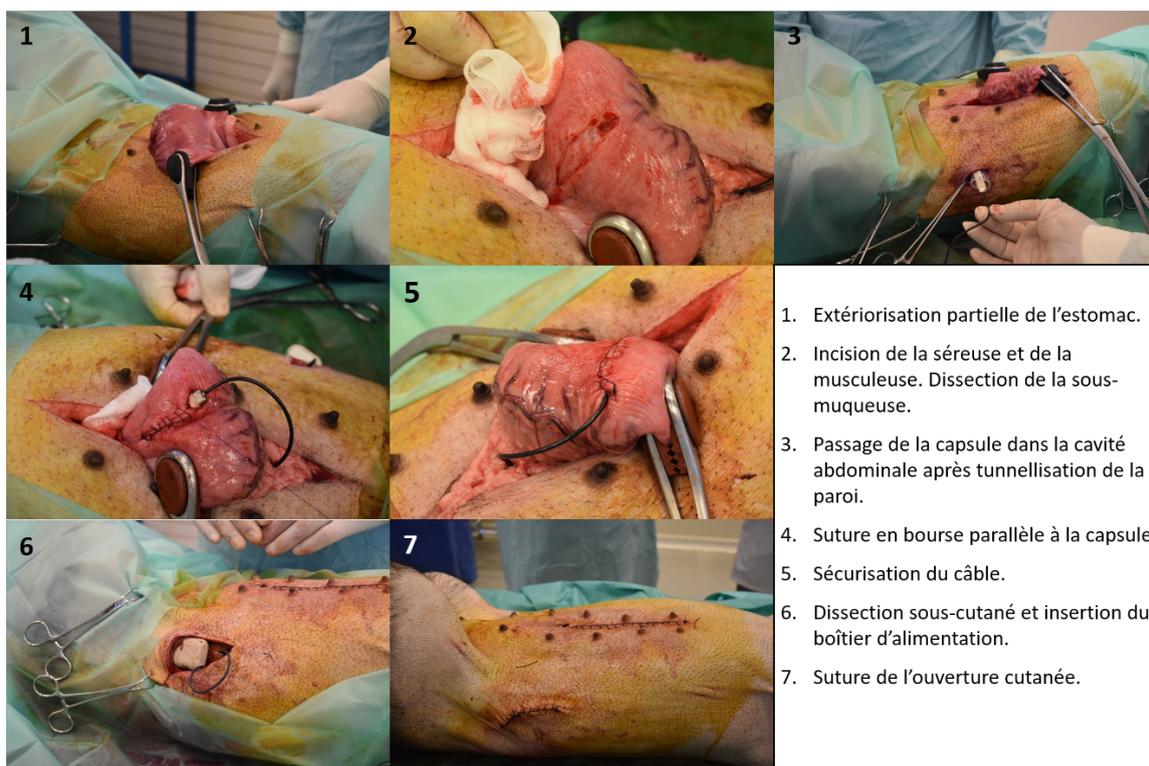


FIGURE 4.3 – Procédure d'implantation du dispositif intra-gastrique et de son boîtier d'alimentation.

Comme évoqué dans les chapitres 2 et 3, la particularité de la solution proposée réside dans le site d'implantation. L'avantage de ce site est son accès par les voies naturelles par gastroscopie. Cependant, au cours de ces travaux de thèse, le dispositif a été implanté par voie chirurgicale pour simplifier et assurer sa bonne fixation. La chirurgie facilite la sécurisation du dispositif dans les tissus par la réalisation de sutures et offre plus de flexibilité sur la géométrie du dispositif. Cela nous a permis de réaliser de premières implantations rapidement sans attendre l'intégration et la miniaturisation du dispositif gastrique (cf chapitre 3). Un protocole de pose par voie endoscopique est développé en parallèle de ces travaux et est actuellement testé sur un modèle de mini-porc.

La procédure chirurgicale a été conçue pour implanter le dispositif en deux parties, une capsule gastrique reliée à un boîtier d'alimentation. La figure 4.3 présente les différentes étapes de la procédure d'implantation. La procédure débute par une laparotomie médiane xiphoidienne. L'estomac est sorti de la cavité abdominale et une gastrostomie partielle est réalisée perpendiculairement à la grande courbure dans la zone médiogastrique antérieure (à environ 2 cm du bord de la grande courbure). Après incision des couches séreuse et musculuse, la sous-muqueuse est disséquée de part et d'autre sur une largeur correspondant à la largeur de la capsule. Pour permettre le passage de la capsule dans la cavité abdominale, une nouvelle incision est réalisée dans le creux du flanc gauche et la tunnellation de la paroi abdominale est assurée par un trocart. La capsule est ensuite insérée dans la paroi de l'estomac et l'incision est refermée par une suture en bourse, enfouissant complètement la capsule dans la sous-muqueuse. Le câble de connexion reliant la capsule au boîtier d'alimentation est sécurisé sur la paroi de l'estomac et sur la paroi abdominale pour limiter les efforts de traction au niveau de la capsule, tout en laissant suffisamment de jeu pour que les fils de suture ne viennent pas couper le câble. Une poche sous-cutanée est réalisée par dissection du plan sous-cutané au niveau du flanc gauche, à proximité de la patte arrière pour mettre le boîtier d'alimentation. Après sutures de l'abdomen et du flanc gauche, l'animal est réveillé et les soins post-opératoires sont réalisés jusqu'au retrait des points une semaine après l'implantation.

## Impact du dispositif sur la zone d'implantation

Après euthanasie des animaux, une observation de la paroi de l'estomac et des prélèvements sont réalisés à proximité de la zone d'implantation du dispositif gastrique pour analyser l'impact de l'implant sur les tissus.

Sur les douze animaux implantés, trois événements indésirables ont été observés. Sur deux animaux, la plaie cutanée au niveau du flanc s'est infectée quelques jours après la procédure chirurgicale. Une migration du dispositif gastrique a également été constatée sur un animal à la suite de l'autopsie. Le dispositif gastrique, composé uniquement de la capsule, n'a pas été retrouvé dans la cavité gastrique. Nous en avons déduit que celui-ci avait été expulsé dans la cavité gastrique et éliminé par les voies naturelles sans causer de dommages significatifs. Lors du retrait des dispositifs sur les autres animaux, l'analyse macroscopique de la zone d'implantation a mis en évidence une encapsulation des capsules dans les tissus comme nous pouvons le voir en figure 4.5.a. Aucune adhérence n'a été observée entre le corps du dispositif et les tissus et on ne constate pas de trace visuelle de nécrose tissulaire au niveau de la zone d'implantation.

Une première analyse histologique a été réalisée sur un échantillon de la paroi gastrique après un mois d'implantation de la première version du dispositif, c'est à dire d'une capsule gastrique composée de polyéthéréthercétone et de titane. Les résultats objectivent une réaction inflammatoire macrophagique d'intensité modérée de la musculature et du tissu fibreux sous séreux autour du dispositif.

Cette première analyse valide l'acceptation du corps étranger dans la sous-muqueuse à un mois. Elle met également en évidence le faible développement d'un tissu fibreux faisant suite à une réaction inflammatoire. Ce résultat est important dans la cadre du projet, car le développement de tissu fibreux moins conducteur au contact des électrodes peut conduire à une dégradation du signal ECG au cours du temps. Une seconde analyse histologique est en cours sur des échantillons de la paroi gastrique prélevés après 8 mois d'implantation d'un dispositif tout intégré (version 4). Les matériaux utilisés ainsi que la géométrie du dispositif se rapprochent de la conception du produit final. Les résultats de l'analyse seront ainsi plus représentatifs de l'impact du produit final sur les tissus gastriques.

### 4.3.2 Fonctionnement du dispositif gastrique

#### Stratégie d'acquisition des données

L'acquisition des données débute immédiatement après l'implantation du dispositif. Le système est conçu pour permettre des acquisitions automatiques, selon un planning défini via une application ou une interface web. La stratégie d'acquisition des données peut donc être adaptée en temps réel selon les besoins. De plus, les données étant transmises immédiatement après l'acquisition sur un PC ou un serveur web, nous n'avons pas de problématique de stockage des données sur une mémoire interne. Le nombre d'acquisitions par jour n'est donc pas limité.

Lors des premières séries d'implantations de mars et décembre 2018, la stratégie était d'acquérir un maximum de données pour débiter l'analyse des signaux et mettre en place les méthodes de traitement de signal adaptées. Les acquisitions ont donc été programmées à la fréquence de deux par heure la journée (de 8h à 21h) et d'une toutes les quinze minutes la nuit. Ce choix a été fait selon l'hypothèse que la qualité des signaux est influencée par l'activité de l'animal. C'est pourquoi nous avons privilégié un nombre plus important d'acquisition de nuit en prenant en considération le cycle circadien des porcs. Les premiers résultats de traitement de signal ont permis de valider cette hypothèse. Lors de la série de juillet 2020, nous avons donc planifié les séquences d'acquisition uniquement la nuit à la fréquence d'une acquisition par heure afin de maximiser le nombre de signaux exploitables et d'économiser la batterie pour assurer un suivi sur plusieurs mois.

### Performances techniques

Au cours de ces trois années de thèse, trois séries d'implantation ont été réalisées sur un total de neuf animaux sans pathologie expérimentale, donnant lieu à une base de données de plus de 2400 signaux. Le tableau 4.1 ci-après récapitule les résultats des trois séries d'implantation.

Date	Version du dispositif	Nombre d'animaux	Durée de fonctionnement du dispositif (jours)	Durée de suivi	Acquisitions disponibles	% de signaux ECG exploitables
03-18	1	2	15	32 jours	1025	-
12-18	2	4	30	7 mois	1356	25%
03-20	4	3	20 jours	3 mois	100	56%

TABLE 4.1 – Tableau récapitulatif du fonctionnement des quatre versions prototype du dispositif gastrique.

La première version du dispositif gastrique a la particularité de ne pas être totalement implantable. Elle est constituée d'une capsule gastrique reliée par voie filaire à un boîtier d'alimentation externe. Le fil de connexion entre les deux modules est externalisé au niveau du flanc et le boîtier d'alimentation est positionné dans la poche d'un gilet comme représenté en figure 4.4.a. Cette configuration du dispositif limite la durée d'implantation car elle induit un risque d'infection au niveau de la sortie du câble pouvant se propager jusqu'à la capsule gastrique et ainsi provoquer une péritonite. C'est pourquoi cette première version du dispositif n'a été implantée que 32 jours. L'optimisation et la réduction de la taille du boîtier d'alimentation sur la deuxième version a permis son implantation en sous-cutané (figure 4.4.b) offrant ainsi la possibilité de laisser les dispositifs implantés sur de plus longues périodes. A ce jour, nous avons un recul de huit mois d'implantation sur plusieurs des animaux, sans signe de gêne ou de douleur constaté par les zootechniciens en charge de leur soins.



FIGURE 4.4 – Mini-porc Yucatan équipés d'un dispositif gastrique. A) première version du prototype avec un boîtier d'alimentation externalisé; b) deuxième version du prototype avec un boîtier d'alimentation implanté en sous-cutané.

Comme on peut le voir dans la colonne 4 du tableau 4.1, au fur et à mesure du développement des différentes versions du dispositif, les périodes d'acquisition ont pu être allongées de quinze jours avec la première version du dispositif à plus de trois mois avec la version quatre. Des données sont toujours recueillies sur un animal au moment de la rédaction de cette thèse, soit plus de 90 jours après implantation. La durée de vie limitée des prototypes est principalement due aux fragilités mécaniques induites par le câble reliant la capsule gastrique au boîtier d'alimentation. En effet, lors de l'analyse des dispositifs après retrait, nous constatons une rupture des fils électriques au niveau des insertions du câble comme représenté sur la figure 4.5.b. L'optimisation de la géométrie pour limiter les contraintes au niveau du câble a amélioré la tenue mécanique mais la présence d'un câble de connexion reste un élément fortement limitant. L'ensemble des signaux acquis par les différents dispositifs n'est malheureusement pas exploitable comme nous l'aborderons dans la suite de ce manuscrit. En effet la qualité des signaux récupérés n'est pas stable et les conditions de rapport signal sur bruit ne sont pas toujours favorables à l'exploitation des données. Plusieurs hypothèses ont été émises permettant d'expliquer pourquoi chez certains animaux ou dans certaines conditions le rapport signal sur bruit est dégradé. Ces hypothèses seront détaillées dans le chapitre 5.

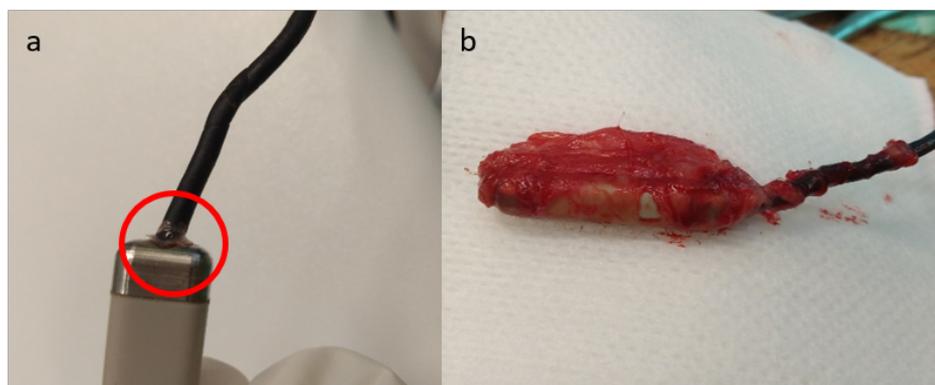


FIGURE 4.5 – Explantation du dispositif intra-gastrique. A) Zone de rupture du câble de connexion ; b) Dispositif gastrique encapsulé dans les tissus (phénomène de biofouling).

Une évolution majeure du dispositif au cours du développement fut l'intégration du module de transmission bluetooth dans la capsule gastrique. Cette intégration a permis d'étudier la faisabilité de transmission des données par bluetooth sur le modèle animal. Le bilan de liaison mentionné au chapitre 3, réalisé à partir de données de la littérature et de scanners de patients, statuait sur la faisabilité d'une transmission par bluetooth depuis un site gastrique à une distance du récepteur d'un mètre. Ces résultats théoriques sont confirmés sur l'animal. Bien que le mini-porc ne soit pas parfaitement représentatif de l'homme sur l'épaisseur des tissus traversés, notamment du fait de leur petite taille et de leur faible poids (entre 25 et 40 kilogrammes), les tests de transmission réalisés en conditions de vie permettent de valider la communication Bluetooth in vivo. Les tests de transmission effectués sur l'animal au moment de l'implantation ont validé la possibilité de transmettre les données à une distance d'environ 1,2 mètres du récepteur. Cependant, des défauts de transmissions ont été observés en conditions réelles. Une corrélation a été faite grâce à la visualisation d'image vidéos prises par des caméras installées au-dessus des cages de chaque animal. Lors des défauts de transmission, nous avons observé sur les images que l'animal était en position couchée, du côté du transmetteur bluetooth. Une étude plus poussée doit être initiée au cours de l'étude pré-clinique réglementaire pour affiner les observations faites sur la transmission par bluetooth depuis le site gastrique et définir les limites de fonctionnement.

### 4.3.3 Analyse des marqueurs ECG et sons cardiaques

Les données recueillies sur l'animal sont traitées à posteriori à partir du logiciel Matlab. Toutes les méthodes de traitement du signal appliquées aux données ainsi que les approches statistiques de performance seront détaillées dans le prochain chapitre.

#### Analyse de l'ECG gastrique

Lors des premières implantations sur cochon, un ECG externe à une dérivation est acquis en simultané de l'ECG gastrique avec des électrodes patch précordiales, c'est à dire une électrode au niveau du sternum et une électrode sur le dos dans l'axe de la première électrode. Les ECG externe et gastrique sont acquis à partir de deux puces ECG identiques synchronisées entre elles (cf chapitre 3). Les marqueurs rythmiques et morphologiques sont comparés sur un ensemble de signaux pour lesquels la détection des pics R de l'ECG s'avère possible, afin de valider l'acquisition d'un ECG à partir d'un site gastrique. L'analyse est réalisée sur des signaux ECG filtrés entre 5 Hz et 80 Hz. A partir de la détection de la position des pics R à l'aide de l'algorithme de Pan-Tompkins [114], les intervalles RR de l'ECG gastrique et de l'ECG externe sont calculés. Aucune différence n'est observée dans le nombre de pics R détectés pour l'ECG externe et pour l'ECG gastrique. La représentation de Bland et Altman donnée en figure 4.6 permet l'analyse de la concordance des intervalles RR calculés à partir des enregistrements ECG gastrique et externe. On observe sur ce graphique un biais de mesure de 1,75 ms représentant l'écart d'horloge interne des deux puces ECG utilisées pour effectuer les mesures. La dispersion des points autour de la valeur du biais est de  $\pm 1$  ms. Cette dispersion s'explique aisément par la fréquence d'échantillonnage de 1 kHz induisant une résolution temporelle de la mesure de 1 ms. On peut donc conclure de ce graphique que les valeurs RR de l'ECG gastrique et de l'ECG externe sont concordantes à l'échantillonnage près. L'échantillonnage du signal ECG dans la version finale de l'ECG a été modifié, passant de 1 kHz à 512 Hz dans le but d'optimiser la consommation du dispositif. Dans ce cadre, l'erreur attendue est donc estimée à 2 ms. Cette erreur reste tout à fait acceptable au regard de notre dispositif et de l'application visée. En effet, les standards pour l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque basée sur l'évaluation des intervalles R-R préconise une fréquence minimale d'échantillonnage du signal ECG à 512 Hz, avec une erreur temporelle acceptable à 2 ms [118].

Une analyse morphologique des signaux est également réalisée permettant une analyse qualitative du signal ECG gastrique en comparaison d'un signal ECG externe. Comme on peut le voir en figure 4.7, l'amplitude de l'ECG externe est de 2 millivolts contre seulement une dizaine de microvolts dans le cas de l'ECG gastrique, soit un facteur 200 entre les deux signaux. Cette différence d'amplitude est conditionnée par une distance inter-électrodes environ dix fois plus faible pour la capsule gastrique (3,5 cm contre 30 cm). Lorsque l'on positionne une capsule Sentinhealth sur le thorax d'un animal pour l'acquisition d'un ECG, on constate alors que l'amplitude du signal thoracique est du même ordre de grandeur que l'amplitude du signal gastrique acquis sur le même animal.

Si l'on s'intéresse maintenant à la forme du signal ECG gastrique, on constate en superposant les signaux externe et gastrique moyennés et normalisés que les signatures sont similaires. Sur la figure 4.7b, on observe un QRS positif et une onde T biphasique à 400 millisecondes dans les deux cas. L'onde P est quant à elle légèrement différente, positive dans le cas de l'ECG gastrique et négative dans le cas de l'ECG externe. Ce résultat n'est pas surprenant au regard de la différence de positionnement des électrodes par rapport à l'axe du cœur.

Les signaux ECG acquis à partir de l'estomac peuvent permettre de réaliser une analyse des marqueurs rythmiques (fréquence cardiaque et variabilité) ainsi qu'une analyse morphologique très satisfaisante pour le repérage des différentes phases de l'ECG dans certains contextes d'acquisition. Nous verrons cependant par la suite que les résultats obtenus ne sont pas toujours de cette même qualité.

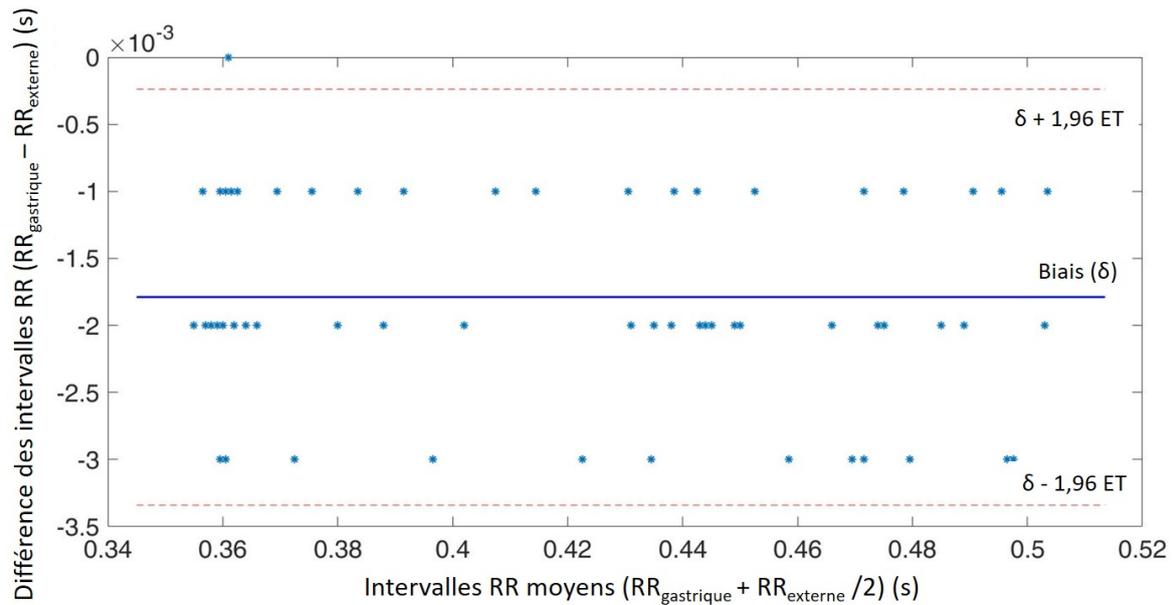


FIGURE 4.6 – Représentation de Bland et Altman. Concordance des intervalles RR entre l’acquisition gastrique et l’acquisition externe de l’ECG.

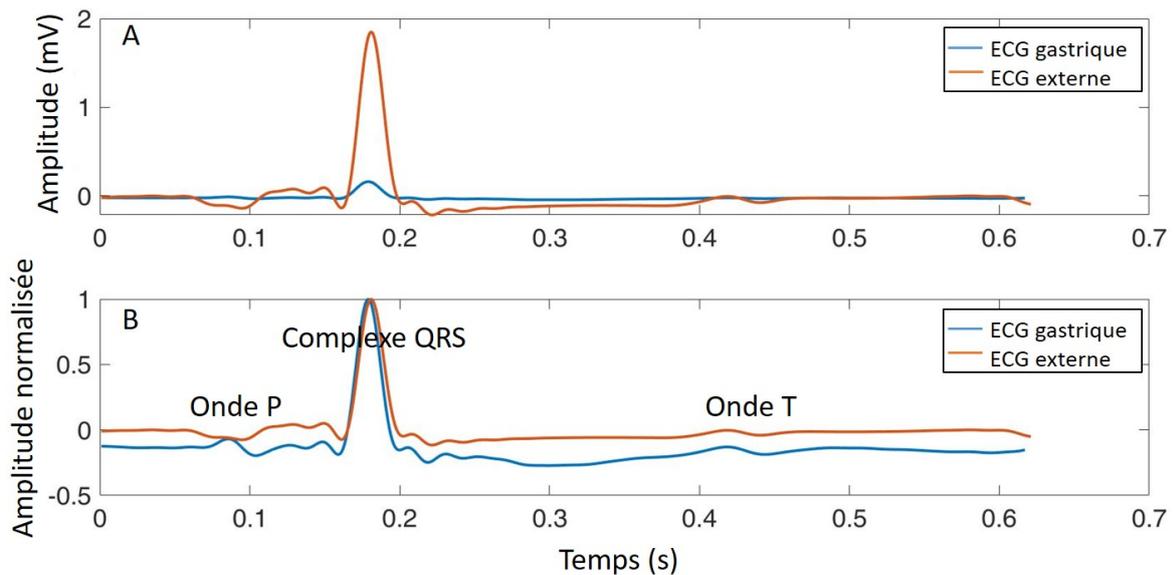


FIGURE 4.7 – Comparaison des ECG moyens externe (orange) et gastrique (bleu). A) Amplitudes réelles ; B) Amplitudes normalisées.

### Analyse des sons cardiaques

Intéressons nous maintenant à l’image des sons cardiaques que l’on peut obtenir à partir du signal accélérométrique trois axes acquis dans la paroi gastrique. Le même travail de comparaison qu’avec l’ECG est réalisé sur deux cochons. Les signaux gastriques et externes sont acquis à partir de deux capsules distinctes (version 4), l’une positionnée sur le thorax de l’animal à proximité du cœur et fixée à l’aide de ruban adhésif, et l’autre implantée dans la paroi de l’estomac. Dans cette analyse, les deux systèmes étant indépendants l’un de l’autre, les acquisitions ne peuvent être synchronisées. Les enregistrements comparés sont néanmoins acquis sur le même animal et dans les mêmes conditions (animal anesthésié en décubitus dorsal) pour permettre une analyse comparative pertinente. Les constats faits

sur les signaux accélérométriques gastriques restent vrais pour les versions filaires du dispositifs. La figure 4.8 présente un signal accélérométrique gastrique (à gauche) et un signal accélérométrique thoracique externe (à droite), tous deux filtrés sur la bande des sons cardiaques (20 - 90 Hz), ainsi que leur analyse fréquentielle.

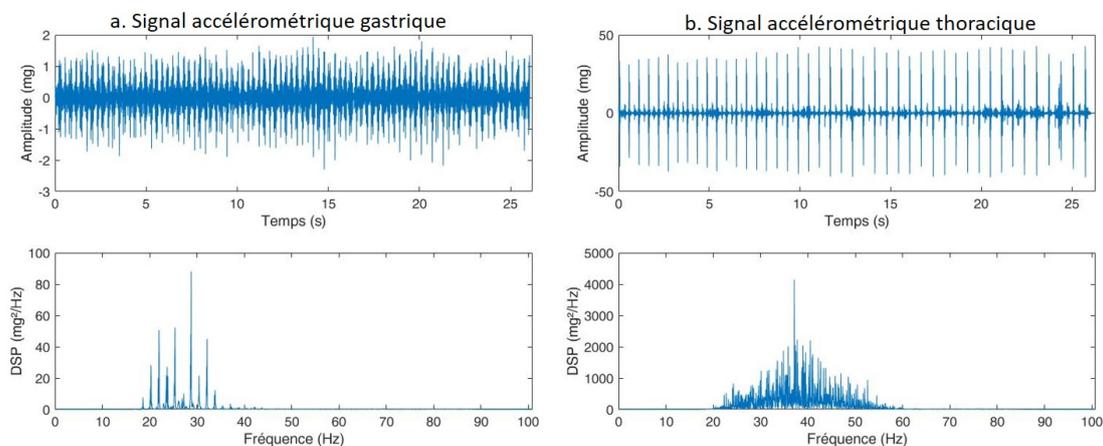


FIGURE 4.8 – Signaux accélérométriques filtrés sur la bande des sons cardiaque (20 Hz - 90 Hz) et leur analyse fréquentielle. A) signal gastrique ; B) signal thoracique externe.

Nous observons tout d'abord une différence d'amplitude entre les deux signaux. L'amplitude du signal gastrique est comprise entre -1,5 mg et 1,5 mg tandis que l'amplitude du signal externe se situe entre -40,0 mg et 40,0 mg. Lorsque l'on analyse les composantes fréquentielles des signaux, on constate une forte atténuation des fréquences supérieures à 40 Hz dans le cas du signal accélérométrique gastrique comparé au signal accélérométrique externe. On constate également que sur la bande de fréquences de 20 Hz à 40 Hz, la densité spectrale de puissance (DSP) est 10 fois plus faible pour les signaux gastriques. Nous faisons ici l'hypothèse que cette atténuation de fréquences est explicable par le trajet des ondes mécaniques du cœur jusqu'au site gastrique. En effet, dans le cas du site gastrique, les ondes mécaniques traversent plusieurs couches de tissus mous avant d'atteindre le dispositif d'enregistrement, telles que le diaphragme et la paroi de l'estomac, pouvant entraîner leur atténuation. Au contraire, dans le cas du site thoracique externe, les ondes mécaniques générées par le cœur sont transmises par les os de la cage thoracique. Les os, d'une densité plus importante que les tissus mous, transmettent les vibrations à plus grande vitesse [15], limitant ainsi leur atténuation. Cependant, une étude plus approfondie serait nécessaire pour valider ces hypothèses. De plus, il est à noter que la cage thoracique englobe des milieux hétérogènes. Il est donc difficile de généraliser ce constat à l'ensemble du thorax. Dans les mêmes conditions d'enregistrement, le rapport signal sur bruit estimé est de 3 à 8 fois plus faible dans le cas d'un enregistrement gastrique à comparaison d'un enregistrement externe. Comme on peut le voir sur la figure 4.8, les conditions de rapport signal sur bruit des enregistrements gastriques rendent difficile l'individualisation et l'analyse des sons cardiaques S1 et S2 sur le signal temporel de trente secondes. Cette analyse met en avant les difficultés liées à un positionnement gastrique de l'implant pour l'évaluation des sons cardiaques. Cependant, malgré les atténuations rencontrées dans le cas d'un enregistrement gastrique, les sons S1 et S2 peuvent être identifiés visuellement sur de nombreux enregistrements à partir des signaux accélérométriques gastriques filtrés et moyennés. Le marqueur d'intérêt étant l'amplitude des sons il est possible, dans certaines conditions de signal sur bruit, de quantifier visuellement l'information à partir d'une moyenne cohérente réalisée sur l'ensemble des cycles cardiaques. Le moyennage cohérent, qui consiste à moyennner les cycles cardiaques d'un même enregistrement, permet d'optimiser le rapport signal sur bruit en atténuant les bruits qui ne sont pas corrélés avec le signal d'intérêt. La méthodologie et les performances réelles obtenues seront présentées

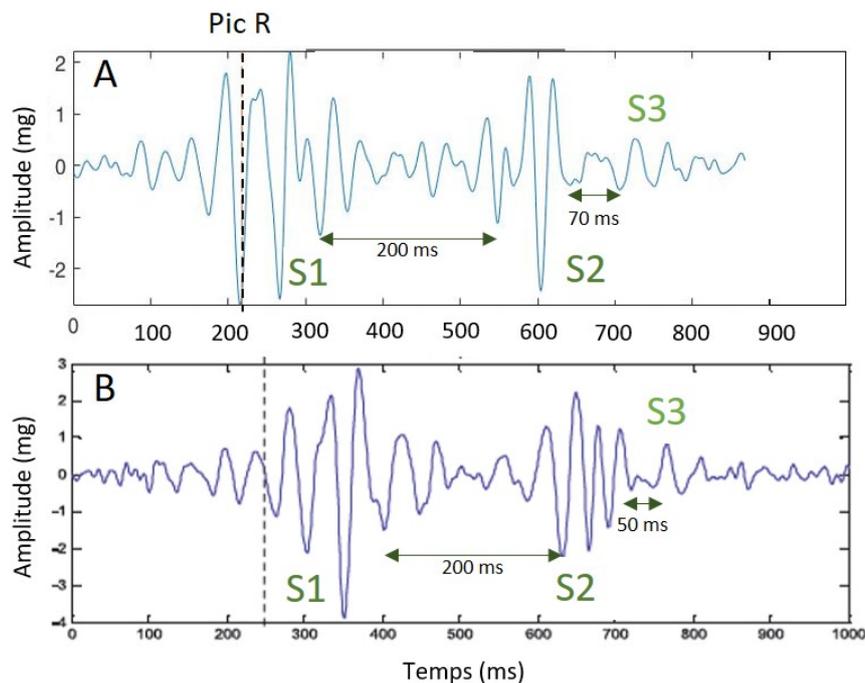


FIGURE 4.9 – Comparaison de la moyenne cohérente des sons cardiaques à partir d'un signal accélérométrique - A) analyse du signal accélérométrique gastrique sur cochon sain par Sentinhealth [64]; B) analyse du signal accélérométrique externe sur sujet humain sain par Boston Scientific [137].

au chapitre 5.

L'analyse visuelle des moyennes cohérentes réalisées sur les signaux accélérométriques dans la bande des sons cardiaques nous a permis de mettre en évidence un troisième motif sur une dizaine de signaux chez deux cochons distincts, apparaissant moins de 100 ms après le S2 comme illustré en figure 4.9.a. Pour analyser ce motif, nous avons comparé une des moyennes cohérentes obtenue par le dispositif gastrique sur l'animal avec des données publiées par Boston Scientific en 2013 [137]. Dans cet article, les auteurs présentent les résultats obtenus à partir d'un accéléromètre externe placé sur le pectoral gauche d'un sujet humain non pathologique (figure 4.9.b). On observe sur ces deux graphiques des motifs d'amplitudes similaires et temporellement cohérents. En effet, le premier motif, identifié dans l'article de Siejko et al. comme étant le son S1, apparaît seulement quelques millisecondes après le pic R de l'ECG, représenté par la ligne en pointillée. Sa durée est d'environ 150 ms, ce qui est cohérent avec les valeurs retrouvées dans la littérature. Dans notre cas, ce motif est d'une durée d'environ 140 ms. Le motif débute une vingtaine de millisecondes en amont du pic R de l'ECG. Cet écart n'est pas physiologique et est dû à un défaut de synchronisation entre les signaux ECG et accélérométrique, corrigé dans les versions ultérieures du dispositif. Le deuxième motif présent sur les deux enregistrements correspond au son S2. La signature morphologique du S2 est différente entre les deux enregistrements. Cependant, le délai d'apparition et les durées sont très proches. En effet, dans les deux cas, le S2 débute environ 200 millisecondes après la fin du S1 et sa durée est estimée à une centaine de millisecondes. Enfin, Siejko et al. identifient dans leur article un troisième motif apparaissant environ 60 millisecondes après la fin du S2. Ce motif est identifié comme étant un troisième son cardiaque (S3). Dans notre cas, un motif similaire d'une durée de 60 ms est observable environ 70 ms après le S2. Nous faisons donc l'hypothèse à partir de cette comparaison qualitative et des données de la littérature que le motif intervenant après le S2 représente un troisième son cardiaque. Il est cependant à noter que cette observation du S3 a été limitée à un seul animal et pour de rares acquisitions. La mise en évidence d'un S3 chez un sujet jeune non-pathologique est difficile du fait de la faible amplitude du son, bien que son existence soit connue de la littérature [137]. Malgré tout,

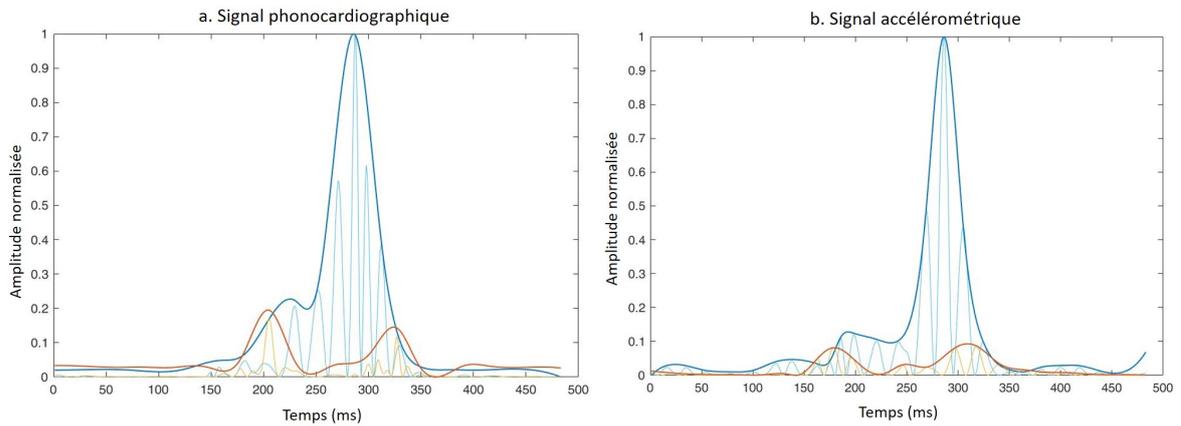


FIGURE 4.10 – Evolution de l’amplitude relative de l’enveloppe des sons cardiaques extrait à partir a) du signal phonocardiographique thoracique - b) du signal accélérométrique gastrique, lors de la phase 1 (en bleu) et de la phase 2 (orange) au cours de la manœuvre de pseudo-Valsalva.

cette comparaison démontre la capacité du dispositif à mettre en évidence un S3 de faible amplitude dans un contexte de bruit favorable et nous conforte sur la faisabilité de suivre l’évolution du S3 au cours des épisodes de décompensation. Comme dans le cas de l’ECG, nous verrons dans le prochain chapitre que le rapport signal sur bruit varie selon les acquisitions pouvant rendre l’analyse des sons cardiaques difficile.

#### 4.3.4 Variations physiologiques des paramètres hémodynamiques : manœuvres de pseudo-Valsalva

Pour compléter notre démarche, il est apparu pertinent d’induire sur le modèle sain des modifications cardio-respiratoires lors de manœuvres réalisées en aigu sur animal anesthésié et ventilé. Cette démarche vise à analyser en conditions physiologiques et maîtrisées les modifications des paramètres hémodynamiques perçus par le dispositif gastrique, et plus particulièrement les modifications d’amplitude des sons cardiaques S1 et S2.

Pour cela, des manœuvres appelées manœuvres de pseudo-Valsalva sont mises en œuvre selon la procédure décrit dans l’article de Gallet et al [73]. Elles consistent à imposer une pression inspiratoire positive de 30 centimètres d’eau pendant quinze secondes (phase 1), suivi par une apnée de 10 secondes à pression atmosphérique (phase 2). Cette séquence est répétée trois fois sur le même animal, à intervalle de trois minutes. Au cours de ces manœuvres, des enregistrements sont réalisés avec le dispositif intra-gastrique mais également avec un stéthoscope numérique (3M™ Littmann, Etats-Unis) positionné sur le thorax de l’animal, afin d’avoir un signal de référence. L’enregistrement à partir de ces deux dispositifs est démarré manuellement quelques secondes avant le démarrage de la phase 1. Les deux dispositifs n’étant pas synchronisés, un travail de post-traitement est effectué pour recalcr les signaux sur une même échelle temporelle. Les variations d’amplitude des sons acquis par le dispositif gastrique et par le stéthoscope numérique sont analysées a posteriori à l’aide du logiciel Matlab.

Ces manœuvres ont été réalisées sur un animal sain immédiatement après implantation du dispositif gastrique. L’analyse des signaux accélérométriques et phonocardiographiques est limitée aux variations d’amplitudes sans tenir compte du délai entre les événements. En effet, les signaux étant acquis à partir de dispositifs indépendants ils ne sont pas suffisamment synchronisés dans le temps pour permettre une analyse fine des délais. Pour faciliter l’analyse, les amplitudes des signaux sont normalisées.

La figure 4.10 représente les enveloppes des moyennes cohérentes du signal phonocardiographique (figure 4.10a) et du signal accélérométrique (figure 4.10b). Lorsque l’on compare les valeurs d’amplitude

des sons S1 et S2 entre la phase 1 et la phase 2, on observe une décroissance de 20% du S1 et de 90% du S2 sur le signal phonocardiographique et sur le signal accélérométrique. On constate donc que les variations d'amplitude des sons induites par les manœuvres de pseudo-Valsalva sont captées par le dispositif externe et par le dispositif gastrique dans les mêmes proportions. Ces résultats mettent en lumière la capacité du dispositif gastrique à détecter des variations d'amplitude des sons cardiaques dans un contexte maîtrisé.

### 4.3.5 Conclusion intermédiaire

A partir de ces résultats, plusieurs conclusions peuvent être formulées. Premièrement, la tolérance des tissus à la présence d'un corps étranger en sous-muqueux dans la paroi de l'estomac sur une période de plus de six mois a été évaluée sur quatre animaux tant du point de vue de la résistance mécanique que de la tolérance biologique. Aucun signe d'infection ou d'altération des tissus gastriques n'a été observé et nous n'avons constaté qu'une seule migration du dispositif sur neuf implantations. Cette migration reste encore à ce jour inexpliquée. Ces résultats sont très encourageants sur la perspective d'une tenue du dispositif gastrique sur le long terme. Cependant, ils ont été obtenus par un abord chirurgical par laparotomie. Une étude d'implantation est actuellement en cours pour valider ces résultats dans le contexte d'une implantation par un abord endoscopique.

Deuxièmement, une analyse préliminaire des signaux met en évidence la faisabilité d'identifier et d'évaluer les marqueurs rythmiques et les sons cardiaques S1, S2 et S3 à partir de signaux recueillis depuis un site gastrique, dans des conditions de rapport signal sur bruit optimales. L'analyse morphologique du signal ECG semble également réalisable mais n'a pas été traitée dans cette thèse. De plus, nous avons démontré que le dispositif gastrique permet de suivre les variations d'amplitude des sons cardiaques avec une sensibilité similaire à un stéthoscope numérique externe. Cependant, les conditions de rapport signal sur bruit et l'amplitude des signaux obtenus à partir de l'estomac sont faibles et constituent un défi considérable pour l'extraction automatique des marqueurs d'intérêt dans le cadre d'un suivi journalier en comparaison de signaux thoraciques. Le chapitre suivant traitera du travail réalisé sur l'ensemble des signaux acquis au cours de ces trois années pour comprendre et analyser les sources de bruit au regard des différentes périodes de la journée et du contexte associé (activité, digestion, sommeil, etc.).

