

Bibliographie_Thèse_IRIV

Sébastien HARSCOAT
5 février 2018

Table des matières

1	Introduction	4
2	Première Partie - Physiologie & Physiopathologie du Poumon	5
2.1	Rappel d'Anatomie et de Physiologie Respiratoire	5
2.2	Physiopathologie Pulmonaire	5
3	Deuxième Partie - Modèle de Poumon	19
3.1	Physiologie pulmonaire	19
3.2	Modèle mathématique de poumon	24
4	Troisième Partie - Capnographie	25
4.1	Histoire de la capnographie	25
4.2	Technique d'enregistrement de capnographie	26
4.3	Capnographie et pathologie respiratoire	27
4.4	Analyse d'article - Bibliographie sur la Capnographie	34
4.5	Discussion	67
5	Conclusion	74
6	Annexes	76
7	Mots clés	77
8	Divers	78
9	Tableaux	79
9.1	Synthèse des études sur la Capnographie Standard	80
9.2	Synthèse des études sur la Capnographie Standard	81
9.3	Synthèse des études sur la Capnographie Standard	82
9.4	Synthèse des études sur la Capnographie Standard	83
	References	84

Table des figures

1	B : Bronchogramme d'un poumon humain post mortem où un groupe de bronchioles terminales est entouré par un septa de tissu conjonctif fibreux pour former un lobule pulmonaire secondaire. C et A : lobule tel que défini par Reid10, où le motif de ramification passe de celui où les branches sont espacées de quelques centimètres à celui où les branches du carré ne sont séparées que de quelques millimètres..	13
2	Cross-section	13
3	Cross-section	13
4	Courbe de Capnographie Standard et ses différentes phases.	29
5	Courbe de Capnographie Standard normale (en noir) et pathologique (en rose).	34
6	Angle d'élévation expiratoire initiale pour chaque groupe avec intervalles de confiance. A, angle d'élévation par rapport à l'état ventilatoire. B, différences ventilatoires appariées, angle d'élévation. sO = maladie pulmonaire obstructive sévère (DO), mO = OD modérée, n = normale, r = maladie pulmonaire restrictive.	41
7	Angle du plateau alvéolaire pour chaque groupe avec intervalles de confiance. A, angle d'élévation par rapport à l'état ventilatoire. B, différences ventilatoires appariées, angle d'élévation. sO = maladie pulmonaire obstructive sévère (DO), mO = OD modérée, n = normale, r = maladie pulmonaire restrictive.	42
8	Profil expiratoire d'un capnogramme de patient BPCO. Les exhalaisons de capnogrammes (en bleu) sont alignées à 15 mmHg de PeCO ₂ puis moyennées verticalement pour construire le profil moyen du capnogramme (en rouge).	51
9	Quatre caractéristiques extraites du capnogramme et utilisées pour la classification. Celles-ci comprennent : la durée de l'expiration, le CO ₂ en fin d'expiration (ETCO ₂), la pente de l'expiration finale et le temps passé à l'ETCO ₂	52
10	Proportions des variations entre les stades des valeurs médianes des 22 patients représentés sous forme de vecteur.	57

Liste des tableaux

2	Synthèse des études sur la Capnographie Standard	80
3	Synthèse des études sur la Capnographie Standard	81
4	Synthèse des études sur la Capnographie Standard	82
5	Synthèse des études sur la Capnographie Standard	83

1 Introduction

Les pathologies respiratoires sont un motif fréquent consultation aux urgences et nécessitent, dans la majorité des cas, une hospitalisation dans un service pour la suite de la prise en charge. Une part importante de ces patients sont atteints de pathologies pulmonaires atteignant les voies de conduction respiratoire. La principale caractéristique de ces pathologies est de présenter un syndrome obstructif par augmentation des résistances des bronchioles distales. Les deux pathologies les plus connues de cette famille sont l’asthme et la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) associée ou non à un emphysème. Ces deux pathologies sont responsables d’une morbi-mortalité importante avec pour conséquences de nombreuses hospitalisations pour décompensation aiguë. Actuellement, il n’existe que deux moyens non invasifs de surveiller de façon continue une pathologie pulmonaire. Il s’agit de la saturation pulsée en oxygène (SpO_2) et de la capnographie par lunettes nasales. La capnographie est un monitoring en temps réel du CO_2 expiré, disponible et facilement réalisable dans les services d’urgences. Des modifications de la courbe de capnographie sont décrites dans la littérature en association avec l’atteinte obstructive de certaines pathologies comme l’asthme en rapport avec l’augmentation des résistances respiratoires. Cette approche descriptive ne permet pas d’objectiver quantitativement les troubles respiratoires sous-jacents. Pour le moment, aucun système ne permet de quantifier les variations et les modifications de ces courbes de CO_2 expiré. A ce jour, les seuls examens permettant d’apprécier les résistances des voies aériennes et par conséquent leurs modifications, sont les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) avec l’étude des volumes et des débits respiratoires, notamment lors de la spirométrie. Les EFR sont considérés comme étant les examens de référence dans la mesure précise et objective d’une obstruction bronchique surtout chez le sujet asthmatique et BPCO. La réalisation d’EFR comporte des contraintes matérielles et physiques qui rendent son utilisation difficile dans un contexte de pathologie aiguë chez un patient instable sur le plan respiratoire ou cardiologique et nécessitant souvent une oxygénothérapie. Par ailleurs, il s’agit souvent de patients âgés qui n’ont plus la capacité de se soumettre à ce type d’explorations, qui demandent de la coopération et la mobilisation de grands volumes pulmonaires. Dans ce contexte, l’utilisation de la capnographie permettrait une évaluation et une surveillance plus aisée de la fonctionnalité respiratoire. Peu d’études montrent l’existence d’une relation quantifiable entre les courbes de capnographie et les résultats des EFR. L’objectif de ce travail est d’objectiver l’apport de la transformée en ondelettes sur l’analyse de la déformation de la courbe de capnographie permettant la distinction des patients pathologiques présentant un syndrome obstructif. Dans ce but, nous établiront dans un premier temps l’état des connaissances sur la technique de capnographie et particulièrement sur l’analyse de la courbe ainsi que de ses tentatives de modélisation. Puis nous développeront l’analyse du signal de capnographie par la transformée en ondelettes tout d’abord par une phase de simulation permettant d’observer le comportement de cette transformation en fonction de la déformation de la courbe. Nous terminerons par une phase expérimentale à l’aide de données de capnographie et de spirométrie recueillies sur des patients.

2 Première Partie - Physiologie & Physiopathologie du Poumon

2.1 Rappel d'Anatomie et de Physiologie Respiratoire

[1] La frontière entre les voies respiratoires purement conductrices et les tissus échangeurs de gaz est formée par la division d'environ 44 510 \pm 15 574 bronchioles terminales (SD moyenne) en bronchioles de transition ou en bronchioles respiratoires du premier ordre où apparaissent d'abord les ouvertures alvéolaires (Fig 1) .8, 9 Les ouvertures alvéolaires augmentent progressivement avec les générations successives de ramifications jusqu'à occuper toute la surface de la lumière des conduits alvéolaires et les conduits ramifiés pendant plusieurs générations avant de se terminer dans des sacs alvéolaires fermés.8 Le terme «acinus» désigne une unité de poumon fournie par une bronchiole terminale unique ; le terme lobule secondaire fait référence à des groupes d'acini identifiés soit par un septa du tissu conjonctif environnant (Fig. 1B), soit par un déplacement du motif de ramification bronchiolaire (Fig 1C) par rapport à un groupe dont les bronchioles prélobulaires se ramifient environ tous les centimètres en bronchioles intralobulaires groupe seulement millimètres les uns des autres.8,10 La variation de la longueur du trajet de la trachée à la surface d'échange de gaz distribue les voies respiratoires de 2 mm de la quatrième à la 14e génération de ramification des voies aériennes et les bronchioles intralobulaires entre la huitième et la 22e génération de branchement des voies respiratoires.11,12 La carte codée par couleur (Fig. 2B) montre que des générations uniques de ramifications contiennent des voies aériennes de différentes tailles en reproduisant les données de Weibel concernant l'emplacement des voies aériennes de différentes tailles.

les premières mesures directes ont montré que les voies aériennes de < 2 mm de diamètre représentaient $< 20\%$ de la résistance totale des voies respiratoires inférieures dans les poumons des animaux anesthésiés et post mortem.

2.2 Physiopathologie Pulmonaire

2.2.1 Asthme

[2] L'asthme affecte environ 8% de la population adulte et jusqu'à 20% des enfants en Amérique du Nord, en Europe et en Australie. La plupart de ces patients ont une maladie légère à modérée qui peut être contrôlée avec des corticostéroïdes inhalés et un agoniste β -adrénergique inhalé à courte action. Cependant, on estime qu'environ 5% à 10% des patients asthmatiques présentent une maladie grave résistante au traitement habituelles, notamment l'administration de corticostéroïdes systémiques. Ce groupe de patients représente un sous-groupe important de patients asthmatiques. Par exemple, ils ont la plus grande déficience de leur mode de vie, leur maladie a de profondes répercussions sur le système de santé et leur traitement utilise un montant proportionnel de dollars consacrés aux soins de santé. En outre, ce fardeau est partagé de manière disproportionnée par les minorités et les femmes. De plus, notre compréhension de la physiopathologie de cet aspect de l'asthme est

mal comprise. Compte tenu de l'importance de l'asthme sévère sur le coût du système de santé et de l'absence de connaissances bien définies sur les mécanismes de la maladie, l'Institut national du cœur, des poumons et du sang a parrainé un atelier intitulé «Physiopathologie de l'asthme sévère». évaluer un certain nombre de domaines d'intérêt / objectifs : (1) définir les caractéristiques de l'asthme sévère, (2) identifier les facteurs mécanistes associés à l'asthme sévère, (3) discuter des approches potentielles d'étude et de traitement, et (4) présenter des recommandations pour les besoins et l'orientation futurs de la recherche. Ce qui suit est un résumé de la présentation et de la discussion de l'atelier.

+++ [3]

L'asthme est une maladie multifactorielle résultant de la conjonction de facteurs congénitaux (terrain atopique, anomalies constitutionnelles du muscle lisse...) et d'éléments liés à l'environnement (allergènes, polluants, infections...). Malgré de nombreux travaux, la physiopathologie de l'asthme reste controversée : l'efficacité des médiateurs [beta-adrnergiques sur le spasme bronchique a conduit à mettre en avant le dysfonctionnement du système nerveux autonome, mais d'autres facteurs interviennent, comme la réponse immunitaire locale aux allergènes, agents viraux et irritants tels que les polluants extérieurs. Tous ces mécanismes concourent, des degrés divers, au développement de la réaction inflammatoire bronchique, commune à l'asthme intrinsèque ou extrinsèque (allergique) [1]. Les phénomènes d'obstruction bronchique, variables dans le temps, associent de façon intriquée bronchospasme, sur lequel agissent les [Beta-2-mimétiques, et inflammation bronchique intégrant oedème paridtal, hypersécrétion et, de façon plus tardive, remodelage (remodeling) des voies aériennes. Cette inflammation est présente un stade précoce de la maladie, parfois de façon latente.

Aspects anatomopathologiques L'inflammation bronchique au cours de la maladie asthmatique a été démontrée à la fois par les études post mortem et par l'analyse de biopsies bronchiques et du LBA. Chez les patients décédés d'asthme, on note une hypertrophie du muscle lisse, un épaississement de la membrane basale, des bouchons de mucus obstruant les bronchioles terminales avec hyperplasie des cellules glandulaires et la présence de cellules inflammatoires infiltrant la muqueuse bronchique. Cet infiltrat est composé de polynucléaires éosinophiles, neutrophiles, de lymphocytes et de cellules mononuclées [3]. L'épaississement de la membrane basale, présenté à un stade précoce de la maladie, correspond à un dépôt de collagène de types I, III et V dans la région sous-épithéliale. Cette fibrose sous-épithéliale traduit l'activation des myofibroblastes présents en nombre accru dans la sous-muqueuse et est le reflet du remodeling [14].

+++

+++++++ [4] La bronchocontstriction dans l'asthme est due à une baisse de l'AMP-cyclique intracellulaire par relargage de médiateur (Histamine, facteur chimiotactique des éosinophiles et neutrophile, prostaglandine, bradykinine, PAF, Triptase, TNF, dérivées de l'acide arachidonique, cytokines). Augmente la perméabilité capillaire créant un oedème péribronchique. Augmentation de la CPT et de la CRF, une certaine perte de la rétraction élastique entraînant un déplacement de la courbe pression-volume en haut et à gauche (comme dans l'emphysème). Il est vraisemblable que le bronchospasme touche les voies aériennes de tout calibre et la relation entre la conductance des voies aériennes et la pression de rétraction élastique est fortement perturbée. Le rétrécissement des voies aériennes principales larges est moyennement peut-être observé en bronchoscopie. L'hypoxémie artérielle est fréquente dans l'asthme. Elle est provoquée par une inégalité du rapport ventilation-perfusion (V/Q) avec des

régions hypoventilées occasionnant un effet shunt. Des inégalités marquées de distribution du débit sanguin sont également observées. L'espace mort physiologique et le shunt physiologique sont généralement tous les deux anormalement élevés.

++++++

[5]

++++++

2.2.2 Bronchite Chronique Obstructive - BPCO

[6] ++++ La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) se caractérise par une limitation irréversible du débit d'air mesurée pendant l'expiration forcée (1,2), provoquée soit par une augmentation de la résistance des petites voies aériennes conductrices (3,4,5), soit par une augmentation de la compliance pulmonaire due à une destruction emphysémateuse du parenchyme pulmonaire, (6) ou les deux. Les unités de résistance des voies respiratoires sont en $\text{cm H}_2\text{O} / \text{L} / \text{s}$ et pour la compliance en $\text{L} / \text{cm H}_2\text{O}$, et leur produit (temps) fournit la constante de temps pour la vidange des poumons (7). Ces constantes sont reflétées par les mesures du volume d'air expirable en une seconde (VEMS) et de son rapport à la capacité vitale forcée (VEMS / FVC), qui sont des outils de dépistage fiables, car ils sont affectés à la fois par l'obstruction des voies respiratoires et par l'emphysème. Les lésions pulmonaires retrouvées dans la BPCO sont secondaire à une réponse immunitaire inflammatoire en réaction à une exposition chronique à des gaz et particules toxiques inhalées. Ce processus inflammatoire contribue à l'obstruction des petites voies aériennes conductrices au niveau des bronchioles Les atteintes histologiques comprennent une rupture de la barrière épithéliale, l'altération de l'appareil mucociliaire entraînant une baisse de la clairance avec accumulation d'exsudats inflammatoires muqueux dans la lumière des petites voies respiratoires, l'infiltration par des cellules inflammatoires ainsi que le dépôt de tissu conjonctif dans les parois de petites voies respiratoires. Ce remodelage et cette réparation épaississent les parois des voies respiratoires, réduisent le calibre de la lumière et limitent l'augmentation normale du calibre produite par le gonflement des poumons. La destruction des poumons emphysémateux est associée à une infiltration du même type de cellules inflammatoires que celles trouvées dans les voies respiratoires. Le schéma centrolobulaire de destruction emphysémateuse est le plus étroitement associé au tabagisme. Bien que ciblant initialement les bronchioles respiratoires, des lésions distinctes se combinent pour détruire de gros volumes de tissu pulmonaire. Le schéma panacinaire de l'emphysème se caractérise par une implication plus uniforme de l'acinus et est associé à un déficit en alpha-1 antitrypsine. Ces processus inflammatoires font intervenir l'immunité innée et l'immunité acquise. Durant la maladie plusieurs stades sont visibles. Initialement cela commence par une inflammation des bronches correspondant à la bronchite chronique. L'inflammation associée à la bronchite chronique se situe dans l'épithélium des voies aériennes centrales (diamètre interne supérieur à 4 mm), où elle s'étend le long des canaux des glandes jusqu'aux glandes produisant du mucus. Ce processus inflammatoire est associé à une augmentation de production de mucus, d'une clairance mucociliaire défectueuse et une altération de la barrière épithéliale induit par le système immunitaire inné de l'hôte. La bronchite chronique est également associée avec un épaississement des parois bronchiques principalement liée à une augmentation des dépôts de tissu conjonctif. Par la suite l'évolution naturelle de l'hypersécrétion de mucus associée à

l'exposition chronique de tabac se fait au détriment d'une hypersecrétion purulente aggravant les phénomènes inflammatoire aboutissant à un syndrome obstructif. Bien que les termes bronchite chronique et obstruction des voies respiratoires soient souvent utilisés de manière interchangeable, le principal site d'obstruction se trouve en réalité dans les voies respiratoires conductrices plus petites (diamètre inférieur à 2 mm) .3-5 Ces voies respiratoires sont réparties entre la quatrième et la 14e génération de ramification des voies respiratoires, puisque les branches de l'arbre bronchique humain ne sont pas dichotomiques⁷³. L'augmentation du nombre de voies respiratoires à ramification progressive augmente rapidement leur section totale et diminue leur résistance. Dans les poumons sains, environ 75% de la résistance totale des voies respiratoires inférieures se situe dans les voies respiratoires principales dont le diamètre interne est supérieur à 2 mm, contre 25% dans les bronches plus petites et les bronchioles.^{3,5} En outre, les voies respiratoires situées sous la le larynx ne représente que 50% de la résistance totale mesurée à la bouche ; les voies respiratoires d'un diamètre interne inférieur à 2 mm ne représentent que 10-15% de la résistance totale des voies respiratoires. Pour cette raison, Mead⁷⁴ a qualifié les voies respiratoires conductrices périphériques de zone silencieuse des poumons, dans laquelle la maladie pourrait s'accumuler pendant de nombreuses années avec très peu d'effet.

De nombreuses études ont montré qu'il existait des anomalies structurelles dans les petites voies respiratoires des fumeurs atteints ou non de BPCO (79-80). Certains chercheurs ont suggéré que l'accumulation de mucus obstruait les petites voies respiratoires des patients atteints de BPCO, mais cette «obstruction du mucus» attribués à un artefact post mortem lié aux événements ayant entraîné la mort. Cependant, une étude récente entièrement basée sur du tissu pulmonaire réséqué chirurgicalement provenant de patients à tous les stades de la classification GOLD de la BPCO a montré une relation entre l'accumulation d'exsudats inflammatoires contenant du mucus dans la lumière des voies respiratoires et la sévérité de la BPCO (90). Une partie de ce mucus pourrait être produite par les glandes des bronches plus centrales et aspirée dans les voies respiratoires périphériques, mais la plupart semble s'ajouter aux exsudats inflammatoires qui se forment dans les lumières des petites voies respiratoires (figure 4). Les cellules qui migrent à travers l'épithélium de la lumière des voies respiratoires sont délivrées par les vaisseaux sous-épithéliaux, mais les follicules lymphoïdes associés à la BALT sont centrés sur les vaisseaux dans la couche adventitielle (figure 2). Toute augmentation de tissu entre le muscle lisse des voies respiratoires et la surface de la lumière empiètera sur le calibre de la lumière et augmentera la résistance. De plus, cet effet peut être amplifié par la contraction des muscles lisses pour expliquer l'hyperréactivité des voies respiratoires observée dans la BPCO (91). Matsuba et Thurlbeck (10) ont montré un dépôt préférentiel de tissu conjonctif dans le compartiment adventiciel de la paroi des voies respiratoires dans un emphysème avancé. Nos découvertes plus récentes (90) ont confirmé cette observation et suggéré que cette fibrose péribronchiolaire pourrait contribuer à l'obstruction des voies respiratoires fixes en limitant l'agrandissement du calibre des voies aériennes provoqué par le gonflement des poumons (figure 4D). Le processus inflammatoire dans le compartiment adventitiel des petites voies respiratoires pourrait également détruire le support que les petites voies respiratoires reçoivent des alvéoles attachées à leurs murs extérieurs. Bien qu'une diminution du nombre et de la force de ces attachements ait été impliquée dans une petite obstruction des voies respiratoires (92,93) et soit en corrélation avec la diminution du VEMS, (94) mesures directes de la résistance des voies aériennes périphériques indiquent que cette

perte de soutien des alvéoles est une cause moins importante d'obstruction que la pathologie (de l'atteinte) de la lumière et de la paroi des voies respiratoires.³ Des rapports antérieurs ont également montré que les lymphocytes B et les lymphocytes CD4 et CD8 sont présents dans les tissus des voies respiratoires des patients atteints de BPCO, et qu'une augmentation du nombre de lymphocytes CD8 (95 à 97) et de lymphocytes B (98) est associée à une diminution du VEMS. Cette augmentation du nombre de lymphocytes est également associée à une augmentation de la BALT qui est rare chez les non-fumeurs en bonne santé, plus fréquente chez les fumeurs de cigarettes, (99) et montre une nouvelle augmentation marquée chez les patients atteints de BPCO graves (GOLD 3) et très graves (GOLD 4).) (90). Cette augmentation des sous-types de lymphocytes et l'apparition de la BALT à ce stade de la BPCO suggèrent le développement d'une réponse immunitaire adaptative pouvant être induite par la colonisation microbienne et l'infection.

Phénotypes d'obstruction des voies respiratoires et d'emphysème dans les voies aériennes limitantes Les progrès vers des traitements spécifiques de la BPCO pourraient être accélérés en allant au-delà des mesures de limitation de débit d'air, au diagnostic précis des cibles spécifiques responsables de la limitation de débit d'air. Cette étape nécessitera des méthodes de diagnostic quantitatives précises, sûres et non invasives, qui permettront aux phénotypes obstructif des voies respiratoires et à l'emphysème de servir de critères d'évaluation mesurables dans les essais cliniques. L'introduction du scanner a fourni une méthode objective pour mesurer l'étendue et la gravité de l'emphysème sur une base régionale.^{124–127} Cette approche a été utilisée pour mesurer l'effet du traitement substitutif sur la progression de l'emphysème dans le déficit en 1-antitrypsine. Des rapports japonais indiquent également qu'il pourrait être possible de séparer les phénotypes obstructifs de BPCO avec une résolution élevée de la tomodensitométrie CT.¹³⁰ L'imagerie par IRM d'un gaz hyperpolarisé inhalé offre des perspectives similaires pour le diagnostic de l'emphysème et présente l'avantage notable d'éliminer l'exposition contre les rayonnements ionisants.^{131–135} Bien que ces procédures aient une valeur limitée pour la médecine clinique pratique à court terme, elles pourraient devenir extrêmement importantes pour déterminer les résultats des essais cliniques de tout nouveau traitement pour l'un ou l'autre des phénotypes de la BPCO.

[6]

La bronchite chronique L'inflammation associée à la bronchite chronique se situe dans l'épithélium des voies aériennes centrales (diamètre interne supérieur à 4 mm), où elle s'étend le long des canaux des glandes jusque dans les glandes productrices de mucus^{59,60}. Ce processus inflammatoire est associé à une production accrue de mucus, clairance mucociliaire défectueuse et perturbation de la barrière épithéliale fournie par le système de défense inné de l'hôte.^{20–22} Des cellules inflammatoires de la réponse innée et de la réponse adaptative de l'hôte participent à ce processus.^{60–62} Reid⁶³ a remarqué que les glandes muqueuses bronchiques étaient élargies dans la bronchite chronique (figure 3) et a utilisé le rapport de l'épaisseur de la paroi des bronches (appelée désormais indice de Reid) comme critère de diagnostic du diagnostic pathologique de la bronchite chronique. Thurlbeck et Angus⁶⁴ ont rapporté que l'indice de Reid était normalement distribué sans rupture nette entre patients avec et sans bronchite, mais la plupart des études ont montré un chevauchement assez faible avec des valeurs plus élevées chez les patients atteints de bronchite chronique^{65,66}. La bronchite chronique est également associée à un épaississement des facteurs de croissance tels que TGF_β se sont révélés présents dans les voies aériennes centrales ⁶⁷, mais la

complexité de leur rôle dans ce remodelage dépasse le cadre de la présente analyse. . La reconnaissance de la perte de la stérilité bactérienne normale dans les voies respiratoires inférieures en présence d'une bronchite chronique⁶⁸ a conduit à l'hypothèse d'une progression naturelle de l'hypersécrétion de mucus associée à la cigarette à une hypersécrétion purulente et une bronchite obstructive (69). Cependant, les études longitudinales entreprises par Peto et ses collègues⁷⁰ et le groupe de Copenhague⁷¹ ont montré que les symptômes de la bronchite chronique ne permettaient pas de prévoir le déclin rapide du VEMS qui conduisait à la MPOC (figure 1). Cependant, les infections aiguës des voies respiratoires inférieures chez les fumeurs actuels atteints de BPCO pourraient entraîner une chute plus rapide du VEMS (72).

Petite obstruction des voies respiratoires Bien que les termes bronchite chronique et obstruction des voies respiratoires soient souvent utilisés de manière interchangeable, le principal site d'obstruction se trouve en réalité dans les plus petites voies aériennes conductrices (diamètre inférieur à 2 mm) .³⁻⁵ Ces voies respiratoires sont réparties entre la quatrième et la quatorzième génération. ramification des voies respiratoires, puisque les branches de l'arbre bronchique humain ne sont pas dichotomiques⁷³. L'augmentation du nombre de voies respiratoires à ramification progressive augmente rapidement leur section totale et diminue leur résistance. Dans les poumons sains, environ 75% de la résistance totale des voies respiratoires inférieures se situe dans les voies respiratoires principales dont le diamètre interne est supérieur à 2 mm, contre 25% dans les bronches plus petites et les bronchioles^{3,5}. le larynx ne représente que 50% de la résistance totale mesurée à la bouche ; les voies respiratoires d'un diamètre interne inférieur à 2 mm ne représentent que 10 à 15% de la résistance totale des voies respiratoires. Pour cette raison, Mead⁷⁴ a qualifié les voies respiratoires conductrices périphériques de zone silencieuse des poumons, dans laquelle la maladie pourrait s'accumuler pendant de nombreuses années avec très peu d'effet. De nombreuses études ont montré qu'il existait des anomalies structurelles dans les petites voies respiratoires des fumeurs atteints ou non de MPOC ⁷⁵⁻⁹⁰. Certains chercheurs ont suggéré que l'accumulation de mucus obstruait les petites voies respiratoires des patients atteints de BPCO, mais ce «bouchage du mucus» attribués à un artefact post mortem lié aux événements ayant entraîné la mort. Cependant, une étude récente entièrement basée sur du tissu pulmonaire réséqué chirurgicalement provenant de patients à tous les stades de la classification GOLD de la BPCO a montré une relation entre l'accumulation d'exsudats inflammatoires contenant du mucus dans la lumière des voies respiratoires et la gravité de la BPCO⁹⁰. Bien qu'une partie de ce mucus puisse être produite par les glandes des bronches plus centrales et aspirée dans les voies respiratoires périphériques, la plupart semble être ajoutée aux exsudats inflammatoires qui se forment dans les lumières des petites voies respiratoires (figure 4). Les cellules qui migrent à travers l'épithélium de la lumière des voies respiratoires sont délivrées par les vaisseaux sous-épithéliaux, mais les follicules lymphoïdes associés à la BALT sont centrés sur les vaisseaux dans la couche adventitielle (figure 2). Toute augmentation de tissu entre le muscle lisse des voies respiratoires et la surface de la lumière empiètera sur le calibre de la lumière et augmentera la résistance. De plus, cet effet peut être amplifié par la contraction du muscle lisse pour expliquer l'hyperréactivité des voies respiratoires relevée dans la BPCO⁹¹. Matsuba et Thurlbeck (10) ont montré un dépôt préférentiel de tissu conjonctif dans le compartiment adventiciel de la paroi des voies respiratoires dans un emphysème avancé. Nos découvertes plus récentes⁹⁰ ont confirmé cette observation et suggéré que cette fibrose péribronchiolaire pourrait contribuer à l'obstruction des voies respiratoires en restreignant

l'élargissement du calibre des voies aériennes provoqué par l'inflation des poumons (figure 4D). Le processus inflammatoire dans le compartiment adventitial des petites voies respiratoires pourrait également détruire le support que les petites voies respiratoires reçoivent des alvéoles attachées à leurs parois extérieures. Bien qu'une diminution du nombre et de la force de ces attachements ait été impliquée dans une petite obstruction des voies respiratoires^{92,93} et soit corrélée à la diminution du VEMS, 94 mesures directes de la résistance des voies aériennes périphériques indiquent que cette perte de soutien des alvéoles est une cause moins importante d'obstruction la pathologie dans le mur et la lumière des voies respiratoires. 3 Des rapports antérieurs ont également montré que les lymphocytes B et les lymphocytes CD4 et CD8 sont présents dans les tissus des voies respiratoires des patients atteints de BPCO, et qu'une augmentation du nombre de lymphocytes CD8 (95 à 97) et de lymphocytes B (98) est associée à une diminution du VEMS. Cette augmentation du nombre de lymphocytes est également associée à une augmentation de la BALT qui est rare chez les non-fumeurs en bonne santé, plus fréquente chez les fumeurs de cigarettes, 99 et montre une nouvelle augmentation marquée chez les patients atteints de maladies graves (GOLD 3) et très graves (GOLD 4).) BPCO.⁹⁰ Cette augmentation des sous-types de lymphocytes et l'apparition de la BALT à ce stade de la MPOC suggèrent l'apparition d'une réponse immunitaire adaptative pouvant être induite par la colonisation et l'infection microbiennes.³⁰

++++

[bpc0_arce] La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une pathologie caractérisée par une atteinte des petites voies aériennes et une destruction du parenchyme pulmonaire (emphysème). C'est une des causes principales de morbidité et mortalité dans le monde et représente un poids social et économique grandissant. La prévalence de la BPCO augmente avec l'âge et le tabagisme et est plus fréquente chez les hommes. En Suisse, 8% des personnes > 70 ans ont une obstruction aux fonctions pulmonaires (15% des hommes et 3% des femmes).² La BPCO est sous-diagnostiquée. Elle se situe à la 6ème place des causes de mortalité et est responsable de 3% des coûts liés aux dépenses de la santé. Les manifestations extra-pulmonaires de la BPCO incluent les maladies cardiovasculaires, la sarcopénie, l'ostéoporose, le diabète et les troubles anxio- dépressifs. La BPCO est d'origine multifactorielle. Gènes, âge, sexe, développement et maturation pulmonaire, exposition aux particules, en particulier au tabac, statut socioéconomique, asthme/hyperactivité bronchique, bronchite chronique et infections sont autant d'éléments impliqués dans la survenue de la BPCO.¹ 2. DEFINITION/CLASSIFICATION La BPCO se définit par une obstruction irréversible des voies aériennes, le plus souvent progressive. La BPCO n'est pas synonyme de l'emphysème (entité pathologique ou radiologique, décrivant une destruction du parenchyme pulmonaire), ni de la bronchite chronique (entité clinique définie par une anamnèse de toux et d'expectorations durant au moins 3 mois et deux années consécutives) Les stades de la BPCO sont décrits sous la rubrique « diagnostic ».

[7] Les modèles observés d'inégalité V / Q et de shunt représentaient toute l'hypoxémie au repos et pendant l'exercice. Il n'y avait donc pas de preuve d'une hypoxémie causée par une altération de la diffusion. En conséquence, le schéma d'inégalité V / Q ne peut pas nécessairement être déduit de la PO₂ artérielle et de la PCO₂.

[8]

[1] L'augmentation de la superficie totale de la section transversale dans les voies respiratoires distales du poumon humain améliore le mélange de chaque respiration de marée

avec le volume de gaz expiratoire en ralentissant le débit massique et en augmentant la diffusion de gaz. Cependant, cette transition favorise également le dépôt de particules en suspension dans l'air dans cette région, car elles diffusent 600 fois plus lentement que les gaz. En outre, le dépôt persistant de particules toxiques en suspension dans l'air stimule une infiltration inflammatoire chronique des cellules immunitaires ainsi que des processus de réparation et de remodelage des tissus, ce qui augmente la résistance dans les voies respiratoires < 2 mm de diamètre 4 à 40 fois plus dans la BPCO. Cette augmentation a été initialement attribuée à un rétrécissement de la lumière car elle augmente la résistance proportionnellement à la modification du rayon de la lumière portée à la quatrième puissance. En revanche, l'élimination de la moitié du nombre de tubes disposés en parallèle est nécessaire pour doubler leur résistance, et environ 90% doivent être supprimés pour expliquer l'augmentation de la résistance mesurée dans la BPCO. Un réexamen récent de ce problème basé sur la micro-tomodensitométrie indique que les bronchioles terminales sont à la fois rétrécies et réduites à 10% des valeurs de contrôle dans l'emphysème centrolobulaire et à 25% dans le phénotype panlobulaire des BPCO très sévère de grade IV de la classification de GOLD. Ces nouvelles données indiquent que le rétrécissement et la réduction du nombre de bronchioles terminales contribuent au déclin rapide du VEMS, ce qui entraîne une obstruction grave des voies respiratoires dans la BPCO. De plus, l'observation que la perte bronchiolaire terminale précède l'apparition de la destruction emphysemateuse suggère que cette destruction commence aux tout premiers stades de la BPCO.

