



HAL
open science

L'ETUDE DES EFFETS DE MODIFICATIONS DES CONDITIONS MECANQUES VENTILATOIRES PERMET-ELLE DE METTRE EN EVIDENCE DU CHAOS DANS L'ACTIVITE VENTILATOIRE CHEZ L'HOMME ?

Sylvain Thibault

► **To cite this version:**

Sylvain Thibault. L'ETUDE DES EFFETS DE MODIFICATIONS DES CONDITIONS MECANQUES VENTILATOIRES PERMET-ELLE DE METTRE EN EVIDENCE DU CHAOS DANS L'ACTIVITE VENTILATOIRE CHEZ L'HOMME ?. Physiologie [q-bio.TO]. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2004. Français. NNT : . tel-00008799

HAL Id: tel-00008799

<https://theses.hal.science/tel-00008799>

Submitted on 16 Mar 2005

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

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

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER (GRENOBLE 1)
ECOLE DOCTORALE INGENIERIE POUR LA SANTE, LA
COGNITION ET L'ENVIRONNEMENT

Thèse
Pour obtenir le titre de
Docteur de l'université Joseph Fourier

Spécialité :
Modèles et Instruments en Médecine et Biologie

Présentée par

Sylvain THIBAUT

L'ETUDE DES EFFETS DE MODIFICATIONS DES CONDITIONS MECANQUES
VENTILATOIRES PERMET-ELLE DE METTRE EN EVIDENCE DU CHAOS DANS
L'ACTIVITE VENTILATOIRE CHEZ L'HOMME.

Thèse dirigée par Pierre Baconnier

Soutenue le 13 décembre 2004

Jury :

M. Thomas SIMILOWSKI	Rapporteur
M. Michel SORINE	Rapporteur
M. Jacques DEMONGEOT	Examineur
M. Patrick LEVY	Examineur
Mme Gila BENCHETRIT	Examineur
M. Jacques VIRET	Examineur
M. Pierre BACONNIER	Directeur de thèse

Remerciements

Je tiens à remercier

Monsieur Pierre Baconnier pour m'avoir soutenu, encouragé, voir poussé dans la conduite de cette thèse. Sa rigueur, sa disponibilité et ses conseils m'ont été très précieux pour la réalisation de ce travail.

Madame Gila Benchetrit pour son accueil au sein du PRETA et particulièrement pour son aide précieuse lors de la rédaction de ce manuscrit.

Thomas Similowski tout d'abord pour avoir permis notre collaboration et de voir que notre travail pouvait trouver des oreilles attentives, ainsi que pour avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur Michel Sorine pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Jacques Demongeot tout d'abord pour son accueil au sein du laboratoire TIMC qui m'a donné le goût de la pluridisciplinarité et l'intérêt qu'elle apporte à la biologie, ainsi que pour avoir accepté d'être membre du jury.

Patrick Lévy de m'avoir fait l'honneur d'être membre du jury.

Jacques Viret pour ces conseils lors de la rédaction de ce travail et pour avoir accepté d'être membre du jury.

Je tiens aussi à remercier tous les membres du PRETA, et de façon plus étendue les membres du TIMC, actuels ou passés, qui m'ont apporté aussi bien la bonne humeur au quotidien que de plus sérieuses discussions scientifiques.

Remerciements particuliers

Je tiens également à remercier tous les membres de ma famille ainsi que mes amis. Qui pour les premiers m'ont soutenu et encouragé pendant toutes mes années d'études et ces années de thèse, et pour les seconds de m'avoir diverti et d'avoir permis tous ces moments inoubliables. En tout cas merci à tous de m'avoir supporté.

L'étude des effets de modifications des conditions mécaniques ventilatoires permet-elle de mettre en évidence du chaos dans l'activité ventilatoire chez l'homme ?

A l'heure actuelle, nombre de pathologies nécessitent une assistance ventilatoire. Or dans ce domaine la multiplicité des modes d'assistance démontre la difficulté de répondre correctement à la demande du patient. La ventilation assistée proportionnelle (« Proportional Assist Ventilation », PAV) pensée pour pallier cette lacune, est une modalité d'assistance ventilatoire partielle, dans laquelle, tout au long du cycle ventilatoire, la pression générée par le ventilateur est proportionnelle à l'effort inspiratoire du malade. Pourtant, des « instabilités » comme une mauvaise tolérance de la ventilation ou l'emballlement du système sont couramment observées en PAV.

Afin de mieux appréhender ce problème nous avons construit un modèle mathématique de l'ensemble système ventilatoire/ventilateur pour considérer ce système en tant que système dynamique. Celui-ci est construit autour d'une approche à trois objets en interaction. L'oscillateur central et le ventilateur, objets actifs, interagissent avec la mécanique ventilatoire qui est passive. L'observation du débit résultant des simulations montre deux états possibles de notre système, un comportement de type cycle limite (oscillations) et un de type point fixe attractif (amortissement). Avec les simulations de ventilation en PAV, à partir d'un certain pourcentage d'assistance, nous observons une réponse inattendue, à savoir l'amortissement des oscillations. Cette observation, à de hauts niveaux d'assistance pourrait être compatible avec les « instabilités » observé en PAV. Ce premier modèle aux comportements simplistes (oscillation ou amortissement), ne prenait pas en compte un paramètre qui est donné pour être clé, la variabilité ventilatoire.

La variabilité ventilatoire, que certains considèrent comme résultant de l'instabilité du système ventilatoire ou encore des fluctuations de l'homéostasie peut tout aussi bien être considérée comme la vitrine d'un système ventilatoire qui serait de type chaotique.

Ainsi deux problématiques émergent de ce postulat : (1) un quantifieur du degré de chaos, peut-il décrire le comportement ventilatoire et définir un index de variabilité ventilatoire ? (2) Peut-on valider l'hypothèse que le système ventilatoire soit un système chaotique ?

(1) Pour cela, nous avons, sur des données expérimentales (signaux débits) en condition d'ajout de charges résistives et sous ventilation assistée, utilisé des outils d'identification et de quantification du chaos, principalement le plus grand exposant de Lyapunov (« Largest Lyapunov Exponent », LLE).

(2) Cette dernière question est traditionnellement traitée par l'utilisation de données reconstruites pour lesquelles le déterminisme ou les non-linéarités sont supprimés, ces données reconstruites servent alors de « témoins » et des estimateurs du chaos sont calculés sur les données expérimentales et les données reconstruites, si seules les données expérimentales présentent des estimateurs de chaos positifs alors on peut présumer que le système étudié est de type chaotique déterministe. Face au manque de résultats dans l'utilisation de cette méthode pour les données ventilatoires, nous proposons ici l'utilisation d'un modèle mathématique de la ventilation de type chaotique. Nous avons simulé avec ce

modèle l'expérience d'ajout de charges résistives, calculé les LLE dans ces différentes conditions et comparé ces résultats à ceux des données expérimentales.

Parallèlement, cette modification des conditions physiologiques de la ventilation peut si l'on est en présence d'un système chaotique être considérée comme la variation d'un paramètre du système et ainsi permettre le contrôle du comportement chaotique en le faisant disparaître.

La similitude des comportements des données du modèle et des données expérimentales de ventilation sous charges résistives, nous conforte dans l'utilisation de l'analyse non linéaire et plus spécialement dans l'utilisation de LLE comme index de variabilité ainsi que dans le choix du modèle et donc dans la possibilité que le système ventilatoire soit un système de type déterministe chaotique. Malgré tout, la démonstration que le système ventilatoire soit un système chaotique n'est pas faite.

Sommaire

1	Etat de l'art	7
1.1	Système ventilatoire	7
1.1.1	La mécanique ventilatoire	7
1.1.1.1	Inspiration	7
1.1.1.2	Expiration	7
1.1.1.3	Propriétés élastiques du poumon et de la paroi thoracique.	8
1.1.1.3.1	Courbe pression-volume	8
1.1.1.3.2	Compliance et Elastance	8
1.1.1.3.3	Résistance (R)	9
1.1.2	Régulation de la ventilation	9
1.1.2.1	Les générateurs de rythme centraux (GRC)	9
1.1.2.2	Les stimuli mécaniques et la rythmicité	10
1.1.2.3	Les stimuli chimiques et l'adaptation de la ventilation	11
1.1.2.4	Autres stimuli	12
1.1.3	Variabilité ventilatoire	12
1.1.4	Réponse ventilatoire à des charges mécaniques	13
1.1.4.1	Classification des charges	13
1.1.4.2	Classification des réponses	13
1.1.4.2.1	Réponses et mécanismes intrinsèques	14
1.1.4.2.2	Mécanismes et réponses nerveux	14
1.1.4.2.2.1	L'intensité	14
1.1.4.2.2.2	La rythmicité	14
1.1.5	Ajout de résistance et variabilité ventilatoire	15
1.2	La ventilation assistée	15
1.2.1	Ventilation contrôlée	16
1.2.2	Aides ventilatoires	16
1.2.2.1	La PSV	16
1.2.2.2	La PAV	16
1.2.2.3	La CPAP	16
1.3	Modélisation de la ventilation et de sa commande	17
1.3.1	Modèles des centres ventilatoires	17
1.3.2	Modèles de la ventilation	17
1.3.3	Modèle à trois objets.	17
1.4	Systèmes dynamiques et attracteurs étranges	18
1.4.1	Système déterministe chaotique	18
1.4.1.1	Sensibilité aux conditions initiales	19
1.4.1.2	Dimension fractale	19
1.4.1.3	Déterminisme, section de Poincaré	19
1.4.2	Méthodes d'estimations, application aux données expérimentales	20
1.4.2.1	Théorème de plongement	20
1.4.2.2	Application du théorème de plongement	21
1.4.2.3	Intégrale, Dimension et entropie de corrélation	21
1.4.2.4	Méthode de prédiction non linéaire	22
1.4.2.5	Le plus grand exposant de Lyapunov (LLE)	22
1.4.2.5.1	Méthodes basées sur la recherche de l'expansion des axes principaux	23
1.4.2.5.1.1	Algorithme de Wolf	23
1.4.2.5.1.2	Algorithme de Kantz et de Rosenstein	24

1.4.2.5.2	Méthodes basées sur l'estimation des jacobiniennes	24
1.4.2.5.2.1	Algorithme de Briggs	24
1.4.2.6	Autres méthodes de détection du chaos	25
1.4.2.6.1	Spectre fréquentiel	25
1.4.2.6.2	« Noise Limit »	25
1.4.2.7	Données reconstruites (« surrogates data »)	25
2	Matériels et méthodes	26
2.1	Modélisation	26
2.1.1	Modèle à trois objets.	26
2.1.2	Centres ventilatoires : l'oscillateur central	27
2.1.2.1	Van der Pol	27
2.1.2.2	Duffing	27
2.1.3	La mécanique ventilatoire : le système passif	28
2.1.4	Les interactions	28
2.1.5	Les muscles ventilatoires	28
2.1.6	Le ventilateur	29
2.1.7	Système dynamique final	29
2.2	Etude dynamique	30
2.3	Simulations	30
2.3.1	Simulation de bivagotomie en ventilation spontanée	30
2.3.2	Simulation de ventilation assistée en PAV	31
2.3.3	Simulation d'ajout de charges résistives en ventilation spontanée	31
2.4	Données expérimentales	32
2.4.1	Données du laboratoire chez le sujet sain	32
2.4.1.1	Dispositif de mesure	32
2.4.1.2	Ventilation de repos	32
2.4.1.3	Ventilation spontanée avec ou sans charges résistives	33
2.4.1.4	Données de patients sous ventilation mécanique	33
2.5	Traitements des données	33
2.5.1	Prétraitement des données expérimentales	33
2.5.2	Reconstruction de l'espace de phases	34
2.5.2.1	Détermination du délai temporel de reconstruction (τ)	34
2.5.2.2	Détermination de la dimension de plongement (m)	37
2.5.3	Dimension et entropie de corrélation	38
2.5.4	Le plus grand exposant de Lyapunov (LLE)	39
3	résultats	41
3.1	Analyse qualitative du modèle	41
3.1.1	Simulation de bivagotomie	41
3.1.2	Comportements dynamiques	42
3.1.3	Simulations de l'effet de la PAV	44
3.2	Espaces de phases reconstruits	46
3.2.1	Délais temporels	46
3.2.1.1	Autocorrélation vs information mutuelle. Ventilation spontanée au repos.	46
3.2.1.2	Ventilation spontanée avec ajout de résistances	50
3.2.1.3	Patients sous assistance ventilatoire	52
3.2.2	Dimensions de plongement	54
3.2.2.1	Ventilation spontanée au repos.	54
3.2.2.2	Ventilation spontanée avec ajout de résistances	55
3.2.2.3	Patients sous assistance ventilatoire	57

3.2.3	Portraits de phases reconstruits	59
3.2.3.1	Ventilation spontanée au repos.	59
3.2.3.2	Ventilation spontanée avec ajout de résistances	60
3.2.3.2.1	Reconstruction dans un espace de phases à deux dimensions	60
3.2.3.2.2	Reconstruction dans un espace de phases à trois dimensions	62
3.2.3.3	Patients sous assistance ventilatoire	64
3.3	Dimension de corrélation, entropie de corrélation	66
3.3.1	Sujets en ventilation spontanée de repos	66
3.3.1.1	Dimension de corrélation	66
3.3.1.2	Entropie de corrélation	68
3.3.2	Ventilation spontanée avec ajout de résistances	70
3.3.2.1	Dimension de corrélation	70
3.3.2.2	Entropie de corrélation	75
3.4	Plus grand exposants de Lyapunov (LLE)	78
3.4.1	Effets de charges résistives sur la variation ventilatoire	78
3.4.2	Patients sous assistance ventilatoires	82
3.5	Simulations de variabilité ventilatoire en condition d'ajout de charges résistives	85
4	discussion	90
4.1	Modèle d'interaction système ventilatoire-ventilateur.	90
4.1.1	Simulation de bivagotomie	90
4.1.2	Comportement dynamique	90
4.1.3	Simulations de l'effet de la PAV	91
4.2	Analyse des données	91
4.2.1	Espaces de phases reconstruits	92
4.2.1.1	Détermination du délai temporel	92
4.2.1.2	Détermination de la dimension de plongement	93
4.2.1.3	Espaces de phases reconstruits	93
4.2.2	Dimension de corrélation, entropie de corrélation	94
4.2.3	Plus grand exposant de Lyapunov (LLE)	96
5	Conclusions	99
6	Bibliographie	100
7	Annexes	
	Ventilatory Support: a Dynamical Systems Approach.	113
	Effects of resistive loading on breathing variability	126
	Non linear analysis and modelling approaches	

1 ETAT DE L'ART

1.1 Système ventilatoire

Bien que le poumon accomplisse des fonctions comme métaboliser certaines substances, filtrer des toxiques apportés par la circulation ou se comporter comme un réservoir sanguin, sa fonction principale est d'assurer la ventilation, c'est-à-dire l'apport d'air à l'organisme. Les mouvements ventilatoires apportent l'O₂ dans les alvéoles pulmonaires où il diffuse dans le sang.

1.1.1 La mécanique ventilatoire

Les échanges gazeux entre les alvéoles et l'air ambiant, sont possibles grâce aux différences de pression qui existent entre ces deux milieux. En prenant comme référence la pression atmosphérique, pendant l'inspiration, la pression dans les alvéoles devient négative alors que lors de l'expiration, elle est positive. Ces variations de pressions entraînent les variations du volume pulmonaire, c'est-à-dire que celui-ci augmente lors de l'inspiration et diminue lors de l'expiration.

1.1.1.1 Inspiration

L'inspiration est assurée, d'une part, directement grâce aux mouvements du diaphragme et, d'autre part, indirectement grâce aux autres muscles ventilatoires qui agissent sur la cage thoracique.

Le diaphragme est le muscle ventilatoire le plus important. Il est constitué par une mince couche de muscles disposés en dôme, insérée sur les côtes inférieures. Il est commandé par le nerf phrénique qui vient des segments cervicaux 3, 4 et 5. Quand il se contracte, le contenu abdominal est refoulé vers le bas et l'avant, et la dimension verticale de la cage thoracique s'accroît. De plus, les côtes sont soulevées et avancées, ce qui provoque une augmentation du diamètre transversal du thorax.

Les muscles intercostaux externes relient les côtes adjacentes et sont inclinés en bas et en dehors. Lorsqu'ils se contractent, les côtes sont projetées vers le haut et vers l'avant ; ceci entraîne une augmentation des diamètres transversal et antéro-postérieur du thorax. La dimension latérale s'accroît du fait du mouvement des côtes. Les muscles intercostaux sont commandés par les nerfs intercostaux qui sortent de la moelle épinière au même niveau. La paralysie des muscles intercostaux n'affecte pas sérieusement la ventilation en raison de l'efficacité prédominante du diaphragme.

Les muscles accessoires de l'inspiration comprennent les scalènes qui élèvent les deux premières côtes, et les sterno-cléido-mastoïdiens qui élèvent le sternum. Il n'y a pratiquement pas d'activité de ces muscles pendant la ventilation calme, mais ils peuvent se contracter vigoureusement à l'effort. D'autres muscles jouent un rôle mineur : les ailes du nez, qui provoquent un évasement des narines, et des petits muscles du cou et de la tête.

1.1.1.2 Expiration

Pendant la ventilation calme l'expiration est passive. Le poumon et la paroi thoracique sont élastiques et tendent à retourner à leur position d'équilibre après avoir été distendus pendant l'inspiration. A l'effort et pendant une hyperventilation volontaire, l'expiration devient active. Les muscles de la paroi abdominale sont alors les plus importants ; ce sont le grand droit, les obliques, interne et externe, et le transverse ; lorsqu'ils se contractent, la pression intra-abdominale augmente et le diaphragme est refoulé vers le haut.

Les muscles intercostaux internes aident l'expiration active en attirant les côtes vers le bas et en dedans (à l'opposé de l'action des muscles intercostaux externes), réduisant ainsi le volume thoracique. De plus, ils raidissent les espaces intercostaux, les empêchant de bomber pendant la déformation.

1.1.1.3 Propriétés élastiques du poumon et de la paroi thoracique.

1.1.1.3.1 Courbe pression-volume

Le comportement quasi-statique mécanique du système ventilatoire est étudié en déterminant la courbe pression-volume (cf. figure 1) lorsqu'on mesure la pression dans les voies aériennes, la pression dans l'espace pleural et le volume pulmonaire en condition de complète relaxation musculaire. En pratique, à partir du volume de repos expiratoire (position de relaxation), de petits volumes d'air connus sont inspirés ou expirés. Après chaque petite inspiration ou expiration, les muscles ventilatoires sont relaxés et on mesure la pression du système ventilatoire.

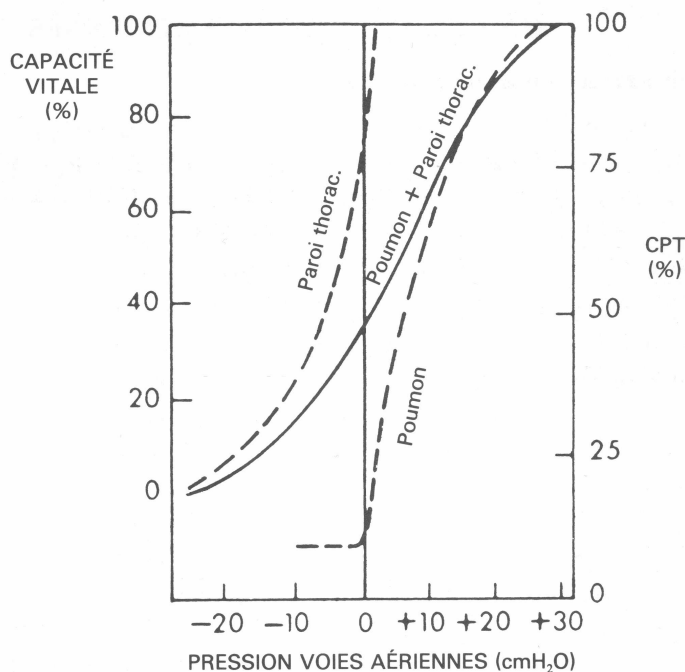


Figure 1 : Courbe de relaxation pression-volume du poumon et de la paroi thoracique.

Les courbes suivies à l'inspiration et à l'expiration sont différentes. Ce comportement définit l'hystérésis. Le volume pulmonaire à n'importe quelle pression est toujours plus grand en phase expiratoire qu'en phase inspiratoire. En fait, peu d'air sort du poumon, les petites voies aériennes se ferment, piégeant ainsi l'air dans les alvéoles.

1.1.1.3.2 Compliance et Elastance

La compliance du système ventilatoire a essentiellement trois origines, les propriétés élastiques des tissus constituant le poumon, la cage thoracique ainsi que la présence du surfactant pulmonaire qui fait baisser la tension superficielle entraînant l'augmentation de la compliance.

La pente de la courbe pression-volume (cf. figure 1), ou la variation de volume par unité de variation de pression, définit la compliance. Dans la zone centrale, le poumon est remarquablement distensible, très compliant. Toutefois pour des pressions d'expansion plus

élevées, le poumon est plus rigide, et sa compliance est plus petite, la pente de la courbe pression-volume est plus faible. L'inverse de la compliance se nomme l'élastance (E).

1.1.1.3.3 Résistance (R)

Elle correspond aux frottements de l'air avec la paroi des conduits. Cette résistance dépend surtout du diamètre des conduits. Elle est faible à l'entrée, plus on va vers les poumons plus la résistance va augmenter. Ceci est vrai jusqu'aux bronches de moyennes dimensions, sièges principaux de la résistance. Les très petites bronchioles contribuent relativement peu à la résistance. En effet, l'augmentation attendue de la résistance avec la diminution de la section des voies aériennes est contrebalancée par leur très grand nombre. Le volume pulmonaire a un effet important sur la résistance des voies aériennes. Lorsque le volume pulmonaire diminue, la résistance des voies aériennes croît rapidement. De plus, s'ajoute à cela la résistance tissulaire. Lorsque le poumon et la paroi thoracique bougent, une certaine pression est nécessaire pour vaincre les forces visqueuses des tissus qui glissent les uns sur les autres.

1.1.2 Régulation de la ventilation

Les études actuelles ne permettent pas encore de comprendre parfaitement l'organisation du contrôle de l'activité ventilatoire cyclique. L'activité de ces centres est contrôlée par voies centrale et périphérique. Les influences inter-centrales restent mal connues. Ainsi, on peut exercer un contrôle volontaire sur la ventilation. Les conditions physico-chimiques (O_2 , CO_2 et pH sanguin) ont une influence aussi bien centrale que périphérique. Un rôle important est aussi joué par les informations mécaniques provenant des poumons.

1.1.2.1 Les générateurs de rythme centraux (GRC)

L'innervation des muscles ventilatoires se fait par les motoneurons spinaux eux-mêmes activés par un réseau de neurones générateur du rythme ventilatoire, les GRC, localisé dans la partie inférieure du tronc cérébral. L'activité de ce réseau ventilatoire central est en permanence ajustée par des retours sensoriels périphériques et par des entrées venant de structures nerveuses supérieures (cortex moteur, hypothalamus).

Les activités neuronales inspiratoires et expiratoires sont nécessaires aux mouvements ventilatoires normaux et à la mécanique ventilatoire. Ces activités contrôlent les mouvements du diaphragme, du thorax et de la paroi abdominale. Les deux phases de la mécanique ventilatoire (inspiration et expiration) sont contrôlées par trois phases nerveuses : inspiration (I) postinspiration (PI) et expiration (E). Ces trois phases sont facilement discernables en suivant l'activité du nerf phrénique ou du nerf intercostal externe (cf. figure 2). Pendant la phase I la contraction progressive du diaphragme et des muscles intercostaux inspiratoires augmente le volume thoracique, ce qui entraîne la diminution de la pression pulmonaire et fait pénétrer l'air dans le poumon. La contraction progressive du diaphragme est due au recrutement des motoneurons phréniques ainsi qu'à l'augmentation de leurs décharges (profile en forme de rampe, cf. figure 2). L'énergie nécessaire à l'expiration est accumulée pendant l'inspiration par les capacités élastiques des tissus pulmonaires. Cette énergie est relâchée au cours de la phase PI lorsque les mouvements inspiratoires cessent. Ainsi, sans l'activation des muscles expiratoires, l'expiration peut avoir lieu passivement. Par contre, du fait d'un contrôle actif de la relaxation du diaphragme, l'expiration passive se fait lentement. Durant la phase finale de l'expiration (E), le débit expiratoire peut être augmenté par le recrutement des muscles intercostaux et abdominaux. Le nerf phrénique et le nerf intercostal inspiratoire sont silencieux durant cette dernière phase. Cette description, en trois phases nerveuses de la commande ventilatoire est l'une des visions les plus simplifiées, certains

auteurs ont découpé la ventilation en 4, 5, 6 ou encore plus de phases nerveuses auxquelles ils identifient autant de population de neurones ventilatoires différentes.

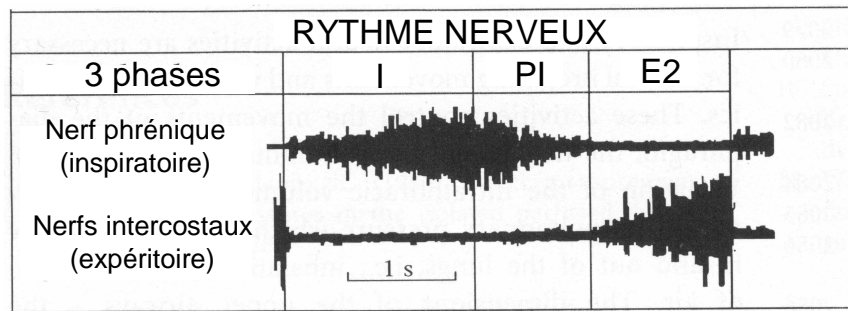


Figure 2 : Le rythme ventilatoire central passe périodiquement par trois phases : l'inspiration (I), la post-inspiration (PI) et l'expiration (E2). Ces trois phases apparaissent de façon évidente en suivant l'activité des nerfs phrénique et intercostaux. D'après Richter (1996).

L'activité nerveuse efférente sur les différents muscles ventilatoires est, au final, contrôlée par un réseau nerveux situé dans le bulbe rachidien, plus particulièrement à l'intérieur et au voisinage du noyau ambiguë et des complexes pré-Bötzing et Bötzing ; avec probablement comme noyau dur de la génération du rythme respiratoire et de l'alternance des phases inspiratoire et expiratoire, les neurones pré-I et ceux du complexe pré-Bötzing (Feldman *et al.*, 2003). Le réseau ventilatoire bulbaire est constitué de différentes populations de neurones qui sont identifiées par la synchronisation et le profil de leur décharge à la vue de l'activité du nerf phrénique.

La question fonctionnelle importante concernant l'entraînement de ce réseau neuronal reste non résolue. Les différences entre les résultats *in vivo* et *in vitro* dans ce domaine ne permettent pas de faire la part des choses entre une origine due à une activité pacemaker générant des battements réguliers et une origine émergeant du réseau lui-même et de la complexité des interactions. La théorie pacemaker est supportée par la découverte d'une activité ventilatoire spontanée sur des tranches de tronc cérébral de rats nouveau-nés (Feldman *et al.*, 1990; Smith *et al.*, 1991). La rythmicité des neurones ventilatoires semble dépendre entièrement de l'intégrité des interactions synaptiques excitatrices et inhibitrices (Hayashi et Lipski, 1992; Schmidt *et al.*, 1995). Ceci va dans le sens où, l'inhibition synaptique plus qu'une excitation rythmique via des cellules pacemaker soit essentielle à la rythmogenèse ventilatoire chez les mammifères adultes. De plus, *in vitro*, l'activité pacemaker dans certaines conditions n'est pas indispensable à la rythmogenèse ventilatoire (Del Negro *et al.*, 2002). Malgré tout, l'activité pacemaker peut devenir majeur dans certaines conditions (Pena *et al.*, 2004; Pena et Ramirez, 2004). D'ailleurs, les opinions divergent au sujet d'une activité pacemaker indispensable ou non à la genèse du rythme respiratoire (Feldman *et al.*, 1990; Hilaire et Pasaro, 2003).

1.1.2.2 Les stimuli mécaniques et la rythmicité

Plusieurs réflexes ventilatoires ayant leurs afférences qui fluctuent avec la ventilation trouvent leur origine de mécanorécepteurs qui se localisent dans les voies aériennes intra et extra-pulmonaires. Le plus familier est le réflexe de Hering et Breuer ou réflexe d'inhibition de l'inspiration, qui est médié par les récepteurs pulmonaires à l'étirement (PSR) à adaptation lente. Ils sont concentrés dans la trachée et dans les bronches de grand diamètre, et dont les afférences passent par les nerfs vagues. La distension des poumons à l'inspiration entraîne le réflexe d'inhibition de l'inspiration. La diminution de volume pulmonaire à l'expiration induit une contraction du diaphragme et donc l'inspiration. Ce réflexe a été interprété comme un

réflexe commutateur, entraînant le passage de l'inspiration à l'expiration et vice versa. Cette commutation est possible après vagotomie grâce à des mécanismes d'origines centrales, cependant, la fréquence ventilatoire et le volume courant sont influencés par les réflexes d'étirement du poumon. Bien que, chez l'homme, les PSR soient activés par un volume courant normal, les réflexes d'étirements n'ont été mis en évidence qu'avec des amplitudes ventilatoires de l'ordre de 1l, ce qui correspond à la plage du volume inspiratoire de réserve.

Les récepteurs à l'irritation (IR), une seconde classe de mécanorécepteurs réagissent par de courtes séquences d'impulsions aussi bien à une inflation rapide qu'à une déflation rapide, que ce soit de l'ensemble du poumon ou de segments isolés des voies aériennes. Ceci est vrai pour les récepteurs épithéliaux des voies aériennes supérieures, ils sont mis en jeu lors de l'inhalation de poussières et peuvent être considérés comme les déclencheurs du réflexe qu'est la toux. Les récepteurs de la toux excités mécaniquement sont principalement distribués dans les voies aériennes proximales, alors que les récepteurs excités par l'irritation chimique ont tendance à être localisés dans les segments périphériques de l'arbre bronchique. Ceux-ci montrent aussi une réponse excitatrice à des inflations ou des déflations rapides. Leurs fibres afférentes passent aussi par les nerfs vague.

Des mécanorécepteurs ont été identifiés dans les parois du larynx. Cependant, ces récepteurs répondent prioritairement aux irritations mécaniques et ne sont probablement pas même stimulés par de larges variations du volume pulmonaire.

L'étirement des fibres musculaires, essentiellement au niveau des intercostaux et à un degré moindre du diaphragme est perçu par des mécanorécepteurs de type annulo-spiraux. Ceux-ci vont induire par voie réflexe une contraction du muscle sur lequel ils se trouvent. Il s'agit d'un réflexe proprioceptif des muscles ventilatoires ; les générateurs de rythme centraux n'interviennent donc pas.

Enfin on peut noter aussi que les effets mécaniques de la ventilation entraînent des fluctuations de la pression artérielle (ondes de Traube-Hering) au cours de la ventilation spontanée ou en ventilation artificielle. Les fluctuations causent en retour des changements phasiques de la décharge des barorécepteurs artériels. De plus, les oscillations de la pression artérielle liées à la ventilation ont un bref effet sur les chémorécepteurs des corpuscules carotidiens. Cet effet résulte probablement de changements liés au débit de la composition chimique du liquide interstitiel qui baigne les chémorécepteurs.

1.1.2.3 Les stimuli chimiques et l'adaptation de la ventilation

L'activité du système ventilatoire peut être ajustée en fonction de deux nécessités premières: pourvoir l'organisme de la quantité en oxygène dont il a besoin et éliminer le CO₂ résultant de ces activités métaboliques. L'activité ventilatoire s'effectue sur un rythme de base qui peut être augmenté ou diminué, cette régulation visant en fin de compte au maintien des P_{O₂} et P_{CO₂} sanguines par des ajustements du débit ventilatoire au niveau alvéolaire. Une diminution de P_{O₂} et/ou une augmentation de P_{CO₂} vont induire une augmentation de l'activité ventilatoire qui se traduira par une hyperventilation au niveau alvéolaire. A l'inverse, une augmentation de P_{O₂} et/ou une diminution de P_{CO₂} induiront une diminution d'activité ventilatoire et une hypoventilation alvéolaire. Les modifications de ventilation seront donc essentiellement déterminées par, et tendront à corriger, des états d'hypoxie ou d'hyperoxie ou encore d'hypo ou d'hypercapnie sanguine. Les modifications de ventilation sont toujours associées à une variation de la fréquence des cycles. Dans de nombreux cas, une variation de l'ampleur de la ventilation (variation du volume courant) intervient également. Le contrôle de l'activité ventilatoire s'effectue essentiellement par voie nerveuse, impliquant des centres de commandes bulbaires recevant des afférences centrales et périphériques et ayant des efférences contrôlant l'activité des muscles inspiratoires et expiratoires (nerfs phréniques et intercostaux).