Dans la suite de ce chapitre, nous nous intéressons au développement de modèles physiopathologiques essentiels à la validation du système. Le dispositif conçu ayant pour finalité de détecter les modifications de certains paramètres physiologiques, nous avons donc proposé des modèles permettant de faire varier les paramètres recherchés et ainsi démontrer notre capacité à détecter ces variations. A partir des résultats obtenus, l'objectif est de définir la sensibilité de mesure de notre dispositif et de le comparer aux variations attendues dans la littérature pour valider la performance de la solution de détection des décompensations. Trois procédures expérimentales ont ainsi été développées : une procédure d'insuffisance cardiaque chronique, une procédure d'insuffisance cardiaque aiguë et une procédure de choc endotoxémique.

## 4.4 Modèle physiopathologique d'insuffisance cardiaque chronique post-infarctus

La finalité du dispositif développé vise la prévention des épisodes de décompensation dans le cas d'une insuffisance cardiaque chronique. Nous avons donc développé un modèle permettant de reproduire les mécanismes de compensation et de décompensation qui interviennent au cours de l'IC. Ce modèle nous permet de suivre la mise en place de l'IC et d'étudier son évolution jusqu'à la décompensation. L'objectif est de valider le caractère prédictif de la solution proposée en comparant les résultats obtenus

par le dispositif gastrique avec des référentiels cliniques tels que l'échographie ou encore le dosage de marqueurs sanguins. Le modèle consiste en l'induction chez le mini-porc d'une insuffisance cardiaque chronique pouvant aboutir à une décompensation cardiaque.

#### 4.4.1 Revue bibliographique des modèles d'induction d'une IC chronique chez le gros animal

Un travail bibliographique a tout d'abord été réalisé pour prendre connaissance des différentes procédures mises en œuvre chez le gros animal pour déclencher une IC chronique. Cette revue bibliographique a été réalisée avec l'aide de vétérinaires cliniciens et de cardiologues pour aider à la compréhension des mécanismes de l'IC chez l'Homme et à sa transposition au modèle animal retenu. De nombreux protocoles sont détaillés dans la littérature mettant en œuvre deux approches différentes : l'approche chirurgicale à thorax ouvert et l'approche à thorax fermé ou approche percutanée.

Les procédures à thorax ouvert sont des procédures invasives par lesquelles l'on vient contraindre le diamètre d'une ou de plusieurs artères coronaires par ligatures ou par la pose de constricteurs améroïdes. Les constricteurs améroïdes sont de petits anneaux dont il existe plusieurs diamètres selon la réduction souhaitée que l'on vient positionner autour d'une artère pour en réduire le calibre. La diminution du diamètre de l'artère coronaire a pour conséquence une réduction du flux sanguin à travers celle-ci engendrant une ischémie d'une partie du myocarde. En fonction de la réduction du diamètre, l'ischémie peut-être progressive ou immédiate dans les cas où le flux sanguin est totalement interrompu.

Les procédures percutanées sont quant à elles des approches minimallement invasives dans lesquelles du matériel est introduit dans le réseau coronaire ou dans les cavités cardiaques en passant par des voies d'abord veineuses ou artérielles. On peut distinguer trois grandes catégories de procédures percutanées d'induction d'une IC : l'embolisation, la surcharge volumique par insuffisance mitrale ou encore la cardiomyopathie toxique.

Les méthodes d'embolisation sont nombreuses. Elles consistent à venir placer un obstacle dans une ou plusieurs artères pour gêner le passage du sang. Plusieurs matériels sont utilisés pour atteindre cette finalité : gélatine [130], micro-sphères de plastique [99] ou de latex [25], coils [63]. Les mécanismes de l'embolisation sont très similaires aux mécanismes induits par la ligature coronaire ou la mise en place de constricteurs améroïdes.

Les modèles de cardiomyopathies toxiques sont directement dirigés contre les cellules du myocarde [50]. Les molécules injectées ont un effet cytotoxique provoquant la mort des cardiomyocytes et donc une nécrose d'un territoire myocardique plus ou moins important en fonction de la zone d'injection.

Enfin, la surcharge volumique est obtenue par l'induction d'une insuffisance mitrale sévère. Deux méthodes sont retrouvées dans la littérature pour induire une insuffisance mitrale. La première consiste en la rupture des cordages tendineux de la valve mitrale grâce à l'utilisation d'une pince à biopsie [97, 151]. Cela provoque une régurgitation mitrale sévère ayant pour conséquence une augmentation des pressions télédiastoliques du ventricule gauche et une dilatation de ce dernier. La deuxième méthode est quant à elle, basée sur l'injection d'éthanol à proximité du muscle papillaire postérieur gauche à l'origine de la fermeture de la valve [131, 136]. L'éthanol injecté provoque une mort cellulaire du muscle papillaire et conduit à un défaut de fermeture de la valve. On observe alors une régurgitation menant aux mêmes constats que cités précédemment.

#### 4.4.2 Cahier des charges

Afin d'effectuer le choix d'un protocole, nous avons défini un cahier des charges des attendus de la procédure. Les critères de choix du protocole à mettre en œuvre sont définis au regard des mécanismes pathologiques retrouvés chez l'Homme. Dans l'objectif d'une première approche de validation,

le modèle choisi doit permettre une analyse simple des marqueurs recherchés. Typiquement, le modèle d'insuffisance mitrale n'est pas retenu car il engendre un bruit de reflux pouvant se superposer aux sons S1 et S2 d'intérêt.

Pour nous aider dans le choix du protocole, nous avons donc défini les critères suivants :

*Mortalité* : le critère de mortalité est primordial dans le choix du modèle, notamment pour des raisons éthiques. Le taux de mortalité doit être inférieur à 25% en post-procédure immédiate. Ainsi, un modèle percutané est privilégié pour éviter les risques de complications et d'infections liés à la procédure. Les conditions de récupération sont optimisées et le rétablissement de l'animal est plus rapide.

*Représentativité* : l'ischémie myocardique représente la principale cause d'insuffisance cardiaque chez l'Homme [128]. Nous privilégions donc cette approche dans notre modèle pour nous placer dans une situation représentative de la pathologie humaine. L'ischémie induite a pour but d'altérer la fonction ventriculaire gauche qui sera évaluée par l'analyse de la fonction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). Le critère de réussite est une FEVG inférieure à 40% en post-procédure immédiate. Nous ciblons donc ici une IC chronique à fraction d'éjection réduite.

*Reproductibilité* : la reproductibilité du protocole est essentielle à l'interprétation des résultats. Il est donc nécessaire de retenir un protocole permettant la maîtrise du geste conditionnant la sévérité et l'étendue de l'ischémie. Dans cette optique, les protocoles d'embolisation percutanée sont écartés car il est difficile de maîtriser la zone de libération du matériel ou sa migration après la pose dans le cas des coils par exemple.

Sur la base de l'ensemble de ces critères, nous avons fait le choix d'un modèle percutané de cardiomyopathie toxique par injection d'éthanol dans les artères coronaires. En effet, les résultats donnés dans la littérature démontrent une FEVG réduite à 40% et une mortalité inférieure ou égale à 20% [136, 98, 56]. La reproductibilité de la procédure est assurée par la mise en place d'un ballon d'angioplastie en amont du site d'injection pour éviter le reflux dans les branches coronaires supérieures [56]. L'alcool injecté dans les artères coronaires a un effet cytotoxique sur les cardiomyocytes induisant une nécrose myocardique transmurale [56, 35]. L'alcool induit également une toxicité vasculaire directe provoquant une nécrose de coagulation des artères coronaires injectées [35]. La procédure d'ischémie présentée dans la section suivante a été adaptée à partir des travaux de Shi [136] sur des porcs d'élevage.

### 4.4.3 Protocole expérimental

Le protocole expérimental mis en œuvre se déroule en trois étapes : l'implantation du dispositif gastrique, l'induction de l'insuffisance cardiaque et le suivi post-infarctus. La procédure d'induction de l'IC étant peu invasive (approche percutanée), elle peut être réalisée lors d'une seconde procédure après implantation et stabilisation du dispositif gastrique. Cette stratégie permet l'acquisition de données en conditions physiologiques qui serviront de ligne de base à l'étude des variations des marqueurs post-infarctus. De plus, la procédure d'implantation par chirurgie étant une procédure lourde, nous avons estimé préférable de différer la procédure d'induction de l'IC après un rétablissement total de l'animal (retrait des sutures). La durée entre les deux procédures est donc à minima de deux semaines. La procédure d'induction nécessite du matériel spécifique. Elle est donc réalisée au Centre International de Chirurgie Endoscopique du CHU de Clermont-Ferrand qui dispose des équipements nécessaires pour le guidage du cathéter intravasculaire et la réalisation d'angiographie. Après anesthésie, l'animal est positionné en décubitus dorsal. Un ECG externe est mis en place pour permettre la détection de troubles du rythme éventuels pouvant survenir au cours de la procédure. Un défibrillateur externe est positionné à proximité en cas d'arrêt cardiaque. Pour limiter les risques et notamment les risques liés à l'apparition de troubles du rythme, un protocole médicamenteux est mis en place avant et pendant la procédure. Une dose de 60 mg d'aspirine est administrée à l'animal pendant les trois jours qui précèdent l'intervention afin de réduire le risque de thrombose. Au cours de la procédure, l'animal est

perfusé avec une solution de lidocaïne, un anti-arythmique pour prévenir la survenue de fibrillations ventriculaires. La perfusion est mise en place une heure avant l'injection d'éthanol en plus de l'injection d'un bolus de 5 ml de lidocaïne par voie intraveineuse et de 7000 unités d'héparine pour prévenir la formation de caillots (en relais de l'aspirine).

La voie d'abord percutanée se fait par l'artère fémorale gauche pour permettre une approche aortique rétrograde. Un fil guide est amené au niveau de l'artère interventriculaire antérieure (IVA) moyenne, entre sa première et sa seconde branche diagonale, afin d'éviter de générer un infarctus dans le territoire du nœud auriculoventriculaire et ainsi réduire le risque de mortalité. Une fois positionné, un ballon d'angioplastie est mis en place en amont du site d'injection afin d'éviter un reflux et permettre aux processus de coagulation, de nécrose tissulaire et de piégeage de l'éthanol d'être effectifs. Un volume de 1 à 2 mL d'éthanol 100% est injecté progressivement en surveillant l'ECG. Si un trouble du rythme est détecté, l'injection d'éthanol est interrompue. Une solution physiologique est injectée deux minutes après la fin de l'injection d'éthanol afin d'éliminer les traces d'éthanol résiduelles avant retrait du ballon. Un contrôle angiographique des coronaires est ensuite réalisé pour vérifier le caractère effectif de l'occlusion. Une échographie de contrôle est également réalisée afin de déterminer l'atteinte cardiaque et évaluer la FEVG. L'animal est ensuite réveillé et gardé sous contrôle ECG pendant une durée d'une heure. Les soins post-opératoires sont pratiqués et un suivi de la douleur est effectué via une grille d'évaluation de la douleur construite par un vétérinaire clinique nous accompagnant sur le projet.

Dans le but de favoriser le développement de l'IC, une quantité de dix grammes de sel est ajoutée à la ration journalière en nourriture afin d'augmenter la rétention hydrique et ainsi augmenter la précharge. L'atteinte cardiaque induite est irréversible et la durée de vie post-infarctus variable. La durée d'observation sur chacun des animaux est limitée par l'apparition d'une insuffisance cardiaque sévère et la détection des points limites définis comme suit : prostration et mobilité réduite pour une durée supérieure à 48 h ; perte d'appétit ou arrêt total de toute alimentation supérieure à 48h ; perte de poids de plus de 20% par rapport au poids initial ; signes cliniques de dyspnée au repos associée à une baisse d'activité constatés par un vétérinaire. Le protocole de suivi post-induction permet d'évaluer l'atteinte cardiaque et son évolution au cours du temps. Les résultats obtenus par des examens de référence permettent de valider de manière objective la présence d'une insuffisance cardiaque et d'une décompensation. Ce protocole inclut des suivis échographiques cardiaques à J0, J+7 jours puis tous les mois dans le but d'évaluer la FEVG et la fonction mécanique cardiaque. Un dosage des BNP et un examen ECG sont pratiqués à la même fréquence que les échographies. Le suivi ECG sert à détecter d'éventuels troubles du rythme mettant en lumière un défaut de la conduction électrique cardiaque. Le dosage des BNP plasmatiques quant à lui est un indicateur de la présence d'une IC congestive significative [122]. Une augmentation de la concentration des BNP d'un facteur deux est attendue pour valider l'atteinte d'une décompensation [130]. Ce protocole de suivi est adapté en fonction de l'état clinique de l'animal et de l'évolution de la pathologie.

#### 4.4.4 Résultats

Sur les années 2018 et 2019, vingt cochons répartis en trois séries ont subi le protocole d'insuffisance cardiaque chronique. Le taux de mortalité observé est resté constant à 50%, soit deux fois plus que la mortalité espérée. Malgré l'adaptation du traitement médicamenteux, plus de 50% des animaux ont présenté une fibrillation ventriculaire pendant la procédure ou en post-procédure immédiate. Le déchocage à 360 joules n'a été efficace que sur une faible proportion. On constate que la survenue de la fibrillation ventriculaire est d'autant plus importante que la zone d'infarctus est étendue. Une survie plus importante pourrait alors être obtenue au détriment de la taille et de la sévérité de l'infarctus. Cette solution n'est cependant pas retenue, car l'objectif recherché est un infarctus massif pouvant mener les animaux jusqu'à la décompensation.

La zone d'injection de l'éthanol est adaptée à la morphologie coronarienne de chaque animal en fonc-

tion du territoire irriguée par l'IVA. L'échographie réalisée en post-procédure immédiate montre pour tous les sujets survivants une hypokinésie ou une akinésie d'une partie du territoire ventriculaire gauche ainsi qu'une FEVG diminuée entre 40% et 50% (contre une FEVG initiale estimée entre 65% et 70% [ref]). L'infarctus généré par l'alcoolisation est un infarctus transmural sur l'ensemble des cochons. Dans certains cas, une diminution de la FEVG est observée au cours du temps, attestant d'un développement de l'atteinte cardiaque. A cinq mois post-procédure, tous les animaux présentent une FEVG inférieure ou égale à 45% dont deux à 35%, valeur minimale obtenue. Les contrôles échographiques réguliers mettent en évidence une tachycardie supraventriculaire intermittente chez 50% des animaux ainsi qu'une dilatation de l'apex chez 30%.

Le suivi sur un an n'a mis en évidence aucun signe clinique d'insuffisance cardiaque congestive sur l'ensemble des animaux. Le dosage des BNP est en cours sur les animaux de la dernière série. Le dosage des séries précédentes n'a pas été réalisé car les contrôles échographiques ne mettaient en évidence aucun indice du développement d'une IC.

Très peu de données ont été récupérées par le dispositif intra-gastrique sur les cochons insuffisants cardiaques du fait d'un arrêt prématuré des acquisitions, avant même la réalisation du protocole d'IC. En juillet 2020, un avenant à la saisine (n°2018082713145687) a été déposé autorisant ainsi une implantation du dispositif post-protocole IC. Trois animaux présentant tous des fractions d'éjection réduites ont ainsi été implantés neuf mois après induction de l'IC. Pour permettre un suivi de longue durée, nous avons adapté la version tout intégré du prototype version 4. Nous avons fait à partir de cette version, une version filaire pouvant embarquer deux piles AA, tout en conservant la géométrie et les matériaux de la capsule gastrique. Deux animaux ont été suivis sur une durée de 10 jours avant d'être inclus sur le protocole d'insuffisance cardiaque aiguë que nous détaillerons juste après. Le troisième animal est toujours implanté et des enregistrements sont toujours effectués à raisons de cinq enregistrements par nuit. Une analyse approfondie des données récupérées sur cet animal sera faite au chapitre 5.

#### 4.4.5 Conclusion intermédiaire

Le protocole d'IC chronique par injection intra-coronarienne d'éthanol a bien abouti à des infarctus massifs provoquant une diminution significative de la fraction d'éjection gauche comme espéré, mais n'a pas permis d'atteindre une décompensation spontanée. Aucun signe clinique d'IC n'a été observé sur un an de suivi. On en conclut donc que le protocole d'IC développé au cours de cette thèse n'aboutit pas à une IC chronique congestive. Les fractions d'éjection, bien que diminuées, restent trop importantes pour parler d'une atteinte cardiaque sévère. Les plus faibles fractions d'éjections obtenues après application du modèle d'infarctus étaient d'environ 35%. Cette valeur reste relativement élevée au regard des fractions d'éjections observées chez les patients qui décompensent (en-dessous de 35%). L'enjeu est donc de réaliser des infarctus plus massifs pour diminuer la fraction d'éjection en-deça du seuil des 35%, tout en diminuant la mortalité. Un protocole de réanimation doit donc être investigué pour améliorer la survie des animaux dans la phase aiguë.

La faible quantité de données acquises par le dispositif gastrique ne permet pas d'effectuer une analyse statistique des modifications entre animaux sains et animaux pathologiques. D'autres enregistrements sur cochons pathologiques sont nécessaires pour permettre une analyse fiable de la fonction cardiaque et de conclure sur ce modèle. Malheureusement, le modèle d'insuffisance cardiaque chronique n'a pas pu être mené à son terme du fait de la crise sanitaire et de la fermeture des structures d'expérimentation animale.

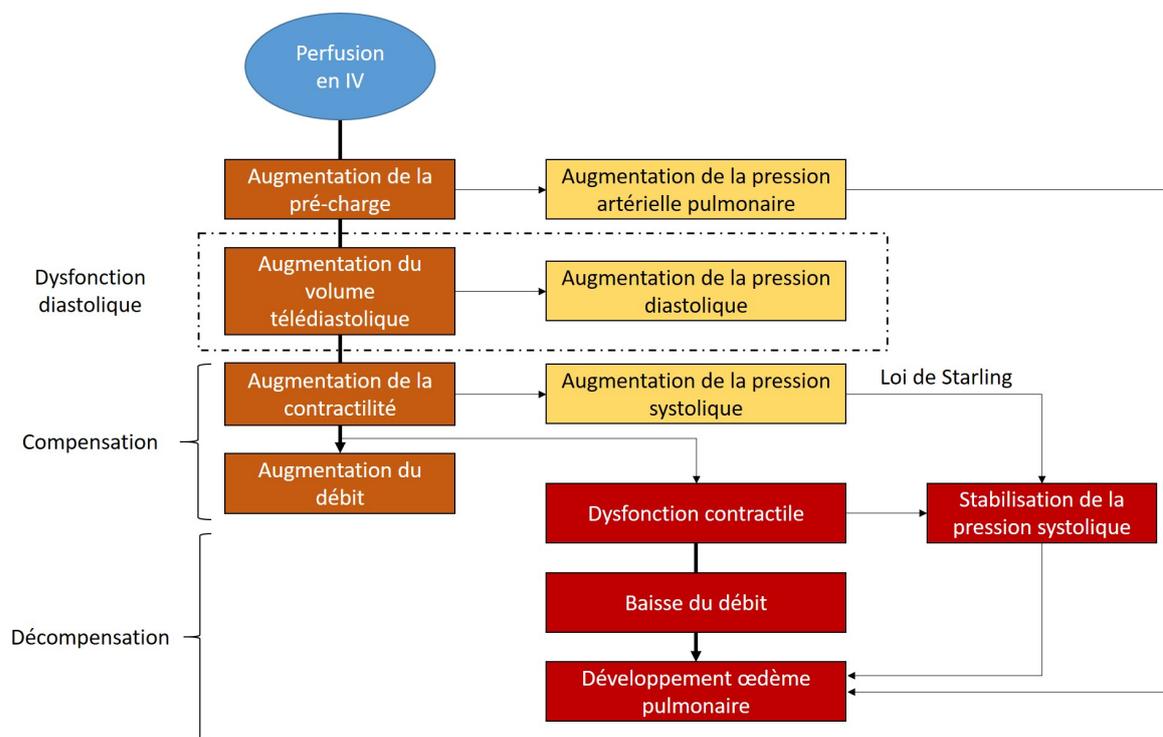


FIGURE 4.11 – Diagramme de séquence du protocole de surcharge volémique.

## 4.5 Modèle de défaillance cardiaque aiguë

### 4.5.1 Cahier des charges

Ce modèle a été développé en complément du modèle d'IC chronique suite au contexte de la crise sanitaire COVID19. En effet, les centres d'expérimentation ayant été fermés pendant de longs mois, il n'a pas été possible de réaliser une nouvelle série dans le protocole d'IC chronique. Nous avons donc développé un modèle pathologique aigu mimant les mécanismes d'une décompensation d'insuffisance cardiaque. Il a pour objectif d'établir de premières conclusions quant à la capacité du dispositif gastrique de suivre l'évolution du processus pathologique. Les valeurs des paramètres cardiaques acquis par le dispositif gastrique sont ainsi comparées à des mesures de références pour estimer la sensibilité et la spécificité du dispositif de mesures.

Afin d'induire des variations des paramètres hémodynamiques, nous avons choisi d'induire une surcharge volémique par perfusion intraveineuse de Ringer Lactate. Ce modèle de défaillance cardiaque aiguë se rapproche au mieux des mécanismes de décompensation cardiaque chez l'Homme selon le processus présenté en figure 4.11. La perfusion d'une grosse quantité de liquide en intraveineuse (IV) sur une courte période induit une augmentation de la volémie ainsi qu'une augmentation des pressions de remplissage conduisant ainsi à une dysfonction diastolique. Cette dysfonction est dans un premier temps compensée par l'augmentation de la contractilité du myocarde. L'augmentation de la contractilité induit une augmentation de la pression systolique et une augmentation du débit cardiaque. Cependant, comme décrit par la loi de Frank-Starling, la contractilité qui est définie par l'étirement des fibres musculaires est limitée par la longueur de ces fibres. Lorsque la limite de contractilité est atteinte, la pression systolique ne va plus augmenter malgré une augmentation de la pré-charge. Le ventricule n'est alors plus en capacité de maintenir le débit, les pressions périphériques et pulmonaires (PAP) augmentent conduisant à une congestion et à des œdèmes pulmonaire et périphérique. Cette procédure est réalisée en expérimentation terminale sous la supervision d'un anesthésiste vétérinaire en charge du suivi des constantes vitales afin de garantir une procédure maîtrisée.

### 4.5.2 Protocole expérimental

Le protocole de surcharge volémique est établi sur la base des travaux décrits par Borlaug et al [43]. La première étape consiste en la préparation de l'animal. La veine jugulaire et les veines fémorales sont cathétérisées pour permettre la perfusion de la solution de Ringer Lactate. Une sonde Swan-Ganz de 7,5 F est insérée dans l'artère pulmonaire à partir de la veine jugulaire externe droite pour la mesure de la pression et du débit par thermodilution (technique du bolus). Cette sonde est reliée à un moniteur de surveillance et les mesures de débit sont réalisées de manière intermittente. En effet, la technique de thermodilution qui nécessite l'injection d'un embole de sérum froid à chaque mesure, ne permet pas un suivi continu du débit cardiaque. Les valeurs de débit correspondent à la moyenne de trois mesures successives. La carotide droite est également cathétérisée pour permettre la mise en place d'une sonde Millar (SPR500 ; 5 F) dans le ventricule gauche donnant accès à la pression intra-ventriculaire gauche et à la contractilité  $dP/dt$ . La sonde Millar est reliée à un PowerLab (ADInstruments) permettant l'affichage de la courbe de pression en temps réel sur un ordinateur via le logiciel LabChart. Un ECG externe à une dérivation (équivalent D2) est également enregistré de façon synchrone à la pression via le PowerLab®. Ces mesures permettent le suivi hémodynamique en temps réel de l'animal pour maîtriser la surcharge et adapter les débits de perfusion. Un stéthoscope numérique est positionné au niveau de la zone où le choc précordial est ressenti (palpation) de la façon la plus intense, dans le premier tiers ventral du thorax, entre la deuxième et la quatrième côte. Le signal phonocardiographique recueilli à l'aide du logiciel Littmann® StethAssist™ sert de référence pour l'analyse des sons cardiaques.

Une fois la préparation achevée, une solution de Ringer Lactate est perfusée à un débit de 0,10 à 0,17 L/min, soit un volume maximale de 2,5 L sur une période de 15 minutes. Des enregistrements à partir du dispositif gastrique sont effectués tout au long de la procédure pour suivre les modifications des marqueurs rythmiques et des sons cardiaques induites par la surcharge volémique. Les enregistrements réalisés avant la procédure sont utilisés comme signaux de références, l'animal étant son propre témoin.

### 4.5.3 Résultats

La procédure de défaillance cardiaque aiguë a été réalisée en juillet 2020 sur deux mini-porcs implantés d'un dispositif gastrique tout intégré filaire (adaptation de la version 4 du prototype) dix jours auparavant, toujours fonctionnels au moment de la réalisation de la procédure. Les deux animaux présentaient des fractions d'éjection diminuées à 45% et 40% respectivement suite à l'infarctus généré par le protocole d'IC réalisé dix mois avant.

Au cours de la procédure, le protocole est adapté car les paramètres hémodynamiques ne mettent pas en évidence l'atteinte d'une décompensation. Deux litres de Ringer Lactate sont perfusés en cinq minutes, soit un volume 2,5 fois plus important que ce que prévoyait le protocole. Cette séquence est répétée trois fois avec des temps d'attente de dix à vingt minutes entre deux perfusions sur chaque animal.

Avant le démarrage de la procédure, la pression artérielle pulmonaire, le débit cardiaque et les pressions intraventriculaires sont mesurés. Les modifications de ces paramètres au cours de la procédure permettent d'évaluer l'état hémodynamique de l'animal et d'adapter la surcharge. On constate sur le premier animal que la pression artérielle pulmonaire initiale est significativement plus haute que la normale (40 mmHg vs 25 mmHg), indiquant une hypertension pulmonaire [129, 83, 96]. La pression pulmonaire est normale chez le deuxième cochon. La valeur de débit est quant à elle similaire pour les deux animaux, à 1L/min.

L'évolution du débit cardiaque est présentée en figure 4.12. Le débit, mesuré toutes les cinq minutes à l'aide de la sonde Swan-Ganz montre une tendance croissante au cours de la procédure de surcharge sur les deux animaux. Lors des phases de remplissage, on observe une augmentation du débit cardiaque. Une légère diminution est observée entre deux périodes de remplissage, mais le débit ne redescend pas à la valeur initiale. On peut donc en déduire que le remplissage accroît la volémie mais que

l'animal compense par une augmentation de la filtration rénale et une redistribution liquidienne. Cela est confirmée lors de l'autopsie des animaux par l'observation d'une quantité importante de liquide dans la vessie. Une ascite est également présente, traduisant une diffusion dans le milieu interstitiel au cours du remplissage causée par l'augmentation des pressions artérielles et veineuses. L'évolution de la pression artérielle pulmonaire est quant à elle moins tranchée. En effet, sur le premier cochon, on observe une tendance croissante au fur et à mesure de la surcharge. Sur le deuxième cochon, la pression artérielle pulmonaire de départ est normale et reste relativement stable au cours de la procédure (<30 mmHg), malgré une augmentation ponctuelle lors des phases de remplissage.

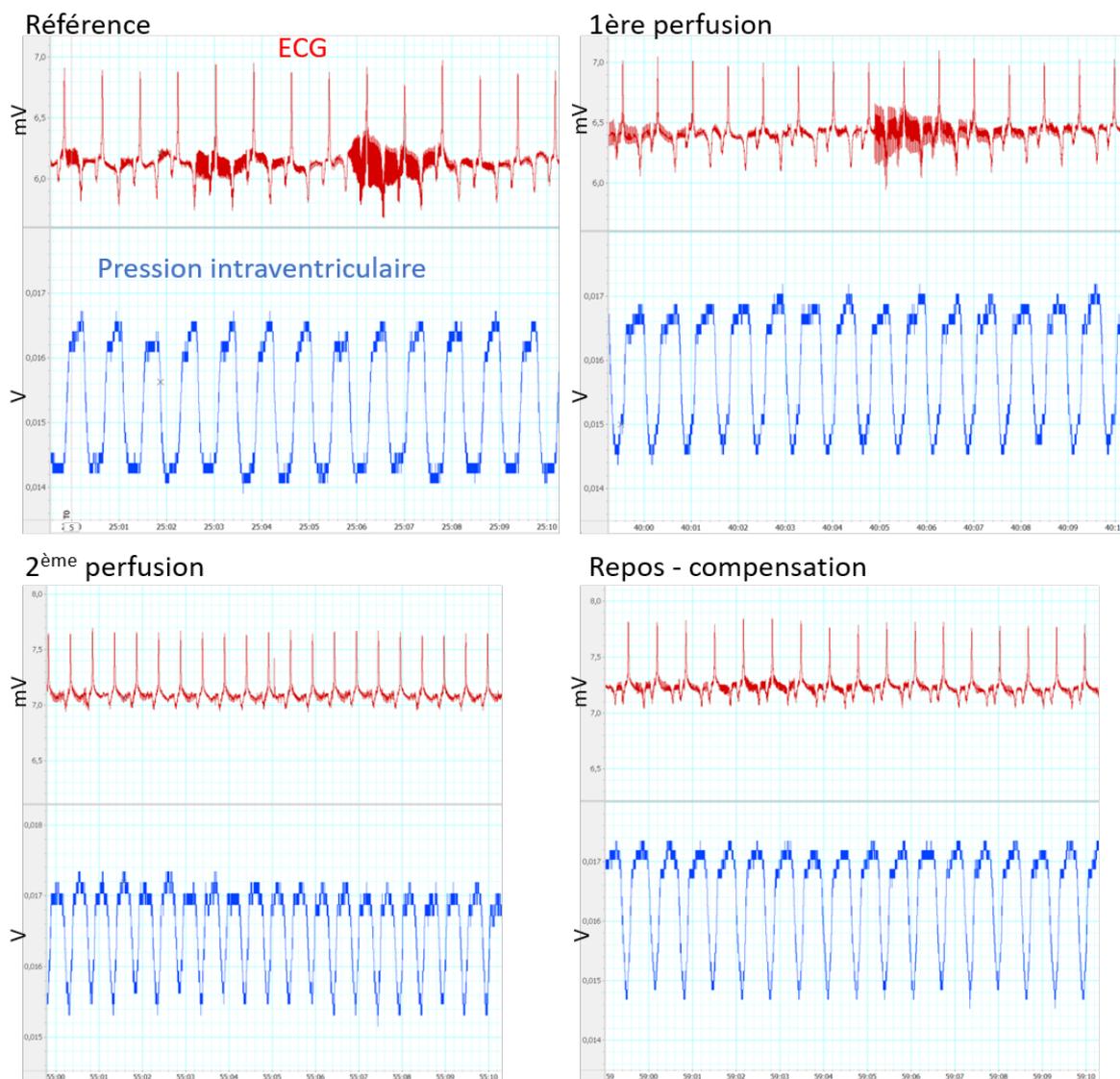


FIGURE 4.12 – Evolution de la pression intra-ventriculaire au cours de la surcharge volémique.

Le suivi des pressions intraventriculaires met en évidence une augmentation des pressions systolique et diastolique après les phases de remplissage. Elle s'accompagne d'une augmentation de la fréquence cardiaque. Comme pour le débit, on constate que la pression ne redescend pas à son état basal lors des phases de repos. On observe également que l'écart de pression entre la pression systolique et la pression diastolique n'est pas maintenue. L'élévation de la pression diastolique en réponse à la surcharge volémique est plus importante que celle de la pression systolique. Ceci indique que la limite de la loi de Frank-Starling est atteinte et que le cœur n'est plus en capacité de compenser l'augmentation de la pré-charge qui conduit à une défaillance systolique. Néanmoins, malgré un remplissage conséquent, les fonctions hémodynamiques des deux animaux sont globalement conservées. Le cœur s'adapte à la

surcharge par la mise en place de mécanismes compensateurs, tels que l'augmentation de la contractilité et de la fréquence cardiaque ainsi que l'augmentation de la filtration rénale et une redistribution liquidienne.

L'analyse des signaux acquis avec le dispositif gastrique en post-traitement ne permet pas de mettre en évidence une variation des sons cardiaques. La qualité des signaux recueillis n'est pas suffisante pour permettre une interprétation robuste des résultats. Cette faible qualité de signal est potentiellement dû à la présence du respirateur pendant les acquisitions générant de nombreux artefacts.

#### 4.5.4 Conclusion intermédiaire

Le protocole de défaillance cardiaque aiguë mis en œuvre est concluant. Toutefois, l'objectif recherché d'une décompensation n'est pas atteint. Une fois de plus, nous sommes confronté à la problématique du modèle animal choisi. Le porc Yucatan semble très robuste sur le plan hémodynamique rendant difficile l'atteinte d'une défaillance hémodynamique sévère. Une solution envisageable serait de ligaturer les artères rénales afin de minimiser la filtration et ainsi accroître la volémie jusqu'à ce que le cœur ne soit plus en capacité de répondre efficacement.

## 4.6 Modèle pathologique de choc endotoxémique

Dans le but de valider la mesure de bio-impédance de la paroi gastrique à partir du dispositif que nous développons, un protocole d'expérimentation in-vivo a été établi. L'objectif de ce protocole est d'induire des modifications du contenu liquidien de la paroi gastrique et de suivre l'évolution des mesures d'impédance de la muqueuse à l'aide de l'implant gastrique. Le protocole a été mené sur un animal dans un objectif de preuve de faisabilité technologique. Ce protocole ne valide en aucun cas l'utilisation de la mesure de bio-impédance dans le cadre des décompensations cardiaques. La suite du paragraphe décrit la procédure mise en œuvre ainsi que les résultats obtenus.

### 4.6.1 Cahier des charges

Pour cette première preuve de faisabilité, aucun développement spécifique d'un dispositif intégrant une puce d'impédancemétrie n'est réalisé pour limiter les coûts et le temps de développement. Les mesures d'impédance sont effectuées à partir de la même capsule gastrique que la version 2 du prototype (cf chapitre 3) pour valider une mesure à deux électrodes avec les mêmes contraintes géométriques (surface des électrodes, distance inter-électrodes). Aucune électronique n'est embarquée dans la capsule. Les deux électrodes de la capsule sont reliées à un analyseur d'impédance Hioki IM3570 externe comme illustré en figure 4.13. Cet appareil permet un balayage en fréquence du courant émis afin d'effectuer des mesures d'impédance à basses et hautes fréquences pour reproduire la courbe Cole Cole (voir section 3.2). Deux électrodes isolées sont ajoutées de part et d'autre de la capsule gastrique permettant des mesures à quatre électrodes. Ces mesures permettent de donner une indication sur l'impédance de contact des électrodes de la capsule gastrique et également de faire une analyse comparative des variations obtenues avec les deux configurations. Ces électrodes en forme de toile sont également reliées au système Hioki lors des mesures quatre électrodes (figure 4.13). Les mesures d'impédance sont réalisées en injectant un courant de  $400 \mu A$  sur une plage de fréquences allant de 5 kHz à 1 MHz [37, 152].

L'utilisation d'un appareil externe encombrant implique que les mesures ne peuvent être effectuées que sur l'animal anesthésié. Le protocole choisi doit donc permettre d'induire des modifications liquidiennes de la paroi gastrique en quelques heures.

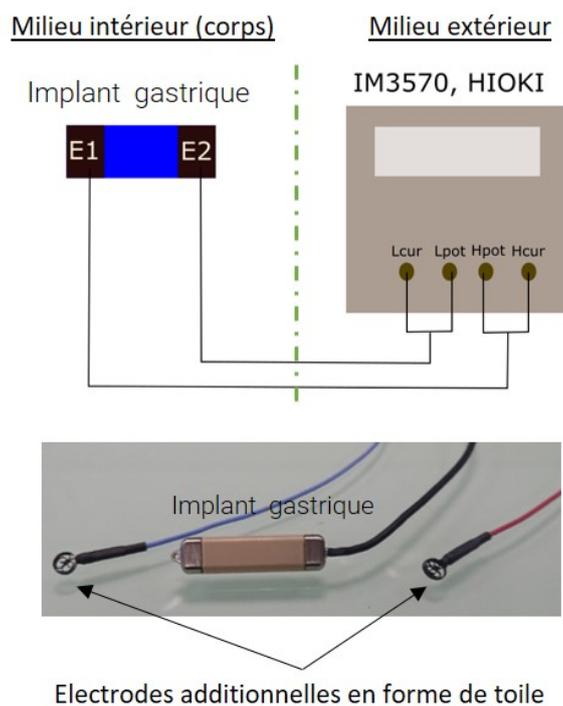


FIGURE 4.13 – Système de mesure de bioimpédance à deux ou quatre électrodes.

#### 4.6.2 Protocole expérimental

L'augmentation du contenu liquidien des tissus gastriques est obtenue par la réalisation d'un choc endotoxémique. Le choc endotoxémique correspond à la chute de la pression artérielle causée par la présence d'endotoxines ou lipopolysaccharides (LPS) dans le sang. La chute de la pression est provoquée par la fuite liquidienne vers le compartiment extra-cellulaire donnant naissance à des œdèmes tissulaires.

La liaison des LPS à des récepteurs impliqués dans la réponse immunitaire (récepteurs TLR4) déclenche une cascade immunitaire excessive par la libération de médiateurs inflammatoires dans le sang. La libération massive de ces médiateurs entraîne une vasodilatation des capillaires et une augmentation de la perméabilité vasculaire. Cela conduit à une fuite liquidienne des capillaires vers le compartiment extra-vasculaire responsable de l'apparition d'œdèmes interstitiels. La diminution du volume circulant, ou hypotension artérielle, provoque une diminution du débit cardiaque par la baisse du retour veineux et se traduit par une défaillance circulatoire aiguë autrement appelé choc septique. Pour compenser l'hypotension artérielle et maintenir le débit cardiaque afin de continuer à alimenter les organes en oxygène, il est nécessaire de maintenir la volémie par perfusion d'une solution physiologique.

Le protocole expérimental de suivi de la bio-impédance au cours d'un choc endotoxémique comporte deux procédures détaillées en figure 4.14.

La première procédure consiste en l'implantation de la capsule gastrique et des deux électrodes isolées dans la sous-muqueuse gastrique selon la procédure décrite en partie 4.2.2. Les câbles de connexion à l'analyseur d'impédance sont externalisés au niveau du flanc gauche et sont maintenus dans un bandage. Une fois le dispositif implanté, l'animal est réveillé et stabulé pendant une période de deux semaines. Le choc endotoxémique n'est pas effectué immédiatement après l'implantation car le geste chirurgical génère un œdème tissulaire local pouvant perturber les valeurs de bioimpédance. La période de deux semaines entre l'implantation et le choc endotoxémique permet donc la résorption de

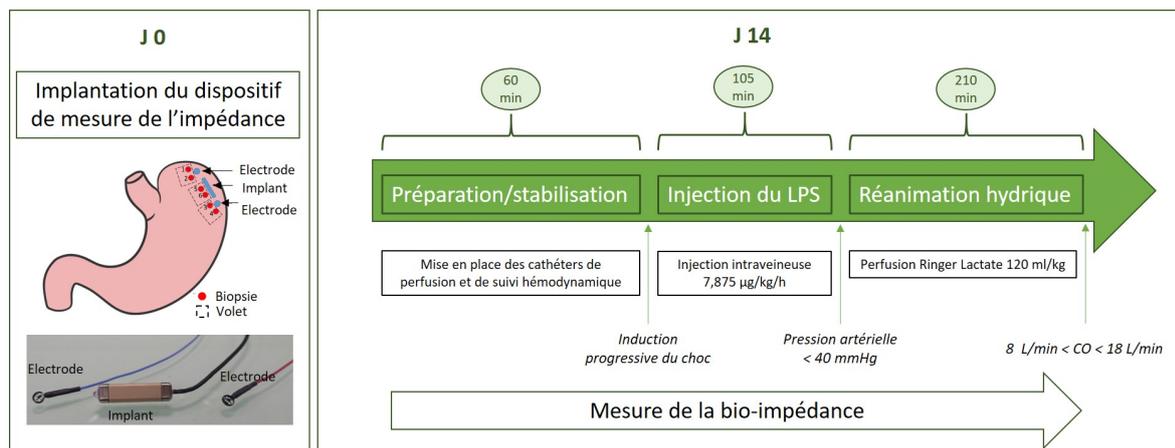


FIGURE 4.14 – Protocole expérimental d'évaluation de la bio-impédance.

cet œdème chirurgical et la complétion du processus de cicatrisation. Ainsi les variations d'impédance observées au cours du choc endotoxémique sont induites exclusivement par le développement de l'œdème.