Un effet de l'augmentation rapide de la surface totale de la section transversale à mesure que la génération de ramifications augmente (Figs 3A, 3B) ralentit la vitesse de l'écoulement globale et améliore la diffusion du gaz vers la surface alvéolaire. Bien que cette transition facilite le mélange entre l'air inspiré et le volume de gaz en fin d'expiration, elle expose également la région de transition du poumon à un excès de dépôt de particules en suspension dans l'air car elles diffusent beaucoup plus lentement que le gaz. Par exemple, les particules en suspension dans l'air de 0,5 mm de diamètre qui ont la plus grande probabilité d'atteindre la zone de transition du poumon sont environ 1 000 fois plus grandes et ont une constante de diffusion environ 1 million de fois plus petite que les molécules de gaz. De plus, étant donné que leur déplacement quadratique moyen par seconde par diffusion est environ 600 fois plus petit que l'oxygène (c'est-à-dire 10 mm / s contre 6 000 mm / s), les particules peuvent se déposer à la surface de la zone de transition de poumon entre les respirations. En outre, étant donné que la surface des bronchioles prémarternelle, terminale et transitoire est relativement petite comparée à la surface des espaces aériens plus distaux, ces voies respiratoires reçoivent la plus grande dose de particules inhalées par unité de surface.

Figure 1 : B : Bronchogramme d'un poumon humain post mortem où un groupe de bronchioles terminales est entouré par un septa de tissu conjonctif fibreux pour former un lobule pulmonaire secondaire. C et A : lobule tel que défini par Reid¹⁰, où le motif de ramification passe de celui où les branches sont espacées de quelques centimètres à celui où les branches du carré ne sont séparées que de quelques millimètres.

[9]

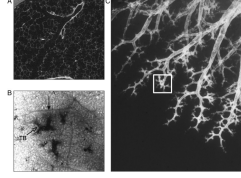


FIGURE 1 – B : Bronchogramme d'un poumon humain post mortem où un groupe de bronchioles terminales est entouré par un septa de tissu conjonctif fibreux pour former un lobule pulmonaire secondaire. C et A : lobule tel que défini par Reid10, où le motif de ramification passe de celui où les branches sont espacées de quelques centimètres à celui où les branches du carré ne sont séparées que de quelques millimètres..

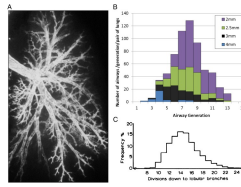


FIGURE 2 – Cross-section

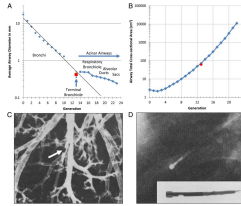


FIGURE 3 – Cross-section

2.2.3 Emphysème

+++++++ L'emphysème pulmonaire affecte les bronchioles respiratoires, les canaux alvéolaires, les sacs alvéolaires et les alvéoles, qui forment l'unité fonctionnelle «acinus». Il implique une destruction des parois alvéolaires, ce qui se traduit non pas par une fibrose, comme c'est le cas dans certaines pneumopathies interstitielles, mais par une raréfaction des alvéoles et du lit vasculaire, et ainsi par une réduction de la surface d'échange gazeux. Les différents sous-types d'emphysème sont définis sur la base de la structure touchée du lobule pulmonaire (= acinus). L'emphysème «centrolobulaire» (également appelé «centro-acinaire») touche les bronchioles respiratoires, c.-à-d. la partie proximale de l'acinus. L'emphysème centrolobulaire, qui est la forme la plus fréquente d'emphysème pulmonaire, est le plus souvent associé au tabagisme et il est fréquemment localisé dans les zones apicales des poumons. En cas d'emphysème «panlobulaire» (également appelé «panacinaire»), l'ensemble de l'acinus est touché. Cette forme d'emphysème peut soit représenter la forme terminale d'un emphysème associé au tabagisme, soit être par ex. causée par un déficit en alpha-1-antitrypsine (AAT). L'emphysème «paraseptal» (également appelé «acinaire distal») affecte principalement les canaux alvéolaires[8]. La distribution de l'emphysème est également évaluée, avec une distinction faite entre emphysème «homogène» et emphysème «hétérogène». En cas

d'emphysème homogène, les lobes pulmonaires présentent des altérations «emphysémateuses» réparties de façon relativement uniforme, alors qu'en cas d'emphysème hétérogène, les altérations emphysémateuses prédominent nettement au niveau d'un lobe pulmonaire ou de segments d'un lobe. Outre l'atteinte des voies aériennes terminales et des alvéoles, il convient de noter que l'emphysème est souvent associé à des pathologies des voies aériennes plus proximales, typiquement à des épaississements des parois bronchiques, à des bronchectasies, à une impaction mucoïde ou à des bronchiolites. L'association d'altérations des alvéoles et d'altérations des voies aériennes est responsable de la variabilité d'un trouble ventilatoire obstructif associé. Cette relation est illustrée dans le «diagramme de Venn» (fig. 1), qui décrit les liens et chevauchements entre la bronchite chronique, l'emphysème, la BPCO, l'asthme, la fibrose pulmonaire et d'autres affections impliquant une limitation du flux respiratoire [10].

++++

Syndromes de chevauchement Comme préalablement évoqué, il existe différentes formes mixtes associant d'autres entités pneumologiques et l'emphysème pulmonaire. Il est par ex. question de «combined pulmonary fibrosis and emphysema» (CPFE) en présence d'une association de fibrose pulmonaire et d'emphysème pulmonaire. La forme mixte associant asthme et BPCO (avec ou sans emphysème pulmonaire) est appelée «asthma-COPD-overlap» (ACO).

++++

Conséquences physiopathologiques En raison de la réduction de la surface disponible pour les échanges gazeux qui se produit dans l'emphysème pulmonaire, la capacité de diffusion des poumons diminue au fur et à mesure que l'emphysème pulmonaire progresse. Il peut en résulter des hypoxémies. Il peut également y avoir une altération, à des degrés variables, des volumes pulmonaires statiques et dynamiques, en fonction du «phénotype global» (fig. 1). La diminution des forces de rappel élastique («lung elastic recoil») du parenchyme pulmonaire favorise la survenue d'une obstruction bronchique. En fonction de l'étiologie et de l'ampleur des facteurs associés, différents mécanismes physiopathologiques peuvent influencer le tableau clinique et avoir un impact sur les options thérapeutiques sélectionnées : – trouble ventilatoire obstructif irréversible en cas de BPCO concomitante ; – trouble ventilatoire obstructif (partiellement) réversible en présence d'un asthme bronchique ou d'un ACO ; – hyperinflation statique et/ou dynamique ; – altération de la clairance mucociliaire : impaction mucoïde ; – altération du microbiome pulmonaire : infections ; – «mismatch» ventilation-perfusion ; – hypertension pulmonaire (HP), groupe 3 de l'OMS ; – hypoxémie – insuffisance respiratoire de type 1 ; – hypercapnie – insuffisance respiratoire de type 2.

++++

[6] **Emphysème** La destruction pulmonaire emphysémateuse réduit le débit expiratoire maximum en diminuant la force de recul élastique disponible pour chasser l'air hors du poumon. Les lésions provoquées par l'emphysème ont été décrites pour la première fois par Laennec¹⁰⁰ et sont définies par la dilatation et la destruction du tissu pulmonaire au-delà de la bronchiole terminale^{101,102}. la pratique de l'examen du poumon post mortem à l'état gonflé a conduit aux descriptions modernes des différentes formes de destruction du poumon emphysémateux.^{103–110} L'unité de l'anatomie du poumon sur laquelle sont basées ces descriptions est définie par les septa du tissu conjonctif qui l'entourent (figure 5A). et est communément appelé le lobule secondaire de Miller. Cette unité est visible sur la surface

du poumon à l'œil nu et contient plusieurs acini, définis comme l'unité de poumon fournie par une bronchiole terminale unique (figure 5B). L'emphysème, de forme centrolobulaire ou centriacineuse, résulte de la dilatation et de la destruction des bronchioles respiratoires (figures 5C et D). Ce type d'emphysème est le plus étroitement associé au tabagisme¹⁰⁹ et se rencontre le plus souvent dans les lobes supérieurs du poumon, où des lésions séparées peuvent se fusionner pour produire de plus grandes cavités (figure 6A). La forme panacineuse de l'emphysème est généralement associée à un déficit en antitrypsine (106,107,110) et est plus fréquente dans les lobes inférieurs (figure 6B) où elle provoque une dilatation et une destruction plus uniformes de tout l'acin. Kim et ses collègues¹¹⁰ ont présenté des données suggérant que l'un ou l'autre de ces types d'emphysème dominait généralement dans les maladies avancées et que la dominance de la forme centriacineuse était associée à une obstruction plus grave des petites voies respiratoires. L'emphysème paraseptal se définit par la destruction de la partie externe du lobule, près des septa, et par un emphysème irrégulier lié aux cicatrices (109). La relation entre l'usage de la cigarette et la présence d'emphysème (figure 7A) montre une courbe dose-réponse approximative entre les années de conditionnement et la présence d'emphysème, mais seulement environ 40% des gros fumeurs développent une destruction pulmonaire importante. même aux plus hauts niveaux de tabagisme.¹¹¹ Cette observation ne doit pas être confondue avec le fait que seulement 15% des personnes développent une BPCO, car on retrouve parfois l'emphysème chez les personnes qui maintiennent une fonction pulmonaire normale¹¹¹. Ce type d'observation est devenu plus courant. commun depuis l'introduction du scanner, mais l'hypothèse selon laquelle cette forme précoce d'emphysème prédit un déclin rapide de la fonction et le développement ultérieur de la MPOC n'a pas été testée. Le fait qu'environ 40% des gros fumeurs développent un emphysème et que seulement 15% développent une limitation du débit d'air reflète la longue évolution subclinique de la BPCO. La figure 7B présente les données d'une étude¹² dans laquelle les fumeurs ayant développé un emphysème sévère avaient décuplé leurs neutrophiles, macrophages, lymphocytes T et éosinophiles présents dans leurs poumons, par rapport aux personnes fumant des quantités similaires mais conservant une fonction pulmonaire normale. ¹² La comparaison des figures 7A et 7B suggère fortement que les personnes développant un emphysème ont une réponse amplifiée à la fumée de cigarette, mais le mécanisme de cette amplification est inconnu.

Cinétique des leucocytes chez les fumeurs Une possibilité est que l'effet du tabagisme sur la cinétique des leucocytes augmente le nombre de ces cellules dans le tissu pulmonaire. Un débit cardiaque de 6 L / min distribue environ 8640 L de sang au poumon dans la circulation pulmonaire toutes les 24 h, et 86 L supplémentaires (environ 1% du débit cardiaque) sont délivrés par les vaisseaux bronchiques systémiques. Chaque litre de sang contenant environ 10⁹ leucocytes, environ 8,7012 leucocytes traversent les poumons chaque jour. Les observations directes de la surface pleurale chez les animaux et les mesures indirectes chez les humains ont montré que les leucocytes sont retardés par rapport aux érythrocytes lorsqu'ils traversent des microvaisseaux pulmonaires.¹¹² Les leucocytes et les érythrocytes sont ralentis dans les microvaisseaux pulmonaires car leur diamètre maximal est légèrement plus grand que ceux des capillaires pulmonaires. Mais la forme discoïde de l'érythrocyte lui permet de se plier et de traverser ces restrictions beaucoup plus rapidement que les leucocytes. La disposition du lit capillaire de la paroi alvéolaire en courts segments d'interconnexion fournit un grand nombre de voies parallèles permettant aux érythrocytes se déplaçant plus rapidement de s'écouler

autour de leucocytes se déplaçant plus lentement (figure 8A). Cet effet concentre les leucocytes par rapport aux érythrocytes, produisant un vaste pool de leucocytes marginés dans les microvaisseaux pulmonaires. Ces leucocytes peuvent être rapidement mobilisés dans le bassin circulant par le stress et l'exercice.¹¹² Le tabagisme est connu pour augmenter le nombre de leucocytes en circulation⁵⁸ et pour augmenter la taille du pool de leucocytes marginalisé dans les capillaires pulmonaires en activant les PMN et en les ralentissant.^{113,114} Lorsque la limitation du débit devient plus sévère, la constante de temps pour la vidange du poumon dépasse la paroi thoracique, d'abord pendant l'exercice puis au repos. Ce changement produit une hyperinflation dynamique, dans laquelle une augmentation de la pression alvéolaire par rapport à la pression pleurale entraîne une compression capillaire. Des études chez des patients ayant eu besoin du cathétérisme cardiaque pour d'autres raisons ont montré que la compression capillaire au cours de la manœuvre de valsalva augmente le pool de leucocytes marginés¹¹⁵. De plus, les PMN ont tendance à être activés par leur déformation lorsqu'ils traversent ce type de restriction.¹¹⁶ Chronic l'exposition à la fumée de cigarette aussi stimule la moelle osseuse à libérer dans la circulation des cellules plus immatures qui sont plus facilement retardées dans le pool marginalisé des microvaisseaux pulmonaires.¹¹⁷ Tous ces facteurs augmentent la population de leucocytes dans les capillaires pulmonaires. Seule une faible proportion des cellules acheminées vers un site inflammatoire aigu émigre hors de l'espace vasculaire dans le tissu pulmonaire et les espaces aériens.¹¹⁸ Ce processus migratoire est contrôlé par une série complexe d'événements moléculaires qui amorcent tout d'abord une réaction progressive cellules en circulation. Cette réponse commence par rigidifier les cellules pour les rendre moins déformables et les ralentir, puis par la mobilisation de leur cytosquelette pour leur permettre de se déplacer de manière ciblée le long de la voie migratoire et par l'expression de protéines d'adhésion leur permettant de adhérer aux cellules structurales et aux cellules. développer la traction dont ils ont besoin pour bouger.^{119,120} Une série importante d'études menées par Walker et ses collaborateurs¹²⁰⁻¹²² a montré que les cellules inflammatoires débutent ce processus migratoire en recherchant des zones d'endothélium où des lacunes se forment aux coins où se croisent trois cellules endothéliales (figure 8B). Après avoir migré à travers ces interstices, ils entrent en contact avec la membrane basale endothéliale près du côté épais de la paroi capillaire (figure 8C). Des reconstructions minutieuses en trois dimensions du mur alvéolaire sur la base de micrographies électroniques en série ont montré (figure 8D) que le PMN migre à travers des trous préformés de cette membrane basale et entre en contact avec les fibroblastes lors de leur entrée dans l'espace interstitiel. Ils utilisent ensuite la surface du fibroblaste comme guide lorsqu'ils traversent l'espace interstitiel et entrent en contact avec la membrane basale épithéliale.^{121,122} L'association très étroite entre les cellules inflammatoires et interstitielles en migration suggère que le fibroblaste interstitiel pourrait fonctionner comme le «quart arrière» dirigeant le flux de cellules inflammatoires à travers le compartiment interstitiel de la paroi des voies respiratoires. Lorsque le PMN arrive à la membrane basale épithéliale, il traverse les pores existants, puis migre entre les cellules alvéolaires de type 1 et de type 2 sur la surface alvéolaire de l'espace aérien. Le concept que la pathogenèse de l'emphysème est due à un déséquilibre entre les enzymes protéolytiques a été introduit par la découverte d'un lien entre l'emphysème sévère et le déficit en 1-antitrypsine chez l'homme et par des expériences sur l'animal montrant que le dépôt d'enzymes puissantes produisait des lésions similaires à celles de l'emphysème dans les poumons.¹²³ Bien que l'élastase de neutrophile soit l'enzyme la plus impliquée dans ce processus, il est de plus en plus

évident que d'autres cellules et systèmes enzymatiques sont impliqués. Des découvertes assez récentes suggèrent également que l'emphysème peut se développer avec une inflammation faible ou nulle, en perturbant la synthèse des protéoglycanes et en augmentant l'apoptose dans les tissus pulmonaires.¹²³ Ces observations importantes doivent être réconciliées avec le corpus de preuves beaucoup plus large que l'inflammation pulmonaire constitue le lien entre la cigarette et l'emphysème. Une meilleure compréhension du comportement migratoire des cellules inflammatoires à travers le tissu de la paroi alvéolaire, de leur interaction avec les cellules structurelles et de leur séquence d'activation lorsqu'elles rencontrent un matériau étranger dans le tissu pourrait permettre de mieux comprendre la pathogénie de la disparition de tissu dans l'emphysème.

++++

2.2.4 Dilatation Des Bronches - DDB

2.2.5 Bronchiolite Chronique

2.2.6 Fibrose Pulmonaire

2.2.7 Sarcoidose

2.2.8 Lobectomie - Pneumectomie

2.2.9 HTAP

2.2.10 SDRA

2.2.11 OAP

2.2.11.1 Pathologies Restrictives

2.2.11.2 Pathologies Obstructives

Les pathologies respiratoires obstructives comme l'Asthme et la Bronchite Chronique Obstructive sont un enjeu de santé publique. L'asthme est une inflammation chronique des bronches, entraînant leur hyperréactivité à certaines substances. La maladie se manifeste par des crises, sous forme de sifflements et de gênes respiratoires. Dans les cas les plus graves, ces crises peuvent nécessiter une hospitalisation. Les dernières enquêtes nationales montrent une prévalence cumulée de l'asthme de plus de 10 % chez l'enfant âgé d'au moins dix ans et une prévalence de l'asthme actuel de 6 à 7 % chez l'adulte. En 2006, sont survenus 1038 décès par asthme en France. Après un pic observé dans les années 1980, la mortalité par asthme a diminué. Cette diminution est également observée chez les enfants et adultes jeunes. Selon les données du PMSI, on dénombre, en 2007, 54 130 séjours pour asthme dont plus de la moitié chez des moins de 15 ans. Entre 1998 et 2007, le taux annuel standardisé d'hospitalisation pour asthme a diminué. Les données sur les recours aux urgences permettent de documenter d'importantes variations saisonnières des exacerbations d'asthme (1-3). L'Asthme Aigu Grave (AAG), forme particulièrement grave d'épisodes aigus des crises d'asthme, représente entre 8 000 et 16 000 hospitalisations par an en France. Elle nécessite une ventilation dans 13% des cas. La mortalité est en diminution mais reste non négligeable avec 1 500 à 2 000 morts par an soit 4 pour 100 000 habitants en 1990 contre 5,75 en 1970, associé à

des conséquences médico-économiques lourdes. (6). La Bronchite Chronique Obstructive (BPCO) est une cause majeure de mortalité et d'incapacité dans le monde entier. Deux aspects anatomiques sont caractéristiques de la maladie : l'obstruction des bronches et les destructions du parenchyme pulmonaire. Le diagnostic de BPCO ne peut être posé qu'après mesure de la fonction respiratoire par des Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR) qui identifient un rapport expiratoire maximal seconde/capacité vitale (VEMS/CV) $< 70\%$; ceci après inhalation de bronchodilatateur. A la différence, la bronchite chronique est définie par la présence d'une toux productive durant 3 mois, pendant 2 années consécutives, mais sans retentissement sur la fonction respiratoire (8). En moyenne, 5 à 15% des adultes dans les pays industrialisés ont une BPCO définie par spirométrie. En 1990, on considérait que la BPCO occupait la douzième place mondiale en tant que cause de mortalité et d'invalidité combinées, mais on s'attend à ce qu'elle devienne la cinquième cause d'ici 2020. (7). Selon l'INSERM en 2000, on estimait à 1,7 million le nombre de personnes atteintes de BPCO en France, soit 4,1% de la population. Cette proportion monte à 7,5% chez les plus de 40 ans. La maladie est plus fréquente chez les fumeurs, le tabac étant le principal facteur de risque. De par le développement du tabagisme féminin, la BPCO concerne aujourd'hui presque autant de femmes que d'hommes. En 2013, environ 145 000 personnes atteintes de formes sévères de la maladie bénéficiaient d'une oxygénothérapie de longue durée (associée ou non à un traitement par ventilation). La BPCO entraîne en outre chaque année de nombreuses hospitalisations et des décès liés aux exacerbations de la maladie (poussées d'aggravation des symptômes habituels). En 2013, entre 95 000 et 145 000 hospitalisations liées à la maladie ont été comptabilisées en France, et environ 16 000 décès par an, en moyenne, ont été enregistrés sur la période 2000-2011. La mortalité associée à la maladie stagne malgré les progrès de la prise en charge, probablement en raison d'un sous-diagnostic de la maladie ou de diagnostics trop tardifs. (9-10).

3 Deuxième Partie - Modèle de Poumon

3.1 Physiologie pulmonaire

3.1.1 Physiologie pulmonaire :

Les deux poumons font partie de l'organe de la respiration mais jouent également un rôle important d'épuration et de protection vis-à-vis de l'environnement avec lequel ils sont en contact aérien permanent. Objectif du poumon est d'oxygéner le sang et d'évacuer le CO₂. La fonction principale des poumons est de permettre à de l'O₂ contenu dans l'air ambiant de pénétrer dans le sang veineux mêlé et de permettre à du CO₂ provenant du sang veineux mêlé d'être rejeté dans l'air ambiant. Cette fonction d'hématose peut être divisée en deux mécanismes. Premièrement, la mécanique ventilatoire correspond à l'ensemble des structures et mécanismes qui permettent un acheminement de l'air extérieur vers les alvéoles, ainsi que le renouvellement du gaz alvéolaire. Deuxièmement, la diffusion alvéolocapillaire qui décrit l'échange à travers la membrane alvéolocapillaire de l'oxygène et du dioxyde de carbone. Il s'apparente à une membrane de transfert mais avec de nombreux compartiments les alvéoles, au nombre de 500 millions chez l'homme. Cette compartimentation crée un éloignement entre l'air ambiant et la zone de transfert. Ainsi, le poumon génère sa grande surface de diffusion en se divisant en une multitude d'unités. Le débit sanguin et la consommation d'oxygène créent une pompe à oxygène (qui "aspire" l'O₂). Cette poly-compartimentation du poumon permet d'augmenter la surface d'échange dans un espace réduit donc d'optimiser les transferts des gaz. Cette surface d'échange est comprise entre 50 et 100 m² soit 85 m² en moyenne. Cette particularité du poumon permet également de s'adapter au besoin en optimisant les apports en fonction des besoins, mobilisation de réserve. L'hétérogénéité de fonctionnement des différents compartiments ou territoires entraîne une réduction de son efficacité. L'homogénéisation de fonctionnement optimise l'efficacité du poumon, sa rentabilité. C'est clairement ce qui se passe pour le rapport ventilation-perfusion. La grande hétérogénéité du rapport ventilation-perfusion entraîne une baisse des capacités d'extraction de l'O₂, avec un sang veineux mêlé au sortir du poumon plus bas que si le poumon fonctionnait de façon plus homogène. L'hétérogénéité s'applique pour la perfusion pulmonaire, la ventilation, le rapport ventilation-perfusion mais également aux propriétés de diffusion locale. Le soufflet pulmonaire avec la ventilation de ce dernier permet l'évacuation du CO₂.

Inspiration active L'entrée de gaz dans les poumons, ou « inspiration », est un mécanisme actif qui résulte de la contraction des muscles des voies aériennes supérieures et de muscles dits inspiratoires. Le principal muscle inspiratoire est le diaphragme, innervé par les nerfs phréniques. Des muscles accessoires sont stimulés conjointement, notamment les muscles intercostaux externes et les scalènes. Leur contraction permet de rigidifier la cage thoracique et d'éviter son affaissement lors de la contraction du diaphragme. (3) La contraction de ces différents muscles permet ainsi une distension de la cage thoracique et une diminution de la pression qui règne dans la cavité pleurale. Cela provoque l'augmentation du volume des poumons et diminue la pression régnant dans les alvéoles ; de l'air est aspiré dans les alvéoles dès que la pression alvéolaire devient inférieure à la pression atmosphérique.

Expiration passive sauf lors de détresse respiratoire La sortie de gaz, ou « expiration », est le plus souvent un phénomène passif, lié à la restitution de l'énergie élastique accumulée par le système ventilatoire au cours de l'inspiration. Dans certaines circonstances comme l'exercice physique ou l'obstruction bronchique sévère, des groupes musculaires tels que les muscles abdominaux ou intercostaux internes contribuent à l'augmentation de la pression pleurale et, par conséquent, de la pression alvéolaire ; l'expiration est alors dite active. Le poumon est élastique et revient passivement à son volume pré-inspiratoire au cours de la respiration de repos.

Le volume d'air inspiré (qui entre dans les poumons) est légèrement plus élevé que le volume d'air expiré car la quantité d'oxygène absorbée est légèrement supérieure à celle du CO₂ éliminé.

Les gaz gagnent un côté de l'interface sang/gaz par les voies aériennes et le sang gagne l'autre côté par les vaisseaux sanguins.

3.1.2 Ventilation

Les voies aériennes : Les voies aériennes sont divisées en deux groupes, une zone de conduction et une zone transitionnelle et respiratoire. La zone de conduction débute par la trachée suivie de bronche souche puis de multiple division associée à une réduction de calibre de bronchioles au fur et à mesure que l'on pénètre dans le poumon. La zone de conduction n'étant pas en contact avec les alvéoles, elle ne participe pas au échange gazeux et forme l'espace mort anatomique. Son volume est d'environ 150 mL environ. Ce volume peut être calculé à l'aide de la mesure de la concentration en CO₂ des gaz expirés. La région où s'effectuent les échanges correspond à la zone respiratoire composée des alvéoles mais également des bronchioles respiratoires des conduits alvéolaires et des sacs alvéolaires, formant une unité anatomique appelée acinus. L'air inspiré descend jusqu'aux bronchioles terminales par un mouvement de masse, comme l'eau dans un tuyau. Au-delà, la surface transversale globale des voies aériennes atteint une telle taille, en raison du grand nombre de ramifications, que la vitesse du gaz vers l'avant diminue considérablement. La diffusion est le principal mécanisme de ventilation dans la zone respiratoire.

C'est la ventilation alvéolaire est un paramètre essentiel correspondant à la quantité d'air frais disponible et en contact pour les échanges gazeux. La distribution de la ventilation varie également entre la base et le sommet en fonction de la gravité et donc de la position du patient. Ce phénomène peut être expliqué par la compliance. Il est intéressant de rappeler qu'une alvéole pulmonaire déjà distendue va être moins sensible aux variations de pression et pourra ainsi difficilement accumuler plus d'air. Inversement, une alvéole moins distendue pourra rapidement augmenter de volume pour une même variation de pression. Lorsque le patient est debout, le poumon est entraîné vers le bas par gravité, tirant ainsi sur la plèvre au niveau de l'apex. La pression pleurale est alors plus négative à l'apex qu'à la base et les alvéoles sont donc plus distendues. De ce fait, elles sont moins compliantes à l'apex qu'à la base et sont moins bien ventilées. Ce principe reste vrai si le patient est en décubitus latéral ou dorsal. Ainsi, en décubitus latéral gauche par exemple, le poumon droit sera moins bien ventilé. En décubitus dorsal, la partie postérieure des poumons sera la mieux ventilée. (8) Les zones inférieures du poumon sont mieux ventilées que les zones supérieures. Lors d'un test par inhalation de Xénon-133, la ventilation par unité de volume

est plus importante vers le bas du poumon et diminue au fur et à mesure que l'on s'élève. On retrouve les mêmes résultats quelque soit la position du sujet, mais les inégalité et le gradient de ventilation change de position. Ainsi en décubitus dorsal, la ventilation basale et apicale retrouve une ventilation identique, mais le gradient de ventilation se fait du haut vers le bas. De même, en décubitus latéral, le poumon situé vers le bas est le mieux ventilé.

Perfusion pulmonaire - débit sanguin pulmonaire Hétérogénéité de perfusion - de débit sanguin en fonction de la localisation dans le poumon. Contrôle actif de la circulation avec une vasoconstriction pulmonaire hypoxique lors de la baisse de la PO₂ alvéolaire (hypoxie dans l'environnement des artères, avec de nombreux médiateurs). Le mécanisme n'est pas encore clairement identifié.

3.1.3 Diffusion

Rapport ventilation-perfusion La ventilation et la perfusion pulmonaire ne sont pas homogènes mais varient principalement en fonction de forces gravitationnelles et donc de la position du patient. L'augmentation de la ventilation vers les bases est cependant moins importante que l'augmentation de la perfusion, si bien que le rapport entre la ventilation et la perfusion augmente de la base vers le sommet.

Lois de diffusion La diffusion d'un gaz à travers un tissu est régie par la *loi de Fick* : la diffusion est proportionnelle à la surface du tissu (S : 50 à 100 m² pour la barrière alvéolo-capillaire) et inversement proportionnelle à l'épaisseur (E : 0,5 μ m pour la barrière alvéolo-capillaire) de ce tissu ; elle est aussi proportionnelle au gradient de concentration (ou de pression : P₁ - P₂) de part et d'autre du tissu ; elle est enfin proportionnelle à une constante de diffusion (D) qui tient compte des caractéristiques du gaz (cette constante est proportionnelle à la solubilité du gaz (Sol) et inversement proportionnelle à la racine carrée de son poids moléculaire (PM)). Cette constante de diffusion est 20 fois plus élevée pour CO₂ que pour O₂.

$$\begin{aligned}\dot{V}_{gaz} &\sim \frac{S}{E} \cdot D \cdot (P_1 - P_2) \\ \dot{V}_{gaz} &\sim \frac{S}{E} \cdot D \cdot (P_1 - P_2)\end{aligned}\tag{1}$$

où

$$D \sim \frac{Sol}{\sqrt{PM}}$$

Caractéristique du poumon :

- * Ventilation : Compliance et Résistance
- * Perfusion : Débit sanguin pulmonaire
- * Rapport $\frac{Q}{V}$
- * Diffusion : Surface d'échange et Coefficient de Diffusion

[11] La compliance pulmonaire (C_l) et la résistance (R_l) à l'écoulement de l'air sont des mesures fondamentales de mécanique respiratoire permettant de caractériser l'état du poumon.

La compliance pulmonaire est le rapport entre le changement de volume des poumons d'un patient et la variation de la pression alvéolaire [1]. Alors que la compliance pulmonaire peut changer au cours du cycle respiratoire, les valeurs moyennes de C_l sont de 0.12 à 0.20

L / cmH₂O (200 mL/cmH₂O) chez les adultes bonne santé [2] et peuvent augmenter ou diminuer de manière significative en réponse aux affections pulmonaires obstructives [3], [4]. La résistance pulmonaire est le rapport entre le débit d'air sous pression et le débit d'air dans les voies respiratoires et est généralement de 3.6 à 4.2 cmH₂O / L / s chez les adultes en bonne santé et beaucoup plus élevé chez les sujets atteints de pneumopathie obstructive [5],[6]. Comme mesures agrégées des propriétés mécaniques du poumons, C_l et R_l jouent un rôle important dans la formule du capnogramme du patient, la forme d'onde de la pression partielle du dioxyde de carbone dans l'air expiré en fonction du temps (capnographie temporelle) ou en fonction du volume expiré (capnographie volumétrique) [7]. Des études antérieures ont montré une relation entre les caractéristiques du capnogramme et les modifications de la compliance et de la résistance pulmonaires, le déséquilibre ventilation-perfusion et l'inhomogénéité pulmonaire [7]-[9]. De plus, les chercheurs ont utilisé les caractéristiques du capnogramme pour distinguer les sujets sains des sujets atteints de maladie pulmonaires [10],[11].

[12]

[13] : La structure du modèle présentée dans cet article est basée sur la physiologie et les paramètres du modèle ont des significations physiques claires. Comme tout modèle est basé sur des hypothèses, l'analyse du modèle doit être considérée dans ces limites. Une hypothèse est que les alvéoles peuvent être modélisées par un nombre limité de compartiments. Ceci est une simplification évidente, car les voies respiratoires humaines se composent de millions d'alvéoles. Celles-ci peuvent toutes avoir des propriétés différentes en termes de vidange ainsi que des taux d'échange de gaz et de ventilation-perfusion. Une autre hypothèse du modèle est que les tensions de CO₂ alvéolaires et artérielles sont équilibrées. Par conséquent, toute limitation de la diffusion du CO₂ sur la membrane capillaire alvéolaire est négligée. Bien que ces hypothèses puissent être justifiées dans des circonstances physiologiques normales, elles peuvent être moins valables dans les états pathologiques.

[4] : Inégalité ventilatoire en série et en parallèle (page 16). La vitesse de vidange d'une région est déterminée par sa constante de temps qui est le produit de la résistance de sa voie aérienne (R) par sa compliance (C). Plus grande est la constante de temps (RC), plus longue sera la vidange. Ce mécanisme est décrit comme une inégalité de ventilation en parallèle dans le cadre d'une différence de résistance entre deux régions ventilées par obstruction partielle des voies aériennes (bronchioles). Un autre mécanisme appelé inégalité de ventilation en série crée par des dilatations des voies aériennes périphériques qui provoquent des différences de ventilation le long des segments bronchiques desservant les unités pulmonaires. Ces régions mal ventilées par diminution de la diffusion des gaz inspirés compte tenu de l'atteinte des bronchioles terminales, se vident en dernier.