Les variations de P_{O_2} , de P_{CO_2} et de pH au niveau sanguin provoquent rapidement des modifications ventilatoires. Les variations de ces paramètres sont perçues au niveau de chémorécepteurs centraux et périphériques qui agissent d'une façon encore peu claire sur les générateurs de rythme centraux bulbaires.

Les récepteurs périphériques sensibles à la tension en oxygène et en CO_2 sont logés dans les corpuscules carotidiens, à la bifurcation des artères carotides ainsi que dans la crosse aortique. Les récepteurs sensibles au pH et au CO_2 se trouvent au niveau du bulbe céphalo-rachidien, en connexion pratiquement directe avec les générateurs de rythme centraux.

1.1.2.4 Autres stimuli

Différents autres stimuli induisent des modifications intéressantes de la ventilation. Retenons par exemple qu'une augmentation des catécholamines (adrénaline, noradrénaline) circulantes provoque une hyperventilation. A l'inverse de cette réaction, une augmentation très importante d'adrénaline peut provoquer une apnée; le blocage ventilatoire qu'entraîne parfois une émotion violente est connu depuis longtemps. Une hyperventilation est, par ailleurs, classiquement observée en cas d'hypotension hémorragique grave ou lors d'une élévation de température corporelle. Ces variations sont favorables à une augmentation de ventilation des espaces morts, essentiellement des voies aériennes supérieures qui interviennent dans les échanges thermiques entre l'air respiré et l'organisme.

1.1.3 Variabilité ventilatoire

Le système ventilatoire comme de nombreux systèmes biologiques est un système dynamique complexe soumis à des autorégulations et des contrôles extérieurs divers. Il semble tout à fait raisonnable de considérer qu'une certaine variabilité du cycle à un autre puisse naître de la dynamique d'un tel système. Priban (1963), Davis et Stagg (1975) et Tobin *et al.* (1995) ont mis en évidence l'existence d'une variabilité ventilatoire cycle à cycle non aléatoire. C'est la mémoire à court terme de la ventilation (Benchetrit et Bertrand, 1975). Ces études, utilisant des modèles autorégressifs simple, mettent en évidence une corrélation positive entre une caractéristique ventilatoire (volume courant, temps inspiratoire, temps expiratoire, temps total,...) d'un cycle et celle du cycle précédent. Benchetrit (1976) n'observe pas de différences significatives dans les coefficients d'autocorrélations entre différents sujets pour des mélanges de gaz différents. L'explication de cette variabilité cycle à cycle, qu'elle réside dans un mécanisme nerveux central ou d'instabilités dans les boucles chémoréflexes est toujours matière à débat.

Lenfant (1967), Modarreszadeh et Bruce (1994), Jubran *et al.* (1997) et Jubran et Tobin (2000) ont observé des variations cycliques de la ventilation chez les sujets sains, de période variant entre 25s et 3min. Khoo et Marmarelis (1989), Modarreszadeh et Bruce (1994), Van den Aardweg et Karemaker (2002) expliquent ces variations cycliques comme étant dues aux contrôles chémoréflexes. Pourtant, Van den Aardweg et Karemaker (2002), lors d'une ventilation en 100% d' O_2 , n'observent que chez certains sujets la disparition de ces oscillations. Ceci peut remettre en question l'influence réelle des chémoréflexes sur la variabilité ventilatoire en ventilation de repos chez le sujet sain.

La variabilité ventilatoire concerne la variabilité cycle à cycle de la ventilation en état stable. Donc les systèmes de régulations à points de dépôts de chémorécepteurs ne seront pas pris en compte. Cette variation de la ventilation étant mise en jeu avec des constantes de temps relativement longues, nous ne l'avons pas pris en compte, estimant, que lorsque cette régulation intervient, notre système n'est plus en phase stationnaire. Nous nous sommes donc intéressés à la variation de la forme du cycle ventilatoire d'un cycle à l'autre, ce qui, bien que différent, se rapproche de la variabilité ventilatoire cycle à cycle.

L'approche de variabilité cycle à cycle n'apporte de l'information que sur le lien d'une variable ventilatoire d'un cycle sur celle du cycle suivant mais n'en explique pas la variation ou plutôt, au sens du modèle autorégressif, l'explique comme étant aléatoire. De plus, toutes les études citées précédemment appréhendent non pas le signal ventilatoire dans sa globalité mais comme un ensemble, plus ou moins complet, de caractéristiques ventilatoires.

Il suffit pourtant de représenter dans un espace de phases, espace à m dimensions dans lequel les données ne sont pas représentées en fonction du temps, un signal débit pour voir une structure qui fait penser à un attracteur étrange (cf. figure 3). En ce sens, considérer le système ventilatoire comme un système déterministe chaotique semble être une bonne voie d'investigation pour la variabilité ventilatoire et donc pour la compréhension de la variabilité cycle à cycle.

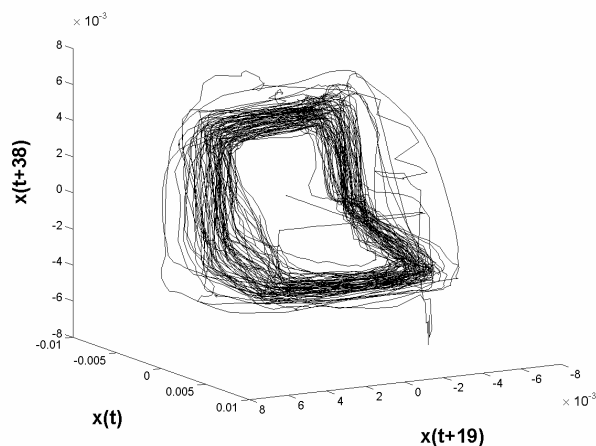


Figure 3 : Portrait de phases reconstruit à partir d'un signal débit (sujet #7). La dimension de plongement et le délai utilisé sont respectivement égaux à 3 et à 19 itérations (≈ 0.30 s).

1.1.4 Réponse ventilatoire à des charges mécaniques

D'après Milic-Emili et Zin (1980), les charges mécaniques entraînent des variations des caractéristiques du cycle ventilatoire et, de ce fait, peuvent contribuer à la variabilité ventilatoire.

1.1.4.1 Classification des charges

La classification tient compte de la nature de la charge, du moment du cycle ventilatoire pendant laquelle elle est appliquée ainsi que de l'endroit où on l'applique. La charge peut être appliquée de façon interne (effets pharmacologiques sur les voies aériennes) ou externe (à l'entrée des voies aériennes ou sur la cage thoracique). Elle peut être appliquée seulement à l'inspiration ou à l'expiration, comme on peut l'appliquer tout au long du cycle. La charge peut être constante ou variable, élastique ou résistive selon qu'elle est fonction du volume ou du débit. Pour finir on peut séparer les charges en fonction de leur comportement linéaire ou non linéaire.

1.1.4.2 Classification des réponses

Les réponses obtenues peuvent être classées comme intrinsèque (non neuronale) ou extrinsèque (neuronale). Une réponse intrinsèque est obtenue si la commande nerveuse (l'activité résultante des GRC) reste inchangée après l'ajout de la charge, ne dépendant que

des propriétés mécaniques passives et actives (contraction musculaire) du système ventilatoire.

Les réponses neurales, extrinsèques, sont celles pour lesquelles l'intensité et/ou le rythme de la commande nerveuse centrale sur les muscles ventilatoires changent. On parle alors de mécanismes et de réponses de compensation de charges qui permettent de préserver la ventilation alvéolaire et de maintenir normale la composition chimique du sang artériel et du liquide céphalorachidien (LCR). Ainsi, une réponse qui préserve la ventilation minute n'est pas forcément compensatoire.

1.1.4.2.1 Réponses et mécanismes intrinsèques

Les réponses intrinsèques (non neurales) aux charges élastiques ou résistives dépendent principalement des propriétés passives, E et R, de la mécanique ventilatoire, respectivement liées au volume et au débit ; mais aussi, lors de contractions musculaires, des propriétés mécaniques actives. Ainsi, les propriétés intrinsèques des muscles se contractant permettent une compensation de charge en rendant le système ventilatoire moins sensible aux influences extérieures. Des variations de pression entraînées par des changements de positions du corps ou par un ventilation sous pression (ventilation mécanique) vont décaler le volume pulmonaire autour de celui qu'il prend durant une ventilation normale, la position moyenne, et entraîner des réponses intrinsèques différentes. Ainsi, ce décalage autour de la position moyenne entraîne des variations de E et R, mais aussi la variation de la longueur opérationnelle et de la géométrie des muscles.

1.1.4.2.2 Mécanismes et réponses nerveux

Les mécanismes nerveux comprennent les réponses automatiques de nature réflexe ainsi que des réponses moins automatiques de nature comportementale. Deux aspects dans de telles réponses peuvent être distingués, l'intensité et la rythmicité.

1.1.4.2.2.1 L'intensité

L'intensité de la commande motrice aux muscles ventilatoires est reflétée par l'élévation de l'intensité de l'activité des muscles eux-mêmes et dépend en grande partie de l'influence des chémorécepteurs. Ainsi, des changements dans la composition des gaz du sang ou du LCR fournissent un puissant mécanisme potentiel à la compensation de charges. Cependant, chez les hommes conscients lors de ventilation sous charges mécaniques, excepté lorsqu'il s'agit d'une charge externe suffisamment grande, ainsi que chez des patients ayant des propriétés mécaniques altérées de façon marquée (augmentation de la résistance et diminution de la compliance), les gaz du sang restent généralement inchangés. Ainsi, une modulation non chimique de l'intensité par des voies réflexes qui impliquent les fuseaux musculaires et les organes tendineux, fournissent des mécanismes potentiels de compensation de charges.

1.1.4.2.2.2 La rythmicité

Les durées inspiratoire (T_I) et expiratoire (T_E) dépendent principalement de l'interaction entre l'activité inspiratoire centrale et les influences réflexes avec les mécanismes inspiratoires d'arrêt (« off-switch ») et de déclenchement (« on-switch ») inspiratoires.

Trois réponses sur la rythmicité sont d'un intérêt particulier en terme de charge mécanique ; elles sont toutes liées au volume et médiées par le nerf vague. Clark et von Euler (1972) furent les premiers à mettre en évidence que la durée de l'inspiration peut être influencée de façon importante par la vitesse avec laquelle le volume pulmonaire augmente : plus cette vitesse est faible, plus la durée inspiratoire est longue. De plus, ils ont noté qu'au cours d'un même cycle la durée de l'expiration est proportionnelle à la durée inspiratoire ;

ainsi le rapport entre la durée inspiratoire ou expiratoire et la durée totale d'un cycle (T_T) tend à être préservé. Puisque l'application d'une charge mécanique à l'inspiration entraîne la diminution du débit inspiratoire, un tel réflexe inspiratoire vagal, volume dépendant, fournit un mécanisme potentiel pour protéger le volume courant.

La durée expiratoire est influencée par le taux de remplissage des poumons. Ainsi, l'ajout d'une résistance lors de l'expiration prolonge celle-ci. Cette réponse est elle aussi médiée par un réflexe vagal.

L'effet d'un biais dans la pression se caractérise par des changements marqués au niveau de la durée expiratoire, eux aussi étant médiés par le vague, alors que la durée inspiratoire change peu.

1.1.5 Ajout de résistance et variabilité ventilatoire

L'addition de résistances externes est souvent utilisée pour simuler des troubles du système ventilatoire (Milic-Emili et Zin, 1986). Le sujet qui respire au travers de charges résistives externes n'est pas tout à fait dans la même situation que le patient atteint de maladies ventilatoires provoquant une augmentation des résistances des voies aériennes. Cependant, cette situation artificielle est un outil fiable utilisé pour caractériser les mécanismes de compensation du système ventilatoire (Altose *et al.*, 1979; Axen *et al.*, 1983), pour étudier les limites de tolérance aux charges résistives (Freedman et Campbell, 1970), ainsi que les sensations qui accompagnent l'addition de résistances (Kelsen *et al.*, 1981; Chonan *et al.*, 1990). Milic-Emili et Zin (1986) trouvent diverses raisons d'étudier les effets de l'addition de résistances, les principaux sont : (1) d'élucider des points en physiologie fondamentale, (2) de mieux comprendre les troubles occasionnés par les maladies ventilatoires et d'améliorer leur traitement et (3) d'aider à la conception et l'utilisation de matériel à application médicale. Les études de différents auteurs convergent vers le même résultat : l'addition de résistances modifie les caractéristiques ventilatoires (Zechman *et al.*, 1957; Cherniack et Altose, 1981; Milic-Emili et Zin, 1986). Les modifications apparaissent dès l'addition de la résistance, et sont plus marquées lors des tous premiers cycles ventilatoires (Campbell *et al.*, 1961) (Pengelly *et al.*, 1971). Cependant, cette réponse immédiate à l'addition de résistances semble être fortement influencée par les essais antérieurs (Freedman et Weinstein, 1965). A l'état stable, il semblerait que des mécanismes de compensation soient mis en jeu et que les changements des caractéristiques ventilatoires servent à maintenir la ventilation proche de la ventilation de repos (Zechman *et al.*, 1957; El-Khatib *et al.*, 2001). De plus, l'amplitude de ces changements présente une grande variabilité interindividuelle (Axen et Haas, 1979; Axen *et al.*, 1983; Daubenspeck et Rhodes, 1995; Calabrese *et al.*, 1998).

Hormis quelques études parmi celles précédemment citées, les résistances sont le plus souvent additionnées soit au cours de l'inspiration, soit au cours de l'expiration.

1.2 La ventilation assistée

Dans le cas de non ou mauvais fonctionnement de la ventilation, la ventilation mécanique est utilisée. La ventilation mécanique a pour but non seulement le maintien de l'homéostasie mais aussi de minimiser les risques de barotraumatisme et, dans le cas où le patient possède une activité musculaire propre, de respecter l'activité ventilatoire de celui-ci. En effet, l'activité des muscles ventilatoire peut devenir un obstacle à l'assistance ventilatoire. Pour remplir cet objectif, la dynamique de la ventilation du patient seul ne suffit pas mais celle du système dans sa globalité (patient + ventilateur), notamment ses différents comportements et ses voies de contrôles, est cruciale à la compréhension de la situation de ventilation assistée. Dans la majeure partie des cas, la ventilation assistée a pour but d'aider ou de suppléer la

ventilation normale par application de pressions positives. Différents modes de fonctionnement de ces appareils sont proposés en fonction des besoins des patients.

1.2.1 Ventilation contrôlée

C'est un mode destiné aux patients sans capacité ventilatoire ou dont les efforts ventilatoires ont réellement été supprimés. Elle permet d'atteindre de façon efficace les principaux objectifs de la ventilation mécanique : elle maintient une ventilation alvéolaire adéquate, corrige l'hypoxémie et améliore le transport en oxygène. La ventilation peut être de deux types, à volume contrôlé et à pression contrôlée. La ventilation à volume contrôlé assure au patient la réception d'un certain volume courant pré réglé. Le ventilateur délivre un volume courant précis à une fréquence précise pendant une durée précise. En pression contrôlée, les gaz sont délivrés à une pression constante pendant le temps d'insufflation pré réglé. Dans ce mode le débit est décélérant. La pression d'inspiration, la fréquence ventilatoire et le temps d'inspiration pré réglés déterminent le volume que recevra le patient.

1.2.2 Aides ventilatoires

Ce sont des modes pour lesquels le patient a la possibilité de respirer spontanément pendant la totalité du cycle ventilatoire. Qu'ils soient basés sur le contrôle du volume ou de la pression, leur but est de s'adapter au mieux aux besoins du patient en leur fournissant une assistance synchronisée avec l'appel inspiratoire du patient.

Dans ce travail nous nous sommes plus particulièrement attachés à trois types d'assistances, « pressure support ventilation » (PSV), « proportionnal assist ventilation (PAV) et « continous positive airway pressure » CPAP bien que ce dernier ne soit pas à proprement parlé un mode de ventilation assistée. En particulier, nous avons introduit la PAV dans nos modèles mathématiques.

1.2.2.1 La PSV

Il s'agit d'une ventilation en pression positive partielle. Dans ce mode ventilatoire chaque insufflation est déclenchée par le patient et assistée par une pression prédéterminée. La détection d'un effort inspiratoire du patient synchronise l'insufflation du ventilateur qui s'arrête avec la fin de la phase inspiratoire. Cela vise à obtenir le pilotage de l'aide ventilatoire par la commande centrale du patient.

1.2.2.2 La PAV

La PAV est une aide inspiratoire comme la PSV et à donc pour but d'assurer la meilleure synchronisation possible entre demande d'inspiration du patient et insufflation de l'appareil. Par contre, ce mode d'assistance fournit une pression qui vise à contrer les propriétés mécaniques du système ventilatoire du patient. Le ventilateur génère une pression (P_{vent}) proportionnelle au débit (\dot{V}) et au volume (V) du patient tel que :

$$P_{vent} = k_1 \cdot E \cdot v + k_2 \cdot R \cdot \dot{v} \quad (1)$$

où k_1 et k_2 sont des paramètres de gain ajustable donnant le pourcentage du niveau d'assistance. Un réglage clinique classique est de prendre $k_1=k_2=\gamma$.

1.2.2.3 La CPAP

La CPAP n'est pas vraiment un mode d'assistance ventilatoire puisqu'il consiste, chez un patient en ventilation spontanée, à lui fournir une pression positive en fin d'expiration. Les indications de la CPAP sont celles nécessitant une augmentation des pressions intra

alvéolaires pour obtenir une normoxie. L'œdème aigu pulmonaire et les hypoxies réfractaires en sont les principaux.

1.3 Modélisation de la ventilation et de sa commande

1.3.1 Modèles des centres ventilatoires

Ce sont des modèles qui se focalisent sur les interactions de populations de neurones, chaque population étant modélisée par une équation simple qui décrit l'activité intrinsèque qui représente l'intensité des décharges de potentiels d'actions de cette population de neurones. Les premiers modèles se classaient en deux catégories : ceux basés sur l' « off-switch » inspiratoire et ceux basés sur les interactions des neurones du tronc cérébral.

Les premiers se basent sur le basculement d'une phase ventilatoire à l'autre (fin de l'inspiration, début de l'expiration) ; ils sont directement inspirés d'observations expérimentales qui montrent l'influence de nombreux paramètres sur cette transition. Ces modèles se composent généralement de deux groupes fonctionnels, un centre activateur de l'inspiration qui entraîne les motoneurones inspiratoires et fonctionne comme un intégrateur, et un interrupteur de l'inspiration (« off-switch »), connecté aux neurones du tronc cérébral et aux rétroactions afférentes (récepteurs à l'étirement, chémorécepteurs) qui remet à l'état initial le centre activateur de l'inspiration. Bien que ces modèles soient basés sur de nombreuses observations expérimentales, ni le centre activateur de l'inspiration, ni l'interrupteur de l'inspiration n'ont été identifiés comme étant un groupe de neurones spécifiques ou une région anatomique.

Les seconds se sont essentiellement basés sur l'observation de neurones du tronc cérébral qui présentent une activité synchrone avec tout ou partie de l'une ou l'autre des phases ventilatoires.

Les premiers modèles consistaient en un simple oscillateur composé de deux éléments représentant l'inspiration et l'expiration qui s'inhibent l'un et l'autre à tour de rôle. Ils représentent un premier essai dans la modélisation des GRC bulbaire, constitué d'un oscillateur générateur de rythme automatique, qui est cependant influencé par des afférences extérieures. Ce concept d'oscillateur composé, bien que très simpliste, peut fournir certaines connaissances sur les mécanismes dynamiques impliqués dans la génération de la forme du cycle ventilatoire.

De ces deux catégories de modèles qui furent les premiers, d'autres plus complexes ont émergé. La forme des décharges nerveuses fournit une base pour classer les neurones dans différentes populations, ou des unités liées à la ventilation. Une nouvelle classe de modèles a été développée, toujours basée sur l'activité neurale en relation avec les phases ventilatoires mais pour lesquels un intérêt particulier a été porté aux interactions entre ces unités liées à la ventilation. Ces modèles qui tendent à ce rapprocher au plus près des interactions neurales des GRC ont comme principal inconvénient un très grand nombre de paramètres et variables.

1.3.2 Modèles de la ventilation

1.3.3 Modèle à trois objets.

Dans ce type de modèle, on considère un système ventilatoire, caractérisé par ses propriétés mécaniques, qui est entraîné par un contrôleur, un oscillateur en cas de ventilation autonome, qui est régulé par l'état du système ventilatoire lui-même et, avec une constante de

temps plus longue, par les besoins physiologiques (O₂, CO₂, pH). De même, pour un sujet sous ventilation assistée nous pouvons considérer tout ceci comme un système formé de trois objets en interactions (cf. figure 4) comme l'a déjà décrit Heyer et Baconnier (2001). Deux d'entre eux seraient actifs : le contrôleur, représentant essentiellement l'activité même des centres ventilatoires et le ventilateur, régit par ses propres lois de fonctionnement ; le dernier objet serait passif, répondant mécaniquement à l'entraînement des deux objets actifs. Si l'on admet que l'homéostasie est maintenue, on peut considérer que seule la régulation rapide fonction de l'état du système ventilatoire entre en jeu. De même, l'état du système ventilatoire peut ou non intervenir sur la dynamique du ventilateur (selon le mode de fonctionnement utilisé).

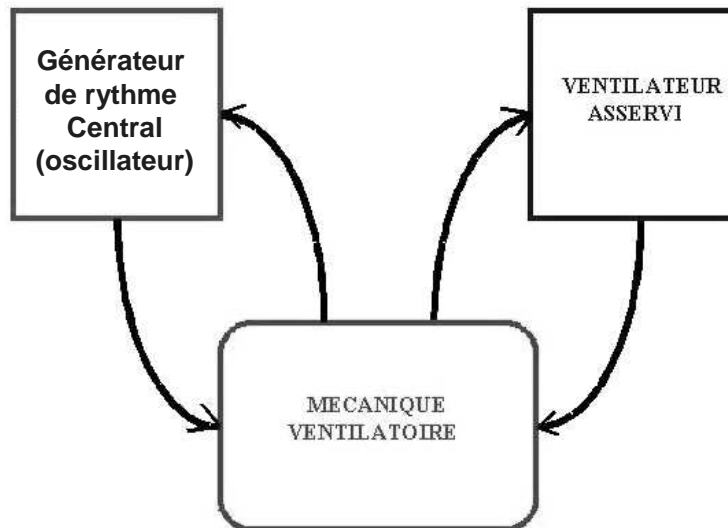


Figure 4 : modèle à trois objets du système ventilatoire couplé à un ventilateur asservi.

1.4 Systèmes dynamiques et attracteurs étranges

Les rythmes physiologiques tel que les battements cardiaques, les rythmes corticaux et la ventilation présentent des dynamiques complexes. C'est-à-dire qu'ils sont rarement strictement périodiques mais fluctuent de façon irrégulière au cours du temps. Ce genre de comportement a longtemps été expliqué par des processus stochastiques venant s'ajouter à des dynamiques linéaires. Il semble pourtant invraisemblable que toutes ces variations soient uniquement le fruit du hasard et l'avènement des systèmes dynamiques non linéaires et notamment du chaos déterministe peuvent apporter des explications à ces dynamiques.

1.4.1 Système déterministe chaotique

Les systèmes dynamiques décrivent l'évolution dans le temps d'un système dans un espace de phases. Ils peuvent être exprimés par des équations différentielles ordinaires (EDO) du type $\dot{x}(t) = F(x(t))$. Le concept de système déterministe chaotique tient de l'observation que certains systèmes dynamiques présentent des « aspects aléatoires ». En effet, l'évolution d'un tel système, bien que difficilement prédictible à plus ou moins long terme ce qui leur confie leur aspect aléatoire, ne se fait pas de façon stochastique. Dans un espace de phases, un système chaotique en état stationnaire va évoluer dans un espace restreint, son bassin d'attraction, et va définir des trajectoires proches mais différentes, formant ainsi un attracteur étrange. Les attracteurs étranges possèdent des propriétés invariantes qui permettent de les définir, ainsi la recherche de ces propriétés permet d'établir la chaotité d'un système.

1.4.1.1 Sensibilité aux conditions initiales

La raison pour laquelle les systèmes chaotiques présentent des dynamiques apériodiques tient au fait que des trajectoires de l'espace de phases qui possèdent des états initiaux très proches vont se séparer de façon exponentielle, c'est ce que reflète l'exposant de Lyapunov. Si l'on considère deux points voisins (généralement les plus proches) de l'espace de phases au temps 0 et au temps t, les distances entre les points sur la i-ème direction sont $\|\delta x_i(0)\|$ et $\|\delta x_i(t)\|$. L'exposant de Lyapunov est alors défini par le taux d'accroissement moyen λ_i de la distance initiale.

$$\lambda_i = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \log_2 \frac{\|\delta x_i(t)\|}{\|\delta x_i(0)\|} \quad (2)$$

Les systèmes chaotiques sont caractérisés par au moins un exposant positif λ_i . Ceci indique que tous les points voisins d'une distance infinitésimale à l'état initial vont soudainement se séparer les uns des autres selon la i-ème direction. En d'autres termes, même si les états initiaux sont proches, les états finaux sont très différents. Ce phénomène se nomme sensibilité aux conditions initiales. On observe des valeurs d'exposants de Lyapunov positives seulement avec des systèmes chaotiques. Les exposants de Lyapunov de signaux stochastiques sont nuls, indiquant que $\|\delta x_i(0)\|$ et $\|\delta x_i(t)\|$ restent les mêmes, indépendamment du temps.

L'exposant de Lyapunov est lié à la théorie de l'information. L'amplitude de l'exposant de Lyapunov quantifie le taux auquel le système crée ou détruit de l'information (en bits par unité de temps). Dans les systèmes chaotiques avec des exposants de Lyapunov positifs il y a création d'information par augmentation du degré d'incertitude sur les conditions initiales avec l'augmentation du pas de temps, ce qui entraîne la production d'information globale $K = \sum_{\lambda_i > 0} \lambda_i$ que l'on nomme l'entropie de Kolmogorov. Celle-ci, pour un système périodique, est nulle, positive dans le cas d'un système chaotique et infinie pour un système aléatoire.

1.4.1.2 Dimension fractale

Une autre caractéristique unique des attracteurs étranges est leurs dynamiques d'expansions et de repliements. Par définition (cf. équation (2)), chaque exposant de Lyapunov λ_i correspond à une coordonnée dans l'espace de phases. Si tous les exposants de Lyapunov sont positifs, les trajectoires ne convergent jamais vers un attracteur ni ne présentent de dynamiques stationnaires. Ainsi, les systèmes chaotiques doivent avoir au moins un exposant de Lyapunov négatif afin, au moins sur cette direction, que la distance entre les trajectoires diminue dans le temps. La conséquence de ceci est que, en plus de l'étirement exponentiel de régions voisines dû à un exposant positif, la région est repliée dans un petit sous espace. Contrairement aux dynamiques stochastiques, les dynamiques d'expansions et de repliements empêchent les orbites de remplir la totalité du sous espace local. Plus encore, l'itération de la même opération déterministe d'expansion et de repliement garde la trajectoire confinée dans une structure géométrique auto similaire unique appelée fractale. Cette géométrie unique peut être caractérisée par ce qu'on appelle la dimension fractale d_F . La dimension fractale est une dimension non entière.

1.4.1.3 Déterminisme, section de Poincaré

Même si le mouvement apériodique chaotique ressemble aux signaux stochastiques à bien des égards, il possède un ordre caché qui génère ce comportement complexe et apparemment irrégulier. L'ordre derrière le chaos peut être recherché et visualisé en examinant la fonction de retour. La fonction de retour d'un attracteur dans un espace des

phases à m dimensions est une séquence de projections stroboscopiques sur le plan de dimension $m-1$ appelé section de Poincaré. La fonction de retour représente les croisements répétés de la trajectoire au travers de la section de Poincaré. Dans les systèmes chaotiques de petites dimensions, on peut observer, mais pas obligatoirement, la présence de formes régulières indiquant la présence d'un certain type de déterminisme dans la dynamique. C'est aussi, historiquement, l'une des premières méthodes d'étude utilisée qui amena à la notion de chaos déterministe.

En résumé, un système chaotique possède une dimension fractale, il a au moins, un exposant de Lyapunov positif expliquant l'expansion des trajectoires selon cette dimension, un exposant de Lyapunov négatif expliquant la convergence des trajectoires selon cette dimension et induisant le confinement du système en un attracteur, et enfin la somme des exposants de Lyapunov est négative, caractérisant un système dissipatif.

1.4.2 Méthodes d'estimations, application aux données expérimentales

La majeure partie des concepts de bases est généralement exprimée d'une façon purement déterministe. L'évolution temporelle est ainsi donnée par un système dynamique dans un espace de phases. L'observation expérimentale d'un système se fait généralement par une seule série temporelle qui peut être pensée comme une séquence d'observations faite au travers une fonction de mesure. Puisque cette séquence, en elle-même, ne représente pas à proprement parlé l'espace de phases du système dynamique, on doit employer des techniques pour retrouver la structure multidimensionnelle à partir des données disponibles. Ceci peut être fait par la méthode des délais temporels et les méthodes associées. Nous pouvons ainsi quantifier les propriétés du système au travers des mesures faites sur la série temporelle. Puisque le but final est de caractériser le système sous-jacent, idéalement, ces propriétés ne doivent pas être affectées ni par la mesure ni par la procédure de plongement.

1.4.2.1 Théorème de plongement

Dans les cas théoriques d'un système d'ODE ou d'un système itératif, le nombre de coordonnées de l'espace de phases ou le nombre d'équations différentielles décrivant le système dynamique est connu. A partir de là, les dynamiques et la géométrie des attracteurs dans un espace de phases à n dimensions peuvent être utilisées pour rechercher des comportements chaotiques. Cependant pour les données temporelles expérimentales, m est difficilement connu à l'avance, et dans la plupart des cas, seulement une variable est disponible à l'enregistrement. Il est donc nécessaire de reconstruire la trajectoire du système dans l'espace de phases à partir de l'enregistrement d'une seule série de mesure.

La stratégie employée est de construire un vecteur de la série temporelle \mathbf{X}_n dans un espace euclidien à m dimensions en prenant comme coordonnées des échantillons retardés d'une série temporelle expérimentale S_n tel que

$$\mathbf{X}_n = (S_n, S_{n+\tau}, \dots, S_{n+(m-1)\tau}) \quad (3)$$

Où τ est un délai fixé et est choisi comme un entier multiple du pas d'échantillonnage. L'entier m est appelé la dimension de plongement. Takens (1981) a montré, en donnant la condition suffisante de $m > 2d_F$, que l'ensemble $\{\mathbf{X}_n\}$ est l'image de l'ensemble originel $\{\mathbf{x}\}$ et donc que $\{\mathbf{X}_n\}$ capture les caractéristiques topologiques de l'attracteur originel, permettant ainsi l'application des outils de détection du chaos. Qui plus est, Packard *et al.* (1980) ont montré que les exposants de Lyapunov calculés à partir d'attracteurs reconstruits ont les mêmes valeurs que ceux calculés à partir des attracteurs originaux.

1.4.2.2 Application du théorème de plongement

Le théorème de plongement (équation (3)) fonctionne parfaitement si nous avons des données de quantité et de précision infinies. En pratique, les données expérimentales ont une durée et une précision finies. C'est pourquoi le choix du délai τ et de la dimension de plongement m est crucial à l'analyse des données. La théorie appliquée au choix optimal du délai (τ), qui peut être comprise intuitivement est la suivante. L'utilisation de valeurs trop petites de délais entraîne des corrélations fortes entre les différentes composantes de \mathbf{X}_n . Par opposition, le choix d'un délai trop grand donne naissance à de fausses corrélations dues à des repliements d'orbites qui contaminent la structure locale de l'attracteur. Donc, τ est choisi de telle sorte que les composantes \mathbf{X}_n soient non corrélées et indépendantes les unes des autres. Dans ce but, on utilise deux types de mesures pour déterminer τ optimal, à savoir, le temps auquel l'autocorrélation de S_n passe par zéro et le temps du premier minimum local de l'information mutuelle qui mesure la dépendance entre les coordonnées. Toujours est-il que pour les systèmes de petites dimensions la représentation graphique est utile car elle permet de bien se rendre compte de la véracité d'une valeur donnée du délai.