Le protocole de choc endotoxémique expérimental chez le porc est dérivé de celui décrit par Hatib et coll. [84]. Comme schématisé sur la figure 4.14, le choc endotoxémique s'effectue en trois phases : une phase de préparation/stabilisation de l'animal, une phase d'induction du choc endotoxémique, et une phase de réanimation hydrique (remplissage).

La procédure démarre par la préparation de l'animal. La pression artérielle moyenne (PAM) et la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPM) sont suivies tout au long de la procédure par la mise en place d'un capteur TruWave (P260, Edwards) connecté à un cathéter liquidien inséré dans la carotide gauche, et d'une sonde Swan-Ganz dans l'artère pulmonaire. Le suivi de ces paramètres permet d'avoir des repères hémodynamiques pendant le choc permettant de juger de son développement. Un troisième cathéter est placé dans la veine jugulaire gauche pour assurer l'injection des solutions de LPS et du sérum physiologique. Le choc endotoxémique est induit progressivement par injection dans la circulation veineuse de solutions de LPS à différentes concentrations pour une quantité totale de LPS injectée de  $7,875 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . Les solutions sont injectées par paliers de 30 minutes en augmentant la dose, comme présenté en tableau 4.2 pour un animal de 35 kg. Il est en effet important de ne pas engendrer une défaillance hémodynamique trop rapide dans le but de pouvoir suivre le développement de l'œdème sur une période de quelques heures. Lorsque la pression artérielle moyenne diminue à 40 mmHg (valeur de référence attendue après une période d'environ 105 min), la phase de réanimation débute. L'animal est alors perfusé avec 120 ml/kg de solution Ringer Lactate à débit constant sur une période de 210 minutes. A la fin de cette procédure, l'animal est euthanasié par injection intra-veineuse de doléthal et une autopsie est réalisée. L'estomac est prélevé et trois volets (2-3 cm) sont découpés à proximité des deux électrodes et à proximité de l'implant comme représenté en figure 4.14. Pour confirmer la présence d'un œdème dans les tissus gastriques, deux biopsies ( $\emptyset = 8 \text{ mm}$ ) transmursales sont réalisées dans chaque volet, épongées rapidement entre 8 épaisseurs de papier absorbant. Chaque biopsie est pesée immédiatement après prélèvement (poids frais) puis après 24h de déshydratation dans une étuve sèche à  $100^\circ\text{C}$  (poids sec) pour la détermination du rapport poids sec/poids frais.

### 4.6.3 Résultats

#### Observations cliniques

L'expérimentation a été réalisée sur un mini-porc Yucatan de 35 kg au mois de mai 2019. Les résultats ont été publiés lors de la conférence EMBC IEEE de juillet 2020 [65].

Le suivi de la PAM et de la PAPM est présenté en figure 4.15 ci-après. Comme on peut le voir sur cette

Solutions LPS	Dose ( $\mu g/kg$ )	Débit (ml/h)
A	0,125	20
B	0,250	20
C	2,500	20
D	5,000	20

TABLE 4.2 – Protocole d’injection des solutions LPS 10 ml pour un animal de 35 kg.

figure, lors de la phase d’injection de LPS, la pression pulmonaire moyenne augmente progressivement de 14 mmHg à 20 mmHg. La pression artérielle moyenne quant à elle diminue de 84 mmHg à 78 mmHg suite à l’injection de la solution A. Puis on observe une augmentation de la PAM au-delà de sa valeur initiale avant une nouvelle chute de 28%. Cette diminution significative de la PAM indique la mise en place d’une défaillance hémodynamique. Cependant, à la fin de l’injection de la solution D de LPS, la valeur de PAM définie dans le protocole n’est pas atteinte, 66 mmHg contre 40 mmHg attendu. L’animal ne présente pas une hypotension sévère. Une nouvelle solution D’ de LPS est injectée au même débit de 20 ml/h, sans effet significatif sur la PAM. Cela met en évidence une compensation de la défaillance hémodynamique induite par le choc endotoxémique. Une solution E’ est préparée à une dose de 10,000  $\mu g/kg$  et injectée à un débit deux fois plus élevé de 40 ml/h. Cette nouvelle injection réamorçait une diminution de la PAM après une élévation transitoire, mais ne permet pas d’atteindre la valeur de 40 mmHg définie dans le protocole.

La phase de remplissage est tout de même amorcée et un volume total de 6,5 L de Ringer Lactate est perfusé en 120 minutes. Une hypotension artérielle est observée 150 minutes après le début de la procédure suite à une décroissance de 20% de la PAM (de 59 mmHg à 48 mmHg) tandis que la PAM augmente de 50% (de 20 mmHg à 30 mmHg). On constate alors que malgré l’augmentation de volémie induit par le remplissage massif, l’animal n’est plus en capacité de compenser la défaillance hémodynamique majeure.

A l’autopsie, de grandes quantités d’exsudat hémorragique sont observées dans la cavité abdominale. Une décoloration d’une partie du duodénum indique un œdème viscéral. On observe également des atteintes hépatiques, attestant d’une défaillance vasculaire majeure avec des troubles de la microcirculation. L’observation des poumons met en évidence une coloration de la partie inférieure des lobes pulmonaires, mais sans signe d’œdème macroscopique. Cela s’explique par le caractère aigu du protocole réalisé sur une courte durée, ne permettant pas la mise en place des mécanismes chroniques. Le cœur est quant à lui d’aspect normal.

Les biopsies gastriques prélevées post-mortem après le choc endotoxémique sont comparés à des échantillons prélevés sur un animal sain de poids équivalent. Les rapports poids sec/poids frais sont calculés pour chacun des échantillons. La comparaison du rapport moyen entre les échantillons post choc-endotoxémique et les échantillons sains montrent une augmentation de 8% du contenu en eau des tissus gastriques après le choc endotoxémique ( $0,212 \pm 0,007$  vs  $0,230 \pm 0,016$ ). Les observations directes et les analyses du contenu en eau des tissus gastriques confirment la présence d’un œdème gastrique sans atteinte visible des poumons et du cœur.

### Evolution de l’impédance gastrique

Des mesures d’impédance ont été réalisées lors de l’implantation du dispositif et pendant toute la durée du protocole de choc endotoxémique, de la préparation de l’animal à la phase de réanimation. La figure 4.16 présente les valeurs de résistance et de réactance pour chaque fréquence (modèle Cole-Cole) obtenues immédiatement après implantation du dispositif gastrique et 15 jours après implantation

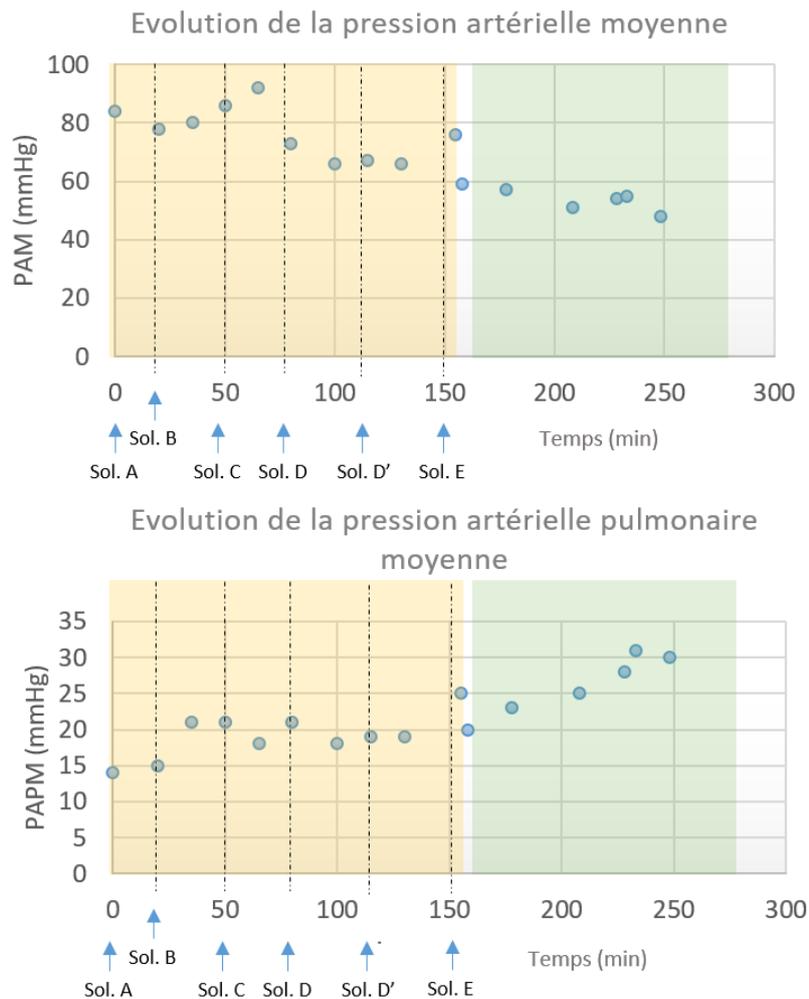


FIGURE 4.15 – Evolution des pressions artérielles moyenne et pulmonaire au cours du choc endotoxémique. En jaune, période d’injection du LPS. En vert, phase de réanimation hydrique.

pour les configurations deux et quatre électrodes.

Les valeurs de résistance et de réactance sont calculées à partir des valeurs du module d’impédance et de phase ( $\phi$ ) retournées par l’analyseur selon les équations suivantes :

$$R = |Z| \cos(\phi)$$

$$X = |Z| \sin(\phi)$$

avec R la valeur de résistance (partie réelle) et X la valeur de réactance (partie imaginaire).

On observe tout d’abord que les valeurs de résistance et de réactance des mesures deux électrodes sont plus élevées que les valeurs des mesures quatre électrodes. Ceci s’explique par l’ajout de l’impédance de contact des électrodes dans la méthode à deux électrodes. Cette impédance de contact est estimée à partir de la différence des valeurs à deux et à quatre électrodes. Après implantation du dispositif de mesure, l’impédance de contact est de l’ordre de  $120\Omega$ .

A deux semaines post-implantation, les valeurs de résistance et de réactance sont modifiées. Dans le cas des mesures à quatre électrodes, on observe une diminution de la résistance et de la réactance

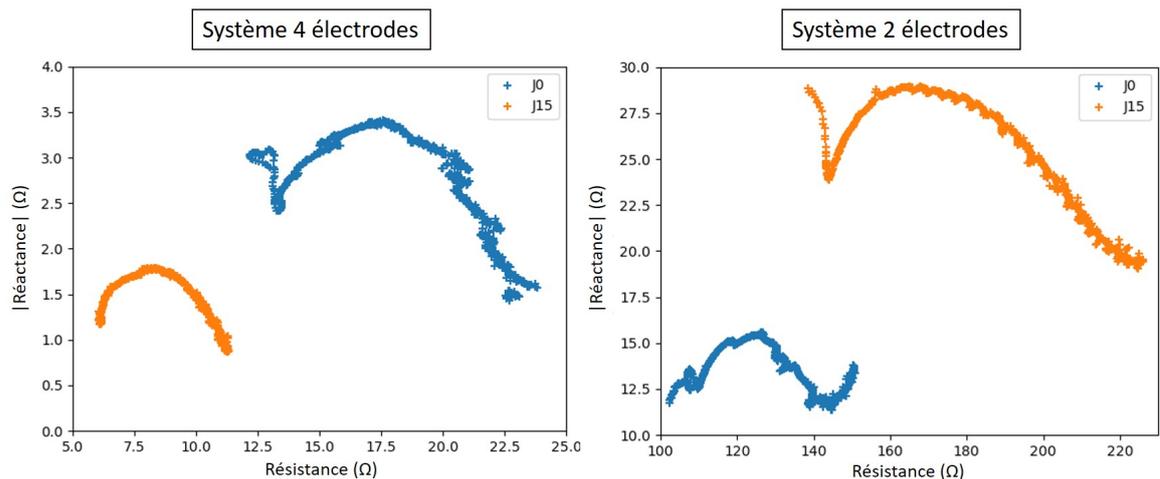


FIGURE 4.16 – Représentation de l'évolution de la courbe résistance/réactance à différentes fréquences en post-implantation immédiate (courbes bleues) et 15 jours après implantation (courbes oranges). A gauche : mesures de l'impédance gastrique avec 4 électrodes. A droite : mesures de l'impédance gastrique avec 2 électrodes.

d'un facteur deux. Au contraire, pour les mesures à deux électrodes, les valeurs de résistance et de réactance ont augmenté d'un facteur 1,5. Bien que l'animal soit à jeûn au moment de la manipulation, les conditions hydriques peuvent être différentes au moment des séries de mesure. Il est donc difficile de statuer sur la diminution de l'impédance pour le système à quatre électrodes et de le corrélérer à des modifications tissulaires liées à l'implantation du système de mesure. Cependant, l'augmentation de l'impédance dans le cadre des mesures à deux électrodes indique une augmentation de l'impédance de contact, de 120 ohm à 200 ohm. Cette augmentation s'explique par l'apparition d'un tissu fibreux lié à la cicatrisation autour du dispositif et des électrodes. Le tissu fibreux est produit pendant la phase de cicatrisation suite à la mise en place d'une réaction inflammatoire. Ce tissu, composé principalement de collagène a une résistivité plus importante que le tissu normal [80]. On peut donc conclure que le processus de cicatrisation impacte la mesure d'impédance par l'augmentation de l'impédance de contact. Cette hypothèse est confirmée par les analyses anatomopathologiques citées précédemment qui indiquent la présence, en faible quantité, de tissu fibreux. Ce résultat doit être intégré dans la réflexion sur la stratégie de mesure post-implantation. Une durée minimale d'une à deux semaines sera peut-être nécessaire avant d'effectuer les premières mesures d'impédance qui serviront de mesures de référence.

La figure 4.17 présente l'évolution de la courbe Cole-Cole au cours de la procédure de choc endotoxémique, de la préparation à la fin de la phase de réanimation pour les mesures à quatre et deux électrodes.

Sur la figure de gauche, on observe une faible mais nette différence entre les mesures de départ, réalisées au cours de la préparation de l'animal, et les mesures réalisées pendant l'injection de LPS. Les valeurs de résistance pour des fréquences faibles sont environ 4% inférieures lors de la phase de perfusion, pour une baisse de 12% des valeurs de réactance. La baisse est plus marquée entre la phase de perfusion et la phase de réanimation liquidienne. En effet, on observe une diminution de l'ordre de 30% de la résistance globale et de 45% de la réactance.

Les mesures à deux électrodes présentées sur la figure de droite montrent une diminution significative de la valeur de résistance dès la phase de perfusion, de l'ordre de 25%. Les valeurs de réactance, quant à elles, décroissent de seulement 8%. Lors de la phase de réanimation, une nouvelle diminution de l'ordre de 30% survient pour les valeurs de résistance et de réactance. Bien que les valeurs ne décroissent pas dans les mêmes proportions entre les phases de préparation et de perfusion pour les configurations à quatre et deux électrodes, on observe une tendance similaire à la baisse sur l'ensemble de la procé-

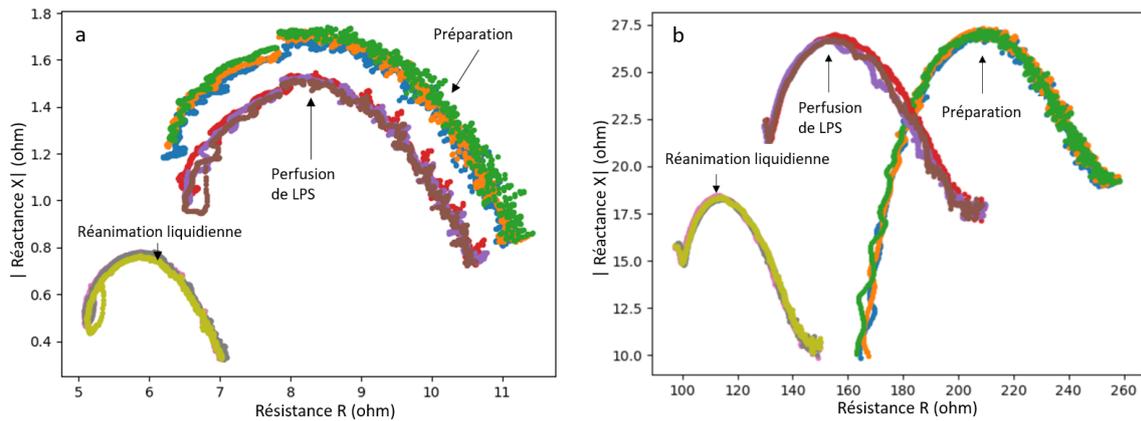


FIGURE 4.17 – Courbe Cole-Cole de l'évolution des valeurs de résistance et de réactance au cours du choc endotoxémique. a) Mesures à 4 électrodes ; b) Mesures à 2 électrodes.

de plus en plus dure comme illustré en figure 4.18. Cette variation des mesures de bioimpédance est cohérente avec les observations cliniques décrites précédemment confirmant la présence d'un œdème de la paroi gastrique.

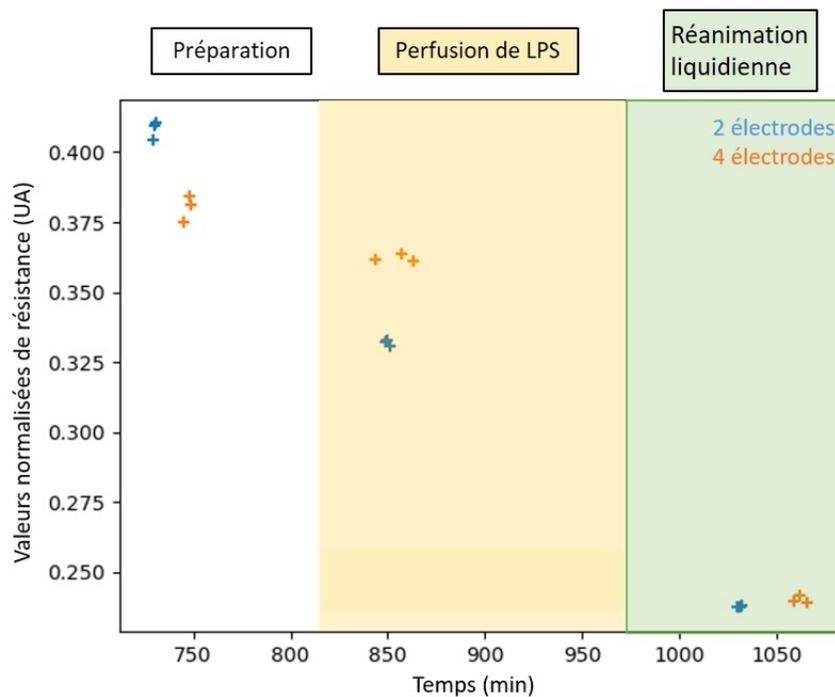


FIGURE 4.18 – Comparaison de l'évolution des valeurs de résistances au cours du temps pour les configurations à 2 et à 4 électrodes.

Une étude de la reproductibilité de la mesure est faite pour le système à deux électrodes. Pour cela, nous analysons les valeurs de résistance et de réactance à une fréquence de 5 kHz pour chaque phase du protocole illustré en figure 4.19. Les valeurs de résistance et de réactance ont chuté respectivement de 56 % (de 260 ohms à 145 ohms) et 55 % (de 19 ohms à 10 ohms), entre la phase de préparation et la fin de la phase de réanimation. La médiane des trois valeurs de résistance et de réactance mesurées pour chacune des phases de la procédure de choc endotoxémique, ainsi que les différences entre les valeurs extrêmes sont données en tableau 4.3 pour les trois phases de la procédure de choc endotoxémique. La variabilité maximale observée pour un ensemble de trois mesures est de 2,7 % pour

les valeurs de réactance et de 1,5% pour les valeurs de résistances. La variabilité observée est bien plus faible que le pourcentage de variation des valeurs d'impédance obtenu et est donc acceptable. Cependant, ce résultat reste à valider dans le contexte d'une variation de l'impédance gastrique lors d'une décompensation.

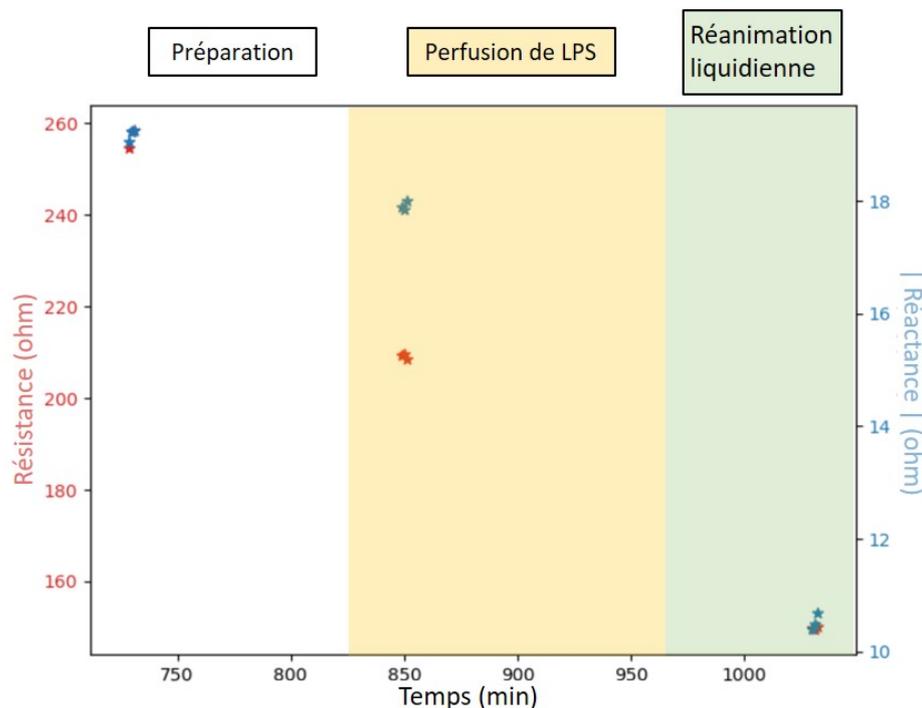


FIGURE 4.19 – Variations des valeurs de résistance (rouge) et de réactance (bleu) mesurées par la capsule gastrique pour une fréquence d'excitation de 5 kHz à chaque étape du protocole de choc endotoxémique.

Phase		Médiane (ohm)	Différence entre les valeurs extrêmes (ohm)	Variabilité (%)
Préparation	R	258,13	3,79	1,5
	X	-19,23	0,20	1,0
Injection de LPS	R	209,41	1,10	0,5
	X	-17,90	0,15	0,8
Réanimation	R	149,79	0,41	0,3
	X	-10,49	0,28	2,7

TABLE 4.3 – Variabilité des mesures d'impédance lors des différentes phase du protocole de choc endotoxémique. R : résistance ; X : réactance.

#### 4.6.4 Conclusion intermédiaire

En conclusion de cette partie, nous pouvons dire que le protocole de choc endotoxémique a bien conduit au développement d'un œdème abdominal massif, incluant un œdème de la paroi gastrique. Les mesures d'impédance réalisées à l'aide des deux électrodes du dispositif gastrique mettent en évidence une variation importante des valeurs de résistance liée à l'augmentation de fluide dans la matrice extracellulaire. Les variations des valeurs de réactance sont à ce jour encore mal comprises. Comme représenté en figure 4.20, l'hypothèse retenue est que lors de l'accumulation de fluide dans la matrice extracellulaire, les cellules sont dispersées dans la matrice. Le courant rencontre dès lors moins de cellules sur son trajet pouvant expliquer la diminution des valeurs de réactance. Les résultats obtenus ont été publiés lors de la conférence EMBC 2020 [65].

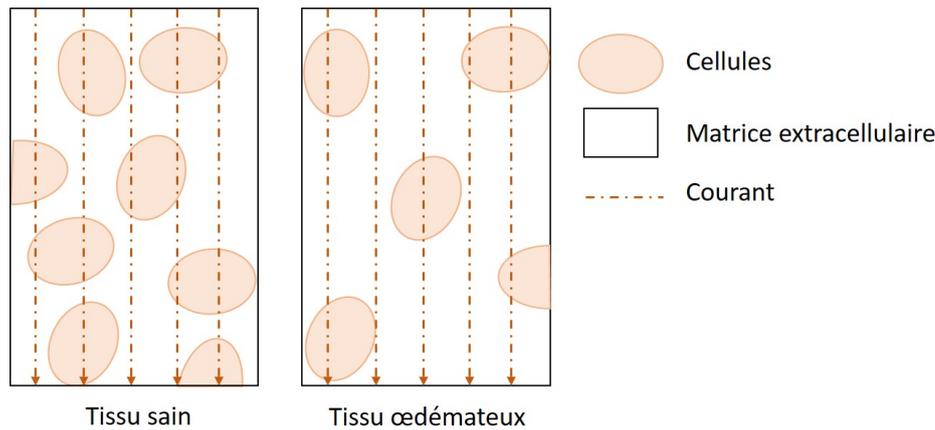


FIGURE 4.20 – Dispersion des cellules dans un tissu sain et dans un tissu œdémateux.

Cette preuve de faisabilité a validé l'intérêt d'une mesure de l'impédance de la paroi gastrique à l'aide de notre dispositif et a conduit au dépôt d'un brevet français en 2019 [44] en co-invention par le laboratoire TIMC et la société Sentinhealth. La version finale du dispositif gastrique inclut une puce permettant la mesure de bio-impédance. Cependant, l'intérêt de la mesure dans le cadre de la détection précoce des épisodes de décompensation ne pourra être évalué qu'au cours du premier essai clinique chez l'Homme. En effet, les modèles d'IC chroniques n'ayant pas abouti à des décompensations spontanées, nous ne pouvons valider ce paramètre sur le modèle animal.

## 4.7 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons présenté l'ensemble des modèles animaux mis en œuvre dans le cadre de cette thèse pour valider notre dispositif médical.

Neuf animaux sains ont été implantés par chirurgie avec un dispositif positionné dans la paroi de l'estomac. Le suivi de ces animaux sur plusieurs mois a confirmé la tenue du dispositif et son acceptation au long terme, sans signe de complication ou de lésion tissulaire. Des implantations par gastroendoscopie sont actuellement en cours pour confirmer les résultats obtenus par l'approche chirurgicale. Les évolutions successives des prototypes du dispositif gastriques ont permis d'améliorer la durée de vie du dispositif et de robustifier le système. Ces éléments ont amené à des acquisitions sur de plus longues périodes et à la construction d'une base de données de signaux ECG et accélérométriques conséquente de plus de 1000 acquisitions. Leur analyse a mis en évidence notre capacité à extraire à partir des signaux bruts les marqueurs rythmiques et les sons cardiaques. Cependant, une différence de qualité du signal inter et intra-individus a été observée. Une étude complète des signaux acquis sur l'animal est proposée dans le chapitre 5 pour valider la faisabilité du système dans le suivi longitudinal des marqueurs de la fonction cardiaque.

Des modèles pathologiques ont également été développés dans le but d'induire des variations des paramètres cibles dans un contexte mimant les mécanismes impliqués dans les épisodes de décompensation. Le modèle d'insuffisance cardiaque chronique par la réalisation d'un protocole ischémique par injection intracoronarienne d'éthanol nous a permis d'avoir des animaux dont la fraction d'éjection du ventricule gauche était diminuée de près de 40%. Cela n'a cependant pas été suffisant pour obtenir des décompensations spontanées, ni même des signes cliniques mettant en évidence la mise en place d'une insuffisance cardiaque. Les premières versions des dispositifs n'étant pas assez robustes pour durer plusieurs mois, très peu de signaux sur modèles pathologiques ont pu être enregistrés. En juillet 2020, un avenant au protocole nous a permis d'implanter trois animaux qui avaient déjà subi le protocole ischémique. Les résultats du suivi des sons cardiaques de plusieurs mois sur un des

animaux pathologiques sont présentés en chapitre 5. Le contexte de la crise sanitaire a stoppé les expérimentations animales sur la dernière année, nous empêchant de réaliser la dernière série sur le modèle d'insuffisance cardiaque chronique qui avait été planifiée pour cette thèse. Pour mener cette étude à son terme, il est indispensable d'implanter un dispositif gastrique en amont de la procédure ischémique afin d'obtenir des valeurs de références des paramètres cibles. Cela permettra ainsi d'étudier les variations sur un même sujet. Pour compléter notre étude malgré le contexte sanitaire, nous avons réussi à mettre en œuvre un modèle d'insuffisance cardiaque aiguë par surcharge volémique sur des animaux à fractions d'éjection réduite. Les mesures de pression ont mis en évidence une dysfonction diastolique importante au cours de la procédure ainsi qu'un dépassement des mécanismes adaptatifs. Cependant, les signaux enregistrés au cours de cette procédure par le dispositif gastrique n'ont pas permis d'objectiver la dysfonction diastolique observée à l'aide des mesures de référence du fait d'une faible qualité des signaux et du trop faible nombre de données disponibles.

Enfin, le modèle de choc endotoxémique a permis de valider la faisabilité de notre dispositif à suivre l'évolution d'un oedème de la paroi gastrique par bioimpédancemétrie. Ces premiers résultats ne valident toutefois pas l'hypothèse selon laquelle une congestion précoce de la paroi gastrique pourrait intervenir lors des épisodes de décompensation, ni la sensibilité de la mesure d'impédance pour détecter les potentielles modifications.

En conclusion, la méthodologie pré-clinique mise en œuvre durant cette thèse a permis de démontrer la faisabilité de l'acquisition de signaux électrophysiologiques, mécaniques cardiaques et impédancémétriques en conditions de vie chez l'animal depuis un site gastrique. Le modèle porcin présente un certain nombre de limitations d'un point de vue du signal mais également sur les mécanismes pathologiques que l'on a souhaité développer. En effet, nous avons constaté au cours de nos expérimentations que le mini-porc Yucatan présente une fonction cardiaque très robuste rendant difficile le développement d'une défaillance hémodynamique sévère menant à des décompensations spontanées. La validation du suivi de la décompensation cardiaque à l'aide d'un dispositif implanté dans la paroi de l'estomac ne pourra donc être faite que chez l'Homme.



## Chapitre 5

# Etude de faisabilité du suivi longitudinal des sons cardiaques

Ce dernier chapitre est consacré à l'exploitation des signaux ECG et accélérométriques acquis sur l'animal. L'objectif est de structurer une stratégie d'analyse des performances du dispositif intra-gastrique dans le contexte du suivi de la fonction cardiaque pour la prédiction des épisodes de décompensation. Rappelons ici que la cinétique de la décompensation est de 20 à 30 jours [41]. L'évolution des marqueurs cibles s'évaluent donc sur plusieurs jours, permettant un échantillonnage des acquisitions à la journée. Dans ce contexte, un suivi de la valeur instantanée (cycle à cycle) des marqueurs sur les 30 secondes d'acquisition n'est pas pertinent. Il est ainsi plus intéressant de s'appuyer sur une approche statistique par moyennage des cycles pour évaluer l'état hémodynamique global à une période donnée. Le suivi quotidien de valeurs moyennes permettra ainsi de détecter des tendances évolutives potentiellement indicatrices d'un début de décompensation. L'enjeu de cette analyse est donc d'estimer la qualité des signaux acquis et de déterminer s'il est possible de suivre quotidiennement l'évolution des marqueurs au cours du temps au travers d'une acquisition ECG et accélérométrique (ACC) de 30 secondes par jour.

Pour cela, il est avant tout nécessaire de déterminer comment extraire les signaux exploitables de l'ensemble des enregistrements pour répondre au mieux aux objectifs de suivi de la fonction cardiaque. En effet, un suivi efficace nécessite avant tout de pouvoir se fier aux informations remontées et de ce fait nécessite de discriminer les « bons » des « mauvais » enregistrements avant de pouvoir procéder à une quelconque analyse. Mais ici encore, une question se pose : comment qualifier un « bon » enregistrement ? Cette discrimination doit assurer une élimination des signaux pouvant fausser l'analyse et le suivi, tout en maximisant la sélection des motifs pouvant être exploités.

Le cahier des charges de qualification des performances du dispositif pour le suivi de la fonction cardiaque au cours du temps repose alors sur trois facteurs :

- l'élimination robuste des signaux non-exploitable pouvant fausser l'analyse des tendances,
- le nombre d'enregistrements conservés pour assurer au minimum un suivi journalier,
- la distribution des signaux non-exploitable au cours du temps.

Ce chapitre comprend cinq parties, comme représenté en figure 5.1. Afin de définir la méthode d'exploitation des signaux, nous avons procédé à une analyse des signaux ECG et SCG acquis en environnement gastrique chez l'animal. Cette analyse a porté sur les propriétés des signaux (quasi-périodicité, quasi-synchronisme) et sur une identification préliminaire des bruits parasites présents sur les signaux après un pré-traitement des données par filtrage. La seconde partie présente la méthode d'extraction et d'estimation des caractéristiques quantitatives des motifs SCG moyens à partir de la réalisation d'une moyenne cohérente. Ces caractéristiques ont vocation à décrire les propriétés des sons cardiaques mesurés, telles que leur durée ou leur amplitude, dans le but de qualifier la qualité du motif. Le choix

de ces caractéristiques repose sur une analyse conjointe d’aspects de traitements du signal et de physiologie. Puis nous nous intéresserons aux méthodes de classification des signaux SCG dans le but de discriminer les signaux exploitables définis comme de « bons » signaux, des signaux inexploitables ou « mauvais » signaux par deux approches : une approche qualitative à l’aide d’une analyse experte des signaux et une approche quantitative automatique. Les résultats obtenus par la classification seront discutés en quatrième et cinquième section pour deux groupes d’animaux : deux animaux sains et un animal pathologique ayant subi un infarctus du myocarde plusieurs mois en amont des acquisitions. Nous analyserons la pertinence physiologique de la sélection des signaux SCG et évaluerons les performances atteintes en termes de suivi de l’évolution des marqueurs ECG et des sons cardiaques.

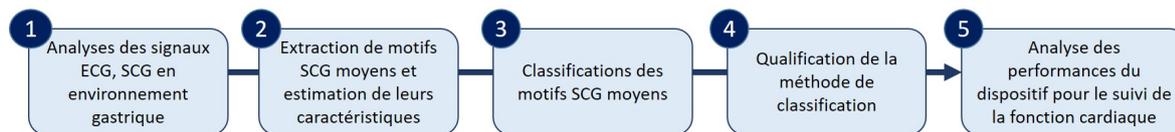


FIGURE 5.1 – Diagramme de construction du chapitre.

## 5.1 Propriétés et méthodes de pré-traitement des signaux ECG et SCG

### 5.1.1 Propriétés des signaux ECG et SCG

Les signaux ECG et SCG permettent une redondance et une complémentarité d’informations, l’un donnant des éléments sur la conduction du signal électrique dans le cœur, et l’autre des éléments mécaniques sur la contraction du cœur [28]. Ces signaux sont tous deux l’image d’un même évènement et ont deux particularités : le quasi-synchronisme entre ces deux signaux et leur quasi-périodicité.

Le quasi-synchronisme s’explique par le fait que le phénomène électrique précède la réponse mécanique induisant ainsi un décalage entre le pic R de l’ECG et la survenue du son S1. Ce quasi-synchronisme permet de positionner la survenue des évènements les uns par rapport aux autres. La détection du pic R sur l’ECG permet de définir une fenêtre d’apparition du S1. Inversement, la détection du S1 ou du S2 sur le signal SCG peut permettre de définir les fenêtres d’apparition du complexe QRS ou de l’onde T sur le signal ECG, comme illustré en figure 5.2. On retrouve dans la littérature [82, 111, 105] des délais et des durées moyennes définissant chacun des évènements. Typiquement, le délai moyen entre le pic R de l’ECG et le maximum du son S1 est estimé à 70 ms chez l’Homme [113].

Ces délais varient cependant d’un cycle cardiaque à l’autre de façon physiologique. En effet, la durée de chaque cycle est différente du fait de processus internes (contrôle du système nerveux autonome, respiration) ou de processus externes (peur, activité), définissant ainsi le caractère quasi-périodique des signaux ECG et SCG. C’est pourquoi l’on définit des fenêtres physiologiques dans lesquelles les évènements cardiaques apparaissent, tels que représentés sur la figure 5.2 pour les sons cardiaques.

La cinétique de décompensation s’établissant sur plusieurs jours, voir plusieurs semaines, une analyse cycle à cycle des signaux pour le suivi de l’amplitude des sons cardiaques n’est pas pertinente. Nous ne nous intéressons pas ici à la variabilité instantanée, mais à une variation de la moyenne journalière des amplitudes des sons. Nous pouvons ainsi nous baser sur une approche par moyennage cohérent des signaux dans l’optique de réduire le bruit aléatoire parasite.

### 5.1.2 Pré-traitement des signaux ECG et SCG par filtrage

Les signaux électriques et accélérométriques reçus de l’implant comportent des composantes fréquentielles de 0,5 Hz à 500 Hz pour le signal électrique et de 0 Hz à 2 kHz pour le signal accélérométrique.

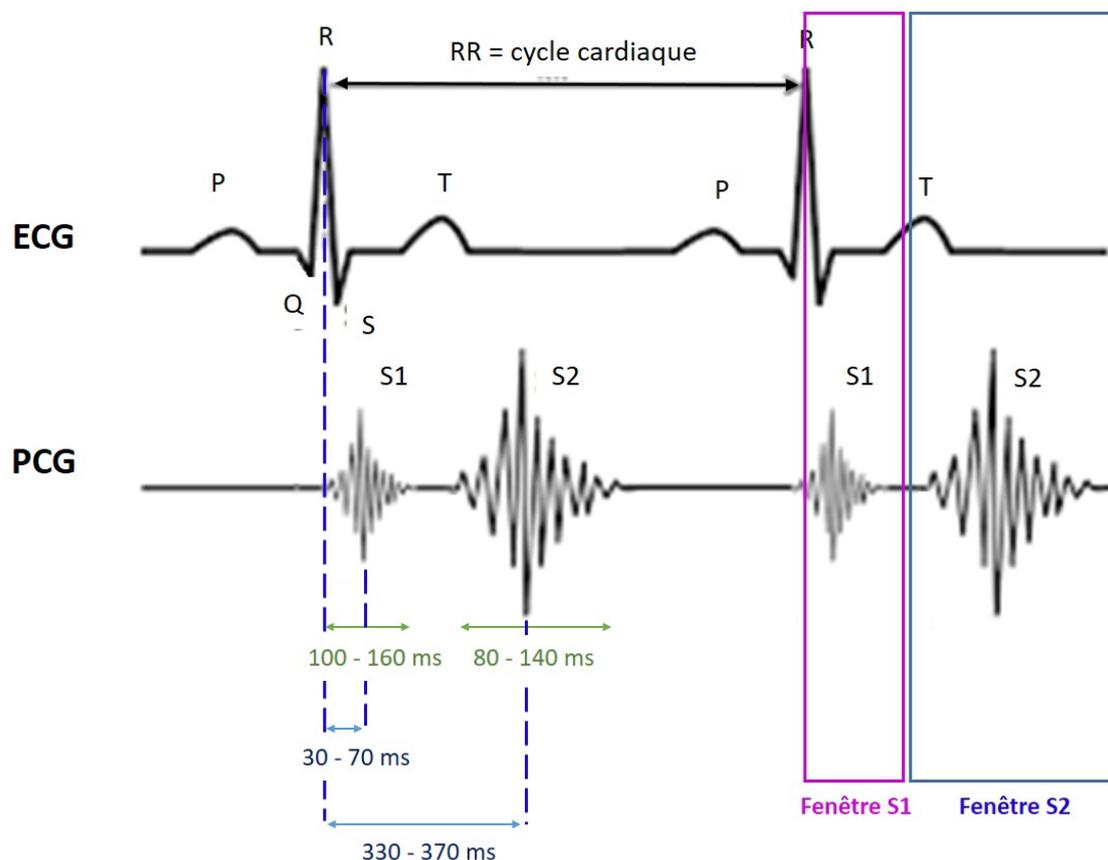


FIGURE 5.2 – Quasi-synchronisme des signaux ECG et SCG et fenêtres d'apparition des sons cardiaques S1, S2 par rapport au pic R.