[7] Une inégalité ventilation-perfusion est inévitable dans les BPCO, et ceci entraîne une hypoxémie avec ou sans rétention de CO₂. Typiquement, le patient de type A a seulement une hypoxémie modérée (entre 60 et 70 mmHg) et une PaCO₂ normale. Par opposition, le patient de type B a une hypoxémie souvent sévère (entre 40 et 50 mmHg) avec une PaCO₂ augmentée, surtout à un stade avancé de la maladie. La différence alvéolo-artérielle pour la PO₂ est toujours augmentée, en particulier chez les patients souffrant d'une bronchite chronique sévère. Augmentation à la fois de l'espace mort physiologique et du shunt physiologique. L'espace mort est plus spécialement augmenté dans l'emphysème, alors que des valeurs élevées de shunt sont particulièrement courantes au cours de la bronchite chronique.

A l'effort, la PO_2 artérielle peut augmenter ou diminuer, selon les variations de la ventilation et du débit cardiaque, et les modifications dans la distribution de la ventilation et du débit sanguin. Chez quelques patients, le facteur principal de la chute de la PaO_2 est une limitation du débit cardiaque ce qui, en présence d'une inégalité ventilation-perfusion, majore l'hypoxémie. Les patients qui ont une rétention de CO_2 présentent souvent des valeurs de $PaCO_2$ plus élevées à l'effort, en raison de la limitation de leur réponse ventilatoire.

La lésion essentielle de l'emphysème centroacinaire est une dilatation des bronchioles respiratoires au milieu de l'acinus, ce qui est certainement une anomalie morphologique qui peut engendrer des inégalités en série.

Les effets délétères de l'obstruction des voies aériennes sur les échanges gazeux sont limités par la ventilation collatérale qui se produit chez ces patients. Des conduits de communication existent normalement entre les alvéoles adjacentes et entre les petites voies aériennes voisines, fait prouvé expérimentalement. Chez ces patients, le faible débit sanguin allant aux unités non ventilées met en valeur l'efficacité de la ventilation collatérale, puisque certaines voies aériennes sont vraisemblablement complètement fermées, en particulier dans la bronchite sévère. La vasoconstriction hypoxique et un autre facteur qui réduit l'importance de l'inégalité ventilation-perfusion. Cette réponse locale à une PO_2 alvéolaire basse diminue le débit sanguin destiné aux régions faiblement ou non ventilées, minimisant l'hypoxémie artérielle. Lorsque des patients ayant une BPCO reçoivent des bronchodilatateurs, par un exemple du Salmotamol, une légère chute de la PaO_2 se produit parfois. Ceci est probablement dû à l'action vasodilatatrice de ces médicaments qui augmente le débit sanguin des alvéoles faiblement ventilés. Ces constatations sont encore plus nettes dans l'asthme.

[14] : L'hypoxémie artérielle est fréquente dans l'asthme. Elle est provoquée par une inégalité du rapport ventilation-perfusion (VA/Q). L'inégalité de ventilation est largement démontrée aussi bien par la méthode en apnée que par la méthode du rinçage sur plusieurs cycles. De plus, les mesures avec le xénon radioactif montrent des régions hypoventilées, en particulier lorsqu'elles sont recherchées par l'enregistrement du débit d'entrée ou sortie du gaz. Des inégalités marquées de distribution du débit sanguin sont également observées, avec typiquement des réductions transitoires concernant des zones différentes à des moments différents. L'espace mort physiologique et le shunt physiologique sont généralement tous les deux anormalement élevés. Un exemple de distribution des rapports ventilation-perfusion montre chez un asthmatique présentant des symptômes modérés, présente une distribution franchement différente d'une distribution ventilation-perfusion normale. Elle montre une distribution bimodale avec une part très importante (environ 25%) du débit sanguin total qui va aux unités à bas rapport VA/Q (environ à 0.1), ce qui rend compte de l'hypoxémie modérée du patient. Après avoir bénéficié d'un aérosol bronchodilatateur avec diminution du bronchospasme associée à une diminution des résistances respiratoires, une modification des rapports ventilation-perfusion apparaît. Le débit sanguin allant aux alvéoles à bas VA/Q augmente de 25 à 50% du débit total avec comme conséquence une baisse de la PaO_2 . Le mécanisme de l'augmentation de l'hypoxémie semble être une levée de la vasoconstriction dans les zones faiblement ventilées. La chute de la PaO_2 est associée à une augmentation de l'espace mort et du shunt physiologique. En pratique, les effets favorables de ces médicaments sur les voies aériennes excèdent de loin les désavantages d'une hypoxémie modérée supplémentaire.

3.2 Modèle mathématique de poumon

Modèle mathématique le plus simple fréquemment utilisé est le modèle *monocompartimental*. Modèle connu et utilisé depuis longtemps, le flux d'air est proportionnel à la différence de pression entre la pression alvéolaire P_A et la pression à la bouche P_{atm} . La constante de proportionnalité correspond à la résistance R de l'arbre bronchique à l'écoulement. Cette résistance dépend de la dimensions du tube (longueur et surface) et de la viscosité du fluide. Plus le tube est long et fin plus il est difficile de faire passer de l'air dans ce dernier. On peut exprimer cela par une équation correspondant à la Loi de Poiseuille :

$$P_{atm} - P_A = R\dot{V}$$

Par ailleurs le volume du « ballon » dépend de l'élastance des tissus (notée E) et des forces qui lui sont appliquées (ici la pression alvéolaire P_A et la pression P exercée par le diaphragme). Cela s'exprime par une autre équation traduisant l'équilibre élastique du ballon :

$$P_A - P = EV$$

On en déduit en combinant les deux équations, un modèle décrivant l'évolution du volume du ballon au cours du temps :

$$P_{atm} - P = R\dot{V} + EV$$

Il s'agit d'une équation différentielle puisqu'elle fait intervenir à la fois le volume V et sa variation \dot{V} , linéaire, et on sait en calculer explicitement la solution.

4 Troisième Partie - Capnographie

4.1 Histoire de la capnographie

En 1620, le chimiste belge Van Helmont décrit pour la première fois la molécule CO_2 . En 1754, le Dr Black publie dans sa thèse que le CO_2 est expiré dans l'air. Le CO_2 est considéré comme toxique et mortel jusqu'en 1824. Il faudra attendre l'américain Henderson en 1925 pour démontrer l'intérêt physiologique du dioxyde de carbone dans le métabolisme. En 1928, le CO_2 est associé aux narcotiques dans les anesthésies humaines, mais les patients convulsaient au réveil, raison pour laquelle cette méthode a été abandonnée. Luft développe le principe de la capnométrie pendant la seconde guerre mondiale en partant du principe que le CO_2 est un gaz qui absorbe les rayons infrarouges[17][18]. Il dépose deux brevets en 1943 pour des applications pratiques cliniques : usine de caoutchouc et surveillance environnementale dans les sous-marins. C'est en 1950 qu'Etan et Liston introduisent le concept de monitoring du CO_2 expiré pendant l'anesthésie par absorption des infrarouges. Les rayons IR sont absorbés par tous les gaz composés de plus de deux atomes par molécule, ou par deux atomes différents lorsque la molécule est composée d'uniquement deux atomes. Cependant, à cause du poids, du volume et du coût, ces appareils ne sont pas utilisés en clinique courante. Puis une méthode de capnographie basée sur la spectrographie photoacoustique est développée au Danemark. Elle repose sur la détection au microphone des sons produits par la lumière pulsée en fonction des longueurs d'onde des IR. Le spectromètre de masse, basé sur la séparation des gaz en fonction de leur masse moléculaire, peut, de façon séquentielle, échantillonner tous les gaz inspirés et expirés. Au début du XXe siècle, les chercheurs ont exploré la nature de la courbe expiratoire du dioxyde de carbone, y compris les composants physiologiques comme l'espace mort et les gaz alvéolaires, autant par la méthode de capnographie standard (temporelle) qu'avec la capnographie volumétrique par échantillonnage séquentiel rapide du volume de gaz(1)[19]. Dans les années 1950 et les années 1960, les premières études ont examiné la forme de la courbe de capnographie normale et ont recherché aux niveaux du CO_2 alvéolaire un modèle utilisant des équations de dilution dépendantes du temps (2)(3)[20][21]. Cependant, ce n'est qu'en attendant la disponibilité des systèmes commerciaux des analyseurs infrarouges rapides que la détermination de la pression partielle du dioxyde de carbone dans la respiration a pu passer du laboratoire de recherche de physiologie au « chevet » du patient(4)[22]. Cette technologie a d'abord trouvé une application dans l'anesthésie et plus tard aux soins intensifs pour un nombre limité d'indications. Ce n'est que récemment que cette technologie a fait son apparition dans d'autres spécialités comme les urgences s'ouvrant à de nouvelles applications cliniques. C'est à la fin des années 1950 que les chercheurs ont commencé à appliquer des approches tout d'abord manuelles puis informatiques pour l'ajustement du dioxyde de carbone et l'étude des courbes d'écoulement. Ces courbes de CO_2 en fonction du temps encore appelées capnographie standard et rapporté au volume expiré encore appelées capnographie volumétrique ont permis l'estimation de paramètres ventilatoires comme la PCO_2 alvéolaire (5)[23]. Ces travaux ont été initialement entrepris avec des méthodes manuelles consommant du temps (6)[24] puis ont été rapidement suivis

par des méthodes analogiques (5)[23], analogiques / numériques combinés (7)[25] et, plus tard, avec des données numériques coûteuses et complexes (8)[26]. Les premiers capnographes s'appuyaient sur des méthodes électroniques analogiques pour déterminer les paramètres de la fréquence respiratoire (FR) et de la pression partielle de CO₂. L'introduction du microprocesseur au début des années 1970 a conduit à des logiciels basés sur la mesure de la fréquence respiratoire et de la PETCO₂, avec un fabricant intégrant le CO₂ et le volume pour calculer la ventilation alvéolaire et l'élimination du dioxyde de carbone. Cependant, malgré le développement de technologie informatique pour identifier et classer les changements en temps réel du capnogramme dès la fin des années 1980 (9)(10)[27][28], les algorithmes logiciels des dispositifs commerciaux ne permettent pas à l'heure actuelle l'analyse de la courbe en clinique courante. Ces dispositifs restent concentrés sur une estimation robuste du taux de CO₂ en fin d'expiration (PETCO₂) et de la fréquence respiratoire.

4.2 Technique d'enregistrement de capnographie

4.2.1 Détection du CO₂ expiré

Il existe différents systèmes pour détecter et analyser le CO₂ expiré.

4.2.1.1 La spectrométrie de masse (11)[18]

Elle est basée sur le concept de séparation des ions en fonction de leur poids moléculaire et de leur charge. Il existe deux types de spectromètre de masse, celui à secteur magnétique et détecteurs fixés et le quadripôle. Un champ électrique charge les molécules de gaz et les transforme en cations qui seront accélérées et analysées. Cette technique a pour avantages d'analyser plusieurs gaz en même temps, et voir le CO₂ expiré de plusieurs patients en même temps dans différentes salles opératoires (maximum 31). Mais le spectromètre de masse est un appareil volumineux et cher qui ne trouve pas son utilité au pied du lit du malade.

4.2.1.2 La spectrographie Raman

Elle a été inventée en 1928 par Mr Raman. Un rayon laser d'argon monochromatique de haute intensité traverse un échantillon de gaz. Les molécules de gaz dispersent la lumière avec des longueurs d'ondes caractéristiques, qui sera collectée par des lentilles. Différents filtres sélectionnent alors la lumière en fonction des gaz mesurés. Le nombre « d'impacts » par 100 ms est utilisé pour déterminer la concentration des gaz. Cette technique permet une analyse multi gaz, rapide.

4.2.1.3 Méthode colorimétrique

Il s'agit d'une méthode récente peu utilisée en raison de l'absence d'un monitoring continu et d'affichage graphique des variations de CO₂. C'est un système qui détecte la présence de CO₂ dans un gaz à l'aide d'un papier filtre ou un autre révélateur sensible au pH.

4.2.1.4 La spectrophotométrie d'absorption infrarouge

La spectrophotométrie par rayonnement infrarouge (IR) est la technique de capnographie actuellement la plus utilisée en médecine (11)[18]. Un faisceau IR traverse un mélange gazeux, l'intensité de la lumière transmise est fonction de la longueur de la cellule d'absorption,

de la pression partielle du gaz et de son coefficient d'absorption. Chaque gaz absorbe plus spécifiquement une longueur d'onde donnée, il est donc possible de mesurer l'absorption d'un gaz spécifique, qui sera proportionnelle à la concentration. Le CO₂ absorbe les IR à une longueur d'onde de 4.3 μm . En comparant la différence d'absorption d'un rayonnement IR qui traverse deux cellules (une dont la concentration en CO₂ est connue, l'autre dont la concentration reste à mesurer), il est possible de mesurer la concentration en CO₂ du mélange.

4.2.2 Système d'analyse de l'ETCO₂

On distingue deux types de système d'analyse de l'ETCO₂ (12)[29].

4.2.2.1 Système non aspiratif : « Mainstream »

Le système non aspiratif, mainstream, où la mesure est effectuée directement sur le flux gazeux du circuit respiratoire du patient, permet de fournir une analyse rapide et sans distorsion de la concentration en CO₂. La mesure se fait en continu, sans décalage temporel. L'inconvénient de ce système réside dans le fait que le capteur alourdit le dispositif et risque de modifier la position de la sonde d'intubation chez les patients en ventilation invasive.

4.2.2.2 Système aspiratif : « Sidestream »

Le système sidestream est un système aspiratif où l'échantillon de gaz est aspiré à débit constant à travers un tube fin pour être analysé par une cellule de mesure. Le débit aspiratif est de 150ml/min. Il permet une analyse multi gaz en utilisant plusieurs longueurs d'ondes. Ce capnographe a l'avantage d'être léger mais les sécrétions pulmonaires et l'eau de condensation ont tendance à obstruer le tube d'analyse. Toute fuite sur le circuit provoque une aspiration d'air ambiant et crée une mesure anormalement basse du CO₂ expiré. Par ailleurs, le délai d'analyse de l'ETCO₂ est allongé. Les progrès technologiques ont permis de faire un système microstream, qui est un système aspiratif amélioré où le CO₂ transite par une fine tubulure avant d'atteindre la chambre de mesure. Ce dispositif permet de diminuer le temps d'analyse et permet ainsi une synchronisation entre flux expiré et courbe capnographique.

Actuellement les systèmes de mesure sont compacts, petits, légers et faciles d'utilisation. Pour une utilisation clinique, les capnomètres doivent pouvoir mesurer une concentration de CO₂ dans une gamme de 0 à 10 % (76 mmHg). La précision avec un système IR est d'environ 0.2%, ce qui est suffisant en clinique. Les résultats sont faussés par la présence de protoxyde d'azote ou d'oxygène mais le système est conçu pour annuler automatiquement ces biais. Par ailleurs, les variations de température ambiante et de pression atmosphérique peuvent intervenir sur les résultats de concentration en CO₂ notamment sur les systèmes sidestream.

4.3 Capnographie et pathologie respiratoire

Il existe deux types de capnogrammes, soit il s'agit d'une mesure du CO₂ expiré en fonction du temps (capnographie temporelle ou standard), soit les mesures sont réalisées en fonction du volume expiré (courbes SBT-CO₂ ou capnogramme volumétrique).

4.3.1 La capnographie temporelle ou standard

Le terme « capnographie standard », c'est-à-dire la capnographie basé sur le temps, se réfère généralement au tracé du dioxyde de carbone en fonction du temps par opposition à la capnographie en fonction du volume expiré volumétrique appelé « capnographie volumétrique » où la phase inspiratoire de la courbe n'est pas représentée. Les deux formes d'onde sont subdivisées en trois phases expiratoires avec une quatrième inspiratoire pour la capnographie standard) (13)(14)[30][31] *figure 1* :

- Phase I : appelée base inspiratoire, elle correspond à la vidange de l'espace mort anatomique, la pression partielle en CO₂ est proche de 0 puisque le mélange gazeux de cet espace n'a pas été en contact avec les échanges gazeux alvéolaires. Sa composition est comparable à celle de l'air inspiré avec peu ou pas de CO₂.
- Phase II : de montée expiratoire, on observe une augmentation rapide du CO₂ expiré, sous forme d'une courbe sigmoïde, correspondant à la transition entre l'espace mort anatomique et l'arrivée des gaz alvéolaires. Durant cette étape, le gaz de l'espace mort anatomique est remplacé par le gaz alvéolaire. La verticalité de la phase II est en faveur d'une distinction nette entre l'espace mort anatomique et l'air alvéolaire. L'élimination de l'air alvéolaire est normalement synchrone, ce qui est prouvée par l'ascension soudaine de cette phase (14)[31].
- Phase III : on parle de plateau expiratoire, provenant de la vidange séquentielle des volumes alvéolaires. Elle correspond à l'expiration du CO₂ provenant uniquement des alvéoles. Cette phase est en plateau voir légèrement ascendant et varie en fonction des pathologies respiratoires. Une majoration de la pente correspond à une vidange asynchrone des alvéoles lors de l'expiration, ce qui est visible dans les pathologies obstructives comme l'asthme et la BPCO. La fin du plateau correspond à la PETCO₂, affichée sur les écrans de monitoring. La PETCO₂ est un reflet de la pression artérielle en CO₂ chez un sujet sain avec un métabolisme stable.
- Phase 0 : c'est l'inspiration d'un gaz dépourvu de CO₂ qui provoque une chute brutale du CO₂ jusqu'à la ligne de base (c'est-à-dire 0 mmHg). A la phase 0 succède la phase I. Néanmoins, il est parfois difficile de faire la distinction entre fin d'expiration et début d'inspiration.

Les phases II et III sont séparées par un angle alpha, décrit dans la littérature, dont la norme est comprise entre 100° et 110°. Cet angle augmente lorsque la pente de la phase III s'accroît et que la phase II présente une croissance plus progressive. L'angle beta sépare les phases III et 0, il est proche de 90°. Il permet d'estimer l'importance du phénomène de réinhalation. C'est ainsi que les différentes phases se succèdent sur le capnogramme, au fil des mouvements respiratoires. L'analyse du capnogramme est un élément important dans la surveillance du patient, aussi bien pour les valeurs numériques que pour l'analyse des quatre phases et de la modification de l'aspect des courbes (14)[31]. Il existe deux vitesses de balayage des courbes. Une lente, avec une vitesse de 25 mm/min, qui montre les tendances générales de la concentration en CO₂ expiré. Une rapide, qui défile à 12.5 mm/sec soit 750 mm/min, et qui permet l'analyse des détails d'un cycle respiratoire.

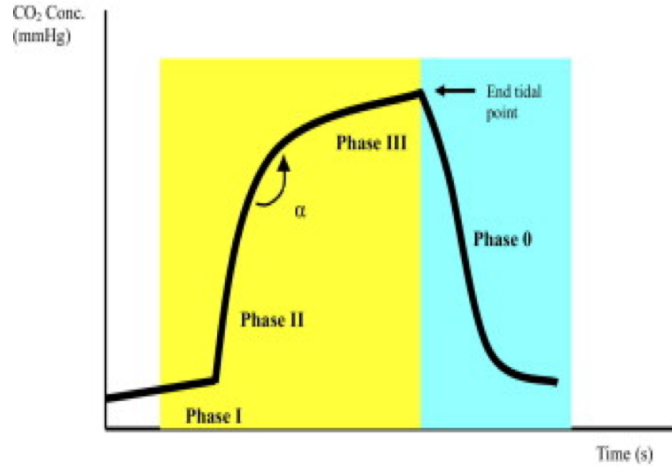


FIGURE 4 – Courbe de Capnographie Standard et ses différentes phases.

4.3.2 Capnographie Volumétrique

La capnographie volumétrique correspond à la PCO_2 mesurée et exprimée en fonction du volume lors de la phase d'expiration. La terminologie utilisée pour les différentes phases, les transitions de phase, les angles et les pentes sont similaires pour la capnographie standard et la capnographie volumétrique. Le capnogramme volumétrique a été subdivisé en volume pour chaque phase (15)[32] et associé à des fonctions (16)[33] pour mieux caractériser et de manière plus fiable la forme d'onde ainsi que produire des estimations dérivées avec une plus grande reproductibilité. L'analyse de la courbe de capnographie volumétrique permet d'estimer un certain nombre de mesures physiologiques et physiquement interprétables de la fonction respiratoire, telles que l'espace mort anatomique et l'espace mort physiologique ainsi que le rapport des deux, l'élimination du CO_2 et le flux sanguin capillaire pulmonaire. Ces mesures permettent de découvrir de nombreux troubles cardio-respiratoires comme le syndrome de détresse respiratoire aiguë, la BPCO, l'asthme et l'embolie pulmonaire. Ces paramètres morphologiques, qui divisent le capnogramme volumétrique en phases I-III (17)[34], permet une caractérisation et une interprétation accrues du capnogramme volumétrique à l'aide d'un certain nombre de caractéristiques dérivées. L'un des intérêts de cette analyse est de permettre une mesure substitutive non invasive pour l'espace mort anatomique, l'espace mort des voies aériennes, estimé par la méthode de Fowler (18)[35] qui utilise les parties centrales " linéaires " ajustées en phase III (par exemple, 40 à 80% du volume expiré) et la phase II. Cette mesure permet de calculer l'espace mort des voies respiratoires sur une base respiratoire pour chaque patient plutôt que de compter sur la règle plus approximative de 1 mL/kg d'espace mort en fonction du poids. Brewer et al. (19)[36] a constaté que cette règle, dérivée des moyennes de population, par rapport à l'espace mort mesuré de la voie aérienne, ne présentait aucune corrélation ($r^2 = 0,0002$). Au fil du temps, les chercheurs s'inquiètent de l'effet des variations de mesure sur les estimations du volume de l'espace mort de la méthode Fowler et de la variation résultante de ces paramètres calculés. Cela a conduit au développement de méthodes à faible dispersion, qui comprenaient l'ajustement du volume expiratoire de CO_2 par rapport à la courbe de volume expiratoire entre 40 et 80% du volume expiré en utilisant des polynômes de première, seconde et troisième ordre

(20)[37]. Plus récemment, un ajustement rapide du capnogramme volumétrique à l'aide d'une approximation fonctionnelle déterminée avec un algorithme non linéaire de moindres carrés a été utilisé (16)[33], ce qui a entraîné une diminution de la variabilité respiratoire intra-patient ainsi que la dispersion des paramètres calculés. Les caractéristiques discutées dans cette section sont destinées à être interprétées en utilisant des concepts physiologiques ou cliniques connus.

++++++ (Corrections of Enghoff's dead space formula for shunt effects still overestimate Bohr's dead space, [38]) Conceptuellement, l'inefficacité de la ventilation chez les patients sous ventilation mécanique est évaluée par l'espace mort. Elle est définie comme la partie de la ventilation qui ne participe pas aux échanges gazeux (Bohr, 1891 ; Fletcher et Jonson, 1981 ; Bartels et al., 1954 ; Fletcher, 1985). Toute augmentation de l'espace mort réduit la clairance du dioxyde de carbone (CO_2), ce qui rend les patients prédisposés à l'hypercapnie, ce qui doit être compensé par une augmentation de la ventilation totale. En 1891, Bohr propose une formule pour calculer le rapport espace mort / volume courant (V_d / V_t) en utilisant du CO_2 expiré mixte (Bohr, 1891). Il a postulé que le degré de dilution du CO_2 dans les poumons, déterminé par la différence entre les pressions partielles alvéolaires moyennes (PACO_2) et mixtes expirées (PEtCO_2), était proportionnel à la quantité d'espace mort. En raison des difficultés pratiques rencontrées pour mesurer la pression partielle alvéolaire de CO_2 (PACO_2), Enghoff a modifié la formule originale de Bohr en utilisant artériel comme substitut de la PCO_2 alvéolaire (PaCO_2), en se référant au concept de Riley d'un poumon idéal (Enghoff, 1938 ; Riley et Cournand. , 1949, 1951). Cependant, l'utilisation de PaCO_2 nécessite non seulement un prélèvement de gaz de sang artériel invasif, mais est également affectée par la présence d'un shunt de droite à gauche. Lorsque les concentrations élevées de CO_2 dans le sang veineux atteignent le côté artériel via les voies de dérivation intrapulmonaires, PaCO_2 augmente au-dessus de PACO_2 . Cela fait de PaCO_2 un paramètre inapproprié pour calculer l'espace mort, en particulier à des niveaux de shunt élevés (Fletcher et Jonson, 1981 ; Suter et al., 1975 ; Wagner, 2008). Pour la surveillance des patients ventilés mécaniquement, les sacs de Douglas traditionnels sont désormais remplacés par la capnographie volumétrique (VCap), la courbe du CO_2 expiré sur le volume courant (Fig. 1) (Fletcher et Jonson, 1981 ; Sinha et Soni, 2012). Bien que l'on puisse facilement estimer PEtCO_2 à partir de VCap, on pensait qu'il n'était pas possible d'en déduire des estimations précises de PACO_2 (Fletcher et Jonson, 1981 ; Enghoff, 1938). Cependant, nous avons récemment introduit et validé une méthode basée sur VCap pour estimer PACO_2 . Il permet une évaluation non invasive, souffle après souffle, de l'espace mort de Bohr (Tusman et al., 2011a, b). Plusieurs auteurs ont décrit des approches mathématiques pour corriger l'équation de shunt d'Enghoff (Kuwabara et Duncalf, 1969 ; Mecikalski et al., 1984 ; Torda et Duncalf, 1974 ; Niklason et al., 2008). Cependant, ces corrections ont été développées sur des bases théoriques uniquement. À notre connaissance, la validation de tels algorithmes à l'aide de données biologiques réelles fait encore défaut. Nous avons émis l'hypothèse que si les espaces morts d'Enghoff étaient corrigés du shunt, ils devraient donner des valeurs similaires à celles obtenues par l'équation originale de Bohr. Le but de ce travail était de vérifier cette hypothèse dans une cohorte d'animaux à ventilation mécanique, dans laquelle différents degrés de shunts et d'espaces morts étaient induits par des lavages pulmonaires et une large gamme de pressions expiratoires aux extrémités positives (PEEP).

++++++

Espace Mort Physiologique - $V_{D_{phys}}$

$$V_{D_{phys}} = V_{D_{aw}} + V_{D_{alv}}$$

Equation de BOHR : Christian Bohr a été le premier à décrire l'espace mort en 1891. Correspond au rapport du Volume de l'Espace Mort Physiologique ($V_{D_{phys}}$) par rapport au volume courant V_T

$$\frac{V_D}{V_T} = \frac{(P_ACO_2 - \bar{P}ECO_2)}{P_ACO_2}$$

Equation de ENGHOFF : Enghoff a remplacé la P_ACO_2 par la P_aCO_2 , cette simplification pratique et brillante est devenu la méthode de référence au lit du malade. Néanmoins, elle reste une technique invasive avec la nécessité d'une gazométrie artérielle pour recueillir la valeur de P_aCO_2 . En considérant que la P_ACO_2 est égale à la P_aCO_2 on en déduit :

$$\frac{V_D}{V_T} = \frac{(P_aCO_2 - \bar{P}ECO_2)}{P_aCO_2}$$

Equation de FLETCHER : L'introduction de VCap par Fletcher et al. ont encore simplifié la mesure clinique de l'espace mort. Fletcher et al. [16] [34] suggèrent que $PACO_2$ pourrait théoriquement être obtenu à partir de la partie médiane de la phase III du capnogramme volumétrique, une idée confirmée par la suite par Breen et al. Heureusement, le concept d'obtention de $PACO_2$ à partir de la moitié de la phase III a récemment été validé par rapport à la technique d'élimination multiple des gaz inertes (MIGET) [19][39]. Maintenant que cette limitation majeure a été surmontée, il est possible d'obtenir des mesures fiables et de manière non-invasive, de l'espace mort physiologique (VD_{Phys}) par Capnographie Volumétrique (VCap). Bien que la plupart des méthodes actuelles s'appuient sur l'approche géométrique de Fowler, la forme du capnogramme peut grandement affecter sa précision. Par conséquent, de nouvelles approches mathématiques ont été proposées pour améliorer la robustesse de la détermination de VD_{aw} [35][40]. Une fois que VD_{phys} et VD_{aw} sont connus, VD_{alv} se calcule facilement en soustrayant simplement VD_{aw} de VD_{phys} .

Principales Caractéristiques de la Capnographie Volumétrique :

- $P_{ET}CO_2$: pression partielle de CO_2 en fin d'expiration
- P_ACO_2 : pression partielle de CO_2 alvéolaire
- $\bar{P}ECO_2$: pression partielle moyenne de CO_2 expiré
- $V_{D_{phys}}$: volume de l'espace mort physiologique
- $V_{D_{aw}}$: volume de l'espace mort anatomique
- $V_{D_{alv}}$: volume de l'espace mort alvéolaire
- V_TCO_2 : aire sous la courbe correspond à
- $V_{T_{alv}}$ ou $V_{T_{alv}}$: volume alvéolaire (ou volume courant alvéolaire)
- S_{II} :
- S_{III} :
- $V_{D_{alv}}/V_{T_{alv}}$: fraction efficace du volume courant alvéolaire (ou plutôt fraction inefficace) correspond à un indice d'efficacité du compartiment alvéolaire

4.3.3 Pathologies respiratoires et courbes de capnographie

L'analyse des données fournies par la capnographie doit être réalisée de manière systématique. Une variation de la PETCO₂ doit tenir compte des modifications de la forme du capnogramme et des trois éléments qui interviennent sur la PETCO₂, à savoir la production métabolique de CO₂, son transport en fonction du débit sanguin et son élimination par la ventilation.

4.3.3.1 Intubation oesophagienne

Affirmer que la sonde d'intubation se trouve dans la trachée est souvent difficile, et l'auscultation pulmonaire ne permet pas toujours de faire la part des choses, notamment chez les sujets obèses. C'est pourquoi la vérification de la position de la sonde par le suivi de la courbe de capnographie est devenue une pratique courante en pré-hospitalier et en anesthésie(21)[41]. En cas d'intubation oesophagienne, on observera soit l'absence de courbe de capnographie, soit quelques courbes dont l'amplitude va décroître progressivement. Quand celles-ci sont visibles, elles reflètent le gaz entré dans l'estomac lors de la ventilation non invasive au BAVU, ou l'ingestion au préalable de traitements anti-acides, carbonatés ou effervescents créant une réaction chimique avec production de CO₂ intra-gastrique. Mais ce CO₂ est rapidement évacué par la ventilation, provoquant une chute de l'EtCO₂ et un aplatissement des courbes. Il est donc recommandé d'attendre 6 cycles respiratoires avant de confirmer l'intubation endotrachéale.

4.3.3.2 Intubation sélective

La bronche souche droite forme un angle de 25° avec la trachée, elle est donc pratiquement dans son axe, ce qui explique que dans la majorité des cas d'intubation sélective accidentelle, la sonde se trouve dans la bronche droite. Lors d'une intubation sélective, il existe deux phénomènes. Le premier est lié à une augmentation de l'espace mort, un élargissement du gradient alvéolo-artériel en CO₂ et une baisse de la PETCO₂. Le second est une diminution de la ventilation alvéolaire, une augmentation de la PaCO₂ et donc de la PETCO₂ au niveau de la bronche non intubée(21)[41].

4.3.3.3 Embolie pulmonaire (22)(23)[42][43]

L'embolie pulmonaire augmente l'espace mort alvéolaire, entraînant une diminution du CO₂ expiré par dilution et par conséquent une PETCO₂ inférieure à des valeurs normales. Le gradient alvéolo-artériel et par conséquent la P(a-ET)CO₂ augmente. Plusieurs études ont été menées pour discuter de l'intérêt de la mesure du CO₂ expiré dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire(13)(22)[30][42]. Une des pistes de travail est d'exclure ce diagnostic quand le patient a une probabilité clinique faible et un gradient P(a-ET)CO₂ normal malgré des D-dimères positifs. Mais plus récemment, c'est l'aire sous la courbe de capnographie qui est utilisée pour diagnostiquer l'EP. Celle-ci diminue quand le diagnostic est confirmé. L'aire moyenne sous la courbe de patients ayant une EP est d'environ la moitié moindre de celle des patients sains. Ces données suggèrent qu'un patient présentant des symptômes pouvant évoquer une EP avec courbe de capnographie ayant une faible aire sous la courbe doit être considéré comme étant à haut risque.