Selon le théorème de plongement, le choix de m demande une connaissance à priori de la dimension fractale d_F de l'attracteur originel, ce qui est non réaliste pour des données expérimentales. Lorsque m est choisi arbitrairement trop petit comparé à la valeur de d_F de l'attracteur originel, il peut en résulter ce qu'on appelle des faux plus proches voisins (FNN) dans l'espace de phases reconstruit. Un FNN est un point d'un jeu de données qui se trouve dans les proches voisins (locaux) seulement parce qu'on voit l'orbite dans un espace de plongement trop petit ce qui entraîne des repliements sur elle même de l'orbite. Kennel *et al.* (1992) recommandent d'augmenter m par pas de un jusqu'à ce que le nombre de FNN tombe pratiquement à zéro. Comme on le verra par la suite, la même stratégie est suivie pour les mesures de chaotité telle que la mesure de l'exposant de Lyapunov et de la dimension fractale en faisant varier m d'une valeur basse à une valeur suffisante. Si la dimension m devient appropriée, la valeur des mesures doit converger vers la vraie valeur.

1.4.2.3 Intégrale, Dimension et entropie de corrélation

La géométrie fractale ou la délimitation des attracteurs est la plus fréquemment examinée par la dimension de corrélation (Grassberger et Procaccia, 1983). Dans cette méthode, la propriété d'auto similarité d'un attracteur est sondée par le cadrage du comportement de l'intégrale de corrélation :

$$C_M(\varepsilon) = \left(\frac{1}{N^2} \right) \sum_{i \neq j} H(\varepsilon - \|X_M(i) - X_M(j)\|) \quad (4)$$

où $H(\cdot)$ est égal à 1 pour des arguments positifs et égal à 0 pour des arguments négatifs. C_M est le nombre (normalisé) de points de l'espace de phases reconstruit appartenant à une sphère de rayon ε . Pour des signaux non bornés, stochastiques, l'intégrale de corrélation pour un espace à M dimensions est attendue être à l'échelle de $C_M(\varepsilon) \propto \varepsilon^M$ car la trajectoire remplit uniformément la M -sphère de rayon ε . Pour des signaux bornés, cependant, il existe un exposant d'échelle fini ν tel que $C_M(\varepsilon) \propto \varepsilon^\nu$ ($\nu < M$). Si ν a une valeur non entière, on attend un espace de phases avec une géométrie fractale (ν n'est pas strictement égal à d_F , cependant l'algorithme de la dimension de corrélation a l'avantage d'être calculable très efficacement).

La dimension de corrélation découle ainsi directement de l'intégrale de corrélation et s'exprime selon la formule :

$$D_M(\varepsilon) = \frac{d \log C_M(\varepsilon)}{d \log \varepsilon} \quad (5)$$

En règle générale, avec des données expérimentales, la dimension de corrélation n'est pas assez sensible pour mettre en évidence une dimension non entière ou fractale (d_F) qui doit être générée par un système en phase chaotique. On peut seulement interpréter par l'analyse de la dimension de corrélation que les données ne sont ni stochastiques ni non bornées puisque l'estimation de v est bien plus petite que M .

Il découle aussi de l'intégrale de corrélation l'entropie de corrélation, reflet du taux moyen de prédictibilité du système.

1.4.2.4 Méthode de prédiction non linéaire

Une autre approche utile et intuitive pour la détection du chaos dans des données expérimentales est la technique de prédiction non linéaire. Cette méthode utilise deux caractéristiques opposées des systèmes chaotiques : la prédiction à court terme est possible due à leur nature déterministe alors que la prévision à long terme est impossible car des trajectoires de l'espace de phases qui ont un état initial très proches vont se séparer de façon exponentielle.

Sugihara et May (1990) ont mis en place un algorithme de prédiction non linéaire. Dans l'espace de phases, nous déterminons un voisinage minimum de telle sorte que le point de départ soit contenu dans le simplexe de diamètre minimal. Ce simplexe est défini par l'ensemble des $E+1$ plus proches voisins, c'est le nombre de points minimum permettant de contenir un point dans un espace à E -dimensions. La prédiction est ensuite obtenue en projetant chaque sommet du simplexe de p pas de temps le long de leurs trajectoires respectives sur le portrait de phases. Le point prédit est calculé en pondérant les distances initiales du point prédictible aux sommets du simplexe par un facteur exponentiel, appliqué au nouveau domaine déterminé. La performance de la prédiction est évaluée en calculant un coefficient de corrélation (ρ) entre la valeur observée p pas de temps plus tard et la valeur prédite.

Dans le cas de signaux stochastiques, la valeur de ρ doit être faible, généralement proche de zéro, et indépendante du temps de prédiction. Dans le cas de systèmes déterministes mais non chaotiques tels que les mouvements périodiques ou quasi périodiques, la valeur de ρ doit être élevée et indépendante du temps de prédiction. Dans le cas de signaux chaotiques déterministes, la valeur de ρ doit être initialement élevée puis être suivie d'une brusque chute avec l'augmentation du temps de prédiction. Ceci est dû à la croissance exponentielle de la variance des différences entre valeurs observées et prédites qui est directement liée à l'entropie de Kolmogorov.

1.4.2.5 Le plus grand exposant de Lyapunov (LLE)

Comme nous l'avons vu précédemment (cf. équation (2)), les exposants de Lyapunov caractérisent la stabilité des systèmes déterministes et sont définis comme le logarithme des valeurs absolues des valeurs propres du système linéarisé en chaque point autour de l'attracteur, ce qui fait donc appel à l'utilisation de la Jacobienne du système. Pour un système dissipatif, la présence d'un seul exposant de Lyapunov, donc l'expansion des trajectoires selon une coordonnée, est une marque de la chaoticité du système.

De ces deux constats, deux approches ont été développées pour calculer les exposants de Lyapunov à partir de données expérimentales, une méthode basée sur la recherche de l'expansion des axes principaux (Wolf *et al.*, 1985; Rosenstein *et al.*, 1993; Kantz, 1994; Hughson *et al.*, 1995) et une méthode sur l'estimation des jacobiennes (Briggs, 1990)

Les algorithmes basés sur l'expansion des axes principaux, pour des questions de rapidité et de robustesse, ne s'attachent qu'à déterminer le plus grand exposant de Lyapunov (λ_1 ou LLE).

1.4.2.5.1 Méthodes basées sur la recherche de l'expansion des axes principaux

1.4.2.5.1.1 Algorithme de Wolf

Cette approche nécessite de travailler sur un attracteur dans un espace de phases reconstruit, elle consiste à examiner la divergence entre orbites à des échelles de grandeurs aussi petites que possible permises par les données (Wolf *et al.*, 1985; Fortrat *et al.*, 1997). Elle implique aussi de préserver une bonne orientation dans l'espace de phases en utilisant une approximation correcte du plan tangentiel et donc l'utilisation de la procédure de réorthonormalisation de Gram-Smith.

Pour estimer λ_1 nous regardons l'évolution à long terme d'une seule paire d'orbites voisines.

Cet algorithme peut être décrit de la façon suivante (cf. figure 5). Un point initial de l'attracteur est choisi et son plus proche voisin (au sens de la distance Euclidienne) est localisé, définissant ainsi une longueur initiale $L(t_0)$ entre ces deux points. L'évolution dans le temps du système à partir du point initial définit la trajectoire de référence. Au temps t_1 d'après, la longueur initiale a évolué pour devenir la longueur $L'(t_1)$. On regarde ainsi l'évolution de cette longueur le long de l'attracteur. Ce temps t_1 ne doit pas être trop grand pour éviter les repliements possibles des deux trajectoires sur elles-mêmes. Ensuite un nouveau point, satisfaisant deux critères est choisi. Ainsi, la distance $L(t_1)$ entre ce point et la trajectoire de référence doit être petite, tout comme l'angle formé entre les points formant la distance $L'(t_1)$ (les points après évolution) et ceux formant la distance $L(t_1)$ (cf. θ_1 sur la figure 5). Une fois un tel point trouvé, cette procédure est, de façon itérative répétée le long de la trajectoire de référence, en d'autres termes tout au long de la série temporelle. Le plus grand exposant de Lyapunov est alors calculé comme étant :

$$\lambda = \frac{1}{t_K - t_0} \sum_{k=1}^K \log \frac{L'(t_k)}{L(t_{k-1})} \quad (6)$$

où K est le nombre total de pas de remplacement.

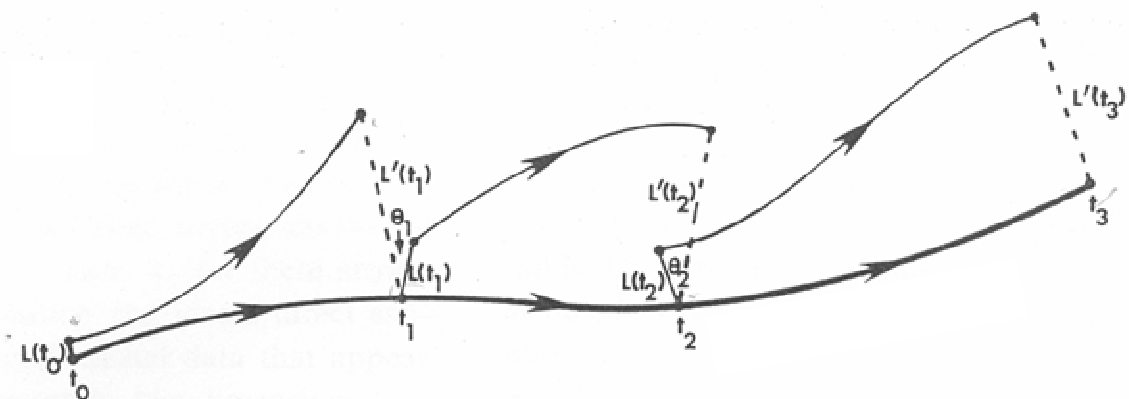


Figure 5 : Représentation de la procédure d'évolution et de remplacement utilisée pour estimer le LLE à partir de données expérimentales. D'après Wolf *et al.* (1985).

1.4.2.5.1.2 Algorithme de Kantz et de Rosenstein

Ces deux algorithmes, proposé par Rosenstein *et al.* (1993) et Kantz (1994), sont très similaires et s'intéressent à la croissance exponentielle des erreurs sans présupposer le déterminisme.

La première étape consiste, comme dans le cas de l'algorithme de (Wolf *et al.*, 1985), à reconstruire l'espace de phases. L'idée est que des trajectoires voisines peuvent ne pas diverger exactement en suivant une loi exponentielle si on considère chaque trajectoire individuellement. En revanche, en moyenne, elles divergent exponentiellement.

Les plus proches voisins ($X_{\hat{j}}$) de chaque point (X_j) de la trajectoire sont recherchés comme étant ceux minimisant la distance avec leur point de référence $X_{\hat{j}}$. De plus, une séparation temporelle entre les voisins au moins plus grande qu'une période moyenne est imposée. Ainsi, chaque paire de voisins peut être considérée comme étant des conditions initiales de trajectoires différentes et le plus grand exposant de Lyapunov est alors considéré comme étant le taux moyen de séparation entre les plus proches voisins.

Le plus grand exposant de Lyapunov peut être déterminé sans la construction d'un modèle explicite pour les séries de données. Une bonne caractérisation nécessite d'une part l'indépendance des paramètres de plongements (τ et m) et d'autre part la validation de l'expansion selon une loi exponentielle des distances. Si l'on considère la représentation de données temporelles comme une trajectoire dans un espace de phases, et que l'on estime observer un point $S_{n'}$ qui, après avoir parcouru l'attracteur une fois, soit proche du point de départ S_n , alors on peut considérer la distance $\Delta_0 = S_n - S_{n'}$, comme une petite perturbation qui croît exponentiellement avec le temps. Son devenir peut alors être lu dans la série temporelle comme étant $\Delta_1 = S_{n+1} - S_{n'+1}$. Si on trouve que $|\Delta t| \approx \Delta_0 e^{\lambda t}$ alors λ est le plus grand exposant de Lyapunov. Sur ce principe on peut établir un estimateur robuste et fiable pour le plus grand exposant de Lyapunov qui s'écrit :

$$S(\varepsilon, m, t) = \left\langle \ln \left(\frac{1}{|U_n|} \sum_{S_n \in U_n} |S_{n+i} - S_{n'+i}| \right) \right\rangle \quad (7)$$

Si $S(\varepsilon, m, t)$ présente une augmentation linéaire dont la pente est identique pour tous les m plus grands qu'un m_0 et pour une gamme raisonnable d'epsilon alors cette pente peut être considérée comme le plus grand exposant de Lyapunov.

1.4.2.5.2 Méthodes basées sur l'estimation des jacobiennes

1.4.2.5.2.1 Algorithme de Briggs

A partir de l'espace de phases reconstruit, un vecteur $\mathbf{x}(1)$ est considéré et, parmi les $\mathbf{x}(i)$ restant un nombre $b \geq m$ de vecteurs voisins sont recherchés. Ces vecteurs sont appelés voisins. Une matrice \mathbf{T}_1 est alors définie qui, au sens des moindres carrés, établit la meilleure correspondance entre les vecteurs $\delta \mathbf{x}(i,1) \equiv \mathbf{x}(i) - \mathbf{x}(1)$ ($i=1, \dots, b$) et leurs images après un pas de temps. Cette matrice, qui est normalement linéaire, peut être approximée par un polynôme d'ordre supérieur avec de meilleurs résultats. Cette matrice (\mathbf{T}_1) est l'approximation de la matrice jacobienne \mathbf{J}_1 du système dynamique sous jacent à $\mathbf{x}(1)$. Ce processus est alors répété pour $\mathbf{x}(2)$, $\mathbf{x}(3)$, etc...

On peut alors, théoriquement, multiplier la recherche d'un certain nombre de telles matrices et ainsi trouver l'exposant de Lyapunov (Briggs, 1990).

Cet algorithme est utilisé dans le logiciel de traitement des signaux physiologiques Dataplore®.

1.4.2.6 Autres méthodes de détection du chaos

1.4.2.6.1 Spectre fréquentiel

Une caractéristique unique de signaux avec des dynamiques apparaissant irrégulières est l'absence de périodicité. Autrement dit on observe dans le domaine fréquentiel un profil semblable à celui du bruit blanc et non un ou plusieurs pics bien déterminés comme on peut le voir avec un oscillateur sinusoïdal ou avec un cycle limite.

1.4.2.6.2 « Noise Limit »

Le calcul des exposants de Lyapunov, de par sa dimension théorique impose d'avoir de grandes données les moins bruitées possible. Il en résulte que, dans la plupart des algorithmes de calcul d'exposants de Lyapunov qui sont très sensibles aux bruits, on a du mal à discriminer chaos déterministe et bruit. Face à ce constat, Poon et Barahona (2001) ont proposé une méthode de titration du « degré » de chaos dans des données expérimentales, basée sur l'ajout de bruit pour mieux en révéler la dynamique chaotique. Leur méthode consiste à ajouter aux données un bruit blanc et à en augmenter l'écart type jusqu'à ne plus détecter les non linéarités de ces données. La valeur de l'écart type pour laquelle on obtient cette non détection est la limite de bruit (« noise limit », NL). Ainsi, une valeur de $NL > 0$ indique la présence de chaos alors que $NL = 0$ indique que les données sont non chaotiques ou, à la base, trop contaminées par le bruit pour la détection. Qui plus est, NL est fortement corrélée à la valeur de LLE.

1.4.2.7 Données reconstruites (« surrogates data »)

Bien que la multiplication des indicateurs (LLE, dimension de corrélation, etc...) d'une dynamique chaotique dans des données expérimentales soit un indice allant dans le sens de la présence effective d'un système chaotique, la forte sensibilité au bruit de ces méthodes ne permet pas de l'affirmer.

Pour cela, Theiler *et al.* (1992) ont proposé l'utilisation de données reconstruites à partir des données expérimentales comme témoin négatif. La reconstruction des données vise à faire disparaître soit le déterminisme, soit les non linéarités des données originelles. Traditionnellement à partir d'une transformée de Fourier sur les données expérimentales on reconstruit un jeu de données en gardant le spectre fréquentiel mais en redistribuant aléatoirement la phase. Les autres méthodes visent à appliquer un modèle linéaire auto régressif aux données originelles pour reconstruire ainsi des données issues d'une dynamique linéaire. Il est à noter que Small *et al.* (1999) ont appliqué un modèle non linéaire pour la reconstruction de données à partir de données expérimentales.

Ensuite, on applique les méthodes de détections de non linéarité sur les données originelles et les données reconstruites, et, si on observe un résultat positif seulement avec les données originelles, alors on peut rejeter l'hypothèse nulle d'une dynamique stochastique ou linéaire dans ces données et ainsi, valider le résultat des méthodes de détection de non linéarité.

Malgré tout, les non linéarités et le déterminisme étant des conditions nécessaires mais pas suffisantes aux dynamiques chaotiques, la méthode des données reconstruites ne semblent être, une fois encore, qu'un indice supplémentaire de la présence d'une dynamique chaotique mais pas une preuve en soi.

2 MATERIELS ET METHODES

2.1 Modélisation

2.1.1 Modèle à trois objets.

Nous avons utilisé l'approche de Heyer et Baconnier (2001) pour modéliser le système ventilatoire en interaction ou non avec un ventilateur. Comme nous l'avons vu au paragraphe 1.3.2, ils ont proposé, dans le cas d'un sujet sous ventilation assistée, un schéma simplifié de trois objets en interactions. Deux seraient actifs, les générateurs de rythme centraux et le ventilateur, le dernier, la mécanique ventilatoire, étant passif. (cf. figure 6).

Les générateurs de rythme centraux que nous considérerons comme étant un oscillateur, entraînent la mécanique ventilatoire et ils sont régulés en retour par les variables d'état du système ventilatoire telles que le débit et le volume, ainsi que par les variables métaboliques comme la PaO_2 , $PaCO_2$ et le pH. Ces deux types de régulation sont distincts l'un de l'autre notamment du fait de leurs constantes de temps : inférieure à la seconde pour la première et de plusieurs secondes pour la deuxième. Dans le cas où les variables métaboliques varient peu, on peut considérer que seule s'exerce la régulation rapide, fonction de l'état du système ventilatoire. C'est dans ce contexte que nous avons établi notre modélisation mathématique.

Le ventilateur, qui est régi par ses propres lois de fonctionnement lesquelles dépendent du mode ventilatoire utilisé, agit lui aussi comme un contrôleur sur la mécanique ventilatoire. En mode PAV, celui-ci agit sur la mécanique par la génération d'une pression positive et il est, lui aussi, contrôlé en retour par les variables d'états (débits et volume) du système ventilatoire. Dans le cas d'une ventilation spontanée, ce schéma peut facilement s'appliquer, il suffit de découpler l'objet ventilateur de l'objet mécanique ventilatoire.

La mécanique ventilatoire caractérisée, par des propriétés mécaniques, est contrôlée par les générateurs de rythme centraux et/ou le ventilateur asservi, c'est-à-dire qu'elle répond mécaniquement à l'entraînement des deux objets actifs, et qu'en retour ceux-ci sont régulés par les deux variables d'états décrivant cet objet, à savoir le débit et le volume.

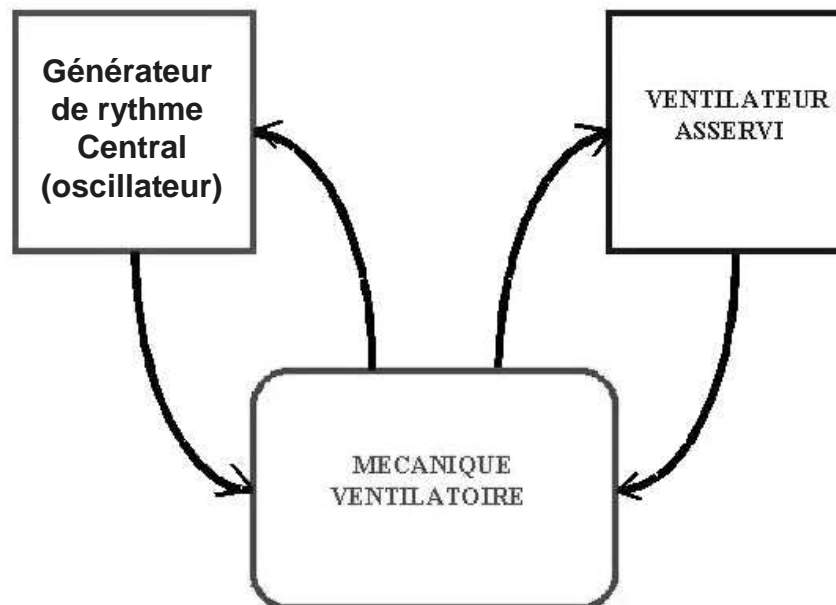


Figure 6 : modèle à trois objets du système ventilatoire couplé à un ventilateur asservi.

2.1.2 Centres ventilatoires : l'oscillateur central

Le mécanisme de la génération du rythme ventilatoire n'est pas totalement élucidé et il fait encore l'objet de multiples hypothèses. De nombreux modèles mathématiques ont été développés pour rendre compte de son fonctionnement. Notre but n'étant pas la compréhension du mécanisme de génération du rythme ventilatoire mais l'étude de la ventilation en tant que système global, nous avons choisi, pour la modélisation des GRC, un oscillateur non linéaire de type Liénard. Plus précisément, nous avons retenu les oscillateurs de type Van der Pol et Duffing, cas particuliers des Liénard, et qui ont tous deux déjà été utilisés pour modéliser le générateur de rythme ventilatoire (Linkens, 1979; Pham Dinh *et al.*, 1983; Dang-Vu *et al.*, 2000).

2.1.2.1 Van der Pol

Dans un premier temps nous avons utilisé l'oscillateur de Van Der Pol modifié proposé par (Pham Dinh *et al.*, 1983), qui, soumis à des perturbations périodiques s'écrit

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \dot{x} = h(y) \cdot x - g(y) + P(t) \\ \frac{dy}{dt} = \dot{y} = x \end{cases} \quad (8)$$

$$\text{avec } h(y) = \frac{1}{2} \cdot \frac{1-y^2}{1+3y^2} \quad (9)$$

$$\text{et } g(y) = \begin{cases} y \cdot \frac{1+0.08y}{1+1.8y} & y > 0 \\ y \cdot \frac{1-0.2y}{1+0.4y^2} & y < 0 \end{cases} \quad (10)$$

où t est le temps. La commande provenant de l'oscillateur est représenté par y : quand $y < 0$, l'oscillateur est considéré en phase inspiratoire et quand $y > 0$ il est en phase expiratoire. Les perturbations périodiques sont représentées par le terme $P(t)$ dans l'équation (1) et enfin x est une variable cachée.

2.1.2.2 Duffing

Le second modèle d'oscillateur utilisé est de type Duffing, type d'oscillateur pouvant fonctionner en mode chaotique, et déjà utilisé pour modéliser le système ventilatoire et sa chaotité potentielle (Dang-Vu *et al.*, 2000). Ceci est en accord avec la mise en évidence, par des sections de Poincaré, du passage d'un comportement périodique à un comportement aperiodique dans l'activité du GRC, présentant de fortes similitudes avec des doublements de période, événements caractéristiques de la route vers le chaos (Del Negro *et al.*, 2002). Nous avons, comme dans le cas de l'oscillateur de type Van Der Pol, soumis cet oscillateur à des perturbations extérieures, $P(t)$.

L'équation de cet oscillateur est la suivante :

$$\ddot{x} = a \cdot \dot{x} + b \cdot x^3 + \alpha \cdot \sin(\omega \cdot t) + P(t) \quad (11)$$

où x représente la commande provenant de l'oscillateur, t le temps, a , b , α et ω des paramètres contrôlant le comportement de l'oscillateur.

2.1.3 La mécanique ventilatoire : le système passif

Dans sa forme la plus simple, le système ventilatoire mécanique est décrit comme un compartiment alvéolaire unique ventilé de façon homogène, qui possède une élastance donnée et qui est connecté à un tube rigide de résistance donnée (Otis *et al.*, 1956).

En découle l'équation suivante:

$$P_{dr} = E \cdot z + R \cdot \frac{dz}{dt} \quad (12)$$

où z est le volume pulmonaire (l), E l'élastance ($\text{cmH}_2\text{O.l}^{-1}$) alvéolaire, R la résistance du tube ($\text{cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$) et P_{dr} est la pression (cmH_2O) nécessaire permettant d'imposer le volume et le débit pulmonaire.

2.1.4 Les interactions

Les deux éléments actifs peuvent affecter l'état de l'élément passif. La pression d'entraînement P_{dr} est donc donnée en sommant la pression générée par les muscles ventilatoires (P_{mus}) et celle générée par le ventilateur (P_{vent}):

$$P_{dr} = P_{mus} + P_{vent} \quad (13)$$

En utilisant l'équation (13) dans l'équation (12) nous avons :

$$\frac{dz}{dt} = \dot{z} = -\frac{E}{R} \cdot z + \frac{P_{mus} + P_{vent}}{R} \quad (14)$$

Lorsque les voies afférentes sont fonctionnelles, l'activité des GRC peut être modulée par les variations de volume. Ainsi que l'ont proposé Pham Dinh *et al.* (1983), cette sensibilité des GRC à un état mécanique est prise en compte par l'addition d'un terme de forçage dans l'équation (8). Cependant nous avons remplacé le terme temps dépendant $P(t)$ (voir équation (8)) proposé par Pham Dinh *et al.* (1983) par un terme dépendant du débit ventilatoire.

$$P(\dot{z}) = A \cdot \dot{z} \quad (15)$$

A est une constante ($\text{cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$). Ceci est toujours en accord avec le model original puisque les perturbations périodiques étaient proportionnelles au débit imposé au poumon. De plus, on peut ouvrir cette boucle de rétrocontrôle en fixant $A=0 \text{ cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$, donc cela revient à supprimer les afférences issues du système thoracopulmonaire sur les GRC, ce qui peut encore, d'un point de vue physiologique, correspondre à une bivagotomie.

2.1.5 Les muscles ventilatoires

La pression générée par les muscles ventilatoires est le résultat de la conversion par ces muscles de la sortie des GRC en pression, P_{mus} est donc une fonction de y . Nous avons pris une fonction aussi simple que possible, à savoir :

$$P_{mus}(y) = -B \cdot y \quad (16)$$

Où B est une constante positive (cmH_2O) et où le signe moins est utilisé pour avoir une pression positive en phase inspiratoire (y négatif), ce qui est utilisé par convention.

De plus, dans le cas le plus simple on peut considérer l'expiration comme passive, ce que nous avons traduit par un fonction conditionnelle : en inspiration ($y < 0$) la pression générée par le diaphragme est une fonction linéaire de l'activité des GRC alors qu'en expiration ($y > 0$) la pression générée est nulle. Bien que l'expiration ne soit pas passive lors d'une compensation de charge ou sous ventilation assistée, l'hypothèse d'une expiration passive est conservée

pour les simulations de ventilation avec ajout de charges résistives et de ventilation sous PAV.

$$P_{mus}(y) = \begin{cases} B \cdot y & y < 0 \\ 0 & y > 0 \end{cases} \quad (17)$$

Nous avons utilisé cette fonction pour l'étude de la variabilité ventilatoire par analyse non linéaire, cette condition est importante à prendre en compte dans ce cas car elle introduit dans le système une non linéarité supplémentaire.

2.1.6 Le ventilateur

En ventilation spontanée, aucun ventilateur n'est connecté au patient donc $P_{vent} = 0$. Le ventilateur agit sur la mécanique ventilatoire avec une pression P_{vent} fonction du temps et, en ventilation assistée, de l'état du système mécanique passif (caractérisé par z et \dot{z}). En PAV, le ventilateur génère une pression proportionnelle au débit (\dot{z}) et au volume (z) du patient telle que :

$$P_{vent} = k_1 \cdot E \cdot z + k_2 \cdot R \cdot \dot{z} \quad (18)$$

où k_1 et k_2 sont des paramètres de gain ajustables. En utilisant $k_1=k_2=\gamma$ (réglage clinique classique), on a :

$$P_{vent} = \gamma \cdot (E \cdot z + R \cdot \dot{z}) \quad (19)$$

où γ ($\in [0;1]$) donne le pourcentage du niveau d'assistance. Ainsi en fixant $\gamma=0$ (aucune assistance) on simule la ventilation spontanée.

2.1.7 Système dynamique final

En mettant ensemble les équations (8), (14), (15), (16) et (19) nous obtenons en PAV le système dynamique suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} = h(y) \cdot x - g(y) + A \cdot \dot{z} \\ \dot{y} = x \\ \dot{z} = -\frac{E}{R} \cdot z - \frac{B \cdot y}{R \cdot (1-\gamma)} \end{cases} \quad (20)$$

en ventilation spontanée le système obtenu est un cas particulier de l'équation (20) avec $\gamma=0$.

A et B (et γ en PAV) quantifient le niveau des interactions entre les GRC et la mécanique ventilatoire.

De même, avec l'oscillateur de type Duffing et la condition sur le fonctionnement du diaphragme, nous obtenons le second système qui s'écrit :

$$\begin{cases} \ddot{x} = a \cdot \dot{x} + b \cdot x^3 + \alpha \cdot \sin(\omega \cdot t) + A \cdot \dot{z} \\ \dot{z} = -\frac{E}{R} \cdot z + \frac{1}{R} \cdot f(x) \end{cases} \quad (21)$$

avec

$$f(x) = \begin{cases} B \cdot x & x > 0 \\ 0 & x < 0 \end{cases}$$

où t est le temps. a , b , α et ω sont les paramètres de l'oscillateur de type Duffing réglés de façon à présenter un fonctionnement chaotique.

2.2 Etude dynamique

Cette étude porte sur le système d'équation (20) qui traduit le modèle construit autour d'un oscillateur de Van Der Pol modifié et dont tant l'inspiration que l'expiration seraient active [$P_{mus}(y)=B \cdot y$]. Nous avons étudié la stabilité autour de son (ses) point(s) fixe(s) résolvant l'équation :

$$\begin{cases} \dot{x} = 0 \\ \dot{y} = 0 \\ \dot{z} = 0 \end{cases} \quad (22)$$

Les propriétés de stabilité d'un point fixe sont données par la (les) valeur(s) propre(s) λ_i de la matrice jacobienne (\mathbf{J}) du système. Un point fixe stable satisfait la condition $\forall i \operatorname{Re}(\lambda_i) < 0$.

Ce type d'étude de la dynamique du système met en évidence les paramètres clés qui interviennent dans le comportement de celui-ci.

Nous avons utilisé, en lieu et place de la résolution du polynôme caractéristique de la jacobienne au voisinage du (des) point(s) fixe(s) le critère de Routh-Hurwitz.

Le critère de Routh-Hurwitz permet de déterminer l'existence de pôles à partie réelle positive à partir de l'étude des coefficients du dénominateur de la matrice de transfert (donc du déterminant de la matrice $\mathbf{J} \mathbf{I} - \lambda$), et ceci sans expliciter ces pôles.

Comme on le verra au paragraphe 3.1.2 le signe de la partie réel des valeurs propre de la jacobienne \mathbf{J} de notre système dépend de seulement deux paramètres (α et β). Nous avons déterminé le diagramme de bifurcation de notre système (cf. équation 20) en fonction du paramètre α . Il s'agit de la norme L_2 (distance euclidienne entre les coordonnées) en fonction du paramètre α pour des valeurs comprises entre -10 et 0 cmH₂O ; le paramètre β est de 5 s⁻¹. Le diagramme de bifurcation a été obtenu avec le logiciel AUTO 2000 (Doedel *et al.*, 1991b; Doedel *et al.*, 1991a).

2.3 Simulations

A partir des modèles décrits au paragraphe 2.1, nous avons simulé différentes situations expérimentales. Dans un premier temps, afin de valider le comportement du modèle intégrant un oscillateur de Van Der Pol (cf. équation 20), nous avons simulé une bivagotomie en ventilation spontanée. Ceci étant, nous avons ensuite confronté notre modèle à différents niveaux d'assistances ventilatoires en mode PAV. Enfin, avec l'utilisation d'un oscillateur de type Duffing (cf. équation 21) pour prendre en compte la variabilité ventilatoire cycle à cycle, nous avons reproduit par simulations, l'addition de charges résistives en ventilation spontanée.

Les équations ont été résolues numériquement en utilisant la méthode de Runge Kutta d'ordre 4 implémentée sous Matlab ®.

2.3.1 Simulation de bivagotomie en ventilation spontanée

Outre l'influence des chémoréflexes dont nous faisons abstraction ici, la première observation de la régulation de la ventilation a consisté en une bivagotomie. L'effet bien connu d'une bivagotomie est la diminution de la fréquence ventilatoire alors que le volume courant augmente, la ventilation minute restant quasi identique avant et après la bivagotomie.