L'ensemble de ces composantes fréquentielles n'est pas nécessaire à l'analyse des signaux ECG et SCG et peuvent masquer le signal d'intérêt. Dans le cadre de cette thèse, nous avons fait le choix de mettre en œuvre des procédés de pré-traitement conventionnels identifiés à partir de la littérature. Cette thèse n'a en effet pas vocation à développer des algorithmes avancés de débruitage amont des signaux mais de développer une méthode de qualification des performances du suivi de la fonction cardiaque, tout algorithme de pré-traitement confondu. Cette méthode pourra par la suite permettre l'évaluation des performances des différentes approches de traitement du signal pour optimiser le suivi.

### Pré-traitement de l'ECG gastrique

La bande utile du signal ECG est comprise entre 0,5 Hz et 100 Hz [123]. Cependant, cette bande de fréquences inclut également d'autres signaux d'origine électrique tels que les électromyogrammes, représentant l'activité électrique musculaire, et des artéfacts d'origines diverses : artéfacts d'origine respiratoire, artéfacts de mouvement, modification de la tension de polarisation des électrodes, etc. [52]. Ces bruits parasites peuvent rendre difficile la détection des complexes QRS du signal ECG, nécessaire à l'estimation de la FC.

Une analyse temporelle et fréquentielle effectuée sur une dizaine de signaux ECG gastriques acquis sur l'animal nous a permis de mettre en place un débruitage préliminaire par filtrage. La figure 5.3 illustre le périodogramme d'un signal ECG de 30 secondes avant filtrage (a) et après filtrage (b). Nous pouvons constater sur la figure 5.3.a la présence de composantes spectrales inférieures à 1 Hz de forte énergie. Ces composantes basses fréquences génèrent du bruit sur la ligne isoélectrique de l'ECG, pouvant ainsi masquer le signal d'intérêt et rendre son interprétation difficile. Afin d'éliminer ces bruits basses fréquences et stabiliser la ligne de base, nous avons appliqué un filtre passe-haut sur les signaux ECG gastriques. La figure 5.4 illustre les signaux temporels filtrés à différentes fréquences

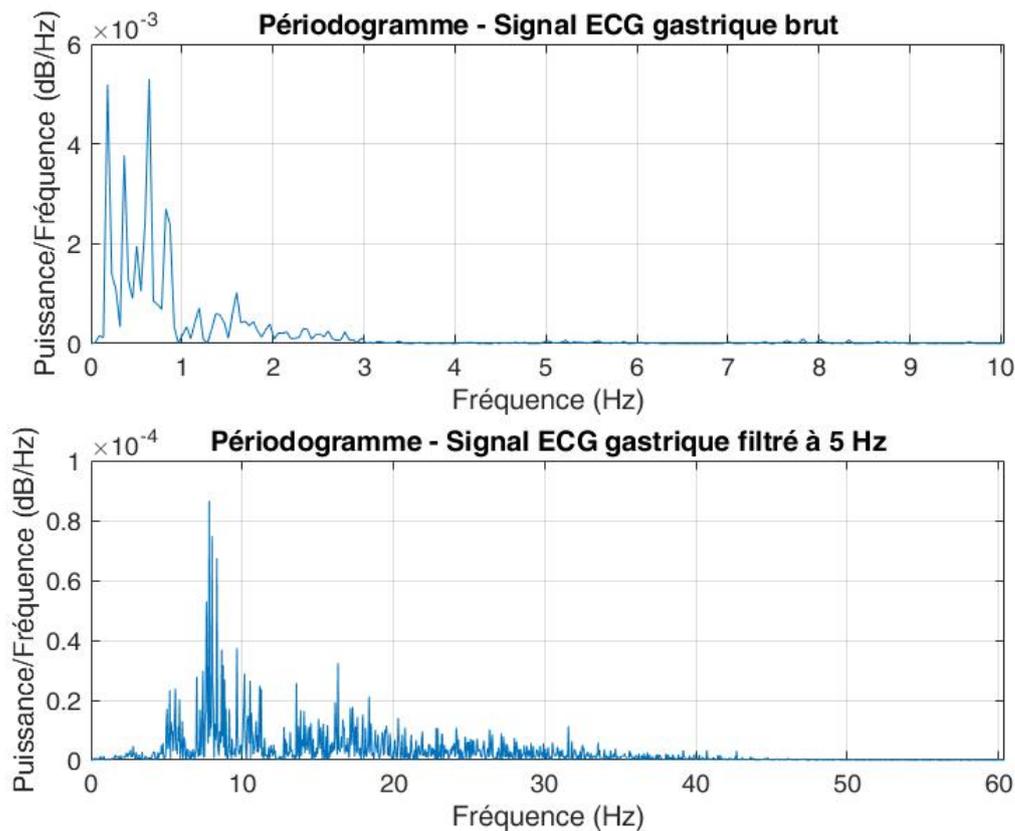


FIGURE 5.3 – Analyse fréquentiel d'un signal ECG gastrique. a) Périodogramme du signal brut. Présence de bruit sur la bande de fréquence inférieure à 1 Hz. ; b) Périodogramme du signal filtré à 5 Hz.

de coupures ( $f_c$ ) de 3 Hz, 5 Hz et 15 Hz. Dans cet exemple, on observe que la ligne isoélectrique se stabilise pour une fréquence de coupure du filtre passe-haut supérieure ou égale à 5 Hz. Au-delà d'une  $f_c$  de 10 Hz, les ondes P et T sont grandement atténuées et sont confondues avec le bruit à une fréquence de coupure de 15 Hz. Nous remarquons également sur le périodogramme après filtrage à 5 Hz (5.3.b) que le signal ECG gastrique ne comporte pas ou peu de composantes fréquentielles supérieures à 50 Hz. Ces fréquences semblent être atténuées par le milieu entre la source du signal et le capteur. Sur la base de ces informations, nous avons donc appliqué à l'ensemble de nos signaux ECG gastriques un pré-traitement par filtrage dans la bande 5 Hz - 60 Hz afin de conserver un maximum d'informations sur les ondes P et T. La fréquence de coupure du filtre passe-haut à 5 Hz ne permet cependant pas toujours de stabiliser la ligne isoélectrique mais semble être un bon compromis dans le cas de nos signaux ECG gastriques. D'autres méthodes plus avancées de redressement de la ligne de base pourront par la suite être mises en œuvre pour optimiser l'analyse morphologique des ECG. Dans le cadre de la détection des pics R de l'ECG, cette bande de fréquence est réduite afin de favoriser l'émergence des pics R. Comme nous pouvons le voir sur la figure 5.4, l'augmentation de la  $f_c$  du filtre permet d'augmenter le ratio entre le pic R de l'ECG et le reste du signal (considéré ici comme du bruit). On remarque cependant qu'au-delà d'une  $f_c$  de 15 Hz, la morphologie du complexe QRS est modifiée et le rapport signal sur bruit se dégrade. La fréquence de coupure du filtre passe-haut dans le cadre de la détection des pics R de l'ECG est donc fixée à 15 Hz.

### Pré-traitement du signal accélérométrique pour l'extraction des sons cardiaques

Comme nous l'avons vu au chapitre 3, les fréquences des sons cardiaques S1, S2, S3 sont principalement comprises entre 20 Hz et 150 Hz. Dans le cas des enregistrements gastriques, une analyse fréquentielle

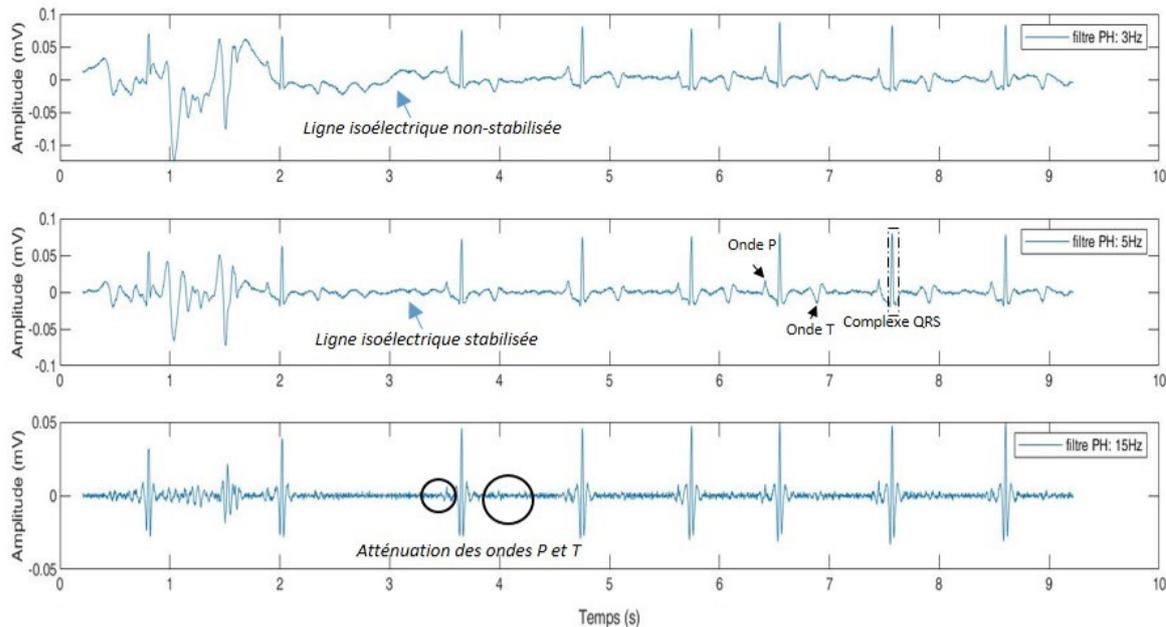


FIGURE 5.4 – Analyse de l’impact d’un filtre passe-haut sur l’optimisation du rapport signal sur bruit de l’ECG gastrique.

a permis de faire le même constat que dans le cas du signal ECG, soit que les fréquences au-delà de 60 Hz sont fortement atténuées par le milieu (voir figure 4.8, section 4.3.3). Sur cette base et sur la base des travaux effectués par Siejko et al. [137], nous avons ciblé une bande de fréquence de 20 Hz à 90 Hz pour l’analyse des sons cardiaques. Le filtrage des basses fréquences élimine le bruit lié aux mouvements posturaux et à la respiration, dont les fréquences sont inférieures à 5 Hz, mais également le mouvement cardiaque dont les fréquences sont comprises entre 1 Hz et 20 Hz. Cette bande de fréquences de 20 Hz à 90 Hz reste cependant à valider dans le contexte d’un enregistrement du son S3 de faible amplitude composé de fréquences infrasonores (inférieures à 20 Hz) [137].

Dans cette première phase d’identification de la méthode, nous avons fait le choix de travailler sur la combinaison des trois axes de l’accéléromètre pour réduire le nombre de variables. L’analyse indépendante des trois axes sera faite à posteriori pour affiner les résultats. L’axe combiné est obtenu à partir d’une analyse en composantes principales (ACP) nous permettant de sélectionner l’axe sur lequel on observe la plus grande dispersion.

### 5.1.3 Identification des sources de bruit

L’environnement gastrique est un environnement dans lequel de nombreux processus physiologiques interviennent. Ces processus peuvent être à l’origine de signaux parasites masquant les signaux d’intérêt, même après un pré-traitement par filtrage. Un travail préliminaire d’identification des bruits a été mené afin d’évaluer leur impact sur la qualité des signaux obtenus après moyennage des cycles, comme détaillé en section 5.2 ci-après. Plus d’une centaine de signaux ECG et SCG acquis sur des mini-porcs en conditions gastriques ont été visionnés. Ces analyses, effectuées après l’étape de pré-traitement, ont mis en évidence plusieurs sources de bruits parasites dont les fréquences se superposent aux fréquences des paramètres recherchés. Deux catégories de bruits peuvent être distinguées : les bruits sans perturbation électrique, retrouvés uniquement sur le signal SCG, et les bruits contemporains sur les signaux SCG et ECG, ayant une composante électrique et une composante mécanique. Dans notre analyse, nous n’avons pas observé de bruits électriques, présents sur le signal ECG, sans répercussion mécanique. Cela est cohérent avec le fait que les signaux électriques sont à l’origine de contractions

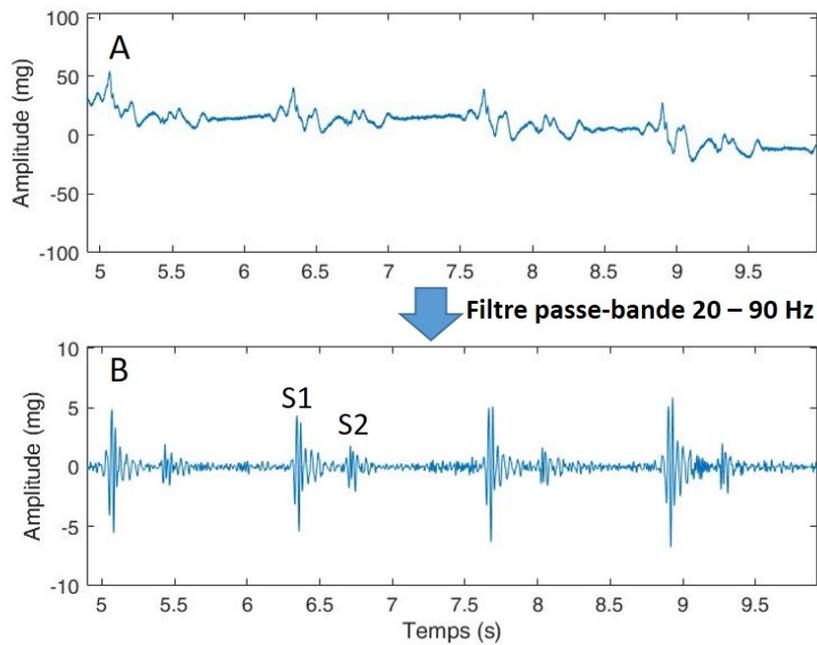


FIGURE 5.5 – Application d’un filtre passe-bande 20 - 90 Hz sur le signal accélérométrique (axe Z). A : signal non-filtré ; B : signal filtré.

mécaniques.

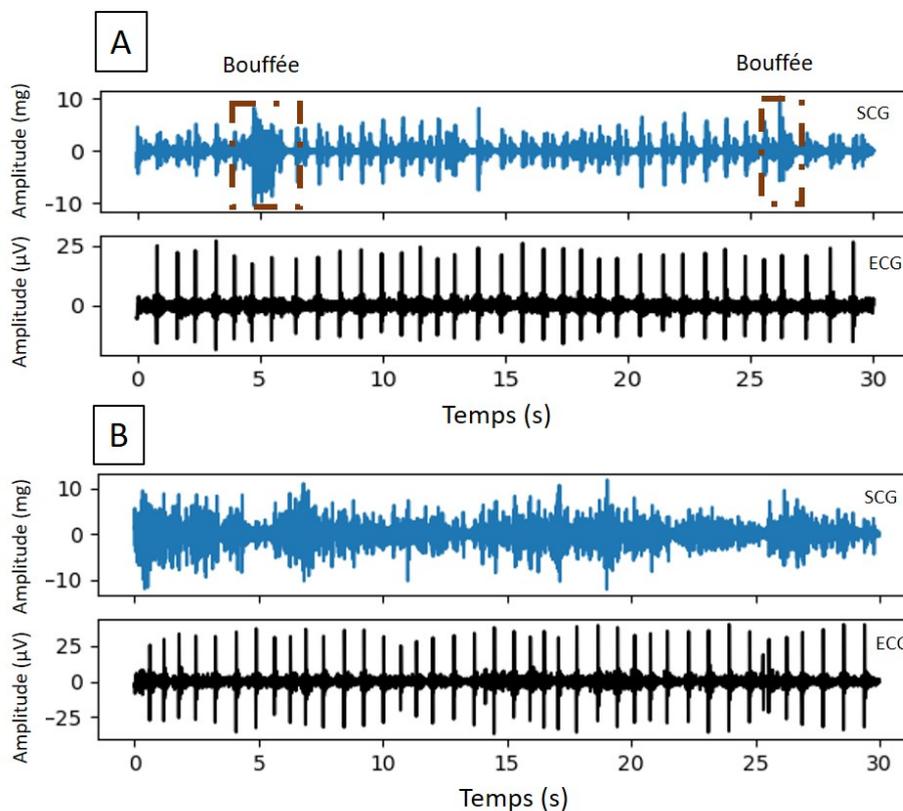


FIGURE 5.6 – Illustration de bruits sur les signaux SCG, sans répercussion sur les signaux ECG. A - Présence de « bouffées » ponctuelles sur l’axe Z du signal SCG, d’amplitude comparable à celle du son S1. B - Présence d’un bruit sur les 30 secondes du signal SCG, masquant les sons S1 et S2. Les bruits illustrés sur l’axe Z du signal SCG sont également présents sur les deux autres axes de l’accéléromètre.

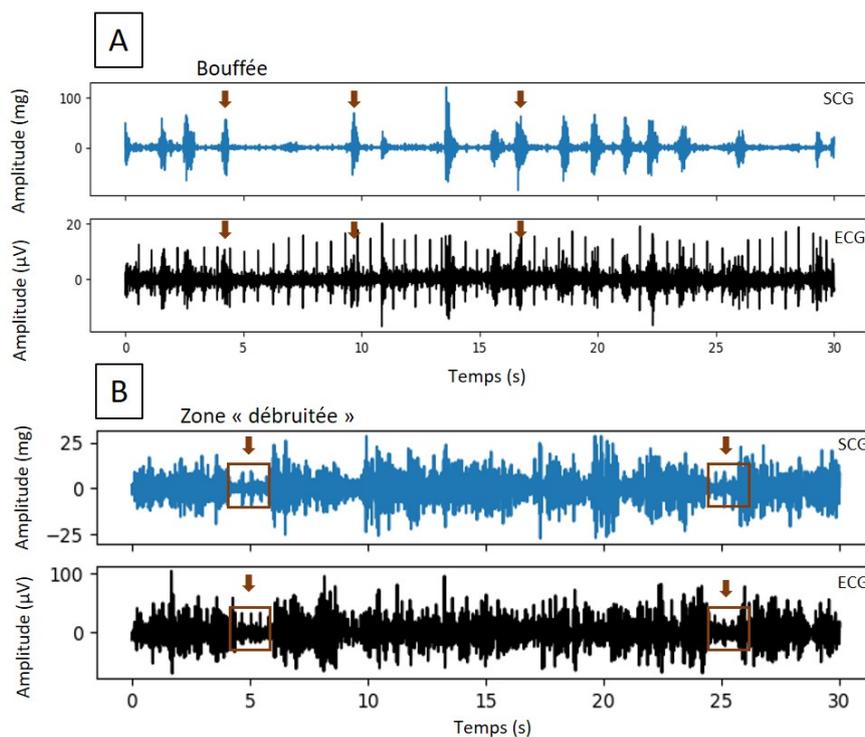


FIGURE 5.7 – Illustration de bruits parasites synchrones sur les signaux SCG et ECG. A - Présence de « bouffées » ponctuelles sur l’axe Z du signal SCG et sur le signal ECG. L’amplitude de la composante mécanique est environ 10 fois supérieures à l’amplitude des sons cardiaques. B - Présence d’un bruit constant sur les 30 secondes de l’enregistrement, masquant les sons cardiaques et les complexes QRS sur la quasi-totalité des cycles.

Les figures 5.6 et 5.7 illustrent deux exemples dans chacune de ces catégories. On observe sur la figure 5.6.A des « bouffées » sur le signal SCG (axe Z) à 5 secondes et 27 secondes. Ces bruits apparaissant de manière ponctuelle et aléatoire, sont présents sur les trois axes de l’accéléromètre mais ne sont cependant pas répercutés sur le signal ECG. La figure 5.6.B illustre quant à elle, un bruit aléatoire présent sur les 30 secondes d’enregistrement. Ces deux exemples illustrent donc un bruit mécanique sans composante électrique. Cependant leur impact sur l’analyse du signal est différent. Dans le cas de bruits ponctuels, une approche par moyennage des cycles pourrait permettre d’en éliminer une partie. La figure 5.7 quant à elle, illustre des exemples dont les bruits observés sont présents sur les signaux SCG et ECG et dont les temps d’apparition sont contemporains. Ici encore, nous pouvons observer sur la figure 5.7.A des « bouffées » apparaissant de manière ponctuelle et d’amplitudes élevées de l’ordre de 160 mg, soit dix fois plus grandes que l’amplitude des sons, et sur la figure 5.7.B, un bruit plus stable sur les trente secondes avec des fenêtres ponctuelles d’une durée de deux secondes pendant lesquelles le bruit s’atténue. On remarque également que ces bruits sont de plus faibles amplitudes, de l’ordre de 30 mg. La présence de composantes électrique et mécanique synchrones suggère que ces bruits sont liés à une contraction musculaire. La composante électrique de la contraction musculaire captée par la puce ECG (composante électromyographique) s’accompagne d’une composante mécanique détectée par l’accéléromètre. Une des hypothèses soulevées est que ces bruits peuvent correspondre à des grognements de l’animal, mettant en jeu des contractions musculaires dans la zone thoraco-abdominale. Il est cependant difficile de définir l’origine exacte de ces bruits, dont les plages de fréquences sont étendues de 20 Hz à plus de 100 Hz, et de les éliminer. Un travail préliminaire de débruitage par des méthodes de séparation de sources a été réalisé (méthode de factorisation non-négative des matrices [62]). Ce travail n’a pas donné de résultats concluants sur l’élimination des bruits, mais a mis en lumière une forte corrélation entre le bruit et le signal.

Sur la base de cette analyse préliminaire du contexte de bruit et en accord avec la stratégie industrielle

de Sentinhealth, nous avons décidé de nous focaliser sur la méthodologie de traitement du signal présentée ci-après. Les résultats de cette approche permettront par la suite à Sentinhealth de définir la stratégie à mettre en place pour améliorer les conditions signal sur bruit si cela est nécessaire pour optimiser le suivi des marqueurs relatifs à l'ECG et aux sons cardiaques.

## 5.2 Détection des sons et estimation de leur amplitude

La méthode développée dans ce chapitre se base sur la bimodalité ECG et SCG et consiste à détecter les sons cardiaques S1, S2, S3. Pour chaque enregistrement, nous construisons un motif moyen SCG à partir de la segmentation des signaux ECG et SCG. Une modélisation mathématique des sons permettra ensuite de quantifier les propriétés des sons S1, S2, S3, telles que leur durée, leur position ou encore leur amplitude. Certaines de ces propriétés, que l'on appellera caractéristiques morphologiques des sons, peuvent être utilisées en association avec des caractéristiques dites contextuelles que nous définirons pour évaluer la qualité des motifs obtenus.

### 5.2.1 Segmentation des signaux SCG en cycles cardiaques

La construction d'un motif moyen se base sur la segmentation d'un signal périodique en cycles qui seront ensuite moyennés de façon cohérente. Dans le cas des signaux d'origine cardiaque, cette segmentation est basée sur les cycles cardiaques qui se répètent au cours du temps de manière quasi-périodique. L'un des moyens de segmenter les cycles cardiaques est de s'appuyer sur la détection du pic R de l'ECG.

Dans le cadre du travail réalisé et présenté dans ce chapitre, nous nous sommes appuyés sur la méthode de groupage flou (« fuzzy clustering ») directement inspirée de l'algorithme proposé par Sejdic et al. [134], particulièrement adaptée aux signaux non stationnaires. Cette méthode est une méthode de séparation par groupes, dans laquelle une probabilité d'appartenir à un groupe (ici événement ou pas événement) est octroyée à chaque échantillon. Son principe diffère des autres approches par groupage en introduisant le concept d'appartenance graduelle à un ensemble [115].

La méthode de groupage floue est appliquée à l'ensemble des signaux ECG gastriques filtrés entre 15 Hz et 100 Hz pour la détection des pics R. Il est important de noter que la qualité de la segmentation est dépendante de la capacité à détecter de manière robuste les pics R. Nous avons donc cherché un indicateur quantitatif permettant d'évaluer la qualité de détection des pics R des signaux ECG. La détection robuste des pics étant liée à l'amplitude des pics R et à l'amplitude du bruit parasite, nous avons donc évalué le rapport signal sur bruit (RSB) des enregistrements ECG. On définit le RSB ECG comme le rapport entre l'amplitude moyenne des pics R détectés et le niveau de bruit estimé par l'écart-type du signal (hors pics R).

La figure 5.8 illustre les valeurs calculées de RSB sur l'ECG pour les bonnes et les mauvaises détections des pics R. Sur le graphe du haut, nous pouvons voir la distribution des valeurs de RSB ECG selon une classification visuelle des bonnes et des mauvaises détections. Nous pouvons voir sur ce graphe que deux groupes se distinguent selon les valeurs de RSB ECG : à gauche, les signaux ECG classifiés avec une mauvaise détection et à droite, les signaux ECG classifiés avec une bonne détection des pics R. Le seuil sur la valeur du RSB ECG permettant une séparation de ces deux groupes est visuellement estimée à 4,5. L'amplitude moyenne des pics n'est quant à elle pas un bon indicateur. En effet, même si l'amplitude moyenne des signaux de mauvaise qualité est globalement inférieure à  $20 \mu V$ , les signaux de bonne qualité présentent des amplitudes moyenne de  $10 \mu V$  à  $50 \mu V$ . L'amplitude n'est donc pas un critère discriminant des signaux de bonne et de mauvaise qualité. Les deux graphes du bas en figure 5.8 illustrent deux exemples de signaux ECG. A gauche, nous constatons qu'il est difficile à l'oeil d'identifier les pics R. La valeur de RSB calculée dans ce cas est de 2,5 soit relativement faible. A contrario, dans l'exemple de droite, les pics R sont facilement identifiables à l'oeil, avec un RSB calculé

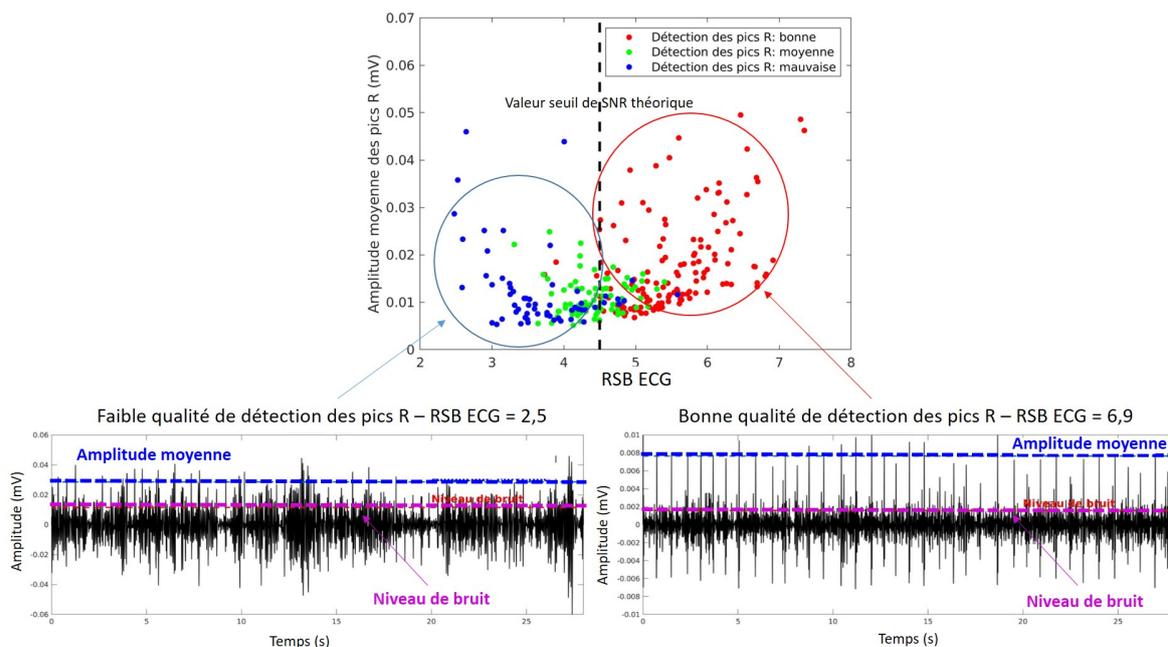


FIGURE 5.8 – Qualification de la qualité du signal ECG par l’estimation du rapport signal sur bruit. En haut : classification de la qualité de détection des pics R par une analyse visuelle en fonction du RSB ECG et de l’amplitude moyenne des pics. En bas : exemples de la qualité de détection des pics R pour deux valeurs extrêmes de RSB ECG.

de 6,9. Le RSB sur l’ECG semble donc être un indicateur discriminant de la qualité de détection des pics R, étape préalable essentielle à l’estimation des sons décrite dans la sous-section suivante.

Une fois les pics R de l’ECG détectés (figure 5.9(2)), les signaux SCG sont segmentés en cycles en utilisant comme référence de début et de fin de cycle la position de chaque pic R, tel que représenté en figure 5.9(2). Nous pouvons voir sur cette figure que la durée des cycles cardiaques n’est pas stable au cours du temps. Afin de permettre le moyennage des cycles entre eux, nous avons donc fait le choix de fixer la durée de chaque cycle selon la durée du cycle le plus long de l’enregistrement. Cela implique une étape dite de « zéro padding » qui consiste à rajouter des zéros à la fin de tous les cycles dont la durée est inférieure à la durée du cycle le plus long, comme illustré en figure 5.9(3) sur le graphe de droite. Cette méthode présente l’avantage de conserver l’intégralité de l’information sur chaque cycle cardiaque. Cependant, en cas d’erreur de détection des pics R, la durée des cycles peut être biaisée. En effet, dans le cas d’un faux négatif, la durée du cycle est surestimée, du fait de la non-détection d’un pic. A contrario, dans le cas d’un faux positif, cette durée est sous-estimée. Pour pallier ces erreurs, nous avons fixé des seuils pour lesquels la durée des cycles n’est plus considérée comme physiologique. Les cycles sont alors rejetés dans les deux cas suivants :

$$C > (1 + \Delta)C_m$$

$$C < (1 - \Delta)C_m$$

avec  $C$  la durée d’un cycle,  $C_m$  la durée médiane des cycles, et  $\Delta = 0,5$ . Ce critère de rejet a été estimé arbitrairement dans l’objectif d’une première élimination des cycles aberrants. Cependant, une étude plus approfondie est nécessaire pour valider les seuils définis.

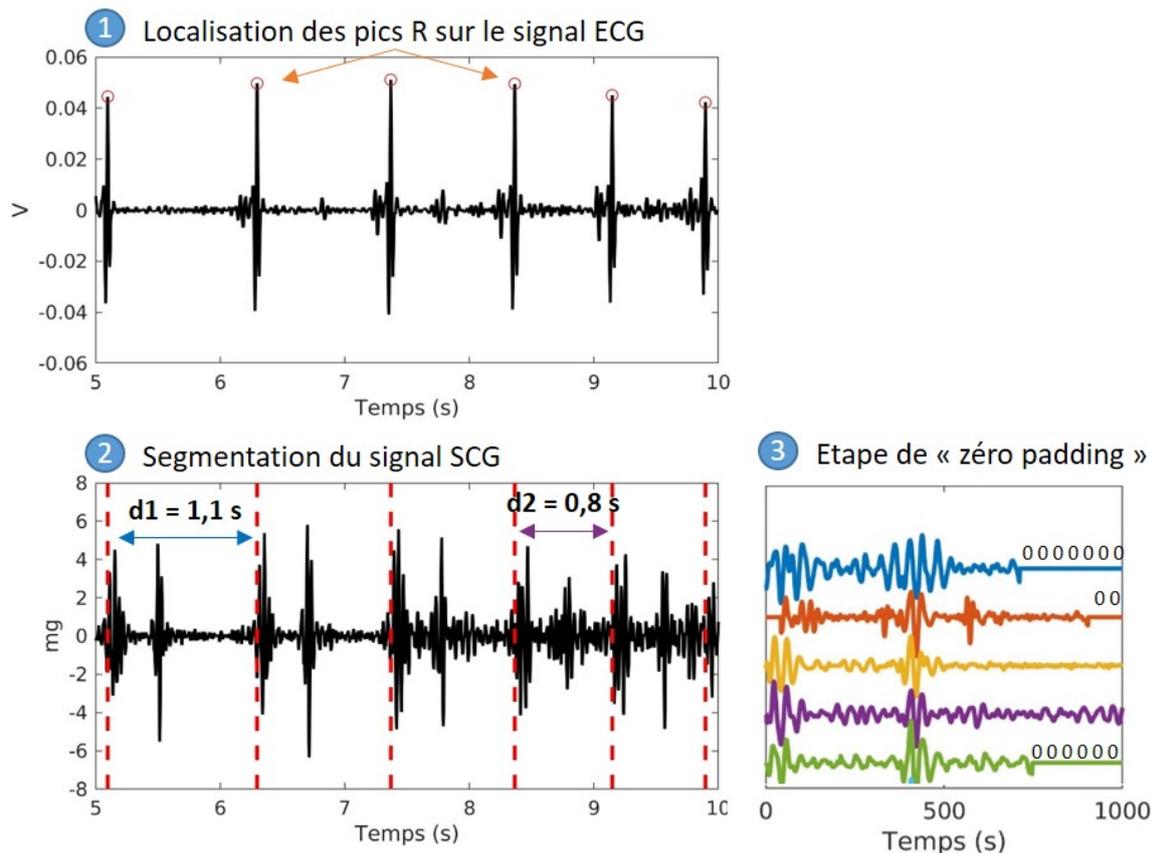


FIGURE 5.9 – Etapes de segmentation du signal SCG en cycles cardiaques (illustration sur 5 cycles successifs).

## 5.2.2 Estimation d'un motif SCG moyen

### Construction d'un motif SCG moyen

La moyenne cohérente ou moyenne d'ensemble est une méthode utilisée dans le domaine des signaux quasi-périodiques pour optimiser le rapport signal sur bruit. En effet, le moyennage sur plusieurs cycles permet d'éliminer les bruits aléatoires, c'est à dire qui ne se répètent pas de cycle en cycle, à l'inverse du signal d'intérêt (cf. figure 5.6.A). Cette méthode consiste donc simplement à moyenner les cycles d'un même enregistrement.

A partir de la segmentation des signaux SCG en cycles cardiaques, nous pouvons donc construire le motif moyen des enregistrements. Dans le cas du signal SCG, trois méthodes de réalisation de la moyenne cohérente ont été testées dans l'objectif de rendre plus robuste l'estimation de l'amplitude des sons S1, S2 et S3. Dans cette section, nous discuterons de la moyenne brute, de la moyenne cohérente globale et de la moyenne cohérente par fenêtre.

La moyenne brute est la moyenne de l'ensemble des cycles du signal SCG, sans sélection au préalable. Cette méthode est limitée par la présence de bruits de forte amplitude sur le signal. L'intégration de cycles très bruités vient alors dégrader la moyenne comme illustré en figure 5.10A sur le graphe de gauche.

La seconde méthode s'appuie donc sur une sélection préalable des cycles cardiaques en deux temps pour éliminer de la moyenne les cycles aberrants. Tout d'abord, les cycles corrompus par des bouffées, telles que présentées en section 5.1.3 (figures 5.6 et 5.7), sont éliminés sur la base du calcul de leur énergie ( $E_{cycle} = \overline{x^2(t)}$ ). Les cycles pour lesquels l'énergie est trois fois supérieure à l'énergie moyenne de l'ensemble des cycles sont écartés de l'analyse. La deuxième phase de sélection est réalisée sur la

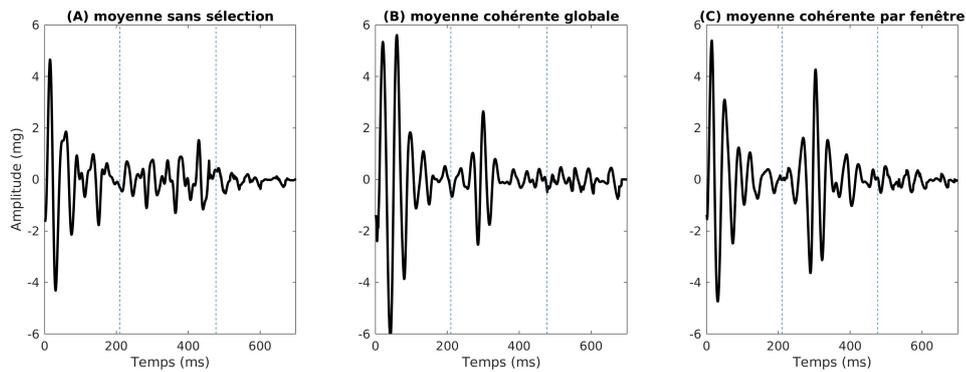


FIGURE 5.10 – Résultat de la moyenne cohérente sur le signal SCG. A) Sans sélection préalable des cycles. B) Sélection des cycles par méthode de corrélation et recentrage sur la durée totale des cycles. C) Sélection des cycles par méthode de corrélation et recentrage par fenêtres S1, S2.

base d'une corrélation entre les cycles comme présenté dans les travaux de Giorgis et al. [75]. Cette sélection nécessite un cycle de référence auquel l'ensemble des autres cycles seront comparés. Le cycle de référence est défini comme le cycle qui obtient la plus grande valeur moyenne de corrélation avec les autres cycles. Ensuite, un calcul d'inter-corrélation est effectué pour chaque cycle avec le cycle de référence. Les critères analysés pour la sélection des motifs sont la valeur de corrélation maximale entre le cycle analysé et le cycle de référence, ainsi que la valeur de décalage ( $\delta$ ) entre les deux cycles pour laquelle la valeur de corrélation est maximale. Ce décalage  $\delta$  est illustré en figure 5.11.

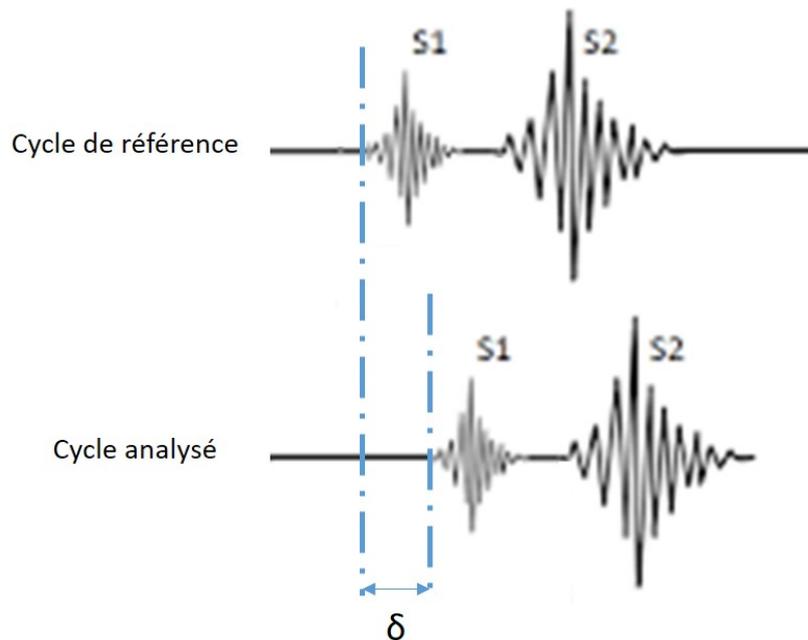


FIGURE 5.11 – Illustration du décalage entre le cycle de référence et le cycle analysé. La corrélation entre les deux cycles est maximale si l'on décale le cycle analysé sur la gauche d'une valeur  $\delta$ .

Le choix de la valeur de corrélation est important : si la valeur de corrélation est trop faible, la moyenne sera construite avec des cycles qui ne se ressemblent pas, biaisant la forme du motif moyen obtenu. Au contraire, si la valeur de corrélation est trop élevée, peu de cycles seront sélectionnés pour la construction de la moyenne et le bruit ne sera pas efficacement éliminé. Le seuil de corrélation retenu est de 0,5 sur la base des travaux effectués par Giorgis et al. [75]. La valeur de décalage  $\delta$  autorisée

considère les variations physiologiques d'apparition des sons au cours du cycle et est fixée à 50 ms. Au-delà de ce seuil, le décalage n'est plus considéré comme physiologique et le cycle est rejeté. Si le cycle respecte les critères de sélection, il est alors recalé sur le cycle de référence à partir de la valeur de décalage calculée. La moyenne est ensuite réalisée à partir de tous les cycles sélectionnés et recentrés. Cette méthode améliore considérablement les résultats obtenus sur la construction d'un motif moyen comme on peut le voir en figure 5.10B en comparaison de la moyenne brute. Cependant, en effectuant la méthode de corrélation sur toute la durée des cycles, comprenant les sons S1 et S2, nous introduisons un risque d'atténuation du son S2. En effet, dans le cas de nos enregistrements, l'énergie du son S1 étant dans la majorité des cas plus importante que l'énergie du son S2, la corrélation repose principalement sur la signature du son S1. Le recalage effectué se base donc majoritairement par rapport au son S1. Le délai S1-S2 observé variant au cours du temps, le recalage par rapport au S2 n'est donc pas toujours adapté.