4.3.3.4 Trouble ventilatoire obstructif : Asthme et BPCO

L'asthme se caractérise par une hyperréactivité bronchique, une inflammation et un remodelage bronchique (24)[44]. On observe essentiellement une diminution du calibre des voies aériennes appelée obstruction bronchique. Le bronchospasme modifie l'allure du capnogramme avec une augmentation de la pente en phase III. Le bronchospasme entraîne une diminution de la ventilation alvéolaire sans diminution de la perfusion pulmonaire ce qui diminue le rapport ventilation-perfusion (V/Q). Or, la réduction de diamètre des bronches n'est pas homogène dans l'ensemble poumon, certaines zones étant plus spastiques que d'autres, de ce fait on assiste également à une diminution du rapport V/Q alvéolaire local. On parle d'hétérogénéité en parallèle du rapport V/Q alvéolaire(25)[45]. Cela cause une déformation du capnogramme marquée par une (14)[31] *figure 2* :

- Diminution de la verticalité en phase II
- Ouverture de l'angle alpha
- Augmentation de la pente en phase III

Dans les cas sévères, cette courbe prend une forme triangulaire. La pente en phase III et l'angle alpha sont associés au degré de sévérité de la crise d'asthme, plus ceux-ci sont importants, plus le bronchospasme est majeur (26)[46]. Des études ont montré que l'ETCO₂ des patients faisant une crise d'asthme est plus bas que les sujets sains (35)(26)[47][46]. Dans ce contexte la PETCO₂ n'est plus le reflet de la pression alvéolaire en CO₂ du fait d'un trapping alvéolaire important. On observe une augmentation du temps expiratoire, ce qui entraîne une augmentation du gradient $P(a-ET)CO_2$. Une étude américaine a montré que le rapport dCO_2/dt , qui reflète la pente du plateau alvéolaire du capnogramme, permet de détecter l'obstruction bronchique(27)[48]. L'auscultation pulmonaire avec la recherche de sibilants ne permet pas toujours de prédire la présence ou non d'une obstruction bronchique, et la sévérité des sibilants n'est pas forcément corrélée au diamètre des voies aériennes, d'où l'intérêt d'une mesure objective (28)[49]. Krauss et al.(29)[50] ont montré dans les troubles obstructifs de type asthme et BPCO, une déformation de la courbe de capnographie caractéristique en forme d'« aileron de requin » ou « shark's fin » en anglais. Ces modifications chez les malades de pathologie pulmonaire obstructive (BPCO et asthme) sont marquées par une courbure importante [5][51], [10][52], [11][53] et résulte de l'arrivée décalée du gaz alvéolaire [3][54]. Ces modifications de courbe chez les patients obstructifs étaient corrélées aux altérations retrouvées lors des mesures de spirométrie. Comparativement, il y a peu de données sur la morphologie du capnogramme chez les patients présentant une insuffisance cardiaque aiguë ou d'autres maladies pulmonaires restrictives.

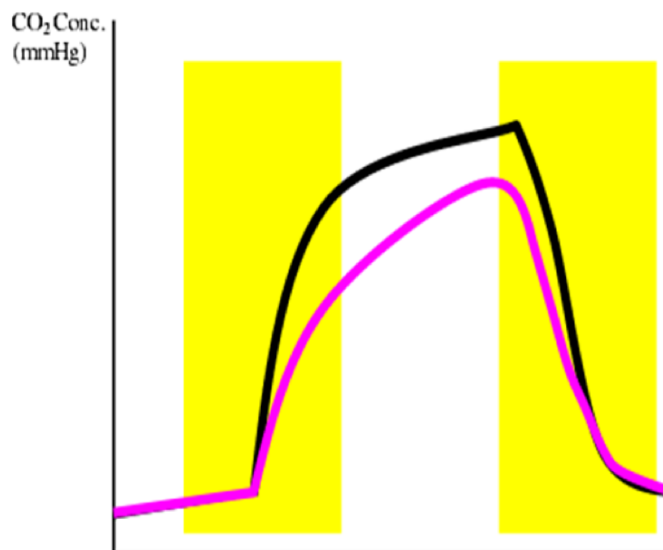


FIGURE 5 – Courbe de Capnographie Standard normale (en noir) et pathologique (en rose).

4.4 Analyse d'article - Bibliographie sur la Capnographie

4.4.1 Utility of the expiratory capnogram in the assessment of bronchospasm [48]

En 1996, Yaron et al. (27) ont conduit une étude prospective au service des urgences en vue d'étudier l'intérêt de l'utilisation de la courbe de capnographie pour l'évaluation du bronchospasme chez des patients asthmatiques. Cette étude incluait 20 patients asthmatiques et 28 patients sains. L'objectif de ce travail était de voir si la pente du plateau alvéolaire (pente de phase III ou dCO_2 / dt) du capnogramme pouvait servir comme mesure non invasive du bronchospasme et était indépendante de l'effort contrairement aux mesures de spirométries. Les valeurs de Débit Expiratoire de Pointe (DEP), approche standard pour évaluer l'obstruction des voies respiratoires aux urgences, et dCO_2 / dt ont été mesurées pour chaque sujet ainsi qu'avant et après traitement bronchodilatateur. La mesure de la pente du plateau alvéolaire dCO_2 / dt était réalisée sur un cycle de cinq expirations régulières consécutives avec un moyennage des valeurs pour chaque patient. Ils ont conclu que la dCO_2 / dt était une mesure indépendante de l'effort, rapide et non invasive permettant une évaluation du bronchospasme chez les patients souffrant d'asthme sévère. Ce paramètre était fortement corrélé au DEP ($r = 0,84$, $p < 0,001$). Les résultats montraient également une modification du DEP et de la dCO_2 / dt après traitement par bronchodilatateur. Le DEP passait de 58 à 74% ($p < 0,001$) et de 0.27% à 0.19% ($p < 0,005$) pour la dCO_2/dt . Druck et al. (31), travaillant avec Yaron, ont cherché à prolonger ce travail en examinant la relation entre les modifications de DEP et le changement de pente de la phase III en capnographie volumétrique pour des mesures enregistrées avant et après bronchodilatateur. Le pourcentage de changements entre le DEP et son substitut était associé à une forte corrélation ($r = 0.7$, $p < 0.2$, $n = 13$). Comme pour le travail de You et al., cette recherche définit un nouveau paramètre pour analyser

le capnogramme pour des patients asthmatiques. Cependant, la mesure de cet indice a été réalisée manuellement avec un risque d'erreur important et une difficulté pour son application en clinique courante.

4.4.2 Expiratory capnography in asthma - evaluation of various shape indices [51]

Une des premières études fondamentales dans l'analyse de la capnographie a été conduite par You et al (30). Ils ont examiné de nouveaux paramètres en fonction des pentes et des ratios de surface pour mieux caractériser la nature de la transition de la phase II à la phase III en capnographie standard. Les corrélations entre indices capnographiques et mesures spirométriques ont été calculées chez 10 sujets sains et 30 patients asthmatiques de sévérités différentes. Huit indices descriptifs ont été évaluée en mesurant leur reproductibilité et leur sensibilité sur l'évaluation de l'obstruction des voies aériennes. Trois indices mesuraient la pente de la courbe lors de la phase d'expiration (S1, S2 et S3). Un index composite SR correspondant au ratio entre la pente de la partie 1 et 2 de l'ascension du CO₂ ($S2/S1 \times 100$) a été évalué. Un ratio de surface AR correspondant au rapport des surfaces A1 et A2, surface au-dessus d'un seuil de 2.5 % de CO₂ entre 0.2 et 1 seconde ($AR : (A1/A2) \times 100$), a été calculé. Trois derniers indices ont été utilisés correspondant à la deuxième dérivée de la courbe de capnographie au niveau des segments S1, S2 et S3 (SD1, SD2 et SD3). Dans cette étude, une mesure de la reproductibilité des 8 indices a été réalisée sur 14 patients (7 femmes et 7 hommes). Les 8 indices ont été mesurés et comparés après 2 enregistrements successifs à 10 minutes d'intervalle pour chaque patient. Les variabilités "intra-individu" (Vi) et "inter-individu" (VI) ont été calculées comme suit :

$$Vi = \frac{2(m1 - m2)}{m1 + m2}$$

$$Vi = \frac{2(m1 - m2)}{m1 + m2} \quad (2)$$

et

$$VI = \frac{\frac{\sigma1}{m1} + \frac{\sigma2}{m2}}{2}$$

$$VI = \frac{\frac{\sigma1}{m1} + \frac{\sigma2}{m2}}{2} \quad (3)$$

Le rapport signal sur bruit de chaque indice a ensuite été caractérisé en réalisant le rapport de la moyenne Vi sur la moyenne de VI sur l'ensemble des patients, où $\sigma1$ et $\sigma2$ sont les écarts-types des premières et secondes mesures du groupe.

Les résultats ont montré qu'une grande différence de corrélation parmi l'ensemble des indices. Selon leur recherche, une haute sensibilité à l'obstruction de voie aérienne a été vue pour des pentes intermédiaires et terminales (S2 et S3) ainsi que pour le ratio des pentes (SR), suivie par les indices associés à la dérivées secondes de la courbes (SD1, SD2, SD3). La corrélation la plus forte a été retrouvée entre le VEMS%-pred et le pic de dérivée seconde SD2 associé à une corrélation $r = 0.93$ ($p < 0.01$). Les corrélations les plus

faibles ont été retrouvés pour les indices S1 et AR. Cette recherche a permis de mettre en évidence des paramètres simples et utilisables, ainsi qu'une corrélation forte entre indice de capnographie et données spirométriques. Mais ces paramètres restent du domaine temporel sans analyse dans le domaine fréquentiel. Il est à noter également que les mesures ont été réalisées manuellement associées à un facteur d'erreur non négligeable, aussi consommateur de temps avec une reproductibilité médiocre. Ce travail reste néanmoins malgré quelques points discutables, une référence dans l'analyse de la capnographie.

+++++ De grandes différences ont été observées entre les indices (tableau 1). Les variabilités intra-individuelles étaient faibles ($V_i < 10\%$), les indices décrivant la partie initiale du capnogramme (S1, AR, SD1, SD2). Les résultats étaient médiocres pour les indices intermédiaires (SD3, SR et S2) et les moins bons pour S3. Une variabilité importante entre les sujets, suggérant une sensibilité élevée à l'obstruction des voies respiratoires, a été observée pour les pentes intermédiaires et terminales (S2, S3, SR), suivie de SD1, SD2, SD3 et les plages les plus basses ont été observées avec S1 et SR. . Pour V_i / V_I qui est un indice du rapport bruit / signal, les meilleurs résultats, c'est-à-dire les valeurs les plus basses, ont été obtenus avec SR, AR et SD2; de bons résultats ont été trouvés avec S1, S2 et SD1; et des résultats médiocres avec SD3 et S3.

Comparaison des sujets contrôles et asthmatiques. Les deux populations de sujets ont pu être clairement distinguées sur la base des résultats spirométriques (tableau 2). Alors que les sujets témoins avaient des valeurs étroitement groupées autour de la moyenne (écart-type/moyenne, $\sigma/m = 7,4-16\%$), les sujets asthmatiques présentaient des différences interindividuelles marquées, reflétant une grande diversité dans la sévérité du bronchospasme ($\sigma/m = 42,5$ à $61,2\%$). Dix patients asthmatiques présentaient des valeurs spirométriques normales ou sous-normales, avec un VEMS prédictif compris entre 80 et 100%, dix autres modérés (VEMS = 40–79% prédétés) et 10 signes d'obstruction marqués (VEMS = 16–39% prédictifs). L'analyse de la variance a montré que tous les indices capnographiques étaient significativement différents ($p < 0,001$ dans tous les cas) entre les groupes contrôle et asthmatique. Malgré la taille réduite des sous-groupes, la plupart des indices étaient également différents entre les trois sous-groupes, notamment entre A2 et A3.

Corrélations entre capnographie et spirométrie. En général, les indices capnographiques étaient fortement corrélés aux paramètres spirométriques ($p < 0,001$ dans tous les cas) (tableau 1 et figure 2). Dans certains cas, des corrélations légèrement meilleures ont été trouvées en utilisant un ajustement semi-log. Les corrélations les plus élevées ont généralement été observées avec FEV1% pred plutôt qu'avec PEF% pred. Ceux avec FEV25–75% pred étaient systématiquement inférieurs à ceux des autres indices spirométriques. Les indices intermédiaires et terminaux étaient souvent plus corrélés aux flux maximaux que les indices initiaux (S1, AR, SD1). Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les indices moyennant une partie de la dérivée seconde, notamment SD2. Pour les pentes, aucune amélioration n'a été constatée entre S2 et S1.

DISCUSSION : KELSEY et OLDHAM [18] ont décrit quatre types de formes dans les capnogrammes normaux et obstructifs. Depuis leur rapport, diverses approches théoriques ont été utilisées pour quantifier ces déformations [2, 7–9, 19, 20] et plusieurs indices capnographiques ont été évalués dans le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (COLD) : 1) la pente du plateau alvéolaire qui peut être liée à la PETCO₂ [1, 10, 11]; 2) le rayon de courbure minimale de l'angle Q [7–9, 12, 21]; 3) le temps nécessaire pour passer de

25 à 75% de la PETCO₂ [4, 13] ; et 4) l'angle entre "E2" et "E3" mesuré manuellement ou calculé à partir du rapport de leurs pentes [14, 22, 23]. Dans toutes les études de validation [10–12, 14], des corrélations significatives ont été trouvées entre les mesures spirométriques habituelles et les valeurs des indices capnographiques utilisés. Quatre études ont porté sur le capnogramme chez les asthmatiques. Les trois premiers [23–25] ont été menés chez des enfants et ont montré des modifications des pentes E2 et E3 après une provocation bronchique. La quatrième [16], réalisée par nos soins, a été réalisée chez des asthmatiques adultes. La valeur de la pente de fin de marée (ETS), mesurée manuellement, a été comparée au VEMS% préd. Une bonne corrélation a été observée entre ces deux paramètres, mais cette étude préliminaire a suggéré une informatisation de l'analyse par capnogramme, puis l'évaluation de nouveaux indices ne présentant pas les inconvénients rencontrés avec l'utilisation de l'ETS (voir ci-dessous).

Sélection de cycles D'un point de vue méthodologique, les irrégularités physiologiques de la respiration nécessitent la sélection de cycles de bonne qualité en fonction de critères de durée, d'amplitude et, si possible, de régularité de la courbe. Dans cette étude, nous avons systématiquement éliminé les cycles qui ne répondaient pas aux critères suivants : 1) expiration durant entre 0,8 et 3 s ; 2) amplitude maximale supérieure à 3,5% ; et 3) bonne régularité de E2 et E3. De plus, dans ces limites, certains indices exigent, selon leurs définitions, qu'un cycle réponde à des exigences spécifiques de durée et de forme. Ces exigences particulières sont responsables d'un taux de rejet automatique, spécifique à chaque indice, et augmentant avec la sévérité du bronchospasme (cycles courts empêchant la mesure des derniers indices).

Facteurs influençant les données Certains indices peuvent être altérés par des facteurs induisant une déformation du capnogramme non liée à une obstruction bronchique. La forme du capnogramme peut dépendre en premier lieu de facteurs méthodologiques, à savoir les caractéristiques dynamiques de l'analyseur. À cet égard, il convient de distinguer *le temps de réponse du délai pur introduit par le cathéter de prélèvement. Ce dernier ne modifie pas la forme du signal, mais un temps de réponse long filtre ses composants rapides. Dans cette étude, le temps de réponse à 90% de l'instrument était de 250 ms, avec un débit d'échantillonnage de 150 ml.min⁻¹. En supposant un comportement de premier ordre, cela correspond à une constante de temps d'environ 100 ms. Nous avons essayé de corriger numériquement les données de cette réponse instrumentale et avons étudié l'influence de doubler le temps de réponse : il en résultait une diminution de tous les indices qui restaient toutefois corrélés aux paramètres spirométriques ($p < 0,01$ pour tous indices, sauf $p < 0,05$ pour S1 et $p < 0,02$ pour SR). Nous concluons qu'un temps de réponse plus long modifie les indices capnographiques, mais n'efface pas leur valeur diagnostique.* En capnographie en fonction du temps, le débit expiratoire détermine également la forme générale du capnogramme, car le PECO₂ est davantage lié au volume expiré qu'au temps expiratoire. Une élévation émotionnelle du débit expiratoire peut être responsable de la sous-estimation du bronchospasme. En revanche, pendant le sommeil, des diminutions du débit de ventilation (phases de mouvement oculaire rapide) liées au stade peuvent induire des déformations pseudo-obstrucitives du capnogramme. C'est le prix à payer lorsqu'un spirogramme n'est pas enregistré simultanément. De la même façon, la tension artérielle en dioxyde de carbone (PaCO₂) détermine l'amplitude globale du capnogramme et influence légèrement les indices. La durée de la phase expiratoire influence profondément les derniers indices en raccourcissant ou en allongeant la partie terminale du capnogramme dont la pente diminue. Dans certaines conditions (expiration <1,5 s ou > 2,5 s),

un indice tardif (S3) peut donc considérablement ou sous-estimer le bronchospasme. Cela peut expliquer la grande variabilité intellectuelle de ces indices. Enfin, le plateau alvéolaire peut être altéré par des artefacts dérivés des voies respiratoires supérieures (obstruction nasale, ondes pulstiles d'origine carotidienne) qui empêchent l'analyse de 5% des enregistrements. Ces différents pièges nécessitent des critères d'utilisation et d'interprétation adéquates de la capnographie par aspirations ; les plus importants, en utilisation clinique, sont les conditions de repos strictes (ce qui exclut les épreuves d'effort).

Variabilité et relation aux indices spirométriques L'évaluation des indices capnographiques doit prendre en compte d'une part leur rapport bruit / signal (V_i / V_I), d'autre part leur corrélation avec les indices spirométriques. En termes de V_i / V_I , les indices initiaux ont le bruit le plus faible ($V_i < 10\%$) et montrent des signes de robustesse, tandis que les derniers indices (S3 et SD3) ont un rapport bruit / signal élevé ($V_i / V_I > 50\%$) qui interdit leur utilisation clinique. Inversement, les indices intermédiaires et terminaux indiquent les meilleures corrélations avec les paramètres spirométriques. Par conséquent, au cours de l'expérience, le capnogramme semble être de plus en plus sensible à l'obstruction bronchique mais de moins en moins reproductible. Les bons résultats de l'étude de corrélation sont confirmés par des mesures effectuées lors d'un challenge bronchique. Dans la littérature, deux études conduites chez l'enfant ont montré des modifications de différents indices capnographiques lors de défis bronchiques par inhalation [23, 24]. Dans l'un de nos travaux précédents [16], une corrélation élevée ($p < 0,001$) a été constatée entre les variations d'un indice capnographique (ETS) et d'un des VEMS produits par le salbutamol. Dans une autre étude (non publiée) menée auprès de six enfants asthmatiques (âge moyen \pm DS $\pm 5,0 \pm 2,2$ ans), les valeurs de SD2 ont été comparées à celles de l'impédance respiratoire obtenue par oscillations forcées. Les mesures effectuées lors d'un test à l'acétylcholine puis après le salbutamol ont montré une bonne corrélation ($p < 0,01$) entre les variations des deux indices. Ces résultats nous ont incités à utiliser le suivi en ligne des indices capnographiques, dont les courbes de tendance donnent une vision dynamique, liée au temps, de la réponse bronchique à tout médicament [26].

La surveillance de l'asthme ne fait pas encore partie de la pratique clinique ; plusieurs méthodes fonctionnelles ont été utilisées [27–35] en raison de l'absence d'une méthode universellement reconnue, sensible, fiable et non invasive. L'absence de contraintes (non-invasive et coopération-indépendance), associée à une sensibilité satisfaisante (corrélation élevée avec les paramètres spirométriques), permet de proposer une capnographie pour cette application. La mesure informatisée des indices, leur mémorisation et leur visualisation sous forme de courbes de tendance pourraient constituer un outil utile pour la surveillance de l'asthme. La capnographie peut être utilisée chez des sujets éveillés et endormis et pourrait permettre d'envisager de nouvelles applications : surveillance de l'état asthmatique, détection des crises nocturnes, évaluation de la durée d'action des bronchodilatateurs, surveillance intra- et postopératoire des asthmatiques. patients, et des tests dynamiques de provocation bronchique, en particulier chez les enfants. ++++++

4.4.3 Capnography for monitoring non-intubated spontaneously breathing patients in an emergency room setting [49]

Egleston C.V. et al. ont réalisé un travail chez des patients admis en salle d'urgences vitales en service d'urgence, présentant une détresse respiratoire aiguë. Deux groupes de patients

étaient différenciés le premier avec sifflement expiratoire faisant évoquer une obstruction des voies aériennes inférieures, le deuxième sans sifflement expiratoire. Lors de la prise en charge habituelle standard des patients, ces derniers ont bénéficié d'un enregistrement de capnographie à l'aide d'une canule nasale. Un enregistrement de capnographie de 30 secondes a été obtenue à l'aide d'un capnographe : Datex Normocap 200, Instrumentation Corp, Helsinki, Finlande. La morphologie des traces a été évaluée dans les groupe avec ou sans sibilant expiratoire pour déterminer si elle avait un profil normal ou obstructif (c'est-à-dire Shark'sfin). Les pentes de la phase ascendante (S1) et la phase de plateau (S2) du capnogramme ont été analysées (fig4). S1 a été mesurée entre 0 et 0,2 secondes a priori du début du capnogramme, et S2 a été mesurée entre 0,8 et 1,2 secondes. Le rapport de pente (SR) a été obtenu par la formule $SR = S2 / S1 \times 100$. Les capnogrammes étaient exclus de l'analyse du rapport de pente si leurs durées étaient inférieurs à 0,8 secondes ou supérieurs à 3 secondes. Les tracés étaient également considérés comme non valide en cas d'artéfacts entraînant une déformation importante de la courbe et si le CO2 final était inférieur à 3,72 kPa. Des travaux antérieurs ont montré que la mesure du rapport de pente n'est pas fiable dans ces circonstances. Le rapport de pente moyen a été obtenu pour les deux groupes de patients considérée cliniquement comme obstructif et non obstructif. Un test t de Student de comparaison de moyenne indépendante a été utilisé pour comparer les moyennes des deux groupes. Trente-huit patients ont été inclus dont 26 présentaient des sibilants expiratoires cliniquement en faveur d'un syndrome obstructif. L'âge médian du groupe normale était de 32 ans (entre 20 et 62 ans) et de 37 ans (entre 16 et 90 ans) dans le groupe obstructif. Le rapport homme-femme était de 8/4 dans le groupe normal et de 11/15 dans le groupe obstructif. Après selection des courbes de capnographie, 11 tracés du groupe de morphologie normale et 14 du groupe de morphologie obstructif ont été retenus pour la détermination du rapport de pente. Le rapport moyen de la pente pour les patient sans obstruction était de 7,57 (+/- 0,18) et de 31,9 (+/- 4,46). Les valeurs des pentes S1, S2 et du rapport de pente pour les deux groupes sont présentées dans les tableaux 3 et 4. La différence entre les moyennes du rapport de pente entre les deux groupes était statistiquement significative ($P < 0,001$). Cette étude analyse qu'un seul paramètre calculé, le rapport des pentes S1/S2. Ce dernier a été calculé après mesure manuel des pentes. Un des arguments avancé pour le choix de ce paramètre est qu'il est facilement mesurable et ne nécessite pas de traitement ni de matériel sophistiqué. Que cette mesure peut-être évalué par mesure manuelle. Les auteurs se basent aussi sur les résultats et la bonne corrélation de ce paramètre avec le VEMS retrouvé par You B. et al. De nombreux tracés n'ont pu être utilisés du fait d'une fréquence respiratoire importante avec des cycles expiratoires court ou présentaient des artéfacts importants, excluant ces données de l'analyse. Ce travaille portant sur un faible effectif avec une comparaison de moyennes entre deux groupes sélectionnés sur des critères cliniques qui manquent fréquemment de sensibilité et de spécificité.

4.4.4 Capnogram Shape in Obstructive Lung Disease [50]

Krauss et al., du *service des urgences du "Children's Hospital" à Boston*, ont inclus deux cent soixante-un patients sur 15 mois dans cette étude. Cents dix patients présentaient un syndrome obstructif dont 49 étaient considérés comme sévère, 60 un syndrome restrictif et 91 patients étaient sans pathologie pulmonaire. Ce travail prospectif incluait des recrutés via

le service d'exploration fonctionnelle, chez des patients bénéficiant d'une exploration par spirométrie avec un état pulmonaire stable. Les enregistrements de capnographie ont été réalisés à l'aide d'une canule orale-nasale (prélèvement du CO₂ du nez et de la bouche) à un moniteur multiparamètre portable (Medtronic LIFEPAK®12, Redmond, WA) avec captage de flux latéral à faible débit (Microstream®). Cette technique de capnographie recueille un échantillon continu d'air à un débit de 50 mL / min et enregistre la concentration de CO₂ instantanée toutes les 40 ms soit une fréquence de 25 Hertz. Un échantillon de 90 s, contenant au moins 8 respirations spontanées, a été prélevé pour chaque patient. Les mesures spirométriques standard, y compris le VEMS et la capacité vitale forcée, ont été réalisées immédiatement après les enregistrements de la capnographie. La catégorisation diagnostique des patients ainsi que le degré de sévérité de l'altération de la fonction pulmonaire a été confirmé par un pneumologue indépendant après lectures des données spirométriques. L'analyse des courbes de capnographie a été réalisée à l'aide d'un algorithme informatique, capable d'identifier automatiquement et de mesurer systématiquement les principales caractéristiques du capnogramme. Les données brutes ont été utilisées et analysées selon les étapes suivantes. L'analyse des courbes de capnographie a été réalisée après cyclage de la courbe, respiration par respiration. Le repérage des cycles respiratoires a été réalisé à l'aide de la pente et de l'amplitude de la concentration en CO₂ permettant de repérer la fin de l'expiration et le début de l'inspiration. Les différentes phases du capnogramme ont été identifiées : les phases d'élévation expiratoire initiale et le plateau alvéolaire. Leur pente mesurée en mmHg/s ont été calculées à l'aide d'une régression linéaire et les angles associés à l'horizontale ont été calculés. La concentration d'ETco₂, la fréquence respiratoire et les temps inspiratoires et expiratoires ont également été déterminées pour donner un ensemble de six valeurs caractéristiques pour chaque respiration (valeur ETco₂, fréquence respiratoire, angle de décollage, angle d'élévation, temps inspiratoire et temps expiratoire). Les valeurs médianes de chaque paramètre ont été utilisées pour l'analyse réduisant l'influence des valeurs aberrantes. Les valeurs médianes, à leur tour, ont été moyennées sur tous les sujets appartenant au même groupe ventilatoire. Les moyennes de chaque groupe ont été comparées par paire pour en évaluer les différences statistiquement significatives à l'aide de la méthode de comparaison multiple de Tukey-Kramer. Les résultats montrent une différence entre les moyennes des paramètres des populations des patients obstructifs vis à vis des patients normaux et/ou restrictifs. Ces différences sont plus marquées pour les angles de montée expiratoire initiale et du plateau alvéolaire (l'angle de décollage et l'angle d'élévation). Ces différences étaient progressives, augmentant avec la gravité du syndrome obstructif (*figure n° 3 & 4*). Pour l'angle de montée expiratoire initiale une différence statistiquement significative a été retrouvée seulement entre les patients présentant un syndrome obstructif sévère et les patients présentant un syndrome obstructif modéré, les patients normaux et restrictifs. Le groupe des patients présentant un syndrome obstructif modéré ne présentait pas de différence avec les groupes de patients normaux ainsi que des groupes des patients restrictifs. Pour l'angle du plateau alvéolaire, l'ensemble des comparaisons entre groupe, hors mis celle des normaux versus restrictif, étaient significativement différentes. L'angle moyen de décollage de la phase ascendante du capnogramme pour le groupe des patients obstructifs sévères était de 7,2 degrés de moins (IC 95% : 4,0-10,4) par rapport à l'angle de décollage pour le groupe des patients normaux. L'angle d'élévation moyen du plateau alvéolaire était de 0,8 degré de plus (IC 95% : 0,14-1,4) pour le groupe des patients obstructifs modérés par rapport au groupe des sujets avec spirométrie normale, tandis que l'angle d'élévation moyen

était de 3,6 degrés de plus (IC à 95% : 2,9-4,3) pour le groupe des patients obstructifs sévère que pour les sujets avec spirométrie normale. L'angle du plateau alvéolaire semble plus sensible pour distinguer les syndromes obstructifs. Aucune comparaison de groupe associant les deux angles n'a été réalisé.

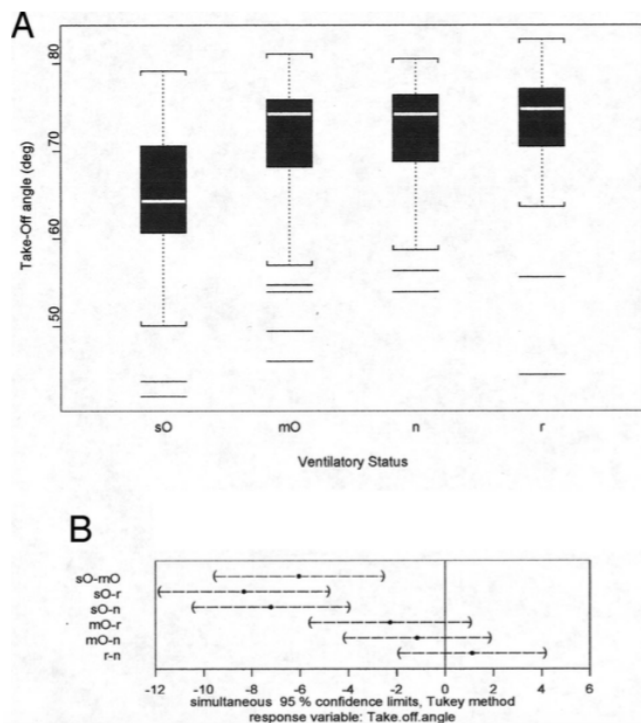


FIGURE 6 – Angle d'élévation expiratoire initiale pour chaque groupe avec intervalles de confiance. A, angle d'élévation par rapport à l'état ventilatoire. B, différences ventilatoires appariées, angle d'élévation. sO = maladie pulmonaire obstructive sévère (DO), mO = OD modérée, n = normale, r = maladie pulmonaire restrictive.