La bivagotomie revient à ouvrir la boucle de rétrocontrôle venant des mécanorécepteurs qui informent les GRC sur l'état d'expansion de la cage thoracique et des poumons ; pour simuler l'ouverture de cette boucle, il suffit de donner une valeur nulle au paramètre A dans l'équation 20.

La simulation a été faite sur un temps de 300 secondes avec un pas d'intégration de 0,1 s. Les valeurs initiales utilisées sont $x_0=1$ (sans unité), $y_0=3$ (sans unité) et $z_0=0,5$ l. Le but de cette simulation étant l'étude qualitative de la bivagotomie et non quantitative afin, par exemple, d'obtenir une identification de paramètres, nous avons fixé les paramètres de bouclage à des valeurs les plus simples possibles, c'est-à-dire $B=1$ cmH₂O et $A=1$ cmH₂O.l⁻¹.s avant vagotomie et $A=0$ cmH₂O.l⁻¹.s après vagotomie. Le passage de $A=1$ à $A=0$ cmH₂O.l⁻¹.s, la bivagotomie, a été faite à $t=150$ s.

Les valeurs des paramètres de la mécanique ventilatoire, E et R, ont respectivement été fixées à 10 cmH₂O.l⁻¹ et 2 cmH₂O.l⁻¹.s ; ces valeurs étant des valeurs communément observées chez des sujets sains. Enfin, la simulation de bivagotomie se plaçant dans le cadre d'une ventilation spontanée, le paramètre γ (pourcentage d'assistance ventilatoire) a été fixé à zéro.

2.3.2 Simulation de ventilation assistée en PAV

A partir de l'équation 20, nous avons simulé différents niveaux d'assistance ventilatoire appliqués à un sujet sains et à un patient. La différence entre sujet sain et patient se fait uniquement aux niveaux des paramètres de la mécanique ventilatoire E et R. Pour la simulation chez un sujet sain E et R ont, comme au paragraphe 2.3.1, respectivement été fixées à 10 cmH₂O.l⁻¹ et 2 cmH₂O.l⁻¹.s. Pour le patient, nous avons choisit le sujet numéro 2 publiés par Marantz *et al.*, (1996) qui souffre de broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO), cible potentielle de la ventilation en PAV, dont ils donnent les paramètres de mécanique ventilatoire : $E=20$ cmH₂O.l⁻¹ et $R=9$ cmH₂O.l⁻¹.s.

Chez le sujet sain et chez le patient, nous avons simulé six niveaux d'assistance ventilatoire en fixant le paramètre γ à 0, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8 et 0,9.

Chaque niveau d'assistance a été simulé sur un temps de 300 secondes avec un pas d'intégration de 0,1 s. Les valeurs initiales utilisées sont $x_0=1$ (sans unité), $y_0=3$ (sans unité) et $z_0=0,5$ l. Les paramètres A et B sont toujours fixés à $B=1$ cmH₂O et $A=1$ cmH₂O.l⁻¹.s.

2.3.3 Simulation d'ajout de charges résistives en ventilation spontanée

Pour la simulation de ventilation spontanée avec ajout de charges résistives nous avons utilisé le modèle décrit par l'équation 21 qui intègre un oscillateur de type Duffing qui peut présenter un comportement chaotique. Dans leur étude Dang-Vu *et al.* (2000) ont obtenu des petites oscillations aux transitions inspiration-expiration et expiration-inspiration en accord avec la réalité en utilisant dans l'équation 11, des paramètres pour lesquels l'oscillateur fonctionne en mode chaotique. Ici, nous avons pris des valeurs de paramètres de même ordre de grandeur de sorte à observer un comportement chaotique sans le retour à l'oscillateur de l'information de l'état du système ventilatoire ($A=0$ cmH₂O.l⁻¹.s). Les valeurs des paramètres utilisées pour l'oscillateur sont $a=-0,03$, $b=-8$, $\alpha=0,78$ et $\omega=1$.

Les paramètres de bouclage A et B sont fixés à $B=1$ cmH₂O et $A=1$ cmH₂O.l⁻¹.s.

Les paramètres de la mécanique ventilatoire, E et R ont des valeurs qui pourraient être celles observées chez un sujet sain, $E=10$ cmH₂O.l⁻¹ et $R=5$ cmH₂O.l⁻¹.s.

La simulation d'ajout de charge résistive externe se fait par l'addition à la valeur de base de R de cette charge. Dans le cas présent, nous avons simulé douze conditions de charges résistives additionnelles que l'on peut séparer en deux groupes. Les cinq premières conditions, c'est-à-dire $R=0$, $R=3,6$, $R=5,8$, $R=8,8$ et $R=13,1$ 5 cmH₂O.l⁻¹.s, correspondent aux

valeurs de charges résistives utilisées expérimentalement (cf. paragraphe 2.4.1.3), et enfin viennent sept valeurs de charges, $R=15$, $R=20$, $R=30$, $R=40$, $R=50$, $R=60$, $R=85 \text{ cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$.

Chaque niveau de résistance a été simulé sur un temps de 500 secondes avec un pas d'intégration de 0,05 s. Les valeurs initiales utilisées sont $x_0=0$ (sans unités), $y_0=0$ (sans unités) et $z_0=0$ l.

2.4 Données expérimentales

Nous avons utilisé des données précédemment acquises au laboratoire, chez quatre sujets sains au repos en ventilation spontanée ainsi que chez sept sujets sains en ventilation spontanée avec et sans ajout de charges résistives (Calabrese, 1998; Calabrese *et al.*, 1998)

Enfin, nous avons traité des données enregistrées chez cinq patients sous ventilation artificielle que nous a fourni M. Wysocki.

Nous nous sommes particulièrement intéressés aux données de ventilation spontanée sous charges résistives puisque ces conditions ont été simulées avec notre modèle.

2.4.1 Données du laboratoire chez le sujet sain

2.4.1.1 Dispositif de mesure

Le sujet est muni d'un masque et d'un pneumotachographe (Fleisch n°1, d'espace mort environ 10ml), qui associé à une jauge de contrainte (163PC01D36, *Micro Switch*, Etat Unis) mesure le débit instantané.

La sonde d'un analyseur de CO_2 (Engström Eliza/Eliza MC, *Gambro- Engström*, Suède) est placée au bout de ce dispositif, à l'extrémité de l'embout, et permet la mesure en continu de la teneur en CO_2 du gaz respiré.

Les signaux analogiques débit et teneur en CO_2 , sont reliés à une interface Maclab. De plus, le sujet porte à son index un capteur permettant d'afficher la saturation en O_2 (SaO_2).

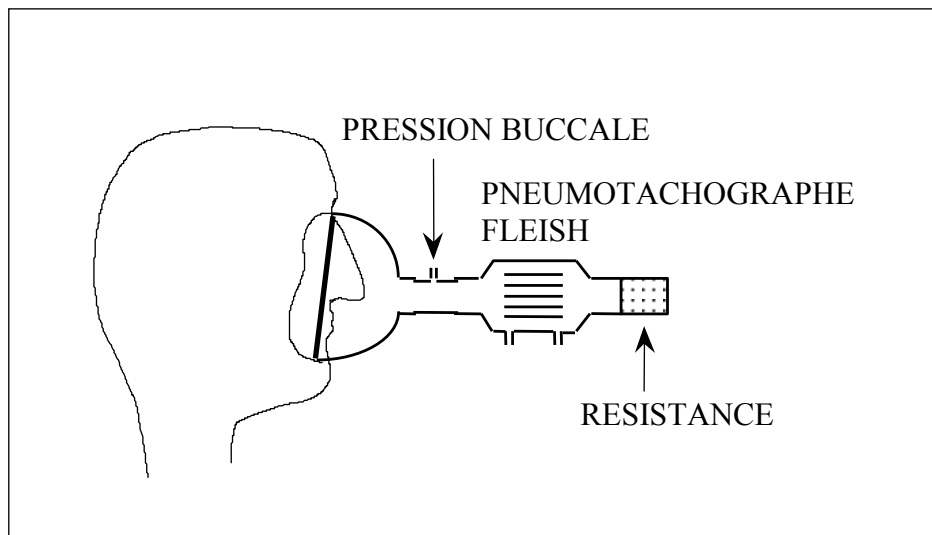


Figure 7. Dispositif expérimental de la mesure du débit, de la résistance additionnelle et de la teneur en CO_2 dans le gaz respiré. D'après Calabrese (1998).

2.4.1.2 Ventilation de repos

Les données issues du laboratoire ont été enregistrées en utilisant le dispositif expérimental que celui décrit ci-dessus.

Les signaux de quatre sujets sains en ventilation spontanée ont été acquis avec une fréquence de 200Hz. Dans cette situation, après une période d'adaptation au dispositif de mesure, l'acquisition des données a duré environ cinq minutes.

2.4.1.3 Ventilation spontanée avec ou sans charges résistives

En plus du dispositif décrit ci-dessus (paragraphe 2.4.1.1), une pièce de liaison introduisant un espace mort de 9 ml est introduite entre le masque et le pneumotachographe en vue de mesurer la pression buccale. Les résistances ont été conçues au laboratoire et sont formées de rondelles de tampons à « gratter » (de marque « *Scotch Brite* »), entassés dans un embout en plastique fabriqué avec un corps de seringue de 20 ml). En faisant varier le nombre de rondelles, ainsi que la longueur de l'embout, les résistances fabriquées sont de valeurs différentes. L'espace mort maximum introduit par les résistances est de 12 ml. Les résistances sont additionnées à l'extrémité du pneumotachographe, et les mesures de pression buccale et de débit permettent le calcul de la résistance pour chaque enregistrement. L'espace mort total maximum introduit est de 31 ml.

Les données proviennent de sept sujets et pour chaque sujet, les cinq enregistrements ont été effectués le même jour, les uns à la suite des autres, avec selon la tolérance du sujet au masque et à l'addition des résistances, des plages de repos entre chaque enregistrement. Seul le sujet #2 compte deux séries d'enregistrements faites deux jours différents (#2a et #2b) dans les mêmes conditions. Les séries comprennent un enregistrement témoin (sans addition de résistance) et quatre enregistrements avec addition de résistances. L'ordre de l'addition des résistances est tiré au hasard et n'est pas révélé au sujet. Après l'addition de chaque résistance, une période d'adaptation de 15 à 20 cycles est observée avant le début de l'acquisition des données, qui dure environ cinq minutes.

La valeur de la résistance est calculée pour chaque enregistrement comme étant la valeur de la pente de la courbe pression buccale en fonction du débit. La série témoin a une résistance T qui correspond à la résistance de l'appareillage, elle est en moyenne sur l'ensemble des sujets de $0,8 \text{ cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$, pour la suite et surtout pour les simulations nous considérerons cette valeur comme nulle ; les valeurs moyennes des résistances totales composées de la somme de la résistance de l'appareillage et de la résistance additionnée sont de $R_1=3,6$, $R_2=5,8$, $R_3=8,8$, $R_4=13,1 \text{ cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$.

Ces signaux sont reliés à une interface connectée à un ordinateur dans lequel est intégrée une carte de conversion analogique/digital (MacAdios, *GW instruments*, Somerville). Ces signaux sont acquis à une fréquence d'échantillonnage de 24 Hz pour les sujets #3, #4 et #5, et de 64 Hz pour les autres (logiciel « CAD », A. Eberhard).

2.4.1.4 Données de patients sous ventilation mécanique

Les données sous ventilations assistées (4) ont été obtenues chez des patients hospitalisés, en position allongée. Les signaux sous ventilation artificielle ont été obtenus, chez différents patients soumis à trois modes de ventilation mécanique différents, en pression positive continue (CPAP), en ventilation assistée proportionnelle (PAV) et en ventilation d'aide à la pression (PSV). Ces signaux ont des durées de 14 s à 82 s et ont été acquis à une fréquence d'échantillonnage de 50 Hz.

2.5 Traitements des données

2.5.1 Prétraitement des données expérimentales

Les signaux de débits enregistrés lors des expériences d'addition de charges résistives ont été préalablement traités de sorte à corriger le « zéro débit » (cf. figure 8). Tout

enregistrement peut avoir une dérive de la valeur zéro dû à la chaîne d'acquisition (principalement dû aux variations de température des appareils). On corrige ces variations en appliquant le principe que le bilan entre l'air entré et l'air sorti des poumons est nul, ce qui correspond à avoir, pour un signal débit, une moyenne nulle.

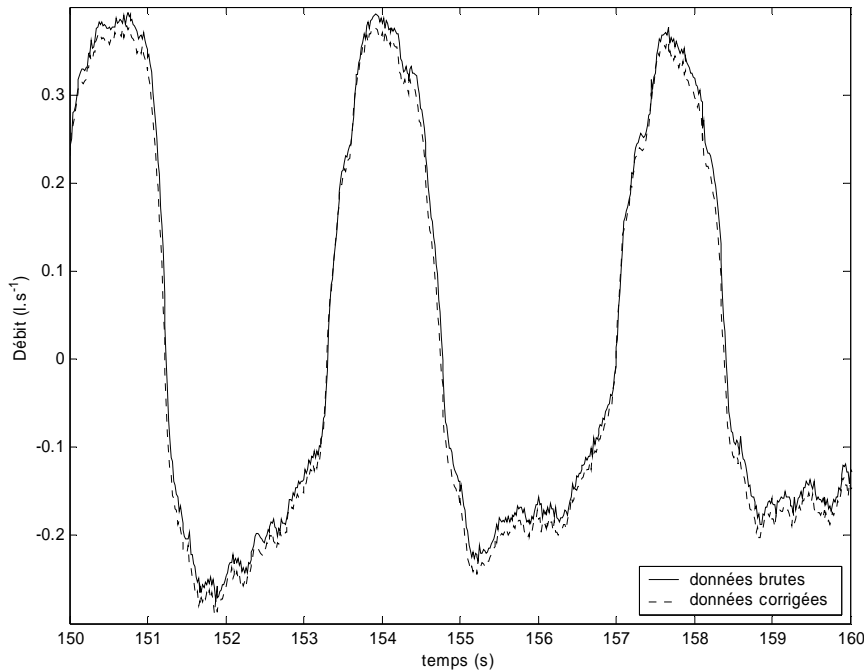


Figure 8. Signaux débits (l.s-1) bruts (—) et corrigés (...) entre le temps $t=150$ s et $t=165$ s obtenus du sujet #2. La durée totale de l'enregistrement est de 300 s.

2.5.2 Reconstruction de l'espace de phases

L'investigation des propriétés d'un système dynamique non linéaire se conduit au sein de l'espace de phases. La reconstruction du portrait de phases nécessite la détermination de deux paramètres, le délais temporel (τ) et la dimension de plongement (m).

Comme décrit au paragraphe 1.4.2.1, le portrait de phases capture les caractéristiques topologiques de l'attracteur originel, permettant ainsi l'application des outils de détection du chaos. De plus, la visualisation des données dans l'espace des phases donne une information visuelle sur le type d'attracteur que l'on observe, ce qui, d'un point de vue physiologique, peut discriminer sujets et/ou conditions expérimentales. En ce sens, pour permettre la comparaison entre les sujets et les conditions, nous avons, pour les données acquises en conditions d'ajout de résistances, reconstruit les espaces de phases avec 30 cycles ventilatoires sauf pour le sujet #5 en condition R2 qui ne possédait que 16 cycles. Le fait de prendre un nombre de cycles constant d'un sujet à l'autre et d'une condition à l'autre est d'autant plus important que chaque cycle, représentant une orbite dans l'espace de phases, va participer à la détermination de la forme de l'attracteur.

2.5.2.1 Détermination du délai temporel de reconstruction (τ)

Le choix de la valeur de τ se justifie par la recherche de coordonnées X_K qui soient indépendantes et non corrélées entre elles (cf. figure 9b). Avec une valeur de τ trop petite, les coordonnées X_K dans l'espace des phases reconstruit sont fortement corrélées entre elles et l'attracteur est étiré le long d'une diagonale et facilement pollué par du bruit (cf. figure 9a). A

l'inverse, une valeur trop grande entraîne des corrélations parasites par lesquelles des intersections de l'attracteur originel sur lui-même vont contaminer localement la structure de l'attracteur (cf. figure 9c). Pour ces raisons, deux mesures sont utilisées pour déterminer le délai optimal, à savoir le premier zéro de la fonction d'autocorrélation temporelle et le premier minimum local de l'information mutuelle. Ces deux méthodes ont été utilisées sur les enregistrements des quatre sujets en ventilation spontanée (cf. paragraphe 2.4.1.2) afin de discerner si l'une des deux approches procure, visuellement, de meilleurs résultats que l'autre (cf. figure 9). Pour les autres enregistrements et les données de simulations, nous avons appliqué le premier minimum local pour déterminer la valeur de τ .

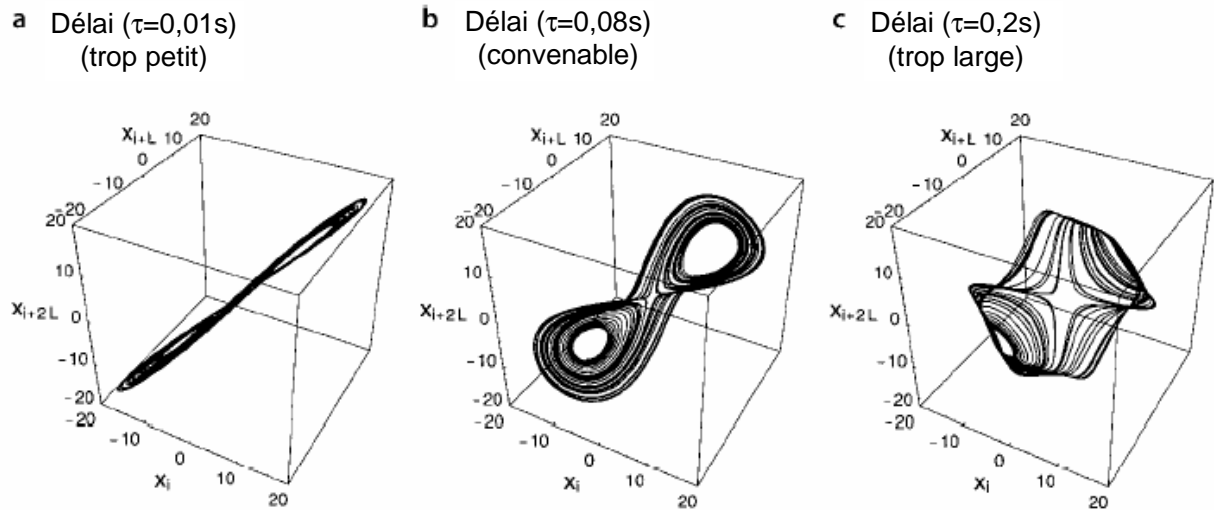


Figure 9. Espace de phases reconstruit à partir de la variable x de l'attracteur de Lorenz (dimension de plongement $m=3$). Le délai τ est fixé à 0,01s (a), à 0,08s (b) et 0,2s (c). D'après Yamamoto (1999).

La fonction d'autocorrélation, qui rend compte des corrélations linéaires, est donnée par la formule :

$$C(t) = \frac{1}{N - \tau} \frac{\sum_i (x_i - \bar{x})(x_{i+\tau} - \bar{x})}{S^2(x)} \quad (23)$$

où s et \bar{x} sont respectivement l'écart type et la moyenne des données. Nous avons utilisé la routine « corr » de l'ensemble TISEAN 2.1 (Hegger *et al.*, 1999) pour la calculer. Les résultats se présentent (cf. figure 10) sous forme d'une courbe dont on détermine par lecture graphique la première valeur d'ordonnée nulle. Dans l'exemple de la figure 10 le premier zéro de la fonction d'autocorrélation est obtenue pour une valeur de τ de 162 itérations soit environ 0.8 secondes.

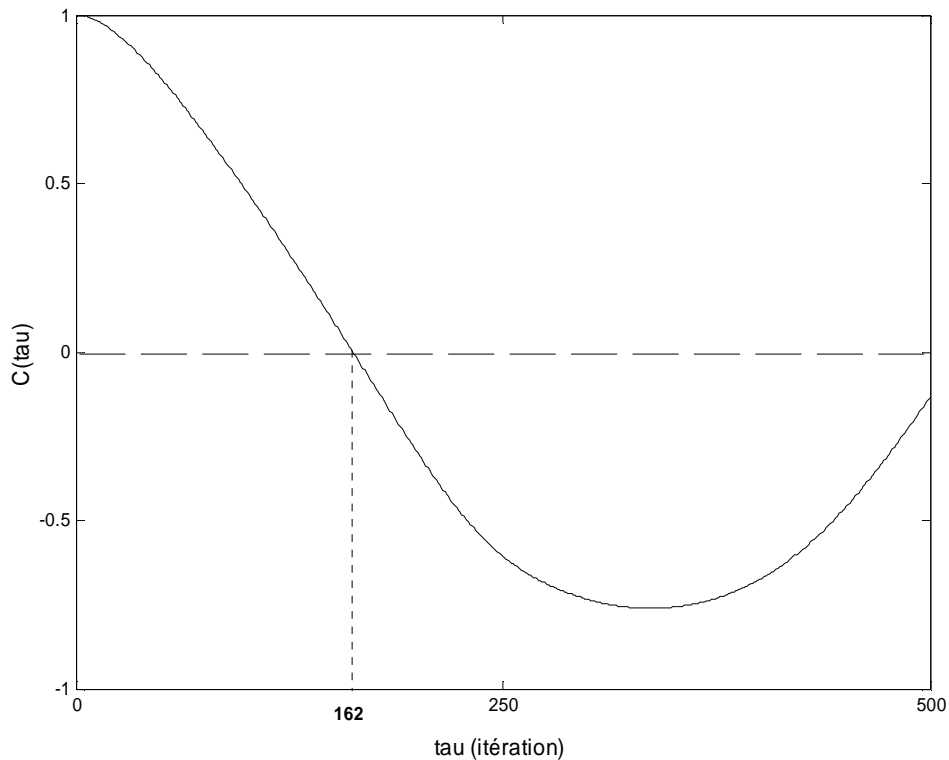


Figure 10. Autocorrélation ($C(\tau)$) fonction du délai temporel (τ) obtenue à partir du signal débit du sujet A (cf. paragraphe 2.4.2.1). Le premier zéro de la fonction d'autocorrélation est déterminé graphiquement, ici, il est de 162 itérations.

L'information mutuelle contrairement à la fonction d'autocorrélation prend en compte les corrélations non linéaires. On doit calculer :

$$S(\tau) = -\sum_{ij} p_{ij}(\tau) \ln \frac{p_{ij}(\tau)}{p_i p_j} \quad (24)$$

où p_i est la probabilité de trouver une valeur de la série temporelle dans l' i -ème intervalle et $p_{ij}(\tau)$ est la probabilité associée pour qu'une observation tombe dans l' i -ème intervalle et qu'au temps τ plus tard elle tombe dans le j -ème intervalle. En théorie, cette expression n'a pas une dépendance systématique de la taille des éléments partitionnés et peut facilement être calculée. D'après la littérature il semble raisonnable, si l'information mutuelle montre un minimum pour une certaine valeur de τ , que celui-ci soit un bon candidat pour être le délai temporel. Cependant, ceci n'est pas toujours vrai, surtout lorsque la dimension de plongement dépasse deux. De plus, toutes les applications ne fonctionnent pas de façon optimale avec un même délai.

Nous avons utilisé la routine « mutual » fournie dans l'ensemble TISEAN 2.1 (Hegger *et al.*, 1999). Le nombre de boîtes de taille identique (16) et le délai temporel maximum doivent être précisés (500 itérations pour les enregistrements et 100 itérations pour les simulations). Nous voyons figure 11 la courbe de l'information mutuelle fonction de τ obtenue à partir de la série temporelle débit du sujet A (cf. paragraphe 2.4.2.1). Par lecture graphique on détermine le premier minimum local à $\tau=187$ itérations soit environ 0,9 secondes.

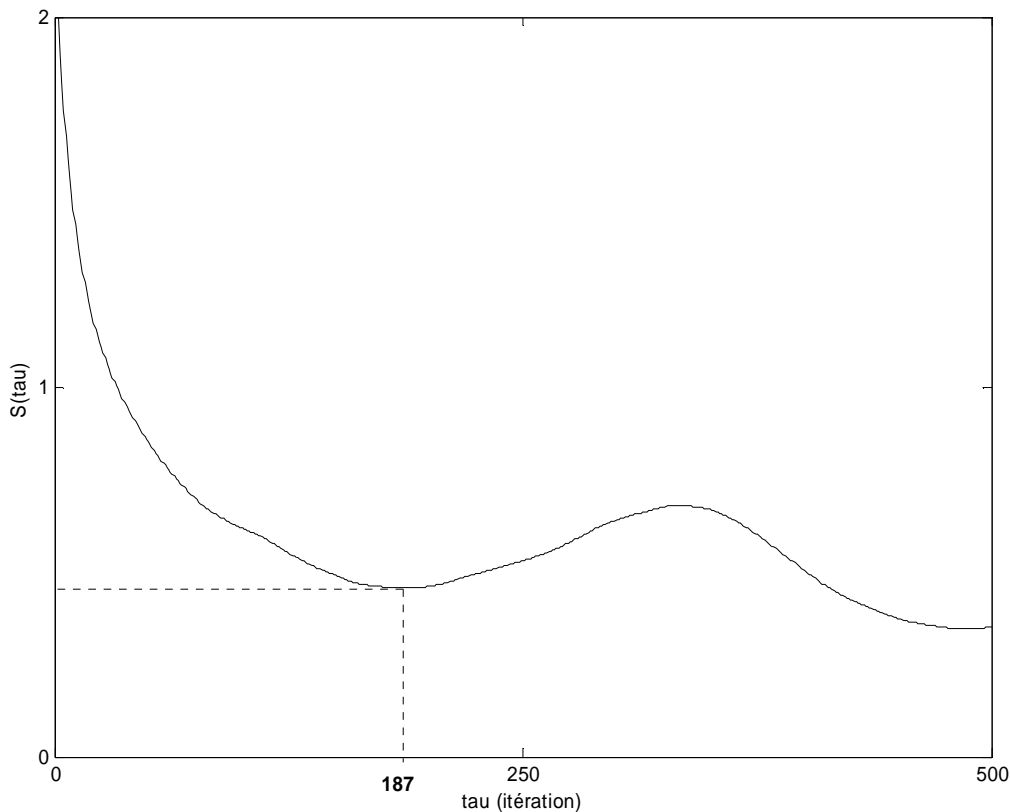


Figure 11. Information mutuelle ($C(\tau)$) fonction du délai temporel (τ) obtenue à partir du signal débit du sujet A. Le premier minimum local est déterminé graphiquement, ici, il est de 187 itérations.

La plupart des signaux ont des oscillations irrégulières bien que la durée de chaque cycle ne varie pas considérablement ; c'est notamment le cas avec les signaux ventilatoires. Il a été observé dans de tels cas (comme pour un signal strictement périodique) qu'un quart de la période coïncide avec les résultats qu'on obtient avec le premier zéro de la fonction d'autocorrélation et avec le premier minimum local de l'information mutuelle et est donc bien approprié à la reconstruction de l'espace de phases.

Afin de savoir si nos signaux répondent bien à ce constat nous avons, à partir des enregistrements en ventilation spontanée, calculé la fonction d'autocorrélation et l'information mutuelle à partir desquelles nous avons obtenu des valeurs de τ , puis, pour chaque enregistrement, nous les avons comparées entre elles et avec le quart de la période ventilatoire.

2.5.2.2 Détermination de la dimension de plongement (m)

La méthode retenue pour l'estimation de m consiste en l'étude de la structure géométrique de l'attracteur en le plongeant dans des espaces de dimensions croissantes. Si m est trop petit, l'attracteur présentera des intersections avec lui-même ; des points spatialement voisins sur l'attracteur (mais pas nécessairement temporellement voisins) sont soit de vrais voisins dus à la dynamique du système, soit de faux voisins dus aux intersections avec lui-même (cf. figure 12). Dans une dimension plus grande, où les intersections avec lui-même ont disparu, les faux voisins sont dévoilés puisqu'ils disparaissent. On essaie de trouver une valeur seuil de m pour laquelle aucun faux voisin FNN n'est identifié lorsque l'on augmente de dimension. Cette approche a été mise en algorithme notamment par (Kennel *et al.*, 1992),

cet algorithme prend en compte des données bruitées et se base sur l'hypothèse que le bruit augmente l'estimation de la dimension de plongement. L'algorithme est le suivant, pour chaque point \vec{S}_i dans la série temporelle on cherche son plus proche voisin \vec{S}_j dans l'espace à m -dimension. On calcule la distance $\|\vec{S}_i - \vec{S}_j\|$, puis on calcule pour chaque point

$$\frac{|S_{i+1} - S_{j+1}|}{\|\vec{S}_i - \vec{S}_j\|} \quad (25)$$

si R_i dépasse une valeur seuil donnée R_t ce point est alors considéré comme ayant un faux plus proche voisin. Le critère qui détermine si la dimension de plongement est suffisamment grande est déterminé par la fraction de points pour laquelle $R_i > R_t$, celle-ci devant théoriquement être égale à zéro ou plutôt suffisamment petite. Si ce n'est pas le cas la dimension m est incrémentée de 1.

Nous avons utilisé, sur tous les enregistrements et sur les données simulées la routine « false_nearest » fournie dans l'ensemble TISEAN 2.1 (Hegger *et al.*, 1999). Nous avons utilisé comme valeur de paramètres les valeurs par défaut qui conviennent bien dans le cas présent, le nombre de FNN est recherché pour des dimensions allant de 1 à 5. Seul la valeur du délai utilisé qu'on détermine pour chaque enregistrement (cf. paragraphe 2.5.2.1). Cette routine renvoie le pourcentage de FNN en fonction de la dimension de plongement (m) utilisée.

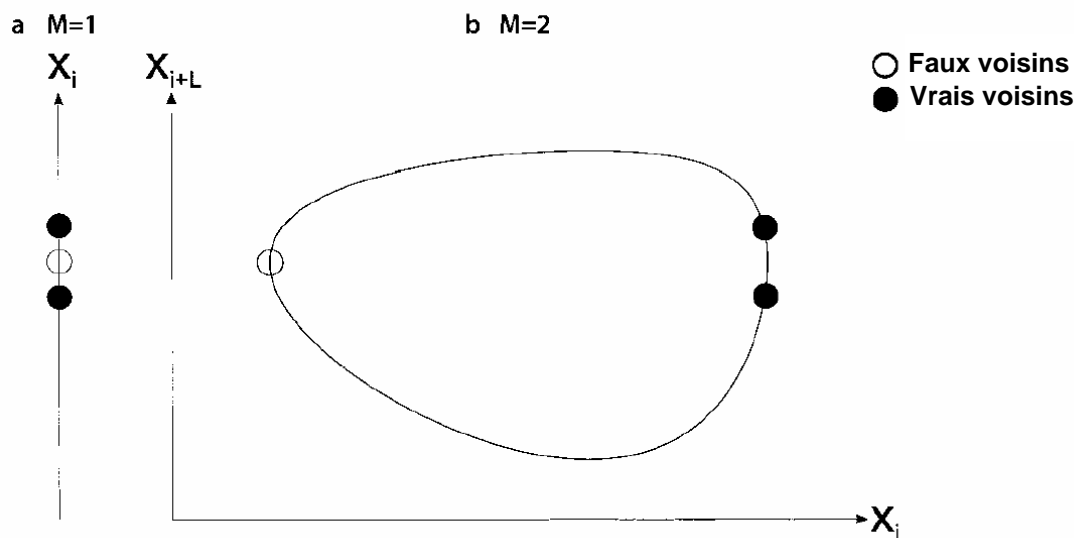


Figure 12. Représentation schématique du concept de faux (plus proches) voisins. Le plongement d'un cycle limite à deux dimensions (b) dans une dimension de plongement trop petite (a, $m=1$) entraîne l'apparition de faux voisins, ceux-ci ne sont pas voisins dans l'espace de phases original. D'après Yamamoto (1999)

2.5.3 Dimension et entropie de corrélation

Nous avons appliqué aux enregistrements des sujets en ventilation spontanée (cf. paragraphe 2.4.1.2) ainsi qu'aux enregistrements du sujet #1 pour toutes les conditions de charges résistives (cf. paragraphe 2.4.1.3) le calcul de la dimension et de l'entropie de corrélation.