La troisième méthode consiste alors en un moyennage cohérent par fenêtre, c'est à dire que la moyenne est réalisée de manière différenciée pour les sons S1 et S2. Chaque cycle cardiaque est segmenté en fenêtres correspondant aux fenêtres physiologiques d'apparition des sons cardiaques S1 et S2 par rapport au pic R de l'ECG, comme défini en tableau 5.1 et illustré en figure 5.2. La méthode de corrélation est ensuite appliquée pour les fenêtres S1 et S2 individuellement. Les valeurs retenues pour la sélection des cycles sont identiques pour les fenêtres S1 et S2, soit une valeur de corrélation minimale de 0,5 et une valeur de décalage maximale de 50 ms. Une fois les cycles sélectionnés, nous procédons à la moyenne de toutes les fenêtres S1 d'un côté et à la moyenne de toutes les fenêtres S2, S3 de l'autre. Les deux motifs sont ensuite concaténés pour permettre la visualisation d'un motif moyen du signal SCG. On constate sur la figure 5.10C que la méthode 3 de moyenne cohérente par fenêtrage permet de mieux faire ressortir le son S2 en comparaison des deux autres méthodes. La fenêtre S3 n'est à ce stade pas intégrée dans la méthode, car le travail a été effectué sur des signaux pour lesquels un son S3 n'est pas attendu.

La méthode de construction de la moyenne cohérente des signaux SCG est donc basée sur une sélection des cycles avant moyennage et sur un moyennage par fenêtre S1, S2. La méthode est résumée sur le logigramme présenté en figure 5.12.

Sons cardiaques	Durées moyennes physiologiques	Tailles des fenêtres
S1	100 - 160 ms	0 - 210 ms
S2	80 - 140 ms	210 - 480 ms
S3	40 - 80 ms	480 ms - fin du cycle

TABLE 5.1 – Fenêtrage des cycles du signal SCG en fonction de la durée moyenne des sons S1 et S2.

### Critère de cohérence inter-cycle

La sélection des cycles pour la construction de la moyenne cohérente met en évidence un nouvel indicateur : la cohérence inter-cycle. Elle correspond au pourcentage de cycles sélectionnés sur le nombre total de cycles de l'enregistrement. La cohérence inter-cycle est définie dans cette thèse comme un indicateur de stationnarité de l'enregistrement et permet donc d'évaluer la présence de bruit sur le signal.

La figure 5.13 illustre la qualité des motifs moyens obtenus en fonction de la valeur de cohérence. Comme nous pouvons le voir sur ces exemples, un motif de mauvaise qualité (aucune distinction des sons S1 et S2) a une valeur de cohérence de 20%. A contrario un motif de bonne qualité présente une valeur de cohérence de 95%. Ce critère présente ainsi un fort potentiel pour une première étape de discrimination des « bons » et des « mauvais » motifs, comme nous le verrons en section 5.3.1. Cette interprétation empirique de la cohérence inter-cycle n'est néanmoins pas systématiquement vérifiée, comme illustré en figure 5.14 ci-après. Cet exemple met en évidence que pour une même valeur de

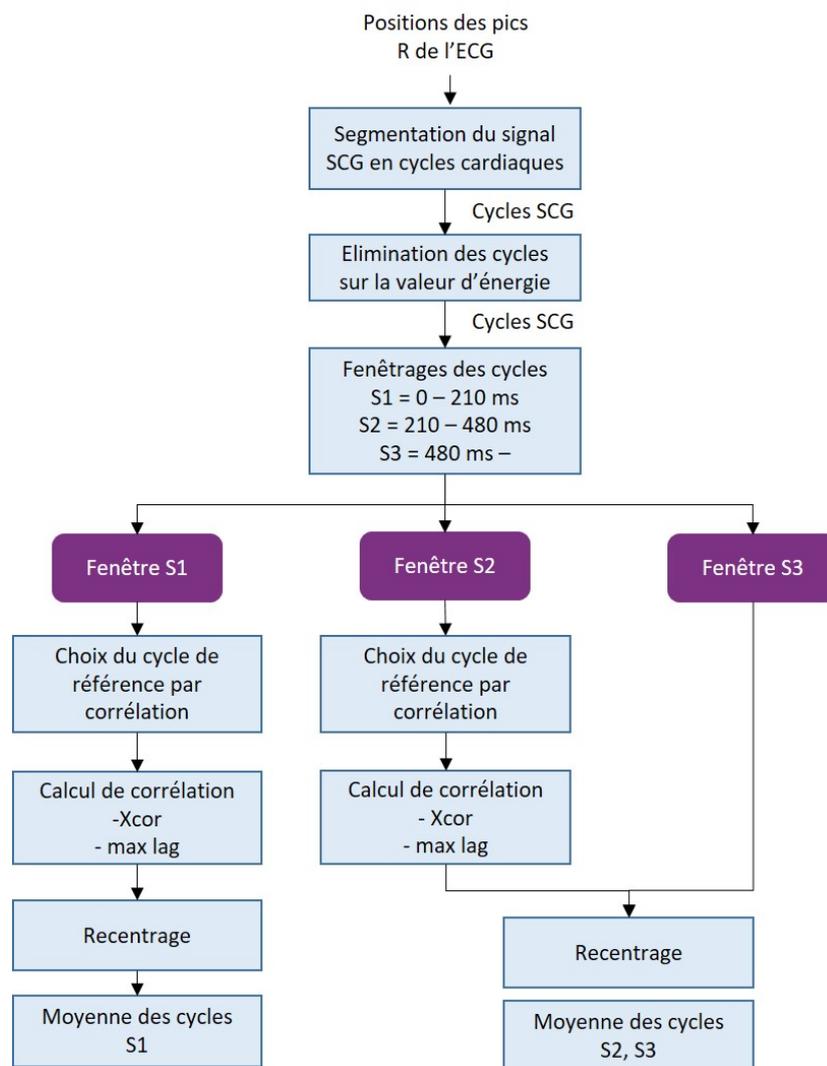


FIGURE 5.12 – Logigramme de la méthode de construction de la moyenne cohérente sur les signaux SCG.

corrélation inter-cycle (ici de 70%), la qualité du motif SCG ne permet pas toujours une identification aisée des sons S1, S2 par une simple analyse visuelle. En effet, sur le motif du haut, il est difficile d'affirmer la présence du son S2, l'amplitude du signal étant comparable à l'amplitude du bruit. Ce seul paramètre reste donc insuffisant et ne peut pas être considéré comme un paramètre unique pour la sélection des motifs exploitables.

### 5.2.3 Caractérisation du motif moyen SCG

Afin de qualifier les motifs SCG moyens obtenus, nous proposons de définir un ensemble de caractéristiques descriptives du signal et du contexte d'acquisition. Deux types de caractéristiques ont ainsi été identifiés : des caractéristiques morphologiques et des caractéristiques contextuelles.

#### Caractéristiques morphologiques

Les caractéristiques morphologiques permettent de décrire le signal sur la base de la présence ou de l'absence des sons S1, S2, S3. On peut faire une analogie entre ces caractéristiques morphologiques et une caractérisation visuelle qui pourrait être menée par un expert comme nous le verrons en section 5.3.1.

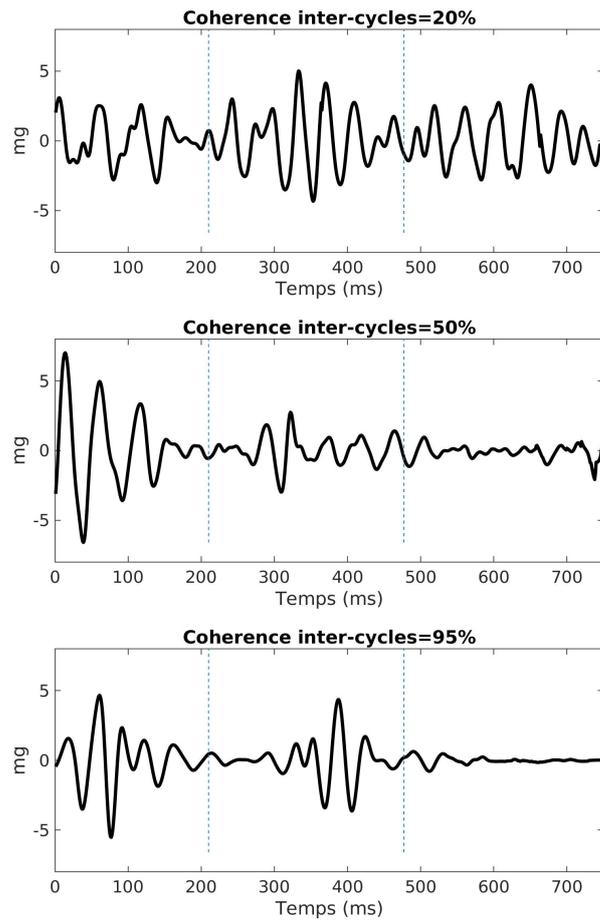


FIGURE 5.13 – Cas d'école de motifs SCG moyens obtenus par la méthode de moyenne cohérente par fenêtrage et lien avec la valeur de cohérence inter-cycle calculée. En haut, les sons S1 et S2 ne sont pas identifiables visuellement. Au milieu, la distinction entre le signal et le bruit est ambiguë. En bas, les sons S1 et S2 sont clairement identifiables.

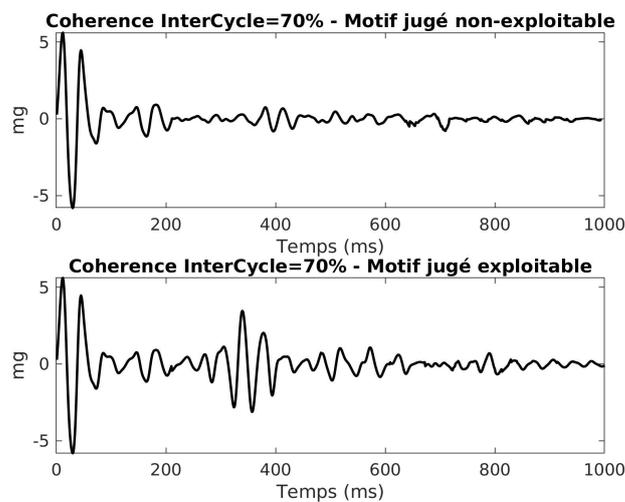


FIGURE 5.14 – Exemples de motifs SCG moyens pour une même valeur de cohérence inter-cycle.

Les signatures accélérométriques des sons cardiaques ont des formes de modulation d'amplitude dont

chaque enveloppe peut être modélisée en première approximation par une gaussienne d'équation :

$$A. \exp \left[ -\frac{(x - x_0)^2}{\sigma^2} \right]$$

avec  $A$  l'amplitude de la gaussienne,  $x_0$  la position du maximum d'amplitude de la gaussienne. La largeur à mi-hauteur de la gaussienne est elle définie par  $w = 2\sigma\sqrt{\ln 2}$ .

Les valeurs numériques descriptives de la gaussienne sont directement liées aux caractéristiques morphologiques des sons que sont respectivement l'amplitude, la position par rapport au pic R et la durée comme illustré en figure 5.15. Cependant, l'amplitude étant le paramètre que l'on cherche à suivre au cours du temps, nous avons fait le choix de ne pas l'inclure dans les paramètres permettant l'estimation de la qualité du signal.

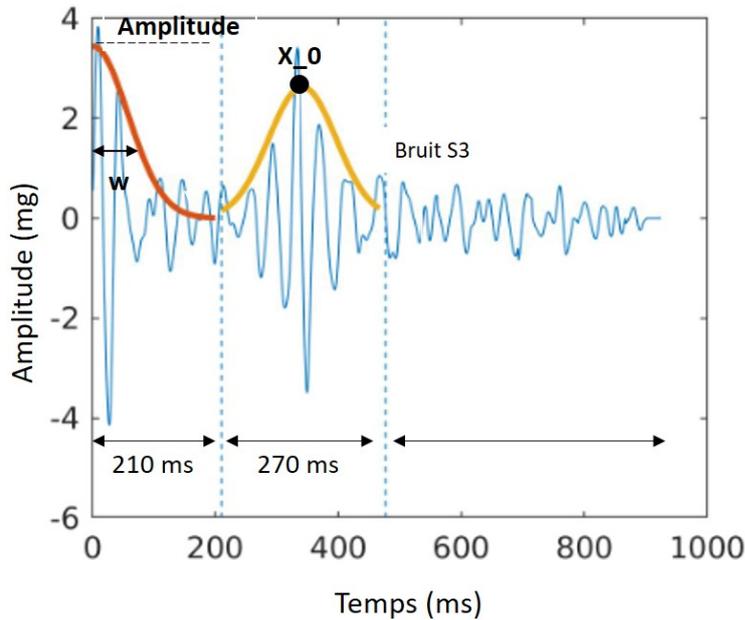


FIGURE 5.15 – Représentation de la modélisation des sons S1, S2 par deux gaussiennes.

Il existe d'autres approches permettant d'évaluer la qualité des sons, telles que le S-contraste [75]. Cette variable est définie comme la valeur normalisée du maximum de la gaussienne ( $A_{max}$ ) sur la valeur quadratique moyenne :

$$S - \text{contrast} = \frac{A_{max}}{\sigma(\text{signal} + \text{bruit})} - 1$$

avec  $\sigma$  l'écart-type.

Le S-contraste est corrélé à la largeur des gaussiennes, comme représenté en figure 5.16. Comme nous pouvons le voir, plus la gaussienne est aplatie indiquant une absence du son, plus la largeur de la gaussienne augmente et plus le S-contraste diminue. Cependant, nous avons fait le choix dans notre approche de considérer la largeur à mi-hauteur  $w$  plutôt que le paramètre S-contraste. En effet, ici encore, le S-contraste est calculé à partir de l'amplitude maximale de la gaussienne correspondant aux estimations d'amplitude des sons.

Les caractéristiques morphologiques retenues pour chacun des sons S1 et S2 sont donc la largeur à mi-hauteur de la gaussienne ( $w$ ), représentative de la durée des sons, et la position du maximum d'amplitude de la gaussienne ( $x_0$ ), représentative de la position du maximum d'amplitude des sons, comme récapitulé en tableau 5.2. Les valeurs de position des sons par rapport au pic R et de durée sont

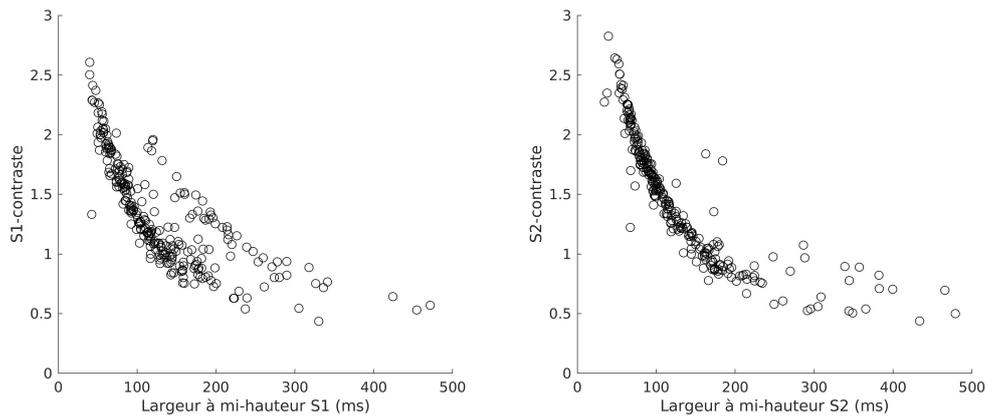


FIGURE 5.16 – Illustration de la corrélation entre le S-contraste et la largeur de la gaussienne pour les sons S1, S2.

décrites dans la littérature (tableau 5.1) et permettent une gamme de comparaison avec les valeurs obtenues à partir des paramètres de gaussiennes. Cette approche comparative permet une estimation de la qualité de détection des sons cardiaques. Les valeurs d’amplitudes des sons cardiaques, définies comme les amplitudes maximales des sons, pourront être estimées à partir du maximum d’amplitude des gaussiennes. L’amplitude étant le critère évalué en sortie pour le suivi de la fonction cardiaque, ce critère n’est donc pas pris en compte dans l’évaluation de la qualité des motifs SCG moyens.

### Caractéristiques contextuelles

Les caractéristiques contextuelles proviennent quant à elles de l’analyse du contexte d’acquisition et de son influence sur la qualité du motif moyen. Nous avons sélectionné, sur la base de nos observations, quatre caractéristiques contextuelles.

Le RSB est un critère de qualité du signal, comme nous l’avons vu en section 5.2.1. Si le rapport signal sur bruit est faible, il sera difficile de détecter les pics R et donc d’avoir une bonne estimation des cycles cardiaques. Le signal SCG moyen obtenu sera alors de faible qualité. Cette valeur, bien qu’empirique permet une discrimination des signaux ECG présentant une bonne ou une mauvaise détection des pics R (figure 5.8).

La FC influe également sur la qualité du motif SCG moyen. En effet, plus la fréquence cardiaque est élevée, moins les sons pourront être individualisés du fait du temps de propagation des ondes. En auscultation cardiaque à l’aide d’un stéthoscope, il est très difficile d’identifier les sons S1, S2 pour des valeurs de fréquence cardiaque supérieures à 120 battements par minute.

L’activité physique, définie comme la magnitude du signal accélérométrique filtré avec un passe-bas à 3 Hz, perturbe les signaux ECG et SCG. En effet, comme nous l’avons vu dans la section 5.1.3, les mouvements induits lors de l’activité physique peuvent générer des bruits parasites sur les signaux ECG par le biais des contractions musculaires à l’origine de signaux électromyographiques et sur les signaux SCG. Plus l’activité est importante, plus on observe de bruits parasites sur les signaux venant perturber leur analyse.

La cohérence inter-cycle (Ncoh) du signal SCG, introduite précédemment, représente le nombre de cycles sélectionnés pour construire le motif moyen. Elle témoigne indirectement de la qualité globale de l’enregistrement et qualifie la stationnarité sur les 30 secondes d’enregistrement comme discuté en section 5.2.2.

Nous avons donc un total de 8 caractéristiques permettant une description du motif SCG moyen calculé, récapitulé en tableau 5.2 ci-après.

Catégories	Caractéristiques	Origine	Rationnel
Morphologiques	$x_0^{i=\{1,2\}}$	SCG moyen	Position R-S1, R-S2
	$\sigma^{i=\{1,2\}}$		Durée des sons S1, S2
Contextuelles	RSB ECG	ECG	Lié à la qualité de segmentation des cycles
	FC		Corrélé à la propagation et à l'individualisation des sons
	Activité	signal ACC filtré	Lié à la qualité de l'enregistrement SCG
	Ncoh	SCG	

TABLE 5.2 – Caractéristiques morphologiques et contextuelles utilisées pour la description des motifs SCG moyens.

### 5.3 Méthodes de classification des signaux SCG

L'objectif du travail présenté dans ce chapitre est de sélectionner les signaux SCG sur lesquels il est possible de faire une analyse robuste et non biaisée de l'amplitude des sons cardiaques. Nous avons donc travaillé sur une méthode de classification permettant d'éliminer les « mauvais » signaux. Mais comment définir ce qu'est un « mauvais » ou un « bon » signal ? Un bon signal est un signal exploitable, sur lequel on est en capacité d'individualiser les sons S1, S2 et S3 (dans les cas pathologiques) et d'en extraire des variables physiologiques d'intérêt, notamment l'amplitude. A contrario, un « mauvais » signal est un signal pour lequel nous sommes dans l'incapacité d'extraire les sons cardiaques à partir du motif SCG moyen.

Dans cette section nous présenterons deux méthodes de classification des motifs SCG moyens mises en œuvre dans cette thèse : une première approche qualitative réalisée par des experts et une deuxième approche quantitative automatique.

#### 5.3.1 Approche qualitative

L'approche qualitative se base sur l'analyse des signaux par des experts pour définir visuellement ce qu'est un « bon » signal ou un « mauvais » signal.

Nous avons mis en œuvre cette approche avec l'aide de deux cardiologues rythmologues du CHU Grenoble Alpes, ainsi que trois personnes de l'équipe PRETA habituées au traitement des sons cardiaques par approche phonocardiographique (signaux acquis par un microphone) ou sismocardiographique. La figure 5.17 présente l'interface donnée à l'expert pour la classification.

Les motifs moyens normalisés des signaux ECG et SCG sont fournis à l'expert. Le motif ECG permet l'analyse du motif SCG en donnant des repères précis (complexe QRS, onde T), facilitant l'analyse. Nous avons demandé aux experts de classer les motifs SCG moyens en « bons » ou en « mauvais » signaux sur la base de critères visuels : présence du S1 et du S2, amplitude du bruit, morphologie du S1 et du S2, instants d'apparition du S1 et du S2 en fonction du signal ECG. Nous n'avons cependant pas défini de critères quantitatifs précis pour aider à la décision.

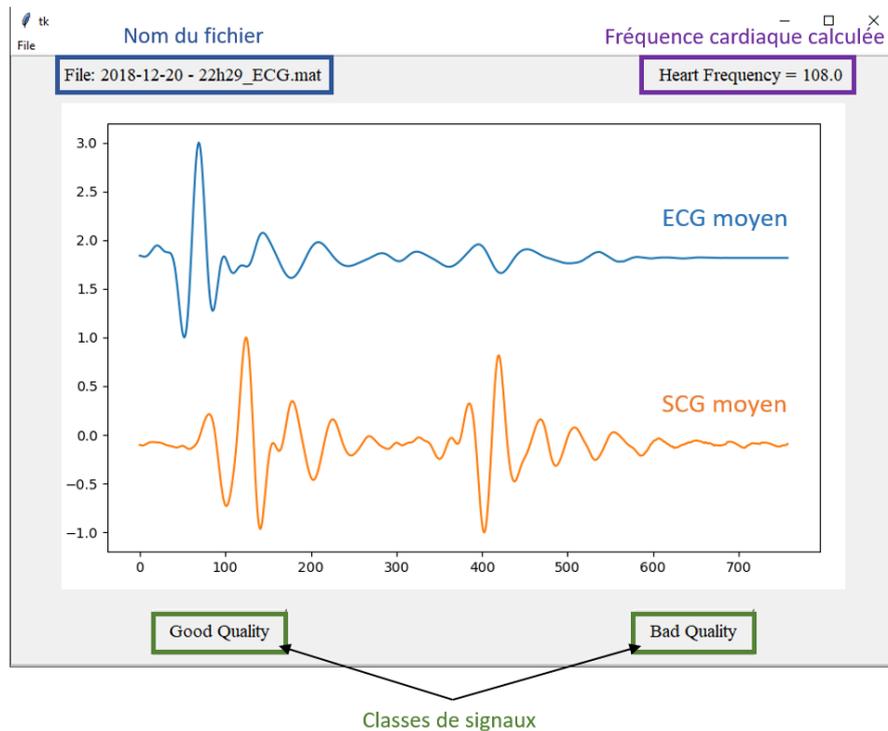


FIGURE 5.17 – Interface de classification des signaux SCG moyens.

Le démarrage de ce travail a été réalisé en amont de la finalisation de la méthode d'estimation du motif moyen du SCG. Les résultats des cardiologues n'ont donc pas été pris en compte dans l'analyse finale de l'approche qualitative, car leur classification a été réalisée à partir d'une méthode d'estimation du motif moyen SCG qui ne prenait pas en compte le découpage des cycles cardiaques en fenêtres S1 et S2. Cependant, l'interprétation de leur classification reste cohérente avec l'analyse ci-après. La figure 5.18 ci-après présente les résultats des classifications des experts signal de l'équipe PRETA.

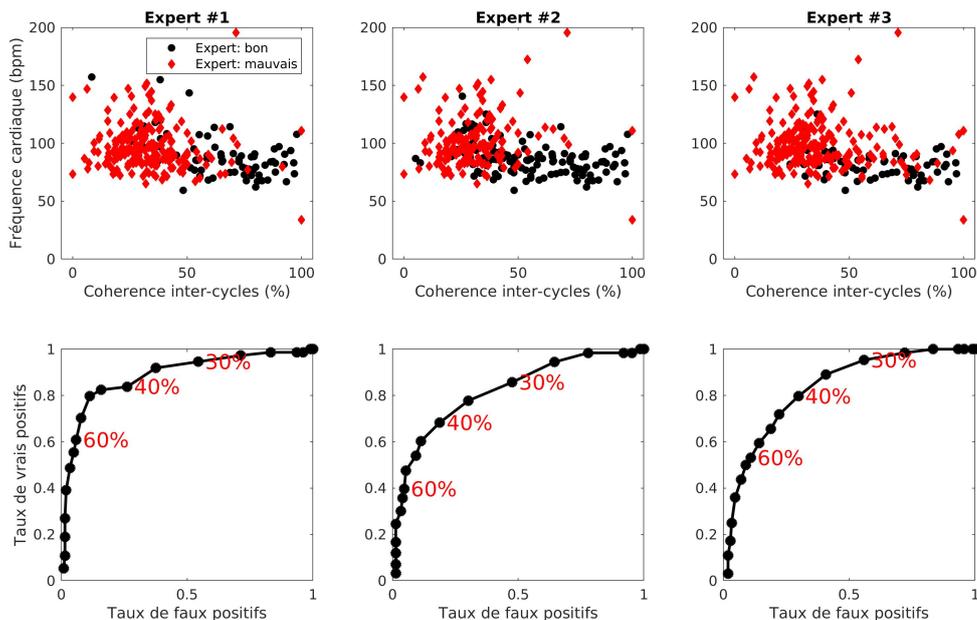


FIGURE 5.18 – Classification qualitative par des experts (haut) et courbes ROC pour le critère de cohérence inter-cycle (bas).

Nous observons sur cette figure, un manque de consensus entre les différents experts sur la classification des signaux : l'expert 3 est notamment bien plus restrictif dans la sélection des « bons » motifs. En comparaison des deux autres experts, il classe plus de « mauvais » signaux, même pour des valeurs de cohérence inter-cycle élevées. Nous constatons néanmoins une corrélation entre la classification des signaux « bons » ou « mauvais » et la valeur de cohérence inter-cycle. La majorité des signaux catégorisés comme « bons » par les experts présentent des valeurs de cohérence supérieure à 40%. Pour confirmer cette observation, nous avons réalisé des courbes ROC<sup>1</sup> permettant d'analyser la performance de la classification en fonction de la valeur de cohérence inter-cycle. Ces courbes sont présentées en figure 5.18. Nous constatons une différence de performances de la classification en fonction des experts (formes des courbes ROC et valeurs optimales des taux de faux positifs et de vrais positifs), venant appuyer le constat précédent. Cependant, nous notons que pour l'ensemble des experts, la performance de classification atteint son optimum pour une même valeur de cohérence inter-cycle, autour de 40%. Cette robustesse dans l'analyse confirme la pertinence de considérer cette caractéristique dans l'objectivation des signaux exploitables ou non.

Dans l'objectif d'interpréter ce désaccord entre les experts et d'en illustrer le sens physiologique, nous représentons en figure 5.19 l'histogramme de la moyenne harmonique des largeurs à mi-hauteur des gaussiennes S1 et S2 pour trois classes de comportement : les experts sont d'accord sur la classification d'un « bon » motif, les experts sont d'accord sur la classification d'un « mauvais » motif et les experts sont en désaccord. On observe que les experts s'accordent sur une bonne qualité des motifs SCG moyens (les sons S1 et S2 sont clairement identifiables) lorsque la largeur à mi-hauteur est inférieure à environ 100 ms, comme l'illustre la figure 5.19.A en haut, pour laquelle la valeur moyenne est de  $\sim 65$  ms. Cette valeur est concordante avec la durée attendue des sons S1 et S2 (130 ms et 110 ms respectivement). Cependant, nous pouvons constater sur la figure 5.19.A du milieu que même pour des valeurs de largeur à mi-hauteur inférieures à 100 ms, certains motifs ne permettent pas la visualisation des sons S1 et S2. Pour des valeurs supérieures à environ 150 ms (figure 5.19.A milieu), pratiquement tous les motifs sont considérés comme non-exploitables par les experts. En effet, dans ce cas, l'enveloppe est trop aplatie et ne ressort pas du bruit. Enfin, les valeurs comprises entre 100 ms et 150 ms forment une zone de désaccord dans laquelle les experts ne sont pas unanimes sur la qualité du signal. La figure 5.19.B illustre ces trois cas pour lesquels la classification est évidente ou au contraire incertaine. On constate ainsi qu'une analogie peut être faite entre l'approche qualitative experte et l'estimation quantitative de la qualité des sons via par exemple la largeur à mi-hauteur des sons S1 et S2. Cependant, ce paramètre seul ne permet une fois encore pas de discriminer convenablement les « bons » motifs des « mauvais ».

Le constat fait sur le manque de consensus des différents experts sur la classification des motifs SCG moyens pour déterminer les signaux exploitables ou non-exploitables remet en cause une approche possible par apprentissage supervisé de la classification. Sur la base des premiers résultats obtenus, nous n'avons donc pas poursuivi le travail sur l'approche qualitative d'une classification des motifs SCG moyens.

### 5.3.2 Approche quantitative

Forts de ces constats et pour pallier le manque de consensus sur la qualification des motifs SCG moyens par les experts, nous proposons alors une seconde méthode basée sur une sélection automatique des signaux par une approche quantitative.

Cette approche se base sur l'utilisation de données issues de sujets sains pour définir les contraintes à imposer aux différentes caractéristiques décrivant les motifs SCG moyens, dans l'optique de qualifier la qualité d'un enregistrement. L'objectif final est de sélectionner en aveugle à partir de ces valeurs

---

1. La courbe ROC ou « Receiver Operating Characteristics » est un graphique représentant les performances d'un modèle de classification binaire en décrivant la proportion de vrais positifs en fonction de la proportion de faux positifs.

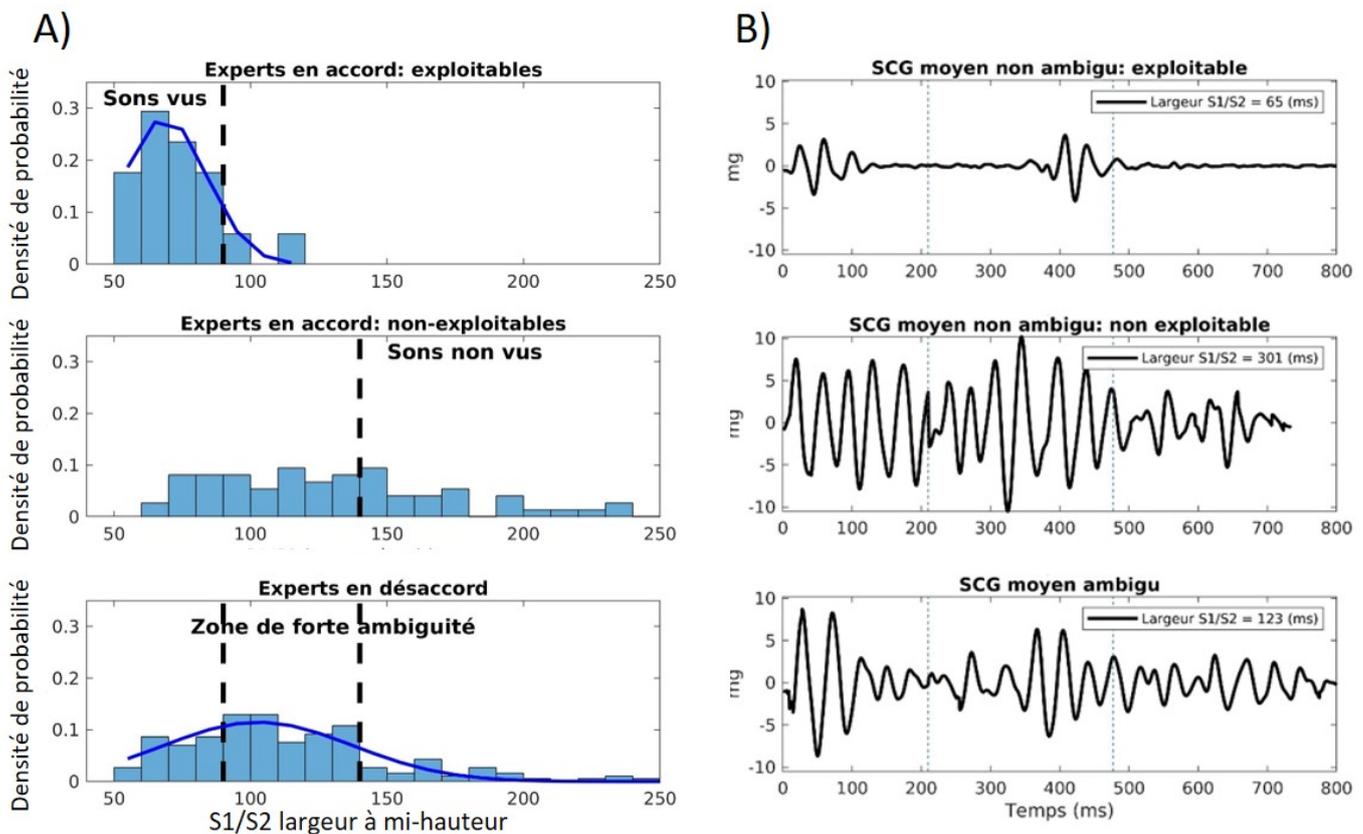


FIGURE 5.19 – Interprétation du désaccord entre les experts par l’analyse de la moyenne harmonique des largeurs à mi-hauteurs de S1 et S2. Gauche : histogramme de la largeur à mi-hauteur S1/S2 en fonction des 3 classes : « d’accord/bons », « d’accord/mauvais », « pas d’accord ». Droite : exemples de 3 motifs SCG pour des valeurs de largeur à mi-hauteur S1/S2 différentes. Sur l’exemple du bas, il est difficile visuellement de donner un avis définitif sur la qualité du motif.

de contraintes les enregistrements exploitables permettant le suivi robuste de l’évolution des sons cardiaques, sans connaissance préalable de l’état de santé des individus.

La recherche des valeurs de contraintes à imposer doit répondre de façon optimale aux objectifs de validation du dispositif, déclinés comme suit dans l’ordre d’importance :

1. Les signaux sélectionnés doivent permettre de détecter le son S3 quand il est présent. L’hypothèse de travail principale considérée dans cette étude sur animaux sains est la non-présence du son S3 sur les signaux analysés. Ainsi, nous considérons que le signal présent sur la fenêtre du S3 correspond à un niveau de bruit. Nous définissons un seuil de détectabilité du S3 pour un rapport signal sur bruit sur la fenêtre du S3 supérieur à 2. Cela correspond dans le cas des enregistrements gastriques à une valeur de bruit inférieure à 0,5 mg, l’amplitude minimale du S3 étant estimée à 1 mg [49, 87].
2. Une stabilité optimale de l’amplitude du S1. La diminution d’amplitude du S1 attendue au cours des épisodes de décompensation est peu décrite dans la littérature. Dans notre étude nous regarderons quel est le niveau de stabilité que nous pouvons obtenir sur l’amplitude du S1. Cette valeur devra par la suite être confrontée aux variations pathologiques à considérer.
3. L’échantillonnage temporel doit être optimal, idéalement une acquisition par jour exploitable. En effet, la cinétique de la décompensation cardiaque étant de plusieurs semaines, le suivi journalier des marqueurs est suffisant à la détection des épisodes.
4. La redondance journalière doit être maximale pour permettre de maximiser le nombre de

signaux exploitables par jour pour améliorer autant que possible la statistique quotidienne.

En pratique, la méthode consiste à définir un jeu de contraintes à 8 dimensions  $C=C1, C2, \dots, C8$ , associées aux 8 caractéristiques d'intérêt (morphologiques et contextuelles), comme résumé en tableau 5.3. Nous faisons ensuite varier la valeur de ces contraintes dans une certaine gamme (colonne 3 du tableau 5.3). Puis, parmi tous les points de cette grille multidimensionnelle, nous choisissons le point  $\hat{C}$  qui réalise au mieux les objectifs de performance cités ci-dessus. Une fois les valeurs de contraintes fixées, nous sélectionnons automatiquement comme exploitables tous les motifs SCG moyens pour lesquels l'ensemble des caractéristiques  $\hat{C}$  sont respectées et rejetons les autres.

Paramètres	Contraintes	Gamme de valeurs
PosS1 - PosRefS1	$\leq C1$	0 – 150 (ms)
PosS2 - PosRefS2	$\leq C2$	0 – 150 (ms)
Largeur S1	$\leq C3$	20 – 900 (ms)
Largeur S2	$\leq C4$	20 – 900 (ms)
RSB ECG	$\geq C5$	2 – 10
FC	$\leq C6$	50 – 150 (bpm)
Activité	$\leq C7$	10 – 200 (mg)
Ncoh	$\geq C8$	0 – 100 (%)

TABLE 5.3 – Définition des contraintes sur les caractéristiques morphologiques et contextuelles. PosRefS1 et PosRefS2 sont les valeurs nominales de position de S1 et S2 attendues par la littérature, soit 70 ms et 350 ms respectivement (cf. figure 5.2). RSB ECG = rapport signal sur bruit calculé sur le signal ECG. FC = fréquence cardiaque. Ncoh = Cohérence inter-cycle.

Maintenant que les bases de la méthode de classification par approche quantitative sont posées, nous allons discuter des résultats obtenus suite à la sélection automatique des signaux SCG enregistrés en conditions in vivo telles que présentées au chapitre 4 sur des animaux sains et pathologiques.

## 5.4 Validation de la méthode de classification automatique des enregistrements SCG

Dans cette section, nous présenterons les résultats obtenus à partir de la classification automatique sur le jeu de données d'un animal sain (cochon 5). Puis nous étudierons la robustesse inter-individus en comparant les résultats obtenus sur cet animal avec les résultats d'un deuxième animal sain (cochon 4).

La validation de la méthode de classification des enregistrements SCG se fait en deux temps. Tout d'abord la classification automatique est appliquée sur le jeu de données d'animaux sains pour sélectionner les « bons » motifs qui permettent de répondre aux objectifs de performances : détectabilité du S3, couverture et redondance journalière, variabilité de l'amplitude du S1. Une fois la classification effectuée, les valeurs des caractéristiques morphologiques et contextuelles des « bons » et des « mauvais » motifs sont analysées pour évaluer la pertinence de la sélection. Les valeurs des caractéristiques morphologiques sont comparées aux valeurs physiologiques attendues dans la littérature. Les valeurs des données contextuelles sont quant à elles analysées en regard de leur pertinence physique.

### 5.4.1 Validation des objectifs de performances : exemple d'un animal sain

La classification automatique a été appliquée dans un premier temps sur le jeu de données d'un animal sain dont les données ECG et accélérométriques ont été suivies sur 21 jours à l'aide du dispositif gastrique. Nous allons maintenant analyser les performances obtenues sur chacun des objectifs à partir des motifs moyens SCG sélectionnés.

La figure 5.20 illustre la sélection faite sur l'ensemble des enregistrements en fonction du temps et de l'amplitude du son S1.

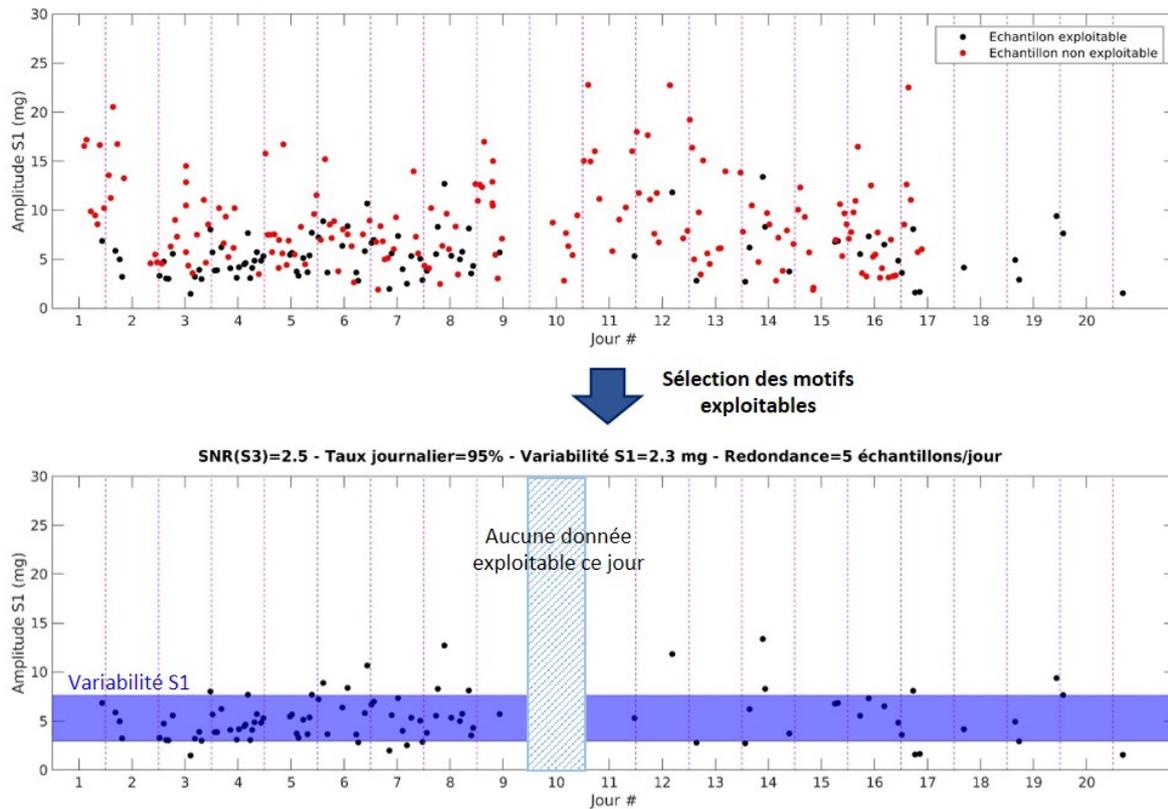


FIGURE 5.20 – Représentation du nombre de signaux SCG exploitables au cours du temps pour un animal sain (cochon 5). Haut : totalité des acquisitions accélérométriques ; bas : signaux sélectionnés comme exploitables par la méthode de classification automatique.