4.4.5 Correlations between capnographic waveforms and peak flow meter measurement in emergency department management of asthma [45]

hisamuddin et al. ont étudié l'intérêt de la capnographie chez des patients en crise d'asthme aiguë se présentant aux services des urgences du centre hospitalier universitaire de Sains en Malaisie. Ce travail portait sur la comparaison et la corrélation entre la mesure spirométrique de Débit Expiratoire de Pointe (DEP) réalisé à l'arrivée aux urgences et des paramètres de la courbe de capnographie. Les critères d'inclusions étaient une dyspnée associée à des antécédents d'asthme connu chez des patients adultes. Tous les patients présentant un doute diagnostique ont été exclus. Les patients ont tous bénéficiés d'un examen clinique et d'une spirométrie par DEP pour évaluer la sévérité de la crise, ainsi que d'une prise en charge standard de la pathologie asthmatique. Les patients présentant un état de gravité instable nécessitant une prise en charge immédiate ainsi que les patients BPCO ont été exclus également. Pour chaque patient trois mesures du DEP ont été enregistrées à l'aide du Wright's Mini Peak Flow Meter®. La mesure la plus élevée des trois a été prise en compte pour

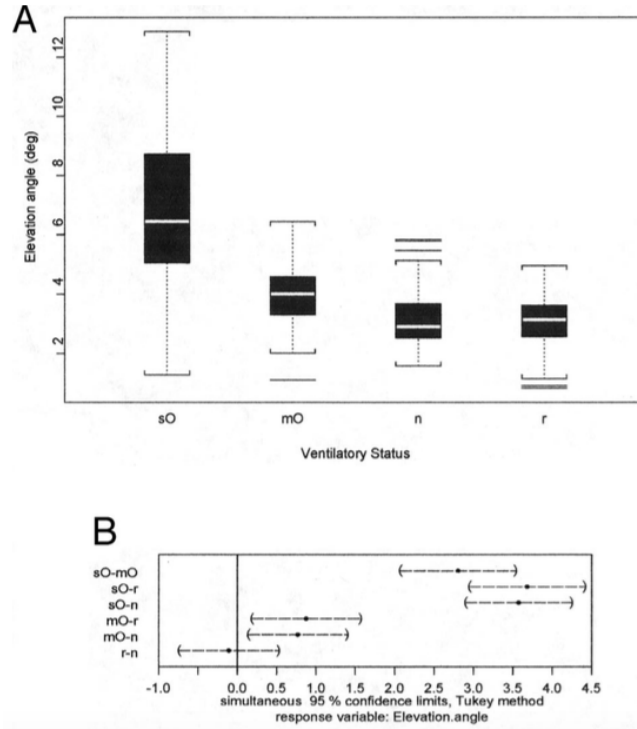


FIGURE 7 – Angle du plateau alvéolaire pour chaque groupe avec intervalles de confiance. A, angle d’élévation par rapport à l’état ventilatoire. B, différences ventilatoires appariées, angle d’élévation. sO = maladie pulmonaire obstructive sévère (DO), mO = OD modérée, n = normale, r = maladie pulmonaire restrictive.

l’analyse. Elle a été exprimé en pourcentage de la théorique attendue basé sur l’âge, la taille et le sexe. Les courbes de capnographie ont été enregistrées à chaque phase de l’étude avant et après traitement par un capnographe Novamatrix Capnogard®, fabriqué aux États-Unis, avec une fréquence de mesure de 48 fois par seconde soit 48 Hz, par intervalle de 0.02s. Les formes d’onde ont été jugées adéquates/conformes lorsqu’au moins trois formes d’onde de morphologie régulière, sans artefacts significatifs, ont été observées. Les enregistrements de DEP et capnographie ont été réalisés avant et après traitement pour chaque patient. Les paramètres d’analyse étudiés sur la courbe de capnographie étaient : la pente de phase 2 (appelé “pente”), la pente de phase 3 (appelé “plateau”) et l’angle α correspondant à l’angle formé par les pentes de phase 2 et 3. La pente de la phase 2 a été mesurée pendant 0,25 s à partir du premier point où le CO₂ mesuré dépassait 4 mmHg. La pente de la phase 3 a été mesurée entre la 0,75s et la 0,25 s (soit un temps total 0,5 s) à partir du point de fin d’expiration. Tous les capnographes des patients avaient trois lectures permettant de recueillir trois valeurs pour la pente et le plateau, et trois valeurs de α ont été calculées. La moyenne des trois valeurs a été prise en compte pour l’analyse. Une analyse statistique a été effectuée à l’aide d’un test t appariés pour la comparaison des moyennes, une corrélation simple et canonique pour déterminer les corrélations et un test des rangs signés Wilcoxon pour l’analyse des données catégoriques. Au total 128 patients ont été inclus dont 8 non pu être retenu compte tenu d’une mauvaise qualité de courbe de capnographie et 16 n’ayant pu réaliser

un DEP post traitement. Seulement 100 patients ont été analysés, âgée en moyenne de 35.2 ans (12-71 ans) en majorité des hommes (56%). Trente pourcent ont bénéficié d'un aérosol de Sablutamole simple, 53% ont eu un aérosol d'Ipratropium associé au premier traitement et 17% ont eu en plus de ces deux premières mesures un bolus de 200 mg d'Hydrocortisone. Sur les 100 patients inclus dans l'étude, 63% ($n = 63$) avaient un DEP $< 50\%$ de la valeur théorique attendu à l'admission ; 26% ($n = 26$) un DEP entre 50 et 80% et seulement 11% ($n = 11$) avait un DEP à plus de 80% de la théorique. Après traitement 87 patients ont pu sortir du service des urgences et 13 ont nécessité encore 24h de surveillance. Aucun n'a nécessité de prise en charge en soins intensifs. Une différence significative entre les DEP avant et après traitement a été retrouvée ($p < 0,001$). Concernant l'EtCO₂ aucune différence significative n'a été retrouvée entre le pré et le post traitement ($p = 0.871$). La pente de phase 3 avait une moyenne de 0,44 (IC 95% : 0,33-0,47) avant traitement et une moyenne de 0,23 (IC 95% : 0,21-0,28) après le traitement. Cette réduction était nettement significative ($p < 0,001$). L'angle α a été calculé avait une moyenne en prétraitement de 134,36 (IC 95% : 129,53-138,74) était significativement plus élevée que la moyenne en post-traitement de 123,27 (IC 95% : 121,25-127,96) ($p < 0,001$). Concernant la pente de phase 2 aucune différence significative n'a été retrouvée entre le pré et le post traitement. De faible corrélation ont été retrouvées entre le DEP et les indices graphiques des capnogrammes quel que soit la période avant ou après traitement avec des coefficients de corrélation < 0.6 . Aucune comparaison des indices graphiques de capnographie, entre les différents groupes de sévérité d'asthme n'a été réalisée. Ce travail a permis une évaluation de la capnographie en situation réelle aux urgences chez des patients en crise d'asthme aiguë, ce qui n'est pas le cas de bon nombre d'études sur le sujet. Plus souvent des patients stables sont recrutés pour ces analyses. Une des qualités de cette étude, en plus de travailler sur des patients situation instable, est de réaliser une étude avant après traitement. Les patients sont leurs propres témoins ce qui démontre une forte preuve de concept. C'est la première étude de ce type. L'analyse de forme d'onde capnographique est relativement nouvelle et n'a pas encore prouvé sa capacité à détecter les changements dans les voies aériennes du patient asthmatique. Théoriquement, les débits de pointe sont plus associés au fonction des voies respiratoires de plus grands diamètres, tandis que le volume expiratoire maximal en 1 s (VEMS) et le VEMS / capacité vitale forcée (CVF) reflètent les voies respiratoires plus petites. Le FEV₁ et le FEV₁ / FVC sont techniquement difficiles à réaliser aux urgences et impliquent des équipements encombrants contrairement au DEP.

4.4.6 Segmented Wavelet Decomposition for Capnogram Feature Extraction in Asthma Classification [55]

Pomares et al. (40) décrivent une méthode pour évaluer la gravité de l'asthme en utilisant l'extraction de caractéristiques à partir de la décomposition des ondelettes du tracé de capnographie (41). Ces caractéristiques ont été déterminées par la décomposition en segments de la forme d'onde (le versant ascendant, le plateau et le versant descendant). Une fenêtre de 3 pixels est utilisée pour approximer la courbe par une droite par interpolation linéaire. Les pentes des 4 segments de la courbe en A-B, C-D, E-F, G-H ont été analysées. Une fois cette première étape réalisée, 4 signaux ont été extraits permettant une analyse par transformée en ondelette à l'aide successivement de filtre passe haut et passe bas associé à un échantillonnage descendant. Dans le même temps une analyse utilisant une ondelette mère de Haar " de forme

carré " a été réalisé permettant la détermination des coefficients d'ondelettes. Cette dernière était associée à une analyse multi-résolution par segments en fonction de la transformation en ondelettes. En utilisant un classificateur de machine vectorielle de support (SVM) avec un noyau de fonction Gaussian Radial Basis, les coefficients d'entrée pour chaque capnogramme ont été classés dans l'une des six classes de gravité. Le vecteur caractéristique le plus performant comprenait l'association des segments ascendant et descendant du capnogramme avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 100% et 91,43%, en utilisant l'ensemble de données complet pour les tests, polarisant ainsi les résultats rapportés. Les meilleurs sensibilité spécificité retrouvée lors de l'analyse d'un seul segment était de 55,7% et 99,4%, et correspondait au segment G-H du plateau de la courbe. L'analyse, à l'aide de l'ondelette mère de Haar, retrouvait une sensibilité et spécificité de respectivement 88,6% et 100% très proche de l'analyse associant deux segments de la courbe. L'utilisation de la transformation en ondelettes permet de sélectionner les caractéristiques permettant d'optimiser l'analyse de la courbe et la classification des niveaux de sévérité. Cette étude a été menée à Cuba sur 23 patients présentant un asthme de modéré à sévère.

Segmentation de la courbe : Pour réaliser la segmentation, le signal de capnogramme est converti en une fonction de pentes. Tout d'abord, une fenêtre glissante est définie, ayant une largeur égale à 3 échantillons, ce qui correspond au nombre minimal d'échantillons de segment de signaux utilisés dans les expériences. Deuxièmement, à l'aide de la fonction Matlab poly fit, les échantillons de l'intervalle de la fenêtre sont ajustés sur un segment de ligne et sa pente est calculée. La fenêtre est décalée d'un échantillon à chaque fois jusqu'à ce que tout le signal ait été traité. Troisièmement, une courbe de pente en fonction de l'indice de pente est construite. À partir de cette courbe, les cycles respiratoires sont d'abord déterminés en identifiant les points de pente négative minimale correspondant à la fin de l'expiration. Les segments A-B, E-F et G-H sont ensuite identifiés. Le segment A-B est constitué de points sur la même pente partant du point de pente minimum. Le segment E-F correspond à des points de la même pente partant du point de la pente maximale. Le segment G-H est identifié comme la ligne allant de la fin de l'expiration au point où la valeur de la pente change au-dessus de 0,01. Une fois que les segments sont identifiés, les intersegments sont identifiés le long d'ensembles d'échantillons entre les segments.

Transformée en ondelettes : Ensuite, pour chaque type de segment, le nombre d'échantillons a été normalisé à une moyenne calculée sans tenir compte du nombre minimal ou maximal d'échantillons pour ce segment dans le signal. La transformation en ondelettes a ensuite été appliquée aux segments. De cette manière, le même nombre de coefficients d'ondelettes a été obtenu par type de segment. Après la procédure précédente, les valeurs moyennes des coefficients d'approximation et de détail du troisième niveau de décomposition - CA3, CD3, CD2 et CD1 - ont été sélectionnées comme caractéristiques, CA3 étant les coefficients d'approximation du troisième niveau de décomposition et CD3, CD2 et CD1. détailler les coefficients de décomposition des niveaux 3, 2 et 1. L'expérience a également été menée à l'aide de la transformée en ondelettes de Haar. Le nombre de coefficients d'ondelettes a été considérablement réduit lorsque la décomposition en ondelettes a été appliquée (restreinte) aux segments d'intérêt. Pour 6803 échantillons de capnogramme, par exemple, les coefficients détaillés du premier niveau de décomposition ont été réduits entre 3402 à 2110, ce qui équivaut à une réduction de 40%. Le pourcentage de réduction était similaire pour les coefficients restants.

$$\begin{aligned}
X_W(a, b) &= a^{-\frac{1}{2}} \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) \varphi\left(\frac{t-b}{a}\right) dt \\
X_W(a, b) &= a^{-\frac{1}{2}} \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) \varphi\left(\frac{t-b}{a}\right) dt \\
X_W(a, b) &= a_0^{-\frac{m}{2}} \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) \varphi(a_0^{-m}t - nb_0) dt \\
X_W(a, b) &= a_0^{-\frac{m}{2}} \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) \varphi(a_0^{-m}t - nb_0) dt
\end{aligned} \tag{4}$$

$$\tag{5}$$

Methode de Classification : La méthode utilisée pour sélectionner les caractéristiques permettant la bonne classification des patients était un classifieur à vecteurs de support ou “Support Vector Machines” (SVMs) en anglais. Seize capnogrammes d’asthme de degré 0 et 7 d’asthme de degré 1 sont utilisés dans des expériences. Les coefficients d’ondelettes de Haar, c’est-à-dire CA3, CD3, CD2 et CD1, constituent le vecteur d’entrée du classificateur. La sortie est le degré de sévérité de l’asthme, qui a 2 classes, c’est-à-dire 0 correspondant à aucune crise et 1 correspondant à une oppression thoracique. Le nombre de coefficients d’ondelettes par segment varie selon les signaux de l’ensemble de données. Pour construire le vecteur d’entrée, les premiers coefficients m_0 d’ondelettes par segment sont sélectionnés, où m_0 est le nombre minimal de coefficients d’ondelette par segment parmi les signaux des deux classes. Dans la procédure de vérification, les données d’apprentissage sont d’abord sélectionnées pour 90% de l’ensemble de données. L’entraînement du classifieur SVM avec comme fonction de base un noyau gaussienne ($\sigma = 1$) est réalisé, puis l’ensemble du jeu de données est testé. Enfin, les mesures de sensibilité (Se), de spécificité (Sp), du taux de réponses correctes (CR) et du taux d’erreur (ER) sont calculées à l’aide des équations. La procédure est répétée 10 fois et la moyenne des mesures d’évaluation des performances est calculée : où TP - Vrai Positif - correspond au degré 1 des cas d’asthme correctement classé comme tel, FN - Faux négatif - correspond au degré 1 des cas d’asthme mal classés au degré 0, TN - Vrai négatif - est le degré 0 des cas d’asthme correctement classé comme tel, un FP - Faux positif - est le degré 0 des cas d’asthme incorrectement classé comme degré 1. La classification est appliquée pour différents vecteurs/groupes/ensembles de caractéristiques - séparément pour les coefficients d’ondelettes de chaque segment d’intérêt, combinant deux segments, combinant trois segments d’intérêt et utilisant les coefficients résultant de l’application de la transformation d’ondelettes du signal sans segmentation (ondelette de Haar).

4.4.7 Feature extraction of capnogram for asthmatic patient [56]

Kean et al. ont étudié les courbes de capnographie de patients asthmatiques et non asthmatique présentant une détresse respiratoire consultant au service des urgences du Penang Hospital, pour tenter de les différencier. L’enregistrement des courbes a été réalisé à l’aide d’une canule naso-buccale par monitoring continu. Le matériel utilisé pour ces enregistrements étaient un capnographe *Nihon Kohden Bedside Monitor BSM-2301K* permettant une extraction numérique des données à partir d’un PC. Au total 34 patients ont pu être analysés et enregistrés, dont 18 étaient des patients non-asthmatiques et 16 étaient asthmatiques. Un

prétraitement a été effectué par lissage de la courbe pour réduire le bruit à l'aide de la fonction “*Curve Fitting Tool*” du logiciel MATLAB. L'analyse a été réalisée respiration par respiration ou encore capnogramme par capnogramme. Les paramètres analysés étaient à la fois des paramètres proposés par des études précédentes et de nouveaux paramètres proposés. Les paramètres déjà connus étaient ceux proposés par You B. et al [51] : S1, S2, S3, SR, A1, A2 et AR (comme décrits plus haut). Ils ont été recueillis et calculés exactement de la même manière que décrits dans l'étude de You B. et al.

Un autre paramètre nouvellement introduit utilisé dans l'étude est les paramètres de Hjorth [14][57]. Dans les paramètres Hjorth, il y a 3 paramètres impliqués, qui sont l'activité, la mobilité et la complexité. La figure 5 montre le calcul des paramètres pour un signal typique.

- * L'Activité est l'écart type quadratique de l'amplitude de la forme d'onde.
- * La Mobilité est le calcul de l'écart-type de la pente par rapport à l'écart-type de
- * La Complexité, donnant une mesure de détails excessifs en référence à la forme de co

Les paramètres Hjorth ont été extraits du capnogramme sur deux parties du capnogramme. Tout d'abord, ils ont été extraits sur tout le cycle du capnogramme, nommé HP1. Deuxièmement, les paramètres de Hjorth ont été extraits sur une partie du capnogramme allant du T1 (ou le CO2 est égal à la moitié de la valeur de l'EtCO2) jusqu'au temps correspondant à l'EtCO2, nommé HP2.

4.4.8 Investigation of capnogram signal characteristics using statistical methods [58]

Les modifications du capnogramme de différentes maladies ont amené les chercheurs à analyser ce signal pour différencier les maladies des voies aériennes, tout particulièrement pour distinguer les asthmatiques et des non asthmatiques [6-9]. Cependant, de nombreuses études antérieures réalisées manuellement se sont basées sur l'hypothèse que le capnogramme est un signal stationnaire. Ces analyses basées sur cette hypothèse sont limitées à l'utilisation de certaines méthodes classiques dans le domaine temporel, qui supposent que le contenu du signal est constant dans des intervalles de temps différents. Cependant, la plupart des signaux physiologiques sont considérés comme étant non stationnaires, ce qui signifie que la distribution de probabilité conjointe de ces signaux change lorsqu'ils sont décalés dans le temps. En conséquence, des paramètres tels que la moyenne et la variance changent avec le temps ou la position. Ainsi, les informations variables dans le temps sont utiles. Jusqu'à présent, aucune tentative n'avait été faite pour analyser les propriétés du capnogramme. Par conséquent, une enquête sur les caractéristiques du signal semblait nécessaire pour comprendre la nature des signaux de capnogramme et de les utiliser pour distinguer avec précision différents types de maladies des voies respiratoires. Dans cette étude, Kazemi et al. nous présentent une méthode statistique pour étudier les propriétés du signal capnogramme. Dans cette méthode, la distribution de probabilité de premier ordre et toutes les fonctions de probabilité conjointe sont calculées pour trouver leur dépendance à l'égard du temps. Les 3 phases de l'étude qui consistent en l'acquisition des données, le prétraitement et l'analyse des propriétés des signaux de capnogramme sont présentés dans la partie méthode. Dans cette étude Kazemi et al. ont enregistré sur 51 patients consultants pour dyspnée aux urgences des courbes de capnographies. Trente et un patients avaient un diagnostic d'asthme et 20 présentaient

une pathologie autres. Ces enregistrement étaient réalisée par voie nazale ou buccale à l'aide d'un capnographe *CapnostreamTM20 Model CS08798*. Acquisition des données Pour chaque patients la durée d'enregistrement étaient d'environ 5 minutes avec une fréquence d'échantillonnage de 200Hz. L'analyse a été effectuée sur les 5 cycles respiratoire en continue présentant le moins d'artéfact soit environ une durée de 20 secondes. Prétraitement Après cette première étape de sélection des données, un prétraitement des données a été effectué pour éliminer le bruit inutile. Une méthode de filtrage par moyenne mobile a été utilisée pour lisser la courbe en raison de sa simplicité et de son efficacité, en particulier pour éliminer les bruits de haute fréquence dans les signaux. Cette méthode lisse les données en remplaçant chaque point de données par la moyenne des points de données voisins définis dans une plage spécifique. Ce processus équivaut à un filtrage passe-bas. Une grande plage augmente le lissage mais avec une diminution de la résolution. Inversement une petite plage diminue l'effet de lissage mis préserve la résolution. La valeur optimal de la fenetre de filtrage dépend de l'ensembles des données et nécessité évaluation. Ici une fenetre de filtrage de 13 a été retenu car elle correspodait au meilleur compromis entre lissage et résolution. De plus ce choix a été justifié par le calcul des coefficient de corrélation entre courbe native et courbe filtré avec un coefficient égal ou supérieur à 0.99.

Analyse de propriétés des signaux de capnographie Un processus aléatoire stationnaire est caractérisé par une condition d'équilibre dans laquelle les propriétés statistiques sont invariantes dans le temps [15]. Cela signifie que la distribution de probabilité du premier ordre est indépendante du temps. De même, toutes les fonctions de probabilité conjointe sont également invariantes par rapport à un décalage d'origine temporelle ; c'est-à-dire que les distributions de probabilité conjointes du second ordre ne dépendent que de la différence de temps (m-n). Un processus aléatoire stationnaire est un processus dans lequel les statistiques dérivées des observations sur les membres de l'ensemble à deux instants distincts sont les mêmes. Par conséquent, un processus stationnaire pourrait être dans l'une de ces catégories [17] : * processus aléatoire stationnaire de premier ordre ; que les statistiques de premier ordre, moyenne (m_x) et variance (σ_x^2), sont invariantes dans le temps. * processus aléatoire stationnaire de second ordre ; que la statistique du second ordre, l'autocorrélation (φ_{xx}), dépend tout au plus des différences de temps (m-n) et non des deux valeurs m et n. * processus aléatoire stationnaire au sens large ; que la moyenne des statistiques du premier ordre et l'autocorrélation des statistiques du second ordre sont invariantes dans le temps. Par conséquent, un processus considéré comme étant stationnaire de second ordre est également stationnaire au sens large. * processus aléatoire strictement stationnaire ; que tous les moments et moments articulaires possibles sont invariants dans le temps. Donc, si un processus aléatoire est strictement stationnaire, il doit être stationnaire pour toutes les minuscules.

Pour l'application de cette méthode, les signaux de capnogramme ont été séparés en segments égaux pour calculer leur moyenne et leur variance. C'est la première étape pour analyser les propriétés des signaux de capnogramme. Selon la fréquence respiratoire de chaque patient, chaque échantillon a été divisé en 5 segments égaux, en s'efforçant que chaque segment contienne un cycle respiratoire complet. Ensuite, la moyenne et la variance de chaque cycle ont été calculées. Les Fig.9 et Fig.10 montrent respectivement les CNP2 et CAP7 avec leurs segments séparés. Comme le montrent les Fig.9 et Fig.10, chaque échantillon est séparé en 5 cycles complets de respiration qui constituent la première étape pour étudier les caractéristiques du signal de capnogramme. La fonction d'autocorrélation normalisée de

chaque échantillon a également été calculée.

Résultats

4.4.9 Frequency analysis of capnogram signals to differentiate asthmatic and non-asthmatic conditions using radial basis function neural networks [59]

Analyse Fréquentielle par Transformée de Fourier Discrète ou *Discrete Fourier Transform (DFT)* en anglais. La transformée de Fourier discrète (DFT) d'une séquence de N points $x(n)$ est définie sous la forme suivante :

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

$$X(k) = - \sum_{n=0}^{N-1} x(n)e^{-j2\pi nk/N} \quad (6)$$

Modèle Autogressif ou *Autoregressive models (AR)* en anglais. Le modèle AR d'une série chronologique ou temporelle est représenté sous la forme suivante :

$$x(n) = - \sum_{m=1}^P a(m)x(n-m) + e(n)$$

$$x(n) = - \sum_{m=1}^P a(m)x(n-m) + e(n) \quad (7)$$

où $x(n)$ est la série temporelle, $a(m)$ sont des paramètres de l'AR, P est l'ordre du modèle et $e(n)$ est l'erreur de prédiction.

4.4.10 New Prognostic Index to Detect the Severity of Asthma Automatically Using Signal Processing Techniques of Capnogram [60]

Kazemi et al. (38) (39) ont recueilli des enregistrements de capnographie sur canule nasale pour 73 patients asthmatiques et 23 non asthmatiques provenant du service des urgences. Les enregistrements comprenaient une durée de 5 minutes chacune avec une fréquence d'échantillonnage de 200Hz. Dans un second temps une sélection de 5 cycles respiratoires consécutifs sans artéfact correspondant à environ 20 secondes a été réalisé pour chaque patient. Une variabilité inter-respiration significative était statistiquement retrouvée sur la moyenne et la variance conduisant l'auteur à caractériser le signal de capnographie comme non stationnaire. À partir du capnogramme, les caractéristiques ont été extraites en utilisant différentes façons de représenter des signaux non-stationnaires : dans le domaine temporel, avec un codage prévisionnel linéaire (LPC) et dans le domaine fréquentiel, avec un modèle autorégressif associé à une transformée rapide de Fourier pour représenter la densité spectrale de puissance (PSD). La capnographie étant un signal biomédical lié à la respiration et donc de la catégorie des signaux basse fréquence, les auteurs ont choisi une fenêtre de Blackman de longueur $M = 256$ associée à la transformée rapide de Fourier (FFT). Ce choix n'a pas affecté la résolution temporelle du signal. À partir des caractéristiques extraites, cinq caractéristiques (toutes avec des AUC individuels $> 0,7$) ont été sélectionnées pour la classification, y compris

2 coefficients LPC, et, à partir du PSD, la première composante de fréquence ainsi que l'amplitude et nombre total de composants de la bande de fréquence ont été sélectionnés. En utilisant les cinq caractéristiques des capnogrammes de patient asthmatiques et non asthmatiques, la classification par une ANN avec comme sortie unique la gravité de l'asthme, a montré que la détection rapportée et le taux d'erreur étaient respectivement de 90,15 et 9,85%. Dans cette études les auteurs ont rapporté une différence significative du nombre de composante spectrale et de leur amplitude de la FFT entre les patients asthmatiques et non asthmatiques. Le profil spectral des patients asthmatiques présentait deux pics principaux contre un seul pour les patients non asthmatiques. La fréquence de ces pics principaux ainsi que leur bande passante étaient différentes entre ces deux populations. Le premier des pics principaux avait une fréquence associée à une bande passante pour les patients asthmatiques respectivement de 0.078 Hz et 0.23 Hz contre 0.04 Hz et 0.08 Hz respectivement pour les non asthmatiques. L'ensemble des paramètres (magnitude, fréquence et bande passante) du premier des pics principaux présentaient des performances diagnostic importante avec une Aire sous la courbe de la courbe ROC (AUC) supérieur à 0.8. De la même façon l'analyse en PSD met en évidence des différences similaires avec deux pics de composante spectrale pour les patients asthmatique contre un pic pour les patients non asthmatique. La performance diagnostic la plus intéressante était représenté par la fréquence du premier pic en PSD avec respectivement une sensibilité, spécificité et un AUC de respectivement 98%, 95% et 0.996 ($p < 0.0001$). L'étude des composantes spectrales par transformé de Fourier du signal de capnographie n'a quasiment pas été étudié. Cette étude de Kazemi et al. montre des résultats prometteurs avec des performances diagnostics intéressantes pour dépister les patients asthmatiques et fait référence en la matière. Le DEP nécessite une expiration forcée avec participation du patient dans un contexte d'anxiété et de stress. Cette manoeuvre entraine parfois un spasme sévère ou une toux importante entraînant une appréhension à la réalisation de ce test expliquant un biais dans le recueils des cette données aux urgences. En l'absence d'autre technique fiable et bien qu'imparfaite car sujet à de nombreux biais, le DEP reste la référence et la plus largement utilisée pour l'évaluation des patients asthmatiques en crises aiguës aux urgences.

Codage Prédicatif Linéaire ou *Linear Predictive Coding (LPC)* en anglais. Pour une échantillon de signal $x(n)$:

$$x(n) = \sum_{k=1}^p \alpha_k x(n-k)$$

$$x(n) = \sum_{k=1}^p \alpha_k x(n-k) \quad (8)$$

où α_k et p sont respectivement les coefficients et l'ordre du LPC, et $e(n)$ est l'erreur de prédiction. Dans cette étude une analyse de la meilleur valeur de p (d'ordre) a été réalisé montrant que l'ordre 8 montre la meilleur corrélation entre signal original et signal estimé. Cela s'explique par le fait que la fréquence respiratoire est comprise entre 12 et 50 cycles par minutes correspondant à une fréquence basse. Les coefficients α_k pour $k = 1$ et $k = 4$ montre les meilleurs sensibilité/spécificité ainsi qu'AUC avec respectivement 93.5/94.7 (0.70) et 96.8/95.6 (0.72). Ces deux coefficients montrent la meilleur distinction entre les deux groupes.

Modèle Autogressif ou *Autoregressive models (AR)* en anglais. Le modèle AR d'une série chronologique ou temporelle est représenté sous la forme suivante :

$$x(n) = - \sum_{m=1}^P a(m)x(n-m) + e(n)$$

$$x(n) = - \sum_{m=1}^P a(m)x(n-m) + e(n) \quad (9)$$

où $x(n)$ est la série temporelle, $a(m)$ sont des paramètres de l'AR, P est l'ordre du modèle et $e(n)$ est l'erreur de prédiction.

Reseau de Neurone Artificiel Sur la base des résultats obtenus, le vecteur de caractéristiques d'entrée pour le RNA est constitué de six éléments. Il s'agit des valeurs α_1 et α_4 de l'analyse LPC, du nombre de composantes fréquentielles, de l'amplitude de la première composante et de la fréquence des première et deuxième composantes de l'estimation de la densité PSD par la méthode de modélisation AR de Burg. L'objectif du RNA était de classer les patients en fonction du degré de sévérité de leur asthme de 0 à 10. Zéro pour les patients ne présentant pas d'asthme jusqu'à 10 représentant les crises d'asthme sévère.

4.4.11 Automated Quantitative Analysis of Capnogram Shape for COPD–Normal and COPD–CHF Classification [61]

Cette article a été écrit par le *Mieloszyk R. et al.* du *Massachusetts Institute of Technology Cambridge USA* et publié en 2014. L'objectif principal de ce travail était de distinguer en les classifiant de façon automatique à l'aide de la courbe de capnographie, les patients indemnes de pathologies pulmonaires, les patients présentant une exacerbation de BPCO et les patients en insuffisance cardiaque aiguë. L'objectif principal était de distinguer les patients en exacerbation de BPCO par rapport au patient en insuffisance cardiaque aiguë.

La section III traite du prétraitement du capnogramme et de la conception du classificateur (algorithme d'apprentissage) à l'aide de l'ensemble d'apprentissage.

Les données ont été recueillies prospectivement sur des échantillon de patients provenant de trois centres d'inclusion et sur une période de sept ans. Les patients sains indemne de toutes pathologie pulmonaire ont été inclus sur deux sites. Le recrutement des patients présentant une insuffisance cardiaque aiguë ou une décompensation de BPCO ont été réalisées sur le troisièmes site dans le service des urgences chez des patients présentant une détresse respiratoire aiguë.

Les enregistrements des patients des urgences étaient réalisés en position assise à l'aide d'une canule nasale à un capnographe portable (*Capnostream 20, Oridion Medical, Needham, MA, USA*). Le capnographe recueille un échantillon continu à un débit de 50 mL / min et enregistre le PeCO_2 instantané toutes les 50 ms. Pour ces patients les enregistrements étaient effectués sur une durée 10 à 30 min. Concernant les sujets normaux, après avoir obtenu leur consentement éclairé, l'enregistrement s'est fait dans les même conditions en position assis avec une canule nasale avec le même type de matériel (Capnostream 20). Les durées d'enregistrement étaient de 3 min ou 15 min en fonction des sites pour les sujets normaux. L'analyse a été réalisé après partitionnement des données en deux groupes. Un premier groupe de données permettant de développer et d'entraîner l'algorithme de classification. Le second groupe correspond à groupe test permettant d'évaluer et de valider le modèle à l'aide de test (d'analyse) de performance en comparant les résultats de classification à

l'aide de l'algorithme de classification avec les résultats établis par les cliniciens. Au total 143 patients ont été inclus. Quatre patients ont été exclus car ils présentaient un tableau mixte de décompensation cardiaque et d'exacerbation de BPCO. Le groupe d'entraînement présentait 84 patients distribué en : 20 patients normaux, 31 patients en ICA et 33 patients en exacerbation de BPCO. Le groupe test quand à lui comprenait 55 patients : 10 patients normaux, 22 patients en ICA et 23 patients en exacerbation de BPCO. Le prétraitement des capnogrammes comprenait : l'isolement des capnogrammes un par un en identifiant et marquant le début et la fin de chaque expiration ; un capnogramme type était produit en moyennant les profils expiratoire pour chaque patient et en éliminant les profils abérants correspondant une déviation exagérer par rapport au profil moyen ; et pour finir l'extraction des caractéristiques physiologiques sélectionnées de chaque expiration. Le début et la fin de chaque segment d'expiration pour chaque enregistrement ont été identifiés à l'aide d'un algorithme reconnaissant le début des pentes positive et négative. Un profil de capnogramme moyen a ensuite été construit en superposant les expirations en les centrants sur une valeur prédéterminée de 15 mmHg de $PeCO_2$ (condidérée comme une valeur précoce et reproductible pour chaque expiration), et en moyennant toutes les valeurs à chaque pas de temps (ou chaque instant). L'amplitude de variation par rapport au modèle a été déterminée en calculant, à chaque instant, l'écart-type des expirations superposées. Un exemple d'analyse et montré dans la *figure 3*.

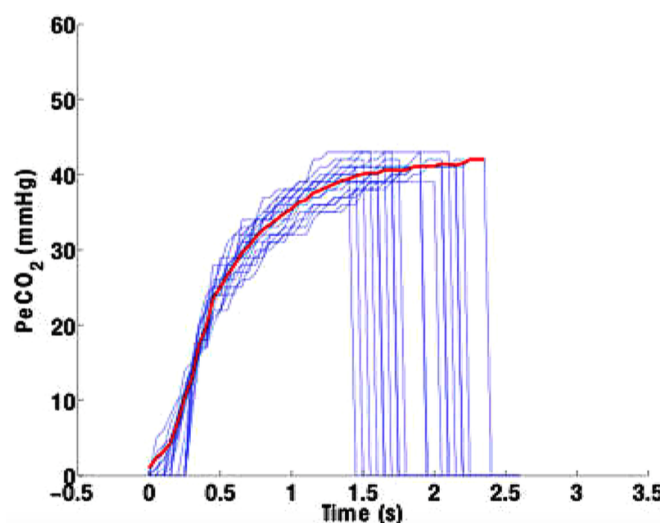


FIGURE 8 – Profil expiratoire d'un capnogramme de patient BPCO. Les exhalaisons de capnogrammes (en bleu) sont alignées à 15 mmHg de $PeCO_2$ puis moyennées verticalement pour construire le profil moyen du capnogramme (en rouge).

Les expirations atypiques ont été reconnues et exclues en utilisant le profil moyen comme référence de capnogramme. Le modèle de capnogramme comme exemple de respiration. Chaque expiration a été notée sur la base d'une mesure globale des déviations par rapport au profil moyen standard, en se référant à l'écart-type approprié (associé). Les expirations, dont l'écart global dépassaient un certain seuil, étaient exclues de l'analyse et de la classification. Après le prétraitement automatisé de chaque enregistrement pour éliminer les exhalaisons des valeurs aberrantes, les 80 premières expirations valides de chaque enregistrement ont été utilisées

pour l'analyse.

Les quatre caractéristiques physiologiques utilisées pour la conception de l'électeur ont été sélectionnées à l'aide de l'analyse de validation croisée décrite plus loin et comprenaient les éléments suivants *figure 4* :

- durée de l'expiration ;
- PeCO_2 maximum ou PeCO_2 de fin d'expiration (ETCO₂) ;
- temps passé à ETCO₂ ;
- pente de fin d'expiration.

La durée d'expiration est la durée entre le début de l'expiration et la fin de celle-ci. PeCO_2 maximum est la valeur PeCO_2 à la fin de l'expiration. Le temps passé à ETCO₂ est la durée pendant laquelle PeCO_2 reste à sa valeur maximale. La pente d'expiration finale a été calculée comme la pente d'une droite correspondant aux cinq dernières valeurs de PeCO_2 de l'exhalation.