Comme nous l'avons vu au paragraphe 1.4.2.3, la dimension fractale (d_F) et donc la dimension de corrélation, présume de la présence d'une structure auto-similaire dans un

système. Donc, l'observation à différentes échelles (ε) de ce système doit révéler des structures similaires. Pourtant, si l'échelle d'observation est plus grande que la taille de l'attracteur de telles structures ne seront plus visibles impliquant une $D(\varepsilon, m) = 0$. A l'opposé, cette recherche est limitée par la précision de reconstruction de l'attracteur, donc de la distance moyenne entre deux points voisins ainsi que des échelles de même ordre de grandeur que le bruit.

La reconstruction dans des espaces de phases de dimensions m croissantes permet, dans le cas d'un système chaotique et pour tout $m > d_F$, d'avoir la convergence vers une valeur unique de la dimension de corrélation, théoriquement non entière à l'image de d_F .

De ces aspects théoriques du calcul de la dimension de corrélation, on constate que pour un rayon ε permettant d'englober totalement l'attracteur, celle-ci est nulle puis lorsque ε diminue, tout en restant de l'ordre de grandeur de l'attracteur, on observe un « saut » dû à l'optimisation progressive du nombre de points pris en compte par la valeur ε ; à l'opposé, lorsque ε devient trop petit, la distribution des points dans la m -sphère ainsi que le bruit entraînent des instabilités sur la courbe de la dimension de corrélation. La lecture de la dimension de corrélation doit donc se faire pour des valeurs de ε petites mais comprises entre ces deux extrêmes. La valeur maximale de m doit être suffisamment grande pour pouvoir constater la convergence vers un plateau de la courbe $D(\varepsilon, m)$.

L'entropie de corrélation qui elle aussi dérive de l'intégrale de corrélation répond aux mêmes critères que la dimension de corrélation.

Nous avons utilisé ici la routine « D2 » de l'ensemble TISEAN 2.1 (Hegger *et al.*, 1999). Cette routine donne directement à partir des enregistrements les valeurs de $D(\varepsilon, m)$ et de $H(\varepsilon, m)$.

Nous avons utilisé des valeurs de m allant de 1 à 40 alors que la valeur de ε est comprise entre 1 et 10^{-3} $l.s^{-1}$. L'ordonnée des graphiques, ε , est représentée avec une échelle logarithmique.

2.5.4 Le plus grand exposant de Lyapunov (LLE)

Nous avons utilisé l'algorithme décrit par Wolf (1985) pour calculer le LLE à partir des données expérimentales en ventilation spontanée avec ou sans addition de résistances et en assistance ventilatoire, ainsi que sur les simulations d'ajout de charges résistives.

Comme nous l'avons vu au paragraphe 1.4.2.5.1.1 cet algorithme consiste, sur un attracteur, à observer la convergence vers une valeur moyenne de LLE, celle-ci étant exprimée comme le logarithme du rapport d'une distance entre deux points au temps K et de cette même distance au temps $K-1$, les deux points appartenant à deux d'orbites voisines.

Nous avons utilisé l'algorithme de Wolf (1985) implémenté sous Matlab ®, la seule différence avec l'algorithme originel étant la présence d'un logarithme népérien à la place d'un logarithme dans l'équation 6.

Différents paramètres sont à définir, premièrement, l'algorithme considère des points voisins comme des conditions initiales différentes, il faut reconstruire les données expérimentales dans un espace de phases, pour cela les paramètres τ et m doivent être précisés et ils sont donnés par les méthodes décrites précédemment (paragraphe 2.5.2.1 et 2.5.2.2). De plus, la recherche des voisins se fait dans une zone d'échelle définie. Le paramètre SCLMX définit l'échelle la plus large alors que SCLMN définit l'échelle la plus petite. SCLMX correspond à l'estimation de la distance maximale pour laquelle la structure locale de l'attracteur doit être observée. Cette distance est de l'ordre, étant donné la forme des attracteurs reconstruit à partir des données ventilatoires, de la valeur maximale de ces données en valeur absolue. SCLMN, représente l'échelle minimale en dessous de laquelle on s'attend à voir apparaître le bruit. Fixé convenablement, SCLMN permet de ne pas surestimer LLE.

Enfin comme le montre l'équation 6 le paramètre K est de première importance. En effet, celui-ci va fixer deux effets contradictoires, le nombre avec lequel on établira la moyenne et qui va permettre la convergence vers une valeur stable mais aussi le temps au bout duquel on regardera l'évolution de la distance entre deux points initialement voisins. De fait, alors qu'une bonne convergence implique un nombre élevé de replacements, il semble essentiel pour correctement appréhender la divergence selon une loi exponentielle de trajectoire voisine de les observer après un temps suffisamment grand.

Secondairement, on note deux autres paramètres, le pas d'échantillonnage des données et l'angle maximal autorisé pour le remplacement (θ_1 sur la figure 5) qui dans tous les cas est fixé à 0,3 rad.

Pour toutes les données expérimentales ainsi que les simulations, nous avons utilisé comme valeurs des paramètres SCLMN et SCLMX, respectivement 10^{-5} et $0,5 \text{ l.s}^{-1}$; de plus avec les données de patients sous ventilation assistée nous avons calculé LLE à la fois pour SCLMX égal à 0,5 et à 2 l.s^{-1} .

En ce qui concerne les paramètres de reconstruction de l'espace de phases, nous avons calculé dans le cas des données expérimentales en condition d'ajout ou non de charges résistives, utilisé, à la fois une dimension de plongement de deux et de trois. Pour les autres données expérimentales ainsi que pour les données de simulations nous avons utilisé les dimensions de plongement déterminées comme expliqué au paragraphe 2.5.2.2.

Pour les données en conditions d'ajout de charges résistives la valeur du paramètre K est différente selon les cas, comprise entre 2 et 10 itérations, de sorte à observer une convergence de LLE la plus convenable possible. Pour le calcul de LLE avec une dimension de plongement de 3, nous avons utilisé une valeur de K de 5 itérations pour tous les sujets, sauf pour le sujet #3 où elle est de 10 itérations. Pour le calcul de LLE avec une dimension de plongement de 2, K est de 10 itérations pour tous les sujets et toutes les conditions sauf pour #2a en condition R1 et pour #2b en condition R3 où K a été pris égal à 2 itérations ainsi que pour #2a en condition R2, R3, R4 et #2b en condition R1, R2 et R4 pour lesquels K a été fixé à 5.

La détermination de LLE sur les données en ventilation assistée a été faite en utilisant pour tous les enregistrements, aussi bien pour SCLMX=0,5 et SCLMX=2, une valeur de K de 10 itérations.

Dans le cas de la détermination de LLE sur les données de simulation, celles-ci étant purement déterministes et donc sans bruit, la détermination de LLE est moins sensible à l'influence des paramètres décrits ci-dessus. Le paramètre K est fixé à 10 itérations dans chaque cas. Le calcul de LLE a été effectué sur les 300 dernières secondes des débits simulés de façon à être en phase stationnaire.

3 RESULTATS

3.1 Analyse qualitative du modèle

3.1.1 Simulation de bivotomie

En premier lieu, nous avons cherché à valider le comportement qualitatif de notre modèle (équation 20) en reproduisant une expérience simple et bien connue, à savoir la bivotomie. En effet, le nerf vague contient des afférences provenant du thorax et des poumons et informe les GRC sur l'état mécanique thoracopulmonaire, formant ainsi une boucle de rétrocontrôle. La bivotomie interrompt cette boucle et il en résulte un changement spécifique des caractéristiques ventilatoires : la fréquence ventilatoire diminue alors que le volume courant augmente (Coleridge et Coleridge, 1986). Nous avons simulé la bivotomie en fixant la valeur de A à zéro dans l'équation (20) lors d'une ventilation spontanée ($\gamma=0$). Les résultats de cette simulation (cf. figure 13) montrent qu'avant vagotomie ($A=1 \text{ cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$), la fréquence du système est de 6 cycles/min et le volume courant (V_T) est de 0,5 l, puis qu'après celle-ci ($A=0 \text{ cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$) la fréquence est aux alentours de 5 cycles/min et le volume courant est de 0,8 l. Ce comportement correspond effectivement à celui expérimental décrit plus haut.

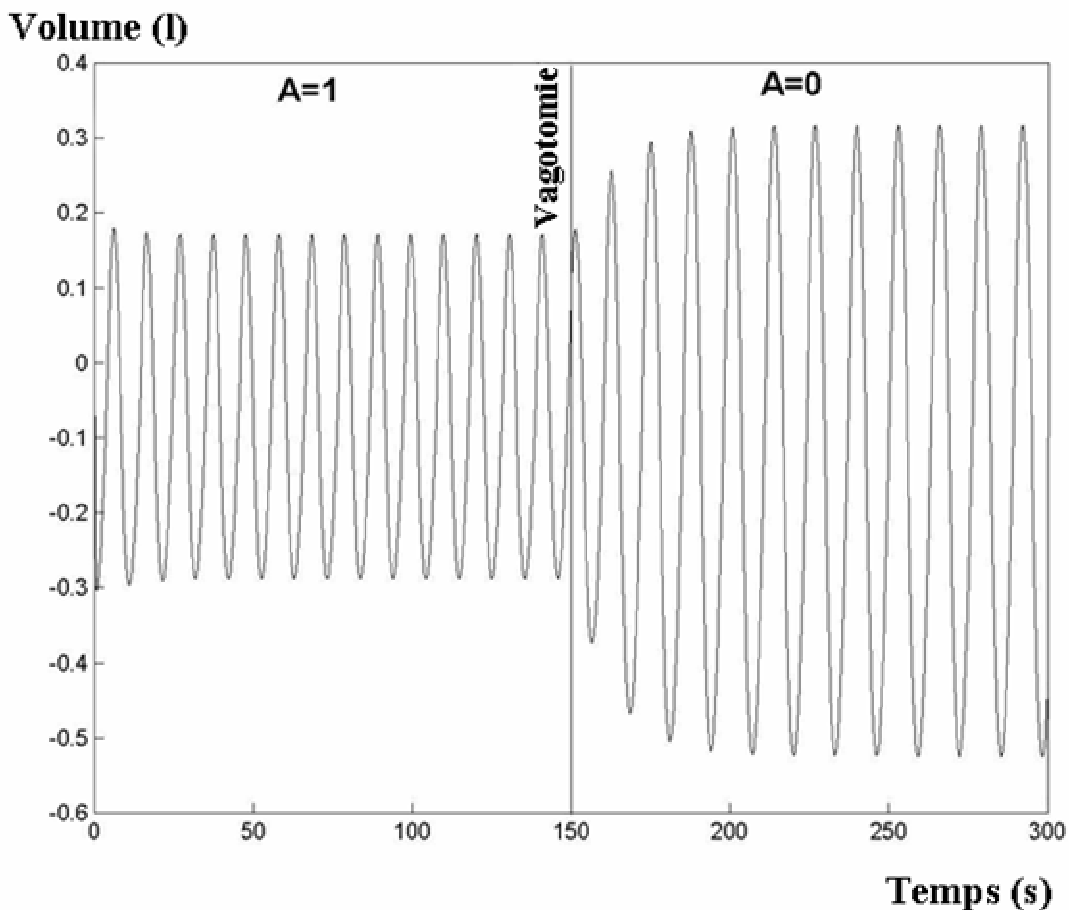


Figure 13 : Variation du volume pulmonaire lors d'une simulation de bivotomie. Les valeurs des paramètres utilisées sont $B=1 \text{ cmH}_2\text{O}$, $E=10 \text{ cmH}_2\text{O.l}^{-1}$, $R=5 \text{ cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$. La bivotomie est simulée au temps $t=150\text{s}$ en faisant varier la valeur de A de $A=1 \text{ cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$ à $A=0 \text{ cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$.

3.1.2 Comportements dynamiques

L'étude de la stabilité de ce système dynamique au voisinage des points fixes donne des informations sur le comportement du modèle et permet aussi de déterminer quels sont les paramètres contrôlant ce comportement.

$$\text{Notre système possède un seul point fixe } \mathbf{X}^* = \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \{0;0;0\}$$

La stabilité d'un tel système (équation 12) est donnée par les valeurs propres (λ_i) de la jacobienne (\mathbf{J}) du système. Un point fixe stable répond à la condition $\forall i \operatorname{Re}(\lambda_i) < 0$.

L'expression de la jacobienne du système d'équation (20) dans lesquelles on utilise les équations (9) et (10) s'écrit :

$$\mathbf{J} = \begin{vmatrix} h(y) & \frac{\partial h(y)}{\partial y} \cdot x - \frac{\partial g(y)}{\partial y} - \frac{B \cdot A}{R(1-\gamma)} & -\frac{E}{R} \cdot A \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{B}{R(1-\gamma)} & -\frac{E}{R} \end{vmatrix}. \quad (26)$$

L'expression du polynôme caractéristique de la jacobienne au voisinage du point fixe est la suivante :

$$\lambda^3 + \lambda \left(\beta - \frac{1}{2} \right) + \lambda \left(1 - \frac{1}{2} \cdot \beta - \alpha \right) + \beta = 0 \quad (27)$$

$$\text{avec } \alpha = -\frac{A \cdot B}{R(1-\gamma)} \text{ (cmH}_2\text{O)} \text{ et } \beta = \frac{E}{R} \text{ (s}^{-1}\text{)}.$$

Ainsi on voit que ce polynôme (équation 27) dépend de deux paramètres seulement, α , que l'on peut considérer comme un index des interactions cumulées et β , qui est simplement la constante de temps du système mécanique ventilatoire.

En complément, l'utilisation du critère de Routh-Hurwitz donne rapidement les conditions de la stabilité des points fixes. Ainsi, dans notre cas \mathbf{X}^* est stable si et seulement si

$$\begin{cases} \beta > \frac{1}{2} \\ \alpha < 1 - \beta \left(\frac{1}{\beta - \frac{1}{2}} + \frac{1}{2} \right) \end{cases} \quad (28)$$

Ces conditions, dans des gammes de valeurs de paramètres ($\alpha \in [-10;0]$ et $\beta \in [0;10]$), qui sont des valeurs raisonnables au vue des données de la physiologie et des résultats comparés aux données physiologiques, soulignent l'existence de deux zones sur un plan ($\alpha ; \beta$) séparées par la courbes (cf. figure 14) d'équation :

$$\alpha = 1 - \beta \left(\frac{1}{\beta - \frac{1}{2}} + \frac{1}{2} \right) \quad (29)$$

Le diagramme de bifurcation (cf. figure 14) en fonction du paramètre α montre l'existence d'une bifurcation de Hopf (2 sur figure 14) qui fait passer le système d'un point fixe stable (1 sur figure 14) à un point fixe instable (3 sur figure 14) faisant apparaître une dynamique de cycle limite (4 sur figure 14).

L_2 ($l.s^{-1}$)

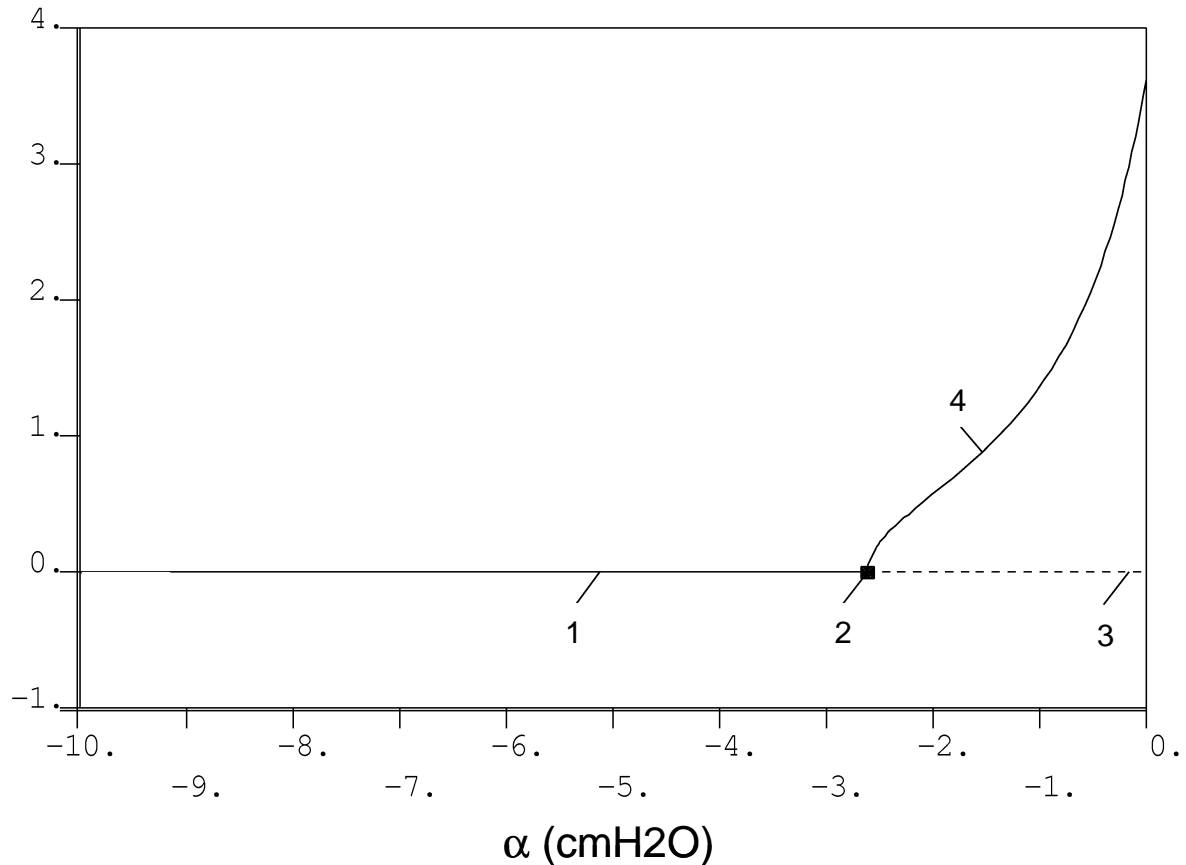


Figure 14 : Diagramme de bifurcation du système d'équation (20). Il représente la norme L_2 ($l.s^{-1}$) en fonction du paramètre α (cmH_2O). Les traits continus indiquent la stabilité alors que les pointillés indiquent l'instabilité. Ainsi (1) montre que le point fixe est stable alors que (3) dénote que le point fixe est instable et que le système passe dans une dynamique de cycle limite (4) par l'intermédiaire d'une bifurcation de Hopf (2).

Pour $\alpha > 1 - \beta \left(\frac{1}{\beta - \frac{1}{2}} + \frac{1}{2} \right)$, le point fixe est instable et le diagramme de bifurcation (cf.

figure 14) ainsi que les simulations montrent l'existence d'un cycle limite. Ceci correspond, lorsque l'on représente le débit en fonction du temps, à des oscillations périodiques et, d'un point de vue physiologique, est le comportement habituel du système.

Pour $\alpha < 1 - \beta \left(\frac{1}{\beta - \frac{1}{2}} + \frac{1}{2} \right)$, le point fixe est stable, toutes les trajectoires vont à ce point

fixe (X^*). Sur une représentation en fonction du temps, ceci correspond pour des conditions initiales différentes du point fixe, à des oscillations qui s'amortissent plus ou moins vite jusqu'à atteindre le point fixe ; d'un point de vue physiologique, ceci correspond à l'arrêt ventilatoire.

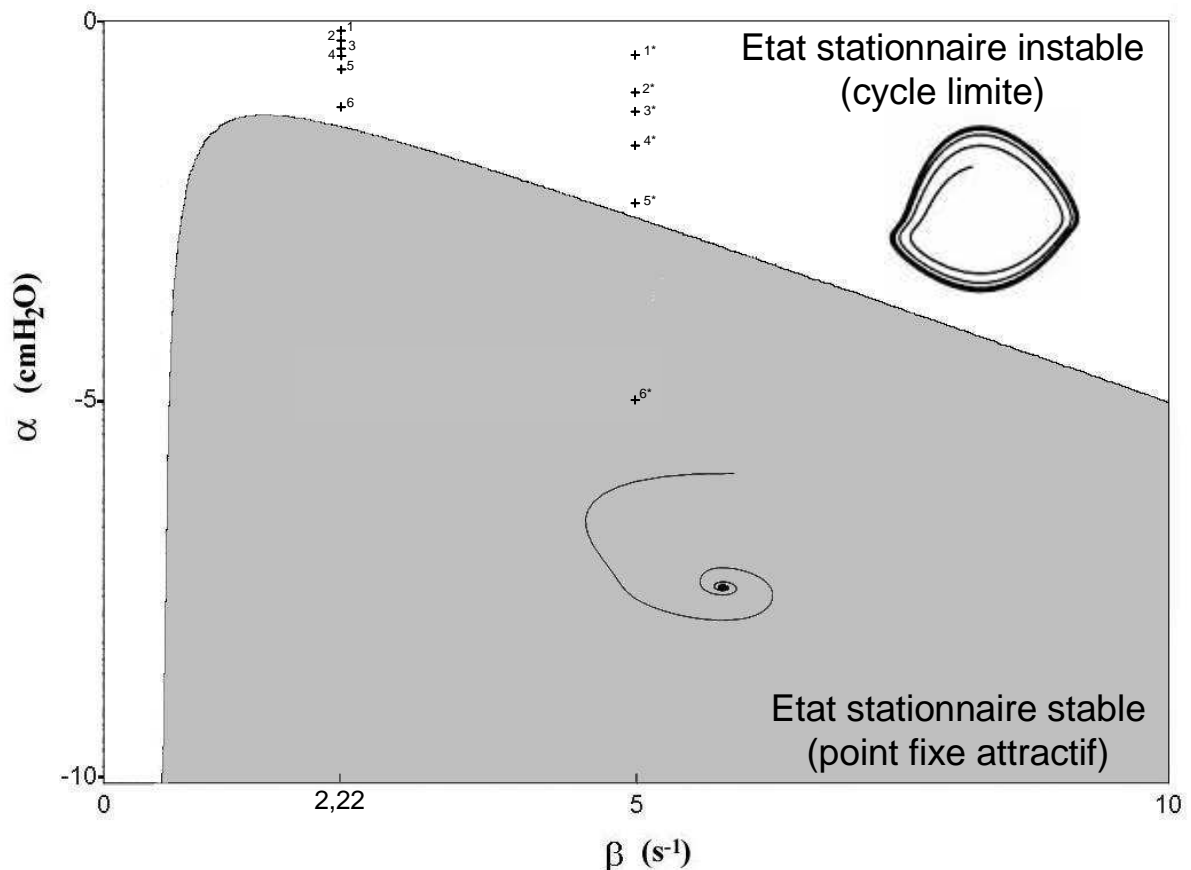


Figure 15 : Diagramme de stabilité en fonction des paramètres α et β . La stabilité est donnée au voisinage du point fixe $X^* = \{0 ; 0 ; 0\}$ pour $\alpha \in [-10 ; 0]$ et $\beta \in [0 ; 10]$. Dans la partie en blanc, le point fixe est instable et le système présente un cycle limite. Dans la zone en gris le point fixe est stable, toutes les trajectoires tendent vers lui. Les points numérotés de 1 à 6 représentent les valeurs des paramètres α et β chez le sujet sain, respectivement sans assistance ventilatoire et avec des niveaux d'assistance de 50% à 90%. Les points numérotés de 1* à 6* correspondent aux mêmes conditions chez un patient (#2 extrait de Marantz et al., 1996). Les paramètres mécaniques sont donnés ci-dessous dans le Tableau 1.

Ce système où les GRC sont un oscillateur de type Van der Pol montre de façon simpliste deux comportements possibles : cycle limite ou point fixe.

3.1.3 Simulations de l'effet de la PAV

Toute augmentation du pourcentage du niveau d'assistance (γ) tire vers le bas le point représentatif (β, α). Si on part d'un point qui est proche de la limite entre la zone stable et instable, l'application de la PAV peut déplacer ce point dans la région de stabilité du point

fixe. Nous avons simulé l'effet de l'augmentation du niveau d'assistance avec la PAV dans deux conditions : chez un sujet sain et chez un patient (patient numéro 2 chez Marantz *et al.*, 1996). Le tableau 1 regroupe les paramètres correspondants et les résultats des valeurs seuils pour β et α .

Tableau 1 : Paramètres pour un sujet sain et pour un patient. E est en $\text{cmH}_2\text{O.l}^{-1}$, R en $\text{cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$, β en s^{-1} , la valeur seuil de α est exprimée en cmH_2O . La valeur seuil du paramètre α correspond, pour une valeur de β donnée, à la limite pour laquelle le point fixe est stable ou instable, elle est donnée par l'équation 29.

	E	R	β	Valeur seuil de α
Sujet sain	10	2	5,00	-2,61
Patient	20	9	2,22	-1,40

Les simulations de ventilation sous PAV chez des sujets sains et pour des niveaux d'assistance différents (cf. tableau 2) montrent une diminution de l'amplitude de y jusqu'à s'annuler avec l'augmentation du pourcentage d'assistance ventilatoire (de $\gamma=0$ à $\gamma=0,9$). Dans le même temps, V_T augmente jusqu'à 134% de sa valeur en ventilation de repos en passant de la ventilation spontanée à une assistance de 60% puis diminue jusqu'à une valeur de zéro pour un niveau d'assistance de 90%. Ainsi, à 90% d'assistance, α se situe en dessous de sa valeur seuil à partir de laquelle on obtient l'amortissement du système. Cette valeur seuil est de -2.61 cmH_2O (cf. figure 15). En d'autres termes, les simulations montrent que chez le sujet sain le V_T augmente avec l'assistance ventilatoire jusqu'à atteindre 134% de la valeur spontanée pour $\gamma=0,6$ (60% d'aide ventilatoire), ensuite le V_T diminue jusqu'à 128% de la valeur spontanée pour 70% d'aide ventilatoire, chute à 65% de V_T spontanée pour 80% d'aide pour être à 0 à 90% d'aide ventilatoire. Nous voyons donc que la PAV devient de moins en moins efficace lorsque le niveau d'aide augmente entraînant même l'effet contraire à celui voulu puisque moins d'air entre dans les poumons et finit par un arrêt ventilatoire.

Dans le cas pathologique, les simulations d'augmentation de l'assistance par la PAV montrent comme dans le cas d'un sujet sain une diminution de l'amplitude de y . De la même façon, la valeur de V_T augmente jusqu'à une assistance de 80% puis diminue à 90% d'assistance. La différence essentielle est que α ne passe pas en dessous de la frontière de stabilité quel que soit le pourcentage d'assistance de la PAV. Ainsi, l'amortissement du système, dû à la présence du point fixe attractif, n'est pas observé. Effectivement, les simulations d'assistance ventilatoire chez le patient montrent que celui-ci bénéficie beaucoup mieux que le sujet sain de l'assistance ventilatoire. Jusqu'à un niveau d'assistance de 80 %, l'augmentation de celle-ci entraîne l'augmentation du V_T , le pourcentage d'augmentation se faisant même en accord ou de façon supérieure avec le pourcentage théorique d'assistance (54% d'augmentation par rapport à la valeur de V_T de repos pour une aide de 50% et jusqu'à 111% d'augmentation par rapport au V_T au repos pour une aide de 80%). C'est seulement à 90% d'assistance que l'aide en volume n'est plus en accord avec la théorie puisque le V_T a une augmentation de seulement 64% par rapport à sa valeur de repos (sans assistance).

Tableau 2 : Effet quantitatif de la PAV. La PAV est donnée en pourcentage d'assistance (paramètre γ). α en cmH₂O, la sortie des GRC (y) en pourcentage de y en ventilation spontanée (VB), le volume courant (V_T) en pourcentage de V_T en VB. Les paramètres utilisés pour caractériser le sujet sain et le patient sont donnés dans le tableau 1.

PAV (% d'assistance)	Sujet sain			Patient		
	α	y (% de y en VS)	V_T (% de V_T en VS)	α	y (% de y en VS)	V_T (% de V_T en VS)
0	-0,50	100	100	-0,11	100	100
50	-1,00	61	130	-0,22	77	154
60	-1,25	48	134	-0,28	68	171
70	-1,67	32	128	-0,37	57	192
80	-2,50	9	65	-0,56	40	211
90	-5,00	0	0	-1,11	13	164

3.2 Espaces de phases reconstruits

D'après le théorème de Takens (1980), la caractérisation d'un système de type attracteur étrange dont on ne possède qu'une variable d'observation passe par la reconstruction de l'espace de phases. Dans cette étude, le portrait de phases obtenu à partir des signaux débits est l'image caractéristique du système ventilatoire observé. Nous avons à cette fin, utilisé la méthode de reconstruction basée sur les délais temporels. Nous avons utilisé de façon systématique le minimum de l'information mutuelle et la technique des faux plus proches voisins, et dans quelques cas le premier zéro de la fonction d'autocorrélation, de façon à valider la méthode de détermination du délai temporel à utiliser pour la reconstruction.

3.2.1 Délais temporels

3.2.1.1 Autocorrélation vs information mutuelle. Ventilation spontanée au repos.

Sur les quatre sujets enregistrés en ventilation spontanée au repos nous avons calculé la fonction d'autocorrélation ainsi que l'information mutuelle. Le minimum local de l'information mutuelle est obtenu chez le sujet A à l'itération 187 ce qui correspond, étant donné la fréquence d'échantillonnage de 200 Hz à un délai de 0,94 s. De la même façon, pour les sujets B, C et D, le premier minimum local est respectivement établi à l'itération 192, 195 et 348, soit des délais de 0,96, 0,98 et 1,74 secondes. Contrairement aux sujets A, B et C dont le premier minimum local est facilement identifiable, le sujet D après la première phase décroissante au cours des 200 premières itérations est suivie par une phase assez similaire à un plateau (environ 0,6). C'est l'une des limites à l'utilisation de l'information mutuelle pour déterminer le délai temporel à utiliser pour reconstruire un attracteur dans un espace de phases (cf. paragraphe 2.5.2.1).

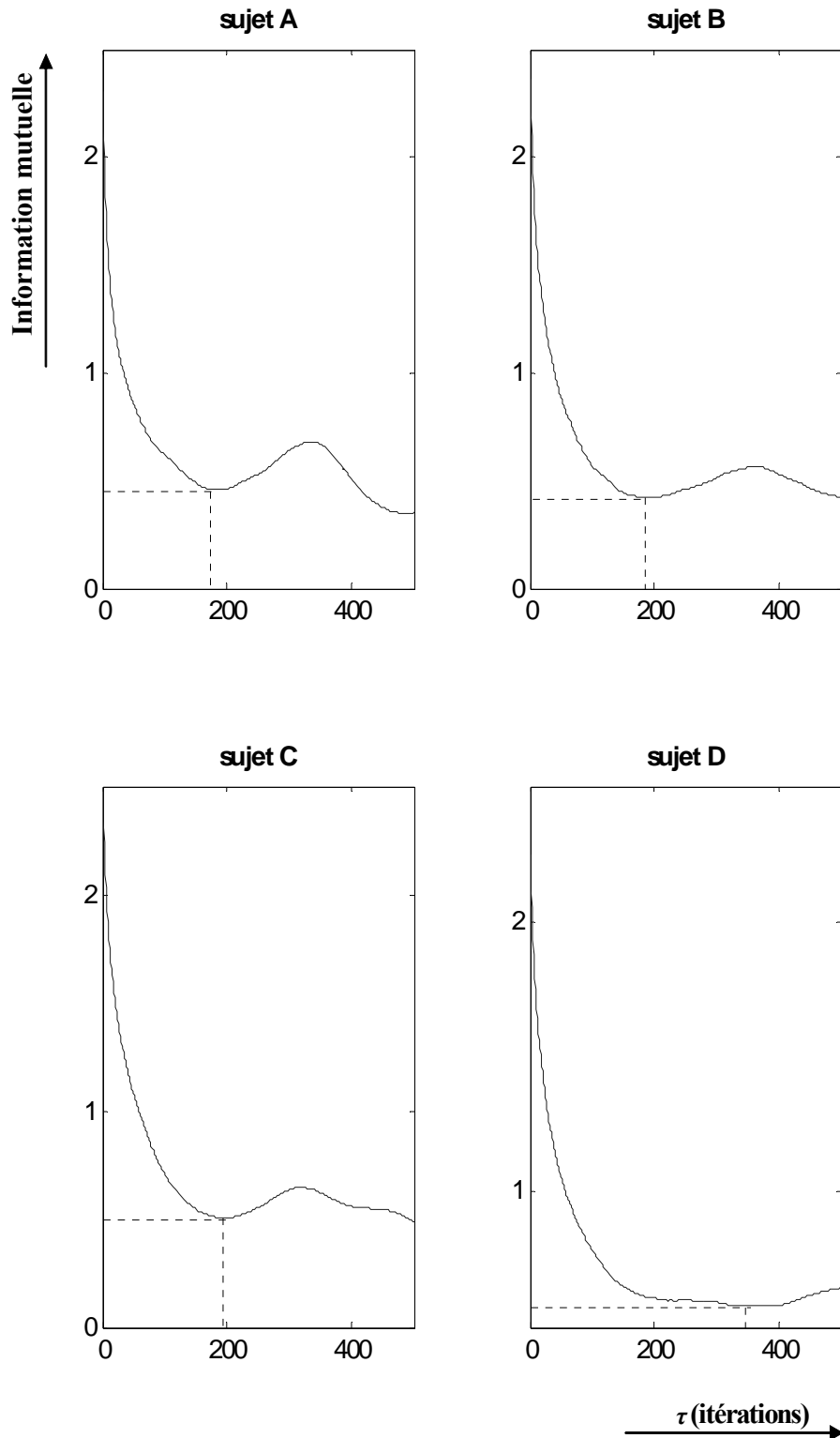


Figure 16 : Information mutuelle en fonction de τ obtenue à partir des signaux débits de quatre sujets en ventilation spontanée et au repos. La valeur de τ (abscisse) est donnée en itérations alors que l'information mutuelle (ordonnée) n'a pas d'unité. Les lignes pointillées indiquent le premier minimum local de l'information mutuelle pour chaque sujet. Ainsi les valeurs de τ à utiliser pour la reconstruction du portrait de phases des sujets A, B, C et D sont respectivement de 187, 192, 195 et 348 itérations soit, 0,94, 0,96, 0,98 et 1,74 secondes (données acquises à une fréquence de 200Hz).