### Echantillonnage temporel des motifs sélectionnés

Comme nous pouvons le voir sur la figure 5.20 du haut, le nombre d'acquisitions journalières remontées par le dispositif n'est pas constant. On constate une diminution du nombre de données remontées à partir du 9<sup>e</sup> jour d'acquisition (inférieure à 15 acquisitions/jour contre 24 attendues). Le dispositif d'acquisition semble s'être dégradé au cours du temps, bien que nous n'ayons pas réussi à définir la source du problème. Nous verrons en section 5.4.3 que ce défaut de stabilité du nombre d'acquisitions au cours du temps est résolu pour des versions stabilisées du dispositif gastrique (version 4 du prototype). La classification automatique a sélectionné seulement 33% d'enregistrements. Malgré cette sélection restrictive, nous pouvons voir sur le tracé du bas que la couverture journalière, c'est à dire le nombre de jours pour lesquels une acquisition au moins a été sélectionnée, est de 95%, pour une redondance journalière moyenne de 5 enregistrements. Cette couverture journalière est acceptable dans le cadre de la détection des évènements de décompensation cardiaque, comme nous l'avons vu précédemment.

### Variabilité du S1

Nous observons sur la figure 5.20 du haut, que l'amplitude du S1 donnée en ordonnée varie d'environ 2 mg à plus de 20 mg. La sélection automatique des motifs SCG moyens élimine ceux pour lesquels l'amplitude du S1 est trop élevée, afin de respecter la contrainte sur la stabilité optimale du S1. La variabilité sur l'amplitude du S1 est calculée comme l'écart type de l'ensemble des échantillons sélectionnés sur les 21 jours de suivi, représentée par la bande bleue en figure 5.20 (graphe du bas). Ici, la variabilité moyenne sur l'amplitude du S1 des motifs sélectionnés est égale à 2,3 mg, pour une gamme d'amplitudes comprises entre 3 mg et 15 mg. Cette variabilité peut-être mise en regard des variations obtenues par un accéléromètre embarqué dans les défibrillateurs de Boston Scientific sur des patients insuffisants cardiaques [49]. Les exemples donnés dans cet article mettent en évidence des variations de l'ordre de 1 mg en dehors des épisodes de décompensations, pour des valeurs moyennes du S1 de l'ordre de 1,5 mg à 3 mg (en fonction du patient). La variabilité sur l'amplitude du S1 obtenue pour l'animal sain, bien que plus élevée, ne semble donc pas aberrante. Les différences observées peuvent être expliquées par deux hypothèses : la première est que la différence est liée à l'espèce animale utilisée dans notre étude ; la deuxième est que dans un contexte pathologique, la diminution de l'amplitude du S1 entraîne également une diminution de sa variabilité. La valeur de variabilité de l'amplitude du S1 calculée pour cet animal sain sera par la suite analysée en regard des résultats inter-individus sains et pathologiques, afin de confronter la pertinence de cette valeur dans le cadre d'une population de mini-porcs.

### Evaluation du bruit sur la fenêtre du S3

Pour assurer une bonne détectabilité du son S3, nous avons défini dans nos objectifs que le bruit sur la fenêtre du S3 devait être inférieur à 0,5 mg. La valeur médiane du bruit sur les échantillons sélectionnés est de 0,35 mg. Cependant, tous les échantillons ne respectent pas cet objectif. La figure 5.21 représente la distribution de la valeur du bruit sur la fenêtre du S3 des motifs sélectionnés.

Nous constatons sur la distribution du haut que 73% des motifs sélectionnés respectent le seuil sur le bruit dans la fenêtre du S3 fixé à 0,5 mg. Lors de la sélection, les motifs sont sélectionnés pour répondre de façon optimale à l'ensemble des objectifs, ce qui n'assure pas que chaque échantillon individuel respecte tous les critères. Suite à la sélection, le bruit individuel sur la fenêtre du S3 peut être optimisé en utilisant la redondance journalière pour moyenniser les données afin de diminuer encore le niveau de bruit, comme illustré sur la figure 5.21 du bas. Cette méthode permet d'augmenter le pourcentage de motifs pour lesquels la valeur individuelle de bruit sur la fenêtre du S3 est inférieure à 0,5 mg (73% avant lissage contre 85% après lissage) et permet de décaler la distribution du bruit, dont la valeur médiane est de 0,2 mg (contre 0,35 mg avant moyennage). Il est donc possible d'optimiser la robustesse de détection d'un S3 par moyennage des échantillons sur une même journée. Cependant, cette méthode n'est applicable que dans le cas de plusieurs enregistrements valides par jour.

A partir de ces résultats, nous pouvons conclure que les objectifs de performances définis pour le suivi des sons cardiaques selon les critères sur la détectabilité du S3, la couverture journalière et la variabilité du S1, sont atteints. La classification automatique a sélectionné 33% des motifs. Ces motifs présentent un niveau de bruit moyen sur la fenêtre du S3 inférieur à 0,5 mg et assurent une couverture journalière de 95%, soit une perte de données d'un jour par mois. Cette couverture est tout à fait acceptable pour le suivi de l'IC, la cinétique des épisodes de décompensation étant de plusieurs semaines [41]. La variabilité sur l'amplitude du S1 doit quant à elle, être évaluée sur d'autres cas afin de confirmer la pertinence de la valeur obtenue pour la détection d'une diminution de l'amplitude du S1.

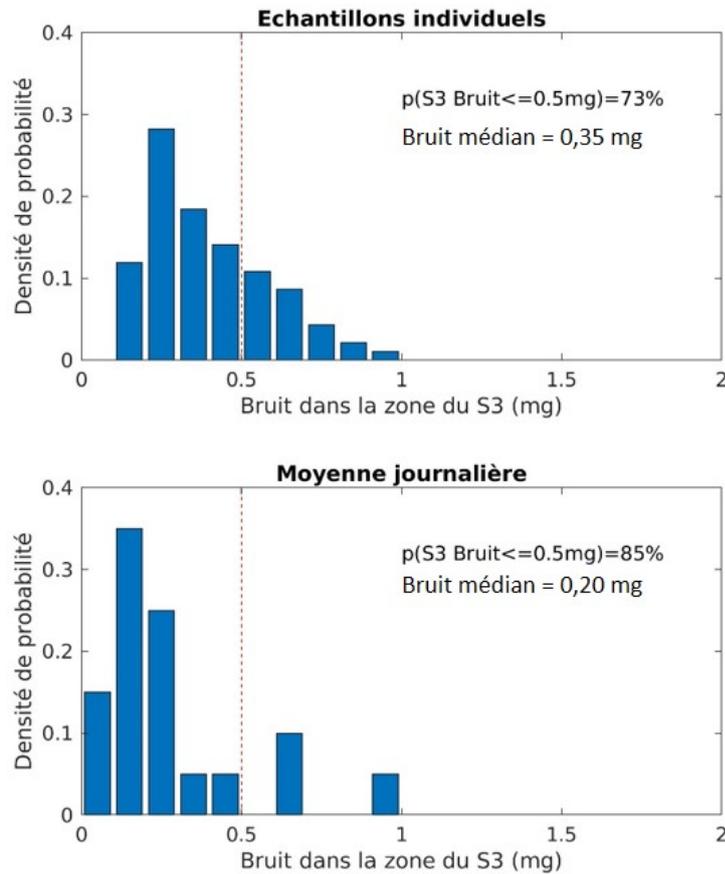


FIGURE 5.21 – Distribution du bruit dans la zone du S3 sur échantillons individuels (graphe du haut) puis sur échantillons moyennés (graphe du bas).

#### 5.4.2 Interprétation des valeurs des caractéristiques : qualification des motifs exploitables

La méthode de classification appliquée pour répondre aux objectifs de performances a défini automatiquement des valeurs seuils sur les caractéristiques pour la sélection des « bons » motifs. Cependant, ce qui nous intéresse ici, au-delà de ces valeurs seuils, c'est de comparer la distribution des valeurs entre les « bons » motifs (motifs sélectionnés) et les « mauvais » motifs (motifs rejetés). Cette analyse a pour but de valider que la méthode de classification automatique assure une sélection pertinente des signaux exploitables d'un point de vue physiologique. La figure 5.22 présente les distributions des valeurs des huit caractéristiques pour tous les motifs. Les gammes de valeurs de l'intervalle interquartile des motifs SCG sélectionnés ainsi que les médianes sont reprises en tableau 5.4.

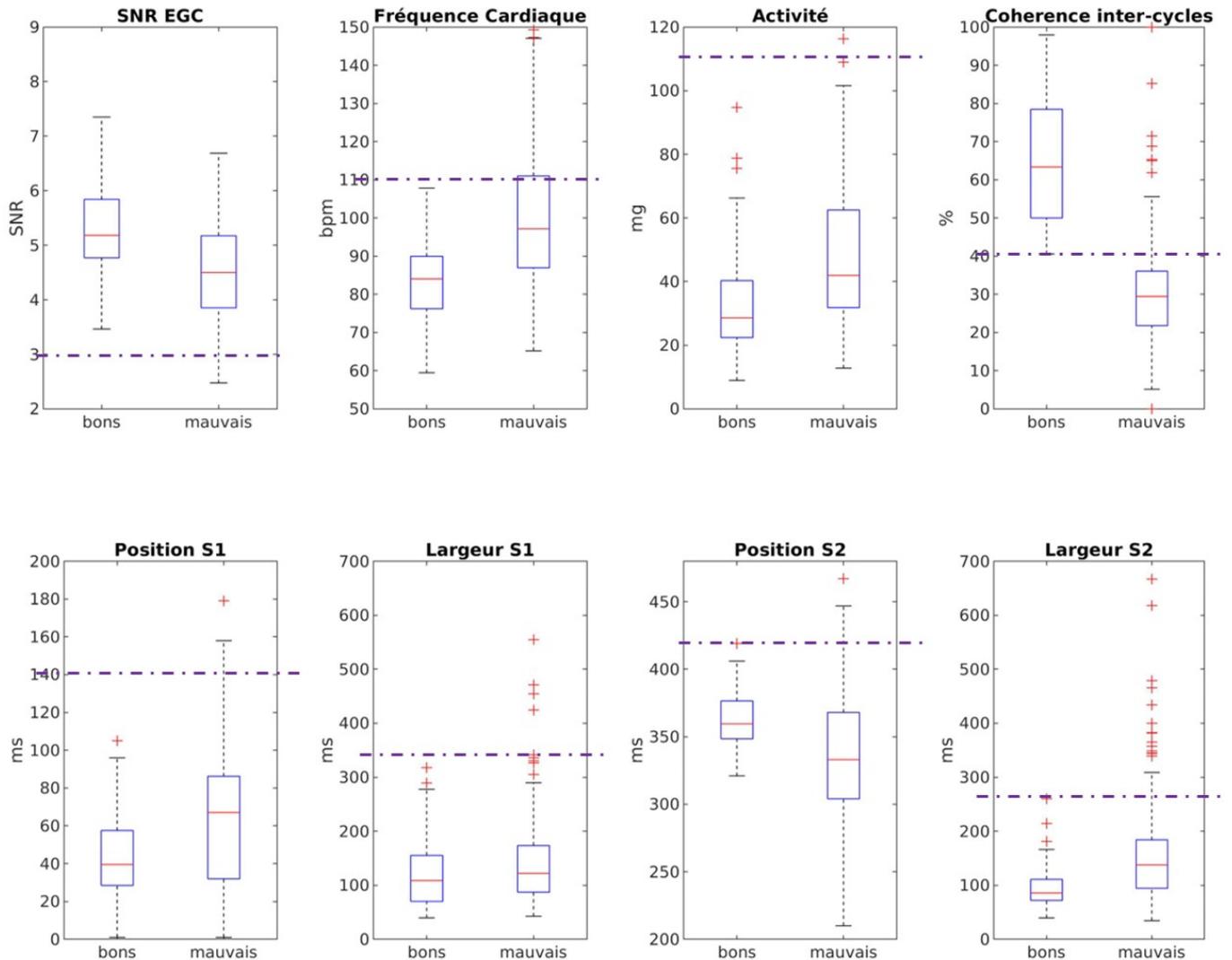


FIGURE 5.22 – Représentation de Tukey de la distribution sur chacune des caractéristiques des « bons » ( $N = 92$ ) et des « mauvais » ( $N = 184$ ) motifs SCG moyens (obtenus sur des enregistrements de 30 secondes) après classification automatique (cochon sain n°5). Les valeurs aberrantes représentées par les croix rouges sont les échantillons au-delà de 1,5 fois la valeur de l'espace interquartile. Les valeurs seuil de sélection sur chacune des caractéristiques sont représentées par les lignes horizontales en pointillés.

### Analyse des valeurs des caractéristiques contextuelles

Les caractéristiques contextuelles sont liées au rationnel instrumental et influencent de manière directe la qualité des signaux acquis par le dispositif. Comme illustré sur la figure 5.22 sur la ligne du haut, la comparaison de la distribution des valeurs des caractéristiques contextuelles des « bons » et des « mauvais » motifs SCG moyens met en évidence les points suivants :

- Les valeurs de rapport signal sur bruit sur l'ECG et de cohérence inter-cycle sont plus élevées pour les bons signaux.
- Les valeurs de FC moyennes et d'activité sont plus faibles pour les bons signaux.

Ces observations sont cohérentes avec un sens physique sur les signaux traités. En effet, comme évoqué en section 5.2.3, le rapport signal sur bruit de l'ECG ainsi que la cohérence inter-cycle sont tous deux des critères de qualité de l'enregistrement sur 30 secondes. Plus la valeur du RSB ECG est élevé,

Caractéristique	Cochon 5	
	Ecart interquartile	Médiane
RSB ECG	5 - 7	5,2
FC (bat/min)	75 - 90	84,0
Activité (mg)	25 - 40	28,6
Ncoh (%)	50 - 80	63,3
Position S1 (ms)	30 - 60	39,5
Largeur S1 (ms)	80 - 160	108,6
Position S2 (ms)	350 - 375	359,5
Largeur S2 (ms)	80 - 100	85,7

TABLE 5.4 – Gamme de valeurs des caractéristiques contextuelles et morphologiques pour 50% des échantillons sélectionnés du cochon sain n°5.

plus la détection des pics R sera robuste et donc plus la segmentation des cycles cardiaques sera de bonne qualité. De même pour la cohérence inter-cycle qui représente la stationnarité du signal SCG. Lorsque sa valeur est élevée, cela indique que le motif SCG moyen est calculé à partir d'un grand nombre de cycles, attestant d'un niveau de confiance élevé sur le motif obtenu. En ce qui concerne la fréquence cardiaque et l'activité, des valeurs élevées sont associées à des signaux SCG peu exploitables. L'augmentation de la fréquence cardiaque implique un raccourcissement de la durée des cycles cardiaques. Le temps de propagation des ondes mécaniques à l'origine des sons cardiaques est alors trop important au regard de la faible durée de chaque cycle pour permettre une individualisation des sons S1 et S2. L'activité quant à elle, a un impact direct sur la génération d'ondes mécaniques qui viennent perturber le signal accélérométrique enregistré. Les artefacts générés sur le signal SCG (cf. section 5.1.3) peuvent dégrader le motif moyen SCG si ces derniers ne sont pas éliminés lors du moyennage des cycles.

Si l'on s'intéresse aux valeurs de contraintes sur les caractéristiques choisies par l'algorithme de classification pour sélectionner les signaux, nous pouvons remarquer qu'elles englobent toutes (sauf la valeur sur la cohérence inter-cycle) plus de 50% des motifs rejetés. Ce constat confirme que les caractéristiques prises individuellement ne permettent pas de discriminer les « bons » des « mauvais » motifs. La cohérence inter-cycles semble cependant se détacher. Les écarts interquartiles (EI) des motifs sélectionnés et des motifs rejetés sont bien distincts et la valeur seuil sur cette caractéristique élimine à elle seule plus de 75% des « mauvais » motifs. Cependant, on note tout de même que l'utilisation seule de ce paramètre entraînerait une sélection d'environ 25% de « mauvais » motifs tels que définis sur la base des autres caractéristiques.

### Analyse des valeurs des caractéristiques morphologiques

Intéressons nous maintenant aux caractéristiques morphologiques (figure 5.22, ligne du bas). Ces caractéristiques sont liées au rationnel physiologique. En effet, il est possible de les associer directement à des paramètres physiologiques dont les gammes de valeurs attendues sont décrites dans la littérature. En comparant les valeurs obtenues pour les motifs sélectionnés et les motifs rejetés, nous pouvons observer que la distribution de la position S1 n'est statistiquement pas différente entre les deux groupes. Cependant, comme dans le cas des largeurs S1, S2 ainsi que de la position du S2, nous pouvons remarquer que la distribution des « bons » motifs est plus resserrée que pour les « mauvais » motifs. Comme repris dans le tableau 5.4, les écarts interquartiles sur les valeurs de position des sons S1 et S2 sont compris entre 30 ms et 60 ms et entre 350 ms et 380 ms respectivement. Ces gammes de valeurs sont très proches de celles retrouvées dans la littérature chez l'Homme (de 30 ms à 70 pour le son S1, de 330 ms à 370 ms pour le son S2, cf. figure 5.2). Le même constat peut être fait sur les largeurs S1, S2, dont les gammes de valeurs sont en cohérence avec la littérature, respectivement de 90 ms à 180 ms contre 100 ms à 160 ms et de 90 ms à 105 ms contre 80 ms à 160 ms. Il est cependant à noter que les largeurs S1, S2, calculées à partir de la largeur à mi-hauteur des gaussiennes, ne représentent pas

la durée réelle des sons cardiaques et sont une estimation de ces dernières. La durée réelle des sons cardiaques est en réalité plus grande que les valeurs estimées à l'aide de ce paramètre. Ici encore, la distribution des valeurs sur les caractéristiques entre les « bons » et les « mauvais » motifs ainsi que les valeurs seuils mettent en évidence qu'individuellement, ces caractéristiques ne sont pas discriminantes. La visualisation a posteriori des « bons » et des « mauvais » motifs définis par la classification automatique met en évidence un lien entre la classification par approche quantitative et la classification visuelle des « bons » et des « mauvais » motifs (cf. section 5.3). La figure 5.23 présente trois exemples de « mauvais » motifs (colonne de gauche) et trois exemples de « bons » motifs (colonne de droite).

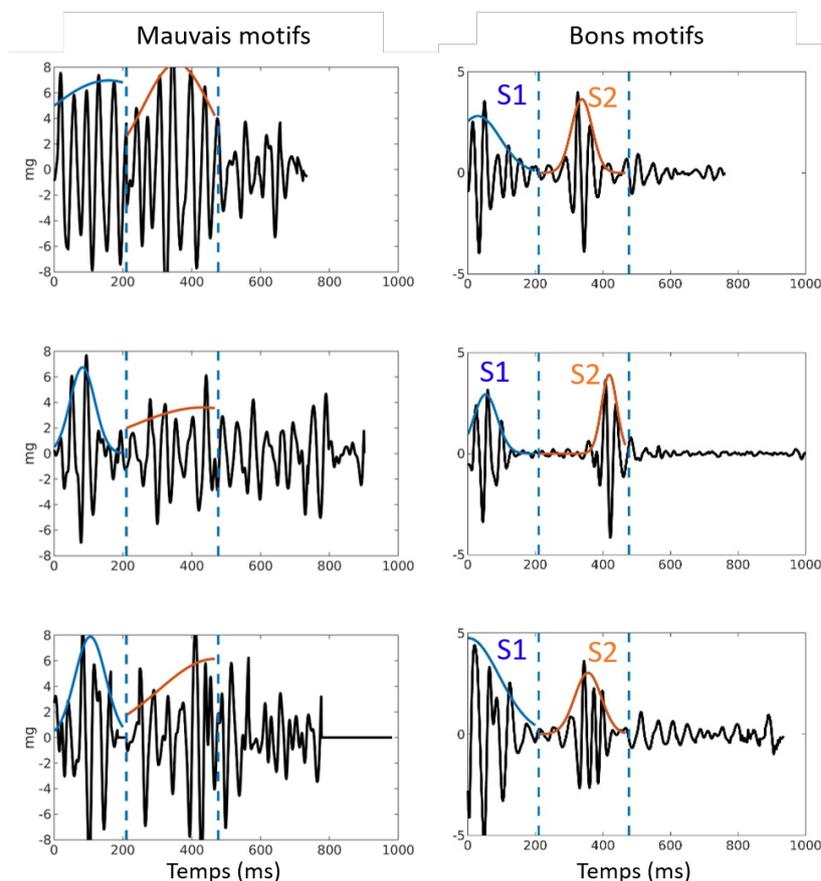


FIGURE 5.23 – Illustration de la classification automatique. A gauche : exemples de mauvais motifs. Les sons S1 et S2 ne sont pas identifiables visuellement. A droite : exemples de bons motifs. Les sons S1 et S2 sont identifiables visuellement. Les courbes bleues et rouges représentent l’enveloppe des sons S1 et S2 respectivement.

Ces six exemples illustrent bien le fait que la classification automatique est conforme à une classification visuelle pour laquelle, sur des critères purement qualitatifs (présence/absence des sons S1 et S2), nous aurions fait le même choix dans la sélection.

Suite à cette analyse, nous pouvons en conclure que les enregistrements retenus comme exploitables par la méthode de classification automatique ont un sens physique et physiologique et qu’une approche multidimensionnelle est nécessaire à la sélection. La méthode de sélection proposée sur la base de quatre caractéristiques contextuelles et de quatre caractéristiques morphologique semble donc pertinente pour discriminer les signaux SCG moyens exploitables pour l’analyse des sons cardiaques.

### 5.4.3 Analyse inter-sujets et reproductibilité des résultats

Afin de valider les résultats et les seuils sur les différentes caractéristiques définis en section précédente, nous avons reproduit cette même analyse sur un deuxième animal du groupe sain.

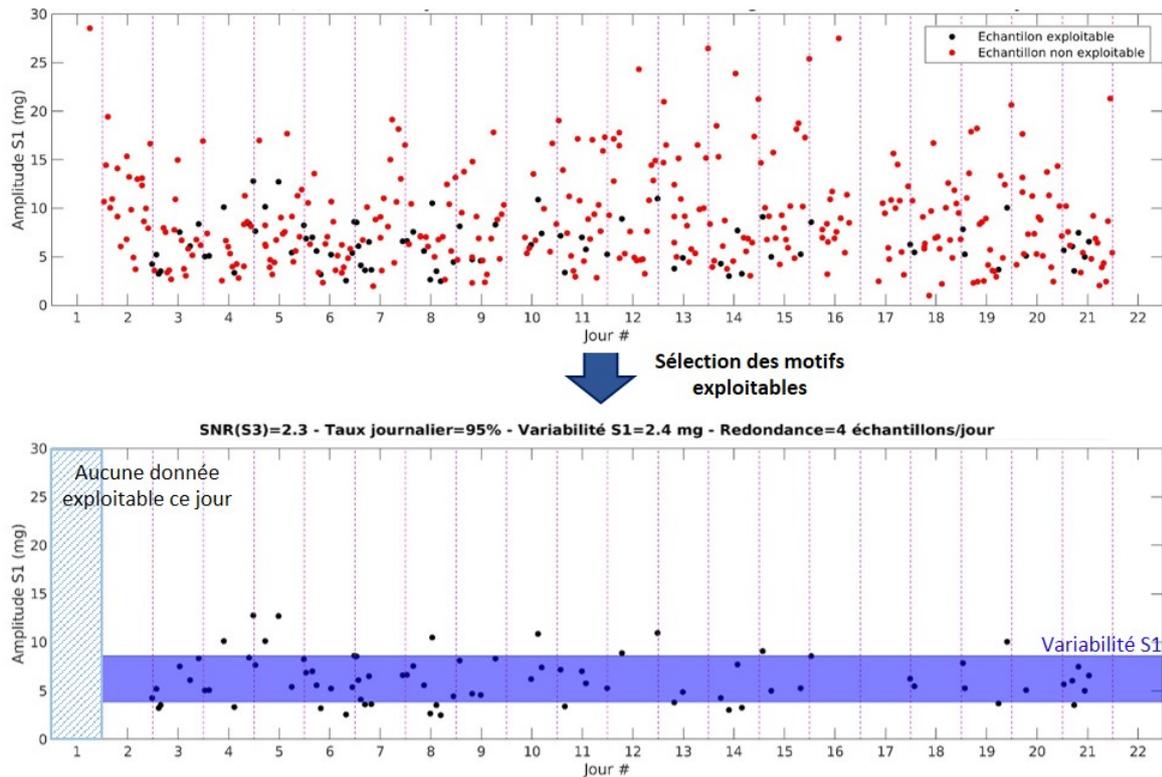


FIGURE 5.24 – Représentation du nombre de signaux SCG exploitables au cours du temps pour un deuxième cochon sain (cochon 4). Haut : totalité des acquisitions accélérométriques; bas : signaux sélectionnés comme exploitables par la méthode de classification automatique.

Comme nous pouvons le voir sur la figure 5.24, les performances sur l’atteinte des objectifs sont très similaires. En effet, le taux journalier obtenu est de 95% avec une redondance de 4 échantillons par jour, pour un RSB S3 moyen de 2,3. La variabilité sur l’amplitude du S1 est elle aussi très proche : 2,4 mg contre 2,3 mg pour le premier animal. Cela conforte la variabilité physiologique attendue pour ce groupe d’animaux sains.

La distribution du bruit dans la fenêtre du S3 sur les motifs SCG moyens sélectionnés est présentée en figure 5.25, avant et après moyennage des échantillons sur une journée. Ici encore, le moyennage journalier permet d’augmenter le nombre de motifs respectant la contrainte sur le bruit de la fenêtre S3 de 71% à 95%, pour un bruit médian de 0,10 mg contre 0,34 mg avant moyennage.

L’analyse des valeurs de contraintes, données en figure 5.26 permet de mettre en évidence une forte similarité entre les deux animaux. En effet, même si l’on peut noter de légères différences dans les valeurs extrêmes, les gammes de valeurs pour lesquelles on retrouve 50% des échantillons sont quasi-identiques comme présenté en tableau 5.5.

Ce travail réalisé sur deux cochons uniquement est un travail préliminaire et les résultats obtenus doivent être validés dans le cadre d’une étude beaucoup plus large. Cependant, sur la base de l’analyse de ces deux animaux sains, nous pouvons conclure que la méthode de sélection des motifs exploitables proposée semble pertinente dans le cadre de la validation du dispositif sur l’animal sain pour le suivi de l’amplitude des sons S1 et S3. Les motifs sélectionnés permettent d’atteindre les objectifs de performances du dispositif tout en respectant un sens physique et physiologique, attestant ainsi de la pertinence et de la robustesse de la sélection. Sur cochons sains, il apparait donc possible de définir de façon quantitative ce qu’est un signal exploitable à partir de seuils fixés sur les différentes caractéristiques, indépendamment de l’individu. Cependant, est-il possible d’utiliser ces mêmes seuils dans le cadre d’une sélection en aveugle des motifs exploitables sans a priori sur le phénotype (âge, morpho-

logie)? Pour répondre à cette question, nous avons reproduit ce travail sur un animal pathologique comme décrit dans la section suivante.

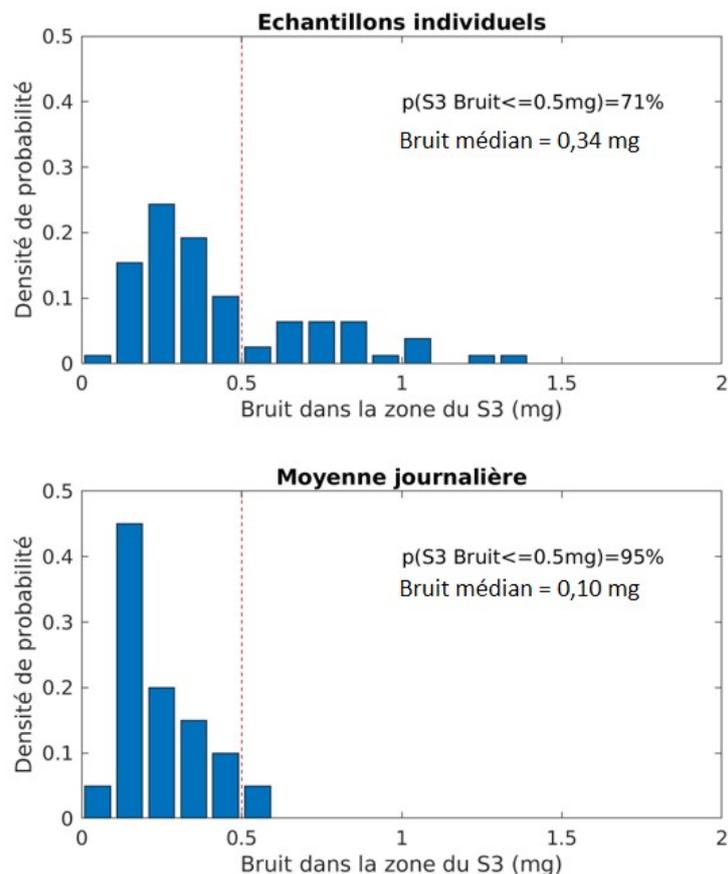


FIGURE 5.25 – Valeur du bruit dans la zone du S3 (cochon 4).

Caractéristique	Cochon 5		Cochon 4	
	Ecart interquartile	Médiane	Ecart interquartile	Médiane
RSB ECG	5 - 7	5,2	4,5 - 6	5,3
FC (bat/min)	75 - 90	84,0	75 - 90	85,6
Activité (mg)	25 - 40	28,6	25 - 40	30,4
Ncoh (%)	50 - 80	63,3	40 - 70	55,1
Position S1 (ms)	30 - 60	39,5	45 - 80	60,0
Largeur S1 (ms)	80 - 160	108,6	90 - 110	94,2
Position S2 (ms)	350 - 375	359,5	340 - 360	348,5
Largeur S2 (ms)	80 - 100	85,7	70 - 100	81,6

TABLE 5.5 – Comparaison des gammes de valeurs des caractéristiques contextuelles et morphologiques pour 50% des échantillons sélectionnés pour les deux animaux sains.

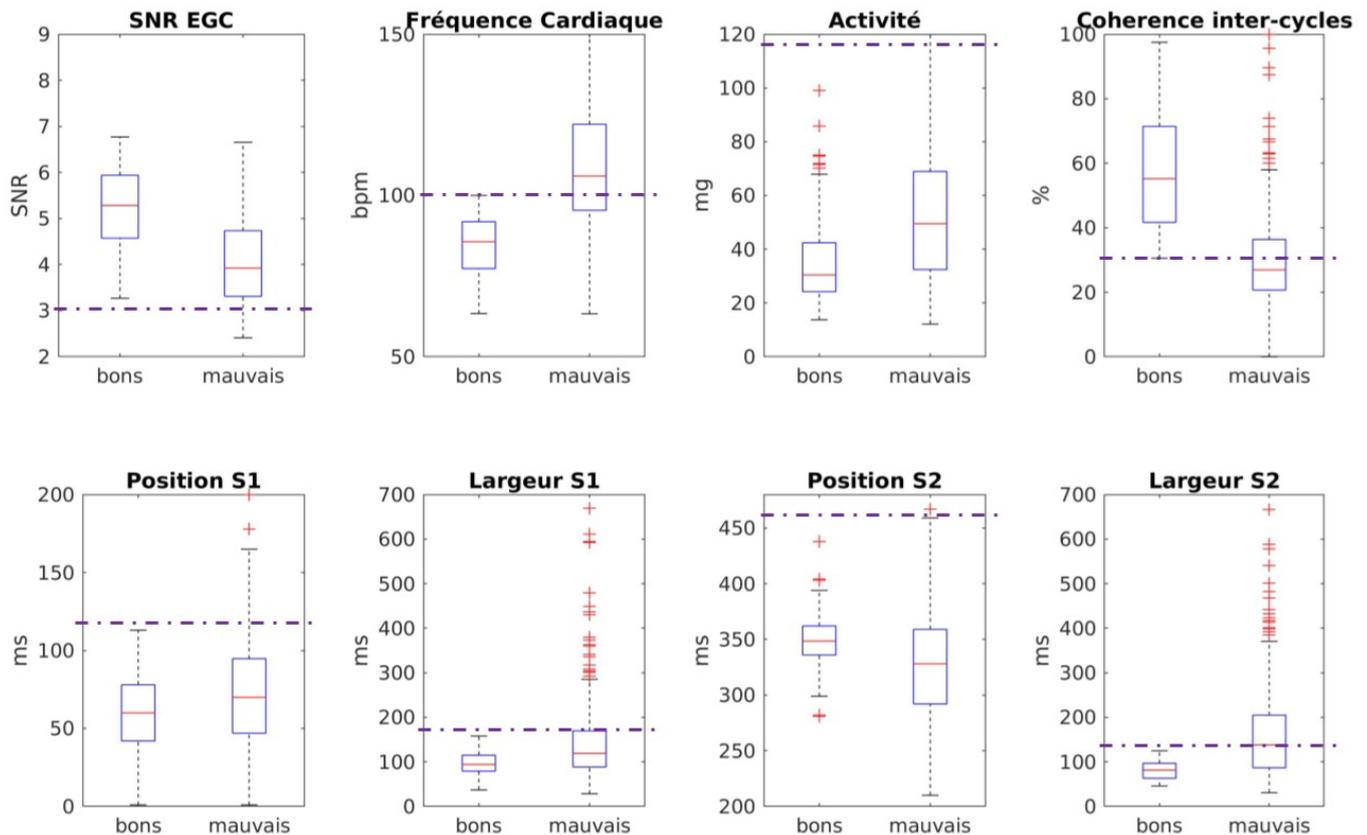


FIGURE 5.26 – Représentation de Tukey de la distribution sur chacune des caractéristiques des « bons » ( $N = 78$ ) et des « mauvais » ( $N = 363$ ) motifs SCG moyens (obtenus sur des enregistrements de 30 secondes) après classification automatique (cochon sain n°4). Les valeurs aberrantes représentées par les croix rouges sont les échantillons au-delà de 1,5 fois la valeur de l’espace interquartile. Les valeurs seuil de sélection sur chacune des caractéristiques sont représentées par les lignes horizontales en pointillés.

## 5.5 Analyse des performances du dispositif intra-gastrique pour le suivi des sons cardiaques

### 5.5.1 Application de la méthode sur cochon pathologique

Dans le cas présenté dans cette sous-section, nous avons appliqué la même démarche que précédemment sur un des cochons pathologiques pour lequel le nombre de données acquises est élevé (plus de 400 signaux). Comme évoqué au chapitre 4, nous avons induit chez cet animal un infarctus du myocarde massif dans le but de développer une insuffisance cardiaque chronique. Après un suivi de dix mois sans signe clinique d’IC, malgré une fraction d’éjection du ventricule gauche diminuée à 30%, un avenant au protocole d’expérimentation nous a permis d’implanter un dispositif gastrique chez cet animal. La version du dispositif utilisée dans ce cadre est une version quasi-finale v4 associée à un module de batterie sous-cutané.

Une première analyse visuelle réalisée sur quelques motifs SCG moyens a montré une absence du son S3 chez cet animal, confirmée par une auscultation cardiaque de l’animal par un vétérinaire. De plus, comme illustré en figure 5.27, la modélisation d’une gaussienne sur la fenêtre du S3 pour l’ensemble des signaux a mis en évidence que la médiane des valeurs d’amplitude de la gaussienne est de 0,5 mg, inférieure à l’amplitude attendue du son S3 de 1 mg. On en déduit donc que seul du bruit résiduel est

déecté dans la fenêtre du S3.

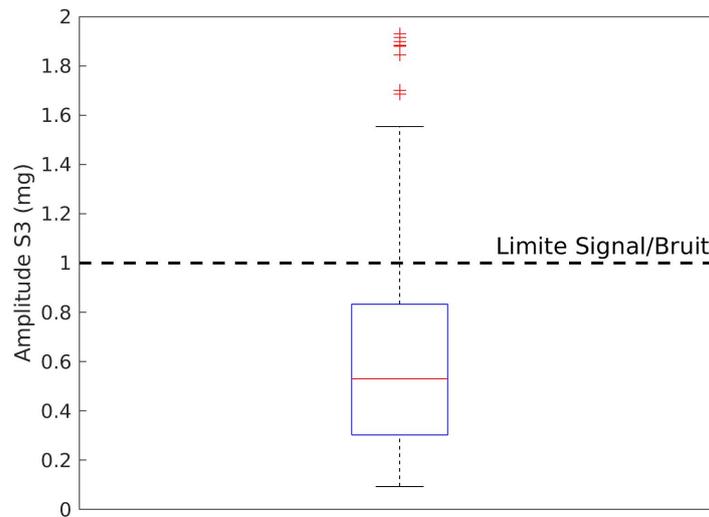


FIGURE 5.27 – Dispersion des valeurs d’amplitude de la gaussienne sur la fenêtre du S3 pour le cochon pathologique.

L’absence de son S3 rend alors possible l’application de la méthode présentée en section 5.3.2 pour des animaux sains qui reste valide et qui peut être appliquée pour cet animal pathologique.

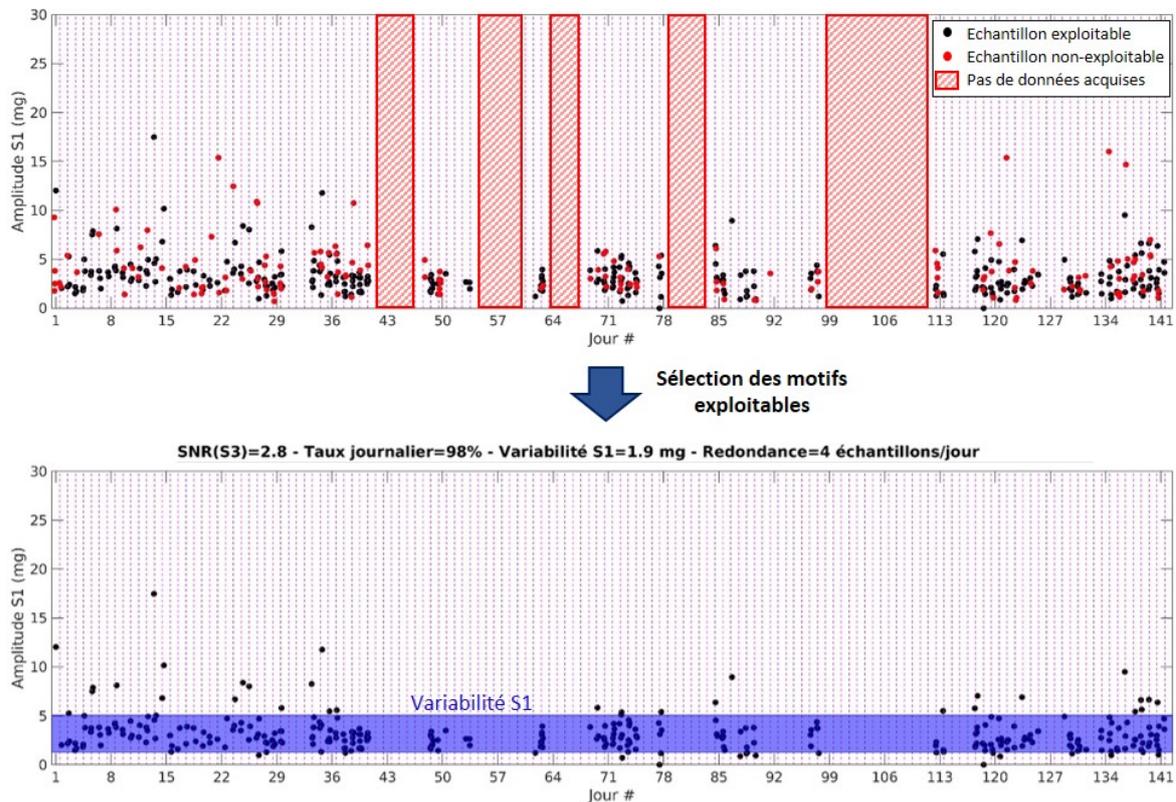


FIGURE 5.28 – Représentation du nombre de signaux SCG exploitables au cours du temps pour un animal pathologique (cochon 9).