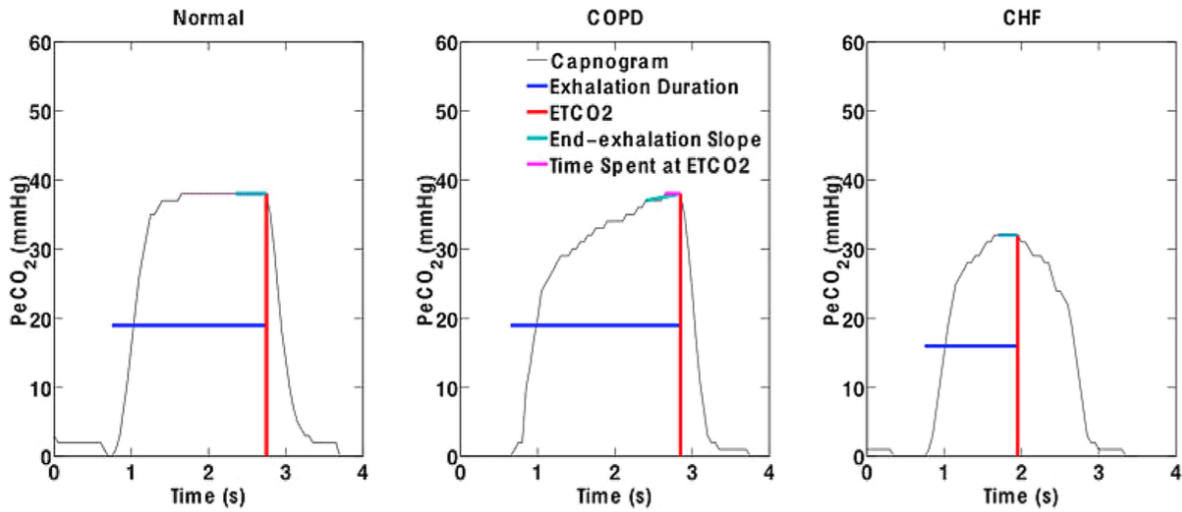


FIGURE 9 – Quatre caractéristiques extraites du capnogramme et utilisées pour la classification. Celles-ci comprennent : la durée de l'expiration, le CO_2 en fin d'expiration (ETCO₂), la pente de l'expiration finale et le temps passé à l'ETCO₂.

L'entraînement et le vote de chaque électeur se déroulent dans l'espace à quatre dimensions défini par les caractéristiques. Deux approches pour la constitution et le vote de chaque électeur ont été suivies. Dans une première approche, respiration par respiration, les caractéristiques de chaque expiration dans l'ensemble des respirations constituent un point de l'espace \mathbb{R}^4 des caractéristiques, de sorte qu'il y a autant de points que d'expiration. Dans la seconde approche par moyenne des caractéristiques, les valeurs de ces caractéristiques respectives sont moyennées sur l'ensemble des expirations pour un enregistrement donné permet de définir un point unique dans l'espace \mathbb{R}^4 des caractéristiques.

Dans cette article les auteurs fond par des besoins informatiques, du coût qu'on nécessite les calculs de ces analyses. Les calculs pour le prétraitement, l'extraction de caractéristiques, la validation croisée et la construction ROC sur l'ensemble de l'ensemble ont duré moins de 2,7 minutes sur un ordinateur portable MacBook Pro 2012 (Apple, Cupertino, Californie)

avec 4 Go de RAM et un processeur Intel Core i7 de 2,2 GHz. processeur exécutant MATLAB 2013a (MathWorks, Natick, Massachusetts).

Un seuil de 60%, correspondant à une sensibilité et à une spécificité d'environ 0,78, a été choisi pour la classification entre ICA et BPCO. Ce seuil correspond au seuil minimal de votant en faveur d'une ICA pour le classer comme tel par rapport à une exacerbation de BPCO. De la même manière un seuil de 50% de votant en faveur d'une exacerbation de BPCO pour le classer comme tel par rapport à des patients normaux indemnes de pathologie pulmonaire. Ce seuil correspond à une sensibilité et une spécificité d'environ 0.88.

L'exécution des classificateurs en utilisant l'approche respiration par respiration avec 80 expirations retrouve des performance diagnostique pour la classification des patients ICA et BPCO avec une AUC de 0,89 (IC à 95% : 0,72-0,96). La courbe ROC pour la classification entre patient BPCO et normaux retrouvait une AUC de 0,98 (IC à 95% : 0,82-1,0). L'approche respiration par respiration présentait de meilleurs performance diagnostique avec une AUC supérieure sur l'ensembles de test diagnostique aussi bien pour les ICA/BPCO que pour les BPCO/Normaux, par rapport à l'approche moyennant les caractéristiques.

4.4.12 Model-Based Estimation of Pulmonary Compliance and Resistance Parameters from Time-Based Capnography [11]

Cette article a été écrit par le *Abid A. et al.* du *Massachusetts Institute of Technology Cambridge USA* et publié en 2015. Elle porte sur l'analyse de la courbe de capnographie par un modèle mathématique de type mécanistique. Pour réaliser cette analyse 15 patients asthmatiques ont été inclus avec un âge médian de 48 ans en majorité des femmes (73%). L'enregistrement des courbes de capnographie associé à la mesure du VEMS (Volume Expiratoire Maximal Seconde) a été fait avant, pendant et après un test à la Metacholine. La réponse à la Métacholine était considérée comme positive pour une diminution de plus de 20% du VEMS. Des Bêta2-mimétiques étaient administrées comme bronchodilatateur après le test à la Metacholine pour permettre un retour à la normale. Les mesures de capnographie de longueur variable (entre 2 et 5 minutes) ont été enregistrés en utilisant un capnographe portable (*Capnostream 20, Covidien, Mansfield, Massachusetts*) à l'aide d'une canule nasale avec une fréquence de mesure à 20 Hz. L'analyse de capnographie a été réalisée après un post-traitement, capnogramme par capnogramme, en éliminant les segments de la phase inspiratoire et en gardant uniquement les segments de la phase d'expiration. L'analyse a consisté en un ajustement de la courbe, des segments expiratoires mesurés, à un modèle mathématique de type mécanistique (*fitting*). Ce modèle est basé sur l'hypothèse de deux sous-systèmes interconnectés. Le premier est le sous-système de flux d'air, qui régit le débit d'air total, mobilisé par les différences de pression dans différents compartiments pulmonaires. Le second est le sous-système de mélange des gaz, qui s'appuie sur le sous-système de flux d'air, et régit l'évolution du taux de CO₂ lors du mélange des zones riches en CO₂ des poumons avec l'air pauvre en CO₂ correspondant à l'espace mort. Concernant le sous-système de flux d'air : Un modèle simple est utilisé, celui d'un compartiment alvéolaire unique, qui modélise la région des poumons qui s'étend (en grande partie l'espace alvéolaire) comme une paire de compartiments coulissants, comme le montre la figure 1. Ces compartiments sont reliés les uns aux autres avec un ressort de constante de C_l , représentant la compliance du tissu alvéolaire, et reliés à l'atmosphère par un tuyau de résistance R_l , représentant les résistances

des voies aériennes supérieures. Concernant le sous système de mélange : Lors de l'inspiration, l'espace mort, qui est la région du poumons ne participant pas aux échanges gazeux, est rincée avec de l'air atmosphérique contenant une fraction de CO2 négligeable. L'air dans la région alvéolaire, cependant, a des quantités substantielles de CO2 (à pression partielle p_A) en raison des échanges gazeux avec les capillaires pulmonaires. Lors de l'expiration, l'air riche en CO2 des alvéoles se mélange à l'air pauvre en CO2 de l'espace mort. Nous modélisons ce processus comme un mélange instantané d'air : une quantité infinitésimale d'air pénètre dans l'espace mort et se mélange instantanément pour créer un mélange homogène d'air dans l'espace mort, de concentration $p(t)$ au temps t . Une quantité infinitésimale de ceci est expulsée par la bouche et le nez pour maintenir le volume de l'espace mort, V_D , fixé. Ce modèle est basé sur le principe qu'un mélange important se produit dans l'espace mort par la turbulence et la ramification des voies aériennes dans les voies respiratoires supérieures. En se basant sur ces hypothèses et en considérant $p_D(t)$ au temps zéro, égale à zéro soit $p_D(0) = 0$, les auteurs retrouvent une équation du modèle mécanistique du type :

$$p_D(t) = p_A - p_A e^{\alpha} e^{\alpha e^{-\frac{t}{\tau}}} \quad (**)$$

$$p_D(t) = p_A - p_A e^{\alpha} e^{\alpha e^{-\frac{t}{\tau}}} \quad (10)$$

avec $\alpha = \frac{-C_l \Delta P}{V_D}$ et $\tau = R_l C_l$.

- C_l : la compliance pulmonaire
- R_l : la résistance des voies aériennes
- ΔP : gradient de pression moteur en expiration
- p_A : pression partielle de CO2 alvéolaire
- V_D : volume de l'espace mort anatomique

Tableau 1 : Paramètres

paramètres	description
C_l	la compliance pulmonaire
R_l	la résistance des voies aériennes
ΔP	gradient de pression moteur en expiration
p_A	pression partielle de CO2 alvéolaire
V_D	volume de l'espace mort anatomique

Les expirations inférieures à 1,25 seconde ont été exclues. Les 2 200 expirations résultantes étaient chacune ajustées à la forme de l'équation en choisissant des valeurs pour α et τ (alternativement, R_l et C_l pour une fraction fixe $\frac{\Delta P}{V_D}$) qui minimisent l'erreur quadratique moyenne entre le CO2 calculé et le profil du CO2 mesuré. La valeur de p_A a été fixée par les auteurs à 40 mmHg en considérant l'hypothèse que cette valeur ne variait pas pendant la provocation à la méthacholine. Un premier résultat global non apparié montre des valeurs Pour une majorité de patient, après le test à la méthacholine, une tendance semble se dégager avec une augmentation du paramètre τ ou une diminution du paramètre α , voir les deux. Ces résultats s'expliquent par le fait que la métacholine agissant comme un bronchoconstricteur augmente les résistances pulmonaires R_l et ainsi la valeur τ . Des

études suggèrent également que l'obstruction des voies aériennes augmente l'espace mort physiologique et ainsi une diminution du paramètre α . Bien qu'une correspondance entre les paramètres estimés par capnographie et le VEMS ne soit pas retrouvé chez tous les sujets, la plupart des sujets affichent une tendance avec une augmentation de τ et une diminution de α lors de l'administration de la méthacholine. Ce modèle mécanique simple mono-alvéolaire de poumon semble suffisamment complexe pour extraire des paramètres permettant de décrire et de discriminer différents états du poumon. Ce modèle reste assez simple pour estimer les paramètres de résistance et de compliance pulmonaire, ainsi que les relations existant entre ces deux propriétés physiologiques. Dans ce travail aucune donnée n'est communiquée sur les résidus et l'erreur standard entre les données mesurées et les estimations du modèle. Les auteurs notent également le fait de ne pas avoir pris en compte les variabilités de concentration du CO₂ alvéolaire, l'hétérogénéité de concentration entre les alvéoles et le bruit dû au capteur.

4.4.13 Model-Based Estimation of Respiratory Parameters from Capnography, with Application to Diagnosing Obstructive Lung Disease [12]

Cet nouveau article de *Abid A. et al.* s'inscrit dans les suites du précédent publié en 2015 [11] se basant sur un modèle mathématique de type mécanistique pour analyser la courbe. Ce travail comporte deux phases d'analyse. La première phase a pour objectif d'estimer les paramètres respiratoires τ et α , décrivant la courbe de capnographie résultant de l'équation se basant sur le modèle mécanistique. La seconde phase évalue le modèle sur les différentes phases d'un test à la méthacholine chez des patients asthmatiques.

Les enregistrements de capnographie ont été réalisés en service d'EFR en position assise portant à l'aide d'une canule nasale reliée à un capnographe portable (*Capnostream 20, Covidien, Mansfield, Massachusetts*). La durée des enregistrements était de longueur variable entre 2 et 20 minutes avec une fréquence d'échantillonnage de 20Hz avec une résolution d'amplitude de 1mmHg. Ce protocole a été suivi pour l'ensemble des enregistrements concernant les deux phases de l'étude.

Les données des enregistrements ont été importées et analysées à l'aide du logiciel *MATLAB* permettant l'extraction de chaque expiration de façon individuelle après prétraitement. Les étapes de prétraitement ont été effectuées pour atténuer les effets du bruit et des artefacts, tels que les respirations partielles et la toux. Ce prétraitement comportait une phase de reconnaissance du début et de la fin de l'expiration, associé à un processus de sélection permettant d'exclure les expirations atypiques. Le début de l'expiration était considérée (reconnue/détectée) lorsque l'association d'un taux de CO₂ égale ou inférieur à 1 mmHg immédiatement suivi d'un taux de 2 mmHg ou plus pour la seconde mesure. La fin d'une expiration était indiquée par une chute de 1 mmHg ou plus de pression partielle de CO₂ mesurée entre deux mesures consécutives. Les expirations de moins de 1,25 seconde ou de plus de 4 secondes ont été exclues pour minimiser les erreurs résultant des formes atypiques. Les expirations ayant donné de mauvais ajustements, définis comme des cas où la somme des carrés des résidus dépassait 4,8 mmHg² (correspondant au 75e percentile des exhalations normales), ont été également rejetées. Pour finir ce processus de sélection, un petit nombre d'expiration ayant donné des valeurs atypiques particulièrement élevées (supérieures à 9) après un bon ajustement ont-elles aussi été exclues. Ce processus de sélection correspond à un processus de validation des capnogrammes permettant secondairement de

leur inclusion pour l'analyse. La valeur de p_A de l'équation (x) a été défini pour chaque patient comme la valeur la plus élevée des p_{eCO_2} mesurée sur l'ensemble de l'enregistrement pour chaque individu. Ce paramètre a été fixé par les auteurs de cette manière car les données expérimentales n'ont pas permis d'estimer simultanément les trois paramètres de l'équation (x). La p_A est la pression partielle en CO_2 au niveau alvéolaire. La p_{eCO_2} correspondant à la pression partielle en CO_2 expiré n'est pas strictement égale à la p_A . Elle est fréquemment inférieure et ne s'en rapproche que lorsque le volume courant est plus important que le volume de l'espace mort [ref. 19]. Ces éléments expliquent le choix des auteurs étayé par des études antérieures suggérant que l' P_{tCO_2} peut être utilisé comme une estimation acceptable de la p_A pour le calcul de certains paramètres respiratoires [ref. 19]. Après avoir fixé la valeur de p_A pour chaque patient, un ajustement entre les valeurs expérimentales enregistrées et l'équation (l'expression analytique) (x) de la courbe individuellement pour chaque segment d'expiration. Cette ajustement a été réalisée en utilisant un ajustement non linéaire basée sur la méthode des moindres carrés, `lsqcurvefit` de MATLAB. En recherchant les valeur de τ et de α permettant de minimisé l'erreur quadratique entre l'expression analytique et les valeurs mesurées du capnogramme. Les valeurs des paramètres τ et de α ont été limité entre 0.01 et 50 (τ est en secondes et α sans unité) pour ne pas dépasser des seuils physiologiques acceptables.

Première partie : L'objectif de cette première partie de l'étude était de déterminer (d'évaluer) la possibilité de distinguer de manière fiable, à l'aide des paramètres τ et de α , les sujets normaux des patients atteints d'une BPCO. *ou* L'objectif de cette première partie de l'étude était de déterminer si les différences des paramètres τ et de α entre les deux populations permettaient de distinguer de manière fiable les sujets normaux des patient atteints d'une BPCO. La population étudié était composée de 46 sujets dont 22 présentaient une BPCO et 24 considéré comme normaux. Après le prétraitement des données, 71% des expirations normales et 51% des expirations de patients BPCO ont été retenues, permettant l'extraction(l'estimation) des paramètres τ et de α pour chaque expirations valides. Les moyennes de τ et de α pour les deux populations de sujets normaux et BPCO ont été calculées. Ces dernières étaient en accord avec les valeurs retrouvées dans la littérature aussi bien pour les sujets normaux que BPCO. Aucune analyse statistiques sur la comparaisons des moyennes des deux paramètres entre les populations n'apparaient dans l'article. A ce stade, les auteurs considèrent que les différences retrouvées suggèrent qu'il est possible de concevoir un classifieur permettant de distinguer les deux populations. Un groupe d'apprentissage a été constitué en sélectionnant aléatoirement 5 sujets normaux et 5 patients BPCO permettant d'analyser 1346 expirations valides et d'en extraire les paramètres τ et de α . Compte tenu que la distribution des paramètres présentaient une distribution proche d'une loi log-normale, une analyse discriminante linéaire [ref. 24] a été réalisée dans le plan $\ln(\tau) - \ln(\alpha)$. Cette dernière a permis d'établir un classifieur linéaire représenté par une droite permettant de séparer les deux populations. La fonction `fitcdiscr` de MATLAB a été employée à cette effet (dans ce but). Le classifieur résultant a obtenu une précision de 89,5% sur les 1346 expirations de l'ensemble d'apprentissage. Par la suite le classifieur a été testé sur les 36 sujets restants, classant chaque expirations comme normale ou BPCO. Par la suite pour chaque sujet a été établi la proportions d'expirations classifiés comme normale et comme BPCO. Cette proportion comparer à un seuil a permis d'étiquetter (de ranger/ d'assigner/ de considérer/ de classer) les patients dans l'un des deux groupes. Une courbe ROC, pour estimer les performances du

classifieurs, a été établi en faisant varier la valeur du seuil. Les performances retrouvées étaient très bonne avec une aire sous la courbe (AUC) de 0.99 (IC95% 0.96-1.00) avec des taux de vrais positifs très élevés tout en maintenant des taux de faux positifs inférieur à 20%.

Seconde partie : L'objectif de la seconde partie de cette étude était d'appliquer le modèle à une maladie obstructive réversible. Pour cela, 22 patients présentant un asthme avec un test à la Métacholine positif ont été recrutés. Ce dernier était considéré comme positif lorsqu'il induisait un bronchospasme mesuré par une chute inférieure à 80% de la valeur de référence du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) en spirométrie. Dans ce test la métacholine, irritant pulmonaire, était administrée par inhalation à dose croissante. Tous les sujets ont été traités par de l'albuterol, un bronchodilatateur, à la fin du test à la métacholine pour mettre en évidence la réversibilité du bronchospasme. Un enregistrement a été réalisé durant chacun des trois stades de l'examen : avant et après l'administration de métacholine, puis après administration d'un bronchodilatateur. Dans cette partie la valeur de la p_A a été définie pour chaque patient comme la valeur maximale d'EtCO₂ mesurée au cours des trois stades. Ainsi, la valeur de la p_A variait d'un patient à l'autre mais pas chez un même patient. Les paramètres τ et α de chaque expiration, de chaque stade et de chaque patient ont été extraits comme vu précédemment. Les médianes de τ et de α ont été calculées, observées et comparées au cours des trois étapes. On observe que la valeur médiane de α après administration de métacholine est plus basse comparativement au stade avant métacholine ou après albutérol. A l'inverse, pour τ , la médiane augmente. Pour observer si ces tendances se généralisaient à tous les patients, les proportions des différences (des variations) entre deux médianes ($\Delta\tau/\tau_0$ et $\Delta\alpha/\alpha_0$) entre deux stades de l'examen à la métacholine (*avant/après métacholine* et *après métacholine/après albutérol*) ont été calculées. Ces variations entre les médianes, représentées par des vecteurs en 2D dans le plan $\tau - \alpha$, ont été agrégées sur l'ensemble des 22 patients et représentées sur la figure 11(7).

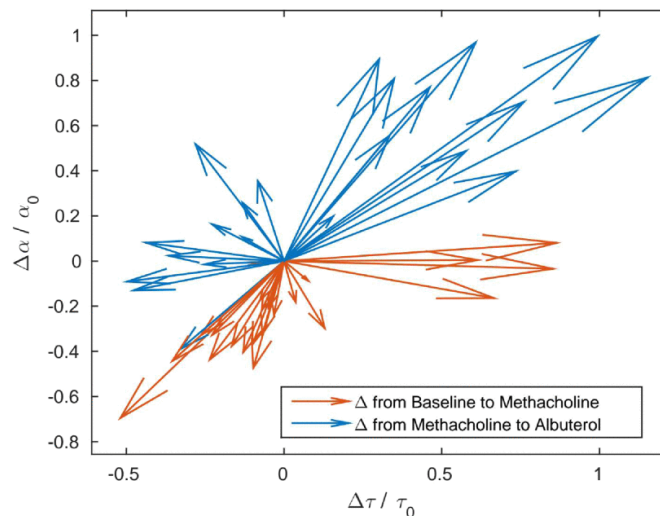


FIGURE 10 – Proportions des variation entre les stades des valeurs médianes des 22 patients représentés sous forme de vecteur.

Les changements de paramètres variaient d'un patient à l'autre, peut-être parce que les patients ont commencé à des niveaux de référence différents, ont répondu à la méthacholine à

des degrés divers et n'ont pas toujours répondu immédiatement. Cependant, de façon générale, on observe que les modifications après administration de méthacholine ont tendance à diminuer pour le paramètre α et à augmenter pour le paramètre τ , tandis que l'administration de bronchodilatateur a eu l'effet inverse. Comme attendu par les auteurs, la direction des changements de paramètres dus à la méthacholine était largement dans la direction opposée aux déplacements dus à l'albutérol. Ces directions de modifications vont dans le sens des données de la littérature avec une augmentation de résistance des poumons lorsque τ augmente correspondant à une diminution du calibre des voies aériennes, et une augmentation du rapport entre espace mort physiologique et volume courant entraînant une diminution de α .

4.4.13.1 Justification du modèle

Airflow Process : De nombreux modèles mécanistiques ont été proposés dans la littérature pour décrire le flux d'air expiratoire (sortant des poumons) en fonction de la pression motrice[13]. Un modèle a été utilisé. Il correspond à considérer le poumon comme un compartiment unique correspondant à une alvéole, de volume variable associé à un volume d'espace mort anatomique de volume constant. Le compartiment alvéolaire étant élastique emmagasinant de l'énergie potentiel lors de l'inspiration, est caractérisé par sa compliance C_l . Ce dernier est connecté au compartiment de l'espace mort anatomique qui correspond aux voies de conduction (bronches et trachées) et l'oropharynx. Il se caractérise par sa résistance à l'air R_l . L'expiration se fait de façon passive à l'état stable. Lors de l'inspiration, le compartiment alvéolaire est distendu entraînant une expansion de volume grâce au muscle respiratoire. Cela a pour effet d'emmagasiner de l'énergie potentiel qui sera restituée pour fournir la pression motrice lors de l'expiration. Il est à noter que la paroi thoracique comprenant les côtes et les muscles intercostaux ont une tendance à générer une force en faveur d'une distension thoracique (augmentation de volume). Inversement le tissu pulmonaire par ces propriétés élastiques a tendance à générer une force de rétraction en faveur d'un affaissement du poumon. Le système paroi thoracique - tissu pulmonaire trouve son équilibre à la Capacité Résiduelle Fonctionnelle *CRF*. La mise en série des deux compartiments forme un système décrivant le flux expiratoire qui est comparable à un circuit *_LRC-* électrique constitué d'une résistance, d'une inductance et d'un condensateur. Ici il n'y a pas d'inductance donc plutôt du type *RC*. L'équation différentielle de ce système, du flux d'air résultant $\dot{V}(t)$, s'écrit :

$$\begin{aligned}\frac{d\dot{V}(t)}{dt} &= -\frac{\dot{V}(t)}{R_l C_l} + \frac{\dot{P}(t)}{R_l} \\ \frac{d\dot{V}(t)}{dt} &= -\frac{\dot{V}(t)}{R_l C_l} + \frac{\dot{P}(t)}{R_l}\end{aligned}\tag{11}$$

Gas-mixing Process : Les voies de conduction ne présentent pas de CO_2 , seul le compartiment alvéolaire est générateur de CO_2 en quantité importante en raison des échanges gazeux avec les capillaires pulmonaires. Au cours de l'expiration, le gaz riche en CO_2 des alvéoles se mélange au gaz pauvre en CO_2 de l'espace mort. Nous supposons que ce mélange est instantané car il se produit un mélange important dans l'espace mort par turbulence et ramification des voies respiratoires [10, 13]. Les auteurs de l'article ont écrit une équation de transport de masse pour la pression partielle de CO_2 dans l'espace mort en considérant que l'espace mort initialement ne comporte pas de CO_2 comme dit précédemment. Le mélange du

CO2 provenant du compartiment alvéolaire p_A se fait instantanément dans le compartiment alvéolaire et augmente au fur à mesure du temps lors de l'expiration et de la vidange des alvéoles. L'équation différentielle de la pression partielle de CO2 dans l'espace mort en fonction du temps lors de l'expiration p_D est la suivante :

$$\begin{aligned}\frac{dp_D(t)}{dt} &= \frac{-p_D(t) + p_A}{V_D} \dot{V}(t) \\ \frac{dp_D(t)}{dt} &= \frac{-p_D(t) + p_A}{V_D} \dot{V}(t)\end{aligned}\tag{12}$$

Où p_A représente la pression partielle en CO2 du compartiment alvéolaire et qui est considéré comme constante par les auteurs avec un valeur prise à 40 mmHg.

Solution for a Step-Function Pressure Drive : Les équations différentielles (11) et (12) peuvent être résolues pour donner les la fonction de $P(t)$

$$p_D(t) = p_A(1 - e^{-\alpha} e^{\alpha e^{-\frac{t}{\tau}}})\tag{2}$$

$$p_D(t) = p_A(1 - e^{-\alpha} e^{\alpha e^{-\frac{t}{\tau}}})\tag{13}$$

Le paramètre $\tau = R_l C_l$ représente la constante de temps pulmonaire. Le parmètre α définit par $\alpha = \frac{C_l \Delta P}{V_d} = \frac{V_T}{V_D}$ où la quantité $C_l \Delta P = V_T$ représente le volume courant (en supposant une compliance pulmonaire linéaire), donc α est approximativement l'inverse de la fraction de l'espace mort pulmonaire

4.4.14 Bayesian Tracking of a Nonlinear Model of the Capnogram [47]

En 2006, Buijs et al. ont présenté une méthode Bayésienne pour l'identification de capnogramme volumétrique respiration après respiration (35). La méthode intègre un modèle d'échange de CO2 dans les poumons, en raison de la nature non-linéaire de la respiration humain. Ce modèle représente le flux respiratoire et intègre un compartiment de réinhalation, un compartiment espace mort des voies aériennes et un compartiment représentant les alvéoles. En utilisant ce modèle une prédiction pour la tension de CO2 alvéolaire non mesurée pourrait être faite. Basé sur des modèles de simulations, il est montré que l'algorithme adaptatif est capable de suivre rapidement les fluctuations de mesures du CO2. La structure du modèle présentée cette recherche est basée sur la connaissance physiologique a priori, où les paramètres du modèle ont des significations physiques claires. Ceci a l'avantage que le modèle peut être utilisé pour aider dans l'interprétation du capnogramme. Cependant, si la méthode actuelle veut aider le clinicien dans l'interprétation des données de capnographie, il est nécessaire de fournir en directe des paramètres physiologiquement pertinents qui seront déterminant pour l'analyse. Montre la simulation d'un capnogramme, utilisant des paramètres modèles par défaut. Cependant, des modèles physiques précis contiennent souvent des non-linéarités, comme des variabilités dans le temps du flux d'air et de volume alvéolaire, aussi bien que l'alternance entre l'inspiration et l'expiration dans le modèle respiration de flux. À cause de ces non-linéarités, l'identification des paramètres du modèle exige un certain type d'algorithme d'optimisation(36). Ces algorithmes sont souvent hors connexion (en mode

autonome) et exigent la supposition que les paramètres du modèle soient constants au cours de la période d'analyse. De plus, la division en compartiments simples de l'espace mort des voies aériennes et du volume alvéolaire semble être une schématisation grossière, compte tenu que les voies aériennes humaines sont constituées de nombreuses bronches et de millions d'alvéoles, avec probablement des propriétés différentes en termes d'échange gazeux. En outre, le taux métabolique de CO₂ est un paramètre condensé ou composite, qui reflète les modifications du flux sanguin par exemple pulmonaire, la production de CO₂ des tissus et l'hétérogénéité des rapports ventilation perfusion alvéolaires. Le modèle ne permet pas de distinguer l'importance de l'influence de ces différents phénomènes physiologiques. Il est donc nécessaire, pour envisager une utilisation clinique future, de réaliser de plus amples études sur des données tant simulées qu'expérimentales qui permettront mieux définir l'avantage et les limites de ce méthode.

4.4.15 Online-Classification of Capnographic Curves Using Artificial Neural Networks [62]

Le but de l'algorithme de classification par corrélation est d'isoler les capnogrammes analysables des échantillons de bruit. Un algorithme de seuil simple sélectionne des capnogrammes individuels à partir de la courbe de CO₂ et les normalise à une longueur uniforme de 25 points de données. Ensuite, les similitudes des capnogrammes sont testées en les corrélant les uns avec les autres. Deux capnogrammes sont considérés comme suffisamment similaires avec un coefficient de corrélation supérieur à 0,9. Des capnogrammes similaires sont stockés dans une catégorie, appelée cluster. Chaque grappe est représentée par un capnogramme modèle, résultant de la moyenne de tous les capnogrammes de cette catégorie. Même si le nombre de grappes peut en principe varier, ces travaux limitent le nombre de grappes à cinq. Il y a toujours un cluster "Corbeille", qui contient tous les capnogrammes qui n'ont pas ou très peu de ressemblance avec un autre cluster. Après un premier traitement, les modèles sont inspectés visuellement. Les valeurs aberrantes évidentes dans tout groupe, comme les courbes sans structure, sont immédiatement affectées au groupe "Corbeille". Au cours de l'exécution de l'algorithme de cluster, les modèles ont tendance à changer constamment car ils ne représentent qu'une moyenne. Pour maintenir leur similarité avec le cluster, ils sont également vérifiés. En cas de forte similarité de deux modèles, les clusters d'origine sont fusionnés. Les capnogrammes du groupe "Corbeil" sont régulièrement réévalués avec les modèles existants et, si nécessaire, re-classés.

4.4.16 A scoring system for capnogram biofeedback : preliminary findings [63]

4.4.17 Recognition of cardiogenic artifact in pediatric capnograms [64]

Une des principale problématique en anesthésie pour la surveillance ventilatoire en utilisant la capnographie est l'apparition d'artefact. Ces derniers sont généralement dû à des oscillations cardiogéniques entraînant un défaut de reconnaissance de l'EtCO₂ mais également de la fréquence respiratoire. Un capnographie de type *Engström Eliza capnographie* a été utilisé pour réaliser les enregistrement par voie nasale sur des sujets présentant un syndrome obstructif. Le but de l'étude était d'évaluer un algorithme de reconnaissance et de correction des artéfacts par oscillations cardiogéniques, et de le comparer à un autre système

de détection des artéfacts : CAPNOG. Les artéfacts par oscillations cardiogéniques sont facilement reconnaissable à partir de capnogramme seul. Il présentent les caractéristiques suivantes : ils ont toujours une forme lisse, avec une montée et une descente rapide, sans aucun plateau inspiratoire ni expiratoire. Le pic de chaque oscillation est inférieur au pic précédent, bien que la première puisse parfois être légèrement supérieure à la valeur d'EtCO₂ de la respiration dont elle est issue. Le minimum de la première oscillation est toujours supérieur au minimum de la vraie phase inspiratoire précédente. Avec les oscillations suivantes, ce minimum diminue généralement jusqu'à atteindre les niveaux de gaz inspiré. La caractéristique la plus spécifique des oscillations cardiogéniques est leur courte durée, avec une fréquence égale à la fréquence cardiaque sous-jacente. L'algorithme développé repose sur l'association de chaque expiration associée à l'inspiration suivante en un cycle. L'algorithme analyse le tracé de capnographie cycle par cycle en utilisant comme paramètres l'EtCO₂, les temps inspiratoire (T_b) et expiratoire (T_a), et le taux de CO₂ minimal lors de la phase inspiratoire (Minco₂). L'algorithme compare les respirations entre elle en réalisant un système de classement et de validation en cycles normaux et en cycles présentant des artéfacts en rapport avec des oscillations cardiogéniques. Lorsque l'algorithme reconnaît un cycle comme un artéfact d'oscillation cardiogénique, ce dernier est intégré au dernier cycle valide en intégrant son temps et en lui appliquant l'EtCO₂ du cycle précédent. Ce cycle respiratoire reconstitué sera considéré comme le dernier cycle valide. Pour qu'un cycle soit identifié comme une oscillation cardiogénique, il doit satisfaire l'ensemble des critères que représentent les conditions 1 à 4. Cette reconnaissance (analyse) se fait en deux étapes. Une première applique les conditions 1 et 2 à l'ensemble des cycles. Secondairement, les conditions 3 et 4 ne sont appliquées que si le dernier souffle lu a été évalué comme étant un véritable souffle.