Le calcul de la fonction d'autocorrélation (cf. figure 16) et la détermination graphique de son premier zéro sur les quatre sujets en ventilation spontanée de repos donne, respectivement, comme valeur de délai temporel à utiliser 162, 220, 201 et 301 itérations, soit 0,81, 1,10, 1,01 et 1,51 secondes, pour les sujets A, B, C et D. Ces résultats, bien que différents de ceux obtenus avec l'information mutuelle sont du même ordre de grandeur ; ces deux outils ne sont pas contradictoires et cela suggère que les valeurs « raisonnables » des délais doivent être voisines de celles obtenues par ces deux outils. Ceci confirme aussi la valeur du délai déterminée chez le sujet D par l'information mutuelle.

Dans le même temps et comme nous l'avons indiqué au paragraphe 2.5.2.1, pour des systèmes proches d'un système périodique le quart de la période moyenne est une bonne valeur de délai pour la reconstruction d'un portrait de phases. Ainsi les sujets A, B, C et D ont respectivement comme valeur pour le quart de la période moyenne 174, 149, 202 et 343 itérations, soit 0,87, 1,25, 1,01 et 1,72 secondes (cf. tableaux 3). Là encore, nous restons dans les mêmes ordres de grandeur que les valeurs de délais obtenues avec l'information mutuelle et la fonction d'autocorrélation. La valeur du quart de la période moyenne est lui aussi du même ordre que la valeur de délai donné par le minimum de l'information mutuelle chez le sujet D.

Tableau 3 : Valeurs de τ trouvées en utilisant le premier zéro de l'autocorrélation et le premier minimum local de l'information mutuelle pour 4 sujets au repos en ventilation spontanée. L'avant dernière ligne donne la période ventilatoire moyenne de chaque sujet. La dernière ligne donne la valeur d'un quart de la période ventilatoire de chaque sujet. Les valeurs sont données en secondes, leur correspondance en itérations sont données entre parenthèses.

Sujet	A	B	C	D
Premier minimum local de l'information mutuelle	0,94 (187)	0,96 (192)	0,98 (195)	1,74 (348)
Premier zéro de la fonction d'autocorrélation	0,81 (162)	1,10 (220)	1,01 (201)	1,51 (301)
Période respiratoire moyenne	3,47 (694)	4,98 (997)	4,05 (810)	6,86 (1373)
Quart de période	0,87 (174)	1,25 (249)	1,01 (202)	1,72 (343)

Comme nous venons de le voir, la détermination des valeurs de τ à partir de l'autocorrélation et de l'information mutuelle sur les enregistrements en ventilation spontanée montre une bonne coïncidence, de même pour le quart de période (cf. tableau 3). Les résultats ne permettent pas de déterminer la meilleure des trois méthodes. Dans ce qui suit, nous avons utilisé l'information mutuelle pour les déterminations des valeurs des délais.

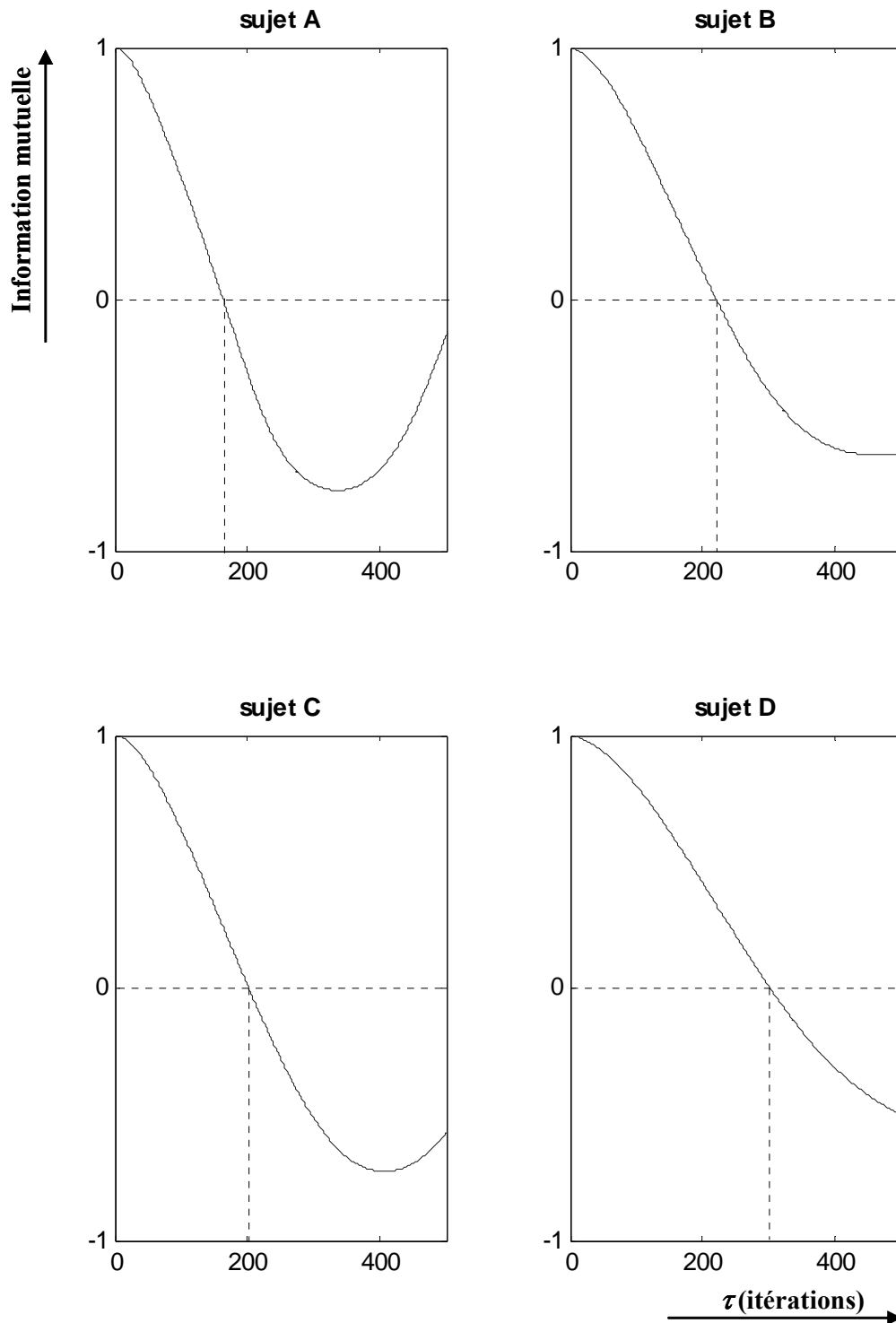


Figure 17 : Fonction d'autocorrélation en fonction de τ . Cette fonction est calculée à partir des signaux débits de quatre sujets en ventilation spontanée et au repos. La valeur de τ est donnée en itérations. Les lignes pointillées indiquent le premier zéro de la fonction d'autocorrélation pour chaque sujet. Ainsi les valeurs de τ à utiliser pour la reconstruction du portrait de phases des sujets A, B, C et D sont respectivement de 162, 220, 201 et 301 itérations soit, 0,81, 1,10, 1,01 et 1,51 secondes (données acquises à une fréquence de 200Hz).

3.2.1.2 Ventilation spontanée avec ajout de résistances

L'utilisation de l'information mutuelle sur les signaux débits des sept sujets en ventilation spontanée avec ou sans ajouts de résistances externes donne des valeurs de délais situées entre 0,79 et 2,55 secondes (cf. figure 18 et tableau 5).

Tableau 4 : Valeurs de τ déterminées par le premier minimum local de l'information mutuelle pour chaque sujet et pour tous les niveaux de résistances ajoutées. Chaque τ est donné en secondes et (en nombre d'itérations).

Sujet#	charge résistive (cmH ₂ O.L ⁻¹ .s)				
	Témoin	3,6	5,8	8,8	13,1
1	0,94 (60)	1,25 (80)	1,72 (110)	1,83 (117)	2,38 (152)
2a	0,88 (56)	0,81 (52)	0,89 (57)	1,14 (73)	1,13 (72)
2b	0,89 (57)	0,98 (63)	1,13 (72)	1,28 (82)	1,36 (87)
3	0,79 (19)	0,96 (23)	1,17 (28)	1,04 (25)	1,17 (28)
4	1,08 (26)	1,29 (31)	1,21 (29)	1,25 (30)	1,38 (33)
5	0,96 (23)	1,00 (24)	1,04 (25)	1,42 (34)	2,46 (59)
6	0,95 (61)	0,94 (60)	1,08 (69)	1,23 (79)	1,22 (78)
7	1,02 (65)	1,92 (123)	1,63 (104)	2,52 (161)	2,55 (163)

Le délai temporel utilisé pour reconstruire les espaces de phases augmente avec les charges résistives (cf. tableau 5). Ceci est en accord avec la diminution de fréquence décrite par Calabrese *et al.* (1998). En fait, l'information mutuelle extraite d'un signal débit est fortement liée à la durée des cycles ventilatoires. Ce qui explique la bonne concordance entre le quart de la période moyenne et le premier minimum de l'information mutuelle.

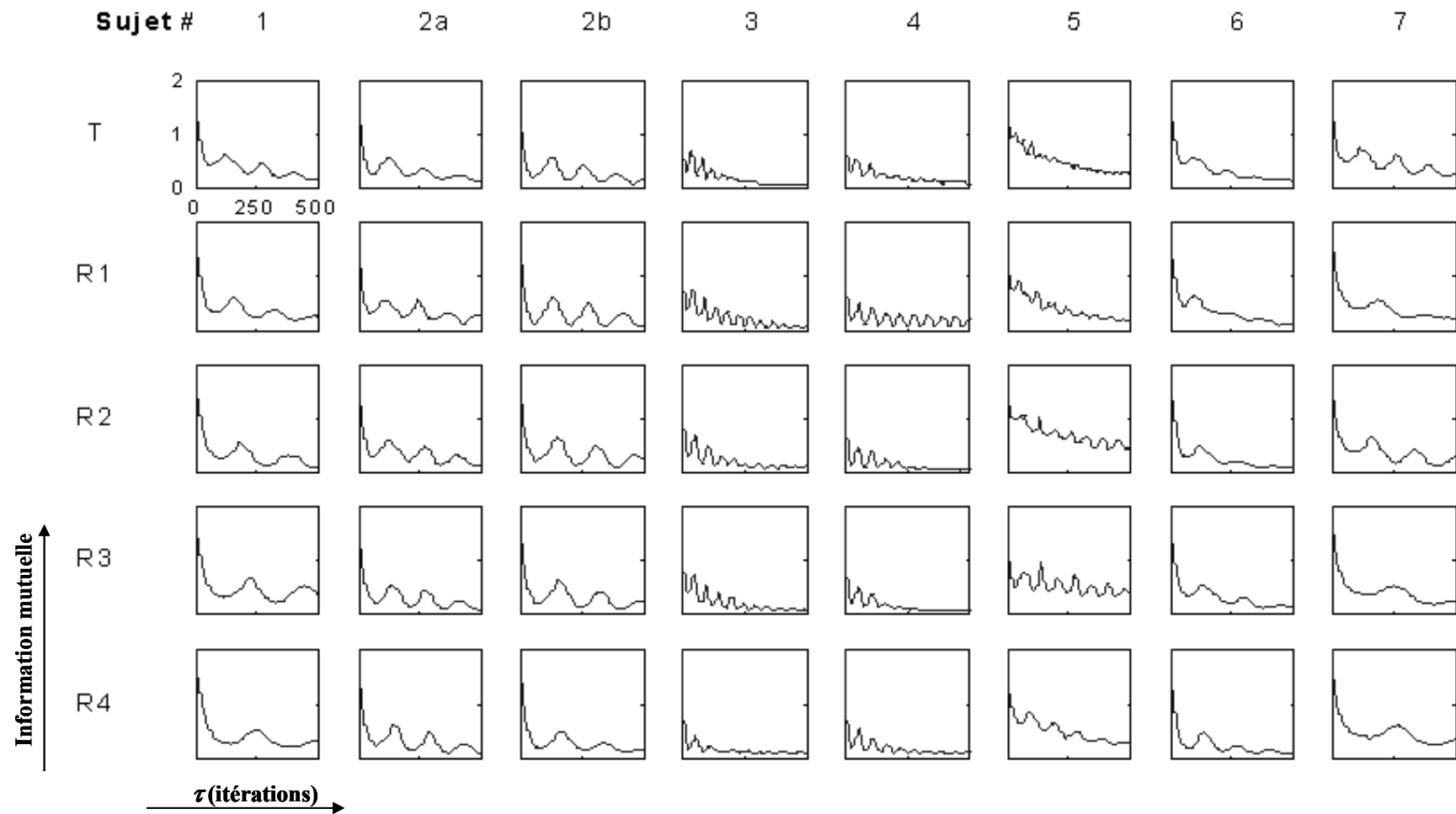


Figure 18 : Informations mutuelles en fonction de τ obtenues à partir des signaux débits de sept sujets en ventilation spontanée sous cinq conditions de charges résistives. Ces cinq conditions sont un témoin (sans charge résistive) et quatre niveaux de résistances de 3,6, 5,8, de 8,8 et de 13,1 $\text{cmH}_2\text{O.l}^{-1}\text{s}$. Les graphiques #2a et #2b correspondent à des enregistrements du sujet #2 fait à deux jours différents. Tous les graphiques ont les mêmes échelles en abscisse et en ordonnée, respectivement, τ compris entre 0 et 500 itérations, et une information mutuelle comprise entre 0 et 2.

3.2.1.3 Patients sous assistance ventilatoire

La recherche du premier minimum local de l'information mutuelle chez les patients sous assistance ventilatoire donne des valeurs de τ entre 0,3 et 1,5 secondes (cf. figure 19). La détermination graphique (cf. figure 19) du premier minimum local ne peut être facilement définie que sur 10 enregistrements sur 19 (patient #1 pour tous les modes d'assistance ventilatoire, patient #4 en PSV, les patients #2 et #3 en PAV et en PSV, et pour les graphiques 4d et 5b).

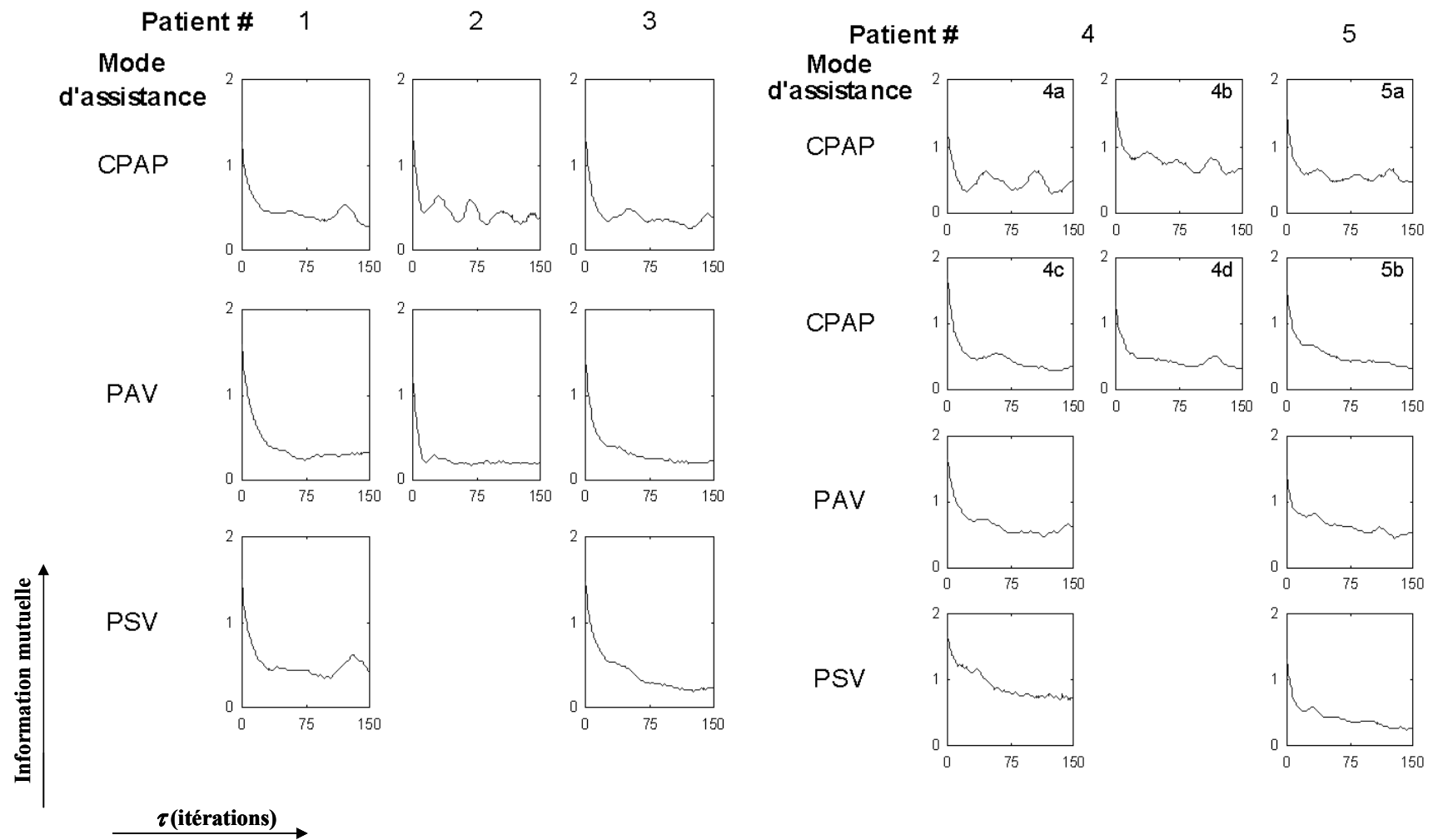


Figure 19 : Informations mutuelles en fonction de τ obtenus à partir des signaux débits de cinq patients sous trois modes d'assistance ventilatoire, CPAP, PAV et PSV. Les nombres donnés en abscisse sont en nombre d'itérations alors qu'en ordonnée l'information mutuelle n'a pas d'unité.

Tableau 5 : Valeurs de τ déterminées par le premier minimum local de l'information mutuelle pour chaque patient sous différents modes d'assistance ventilatoire (CPAP, PAV, PSV). Chaque τ est donné en secondes et (en nombre d'itérations).

Patient #	CPAP	PAV	PSV
1	0,86 (43)	1,50 (75)	0,76 (38)
2	0,30 (15)	0,34 (17)	0,72 (36)
3	0,56 (28)	0,54 (27)	0,56 (28)
4a	0,46 (23)	0,62 (31)	0,60 (30)
4b	0,42 (21)		
4c	0,70 (35)		
4d	0,56 (28)		
5a	0,44 (22)	0,48 (24)	0,42 (21)
5b	0,50 (25)		

3.2.2 Dimensions de plongement

3.2.2.1 Ventilation spontanée au repos.

Le pourcentage de faux plus proches voisins en fonction de la dimension de plongement calculé sur les quatre sujets en ventilation spontanée et au repos nous permet d'estimer la dimension de plongement à utiliser pour reconstruire l'espace de phases de chacun de ces sujets. La figure 20 montre un pourcentage de faux plus proches voisins inférieur à 10 % chez tous les sujets pour une dimension de plongement de deux. Nous avons donc retenu cette valeur de deux comme dimension de plongement pour la reconstruction dans un espace de phases de la ventilation pour tous les sujets.

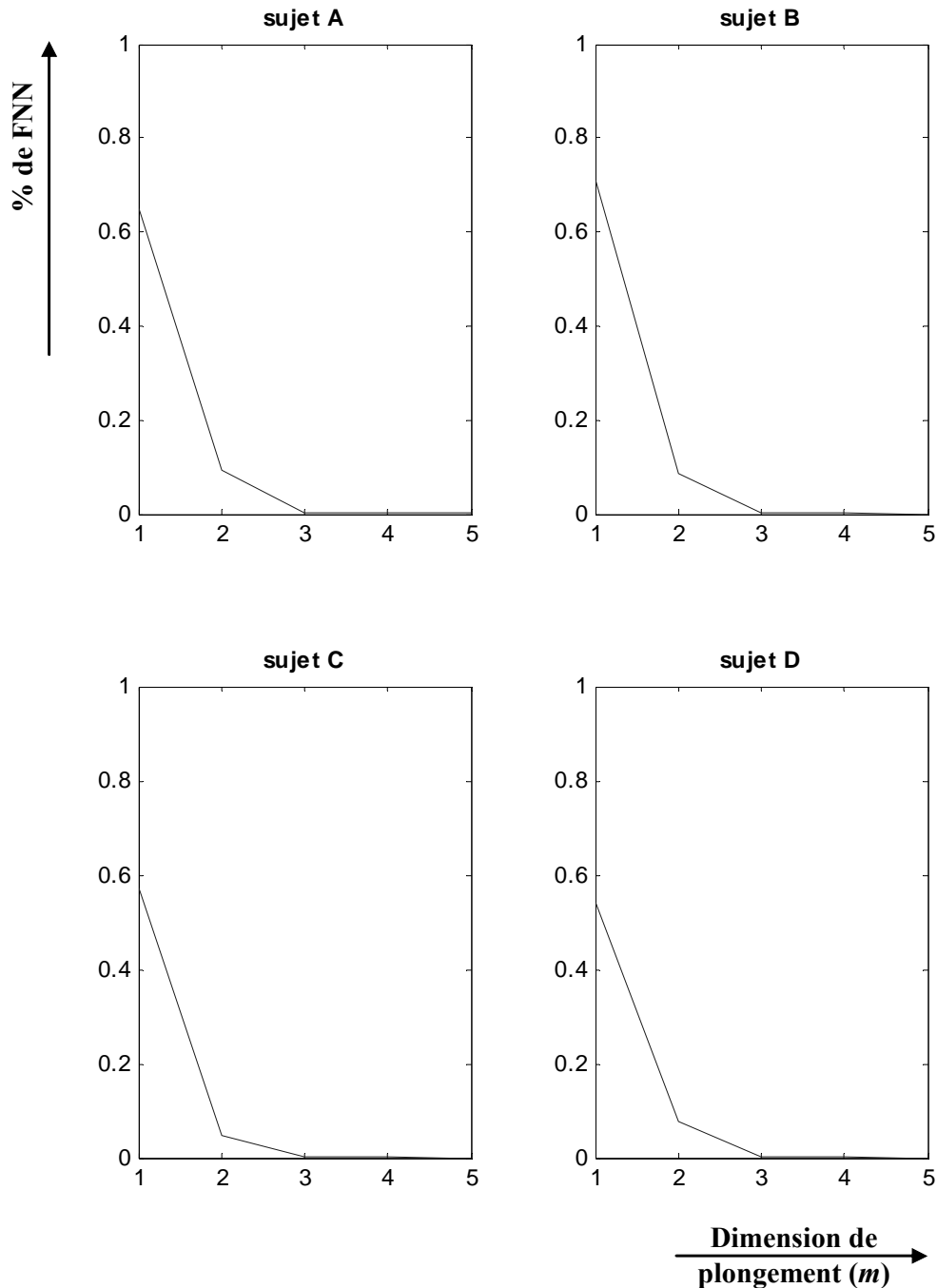


Figure 20 : Pourcentage de faux plus proches voisins (%FNN) en fonction de la dimension de plongement des quatre sujets en ventilation spontanée et au repos (A, B, C, D). Pour une dimension de plongement (m) de 2 tous les sujets ont moins de 10% de faux plus proches voisins.

3.2.2.2 Ventilation spontanée avec ajout de résistances

La figure 22 montre que le pourcentage de faux plus proches voisins est quasiment nul chez tous les sujets pour une valeur de dimension de plongement de 3. De plus, seul pour l'enregistrement témoin du sujet #4 nous avons une valeur de faux plus proches voisins supérieure à 20% (22%) avec une dimension de plongement de 2. Nous avons choisi, dans un souci d'homogénéité des dimensions, de reconstruire les données ventilatoires dans des espaces de phases de dimension deux puis de dimension trois.

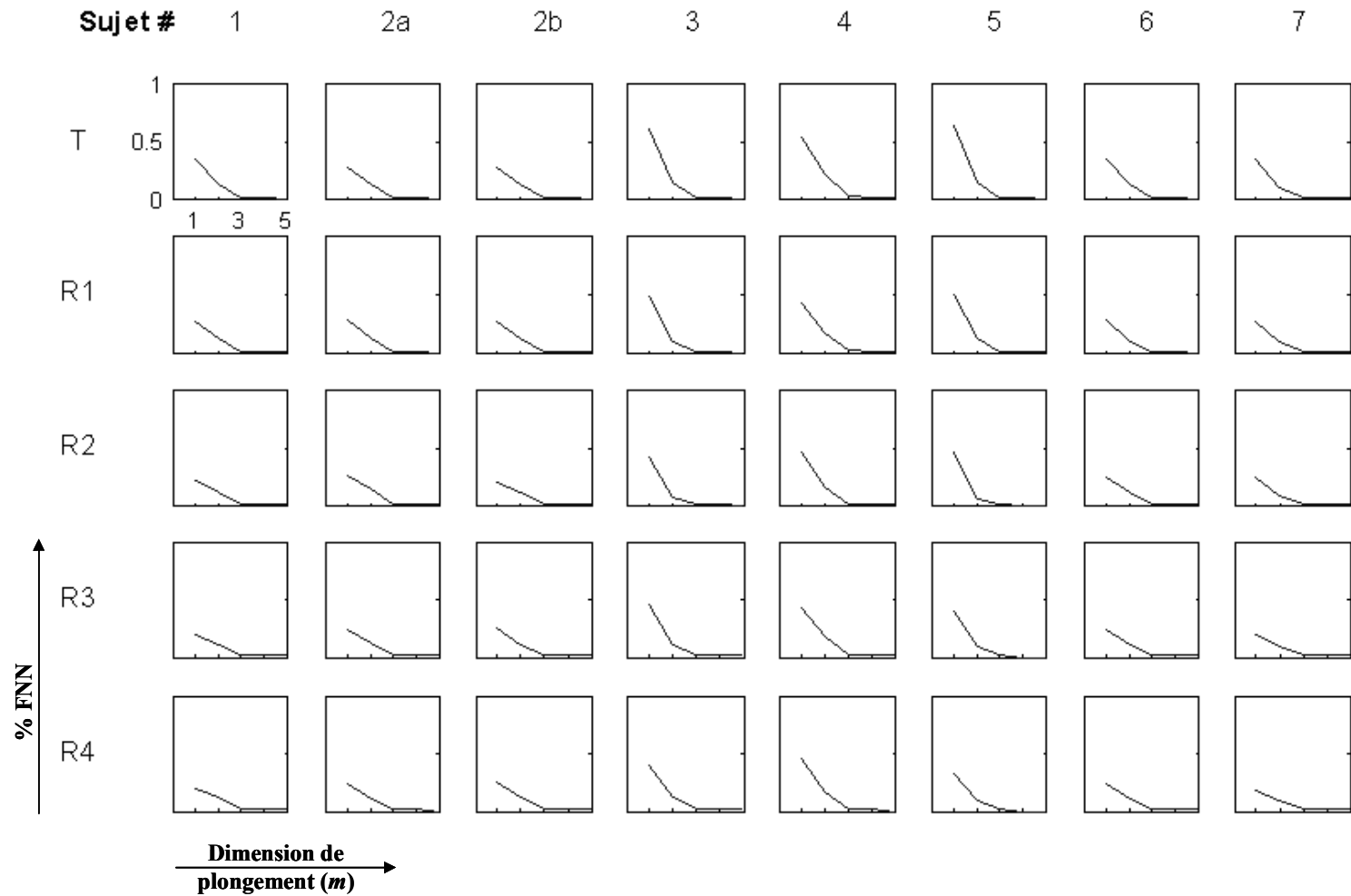


Figure 21 : Pourcentage de faux plus proches voisins (% FNN) en fonction de la dimension de plongement (m) de 7 sujets en ventilation spontanée avec ou sans ajout de résistances. Les graphiques #2a et #2b correspondent à deux enregistrements à des jours différents du sujet 2. La recherche des faux plus proches voisins a été effectuée sur chaque enregistrement ; chaque sujet a été enregistré dans cinq conditions, un témoin (sans charge résistive) et avec addition de quatre niveaux de résistances, à savoir, 3,6, 5,8, 8,8 et 13,1 $\text{cmH}_2\text{O}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{s}$.

3.2.2.3 Patients sous assistance ventilatoire

Le pourcentage de faux plus proches voisins devient, pour tous les sujets et tous les modes ventilatoires, quasiment nul pour une dimension de plongement de 3 (cf. figure 23). Pour une dimension de plongement de deux, 6 enregistrements sont au dessus de 20% de faux plus proches voisins alors que les autres sont aux alentours de 10% (cf. figure 23), de ce fait nous avons retenus pour tous les patients une dimension de plongement de 3.

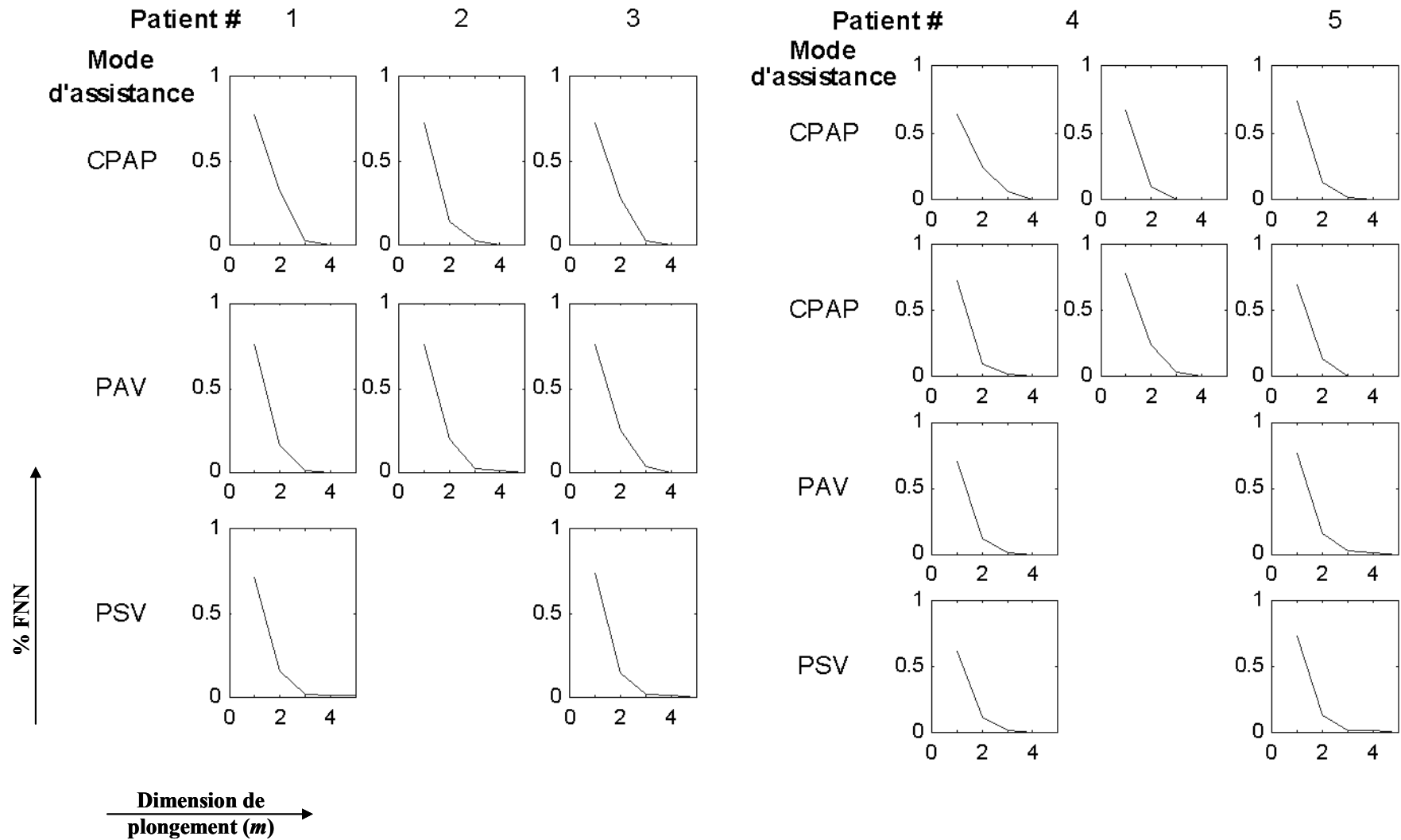


Figure 22 : Pourcentage de faux plus proches voisins (% FNN) en fonction de la dimension de plongement (m) obtenu à partir des signaux débits de cinq patients sous trois modes d'assistance ventilatoire, CPAP, PAV et PSV.