La figure 5.28 illustre des résultats de performances comparables à ceux obtenus pour les animaux sains. Il est à noter que la période de suivi de l'animal pathologique est de 4,5 mois, soit quatre fois plus que dans le cas des animaux sains. Malgré une période d'observation plus longue, la couverture journalière reste élevée, 98% pour un RSB sur la fenêtre du S3 de 2,8. La redondance journalière moyenne est quant à elle de 4 échantillons. Ces résultats sont équivalents aux résultats précédents sur les animaux sains. Nous pouvons noter par ailleurs que le nombre d'acquisition remontées par jour ne diminue pas au cours des 4,5 mois de suivi et que le pourcentage de signaux sélectionnés à quant à lui fortement augmenté par rapport aux animaux sains, d'environ 40% à plus de 70%. Malgré des trous de données sur certaines périodes, expliqués par un défaut de stabilité du logiciel embarqué dans l'implant, aucune perte de performance de la fonction d'acquisition n'a été constatée au cours du temps. On note donc une amélioration des performances intrinsèques de la version du dispositif implanté sur l'animal pathologique par rapport à la version précédente utilisée sur les animaux sains. La variabilité du S1 calculée sur l'ensemble des échantillons sélectionnés au cours des 145 jours de suivi est de 1,9 mg. On remarque que cette valeur est légèrement inférieure à celles des cochons 5 et 4 (respectivement 2,3 mg et 2,4 mg). Cette différence observée va dans le sens de l'hypothèse formulée selon laquelle la variabilité de l'amplitude du S1 diminue pour des sujets pathologiques. Cela expliquerait également la différence de variabilité observée dans la littérature pour des patients IC [49] et pour les animaux sains (1 mg vs 2 mg).

Les résultats de performances sur les objectifs de couverture journalière, de détectabilité du S3, de minimisation de la variabilité du S1 et de la redondance journalière moyenne sont donc équivalents dans le cas des animaux sains et de l'animal pathologique étudiés, comme récapitulé en tableau 5.6.

	Cochon 5 (animal sain)	Cochon 4 (animal sain)	Cochon 9 (animal pathologique)
Motifs SCG sélectionnés (%)	33	18	75
Couverture journalière (%)	95	95	98
Redondance journalière moyenne (échantillons/jour)	5	4	4
Bruit médian sur la fenêtre S3 (mg)	0,35	0,34	0,28
Variabilité de l'amplitude du S1 (mg)	2,3	2,4	1,9

TABLE 5.6 – Synthèse des performances atteintes après sélection des bons motifs pour deux cochons sains (cochons 5 et 4) et un cochon pathologique (cochon 9).

### 5.5.2 Comparaison des caractéristiques sur animaux sains et pathologiques

Si l'on s'intéresse maintenant à l'analyse des valeurs de contraintes pour le jeu de données du cochon pathologique, nous observons un comportement général similaire aux deux cochons sains malgré quelques différences que nous allons décrire.

La figure 5.29 présente les valeurs de contraintes des caractéristiques morphologiques et contextuelles pour les animaux sains (cochons 4 et 5) et l'animal pathologique (cochon 9). Les gammes de valeurs des différentes caractéristiques pour lesquelles on retrouve 50% des échantillons sont reprises en tableau 5.7. Ce tableau permet une comparaison des gammes de valeurs pour les trois animaux

Si l'on analyse les valeurs de RSB ECG et de cohérence inter-cycle des jeux de données des cochons sains et du cochon pathologique, nous ne constatons pas de différence significative. Nous pouvons en déduire une certaine stabilité dans l'acquisition des signaux ECG et SCG, malgré des modifications apportées au dispositif entre les deux séries.

La comparaison des caractéristiques représentatives des conditions physiologiques met en évidence quelques différences entre les deux jeux de données. Tout d'abord, nous pouvons voir sur la figure

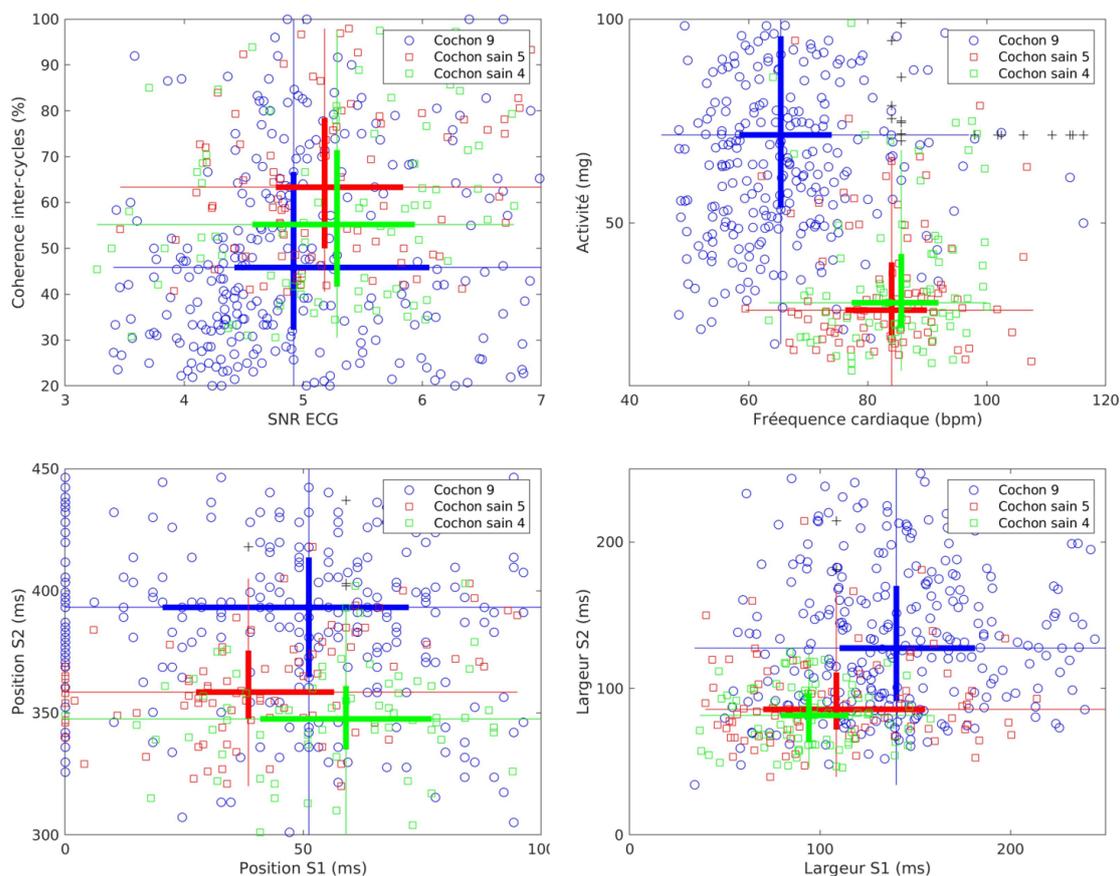


FIGURE 5.29 – Comparaison des caractéristiques des animaux sains et de l’animal pathologique. Boîtes à moustache bi-dimensionnelles. Les croix représentent l’écart interquartile en X et en Y.

5.29 en haut à droite, que la fréquence cardiaque moyenne du cochon pathologique est globalement moins élevée que dans le cas des cochons sains (65 battements/minute vs 85 battements/minute) pour des valeurs d’activité plus importante (70 mg vs 30 mg). De même, lorsque l’on s’intéresse à la position des sons S1, S2 ainsi qu’à leur durée (respectivement en bas à gauche et en bas à droite) nous observons des différences entre l’animal pathologique et les deux animaux sains. Le son S2 intervient plus tardivement dans le cycle que pour les cochons sains, environ 50 ms en moyenne avec une variabilité plus importante (de 360 ms à 410 ms). On note cependant que la valeur moyenne du délai R-S2 de 390 ms reste proche de la gamme physiologique retrouvée dans la littérature (entre 330 ms et 370 ms). La position du son S1 semble quant à elle similaire dans les trois cas, entre 30 et 80 ms. Concernant la durée des sons, nous observons une différence tant pour le son S1 que pour le son S2, bien que la durée du son S1 semble moins impactée. En effet, la durée des sons est plus élevée chez l’animal pathologique, en moyenne 1,2 fois pour le S1 et 2 fois pour le S2. Le retard observé sur l’apparition du son S2 dans le cycle cardiaque est cohérent avec la diminution de fréquence cardiaque moyenne observée. L’allongement de la durée des sons S1 et S2 est quant à lui plus complexe dans son interprétation. Il peut être dû à la fréquence cardiaque plus faible, ou à un défaut de contractilité des ventricules causé par l’infarctus myocardique. Ces observations peuvent être mises en regard de l’amplitude des sons cardiaques pour tenter d’évaluer leurs causes comme nous le verrons dans la partie suivante.

Ces différences observées sur le délai R-S2 et sur la durée des sons S1 et S2 invalident l’utilisation de valeurs de contraintes fixes sur les caractéristiques morphologiques. En effet, si l’on contraint ces caractéristiques sans prendre en compte les propriétés cardiaques propres à chaque individu, la sélection en aveugle ne sera pas robuste. L’utilisation des caractéristiques contextuelles uniquement

Caractéristique	Cochon 5		Cochon 4		Cochon 9	
	EI	Médiane	EI	Médiane	EI	Médiane
RSB ECG	5 - 7	5,2	4,5 - 6	5,3	4,5 - 6	4,9
FC (bat/min)	75 - 90	84,0	75 - 90	85,6	60 - 75	65,4
Activité (mg)	25 - 40	28,6	25 - 40	30,4	55 - 95	71,6
Ncoh (%)	50 - 80	63,3	40 - 70	55,1	35 - 65	45,8
Position S1 (ms)	30 - 60	39,5	45 - 80	60,0	35 - 75	53,2
Largeur S1 (ms)	80 - 160	108,6	90 - 110	94,2	100 - 200	140,0
Position S2 (ms)	350 - 375	359,5	340 - 360	348,5	360 - 410	395,3
Largeur S2 (ms)	80 - 100	85,7	70 - 100	81,6	100 - 160	127,5

TABLE 5.7 – Comparaison des gammes de valeurs des caractéristiques contextuelles et morphologiques pour 50% des échantillons sélectionnés pour les animaux sains et pathologique.

permet d’optimiser la sélection des motifs mais ne rend pas compte de la pertinence physiologique de cette sélection.

### 5.5.3 Analyse de l’amplitude des sons cardiaques S1, S2 sur animaux sains et pathologiques

Intéressons nous maintenant à l’amplitude des sons cardiaques S1, S2 pour les deux animaux sains et l’animal pathologique. La figure 5.30 présente l’amplitude des sons S1 et S2 pour chacun des deux groupes. Nous observons sur cette figure une diminution significative de l’amplitude d’environ 50% pour le S1 et 35% pour le S2 pour l’animal pathologique. La diminution de l’amplitude du son S1 peut être reliée dans un cadre pathologique à un défaut de contractilité du ventricule, cohérent avec les observations faites sur l’allongement de la durée des sons. Peu de données sont disponibles dans la littérature sur le lien entre la diminution de l’amplitude du S2 et les phénomènes pressifs, cependant nous savons que pour les personnes atteintes d’insuffisance cardiaque, un assourdissement global des sons cardiaques S1, S2 est constaté [60].

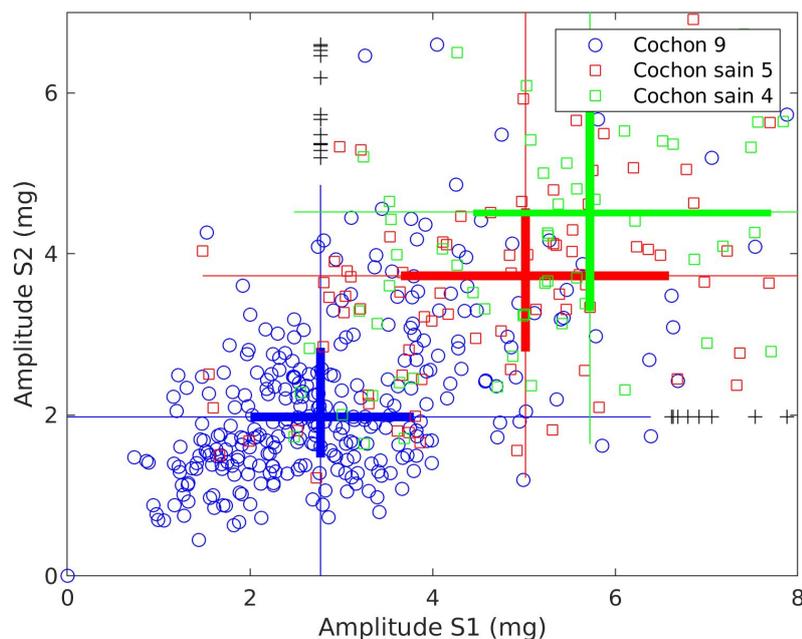


FIGURE 5.30 – Analyse de l’amplitude des sons cardiaques S1, S2 pour les animaux sains et l’animal pathologique.

Cependant, plusieurs limitations dans l’étude sur le cochon pathologique ne nous permettent pas

de conclure. En effet, on note une différence d'âge et de poids entre les animaux sains (8 mois, 22 kilogrammes) et l'animal pathologique (1,5 ans, 35 kilogrammes). Cet écart entre les deux populations est lié à la crise COVID qui a suspendu les expérimentations animales et a induit un retard dans le déroulé du protocole expérimental.

La variation de la fréquence cardiaque moyenne observée chez l'animal pathologique peut s'expliquer par la différence d'âge et de poids entre les deux populations [139]. De même, la diminution d'amplitude des sons cardiaques pourrait s'expliquer par un poids plus important de l'animal pathologique. Le développement de graisse peut en effet modifier la propagation des sons et expliquer leur atténuation. D'un point de vue instrumental, notons également des différences de poids et de volume de l'implant gastrique utilisé pour les acquisitions ( $1,7\text{cm}^3$  vs  $3\text{cm}^3$ ). Ces différences peuvent engendrer une réponse mécanique différente entre les deux versions d'implant et donc expliquer tout ou partie des différences d'amplitude observée sur les signaux SCG. Il est donc impossible à partir de ces résultats de statuer sur la cause des modifications observées. Une analyse des pressions intra-cardiaques aurait permis d'évaluer les différences du fonctionnement cardiaque. Cependant, ces données se sont pas disponibles pour les animaux sains, dont les acquisitions ont été faites en 2018, avant la mise en place des protocoles d'insuffisance cardiaque.

Nous pouvons tout de même statuer à partir de ces résultats sur la capacité de notre dispositif à détecter des variations d'amplitude des sons cardiaques et des variations de la fréquence cardiaque moyenne permettant de mettre en évidence des différences entre deux populations différentes. Cela conforte la validation de l'utilisation du dispositif intra-gastrique dans le contexte du suivi des marqueurs de l'insuffisance cardiaque, bien que la détection du S3 n'ait pas pu être évaluée directement.

## 5.6 Conclusion

La figure 5.31 synthétise la méthode d'identification et de suivi au cours du temps des amplitudes des sons cardiaques S1 et S2 (le son cardiaque S3 n'étant pas présent sur les données traitées) développée au cours de cette thèse. Sur le plan méthodologique, nous avons fait le choix de recourir à des méthodes conventionnelles (filtrage et moyennage) pour permettre l'identification des sons cardiaques à partir du signal accélérométrique. De premiers tests avec des solutions de débruitage avancées (i.e. méthode de factorisation non-négative des matrices) ont été effectués à l'ouverture de ce travail, mais les résultats obtenus n'ont pas été concluants. Le travail de recherche sur cette thématique continu dans le cadre du projet ANR « Digital Implantable Gastric Stethoscope ».

L'une des principales contributions de cette thèse a alors été de proposer une méthode d'évaluation métrologique des performances du dispositif intra-gastrique en cohérence avec le contexte clinique de la pathologie ciblée. Cette approche contextualisée a vocation à aller au-delà de la solution actuelle et permettra de tester l'apport en performance des optimisations à venir dans une logique de recherche industrielle et de maturation d'un dispositif médical.

La méthode s'appuie sur la formalisation d'objectifs de performance à atteindre pour le suivi de l'évolution du syndrome d'IC, soit : la détectabilité du S3, nécessitant un rapport signal sur bruit inférieur à 2, une stabilité de l'amplitude du S1, une couverture journalière maximale (à minima 50%) ainsi qu'une redondance journalière maximale. Ces objectifs ont été définis sur la base de la connaissance de la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque et de la cinétique attendue de la décompensation. Nous avons également dû définir des paramètres morphologiques et contextuels permettant la discrimination des motifs SCG exploitables ou non. Une première étape de développement sur les données d'animaux sains a permis de définir des valeurs de contraintes à appliquer sur ces paramètres morphologiques et contextuels pour sélectionner les motifs SCG exploitables et exclure les autres.

La couverture journalière atteinte avec les signaux sélectionnés d'environ 90% est satisfaisante dans le cadre du suivi et de la détection des épisodes de décompensation. Cependant, nous pouvons noter

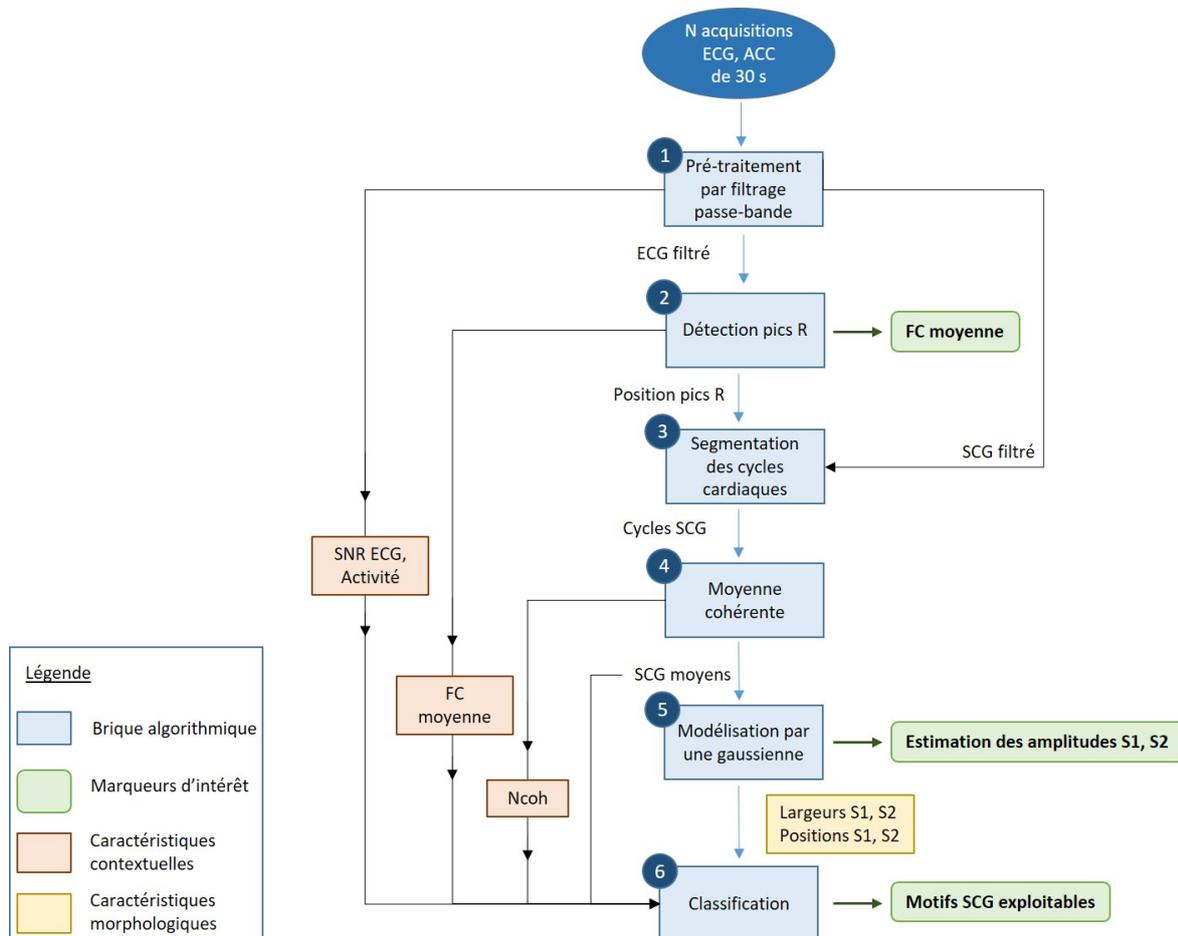


FIGURE 5.31 – Logigramme de la méthode d'identification et de suivi des sons cardiaques au cours du temps.

que cette couverture temporelle peut être améliorée en travaillant sur un débruitage amont des signaux ECG. En effet, environ 30 à 40% des signaux ECG présentent un RSB inférieur à 4 (cf. figure 5.8), attestant d'une mauvaise qualité de détection des pics R. Un débruitage optimisé permettant l'élimination des variations de la ligne de base des signaux ECG [132] pourra être mis en œuvre afin d'optimiser la détection des pics R et de ce fait le découpage des cycles cardiaques. L'analyse du bruit sur la fenêtre du S3 et de la variabilité sur l'amplitude du S1 sur animaux sains laisse envisager la possibilité de suivre d'éventuelles variations de leur amplitude au cours du temps. Ainsi, ces marqueurs de prédiction de la décompensation cardiaque peuvent être suivis de manière robuste par le dispositif intra-gastrique de la société Sentinhealth.

La qualité de discrimination de deux populations sur la base de ces marqueurs a été mise en évidence lors de la comparaison des résultats obtenus sur les animaux sains et l'animal pathologique. Nous avons en effet constaté une diminution d'amplitude des sons S1 et S2 de 50% et de 35% respectivement chez l'animal pathologique. La durée des sons est elle aussi modifiée : on note une augmentation d'environ 35% par rapport aux animaux sains. L'origine de ces différences est vraisemblablement multifactorielle, car l'animal porteur de la pathologie expérimentale était plus âgé que les deux animaux contrôles. Ces résultats mettent néanmoins en évidence la capacité de différencier deux populations ayant des caractéristiques hémodynamiques cardiaques différentes, ainsi qu'une robustesse du suivi des sons cardiaques au cours du temps, avec une période de suivi de plus de 3 mois.

Les valeurs de contraintes sur les caractéristiques contextuelles ne montrent pas de différences significatives entre les animaux sains et l'animal pathologique. Ces valeurs semblent donc acceptables dans le cadre d'une sélection en aveugle sur des données issues de populations hétérogènes sur le plan

hémodynamique. Cependant, cela ne semble pas être le cas pour les contraintes sur les paramètres morphologiques. En effet, la morphologie des sons semble être modifiée dans des états pathologiques. La sélection en aveugle à partir des valeurs de contraintes définies sur les individus sains sans préjuger de l'état de santé ne semble donc pas pertinente en l'état.



# Conclusion et perspectives

## Conclusion

La thèse présentée dans ce manuscrit s'inscrit dans une démarche industrielle de conception et de développement d'une solution de suivi à distance des patients IC et de prévention des épisodes de décompensation cardiaque portée par la société Sentinhealth. A travers les travaux menés lors de ces quatre dernières années, notre objectif a été d'accompagner la montée en maturité de la solution et de répondre à la problématique de validation du dispositif gastrique de mesure pour le suivi des marqueurs de la fonction cardiaque au cours du temps. Dans ce but, nous avons participé à la définition du besoin et à la conception du dispositif de mesure, et nous avons développé une méthode de validation de ce dispositif à partir de données acquises en conditions pré-cliniques animales.

Une connaissance de la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque nous a permis d'identifier des marqueurs d'intérêt pour le suivi de l'IC tels que les pressions intracardiaques, la respiration, l'activité, etc., dont les variations peuvent être annonciatrices d'une décompensation jusqu'à trente jours avant l'apparition des signes cliniques. Le choix d'une solution de suivi multiparamétrique de l'IC permet de prendre en compte la complexité du syndrome et d'augmenter la sensibilité de détection des épisodes de décompensation, tel que démontré dans de nombreuses études (Partners, MUSIC, Multisens). Dans le cadre de la thèse, nous nous sommes focalisés sur le suivi des marqueurs rythmiques cardiaques (fréquence cardiaque et sa variabilité), de l'amplitude des sons cardiaques S1, S2, S3 et d'un marqueur original : le suivi de l'impédance de la paroi gastrique pour évaluer la rétention hydrique des tissus pariétaux. Le suivi de l'amplitude des sons cardiaques est un marqueur indirect de l'augmentation des pressions intracavitaires, marqueur précoce des décompensations pouvant intervenir environ 30 jours avant les signes cliniques. De même, nous faisons l'hypothèse que l'augmentation du contenu hydrique des tissus gastriques faisant suite à l'augmentation des pressions dans le système artériel, ce marqueur intervienne précocement dans le processus de décompensation.

Le dispositif de mesure ainsi développé embarque un capteur ECG, un accéléromètre 3 axes et un impédancemètre permettant l'acquisition des signaux électriques et mécaniques à l'origine des marqueurs d'intérêt. La géométrie du dispositif a été définie en s'appuyant sur les holters implantables utilisés dans la détection des troubles du rythme cardiaque. Cette équivalence de conception a permis un gain de temps considérable dans le développement des prototypes en s'affranchissant de redémontrer les concepts biophysiques liés à l'acquisition d'un signal électrocardiographique. La société SentinHealth, dont l'enjeu est d'atteindre son premier marché en 5 ans, a privilégié une approche expérimentale in vivo et un développement itératif de son produit afin de valider étape par étape auprès des financeurs du projet les performances du dispositif dans un contexte d'acquisition non documenté jusqu'alors. Ces itérations ont donné lieu à cinq versions de prototypes en trois ans, qui ont permis de compléter les spécifications à partir des données récupérées en conditions in vivo sur l'animal et ont abouti à un dispositif tout intégré et industrialisé permettant une implantation chez l'Homme ciblée pour 2022. Mais ce développement rapide a également posé des difficultés dans le processus de validation. En effet, les versions de prototypes ayant évoluées rapidement et en parallèle des études de validation sur l'animal, les résultats obtenus au cours de la thèse sont difficiles à comparer du fait des différences

significatives entre les versions de dispositifs : capteurs, tailles, poids, matériaux, etc. Une première analyse visuelle des signaux ECG gastriques enregistrés sur l'animal a mis en évidence une qualité variable du signal recueilli en fonction des conditions d'acquisition mais également en fonction des versions du dispositif : 25% des signaux ECG acquis avec la deuxième version du dispositif ont pu être exploités, contre 56% et 80% des signaux avec la quatrième version du dispositif (en une seule ou deux parties respectivement). Néanmoins, ces études expérimentales ont conduit à l'acquisition d'un nombre important de signaux ECG et accélérométriques en conditions de vie, dont l'exploitation préliminaire a démontré la faisabilité de la mesure permettant le calcul de la fréquence cardiaque moyenne et de sa variabilité à partir du signal ECG et l'extraction des sons cardiaques à partir du signal accélérométrique trois axes.

Nous avons par la suite procédé à une étude approfondie des données acquises sur l'animal, afin de démontrer la faisabilité du suivi de l'ECG et des sons cardiaques au cours du temps à partir d'enregistrements gastriques. Dans cette optique, nous avons au préalable développé une méthode de classification des signaux (exploitables, non-exploitable) sur la base d'indicateurs statistiques. Deux approches ont été testées : une classification visuelle par des experts et une classification quantitative automatique. Nous avons constaté un manque de consensus dans la classification visuelle entre les différents experts sur des signaux pour lesquels la visualisation des sons S1 et S2 était ambiguë. Ce manque de consensus nous a donc fait renoncer à une éventuelle approche par apprentissage supervisé. Pour pallier cette ambiguïté visuelle, nous avons mis en place une classification automatique des signaux à partir de huit caractéristiques morphologiques et contextuelles. Ces caractéristiques permettent toutes d'estimer la qualité du signal, mais ne sont pas suffisamment robustes prises indépendamment les unes des autres pour discriminer les « bons » des « mauvais » signaux. La classification automatique se base donc sur une approche multidimensionnelle dans laquelle nous avons cherché à définir des seuils sur les huit caractéristiques. Le choix de ces seuils est fait à partir d'objectifs de performance que nous avons fixés pour permettre le suivi de l'évolution du syndrome d'IC que sont : la détectabilité du son S3, une couverture journalière maximale, une stabilité optimale de l'amplitude du S1 et une redondance journalière maximale. La méthode de classification a dans un premier temps été développée sur un jeu de données d'un animal sain. La méthode a ensuite été appliquée sur un deuxième animal du même groupe afin de comparer les performances obtenues et les valeurs seuils des caractéristiques pour la sélection des motifs. Dans les deux cas, les valeurs sur les caractéristiques sont très similaires. Au vu de la reproductibilité de ces résultats ainsi que de la cohérence des valeurs des caractéristiques morphologiques avec la littérature, nous pouvons considérer que les seuils choisis sont pertinents dans la sélection des cycles exploitables et valident dans une première approche la méthode de classification. A partir de la classification ainsi obtenue sur les signaux des deux cochons sains, nous avons analysé les performances pour procéder à la validation du dispositif de mesure dans le cadre du suivi de l'ECG et des sons cardiaques. Nous avons mis en évidence une couverture journalière d'environ 95%, avec une redondance moyenne de 4 enregistrements par jour. Si l'on se base donc sur un suivi mois par mois, cela correspond à une perte de trois jours de suivi. En considérant que la décompensation cardiaque se met en place sur une période d'environ 30 jours, une couverture journalière à 90% est alors acceptable. Le bruit moyen sur la fenêtre du S3 de 0,2 mg, soit cinq fois moins que la valeur d'amplitude attendue sur le son S3, et la faible variabilité de l'amplitude du son S1 (de l'ordre de 2 mg) laisse présager de la faisabilité de suivre l'évolution de leurs amplitudes au cours du temps. Cependant, il est à noter que dans le cadre de cette étude, nous avons à disposition en moyenne 10 à 15 enregistrements par jour. Si l'on considère le pourcentage de signaux sélectionnés de seulement 30%, ce ratio n'est pas acceptable au regard de la stratégie de suivi identifiée par Sentinhealth, à savoir une acquisition par jour, imposée par la durée de vie cible du dispositif de deux ans. La dernière phase de validation a été menée sur les données d'un animal présentant une fraction d'éjection diminuée sans signe clinique d'insuffisance cardiaque. Les performances en termes de couverture journalière, de bruit sur la fenêtre du S3 et de la variabilité de l'amplitude du S1 sont similaires. Les résultats obtenus sur cet animal

ont mis en évidence des différences significatives sur les amplitudes des sons ainsi que sur leurs durées. Nous avons observé une diminution d'amplitude des sons S1 et S2 de 50% et 35% respectivement. De même, une augmentation de 35% de la durée des sons S1 et S2 est constatée chez cet animal pathologique. Bien que les deux populations ne soient pas homogènes en termes d'âge et de poids, ne nous permettant pas de conclure sur l'origine des différences observées, nous pouvons tout de même conclure sur deux points. Premièrement, les différences observées mettent en évidence la capacité du dispositif de mesure à discriminer deux populations sur la base du suivi des sons cardiaques. Deuxièmement, les caractéristiques morphologiques ne sont pas homogènes entre les deux populations. Ces caractéristiques ne semblent donc pas pertinentes pour permettre une sélection en aveugle des signaux exploitables à partir de seuils prédéfinis.

La mesure de bio-impédancemétrie gastrique a également été démontrée sur l'animal par un protocole aigu de choc endotoxémique. Nous avons observé au cours du protocole une diminution des valeurs d'impédance enregistrées par le dispositif implanté en sous-muqueuse gastrique en lien avec le développement d'un œdème de la paroi gastrique. Cette preuve de concept a validé la sensibilité de la mesure dans le suivi du développement d'un œdème de la paroi gastrique, mais ne valide pas la pertinence de la mesure dans le cadre du suivi de l'IC. La validation des performances du dispositif intra-gastrique en conditions pathologiques reste donc à mener. Face aux difficultés de reproduire la pathologie d'insuffisance cardiaque et le processus physiopathologique d'une décompensation chez l'animal, cette validation devra être menée au cours d'études cliniques réalisées chez l'Homme.

Le travail réalisé dans cette thèse est un travail préliminaire posant les briques essentielles à la conception d'un dispositif médical implantable de suivi des marqueurs de la fonction cardiaque et à la stratégie de traitement du signal à appliquer. Sur la base des résultats obtenus, nous ne pouvons pas donner une conclusion définitive sur la faisabilité du suivi des marqueurs cardiaques (ECG, sons cardiaques) et impédancemétrie au cours du temps pour l'évaluation du statut cardiaque à partir d'un dispositif gastrique. Néanmoins, nous avons démontré dans nos travaux sur le plan technologique et traitement des données qu'il est possible d'acquérir des signaux pertinents et contextualisables avec une fréquence suffisante dans le contexte de la pathologie cible. Les preuves apportées au cours de cette thèse ne disqualifient pas le site gastrique et donne des résultats encourageants. La validation requiert des preuves supplémentaires dans des conditions instrumentales et expérimentales stabilisées. Le site gastrique reste donc d'un intérêt considérable avec notamment la modalité d'impédancemétrie gastrique/viscérale, marqueur novateur potentiel dans la détection des décompensations et spécifique au dispositif proposé dans nos travaux.

## Perspectives

Suite à ces conclusions préliminaires, de nombreux travaux restent à poursuivre pour valider le site gastrique et le produit développé dans le cadre du suivi journalier de la fonction cardiaque.

En ce qui concerne la méthode de traitement du signal appliquée au signal accélérométrique pour l'extraction des sons cardiaques, plusieurs optimisations peuvent être envisagées. Tout d'abord, le traitement individuel de chaque axe de l'accéléromètre doit être étudié. En effet, le choix de l'analyse en composante principale n'est peut-être pas la méthode la mieux adaptée, notamment pour la détection du son S3. Il faut alors comparer les performances de sélection obtenues sur chacun des axes afin de définir la meilleure stratégie. Une deuxième optimisation de la méthode consiste en l'ajustement des fenêtres S1 et S2 en fonction de la fréquence cardiaque. Nous avons dans un premier temps fait le choix de définir des fenêtres fixes à partir des durées des sons retrouvées dans la littérature. Mais certains travaux ont mis en évidence le lien étroit entre la durée des sons et l'inotropisme cardiaque [86]. Une adaptation dynamique des fenêtre doit alors être mise en place. Leur adaptation en regard des différentes pathologies cardiovasculaires devra également être analysée, certaines de ces patholo-

gies pouvant affecter de manière significative l'hémodynamique. La méthode de sélection basée sur la définition de valeurs fixes de contraintes ne semble pas adaptée, notamment pour les caractéristiques morphologiques. L'une des pistes à explorer serait donc de proposer une courbe d'apprentissage pour définir des valeurs de contraintes propres à chaque individu. Une fois le dispositif implanté, les premières acquisitions serviraient à définir des valeurs basales pour les différents marqueurs. Sur la base de ces signaux, des valeurs de contraintes seraient redéfinies sur chaque caractéristique pour permettre par la suite une sélection en aveugle des motifs exploitables. Enfin, nous avons vu que le taux d'enregistrements sélectionnés varie de 20% à 80%. A ce jour, il est difficile d'attribuer de manière certaine l'augmentation significative du taux d'enregistrements sélectionnés à l'amélioration de la nouvelle version du dispositif. En effet, un seul animal implanté avec cette version a été suivi sur plusieurs semaines. Nous ne pouvons donc pas définir si la différence observée entre les animaux sains implantés en 2018 et l'animal pathologique implanté en 2020 provient d'une plus grande robustesse du dispositif ou simplement de différences inter-individus. Une nouvelle étude devra être menée avec le dispositif final sur une population uniforme et un nombre d'individus supérieur à trois pour permettre une comparaison inter-individu robuste. Si cette augmentation du taux de sélection s'avère ne pas être liée à une amélioration du dispositif de mesure, un investissement devra être fait sur des méthodes avancées de débruitage des signaux ECG et SCG. Ce travail a déjà été entamé par l'équipe du laboratoire LTSI à Rennes, notamment sur le débruitage de l'ECG dans le but de stabiliser la ligne de base et ainsi optimiser la détection des pics R.

A terme, certains indicateurs de qualité, tel que le rapport signal sur bruit sur le signal ECG ou la cohérence inter-cycle pourront être calculés directement dans l'implant. En cas de mauvaise qualité des signaux, ces derniers ne seront pas transmis et une nouvelle acquisition sera alors effectuée. Cette stratégie permettra d'optimiser la consommation du dispositif et d'améliorer l'efficacité du suivi journalier.

Le marqueur de congestion de la paroi gastrique reste une piste à explorer dans le cadre de la décompensation cardiaque. A ce jour, nous n'avons pas de modèle pathologique expérimentale d'IC chronique pouvant reproduire fidèlement la pathologie humaine. Une étude devra donc être menée sur l'Homme afin de valider l'hypothèse selon laquelle une décompensation cardiaque induit une congestion de la paroi de l'estomac. Si cette hypothèse est validée, deux questions devront alors être évaluées : quelle est la précocité de ce marqueur dans la détection des décompensations et quelles sont les variations d'impédance attendues ? Ce potentiel marqueur de la décompensation pourrait être un réel atout pour la société Sentinhealth dans le cadre de son implantation gastrique, rendant la solution unique et apportant un réel facteur différenciant par rapport à la concurrence.

Enfin, les récentes implantations par gastroendoscopie n'ont pas démontré les mêmes résultats que les implantations par chirurgie. En effet, nous observons des migrations du dispositif dans la lumière de l'estomac après 7 jours d'implantation, pour une durée maximale inférieure à 3,5 mois. Ces résultats remettent en question l'implantation gastrique. Une nouvelle phase de recherche et développement doit être initiée en 2022. L'objectif est d'étudier l'impact de différents revêtements sur l'intégration du dispositif au sein du tissu gastrique, afin d'assurer une tenue long terme (supérieure à 24 mois). L'une des autres pistes d'exploration serait la modélisation des forces mécaniques appliquées sur le dispositif intra-gastrique après implantation. En effet, une étude mécanique pourrait permettre une optimisation de la géométrie du dispositif en fonction des forces de contraction (péristaltisme) exercées dans l'estomac. Dans l'attente de ces nouveaux éléments, la société Sentinhealth a fait le choix d'ouvrir son premier marché sur une implantation de son dispositif en sous-cutané, à proximité du cœur. Le travail de validation et la méthode de classification développée au cours de cette thèse reste tout de même valide dans ce nouveau contexte d'implantation. Des implantations sous-cutanées sur l'animal sont actuellement en cours et l'exploitation des données acquises permettront d'évaluer les performances du dispositif dans ce nouveau contexte d'acquisition.