- Condition 1 : $\text{Last-valid-breath.Tb} + \text{Current-breath.Ta} \leq 1.2\text{sec}$
- Condition 2 : $\text{Current-breath.EtCO}_2 \leq \text{Last-valid-breath.EtCO}_2 + 0.15\%\text{CO}_2$
- Condition 3 : $\text{Current-breath.Ta} < \text{Last-valid_breath.Ta}$
- Condition 4 : $\text{Current-breath.Minco}_2 + 0.15\%\text{CO}_2 > \text{Last-valid_breath.Minco}_2$

Cet algorithme a été dérivé d'un travail réalisé chez des enfants. Le temps utilisé pour le critère 1 nécessiterait d'être adapté pour être utilisé chez l'adulte ou le nourrisson. Par la suite les performances de l'algorithme ont été testées sur un jeu de données qui n'a pas été utilisé pour constituer l'algorithme. Un anesthésiste confirmé et habitué à reconnaître les artéfacts liés aux oscillations cardiogéniques a classé manuellement les capnogrammes comme "cardiogénique" ou "réel". Ce classement a également été réalisé à l'aide du programme CARDOS, de la même manière. Au total 1698 cycles respiratoires ont été analysés. Seul 13 cas présentaient une différence de classification entre l'algorithme et la classification manuel, avec dans 12 cas une identification par l'algorithme comme des oscillations cardiogéniques lorsque l'anesthésiste les classait comme "réel". L'algorithme atteint une sensibilité de 99,6%, une spécificité de 99,2%, une valeur prédictive positive de 95,0%, une valeur prédictive négative de 99,9%.

4.4.18 Calculating the Effect of Altered Respiratory Parameters on Capnographic Indices [13]

Le but de cet article était d'établir la relation quantitative entre les paramètres physiques du système respiratoire et les indices de forme du capnogramme. Pour atteindre cet objectif, un modèle mathématique non linéaire de l'échange de CO₂ dans les poumons a été simulé

dans diverses conditions. Ce modèle prenait en compte la respiration avec l'évolution du CO₂ en fonction du temps. Il est modélisé par 3 compartiments : un compartiment de réinspiration, un compartiment d'espace mort des voies respiratoires et un compartiment représentant les alvéoles. Par la suite, les indices de forme ont été calculés à partir des simulations au capnogramme. Les présents résultats pourraient constituer une ligne directrice pour les cliniciens dans l'interprétation physiologique du capnogramme.

- phase II (indice 1) : supérieur à T_I et compris entre EtCO₂ 10 et 50% (0.1 et 0.5)
- phase III (indice 2) : supérieur à T_I et correspondant à l'intervalle où la dérivée seconde est inférieure à 15 mmHg/sec²
- phase 0 (indice 3) : inférieur à T_I et correspondant à la portion entre EtCO₂ 75 et 25% (0.75 et 0.25)

Le modèle suivant a été utilisé pour simuler le débit d'air avec l'évolution du CO₂ au cours du temps :

$$\dot{V} = \begin{cases} V_T/T_1 & t \leq T_1 \\ -\gamma V_T e^{-\gamma(t-T_1)} & T_1 < t \leq T \end{cases}$$

Les modifications de la distribution ventilation-perfusion V/Q influencent radicalement la forme du capnogramme [5]. Dans les poumons normaux, une seule constante de temps suffit pour se rapprocher de la vidange alvéolaire. Cependant, chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive, plusieurs constantes (taux) de vidange sont nécessaires pour décrire l'expiration [12]. Cette modélisation est nécessaire pour exprimer l'hétérogénéité de vidange du compartiment alvéolaire des patients obstructif. Pour simuler l'hétérogénéité V/Q, la phase expiratoire a été divisée en deux phases : une phase courte de T_I jusqu'à T_{E,1} avec une constante de vidange rapide γ_1 ; par la suite, une phase plus longue de vidange lente des voies respiratoires obstruées avec une constante γ_2 . L'équation de débit d'air de la phase expiratoire a été adaptée de la manière suivante :

$$\dot{V} = \begin{cases} -\gamma_1 V_T e^{-\gamma_1(t-T_I)} & T_I < t \leq T_{E,1} \\ -\gamma_2 V_{T_{E,1}} e^{-\gamma_2(t-T_{E,1})} & T_{E,1} < t \leq T \end{cases}$$

$V(T_{E,1})$ est le débit d'air au temps $T_{E,1}$. En utilisant les paramètres suivants pour la simulation : $T_{E,1} = 0.2 \text{ sec}$, $\gamma_1 = 1.0 \text{ sec}^{-1}$ et $\gamma_2 = 2.0 \text{ sec}^{-1}$. Les autres paramètres ayant été conservés avec leur valeurs par défaut. L'angle α a augmenté à 139° pour cette simulation comme on peut le retrouver dans la littérature chez un patient présentant un bronchospasme. Ce modèle permet une bonne simulation des courbes de capnographie aussi bien pour des patients normaux que pour des patients obstructif moyennant une adaptation en considérant 2 constantes de temps pour la vidange du compartiment alvéolaire et simulé l'hétérogénéité du rapport ventilation-perfusion. Ce travail permet de faire un lien intéressant entre les modifications de la courbe de capnographie et la physiopathologie pouvant expliquer ces modifications. Une hypothèse est que les alvéoles peuvent être modélisées par un nombre limité de compartiments. Ceci est une simplification évidente, car les voies respiratoires humaines se composent de millions d'alvéoles. Celles-ci peuvent toutes avoir des propriétés différentes en termes de vidange ainsi que de ratios d'échange de gaz et de ventilation-perfusion. Une autre hypothèse du modèle est que les tensions alvéolaires et artérielles de CO₂ sont équilibrées. Par conséquent, les limitations de diffusion du CO₂ sur la membrane alvéolaire-capillaire sont négligées. Bien que ces hypothèses puissent être justifiées dans

des circonstances physiologiques normales, elles peuvent toutefois être moins valables dans des états pathologiques. Les résultats de la simulation de différentes constantes de temps alvéolaires indiquent que la forme d'onde du flux d'air influence grandement la forme du capnogramme. Cette forme d'onde peut-être différente en fonction du patient et s'il présente ou non une pathologie pulmonaire et en autre obstructive.

4.4.19 Influence of chest compression artefact on capnogram-based ventilation detection during out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation [65]

Les cas d'ACR ont été enregistrés avec des défibrillateurs-moniteur Heartstart MRx (Philips, USA), équipés de la technologie de rétroaction de RCP en temps réel (*Q-CPR*). La capnographie a été enregistré à l'aide d'un capteur Sidestream (Microstream, Oridion Systems Ltd., Israël). La ventilation était assurée par BAVU avec réserve après intubation. Les choix pour ce dernier étaient la sonde endotrachéale ou le King LT-D (supraglottique). Les signaux de défibrillateur utilisés dans l'étude étaient le capnogramme, le signal de profondeur de compression (CD) mesuré par le pavillon thoracique *Q-CPR* et le signal d'impédance transthoracique (TI) acquis à partir des électrodes de défibrillation. Les enregistrements inclus dans l'études présentaient un minimum de 500 compressions cardiaques et 20 minutes d'enregistrement continues sur l'ensemble des signaux. Sur ces critères d'inclusions 301 cas d'ACR ont pu être inclus. Les intervalles avec un signal TI brut ou un capnogramme non fiable causé par des déconnexions ou un bruit excessif ont été ignorés/éliminés. Pour chaque épisode, les capnogrammes ont été décalés dans le temps pour compenser le retard par rapport aux signaux CD et TI. Trois ingénieurs biomédicaux expérimentés dans l'analyse des signaux de défibrillateurs hors domicile ont participé au processus d'annotation. Ils ont examiné conjointement un tiers des cas et défini les règles d'annotation permettant d'identifier les capnogrammes déformés par un artefact de compression thoracique et d'annoter les ventilations à l'aide du signal TI. Les autres épisodes ont été divisés au hasard en trois parties, chacune examinée par un seul examinateur. Au terme de ce processus, les trois experts se sont à nouveau réunis pour résoudre par consensus les annotations indécises. Les experts ont annoté les intervalles dans lesquels les capnogrammes étaient déformés par un artefact de compression thoracique, avec l'aide du signal CD. Les épisodes ont été classés comme étant déformés si un artefact de compression thoracique apparaissait pendant plus de 1 minute du temps de compression thoracique. En outre, ils ont annoté la localisation de l'artefact par rapport à la phase respiratoire (par exemple, apparaissant principalement sur la phase expiratoire ou sur la phase inspiratoire). Les ventilations ont été annotées manuellement en utilisant la composante basse fréquence du signal TI. Un filtre passe-bas a été appliqué au signal TI brut pour supprimer les oscillations rapides causées par des compressions thoraciques et améliorer les fluctuations lentes causées par les ventilations. La Fig. 1 (panneau supérieur) montre le signal TI brut en gris avec le composant TI basse fréquence superposé en bleu. Chaque ventilation a été annotée à l'instant correspondant à une augmentation de chaque fluctuation de l'IT (marquée d'une ligne rouge pointillée verticale sur la Fig. 1). Le capnogramme est représenté dans le panneau inférieur pour confirmer visuellement la présence de ventilations. Les annotations obtenues ont été utilisées comme référence pour tester les performances de l'algorithme de détection de ventilation automatisé basé sur le capnogramme. L'algorithme utilisé dans cette étude traite le capnogramme et a été conçu selon un modèle

de machine à états finis. La figure 2 montre l'organigramme de l'algorithme (en haut) et la définition des principaux paramètres de l'algorithme (en bas). Le principe de l'algorithme se base sur la recherche de modification/changement brusque de courbe de capnographie. Le début du capnogramme t_{up}^i est détecté lorsqu'une la valeur du capnogramme dépasse un seuil fixé Th_{amp} en mmHg. De même pour la fin du capnogramme t_{dw}^i lorsque la valeur du capnogramme passe sous le seuil le même seuil Th_{amp} . Pour détecter une ventilation, la durée de l'intervalle $D_{ex} = t_{dw}^i - t_{up}^i$ et la durée de l'intervalle $D_{in} = t_{up}^{i+1} - t_{dw}^i$ doivent dépasser les seuils Th_{ex} et Th_{in} , respectivement. Si les deux conditions sont remplies, la ventilation est annotée au moment où survient le début de l'inspiration, t_{dw}^i . Pour prendre en compte les effets de double ventilation observés (Fig. 2, en bas à droite), l'algorithme élimine toute ventilation pour laquelle l'intervalle D_{in} est inférieur à Th_{in} et recherche le prochain mouvement descendant et montant jusqu'à ce que D_{in} dépasse Th_{in} . La performance diagnostique de l'algorithme a été évalué à l'aide des données annotés par les experts comme valeur de référence. Les sensibilité et valeur prédictive positive (VPP) ont été calculées. Se a été défini comme la proportion de ventilations annotées détectées par l'algorithme. Le VPP était la proportion de détections qui étaient bien des ventilations annotées. Une tolérance de $\pm 0.5s$ entre les temps de détections et d'annotation a été accpeté. L'algorithme a été entraîné avec un sous-ensemble de cas sans perturbation du signal de capnographie, cherchant la sensibilité maximal tout en assurant une VPP $> 98\%$. Afin d'évaluer l'influence des artéfacts sur l'estimation du taux de ventilation, nous avons calculé, pour chaque épisode, la valeur du taux de ventilation par minute, actualisée toutes les 10 s. Ces mesures du taux de ventilation ont été calculées à l'aide du gold-standard (ventilations annotées) et des ventilations détectées par notre algorithme. Nous avons également calculé des alarmes d'hyperventilation à partir des mesures du taux de ventilation par minute. Les résultats ont été obtenus pour des seuils d'hyperventilation fixés à 10, 15 et 20 par minute. Nous avons ensuite testé la capacité de notre algorithme à détecter correctement l'hyperventilation. Dans ce cas, la Se a été défini comme la proportion d'alarmes d'hyperventilation annotées fournies par l'algorithme, et le VPP comme la proportion d'alarmes d'hyperventilation donnée qui ont été effectivement annotées. Enfin, la morphologie de l'artefact a été caractérisée par l'analyse spectrale de capnogrammes propres et déformés/artéfactés. Nous avons calculé la densité spectrale de puissance (DSP) du capnogramme et localisé les composantes de fréquence/spectrales associées aux artéfacts. Nous avons utilisé le taux de compression thoracique dérivé du signal CD comme référence. Sur les 301 capnogrammes selectionnés 69 ont été éliminés par manque de fiabilité de l'enregistrement. Au final sur les 232 cas retenu la durée moyenne des enregistrements était de 31 (± 9.5) min, avec une moyenne de 2301 (± 1230) compressions thoraciques annotées par enregistrement. Quarante-deux enregistrement (42%) étaient artéfactés. Les artéfacts ont été classés en trois type : observé principalement sur le plateau expiratoire du capnogramme (type I), au niveau de la ligne de base (type II) et étendu au plateau et à la ligne de base (type III). Après analyse spectrale pour caractériser la nature en forme d'onde de l'artefact de compression thoracique un pic primaire est clairement observé à 1,94 Hz, sans composantes harmoniques. Cette valeur correspond à la fréquence fondamentale des artéfacts, f_{art} , et correspond au taux de compression moyen dans cet intervalle ($f_{art} \times 60 = 116$ compressions par minute). Cela montre que les artéfacts est principalement des signaux sinusoïdaux et qu'ils sont directement causés par des compressions thoraciques pendant la RCP. L'ensemble des trois types d'artéfacts ont été retrouvé lorsqu'un contrôle avancé des voies aériennes était

en place quelqu'il soit (intubation ou autre), avec une incidence plus élevée avec les dispositifs supra-glottique. Ils n'étaient pas visible lors de l'utilisation d'un masque de ventilation simple. L'algorithme de détection de la ventilation a été entraîné avec un sous-ensemble de 30 cas sans artefacts. Les valeurs optimales pour les paramètres de l'algorithme Th_{ex} et Th_{in} ont été obtenues pour un Se/PPV de 99,8/99,0%. Les performances de l'algorithme après application à la population test globale étaient, en mediane (IQR), de 99.4% (97.8–100) pour la Se, et de 98.6% (96.4–99.5) pour la VPP. Les tracés artéfactés présentaient des performances moindre mais acceptable pour les artéfacts de type I et II. Une franche dégradation des performances de l'algorithme étaient observées pour les artéfacts de type III avec pour la Se 85.2% (59.2–92.7) et la VPP 76.9% (47.0–90.5). Des résultats similaires ont été retrouvés concernant la détection d'hyperventilation avec de moins bonnes performances lorsque le seuil d'hyperventilation augmentait. Les artéfacts de type III étaient également associé à une franche dégradation des performances. La surveillance de la fréquence ventilatoire est une des recommandations utilisant le capnogramme pendant une RCP. Cependant, la présence d'oscillations haute fréquence dans le capnogramme lors de compressions thoraciques peut compromettre l'interprétation du signal de capnographie. En présence d'artéfacts de type III, l'algorithme est pris à défaut avec une surestimation importante de la fréquence ventilatoire. Compte tenu que les artéfacts sont associés aux compressions thoraciques avec un aspect sinus-audiale associé à une fréquence spectrale identifiable, un pré-traitement par filtrage semble envisageable. Ce filtrage avec pour objectif la préservation de la forme d'onde du capnogramme, optimiserait très probablement les performances de l'algorithme.

4.4.20 Enhancing ventilation detection during cardiopulmonary resuscitation by filtering chest compression artifact from the capnography waveform [66]

4.4.21 Automatic Quantitative Analysis of Human Respired Carbon Dioxide Waveform for Asthma and Non-Asthma Classification Using Support Vector Machine [67]

Cette nouvelle étude sur la reconnaissance des patients asthmatique et non-asthmatique, se base dans le domaine temporel, sur le paramètre principal de la surface sous la courbe. Plusieurs surfaces sous la courbe sont mesurées/calculées et ainsi étudiées. Au total 5 paramètres sont étudiés les aires sous la courbes : $AR1+AR2$, $AR3$, $AR4$ et $\frac{dCO_2}{dt}$. Soixante treize patients ont été inclus dont 43 étaient des patients asthmatiques et 30 non-asthmatiques. Réalisé au sein du Département des Urgences de l'Hopital de Penang en Malaisie, les enregistrements de capnographie ont été réalisés à l'aide d'un appareil, basé sur la technologie Sidestream, permettant l'échantillonnage simple de la mesure du CO₂ expiré en temps réel, par le biais d'une canule nasale [voir_20]. La fréquence d'échantillonnage était de 100 Hz avec une durée d'enregistrement de 2,5 minutes. Un filtrage avec un filtre à moyenne glissante a été appliqué à la courbe pour lisser cette dernière.

Filtrage de la courbe par filtre à moyenne glissante :

$$y(p) = \frac{1}{2p+1}(y(p+q) + y(p+q-1) \dots + y(p-q))$$

$$y(p) = \frac{1}{2p+1}(y(p+q) + y(p+q-1) \dots + y(p-q)) \quad (14)$$

Un algorithme de seuil a été adopté pour segmenter automatiquement chaque phase en sous-phases afin d'extraire les caractéristiques suggérées dans des études antérieures. Le seuil utilisé était de 4 mmHg permettant d'identifier et de limiter la plage correspondant à un cycle respiratoire. Cette méthode de seuillage a été suggérée par You et Howe [51] qui indiquent que le CO2 expiré doit provenir des poumons pour atteindre un niveau de 4 à 10 mmHg, ce qui correspond à une partie de la phase expiratoire ascendante. La phase expiratoire a été indentifié comme la partie ascendante du cycle respiratoire jusqu'à sa valeur maximale en CO2. La phase descendante (inspiration) a été considérée entre le point maximal de CO2 jusqu'à un seuil de CO2 de 10 et 4 mmHg, toujours à l'aide de la méthode de seuillage. Les caractéristiques ont été extraites en fonction de cette segmentation de la courbe et pour chaque cycle respiratoire (cycle par cycle).

$$A_i = \frac{dt}{6} \sum_{j=0}^i (C_{j-1}(t) + 4C_j(t) + C_{j+1}(t))$$

Le caclul des différentes aires ($AR1$, $AR2$, $AR3$, $AR4$) sont calculté à l'aide de la formule :

$$A_i = \frac{dt}{6} \sum_{j=0}^i (C_{j-1}(t) + 4C_j(t) + C_{j+1}(t)) \quad (15)$$

Où $C(t)$ et dt représentent respectivement la valeur du CO2 et l'intervall d'échantillonnage. Le calcul des différentes aires est fait en moyennant les aires de 6 cycles, 1 cylce avant et 1 cycle considéré et 4 fois le cycle considéré.

La méthode de sélection des caractéristiques qui a été utilisée est divisée/composée en trois catégories, à savoir une méthode intégrée (intégrative), méthode d'encapsulation ou d'emblalage (d'encapsulation), méthode de filtrage. Les methodes d'encapsulation et d'intégration interagissent avec le classificateur et incluent une interaction entre les sous-ensembles de fonctions et la sélection du modèle.

En outre, ils peuvent prendre en compte les dépendances de fonctionnalités. Cependant, ces méthodes présentent certaines limitations communes, telles qu'un risque plus élevé de surajustement que les techniques de filtrage et un coût de calcul élevé. Contrairement à ces méthodes, la technique de filtrage s'adapte facilement à une grande feuille de données, est simple en calcul, rapide et ne dépend pas du classificateur. En outre, l'algorithme de sélection de caractéristiques ne peut être analysé qu'une seule fois et plusieurs méthodes de classificateur peuvent être évaluées. Par conséquent, nous avons proposé d'utiliser l'algorithme de sélection de caractéristiques basé sur les filtres présenté précédemment dans [33] pour sélectionner l'ensemble optimal de caractéristiques de signaux de CO2 permettant de différencier les condicitions d'asthme et de non-asthme. La technique de filtrage évalue les caractéristiques en prenant en compte les propriétés intrinsèques du signal de CO2. Il est basé sur le score des caractéristiques significatives et les fonctionnalités présentant des scores faibles sont supposées être supprimées d'un test ROC [33], qui représente une fraction des vrais positifs et des faux positifs, pour un système de classification binaire. La courbe ROC a considéré deux groupes spécifiques, asthmatique et non asthmatique, pour chaque caractéristique. Ainsi, la courbe

ROC coïncide avec l'AUC diagonale (Az, 0,5), mais les caractéristiques peuvent différencier deux groupes lorsque la courbe ROC atteint le coin supérieur gauche, c'est-à-dire qu'elle est proche de 1. Habituellement, un AUC de 0,5, 0,7 à 0,8, 0,8 à 0,9 et plus de 0,9 préconise une discrimination qualifiée respectivement de mauvaise, acceptable, excellente et remarquable, comme le suggèrent Hosmer et Lemeshow, Ware. Ainsi, sur la base des valeurs maximale et minimale de l'AUC, les caractéristiques ont été choisies dans un but de classification.

Une Méthode Statistique de classifieur supervisé de type classifieur SVM basé sur la fonction de base radiale (RBF) a été utilisé pour la classification des patients. Il utilise un hyperplan pour différencier les groupes asthmatiques et non asthmatiques en maximisant la distance par rapport aux limites de décision.

4.5 Discussion

4.5.1 Population et Pathologie étudiées

Patient normaux, obstructif, restrictif, fibrose. Problématique est avoir des éléments de mesures qui nous permetts d'analyser et d'évaluer plus finement le fonctionnement pulmonaire, à but diagnostique (pathologie ou différenciation entre pathologie BPCO et Insuffisance Cardiaque par exemple), à but pronostique (évolution de la maladie dans le temps, aggravation ou amélioration, comme surveillance, après traitement), pour mieux adapter le traitement (problématique de ventilation ou de perfusion, adapter le traitement en fonction du malade et de sa pathologie). Les informations ou mesures permettant d'évaluer la fonction pulmonaire : - FR (fréquence respiratoire) - VT (volume courant) - Q (débit expiratoire) - SpO2 (% des globules rouges oxygénés) - PaO2 (pression partielle artérielle en O2) - VO2 (volume d'O2 consommé) - PaCO2 (pression partielle artérielle en CO2) - EtCO2 (pression de CO2 en fin d'expiration) - VCO2 (volume de CO2 expiré) - V/Q (rapport ventilation perfusion) - VD (espace mort : anatomique et physiologique sont important) Les grands fonction du poumons : - la ventilation (volume, fréquence, hétérogénéité de ventilation, dépendant des résistances et de la compliance pulmonaire) - la perfusion (débit/volume, hétérogénéité de perfusion) - la diffusion des gazs (surface d'échange, résistances à la diffusion)

4.5.2 Prétraitement

- problématique d'analyse de la courbe. Deux modes principaux :
- Un mode d'analyse (éparce) en découpant la courbe capnogramme par capnogramme.
 - Avec secondairement une analyse de chaque capnogramme pour un enregistrement pour avoir des mesures des caractéristiques de la courbe capnogramme par capnogramme permettant d'en estimé une moyenne, une médiane et une déviation standard (ou un écart type). Problème de selection des capnogrammes correctes et abérants. Mesure de la variabilité : méthode et intérêt. - OU analyse après production d'un profil moyen en moyennant les courbes après superposition centrées sur une valeur, un maqueur, un criètre des différents capnogramme facielement identifiable : une valeur fixé (15 mmHg comme chez Mieloszik [61]) ou la valeur maximale de la pente identifiable par le pic positif (valeur max) de la dérivée première.

- Un mode d’analyse globale en prenant un compte un ensemble défini de la courbe avec plusieurs capnogramme analysé. Utilisé dans l’analyse par transformée de Fourier mais pourrait s’appliquer à l’analyse par transformée en ondelettes.
- [13] : méthode de segmentation du capnogramme pour les différentes phases à étudier.

4.5.3 Features ou caractéristiques analysées

4.5.4 Méthode de d’analyse de la courbe

- mesure simple de paramètres (temps, EtCO₂, pente, surface sous la courbe)
- Ajustement par rapport à une équation (modèle mécanistique) * équation associé à un modèle mécanistique proche de la physiologie ou * équation décrivant le plus fidèlement la courbe avec une meilleur adaptabilité au différent forme et déformation de la courbe (intérêt pour distinguer des pathologies BPCO/Emphysème/Asthme)
- transformée de Fourier (avec également la PSD : power spectral density)
- transformée en ondelette
- Bayesian model
- nouveaux paramètres de Hjorth

4.5.5 Méthode de Classification

- régression logistic
- régression linéaire simple
- ACP (analyse en composantes principales)
- LPC analysis (linear predictive coding)
- AR modeling (autoregressive modeling)
- PSD (power spectral density)
- GRBF network (gaussian radial basis function network)
- l’Analyse Linéaire Discriminante (égale à la LPC)
- SVM (séparateurs à vaste marge ou machine à vecteurs supports)
- LDA (analyse linéaire discriminante)

4.5.6 Proposition d’approche

- voir si l’âge a une influence sur la courbe de capnographie chez des patients normaux.
- l’incidence de la variabilité de la courbe de capnographie, des capnogrammes au cours du temps. Effet perturbateur mais également intérêt pour l’analyse et la classification. Variation plus importante ou moins importante des capnogrammes en fonction des pathologies ? (variabilité intra-classe ou intra-patient, variabilité inter-class ou inter-patient)
- Analyse et comparaison de différent modèle mécanistique, différent équation de courbe.
- Rechercher de capnogramme typique en fonction des pathologies, l’associer à des ondelettes mères dans une transformée en ondelettes.
- Approche “multi-échelle” ou “multi-filtre” : en utilisant des analyses différentes de la courbes pour en extraire des paramètres ou caractères différents pour identifier

les différentes pathologies comme l'Insuffisance Cardiaque, les syndromes obstructifs dans leur divers aspect, les pathologies restrictives, les fibroses et les HTAP. Un peu comme du Deep Learning avec l'application de masque comme des réseaux convolutifs pour exprimer de façon les différentes pathologies. Par exemple, par une transformée de Fourier, une transformée en ondelettes (en y associant l'inspiration), une approche mécanistique avec un ajustement de la courbe à un modèle, mesure de paramètres simple comme l'aire sous la courbe, etc. . .

- évaluation statistique comme le “Compress Sensing” : reconnaître les maladies en fonction des capnogrammes (+/- capnographie volumétrique et différence PaCO₂-EtCO₂)
- évaluation des meilleurs critères(ou caractéristiques), des meilleures associations de critères(ou caractéristiques) comme des rapports de pentes $SR=S2/S1 \times 100$
- évaluation d'une opération mathématique sur les critères(ou caractéristiques) comme un “Log” pour mieux disperser (étaler pour mieux séparer) l'information. Voir comment se comportent les paramètres (il est plus difficile de séparer les patients normaux des sub-pathologiques)
- évaluation en appliquant un filtre ou non, entre filtre, ceux qui donnent les meilleures performances diagnostiques.
- combinaison de plusieurs paramètres d'analyse, de plusieurs types d'analyse (paramètre, modèle mécanistique, décomposition fréquentielle)
- évaluation des paramètres ou algorithmes pour reconnaître et séparer les cycles respiratoires, les phases inspiratoires et expiratoires, les phases de la courbe, en vue de l'analyse.
- gestion des artefacts, filtrage ou élimination des artefacts ou des capnogrammes artefactés.
- quel classifieur utiliser pour classer les patients.
- évaluation de la sévérité du trouble obstructif, corrélation de paramètres avec le VEMS ou autres mesures spirométriques
- analyse de la partie descendante de la courbe : l'inspiration qui peut-être informative et associée à la compliance (comme dans le syndrome restrictif)

4.5.7 Hypothèse physiopathologique et capnographie

Les débits réduits dans le syndrome obstructif prolongent la phase transitionnelle entre l'espace mort anatomique et les gaz alvéolaires car le volume de l'espace mort prend plus de temps à s'exhaler, ce qui fait que la pente et l'angle de décollage diminuent en proportion directe de la gravité de l'obstruction. Normalement l'évacuation des gaz alvéolaires s'effectue de façon homogène avec une évacuation synchrone des alvéoles qui présente une discrète hétérogénéité de concentration en CO₂. On peut considérer que l'ensemble des alvéoles présente une concentration relativement homogène. Ce qui entraîne une absence de pente voir une pente minime lors de l'évacuation des gaz alvéolaires sur le capnogramme. Dans l'OD, certaines bronches terminales sont rétrécies, entraînant une hypoventilation locale des alvéoles et une augmentation associée de leur concentration en CO₂. Les alvéoles attachées à des bronches terminales non obstruées sont relativement hyperventilées et ont des concentrations réduites de CO₂. Pendant l'expiration, les alvéoles non obstruées se vident devant les alvéoles

obstruées, conduisant à une augmentation progressive de la concentration en CO₂ pendant l'expiration. Cette vidange inégale des alvéoles donne au plateau alvéolaire une apparence caractéristique en pente dans la DO.

Dans l'asthme, l'obstruction des voies respiratoires provoque des diminutions régionales du débit d'air et, par conséquent, de la ventilation alvéolaire. Ceci est responsable de "l'hétérogénéité parallèle" des rapports ventilation-perfusion (rapports V / Q). Sur le capnogramme, cela provoque une déformation de la courbe normale, marquée par la perte de verticalité de la phase 2, l'ouverture de l'angle entre les phases 2 et 3 (angle alpha également appelé angle Q) et l'augmentation de l'inclinaison de la phase 3.

[68][11] La forme du capnogramme pourrait ne pas être uniquement lié à des modifications de résistance mais également à la modification de la compliance pulmonaire.

[69] * Maladies pulmonaires obstructives Les maladies pulmonaires obstructives sont caractérisées par des rapports V/Q très variables, produisant des signatures capnographiques typiques (Fig. 4).³⁵ La transition de phase II de l'espace mort anatomique avec les gaz alvéolaire est perturbée par la contribution précoce d'unité à haut rapport V/Q, ce qui tend à réduire la raideur de son ascension. Au cours de la phase III, les unités avec différents rapports V/Q continuent de se vider de manière désynchronisée (les régions à rapport V/Q plus élevées avec PACO₂ basse contribuent plus précocement, alors que les régions à faible rapport V/Q avec une PACO₂ plus élevées prédominent plus tardivement). Cette combinaison augmente l'angle alpha entre les phases II et III [36]. Dans les maladies sévèrement obstructives, le capnogramme prend l'aspect d'un aileron de requin (Fig. 5A). La pente de phase III étant plus raide la valeur de l'EtCO₂ en fin d'expiration dépend fortement du temps expiratoire. Combinée à l'espace mort anatomique inhérent à l'emphysème, cette caractéristique provoque des divergences marquées entre les valeurs de la PCO₂ terminale et artérielle. Ces caractéristiques qualitatives des maladies obstructives sur la capnographie temporelle correspondent à des aspects quantitatifs de la capnographie en volume. Une augmentation de la pente de phase III a été démontrée dans la plupart des maladies avec obstruction des voies aériennes (BPCO, asthme et bronchectasie) [37,38]. Le degré de pente est en corrélation avec la sévérité de l'obstruction du flux d'air mesurée par spirométrie [37-42] et le degré d'emphysème observé sur les images thoraciques[43].

L'analyse automatisé de multiples indices capnographiques peut augmenter la sensibilité et la spécificité du diagnostic des maladies pulmonaires obstructives. Une combinaison de durée d'expiration, ET-CO₂, pente expiratoire et temps passé à ET-CO₂ permet de distinguer les patients atteints de BPCO de ceux souffrant d'insuffisance cardiaque congestive [44]. La capnographie peut être encore plus sensible que la spirométrie pour détecter les petites voies aériennes précoces changements, comme cela a été démontré pour la technique similaire du lavage à l'azote à un seul souffle [45,46].