3.2.3 Portraits de phases reconstruits

A partir des enregistrements initiaux des débits ventilatoires, ainsi que des valeurs de τ et de m déterminées ci-dessus, nous avons reconstruit dans un espace de phases les attracteurs représentatifs des systèmes ventilatoires étudiés selon la formule : $S_n = (S_n, S_{n+\tau}, \dots, S_{n+(m-1)\tau})$.

3.2.3.1 Ventilation spontanée au repos.

Tous les espaces de phases dans lesquels nous reconstruisons les attracteurs du système ventilatoire de chaque sujet sont de dimensions deux (cf. paragraphe 3.2.2.1). Par exemple, pour le sujet A, $S(i)$ est l'enregistrement du signal débit, le portrait de phases a comme coordonnées $\mathbf{X}(i) = (S(i), S(i+\tau))$, où $\tau = 187$ itérations.

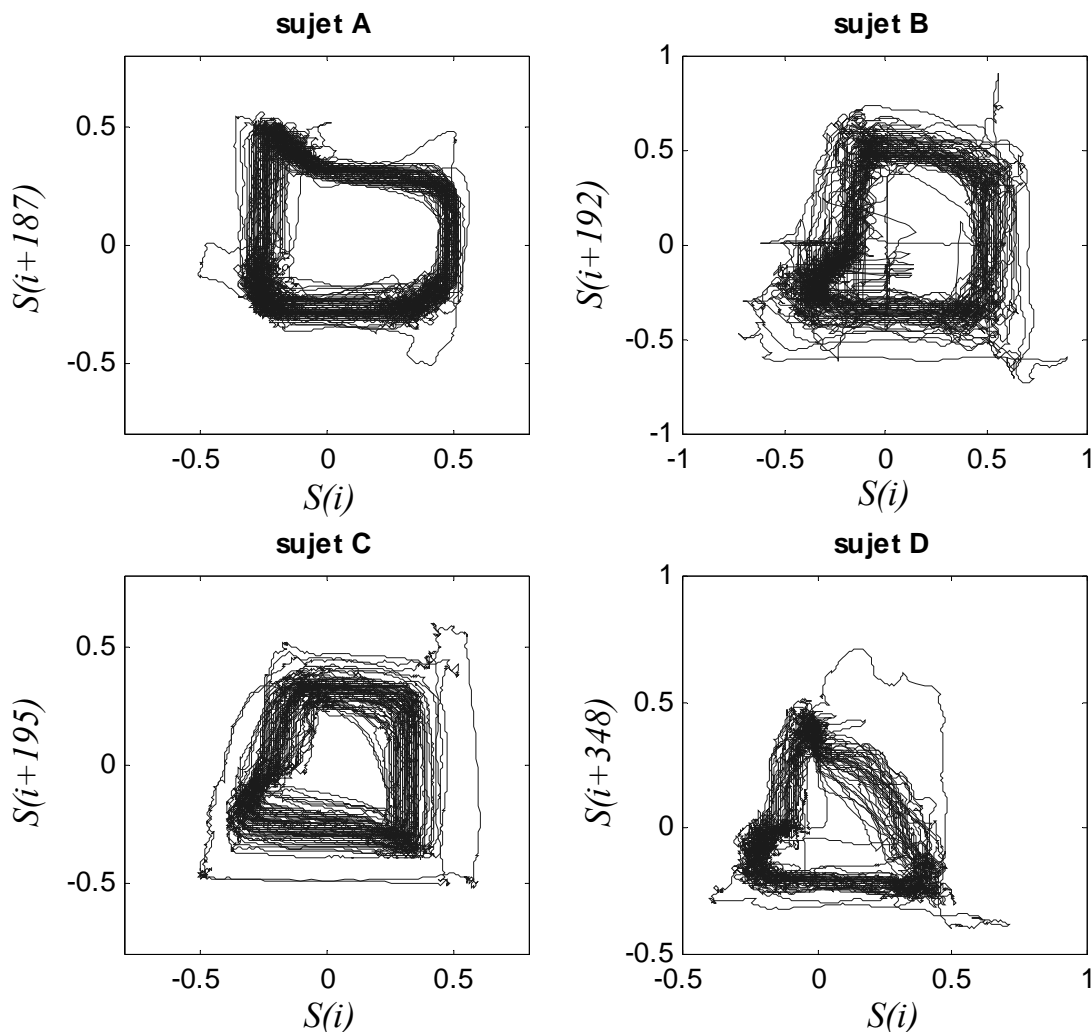


Figure 23. Reconstruction dans un espace de phases des systèmes sous jacents aux systèmes des quatre sujets en ventilation spontanée et au repos (A, B, C, D) reconstruit par la méthode des délais temporels à partir des signaux débits de chaque sujet. Pour chaque sujet la dimension de plongement est de deux ; les délais temporels utilisés sont respectivement 187, 192, 195 et 348 itérations pour les sujets A, B, C et D. L'unité en abscisse et en ordonnée est en $l.s^{-1}$.

La figure 24 montre des portraits de phases (attracteurs) différents chez les quatre sujets, suggérant une possibilité de différencier les sujets par cette représentation..

3.2.3.2 Ventilation spontanée avec ajout de résistances

3.2.3.2.1 Reconstruction dans un espace de phases à deux dimensions

La figure 26 montre les portraits de phases reconstruits à partir des signaux débits des sept sujets sans et avec ajout de charges résistives. Chaque reconstruction est faite dans une dimension de plongement de deux et les valeurs de délais utilisées sont celles déterminées par le premier minimum local de l'information mutuelle obtenue sur chaque enregistrement (cf 3.2.2.3).

La largeur du bassin d'attraction est plus grande chez le témoin qu'après addition de résistance pour tous les sujets, sauf pour les sujets 6 et 7 où le bassin d'attraction à R1 est proche du témoin, mais diminue pour R2, R3 et R4.

L'amplitude de l'attracteur diminue du témoin à R4 chez tous les sujets sauf chez le sujet #3 où cette amplitude est quasi constante pour les 5 enregistrements. On peut remarquer que pour le sujet #2, cette diminution est très peu importante.

Une dernière remarque concerne la forme des portraits de phases. Cette observation concerne uniquement les enregistrements témoins où l'on distingue des formes différentes suivant les sujets. Bien que les sujets 2, 3 et 4 aient des formes très proches, une représentation en trois dimensions dans le paragraphe suivant permet de mieux distinguer ces formes.

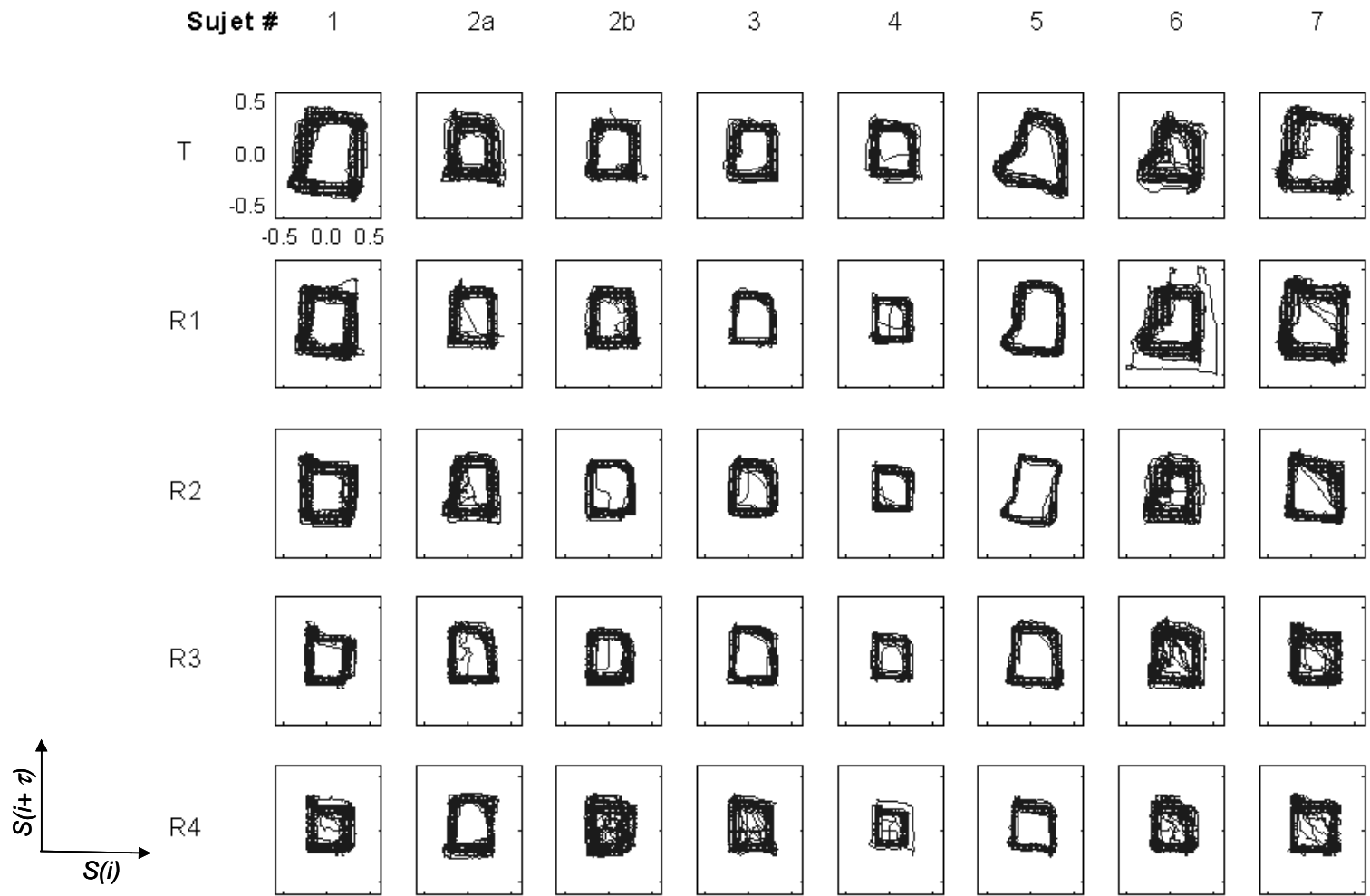


Figure 24 : Signaux débits de 7 sujets en ventilation spontanée avec ou sans ajout de résistances reconstruit dans un espace de phases à 2 dimensions. Chaque sujet a été enregistré sous cinq conditions, un témoin (sans charge résistive) et avec addition de quatre niveaux de résistances, à savoir, 3,6, 5,8, 8,8 et 13,1 $\text{cmH}_2\text{O.l}^{-1}\text{s}$. En abscisse et en ordonné sont représenté le débit, respectivement, à l'itération i et à l'itération $i+\tau$; sur ceux-ci, les marques de gauche à droite pour l'axe des abscisses et de bas en haut pour celui des ordonnées correspondent aux valeurs -0,5, 0 et 0,5 l.s^{-1} .

3.2.3.2.2 Reconstruction dans un espace de phases à trois dimensions

La figure 27 qui présente les portraits de phases reconstruits en trois dimensions des signaux débits des sujets avec et sans résistances additionnelles, confirme les observations faites sur les portraits de phases reconstruits avec une dimension de plongement de deux (cf. paragraphe précédent) à l'exception des observations concernant la largeur du bassin d'attraction. Celle-ci, qui apparaissait plus grande chez le témoin qu'après addition de résistances pour tous les sujets, sauf pour les sujets 6 et 7 où le bassin d'attraction à R1 est proche du témoin mais qui diminuait pour R2, R3 et R4, ne l'est plus en trois dimensions.

La diminution de l'amplitude de l'attracteur du témoin à R4 est cette fois observable chez tous les sujets sauf pour les enregistrements #2a alors qu'elle est légère chez le sujet #3 et pour les enregistrements #2b.

Dans cette reconstitution en trois dimensions la forme des portraits de phases en condition témoin est là aussi différente selon les sujets. Contrairement à la représentation en deux dimensions les sujets #1 et #7 sont nettement différenciables en condition témoin. Il en va de même pour le sujet #4 que l'on peut différencier des sujets #2 et #3 en condition témoin. Par contre, La représentation de l'enregistrement témoin 2b ressemble plus à celui du sujet #3 qu'à l'enregistrement témoin #2a.

Enfin, alors que les formes des portraits de phases sont différentes entre les sujets pour les enregistrements témoins, elles se ressemblent à R3 et encore plus à R4.

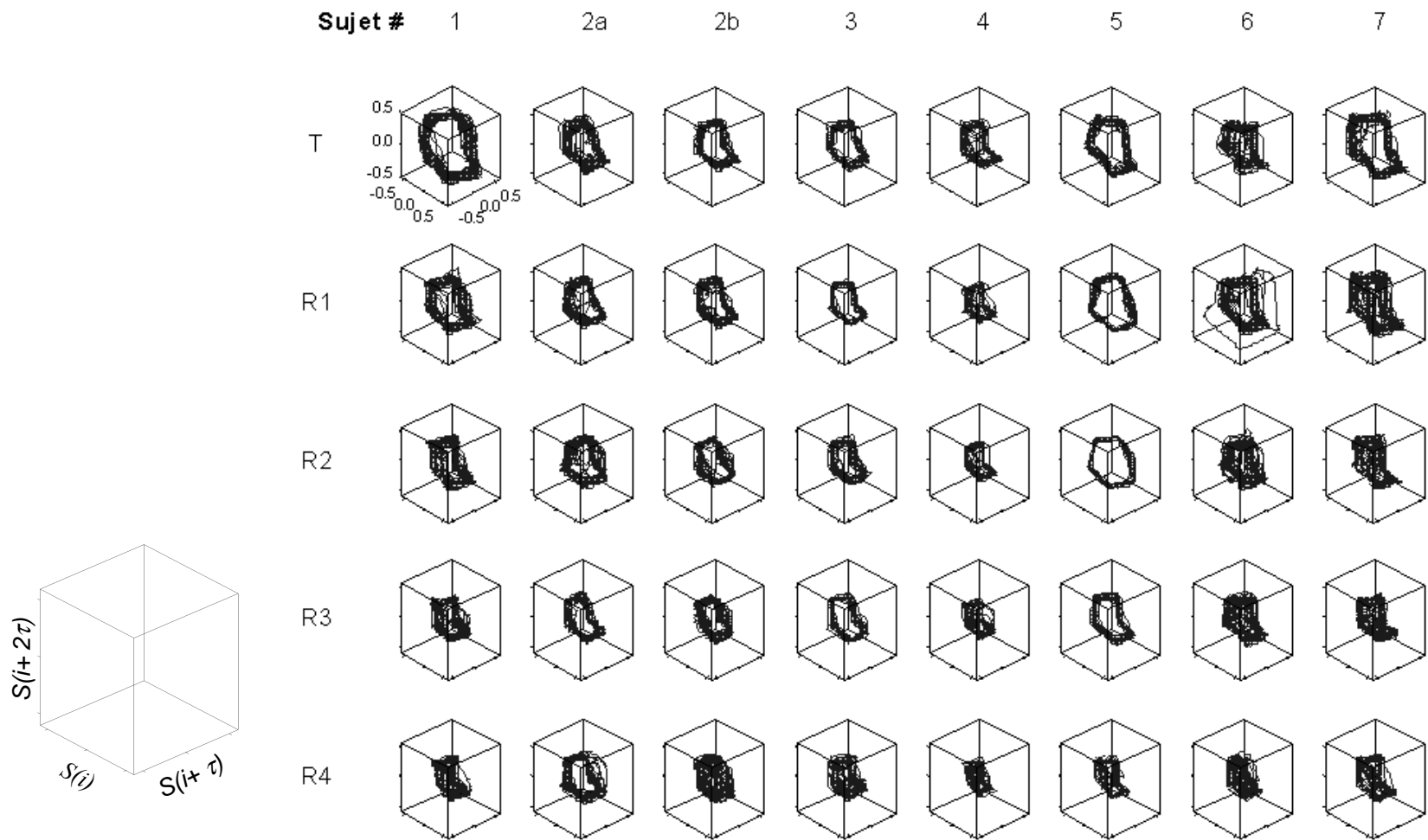


Figure 25 : Signaux débits de 7 sujets en ventilation spontanée avec ou sans ajout de résistances reconstruit dans un espace de phases à 3 dimensions. Chaque sujet a été enregistré sous cinq conditions, un témoin (sans charge résistive) et avec addition de quatre niveaux de résistances, à savoir, 3,6, 5,8, 8,8 et 13,1 $\text{cmH}_2\text{O}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{s}$. En abscisse et en ordonné sont représenté le débit, respectivement, à l'itération i et à l'itération $i+\tau$; sur ceux-ci, les marques de gauche à droite pour l'axe des abscisses et de bas en haut pour celui des ordonnées correspondent aux valeurs -0,5, 0 et 0,5 $\text{L}\cdot\text{s}^{-1}$.

3.2.3.3 Patients sous assistance ventilatoire

La figure 28 montre les signaux débits des patients sous assistance ventilatoire représentés dans des espaces de phases à trois dimensions. Bien que les portraits de phases soient mal définis chez les trois premiers patients, l'amplitude de ceux-ci augmente de CPAP, à PAV et PSV chez tous les sujets ; la largeur du bassin d'attraction peut difficilement être comparée en raison du petit nombre de cycles ventilatoires.

On peut remarquer que les formes des portraits de phases sont très mal définies chez les patients #1, #2 et #3 et ce, quelque soit le mode ventilatoire utilisé. Pour les Patients #4 et #5 les formes sont mieux définies sauf pour la représentation 4d. Seul les formes des représentations #5a et #5b présentent des similarités.

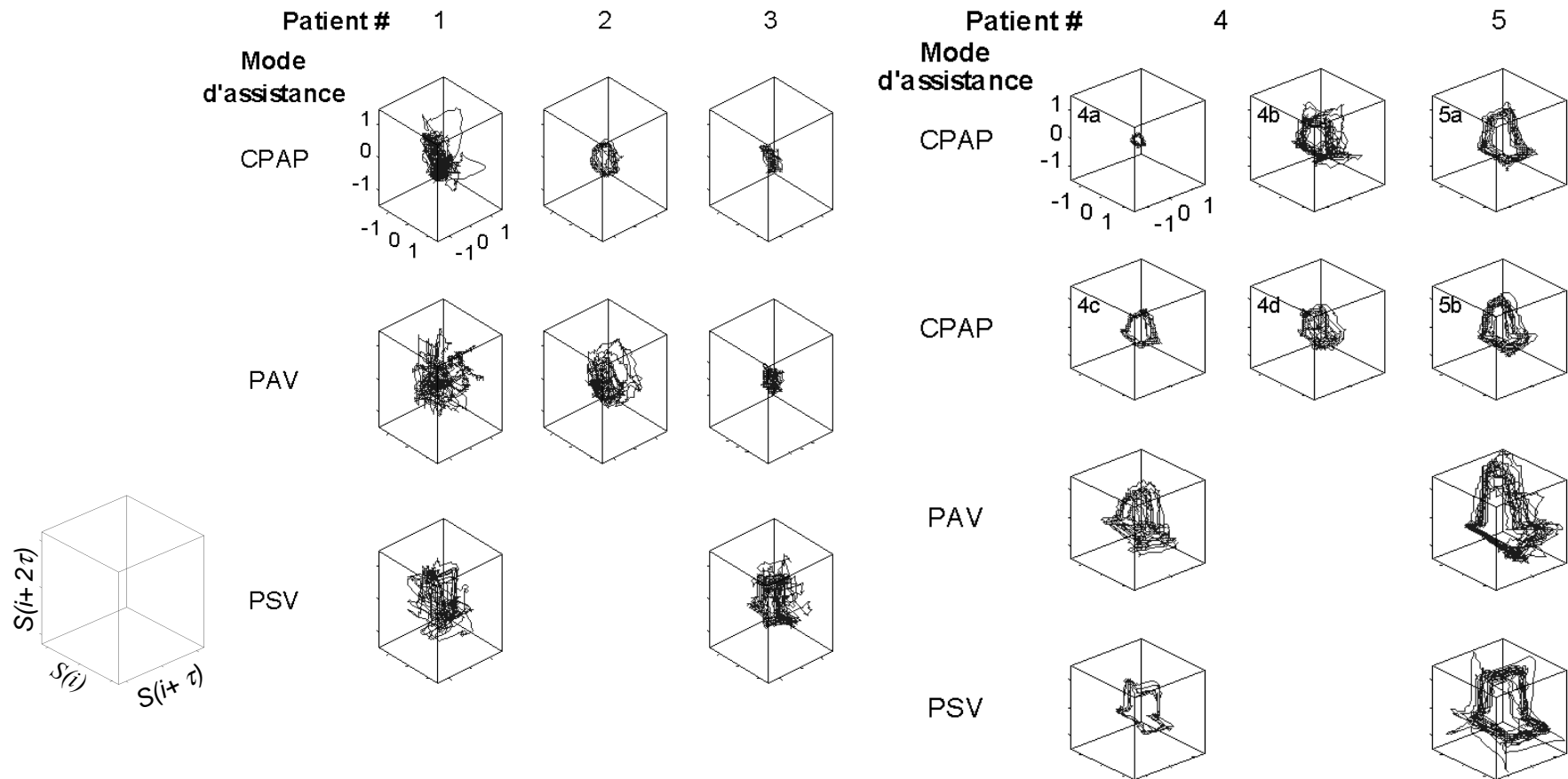


Figure 26 : Signaux débits de cinq patients sous trois modes d'assistance ventilatoire, CPAP, PAV et PSV, reconstruit dans des espaces de phases à trois dimensions. Les coordonnées sont $S(i)$, $S(i+\tau)$ et $S(i+2\tau)$ et sont représentées entre -1 et $1 \text{ L}\cdot\text{s}^{-1}$; les valeurs de τ sont celles données dans le tableau 6 en itérations.

En conclusion, la représentation des débits ventilatoires dans des espaces de phases nous dévoile, chez des sujets en ventilation spontanée, une différenciation possible entre les sujets. Qui plus est, la dimension de plongement, dans le cas de l'ajout de résistances, qu'elle soit de deux ou trois, n'affecte peu les observations.

Quand à la représentation de la variabilité ventilatoire, la largeur des bassins d'attractions, formés par l'ensemble des trajectoires elles mêmes représentant l'ensemble des cycles ventilatoires, indique que la variabilité ventilatoire varie d'un individu à l'autre et, chez un même individu, entre les conditions expérimentales.

En ventilation assistée, la représentation dans un espace de phases de débits ventilatoires ne permet pas d'identifier ni les différents sujets ni les différents modes de ventilation.

3.3 Dimension de corrélation, entropie de corrélation

3.3.1 Sujets en ventilation spontanée de repos

3.3.1.1 Dimension de corrélation

La figure 27 montre la dimension de corrélation des sujets A, B, C et D en fonction de l'échelle d'observation (ϵ) pour des dimensions de plongement (m) allant de 1 à 8.

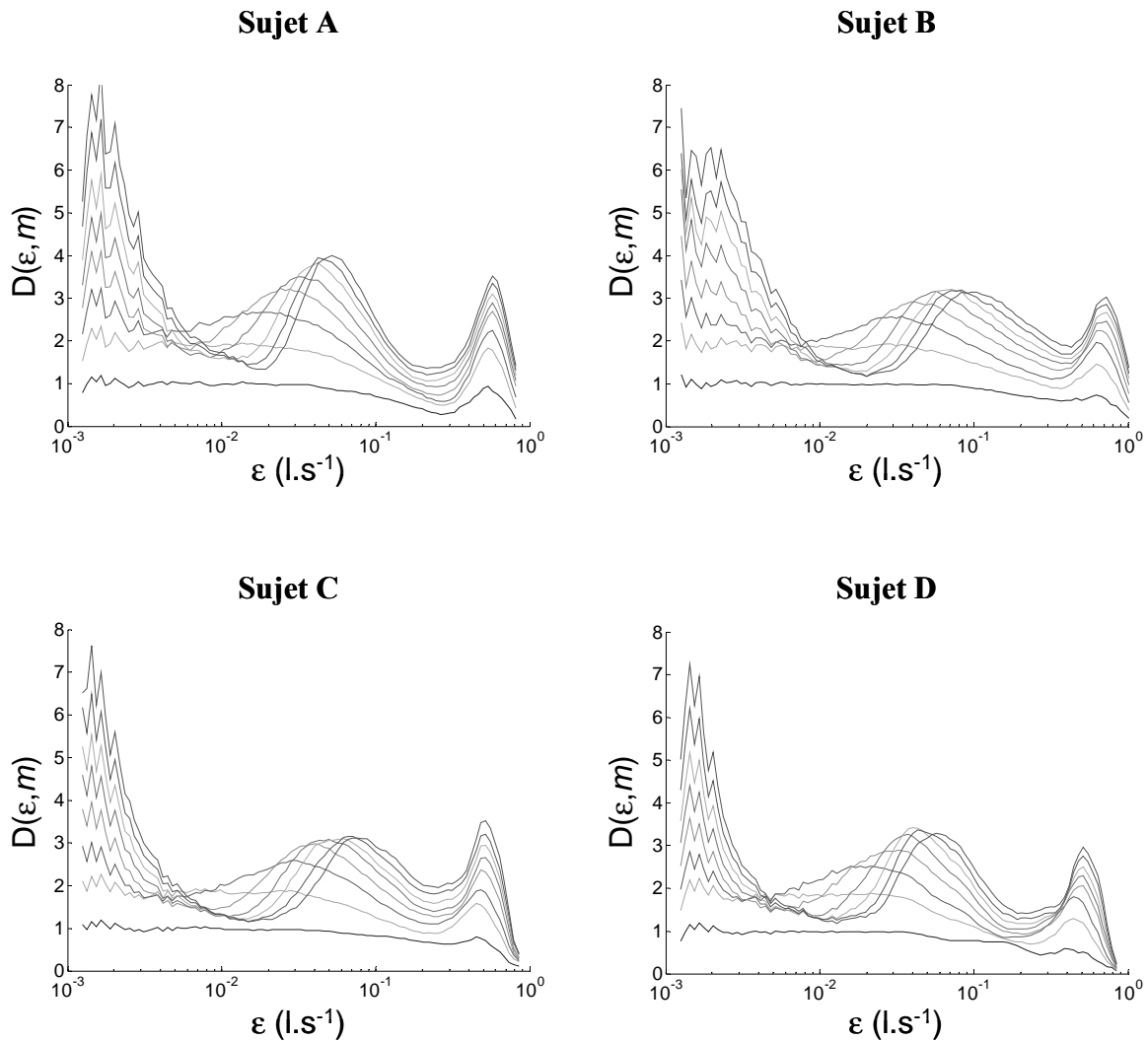


Figure 27 : Dimension de corrélation $D(\epsilon, m)$ en fonction de l'échelle d'observation (rayon de la m -sphère, ϵ) et de la dimension de plongement (m) obtenue à partir des enregistrements des sujets A, B, C et D. La dimension de corrélation est calculée pour m allant de 1 à 8. L'axe des ordonnées, ϵ ($l.s^{-1}$), est représenté avec une échelle logarithmique.

Nous observons chez tous les sujets et pour toutes les dimensions, différentes régions. A l'échelle la plus large, aux alentours de 1, nous avons le rayon maximal de l'attracteur, pour lequel $D(\epsilon, m)=0$. Apparaît ensuite un « saut » (premier maximum local) dû à des effets de repliements de l'attracteur. En effet, l'échelle d'observation est trop grande et ne permet pas d'appréhender l'éventuelle propriété d'auto-similarité du système. Il s'en suit une phase d'accroissement linéaire de la dimension de corrélation avec la diminution de ϵ . Pour les dimensions de plongements une et deux, cette phase est suivie par un plateau qui atteint des valeurs de dimension de corrélation respectivement de un et deux. Pour les dimensions de plongement allant de 3 à 8, la phase d'accroissement linéaire atteint des valeurs comprises entre 3 et 4 puis est suivie par une phase décroissante, qui, converge avec l'incrément des dimensions de plongements vers une valeur seuil d'environ 1,3 chez tous les sujets ; excepté pour la dimension trois qui atteint une valeur de dimension de corrélation voisine de deux. Enfin, on observe une augmentation linéaire de la dimension de corrélation, mais cette fois fortement marquée par les fluctuations statistiques de la distribution des points dans la

m -sphère et des effets de saturation. Cette augmentation, pour chaque m , atteint une dimension de corrélation voisine de la valeur de m .

Si l'on poursuit plus loin l'incrémentation de m on observe, comme le montre la figure 28, obtenue avec des valeurs de dimension de plongement allant de 20 à 40, des profils différents aux échelles intermédiaires. En effet, après le premier saut et avant l'augmentation observable aux petites échelles, les courbes, pour chaque m , convergent vers un plateau dont la valeur est quasi identique pour tous les sujets et est aux alentours de 1,4. L'atteinte de ce plateau ainsi que la reprise de la phase d'augmentation (pour de petites échelles d'observations) sont d'autant plus rapides que m est grand.

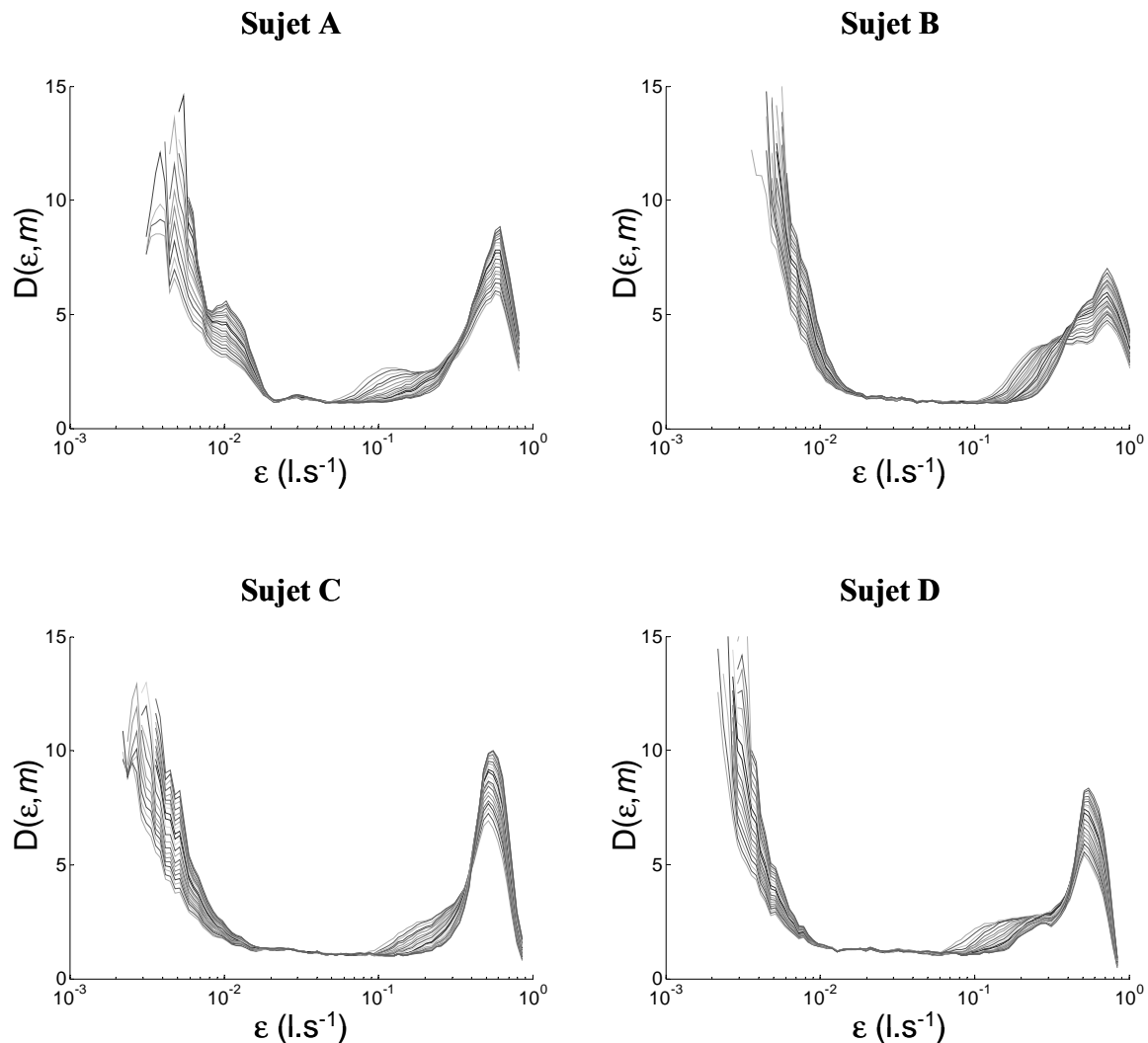


Figure 28 : Dimensions de corrélation $D(\epsilon, m)$ obtenue à partir des enregistrements des sujets A, B, C et D. $D(\epsilon, m)$ est représenté en fonction de ϵ (l.s⁻¹) et de la dimension de plongement (m) pour $m \in [20 \ 40]$. L'axe des ordonnées est représenté avec une échelle logarithmique.