# Bibliographie

- [1] Apple watch heart failure study. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04510779>.
- [2] Bioserenity. <https://www.bioserenity.com/>.
- [3] Chapitre 4 : La circulation sanguine assure les apports et l'élimination des déchets. [http://eric.bessoudcavillot.free.fr/5eme/TH2/5TH2Chap4\\_cours.html](http://eric.bessoudcavillot.free.fr/5eme/TH2/5TH2Chap4_cours.html).
- [4] Fonds européens de développement régional - feder. <https://www.europe-en-france.gouv.fr/fr/fonds-europeens/fonds-europeen-de-developpement-regional-FEDER>.
- [5] Innervation cardiaque. <https://www.anatomie-humaine.com/Innervation-cardiaque.html>.
- [6] Keesense, chronolife. <https://www.chronolife.net/product/keesense/>.
- [7] Ovesco, otsc clip. <https://ovesco.com/fr/otsc-system/otsc-system-set/>.
- [8] Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque. <https://pathologie-cardiovasculaire.edu.umontpellier.fr/archives-et-documents/semiologie-cardio-vasculaire/insuffisance-cardiaque/physiopathologie/>.
- [9] Pig anatomy and terminology - « Pictionary ». <https://www.minipiginfo.com/pig-anatomy-and-terminology.html>.
- [10] Population. <https://www.un.org/fr/sections/issues-depth/population/index.html>.
- [11] Vitalconnect. <https://vitalconnect.com/>.
- [12] Wearable technology market by product (wristwear, headwear, footwear, fashion jewelry, body-wear), type (smart textile, non-textile), application (consumer electronics, healthcare, enterprise industrial), and geography - global forecast to 2026. Report. [https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/wearable-electronics-market-983.html?gclid=Cj0KCQiAhMOMBhDhARIsAPVml-Ecfks0BHs3PEcPyVtqXFs6SNtuxdwz0hiaDBXY81BjXrfd47HJGQkaAmUjEALw\\_wcB](https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/wearable-electronics-market-983.html?gclid=Cj0KCQiAhMOMBhDhARIsAPVml-Ecfks0BHs3PEcPyVtqXFs6SNtuxdwz0hiaDBXY81BjXrfd47HJGQkaAmUjEALw_wcB).
- [13] Pig and human heart illustrations, 2013. <https://fineartamerica.com/featured/pig-and-human-heart-illustrations-carlyn-iverson.html>.
- [14] L'insuffisance cardiaque, 2016. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-ettraumatismes/Maladies-cardio-neuro-vasculaires/L-insuffisance-cardiaque>.
- [15] Son, 2016. <http://www.cochlea.eu/son>.
- [16] Le ventre, notre deuxième cerveau, 2017. <https://lejournel.cnrs.fr/nos-blogs/aux-frontieres-du-cerveau/limage-de-la-semaine-le-ventre-notre-deuxieme-cerveau>.
- [17] Insuffisance cardiaque et comorbidités, 2018. <https://fr.slideshare.net/PierreTroisfontaines/insuffisance-cardiaque-et-comorbidits>.
- [18] L'évolution de la démographie mondiale en 4 graphiques, 2019. <https://www.lefigaro.fr/international/l-evolution-de-la-demographie-mondiale-en-4-graphiques-20190711>.

- [19] Le marché des dispositifs médicaux implantables face aux nouveaux obstacles réglementaires, 2020. <https://www.xerficanal.com/strategie-management/emission/Philippe-Gattet-Le-marche-des-dispositifs-medicaux-implantables-face-aux-nouveaux-obstacles-reg-3748288.html>.
- [20] Les 10 principales causes de mortalité, 2020. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
- [21] 2021 smartphone growth to reach its highest level since 2015, according to idc. Report, IDC, 2021. <https://www.idc.com/getdoc.jsp?containerId=prUS47770921>.
- [22] Ina Thon Aamodt, Edita Lycholip, Jelena Celutkiene, Thomas von Lueder, and Dan et al Atar. Self-care monitoring of heart failure symptoms and lung impedance at home following hospital discharge : Longitudinal study. *Journal of Medical Internet Research*, 22(1) :e15445, 2020.
- [23] William T Abraham, Lynne W Stevenson, Robert C Bourge, Jo Ann Lindenfeld, Jordan G Bauman, Philip B Adamson, and CHAMPION Trial Study Group. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy : complete follow-up results from the champion randomised trial. *The Lancet*, 387(10017) :453–461, 2016.
- [24] Philip B Adamson. Pathophysiology of the transition from chronic compensated and acute decompensated heart failure : new insights from continuous monitoring devices. *Current heart failure reports*, 6(4) :287–292, 2009.
- [25] Philip B Adamson and Emilio Vanoli. Early autonomic and repolarization abnormalities contribute to lethal arrhythmias in chronic ischemic heart failure : characteristics of a novel heart failure model in dogs with postmyocardial infarction left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, 37(6) :1741–1748, 2001.
- [26] Nelly Agrinier. *Insuffisance cardiaque : épidémiologie, caractéristiques des patients et de leur prise en charge, et facteurs pronostiques de décès*. Thesis, 2013.
- [27] Christer Ahlström. *Processing of the Phonocardiographic Signal : methods for the intelligent stethoscope*. Thesis, 2006.
- [28] Teemu Ahmaniemi, Satu Rajala, and Harri Lindholm. Estimation of beat-to-beat interval and systolic time intervals using phono-and seismocardiograms. In *2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, pages 5650–5656. IEEE, 2019.
- [29] Andrew P Ambrosy, Gregg C Fonarow, Javed Butler, Ovidiu Chioncel, Stephen J Greene, Muthiah Vaduganathan, Savina Nodari, Carolyn SP Lam, Naoki Sato, and Ami N Shah. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure : lessons learned from hospitalized heart failure registries. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(12) :1123–1133, 2014.
- [30] Khawaja Afzal Ammar, Steven J Jacobsen, Douglas W Mahoney, Jan A Kors, Margaret M Redfield, John C Burnett Jr, and Richard J Rodeheffer. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages : application of the american college of cardiology/american heart association heart failure staging criteria in the community. *Circulation*, 115(12) :1563–1570, 2007.
- [31] Christiane E Angermann, Birgit Assmus, Stefan D Anker, Johannes Brachmann, Georg Ertl, Friedrich Koehler, Stephan Rosenkranz, Carsten Tschoepe, Philip B Adamson, and Michael Boehm. Safety and feasibility of pulmonary artery pressure-guided heart failure therapy : rationale and design of the prospective cardiomechs monitoring study for heart failure (mems-hf). *Clinical Research in Cardiology*, 107(11) :991–1002, 2018.
- [32] C Arquizan, C Lamy, and JL Mas. Influence des affections du système nerveux central sur le système cardiovasculaire. 2000.

- [33] Puvanalingam Ayyadurai, Hassan Alkhawam, Muhammad Saad, Mohammed Adel Al-Sadawi, Niel N Shah, Constantine E Kosmas, and Timothy J Vittorio. An update on the cardiomems pulmonary artery pressure sensor. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*, 13 :1753944719826826, 2019.
- [34] Andréas Bachelez. *Etude bibliographique des modèles expérimentaux canins en cardiologie comparée*. Thesis, 2005.
- [35] Aaron L Baggish, Rex Neal Smith, Igor Palacios, Gus J Vlahakes, Danita M Yoerger, Michael H Picard, Patricia A Lowry, IK Jang, and Michael A Fifer. Pathological effects of alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart*, 92(12) :1773–1778, 2006.
- [36] Gopi Battineni, Getu Gamo Sagaro, Nalini Chinatalapudi, and Francesco Amenta. Applications of machine learning predictive models in the chronic disease diagnosis. *Journal of personalized medicine*, 10(2) :21, 2020.
- [37] Lisa Beckmann, Dirk van Riesen, and Steffen Leonhardt. Optimal electrode placement and frequency range selection for the detection of lung water using bioimpedance spectroscopy. In *2007 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pages 2685–2688. IEEE, 2007.
- [38] Jean-Luc Belche, Marie-Astrid Berrewaerts, Frédéric Ketterer, Gilles Henrard, Marc Vanmeerbeek, and Didier Giet. De la maladie chronique à la multimorbidité : quel impact sur l’organisation des soins de santé ? *La presse médicale*, 44(11) :1146–1154, 2015.
- [39] Laurent Bernard. *Caractérisation électrique des tissus biologiques et calcul des phénomènes induits dans le corps humain par des champs électromagnétiques de fréquence inférieure au GHz*. Thesis, 2007.
- [40] Margaux Blondel. *Etude comparative systématique des différents modèles animaux d’arrêt cardiaque et principales approches thérapeutiques pour la médecine humaine et la médecine vétérinaire*. Thesis, 2014.
- [41] John P Boehmer, Ramesh Hariharan, Fausto G Devecchi, Andrew L Smith, Giulio Molon, Alessandro Capucci, Qi An, Viktoria Averina, Craig M Stolen, and Pramodsingh H Thakur. A multisensor algorithm predicts heart failure events in patients with implanted devices : results from the multisense study. *JACC : Heart Failure*, 5(3) :216–225, 2017.
- [42] JOHN P Boehmer, RAMESH Wariar, Y Zhang, JULIE A Thompson, GERARD Herro, ROBERT J Sweeney, JD Hatlestad, PH Thakur, VIKTORIA Averina, and QI An. Rationale and design of the multisensor chronic evaluations in ambulatory heart failure patients (multisense) study. *Innov Cardiac Rhythm Manag*, 6 :2137–43, 2015.
- [43] Barry A Borlaug, Rickey E Carter, Vojtech Melenovsky, Christopher V DeSimone, Prakriti Gaba, Ammar Killu, Niyada Naksuk, Lilach Lerman, and Samuel J Asirvatham. Percutaneous pericardial resection : a novel potential treatment for heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation : Heart Failure*, 10(4) :e003612, 2017.
- [44] François Boucher, Cindy Dopierala, Pierre-Yves Guméry, Thibault Parmentier, and Adrien Poizat. Dispositif de mesure de bioimpédance du tractus digestif, 2019.
- [45] Darshan H Brahmhatt and Martin R Cowie. Remote management of heart failure : an overview of telemonitoring technologies. *Cardiac failure review*, 5(2) :86, 2019.
- [46] Frieder Braunschweig, Ian Ford, Viviane Conraads, Martin R Cowie, Guillaume Jondeau, Josef Kautzner, Maurizio Lunati, Roberto Munoz Aguilera, Cheuk Man Yu, and Monique Marijjanowski. Can monitoring of intrathoracic impedance reduce morbidity and mortality in patients with chronic heart failure ? rationale and design of the diagnostic outcome trial in heart failure (dot-hf) ? *European journal of heart failure*, 10(9) :907–916, 2008.

- [47] Reinhard Busse, D Scheller-Kreinsen, and Annette Zentner. *Tackling chronic disease in Europe : strategies, interventions and challenges*. WHO Regional Office Europe, 2010.
- [48] Soccorso Capomolla, Monica Ceresa, GianDomenico Pinna, Roberto Maestri, Maria Teresa La Rovere, Oreste Febo, Angelo Rossi, Vincenzo Paganini, Angelo Caporotondi, and Giampaolo Guazzotti. Echo-doppler and clinical evaluations to define hemodynamic profile in patients with chronic heart failure : accuracy and influence on therapeutic management. *European journal of heart failure*, 7(4) :624–630, 2005.
- [49] Alessandro Capucci, Luca Santini, Stefano Favale, Domenico Pecora, Barbara Petracci, Leonardo Calo, Giulio Molon, Laura Cipolletta, Valter Bianchi, and Valentina Schirripa. Preliminary experience with the multisensor heartlogic algorithm for heart failure monitoring : a retrospective case series report. *ESC heart failure*, 6(2) :308–318, 2019.
- [50] SC Cassidy, DP Chan, DG Rowland, and HD Allen. Effects of doxorubicin on diastolic function, contractile reserve, and ventricular-vascular coupling in piglets. *Pediatric cardiology*, 19(6) :450–457, 1998.
- [51] Paolo Castiglioni, Andrea Faini, Gianfranco Parati, and Marco Di Rienzo. Wearable seismocardiography. In *2007 29th annual international conference of the IEEE engineering in medicine and biology society*, pages 3954–3957. IEEE, 2007.
- [52] Shubhojeet Chatterjee, Rini Smita Thakur, Ram Narayan Yadav, Lalita Gupta, and Deepak Kumar Raghuvanshi. Review of noise removal techniques in ecg signals. *IET Signal Processing*, 14(9) :569–590, 2020.
- [53] Kenneth S Cole. *Membranes, ions and impulses : a chapter of classical biophysics*, volume 1. Univ of California Press, 1972.
- [54] Nathalie Conrad, Andrew Judge, Jenny Tran, Hamid Mohseni, Deborah Hedgecott, Abel Perez Crespillo, Moira Allison, Harry Hemingway, John G Cleland, and John JV McMurray. Temporal trends and patterns in heart failure incidence : a population-based study of 4 million individuals. *The Lancet*, 391(10120) :572–580, 2018.
- [55] Martin R Cowie. The global burden of heart failure. In *Heart Failure 2015*, 2015.
- [56] Veronica Crisostomo, Juan Maestre, Manuel Maynar, Fei Sun, Claudia Baez-Diaz, Jesus Uson, and Francisco M Sanchez-Margallo. Development of a closed chest model of chronic myocardial infarction in swine : magnetic resonance imaging and pathological evaluation. *International Scholarly Research Notices*, 2013, 2013.
- [57] C De Peretti, N DANCHIN, S DANET, V OLIE, and A Gabet. Prévalences et statut fonctionnel des cardiopathies ischémiques et de l’insuffisance cardiaque dans la population adulte en france : apports des enquêtes déclaratives handicap-santé. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, (9-10) :172–181, 2014.
- [58] Haute Autorité de Santé. Note méthodologique et de synthèse documentaire : Comment organiser la sortie des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque ? Report, 2015.
- [59] Anthony V Delicce and Amgad N Makaryus. *Physiology, frank starling law*. 2017.
- [60] Bernard Denis. *Sémiologie et pathologie cardiovasculaires*. 2002.
- [61] Marco Rienzo Di, Francesco Rizzo, Paolo Meriggi, Bruno Bordoni, Gabriella Brambilla, Maurizio Ferratini, and Paolo Castiglioni. Applications of a textile-based wearable system for vital signs monitoring. In *2006 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pages 2223–2226. IEEE, 2006.
- [62] Nafissa Dia, Julie Fontecave-Jallon, Pierre-Yves Guméry, and Bertrand Rivet. Heart rate estimation from phonocardiogram signals using non-negative matrix factorization. In *ICASSP 2019-2019 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*, pages 1293–1297. IEEE, 2019.

- [63] Nabil Dib, Edward B Diethrich, Ann Campbell, Amir Gahremanpour, Michael McGarry, and Shaun R Opie. A percutaneous swine model of myocardial infarction. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 53(3) :256–263, 2006.
- [64] Cindy Dopierala, François Boucher, Mohamed-Ridha Frikha, Jean-Jacques Thiebault, Pascal Defaye, Patrick Tuvignon, Julie Fontecave-Jallon, Philippe Cinquin, and Pierre-Yves Guméry. A novel bimodal stethoscope for gastric collection of heart sounds : preliminary results. In *2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, pages 4926–4929. IEEE, 2019.
- [65] Cindy Dopierala, Pierre-Yves Guméry, Mohamed-Ridha Frikha, Jean-Jacques Thiebault, Stéphane Junot, Pascal Defaye, Adrien Carabelli, Patrick Tuvignon, Didier Remond, and Julien Hermet. A new gastric impedancemeter for detecting the development of a visceral edema : a proof-of-concept study on an experimental endotoxemic shock. In *2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine Biology Society (EMBC)*, pages 4433–4436. IEEE, 2020.
- [66] Mark H Drazner, J Eduardo Rame, Lynne W Stevenson, and Daniel L Dries. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *New England Journal of Medicine*, 345(8) :574–581, 2001.
- [67] Danie R Einstein, KS Kunzelman, PG Reinhall, MA Nicosia, and RP Cochran. Haemodynamic determinants of the mitral valve closure sound : a finite element study. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 42(6) :832–846, 2004.
- [68] Laurent Fauchier, Dominique Babuty, Pierre Cosnay, Marie Laurence Autret, and Jean Paul Fauchier. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy : characteristics and prognostic value. *Journal of the American College of Cardiology*, 30(4) :1009–1014, 1997.
- [69] G Michael Felker, Kirkwood F Adams Jr, Marvin A Konstam, Christopher M O’Connor, and Mihai Gheorghiade. The problem of decompensated heart failure : nomenclature, classification, and risk stratification. *American heart journal*, 145(2) :S18–S25, 2003.
- [70] G Michael Felker and Douglas L Mann. *Heart Failure E-Book : A Companion to Braunwald’s Heart Disease*. Elsevier Health Sciences, 2014.
- [71] Joel M Felner. The first heart sound. 2011.
- [72] Michel Galinier, François Roubille, Philippe Berdague, Gilles Brierre, Philippe Cantie, Patrick Dary, Jean-Marc Ferradou, Olivier Fondard, Jean Philippe Labarre, and Jacques Mansourati. Telemonitoring versus standard care in heart failure : a randomised multicentre trial. *European journal of heart failure*, 22(6) :985–994, 2020.
- [73] Clément Gallet, Virginie Le Rolle, Jean-Luc Bonnet, Christine Henry, Albert Haguge, Philippe Mabo, Guy Carrault, and Alfredo I Hernandez. Analysis of endocardial micro-accelerometry during valsalva maneuvers. In *2016 Computing in Cardiology Conference (CinC)*, pages 21–24. IEEE, 2016.
- [74] FR Gilliam, GREGORY A Ewald, and ROBERT J Sweeney. Feasibility of automated heart failure decompensation detection using remote patient monitoring : results from the decompensation detection study. *Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*, 3 :1–10, 2012.
- [75] Lionel Giorgis, Paul Frogerais, Amel Amblard, Erwan Donal, Philippe Mabo, Lotfi Senhadji, and Alfredo I Hernandez. Optimal algorithm switching for the estimation of systole period from cardiac microacceleration signals (sonr). *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 59(11) :3009–3015, 2012.
- [76] Elodie Giroux. L’étude de framingham. quel rôle dans l’histoire de l’épidémiologie des facteurs de risque ? *Les Cahiers du Comité pour l’histoire de l’Inserm ; N. 1*, 2020.

- [77] Richard Gordan, Judith K Gwathmey, and Lai-Hua Xie. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World journal of cardiology*, 7(4) :204, 2015.
- [78] Daniel Grandmougin. Anatomie du coeur porcine. similitudes et différences principales avec le coeur humain et conséquences potentielles en chirurgie cardiaque expérimentale porcine. *Journal de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire*, 20 septembre 2016, 2016. <http://journal.sfctcv.org/2016/09/anatomie-du-coeur-porcine-similitudes-et-differences-principales-avec-le-coeur-humain-et-consequen#&gid=1&pid=1>.
- [79] Gillian Gresham, Jennifer Schrack, Louise M Gresham, Arvind M Shinde, Andrew E Hendifar, Richard Tuli, BJ Rimel, Robert Figlin, Curtis L Meinert, and Steven Piantadosi. Wearable activity monitors in oncology trials : current use of an emerging technology. *Contemporary clinical trials*, 64 :13–21, 2018.
- [80] Warren M Grill and J Thomas Mortimer. Electrical properties of implant encapsulation tissue. *Annals of biomedical engineering*, 22(1) :23–33, 1994.
- [81] K Guha and T McDonagh. Heart failure epidemiology : European perspective. *Current cardiology reviews*, 9(2) :123–127, 2013.
- [82] John R Hampton. *L’ECG facile*. Sixième édition edition, 2004.
- [83] John P Hannon, Carol A Bossone, and Charles E Wade. Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research. Report, LETTERMAN ARMY INST OF RESEARCH PRESIDIO OF SAN FRANCISCO CA, 1989.
- [84] Feras Hatib, Jos RC Jansen, and Michael R Pinsky. Peripheral vascular decoupling in porcine endotoxic shock. *Journal of Applied Physiology*, 111(3) :853–860, 2011.
- [85] Peter Held, Bengt Lindberg, and Karl Swedberg. Audibility of an artificial third heart sound in relation to its frequency, amplitude, delay from the second heart sound and the experience of the observer. *The American journal of cardiology*, 53(8) :1169–1172, 1984.
- [86] Alfredo I Hernandez, Filippo Ziglio, Amel Amblard, Lotfi Senhadji, and Christophe Leclercq. Analysis of endocardial acceleration during intraoperative optimization of cardiac resynchronization therapy. In *2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, pages 7000–7003. IEEE, 2013.
- [87] Evelyn Holt. Gallop rhythm. *American Heart Journal*, 2(4) :453–469, 1927.
- [88] Gerald Holtmann and Nicholas J Talley. The stomach-brain axis. *Best Practice Research Clinical Gastroenterology*, 28(6) :967–979, 2014.
- [89] Masatsugu Hori and Hiroshi Okamoto. Heart rate as a target of treatment of chronic heart failure. *Journal of cardiology*, 60(2) :86–90, 2012.
- [90] Pierre Huard and Philippe Schaller. Améliorer la prise en charge des pathologies chroniques-1. problématique. *Pratiques et organisation des soins*, 41(3) :237–245, 2010.
- [91] Omer T Inan, Pierre-Francois Migeotte, Kwang-Suk Park, Mozziyar Etemadi, Kouhyar Tavakolian, Ramon Casanella, John Zanetti, Jens Tank, Irina Funtova, and G Kim Prisk. Ballistocardiography and seismocardiography : A review of recent advances. *IEEE journal of biomedical and health informatics*, 19(4) :1414–1427, 2014.
- [92] SN Induja and CG Raji. Computational methods for predicting chronic disease in health-care communities. In *2019 International Conference on Data Science and Communication (IconDSC)*, pages 1–6. IEEE, 2019.
- [93] Abeer Ismail. *Intérêt de la variabilité du rythme cardiaque comme marqueur de risque*. Thesis, 2012.

- [94] Puneet Kumar Jain, Anil Kumar Tiwari, and Vijay S Chourasia. Performance analysis of seismocardiography for heart sound signal recording in noisy scenarios. *Journal of medical engineering technology*, 40(3) :106–118, 2016.
- [95] Yun-Hee Jeon, Stefan G Kraus, Tanisha Jowsey, and Nicholas J Glasgow. The experience of living with chronic heart failure : a narrative review of qualitative studies. *BMC health services research*, 10(1) :77, 2010.
- [96] Ryozo Kamimura, Kentaro Setoyama, Akira Yabuki, Junichi Tottori, and Syusaku Suzuki. Characteristics and gender differences concerning pulmonary hemodynamics in clown miniature pigs. *Experimental animals*, 56(5) :375–378, 2007.
- [97] Yoshiaki Kawase, Hung Q Ly, Fabrice Prunier, Djamel Lebeche, Yanfen Shi, Hongwei Jin, Lahouaria Hadri, Ryuichi Yoneyama, Kozo Hoshino, and Yoshiaki Takewa. Reversal of cardiac dysfunction after long-term expression of serca2a by gene transfer in a pre-clinical model of heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 51(11) :1112–1119, 2008.
- [98] Weon Kim, Myung Ho Jeong, Doo Sun Sim, Young Joon Hong, Ho Cheon Song, Jong Tae Park, and Young Keun Ahn. A porcine model of ischemic heart failure produced by intracoronary injection of ethyl alcohol. *Heart and Vessels*, 26(3) :342–348, 2011.
- [99] P Klinge, O DjoseLand, BE Karlberg, and C Hall. Cardiac secretion of atrial and brain natriuretic peptides in acute ischaemic heart failure in pigs : effect of angiotensin ii receptor antagonism. *Clinical Physiology*, 17(4) :389–400, 1997.
- [100] Jennifer Lewin, Mark Ledwidge, Christina O’Loughlin, Clare McNally, and Ken McDonald. Clinical deterioration in established heart failure : what is the value of bnp and weight gain in aiding diagnosis? *European journal of heart failure*, 7(6) :953–957, 2005.
- [101] Paul R Marantz and Mitchell C Kaplan. Clinical diagnosis of congestive heart failure in patients with acute dyspnea. *Chest*, 97(4) :776–781, 1990.
- [102] Gregory M Marcus, Ivor L Gerber, Barry H McKeown, Joshua C Vessey, Mark V Jordan, Michele Huddleston, Charles E McCulloch, Elyse Foster, Kanu Chatterjee, and Andrew D Michaels. Association between phonocardiographic third and fourth heart sounds and objective measures of left ventricular function. *Jama*, 293(18) :2238–2244, 2005.
- [103] Alexandra Martel. L’insuffisance cardiaque en 2013. In *Printemps Médical*. <https://docplayer.fr/77300616-L-insuffisance-cardiaque-en-dr-alexandra-martel-printemps-medical-le-2.html>.
- [104] Kimberly W McDermott, Anne Elixhauser, and Ruirui Sun. Trends in hospital inpatient stays in the united states, 2005-2014. *HCUP statistical brief*, 225, 2017.
- [105] Steven McGee. *Evidence-based physical diagnosis e-book*. Elsevier Health Sciences, 2021.
- [106] Bradley A McGregor, Gregory A Vidal, Sumit A Shah, James D Mitchell, and Andrew E Hendifar. Remote oncology care : review of current technology and future directions. *Cureus*, 12(8), 2020.
- [107] Patrick A McKee, William P Castelli, Patricia M McNamara, and William B Kannel. The natural history of congestive heart failure : the framingham study. *New England Journal of Medicine*, 285(26) :1441–1446, 1971.
- [108] Nirav J Mehta and Ijaz A Khan. Third heart sound : genesis and clinical importance. *International journal of cardiology*, 97(2) :183–186, 2004.
- [109] Authors/Task Force Members, Kenneth Dickstein, Alain Cohen-Solal, Gerasimos Filippatos, John JV McMurray, Piotr Ponikowski, Philip Alexander Poole-Wilson, Anna Stromberg, Dirk J van Veldhuisen, and Dan Atar. Esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 : the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic

- heart failure 2008 of the european society of cardiology. developed in collaboration with the heart failure association of the esc (hfa) and endorsed by the european society of intensive care medicine (esicm). *European heart journal*, 29(19) :2388–2442, 2008.
- [110] Elvire Mervoyer. L'électrocardiogramme de repos normal, 2009. [http://campus.cerimes.fr/semiologie-cardiologique/enseignement/electrocardiogramme/site/html/5\\_4.html](http://campus.cerimes.fr/semiologie-cardiologique/enseignement/electrocardiogramme/site/html/5_4.html).
- [111] Jamie R Mitchell and Jiun-Jr Wang. Expanding application of the wiggers diagram to teach cardiovascular physiology. *Advances in physiology education*, 38(2) :170–175, 2014.
- [112] Wilfried Mullens, Faisal Sharif, Matthias Dupont, Alexander MK Rothman, and William Wijns. Digital health care solution for proactive heart failure management with the cordella heart failure system : results of the sirona first-in-human study. *European journal of heart failure*, 22(10) :1912–1919, 2020.
- [113] Saman Noorzadeh. *Extraction of fetal ECG and its characteristics using multi-modality*. Thesis, 2015.
- [114] Jiapu Pan and Willis J Tompkins. A real-time qrs detection algorithm. *IEEE transactions on biomedical engineering*, (3) :230–236, 1985.
- [115] Nicolas Passalacqua. Méthodes de clustering flou appliquées au filtrage parental d'internet. Report, Université Montpellier II, 2006.
- [116] Abhilash Patangay. Heart sounds based monitoring. 2009.
- [117] Marco V Perez, Kenneth W Mahaffey, Haley Hedlin, John S Rumsfeld, Ariadna Garcia, Todd Ferris, Vidhya Balasubramanian, Andrea M Russo, Amol Rajmane, and Lauren Cheung. Large-scale assessment of a smartwatch to identify atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 381(20) :1909–1917, 2019.
- [118] Monika Petelczyc, Jan Jakub Giera-towski, Barbara Zogala-Siudem, and Grzegorz Siudem. Impact of observational error on heart rate variability analysis. *Heliyon*, 6(5) :e03984, 2020.
- [119] Marc A Pfeffer, Amil M Shah, and Barry A Borlaug. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. *Circulation research*, 124(11) :1598–1617, 2019.
- [120] M Piepoli and AJS Coats. Chronic heart failure : a multisystem syndrome. *European heart journal*, 17(12) :1777–1778, 1996.
- [121] Piotr Ponikowski, Stefan D Anker, Khalid F AlHabib, Martin R Cowie, Thomas L Force, Shengshou Hu, Tiny Jaarsma, Henry Krum, Vishal Rastogi, and Luis E Rohde. Heart failure : preventing disease and death worldwide. *ESC heart failure*, 1(1) :4–25, 2014.
- [122] Piotr Ponikowski, Adriaan A Voors, Stefan D Anker, Hector Bueno, John GF Cleland, Andrew JS Coats, Volkmar Falk, Jose Ramon Gonzalez-Juanatey, Veli-Pekka Harjola, and Ewa A Jankowska. 2016 esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure : The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the european society of cardiology (esc). developed with the special contribution of the heart failure association (hfa) of the esc. *European journal of heart failure*, 18(8) :891–975, 2016.
- [123] Rangaraj M Rangayyan. *Biomedical signal analysis*. John Wiley Sons, 2015.
- [124] Patrick Renard. Céramiques et liaisons céramique-métal biocompatibles pour implants. *DeviceMed*, 2015. <https://www.devicemed.fr/dossiers/sous-traitance-et-services/ceramiques-et-liaisons-ceramique-metal-biocompatibles-pour-implants/2453>.
- [125] Patrick Renard. Parylène (1/2) : pour des dispositifs médicaux sous très haute protection. *DeviceMed*, 2015. <https://www.devicemed.fr/dossiers/materiaux/materiaux-plastiques/parylene-pour-des-dm-sous-tres-haute-protection-12/4643>.

- [126] Patrick Renard. Du minerai à la barre de titane destinée à l'industrie médicale. *DeviceMed*, 2016. <https://www.devicemed.fr/dossiers/materiaux/metaux/du-minerai-a-la-barre-de-titane-destinee-a-lindustrie-medicale/7994>.
- [127] Andres Ricardo Perez Riera, Celso Ferreira, Celso Ferreira Filho, Marcelo Ferreira, Adriano Meneghini, Augusto Hiroshi Uchida, Edgardo Schapachnik, Sergio Dubner, and Li Zhang. The enigmatic sixth wave of the electrocardiogram : the u wave. *Cardiology journal*, 15(5) :408–421, 2008.
- [128] Véronique L Roger. Epidemiology of heart failure. *Circulation research*, 113(6) :646–659, 2013.
- [129] Abraham Rothman, Robert G Wiencek, Stephanie Davidson, William N Evans, Humberto Restrepo, Valeri Sarukhanov, and David Mann. Challenges in the development of chronic pulmonary hypertension models in large animals. *Pulmonary circulation*, 7(1) :156–166, 2017.
- [130] Genichi Sakaguchi, Yutaka Sakakibara, Keiichi Tambara, Fanglin Lu, Goditha Premaratne, Kazunobu Nishimura, and Masashi Komeda. A pig model of chronic heart failure by intracoronary embolization with gelatin sponge. *The Annals of thoracic surgery*, 75(6) :1942–1947, 2003.
- [131] Eric L Sarin, Weiwei Shi, Rajnish Duara, Todd A Melone, Kanika Kalra, Ashley Strong, Apoorva Girish, Bryant V McIver, Vinod H Thourani, and Robert A Guyton. Swine (sus scrofa) as a model of postinfarction mitral regurgitation and techniques to accommodate its effects during surgical repair. *Comparative medicine*, 66(4) :290–299, 2016.
- [132] Marko Sarlija, Fran Jurisic, and Sinisa Popovic. A convolutional neural network based approach to qrs detection. In *Proceedings of the 10th international symposium on image and signal processing and analysis*, pages 121–125. IEEE, 2017.
- [133] Gianluigi Savarese and Lars H Lund. Global public health burden of heart failure. *Cardiac failure review*, 3(1) :7, 2017.
- [134] Ervin Sejdic, Catriona M Steele, and Tom Chau. Segmentation of dual-axis swallowing accelerometry signals in healthy subjects with analysis of anthropometric effects on duration of swallowing activities. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 56(4) :1090–1097, 2009.
- [135] Soko Setoguchi, Lynne Warner Stevenson, and Sebastian Schneeweiss. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *American heart journal*, 154(2) :260–266, 2007.
- [136] Weiwei Shi, Bryant V McIver, Kanika Kalra, Eric L Sarin, Susan Schmarkey, Michael Duggan, Vinod H Thourani, Robert A Guyton, and Muralidhar Padala. A swine model of percutaneous intracoronary ethanol induced acute myocardial infarction and ischemic mitral regurgitation. *Journal of cardiovascular translational research*, 10(4) :391–400, 2017.
- [137] Krzysztof Z Siejko, Pramodsingh H Thakur, Keith Maile, Abhilash Patangay, and Maria-Teresa Olivari. Feasibility of heart sounds measurements from an accelerometer within an icd pulse generator. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 36(3) :334–346, 2013.
- [138] Emilie Simonnet and Isabelle Brunet. Les fonctions de l'innervation sympathique artérielle - du développement à la pathologie. *médecine/sciences*, 35(8-9) :643–650, 2019.
- [139] Alain Stricker-Krongrad, Catherine Shoemake, Derek Brocksmith, Jason Liu, Robert Hamlin, and Guy Bouchard. Comparative cardiovascular physiology and pathology in selected lineages of minipigs : Relation to drug safety evaluation. *Toxicology Research and Application*, 1 :2397847317696367, 2017.
- [140] M Michael Swindle, Alison C Smith, Kathy Laber-Laird, and Laurel Dungan. Swine in biomedical research : management and models. *ILAR Journal*, 36(1) :1–5, 1994.
- [141] Amirtaha Taebi, Brian E Solar, Andrew J Bomar, Richard H Sandler, and Hansen A Mansy. Recent advances in seismocardiography. *Vibration*, 2(1) :64–86, 2019.

- [142] Hong Tang, Jinghui Zhang, Huaming Chen, Ashok Mondal, and Yongwan Park. A non-invasive approach to investigation of ventricular blood pressure using cardiac sound features. *Physiological measurement*, 38(2) :289, 2017.
- [143] Shinji Tarumi, Wataru Takeuchi, George Chalkidis, Salvador Rodriguez-Loya, Junichi Kuwata, Michael Flynn, Kyle M Turner, Farrant H Sakaguchi, Charlene Weir, and Heidi Kramer. Leveraging artificial intelligence to improve chronic disease care : Methods and application to pharmacotherapy decision support for type-2 diabetes mellitus. *Methods of Information in Medicine*, 2021.
- [144] Walter Van Mieghem. La physiopathologie de l'insuffisance cardiaque chronique. *VCP*, 226 :6–12, 2009.
- [145] Dirk J van Veldhuisen, Frieder Braunschweig, Viviane Conraads, Ian Ford, Martin R Cowie, Guillaume Jondeau, Josef Kautzner, Roberto Munoz Aguilera, Maurizio Lunati, and Cheuk Man Yu. Intrathoracic impedance monitoring, audible patient alerts, and outcome in patients with heart failure. *Circulation*, 124(16) :1719–1726, 2011.
- [146] James W Vaupel, Francisco Villavicencio, and Marie-Pier Bergeron-Boucher. Demographic perspectives on the rise of longevity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(9), 2021.
- [147] Richard Venet. Hypothèses sur l'origine des bruits du coeur et des accidents de décompression en plongée : la cavitation. hypothèse sur l'origine de la fermeture des valves cardiaques : le retard à la fermeture des valves (coup de clapet) et le phénomène de ventouse. 2012.
- [148] Charlie S Wang, J Mark FitzGerald, Michael Schulzer, Edwin Mak, and Najib T Ayas. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *Jama*, 294(15) :1944–1956, 2005.
- [149] Max L Wang, Spyridon Baltasavias, Ting Chia Chang, Marcus J Weber, Jayant Charthad, and Amin Arbabian. Wireless data links for next-generation networked micro-implantables. In *2018 IEEE Custom Integrated Circuits Conference (CICC)*, pages 1–9. IEEE, 2018.
- [150] David Warriner, Paul Sheridan, and Patricia Lawford. Heart failure : not a single organ disease but a multisystem syndrome. *British Journal of Hospital Medicine*, 76(6) :330–336, 2015.
- [151] Shin Watanabe, Kiyotake Ishikawa, Kenneth Fish, Jae Gyun Oh, Lukas J Motloch, Erik Kohlbrenner, Philyoung Lee, Chaoqin Xie, Ahyoung Lee, and Lifan Liang. Protein phosphatase inhibitor-1 gene therapy in a swine model of nonischemic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(14) :1744–1756, 2017.
- [152] Soren Weyer, Lisa Rothlingshofer, Marian Walter, and Steffen Leonhardt. Evaluation of bioelectrical impedance spectroscopy for the assessment of extracellular body water. *Acta Polytechnica*, 52(5), 2012.
- [153] David J Whellan, Kevin T Ousdigian, Sana M Al-Khatib, Wenji Pu, Shantanu Sarkar, Charles B Porter, Behzad B Pavri, Christopher M O'Connor, and PARTNERS Study Investigators. Combined heart failure device diagnostics identify patients at higher risk of subsequent heart failure hospitalizations : results from partners hf (program to access and review trending information and evaluate correlation to symptoms in patients with heart failure) study. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(17) :1803–1810, 2010.
- [154] Clyde W Yancy, Mariell Jessup, Biykem Bozkurt, Javed Butler, Donald E Casey, Mark H Drazner, Gregg C Fonarow, Stephen A Geraci, Tamara Horwich, and James L Januzzi. 2013 accf/aha guideline for the management of heart failure : a report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(16) :e147–e239, 2013.
- [155] Xin-Wei Yang, Wei Hua, Li-Gang Ding, Jing Wang, Li-Hui Zheng, Chong-Qiang Li, Zhi-Min Liu, Ke-Ping Chen, and Shu Zhang. Optivol fluid index predicts acute decompensation of heart

- failure with a high rate of unexplained events. *Journal of geriatric cardiology : JGC*, 10(3) :253, 2013.
- [156] Cheuk-Man Yu, LI Wang, Elaine Chau, Raymond Hon-Wah Chan, Shun-Ling Kong, Man-Oi Tang, Jill Christensen, Robert W Stadler, and Chu-Pak Lau. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure : correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation*, 112(6) :841–848, 2005.
- [157] Boback Ziaeeian and Gregg C Fonarow. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nature Reviews Cardiology*, 13(6) :368–378, 2016.



# Annexes

Evaluation Clinique de la douleur (porc miniature)			Date et heure		
Animal:	Expérimentateur:		:	:	:
<b>Attitude générale</b>	<b>Abattement, prostration, apathie ou agitation</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Augmentation de l'état d'éveil en étant inactif</b> (diminution du temps consacré au sommeil)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Attitudes anormales</b> (dos cambré, position en jarrets serrés, en chien assis...)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Augmentation ou diminution des vocalisations</b> (nombre, durée, intensité)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Réticence à se déplacer</b> , mouvements perturbés, démarche raide et raccourcie, boiteries..		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Léchage ou grattage</b> de zones présumées douloureuses, grattage excessif contre les surfaces à disposition (cage)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Prise de nourriture retardée</b> (ne se précipite pas), manque ou perte d'appétit		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Paleur des oreilles et du groin</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Aucun signe présent	0	0	0
		1 signe présent	1	1	1
	2 à 4 signes présents	2	2	2	
	5 à 8 signes présents	3	3	3	
<b>Paramètres physiologiques</b>	<b>Fréquence cardiaque</b>				
	Valeur initiale:				
		augmentation < 10%	0	0	0
		augmentation: 11-30%	1	1	1
		augmentation: 31-50%	2	2	2
		augmentation > 50%	3	3	3
	<b>Fréquence respiratoire</b>				
	Valeur initiale:				
		augmentation < 10%	0	0	0
		augmentation: 11-30%	1	1	1
		augmentation: 31-50%	2	2	2
		augmentation > 50%	3	3	3
	<b>Température rectale</b>				
	Valeur initiale:				
		variation < 0,5°C	0	0	0
		variation: 1-1,5°C	1	1	1
	variation: 1,5-2°C	2	2	2	
	variation > 2°C	3	3	3	
<b>Température cutanée ou oculaire (mesure IR)</b>					
Valeur initiale:					
	diminution < 0,5°C	0	0	0	
	diminution: 1-1,5°C	1	1	1	
	diminution: 1,5-2°C	2	2	2	
	diminution > 2°C	3	3	3	
<b>Comportement interactif</b> (personnes connues)	<b>Réaction à une approche de l'homme</b> (stimulations auditives, visuelles ou tactiles (caresses)				
		porte de l'intérêt	0	0	0
		réaction modérée, réserve	1	1	1
		réaction intense, fuite	2	2	2
	réaction exagérée, panique ou agression	3	3	3	

	<b>Réaction du sujet à une manipulation de la zone supposée douloureuse</b>		pas de réaction	0	0	0
			manifeste sans se soustraire	1	1	1
			essaye de se soustraire	2	2	2
			réaction violente ou agressive, sujet "intouchable"	3	3	3
SCORE TOTAL	1 à 6	Douleur légère (Palier 1)				
	7 à 12	Dolueur modérée (Palier 2)				
	13-21	Douleur intense (Palier 3)				
TRAITEMENT	Palier 1	AINS (kétoprofène, flunixine, méloxicam, carprofène, acide tolfénamique)				
	Palier 2	Morphinique faible (codéine, tramadol) + AINS				
	Palier 3	Morphinique fort (morphine, butorphanol, buprénorphine, fentanyl...) + AINS				