- Embolie Pulmonaire L'EP compromet la perfusion des alvéoles affectées avec beaucoup moins d'impact sur la ventilation, ce qui suggère que la capnographie pourrait être utile sur le plan diagnostique. Selon la physiologie décrite précédemment, on pourrait s'attendre à ce que le PE (1) augmente l'espace mort alvéolaire (et donc les fractions d'espace mort physiologique et alvéolaire), (2) abaisse la valeur de CO₂ expirée tout au long de la phase III et ET-CO₂ (puisque le gaz expiré par les alvéoles V/Q élevées contient peu de CO₂) et (3) n'élèvent pas la pente de phase III (peut-être permettant une distinction entre BPCO et autres maladies des voies aériennes avec

hétérogénéité V/Q) (Fig. 4). Contrairement à la capnographie temporelle, les liens de capnographie volumique expirent plus étroitement les valeurs de CO₂ vers les poumons volumes et permet le calcul des fractions physiologiques de l'espace mort (en utilisant l'équation de Bohr modifiée et le gaz sanguin artériel simultané). En testant la valeur diagnostique chez des patients suspects d'EP, la plupart des études ont utilisé la capnographie volumique, mais des principes similaires sous-tendent les changements observés avec la capnographie [23]. Dans l'une des premières études, il a été montré que l'EP augmentait la fraction physiologique de l'espace mort et la différence de CO₂ artériel d'extrémité terminale²⁴. Ces résultats ont été confirmés dans des études ultérieures [25,26]. En outre, la fraction de l'espace mort alvéolaire est en corrélation avec le défaut de perfusion pulmonaire sur la scintigraphie pulmonaire et la pression artérielle pulmonaire sur l'imagerie angiographique²⁶. Toute différence entre artères et ET-CO₂ dépend du volume courant, ce qui a conduit plusieurs chercheurs de mesure en extrapolant la phase III à un volume courant égal à 15% de la capacité pulmonaire totale prédite. La différence entre la valeur de CO₂ expirée à ce volume extrapolé et la PaCO₂ convient pour le calcul de la fraction d'espace mort mort. Quand elle dépasse 12% à 15%, cette valeur peut mieux séparer les patients avec et sans PE, encore plus que la fraction totale de l'espace mort ou le gradient ET-CO₂ / PaCO₂ [27-31]. D'autres [26] ont combiné la fraction d'espace mort mort ou ET -CO₂ / PaCO₂ gradient avec une valeur D-dimère négative pour réduire la probabilité post-test de PE suffisamment pour éviter d'autres tests de diagnostic. Les différences de PaCO₂ et d'ET-CO₂ sont courantes dans les cas de maladie grave, mais cette différence n'est causée qu'occasionnellement par l'EP. La plupart des causes alternatives sont des maladies pulmonaires avec une grande hétérogénéité V/Q et des élévations anormalement fortes au cours de la phase III pour les raisons précitées. En revanche, l'EP ne devrait pas entraîner une forte dégradation de la phase III (en fait, elle aplatit la pente pour des raisons complexes liées à la redistribution du flux sanguin)³² et la thrombolyse augmente la pente³³. à la DE avec suspicion d'EP, la pente de la phase III était significativement plus plate chez les patients avec PE confirmée [27]. Dans une analyse groupée de 14 essais et de 2 291 sujets, la capnographie a montré une sensibilité de 0,80 pour le diagnostic de l'EP, alors que la spécificité était de 0,49,³⁴. L'utilisation de la capnographie à des fins diagnostiques présente plusieurs limites. Premièrement, la plupart des données cliniques se rapportent à capnographie en volume ; capnographie temporelle ne permet pas le calcul de la fraction d'espace mort tardive à un volume courant normalisé. Un autre problème concerne l'état d'équilibre : l'EP peut perturber la circulation, entraînant des modifications de l'apport de CO₂ dans les poumons qui invalident l'hypothèse de l'état d'équilibre. De plus, la plupart des études ont été menées sur des patients cliniquement stables aux urgences plutôt que sur ceux qui étaient ventilés mécaniquement dans une unité de soins intensifs. Enfin, dans la mesure où des modifications des paramètres du ventilateur ou une interaction patient-ventilateur peuvent modifier la forme d'onde capnographique, les artefacts de soin ne doivent pas être confondus avec des signaux de pathologie. Néanmoins, dans le bon contexte clinique, le capnogramme peut fournir des indices pour augmenter ou diminuer les suspicions d'EP, en particulier lorsqu'il est associé à une valeur négative

de D-dimères.

[70] Montre dans son article que l'EtCO₂ et la PaCO₂ sont fortement corrélée pour des valeur de ration $VD/VT < 0.4$ donc faible, avec un gradient en moyenne de l'ordre de 0.3 mmHg. Par contre plus le rapport entre espace mort physiologique sur volume courant augmente plus la corrélation baisse et le gradient augmente jusqu'à 18 mmHg en moyenne pour un rapport $VD/VT > 0.7$. Cela va dans le sens d'une augmentation de l'espace mort physiologique lorsque le gardient entre EtCO₂ et PaCO₂ augmente. Ce qui pourrait s'expliquer par une augmentation de l'hétérogénéité du rapport ventilation-pefrusion V/Q . [71] Lujan retrouve les mêmes résultats avec des gradients entre PaCO₂ et EtCO₂ augmentés chez les patients présentant un trouble obstuctif en spirométrie d'intensité différente. Pour les patients ne présentant pas d'anomaie spirométrique le gradient moyen étais de 1.7 ± 2.9 mmHg et pour les patients présentant un syndrome obstructif important les gradient était de 8.2 ± 5.6 mmHg. [13] : la simulation de la distribution inhomogène de $R V / Q$ a entraîné une augmentation de l'angle A comparable aux observations chez les patients présentant des voies respiratoires obstruées [2, 5].

[72] le CO₂ présente des caractéristiques particulières telles que sa grande solubilité, son transfert inverse de l'O₂ du sang à l'alvéole et son mécanisme de transport complexe dans le sang. À cet égard, le SBT-CO₂ dépend davantage des changements dans les relations ventilation-perfusion, ce qui rend presque impossible la différenciation des effets de la ventilation sur ceux de la perfusion sur la forme de SIII. En capnographie volumétrique, les résultats de cette étude montrent que SII et SIII ont changé à mesure que le débit sanguin pulmonaire augmentait progressivement au cours de la phase de sevrage du de la circulation extra-corporelle. Cependant, lorsque SII et SIII ont été normalisés en les divisant par le CO₂ alvéolaire expiré moyen, ces pentes sont restées inchangées. La normalisation des pentes de cette manière annule l'effet de l'amplitude du débit de perfusion pulmonaire sur le SBT-CO₂. Ainsi, tout changement dans SnII et SnIII peut être interprété comme étant causé par des altérations de la distribution de la ventilation et de la perfusion, quelle que soit l'amplitude du débit sanguin pulonaire. Les patients asthmatiques et emphysémateux (18, 25, 30) présentent une diminution du SII par rapport aux sujets normaux. Chez les patients ventilés mécaniquement avec une atélectasie induite par l'anesthésie, nous avons montré qu'après une manœuvre de recrutement pulmonaire dans laquelle le poumon est ré-expansé, le SII augmente (27). Le fait que le recrutement du poumon augmente SII indique que la réouverture de petites voies aériennes évidées entraîne une répartition plus homogène de la ventilation. Par conséquent, une distribution inhomogène de la ventilation semble influencer SII. Malgré l'influence connue de la distribution de la ventilation sur SII, nos résultats ont montré que le PBF a un effet supplémentaire sur cette pente. SII a montré ses valeurs les plus élevées avant et après CPB. Les valeurs les plus faibles ont été trouvées lors du débit de pompage le plus élevé (PBF le plus faible), en observant une augmentation progressive à mesure que le PBF augmentait. Nos résultats concernant le comportement de VTCO₂, concordent avec ceux observés dans la simulation théorique réalisée par Schwardt et al. (24). Ces auteurs ont démontré que le débit cardiaque et la tension veineuse de CO₂ avaient une relation directe avec VTCO₂, les valeurs br, car la concentration alvéolaire moyenne en CO₂ dépend principalement de la vitesse à laquelle les molécules de CO₂ sont délivrées par le circulation pulmonaire. Les SII et SIII non normalisés étaient affectés par les différents degrés de FBP, alors que les pentes normalisées ne l'étaient pas. Les pentes normalisées décrivent

les inhomogénéités de ventilation et de perfusion chez les patients sous ventilation mécanique, indépendamment des modifications de l'ampleur du débit sanguin pulmonaire. Le rôle de la normalisation des pentes sur la distribution des débit sanguin pulmonaire reste à déterminer.

4.5.8 Divers

- Critères de qualités de l'analyse de la courbe
- Variabilités des courbes : paramètres, intra-class, intra-patient...
-

La pente de la phase III du capnogramme (SIII) concerne (est le reflet de) la vidange progressive des alvéoles, un décalage de ventilation/perfusion et une inhomogénéité de la ventilation. SIII dépend non seulement de la géométrie des voies aériennes, mais également de la compliance respiratoire dynamique (Crs).

Intérêt du CO₂ est qu'il ne nécessite pas un apport externe comme un médicament que l'on injecterait. Il est présent constitutionnellement dans le corps et surtout n'est pas dépendant de l'inspiration. Il est présent avec une proportion négligeable dans l'air atmosphérique contrairement à l'Azote N₂ avec lequel est réalisé des tests respiratoire pour mesurer l'hétérogénéité de ventilation. Une contrainte avec le CO₂ est que son taux artériel varie en fonction de son évacuation par le poumon mais également en fonction de sa production.

Analyser ces signaux EEG se décompose en trois étapes successives qui sont le pré-traitement, l'extraction de caractéristiques et la classification. - prétraitement - extraction de caractéristiques - classification L'extraction de caractéristiques consiste à décrire les signaux EEG par un ensemble essentiel (idéalement petit) de valeurs décrivant l'information pertinente qu'ils contiennent, en vue de les classer.

5 Conclusion

modification/apparence “Aileron de Requin” ou “Shark Fin”

La forme d’onde capnographique montre des changements dans le bronchospasme qui reflètent l’hétérogénéité de l’air expiré. Ceci est vu comme une diminution de la pente de la phase 2 et une augmentation de la pente de la phase 3 et l’augmentation résultante de l’angle alpha (angle α).

6 Annexes

7 Mots clés

capnography waveforms

capnogram waveform

capnogram signal

8 Divers

[73] [74] [75] [76] [77] [78]

[79] [80] [81] [82]

[20] [48] [51] [50] [45] [61] [59] [60] [55] [31] [49] [52] [53]

Site GLI (*Global Lung Function Initiative*) :

<http://gligasttransfer.org.au/calcs/tlco.html>

9 Tableaux

9.1 Synthèse des études sur la Capnographie Standard

TABLE 2: Synthèse des études sur la Capnographie Standard

Ref.	Auteur	Année	Phathologies	Effectifs	Prétraitement	Méth. Caract.	Caractéristiques
[51]	You & al.	1994					

9.2 Synthèse des études sur la Capnographie Standard

TABLE 3: Synthèse des études sur la Capnographie Standard

Ref.	Auteur	Année	Périodiques	Performances	Gold Standard	Algorithme	Méth. Class.
[51]	You & al.	1994					
[51]	You & al.	1994					

9.3 Synthèse des études sur la Capnographie Standard

TABLE 4: Synthèse des études sur la Capnographie Standard

Auteur	Année	Effectif	Gold standard	Caractéristiques	Ref.
babik	2012	68	Res. & Comp.	Pente III	[68]
blanch	1994	41	Résistance	Pente III	[83]
brown	2013	20	Spiro. & TDM	Pente III	[84]
egleston	1997	38	Clinique	Pente S1, S2 & SR	[49]
evered	2003	12	Spiro. & Res.	Pente III & angle alpha	[85]
hisamuddin	2009	100	DEP	Pente II, III & angle alpha	[45]
howe	2011	30	DEP	Pente II, III & angle alpha	[31]
ioan	2014	8	Res. & Comp.	Pente II, III, angle alpha, D1,D2	[86]
kean	2010	34	Spiro. & clinique	8 critères de You	[56]
kline	1998	139	Scinti & TDM	Surface sous la courbe	[42]
			pulm		
krauss	2005	262	Spiro.	Pente II, III, EtCO2, FR, Tps Insp & expi.	[50]
lopez	2011	21	Clinique	Pente II, III, EtCO2, Tps Insp & expi., PcCO2-EtCO2	[87]
lukic	2006	5	Clinique	18 critères	[88]
mieloszyk	2014	139	Clinique	Pente III, EtCO2, Tps exp., Tps EtCO2	[61]
mieloszyk	2015	56	Clinique	EtCO2, pente S1, S2, S3 & SR	[89]
yaron	1996	48	DEP	Pente III	[48]
you	1994	40	Spiro.	S1, S2, S3, SR, AR, SD1, SD2, SD3	[51]

9.4 Synthèse des études sur la Capnographie Standard

TABLE 5: Synthèse des études sur la Capnographie Standard

Auteur	Année	Effectif	Gold standard	Caractéristiques
Babik et al.[68]	2012	68	Res. & Comp.	Pente III
Blanch et al.[83]	1994	41	Résistance	Pente III
Brown et al.[84]	2013	20	Spiro. & TDM	Pente III
Egleston et al.[49]	1997	38	Clinique	Pente S1, S2 & SR
Evered et al.[85]	2003	12	Spiro. & Res.	Pente III & angle alpha
Hisamuddin et al.[45]	2009	100	DEP	Pente II, III & angle alpha
Howe et al.[31]	2011	30	DEP	Pente II, III & angle alpha
Ioan et al.[86]	2014	8	Res. & Comp.	Pente II, III, angle alpha, D1,D2
Kean et al.[56]	2010	34	Spiro. & clinique	8 critères de You
Kline et al.[42]	1998	139	Scinti & TDM pulm	Surface sous la courbe
Krauss et al.[50]	2005	262	Spiro.	Pente II, III, EtCO2, FR, Tps Insp & expi.
Lopez et al.[87]	2011	21	Clinique	Pente II, III, EtCO2, Tps Insp & expi., PcCO2-EtCO2
Lukic et al.[88]	2006	5	Clinique	18 critères
Mieloszyk et al.[61]	2014	139	Clinique	Pente III, EtCO2, Tps exp., Tps EtCO2
Mieloszyk et al.[89]	2015	56	Clinique	EtCO2, pente S1, S2, S3 & SR
Yaron et al.[48]	1996	48	DEP	Pente III
You et al.[51]	1994	40	Spiro.	S1, S2, S3, SR, AR, SD1, SD2, SD3

References

- [1] J. C. Hogg, J. E. McDonough, and M. Suzuki, “Small airway obstruction in copd : New insights based on micro-ct imaging and mri imaging,” *Chest*, vol. 143, no. 5, pp. 1436–1443, 2013.
- [2] W. W. Busse, S. Banks-Schlegel, and S. E. Wenzel, “Pathophysiology of severe asthma,” *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 106, no. 6, pp. 1033–1042, 2000.
- [3] I. Tillie-Leblond, C. Iliescu, and A. Deschildre, “Physiopathologie de la réaction inflammatoire dans l’asthme,” *Archives de pediatrie*, vol. 11, pp. S58–S64, 2004.
- [4] J. B. West, *Physiopathologie respiratoire*. Pradel, 1988.
- [5] L. Plantier, A. Pradel, and C. Delclaux, “Mechanisms of non-specific airway hyperresponsiveness : Methacholine-induced alterations in airway architecture,” *Revue des maladies respiratoires*, vol. 33, no. 8, pp. 735–743, 2016.
- [6] J. C. Hogg, “Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease,” *The Lancet*, vol. 364, no. 9435, pp. 709–721, 2004.
- [7] P. Wagner, D. Dantzker, R. Dueck, J. Clausen, and J. West, “Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease.” *The Journal of clinical investigation*, vol. 59, no. 2, pp. 203–216, 1977.
- [8] J. E. McDonough *et al.*, “Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease,” *New England Journal of Medicine*, vol. 365, no. 17, pp. 1567–1575, 2011.
- [9] L. Reid, “The secondary lobule in the adult human lung, with special reference to its appearance in bronchograms,” *Thorax*, vol. 13, no. 2, p. 110, 1958.
- [10] C. F. Vogelmeier *et al.*, “Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary,” *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 195, no. 5, pp. 557–582, 2017.
- [11] A. Abid, R. J. Mieloszyk, G. C. Verghese, B. S. Krauss, and T. Heldt, “Model-based estimation of pulmonary compliance and resistance parameters from time-based capnography,” in *Engineering in medicine and biology society (embc), 2015 37th annual international conference of the ieee*, 2015, pp. 1687–1690.
- [12] A. Abid, R. J. Mieloszyk, G. C. Verghese, B. S. Krauss, and T. Heldt, “Model-based estimation of respiratory parameters from capnography, with application to diagnosing obstructive lung disease,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 64, no. 12, pp. 2957–2967, 2017.
- [13] T. K. Roy, J. O. Den Buijs, and L. Warner, “Calculating the effect of altered respiratory parameters on capnographic indices,” in *World congress on medical physics and biomedical engineering 2006*, 2007, pp. 123–126.
- [14] P. Wagner, D. Dantzker, V. Iacovoni, W. Tomlin, and J. West, “Ventilation-perfusion inequality in asymptomatic asthma,” *American Review of Respiratory Disease*, vol. 118, no. 3, pp. 511–524, 1978.
- [15] E. Ballester, A. Reyes, J. Roca, R. Guitart, P. Wagner, and R. Rodriguez-Roisin, “Ventilation-perfusion mismatching in acute severe asthma : Effects of salbutamol and 100%

oxygen." *Thorax*, vol. 44, no. 4, pp. 258–267, 1989.

[16] P. Wagner, G. Hedenstierna, and R. Rodriguez-Roisin, "Gas exchange, expiratory flow obstruction and the clinical spectrum of asthma," *European Respiratory Journal*, vol. 9, no. 6, pp. 1278–1282, 1996.

[17] K. Luft, "Über eine neue methode der registrierenden gasanalyse mit hilfe der absorption ultraroter strahlen ohne spektrale zerlegung," *Z. tech. Phys*, vol. 24, pp. 97–104, 1943.

[18] K. Bhavani-Shankar, H. Moseley, A. Kumar, and Y. Delph, "Capnometry and anaesthesia," *Canadian Journal of anaesthesia*, vol. 39, no. 6, pp. 617–632, 1992.

[19] R. Aitken and A. Clark-Kennedy, "On the fluctuation in the composition of the alveolar air during the respiratory cycle in muscular exercise," *The Journal of physiology*, vol. 65, no. 4, pp. 389–411, 1928.

[20] A. B. Chilton and R. W. Stacy, "A mathematical analysis of carbon dioxide respiration in man," *The bulletin of mathematical biophysics*, vol. 14, no. 1, pp. 1–18, 1952.

[21] W. S. Yamamoto, "Mathematical analysis of the time course of alveolar CO_2 ," *Journal of applied physiology*, vol. 15, no. 2, pp. 215–219, 1960.

[22] M. B. Jaffe, "Infrared measurement of carbon dioxide in the human breath : 'Breathe-through' devices from tyndall to the present day," *Anesthesia & Analgesia*, vol. 107, no. 3, pp. 890–904, 2008.

[23] J. W. Bellville and J. Seed, "Respiratory carbon dioxide response curve computer : It gives more complete alveolar ventilation- PCO_2 response curves than could formerly be obtained," *Science*, vol. 130, no. 3382, pp. 1079–1083, 1959.

[24] A. Berengo and A. Cuttillo, "Single-breath analysis of carbon dioxide concentration records," *Journal of Applied Physiology*, vol. 16, no. 3, pp. 522–530, 1961.

[25] T. Murphy, "Analogue-digital data processing of respiratory parameters," in *Afips*, 1959, p. 253.

[26] F. Noe, "Computer analysis of curves from an infrared CO_2 analyzer and screen-type airflow meter," *Journal of Applied Physiology*, vol. 18, no. 1, pp. 149–157, 1963.

[27] W. Bao, P. King, J. Zheng, and B. Smith, "Expert capnogram analysis," *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, vol. 11, no. 1, pp. 62–66, 1992.

[28] D. Ventzas, "CAPNEX : An expert system for capnography (CO_2 respiration analysis)," *Transactions of the Institute of Measurement and Control*, vol. 16, no. 5, pp. 233–244, 1994.

[29] C. Yosefy, E. Hay, Y. Nasri, E. Magen, and L. Reisin, "End tidal carbon dioxide as a predictor of the arterial pCO_2 in the emergency department setting," *Emergency Medicine Journal*, vol. 21, no. 5, pp. 557–559, 2004.

[30] P. Jabre, X. Combes, and F. Adnet, "Place de la surveillance de la capnographie dans les détresses respiratoires aiguës," *Réanimation*, vol. 19, no. 7, pp. 633–639, 2010.

[31] T. A. Howe, K. Jaalam, R. Ahmad, C. K. Sheng, and N. H. N. Ab Rahman, "The use of end-tidal capnography to monitor non-intubated patients presenting with acute exacerbation of asthma in the emergency department," *The Journal of emergency medicine*, vol. 41, no. 6, pp. 581–589, 2011.

[32] D. B. Rayburn, T. M. Fitzpatrick, and S. Van Albert, "Neural network evaluation of slopes from sequential volume segments of expiratory carbon dioxide curves," in *Neural networks, 1994. IEEE world congress on computational intelligence., 1994 IEEE international conference on*, 1994, vol. 6, pp. 3530–3533.

- [33] G. Tusman, F. SUAREZ-SIPMANN, S. Bohm, J. Borges, and G. Hedenstierna, "Capnography reflects ventilation/perfusion distribution in a model of acute lung injury," *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 55, no. 5, pp. 597–606, 2011.
- [34] R. Fletcher, B. Jonson, G. Cumming, and J. Brew, "The concept of deadspace with special reference to the single breath test for carbon dioxide," *British journal of anaesthesia*, vol. 53, no. 1, pp. 77–88, 1981.
- [35] W. S. Fowler, "Lung function studies. II. The respiratory dead space," *American Journal of Physiology-Legacy Content*, vol. 154, no. 3, pp. 405–416, 1948.
- [36] L. M. Brewer, J. A. Orr, and N. L. Pace, "Anatomic dead space cannot be predicted by body weight," *Respiratory care*, vol. 53, no. 7, pp. 885–891, 2008.
- [37] Y. Tang, M. Turner, and A. Baker, "Systematic errors and susceptibility to noise of four methods for calculating anatomical dead space from the co2 expirogram," *British journal of anaesthesia*, vol. 98, no. 6, pp. 828–834, 2007.
- [38] F. Suarez-Sipmann, A. Santos, S. H. Böhm, J. B. Borges, G. Hedenstierna, and G. Tusman, "Corrections of enghoff's dead space formula for shunt effects still overestimate bohr's dead space," *Respiratory physiology & neurobiology*, vol. 189, no. 1, pp. 99–105, 2013.
- [39] G. Tusman, F. S. Sipmann, J. B. Borges, G. Hedenstierna, and S. H. Bohm, "Validation of bohr dead space measured by volumetric capnography," *Intensive care medicine*, vol. 37, no. 5, pp. 870–874, 2011.
- [40] G. Tusman, A. Scandurra, S. H. Böhm, F. Suarez-Sipmann, and F. Clara, "Model fitting of volumetric capnograms improves calculations of airway dead space and slope of phase iii," *Journal of clinical monitoring and computing*, vol. 23, no. 4, pp. 197–206, 2009.
- [41] B. Jung, G. Chanques, M. Sebbane, D. Verzilli, and S. Jaber, "Les modalités de l'intubation en urgence et ses complications," *Réanimation*, vol. 17, no. 8, pp. 753–760, 2008.
- [42] J. A. Kline and M. Arunachlam, "Preliminary study of the capnogram waveform area to screen for pulmonary embolism," *Annals of emergency medicine*, vol. 32, no. 3, pp. 289–296, 1998.
- [43] U. K. Wiegand, V. Kurowski, E. Giannitsis, H. A. Katus, and H. Djonlagic, "Effectiveness of end-tidal carbon dioxide tension for monitoring of thrombolytic therapy in acute pulmonary embolism," *Critical care medicine*, vol. 28, no. 11, pp. 3588–3592, 2000.
- [44] A. Ozier *et al.*, "The pivotal role of airway smooth muscle in asthma pathophysiology," *Journal of allergy*, vol. 2011, no. 2011, 2011.
- [45] N. N. Hisamuddin, A. Rashidi, K. Chew, J. Kamaruddin, Z. Idzwan, and A. Teo, "Correlations between capnographic waveforms and peak flow meter measurement in emergency department management of asthma," *International journal of emergency medicine*, vol. 2, no. 2, pp. 83–89, 2009.
- [46] M. L. Langhan, M. R. Zonfrillo, and D. M. Spiro, "Quantitative end-tidal carbon dioxide in acute exacerbations of asthma," *The Journal of pediatrics*, vol. 152, no. 6, pp. 829–832, 2008.
- [47] J. O. Den Buijs, L. Warner, N. W. Chbat, and T. K. Roy, "Bayesian tracking of a nonlinear model of the capnogram," in *Engineering in medicine and biology society, 2006. EMBS'06. 28th annual international conference of the ieee*, 2006, pp. 2871–2874.
- [48] M. Yaron, P. Padyk, M. Hutsinpieller, and C. B. Cairns, "Utility of the expiratory capnogram in the assessment of bronchospasm," *Annals of emergency medicine*, vol. 28, no. 4, pp. 403–407, 1996.

- [49] C. Egleston, H. B. Aslam, and M. Lambert, "Capnography for monitoring non-intubated spontaneously breathing patients in an emergency room setting." *Emergency Medicine Journal*, vol. 14, no. 4, pp. 222–224, 1997.
- [50] B. Krauss *et al.*, "Capnogram shape in obstructive lung disease," *Anesthesia & Analgesia*, vol. 100, no. 3, pp. 884–888, 2005.
- [51] B. You, R. Peslin, C. Duvivier, V. D. Vu, and J. Grilliat, "Expiratory capnography in asthma : Evaluation of various shape indices," *European Respiratory Journal*, vol. 7, no. 2, pp. 318–323, 1994.
- [52] B. Smalhout and Z. Kalenda, *An atlas of capnography*. Institute of Anaesthesiology, University Hospital Utrecht, 1975.
- [53] J. Kelsey, E. Oldham, and S. Horvath, "Expiratory carbon dioxide concentration curve a test of pulmonary function," *Diseases of the Chest*, vol. 41, no. 5, pp. 498–503, 1962.
- [54] A. DuBois, R. Fowler, A. Soffer, and W. Fenn, "Alveolar co₂ measured by expiration into the rapid infrared gas analyzer," *Journal of applied physiology*, vol. 4, no. 7, pp. 526–534, 1952.
- [55] J. P. Betancourt *et al.*, "Segmented wavelet decomposition for capnogram feature extraction in asthma classification," *Journal of Advanced Computational Intelligence and Intelligent Informatics*, vol. 18, no. 4, pp. 480–488, 2014.
- [56] T. T. Kean, A. Teo, and M. Malarvili, "Feature extraction of capnogram for asthmatic patient," in *Computer engineering and applications (iccea), 2010 second international conference on*, 2010, vol. 2, pp. 251–255.
- [57] B. Hjorth, "EEG analysis based on time domain properties," *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, vol. 29, no. 3, pp. 306–310, 1970.
- [58] M. Kazemi and M. Malarvili, "Investigation of capnogram signal characteristics using statistical methods," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, pp. 343–348, 2012.
- [59] M. Kazemi, M. B. Krishnan, and T. A. Howe, "Frequency analysis of capnogram signals to differentiate asthmatic and non-asthmatic conditions using radial basis function neural networks." *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, vol. 12, no. 3, pp. 236–246, 2013.
- [60] M. Kazemi and A. H. Teo, "New prognostic index to detect the severity of asthma automatically using signal processing techniques of capnogram," *Journal of Intelligent Procedures in Electrical Technology*, vol. 7, no. 26, 2016.
- [61] R. J. Mieloszyk *et al.*, "Automated quantitative analysis of capnogram shape for copd-normal and copd-chf classification," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 61, no. 12, pp. 2882–2890, 2014.
- [62] M. Bleil, A. Opp, R. Linder, S. Boye, H. Gehring, and U. G. Hofmann, "Online-classification of capnographic curves using artificial neural networks," in *4th european conference of the international federation for medical and biological engineering*, 2009, pp. 1096–1099.
- [63] B. Landis and P. M. Romano, "A scoring system for capnogram biofeedback : Preliminary findings," *Applied psychophysiology and biofeedback*, vol. 23, no. 2, pp. 75–91, 1998.
- [64] T. C. Smith, A. Green, and P. Hutton, "Recognition of cardiogenic artifact in pediatric capnograms," *Journal of clinical monitoring*, vol. 10, no. 4, pp. 270–275, 1994.

- [65] M. Leturiondo *et al.*, “Influence of chest compression artefact on capnogram-based ventilation detection during out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation,” *Resuscitation*, vol. 124, pp. 63–68, 2018.
- [66] J. J. Gutiérrez *et al.*, “Enhancing ventilation detection during cardiopulmonary resuscitation by filtering chest compression artifact from the capnography waveform,” *PloS one*, vol. 13, no. 8, p. e0201565, 2018.
- [67] O. P. Singh, R. Palaniappan, and M. Malarvili, “Automatic quantitative analysis of human respired carbon dioxide waveform for asthma and non-asthma classification using support vector machine,” *IEEE Access*, vol. 6, pp. 55245–55256, 2018.
- [68] B. Babik, Z. Csorba, D. Czövek, P. N. Mayr, G. Bogáts, and F. Peták, “Effects of respiratory mechanics on the capnogram phases : Importance of dynamic compliance of the respiratory system,” *Critical care*, vol. 16, no. 5, p. R177, 2012.
- [69] B. S. Nassar and G. A. Schmidt, “Capnography during critical illness,” *Chest*, vol. 149, no. 2, pp. 576–585, 2016.
- [70] S. D. McSwain *et al.*, “End-tidal and arterial carbon dioxide measurements correlate across all levels of physiologic dead space,” *Respiratory care*, vol. 55, no. 3, pp. 288–293, 2010.
- [71] M. Lujan, E. Canturri, A. Moreno, M. Arranz, L. Vigil, and C. Domingo, “Capnometry in spontaneously breathing patients : The influence of chronic obstructive pulmonary disease and expiration maneuvers,” *Medical Science Monitor*, vol. 14, no. 9, pp. CR485–CR492, 2008.
- [72] G. Tusman *et al.*, “Effect of pulmonary perfusion on the slopes of single-breath test of co₂,” *Journal of Applied Physiology*, vol. 99, no. 2, pp. 650–655, 2005.
- [73] M.-C. Delmas, C. Marguet, C. Raherison, J. Nicolau, and C. Fuhrman, “Readmissions for asthma in france in 2002–2005,” *Revue des maladies respiratoires*, vol. 28, no. 9, pp. e115–e122, 2011.
- [74] M. Delmas and C. Fuhrman, “Asthma in france : A review of descriptive epidemiological data,” *Revue des maladies respiratoires*, vol. 27, no. 2, pp. 151–159, 2010.
- [75] M.-C. Delmas, N. Guignon, B. Leynaert, M. Moisy, C. Marguet, and C. Fuhrman, “Augmentation de la prévalence de l’asthme chez le jeune enfant en france,” *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 34, no. 5, pp. 525–534, 2017.
- [76] A. TATTERSFIELD *et al.*, “Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in france : A prospective study. Commentary,” *Lancet*, vol. 358, no. 9282, pp. 629–635, 2001.
- [77] S. P. Hart and S. Ebihara, “Asthma severity and adequacy of management,” *Lancet*, vol. 359, no. 9300, p. 75, 2002.
- [78] S. Salmeron *et al.*, “Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in france : A prospective study,” *The Lancet*, vol. 358, no. 9282, pp. 629–635, 2001.
- [79] J. Anto, P. Vermeire, J. Vestbo, and J. Sunyer, “Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease,” *European Respiratory Journal*, vol. 17, no. 5, pp. 982–994, 2001.
- [80] M. Charvanne and F. Roos, “Bronchopneumopathie chronique obstructive (bpco) et travail,” *Âge*, vol. 25, no. 50, p. 75, 2008.
- [81] N. Roche, M. Zureik, A. Vergnenègre, H. HUCHON, and F. Neukirch, “Données récentes sur la prévalence de la bronchopneumopathie chronique obstructive en france,” *Bull Epidémiol Hebd*, pp. 27–28, 2007.

- [82] C. Fuhrman, M.-C. Delmas, J. Nicolau, and E. Jouglu, “Mortalité liée à la bpco en france métropolitaine, 1979-2003,” *BEH thématique*, vol. 27, pp. 242–244, 2007.
- [83] L. Blanch, R. Fernandez, P. Saura, F. Baigorri, and A. Artigas, “Relationship between expired capnogram and respiratory system resistance in critically ill patients during total ventilatory support,” *Chest*, vol. 105, no. 1, pp. 219–223, 1994.
- [84] R. H. Brown *et al.*, “Forced expiratory capnography and chronic obstructive pulmonary disease (copd),” *Journal of breath research*, vol. 7, no. 1, p. 017108, 2013.
- [85] L. Evered, F. Ducharme, G. M. Davis, and M. Pusic, “Can we assess asthma severity using expiratory capnography in a pediatric emergency department?” *Canadian Journal of Emergency Medicine*, vol. 5, no. 3, pp. 169–170, 2003.
- [86] I. Ioan *et al.*, “Frequency dependence of capnography in anesthetized rabbits,” *Respiratory physiology & neurobiology*, vol. 190, pp. 14–19, 2014.
- [87] E. Lopez, J. Mathlouthi, S. Lescure, B. Krauss, P.-H. Jarreau, and G. Moriette, “Capnography in spontaneously breathing preterm infants with bronchopulmonary dysplasia,” *Pediatric pulmonology*, vol. 46, no. 9, pp. 896–902, 2011.
- [88] K. Z. Lukic, B. Urch, M. Fila, M. E. Faughnan, and F. Silverman, “A novel application of capnography during controlled human exposure to air pollution,” *Biomedical engineering online*, vol. 5, no. 1, p. 54, 2006.
- [89] R. J. Mieloszyk, M. G. Guo, G. C. Verghese, G. Andolfatto, T. Heldt, and B. S. Krauss, “Clustering of capnogram features to track state transitions during procedural sedation,” in *Engineering in medicine and biology society (embc), 2015 37th annual international conference of the ieee*, 2015, pp. 1699–1702.