3.3.1.2 Entropie de corrélation

La représentation (cf. figure 29), pour des dimensions de plongements allant de 1 à 8, de l'entropie de corrélation en fonction de l'échelle d'observation (ϵ) obtenue chez quatre sujets en ventilation spontanée de repos, montre des profils similaires chez ces quatre individus. On peut remarquer deux comportements différents en fonction de la taille de l'échelle d'observation, quels que soient le sujet et la dimension de plongement (sauf pour $m=1$). A

grande échelle, environ sur la gamme $\varepsilon \in [0,05 \ 0,5]$, l'entropie de corrélation augmente linéairement avec la diminution de ε , cette partie tend à converger vers une seule et même droite avec l'augmentation de m . La seconde partie est constituée par une sorte de vallée, le fond de ces vallées converge vers une valeur plateau d'entropie, qui est d'environ 0,1 chez tous les sujets, avec l'augmentation de m . Plus m est grand, plus la largeur du plateau est grande.

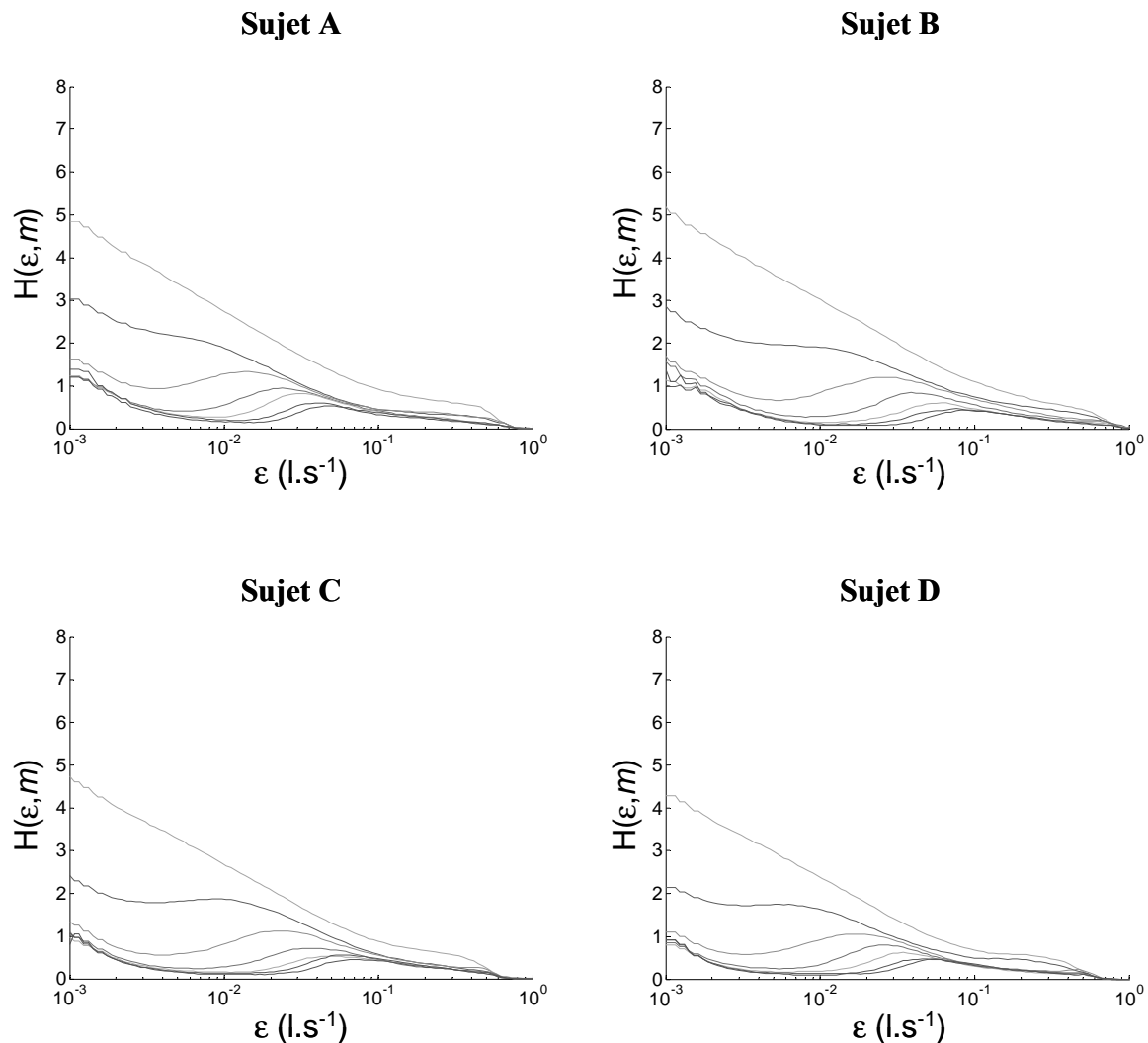


Figure 29: Entropie de corrélation $H(\varepsilon, m)$ en fonction de l'échelle d'observation (ε) et de la dimension de plongement (m) pour les sujets A, B, C et D. La dimension de corrélation est calculée pour m allant de 1 à 8. ε (l.s⁻¹) et est représentée avec une échelle logarithmique.

La représentation (cf. figure 30) de l'entropie de corrélation en fonction de ε chez les quatre sujets en ventilation spontanée de repos pour des grandes valeurs de m ($m \in [20 \ 40]$) montre la convergence vers un plateau autour d'une entropie de 0,01 pour une échelle d'observation moyenne (fluctuant entre 10⁻² et 10⁻¹ l.s⁻¹).

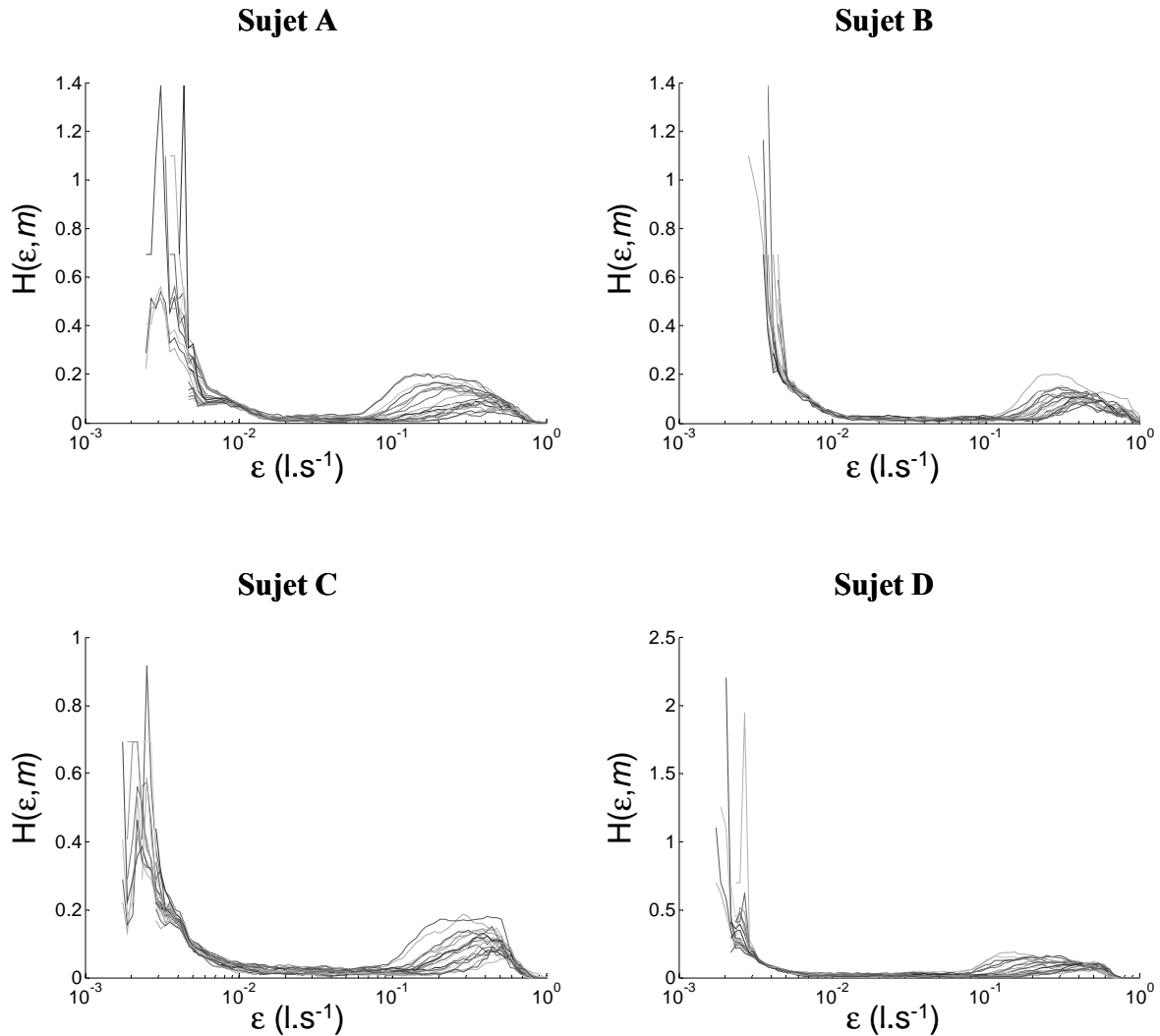


Figure 30 : Entropie de corrélation $H(\epsilon, m)$ en fonction de l'échelle d'observation (ϵ) et de la dimension de plongement (m) des sujets A, B, C et D. La dimension de corrélation est calculée pour m allant de 1 à 8. ϵ ($l.s^{-1}$) et est représentée avec une échelle logarithmique.

3.3.2 Ventilation spontanée avec ajout de résistances

3.3.2.1 Dimension de corrélation

La dimension de corrélation en fonction de ϵ obtenue pour des dimensions de plongements de 1 à 8 chez le sujets #1 montre, pour tous les niveaux de résistances (cf. figure 33), des profils assez similaires. Aux plus grandes échelles (le plus à droite sur les graphiques) on observe un « saut » de l'ordre de l'amplitude maximale de l'attracteur suivi par une phase de croissance linéaire, plus ou moins longue, suivie ou non d'une phase de plateau selon la valeur de m . Aux plus petites échelles (le plus à gauche sur les graphiques), on note l'apparition de fluctuations statistiques de la distribution des points dans la m -sphère et des effets de saturation. Aux échelles intermédiaires ($\epsilon \in [0,01 \ 0,2]$), pour toutes les résistances, la dimension de corrélation pour $m=1$ et $m=2$ augmente linéairement jusqu'à atteindre respectivement 1 et 2. Dans la condition témoin et pour $m=3$, on observe le même type d'augmentation linéaire jusqu'à une valeur de dimension de corrélation de 3. Pour $m=3$, dans les autres conditions de résistances ainsi que pour m allant de 4 à 8 dans toutes les

conditions, la phase d'augmentation linéaire est d'autant plus courte que m est grand. Ensuite un plateau est atteint, d'autant plus large que m est grand. Pour une condition donnée, la valeur du plateau reste quasi identique quel que soit m . Ce plateau établit une dimension de corrélation d'environ 3 en condition témoin et de 2,7, 2,2, 2,5, 2,1 respectivement pour R1, R2, R3 et R4.

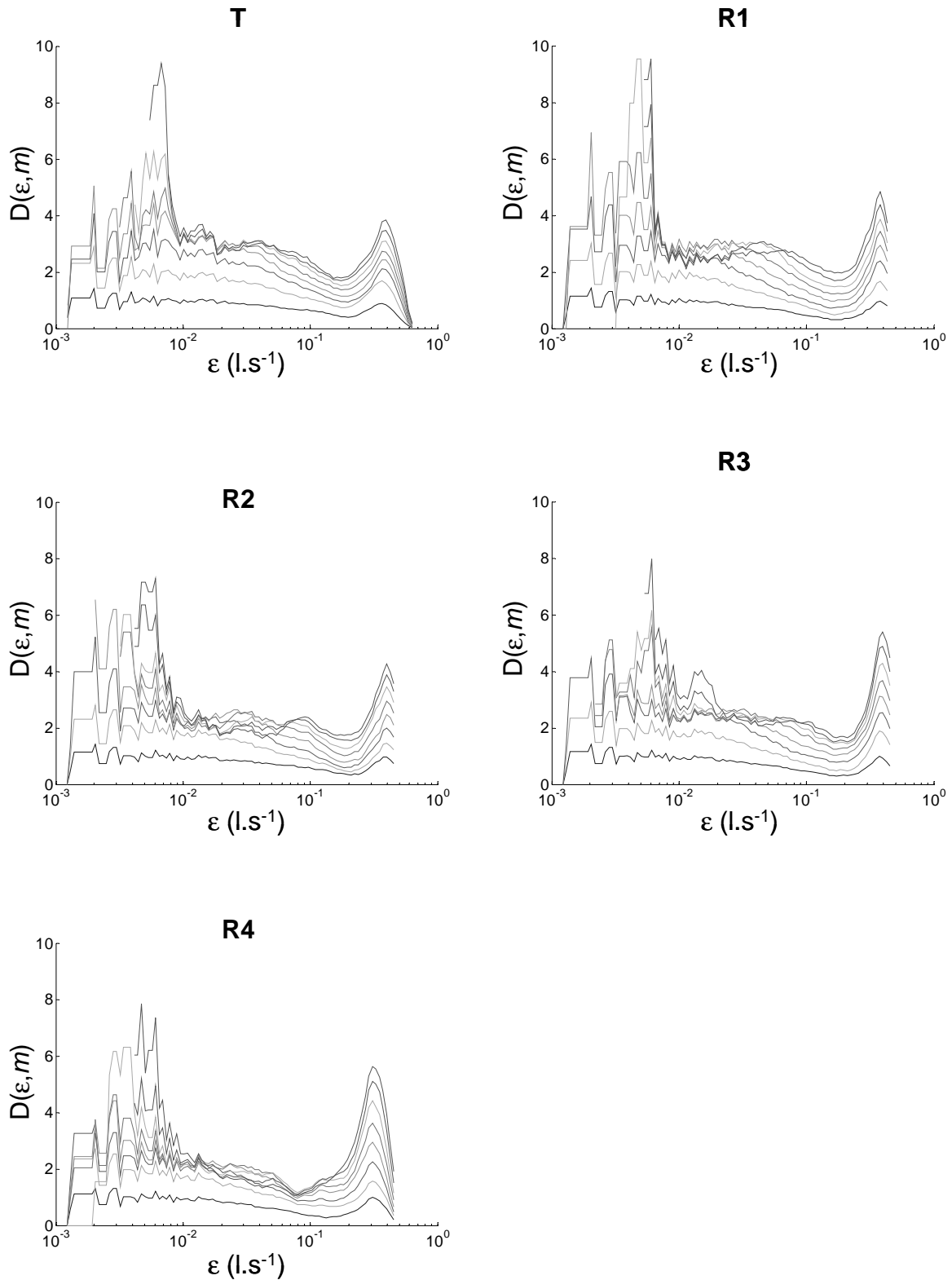


Figure 31 : Dimension de corrélation $D(\epsilon, m)$ obtenue à partir des enregistrements du sujet #1 en condition T, R1, R2, R3 et R4 de charges résistives. $D(\epsilon, m)$ est représenté en fonction de ϵ (l.s⁻¹) et de la dimension de plongement (m) pour $m \in [1, 8]$. L'axe des ordonnées est représenté avec une échelle logarithmique.

La recherche de la dimension de corrélations dans les cinq conditions pour les grandes valeurs de m (entre 20 et 40) et pour toutes ces conditions, après le « saut » initial, montre

l'existence d'un plancher vers lequel vont tendre les courbes pour chaque m . Vient enfin une phase de forte augmentation de la dimension de corrélation avec la diminution de ε , d'autant plus forte que m est grand. Par contre, on observe cette phase à partir de valeurs de ε inférieure à 0,06 ou 0,07, selon les conditions d'ajout de résistances. Cependant, pour aucune des conditions, des valeurs de dimension de corrélation ne sont obtenues au delà de $\varepsilon=10^{-2} \text{ ls}^{-1}$. Les valeurs seuil de dimension de corrélation obtenues sont respectivement, pour T, R1, R2, R3 et R4 d'environ 1,6, 1,4, 1,4, 1,4 et 1,4.

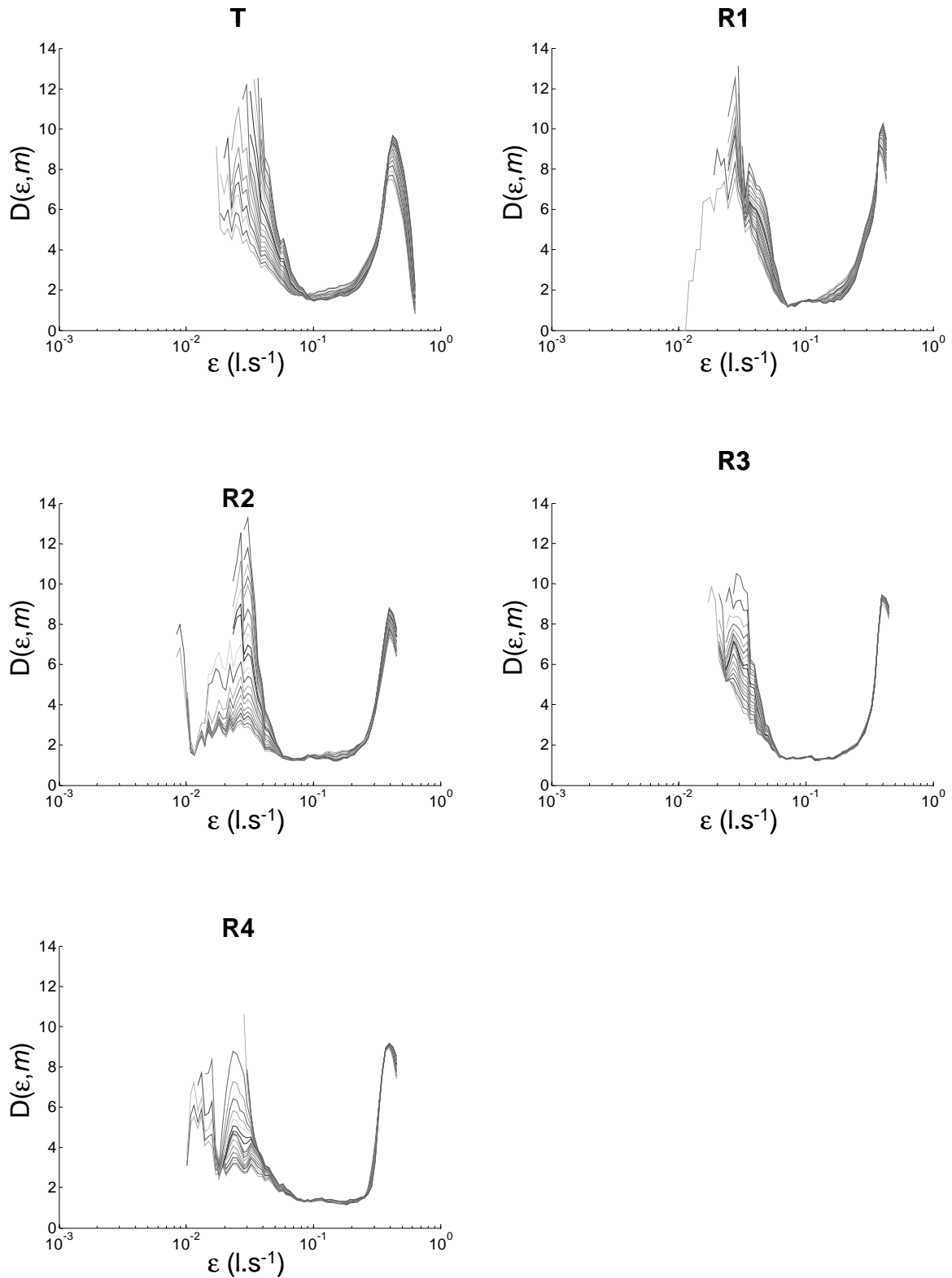


Figure 32 : Dimension de corrélation $D(\epsilon, m)$ obtenue à partir des enregistrements du sujet #1 dans cinq conditions d'ajout ou non de charges résistives (T, R1, R2, R3, R4). $D(\epsilon, m)$ est représenté en fonction de ϵ (l.s⁻¹) et de la dimension de plongement (m) pour $m \in [20 \ 40]$. L'axe des ordonnées est représenté avec une échelle logarithmique.

3.3.2.2 Entropie de corrélation

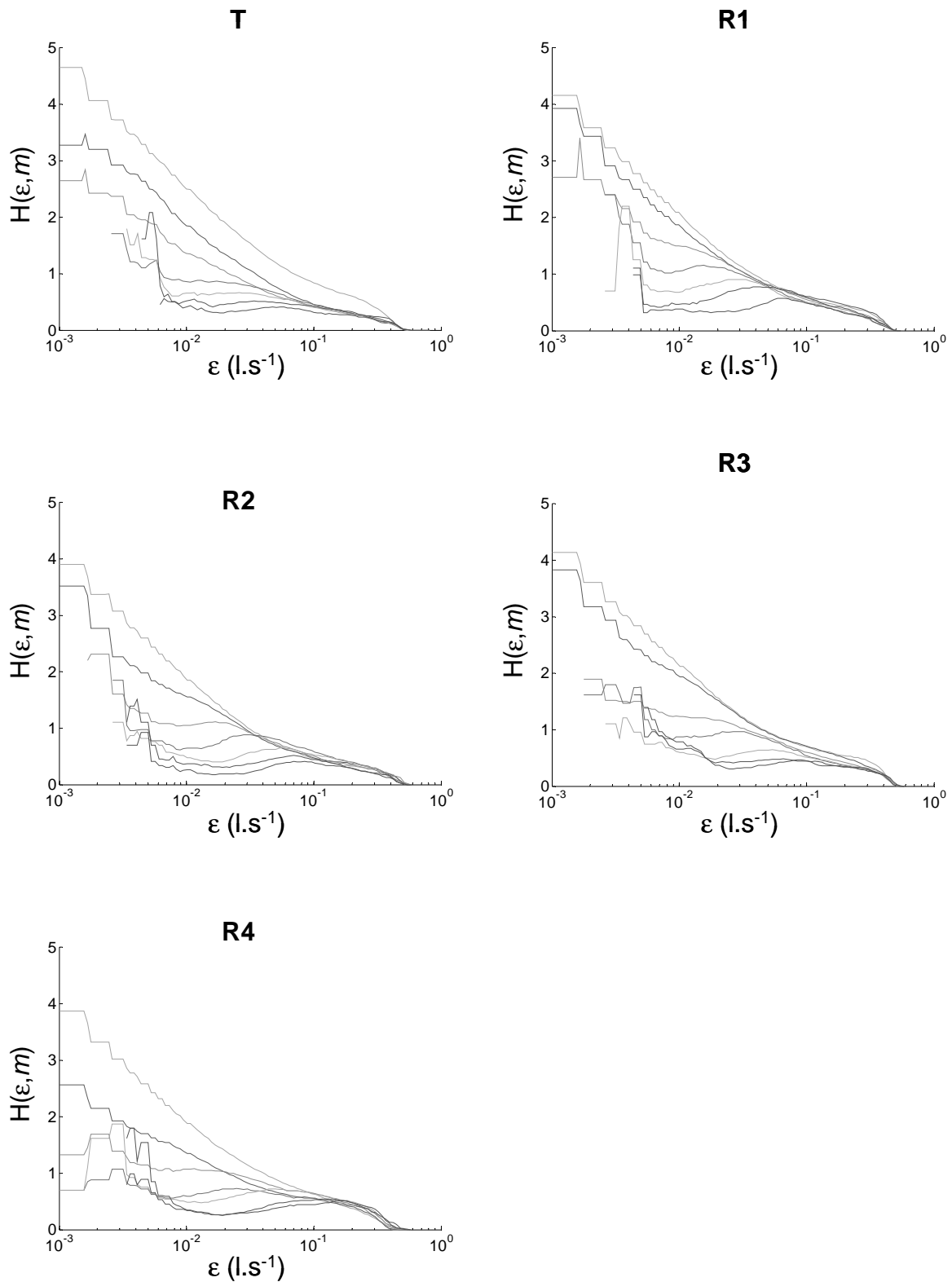


Figure 33 : Entropie de corrélation $H(\epsilon, m)$ obtenue à partir des enregistrements du sujet #1 en condition T, R1, R2, R3 et R4 de charges résistives. $H(\epsilon, m)$ est représenté en fonction de ϵ (l.s^{-1}) et de la dimension de plongement (m) pour $m \in [1, 8]$. L'axe des ordonnées est représenté avec une échelle logarithmique.

La figure 33 représente, pour des dimensions de plongements allant de 1 à 8, l'entropie de corrélation en fonction de l'échelle d'observation (ε) obtenue chez le sujet #1 dans cinq conditions témoin et d'ajout de résistances. On observe dans les conditions témoin, R1, R2 et R4 la convergence, pour une échelle d'observation moyenne (environ entre 0,01 et 0,03 l.s^{-1}), des courbes pour les grandes valeurs de m ($m=7$ et $m=8$) vers une valeur seuil. Cette valeur seuil d'entropie de corrélation est respectivement pour T, R1, R2 et R4 de 0,4 0,4, 0,3 et 0,3. On ne retrouve pas dans la condition R3 ce type de convergence avec l'incrément de m .

Pour de grandes valeurs de m ($m \in [20 \text{ } 40]$), la convergence observée pour $m=7$ et $m=8$ dans toutes les conditions sauf pour R3, ne se confirme pas. En revanche, l'entropie de corrélation, dans toutes les conditions, évolue de la même façon avec l'augmentation de m . Dans une première phase, pour ε grand, l'augmentation de m entraîne la convergence vers une valeur seuil d'entropie quasi nulle, vient ensuite une phase d'augmentation linéaire brutale de l'entropie, les courbes de valeurs de m différentes étant très proches. Enfin à la plus petite échelle, les courbes présentent de fortes instabilités. Pour la condition témoin (T) la valeur seuil n'est pas nulle mais de l'ordre de 0,01.

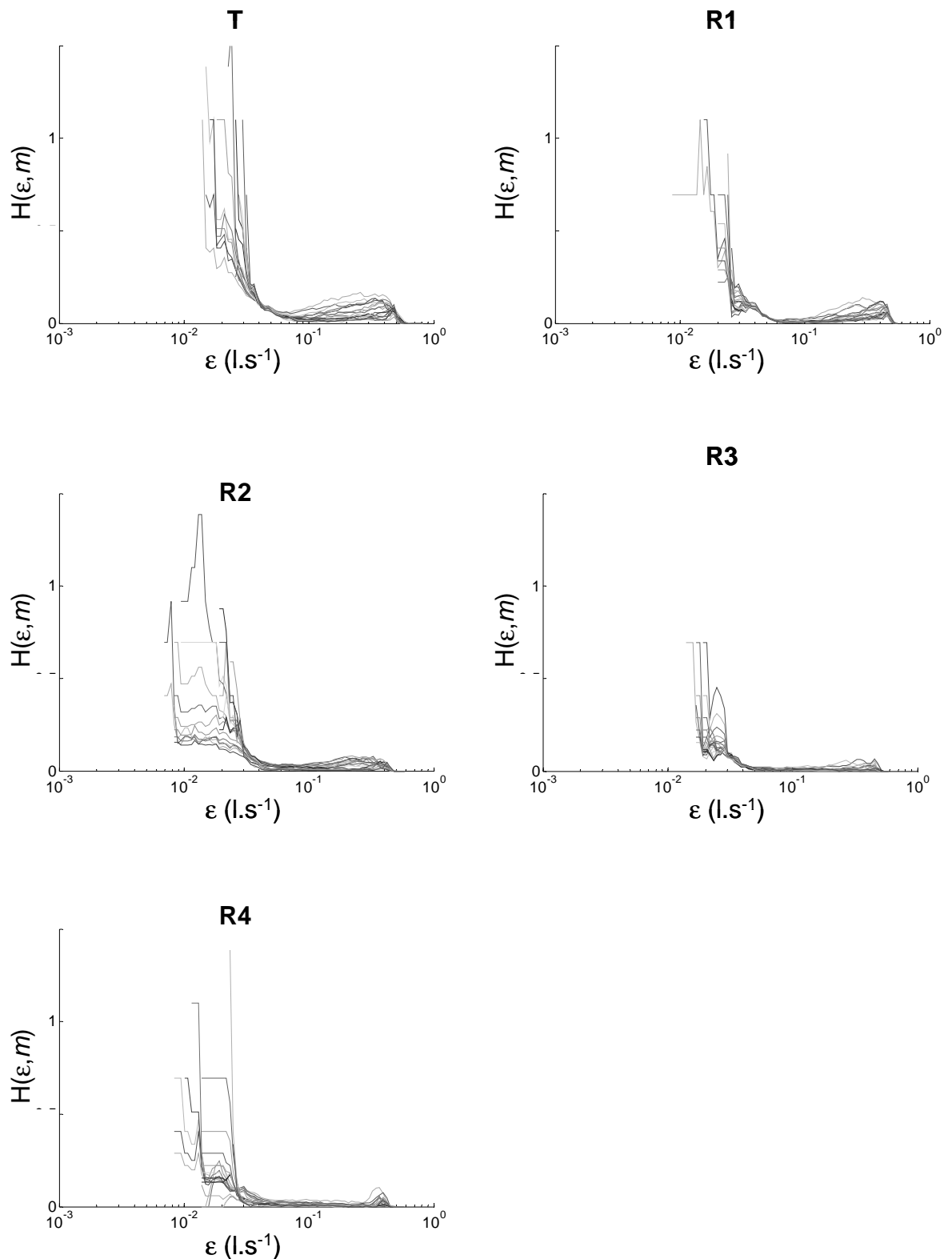


Figure 34 : Entropie de corrélation $H(\epsilon, m)$ obtenue à partir des enregistrements des sujet #1 dans cinq conditions d'ajout ou non de charges résistives (T, R1, R2, R3, R4). $H(\epsilon, m)$ est représenté en fonction de $\epsilon \text{ (l.s}^{-1}\text{)}$ et de la dimension de plongement (m) pour $m \in [20 \ 40]$. L'axe des ordonnées est représenté avec une échelle logarithmique.

3.4 Plus grand exposants de Lyapunov (LLE)

3.4.1 Effets de charges résistives sur la variation ventilatoire

Les figures 38 et 39 représentent respectivement les spectres du plus grand exposant de Lyapunov chez sept sujets dans cinq conditions de charges résistives calculées avec des dimensions de plongement de 2 et 3. Dans le cas d'une dimension de plongement de 2 (cf. figure 38), toutes les courbes convergent sauf chez le sujet #1 en condition R2 et le sujet #4 en condition T ; dans le cas d'une dimension de plongement de 3 (cf. figure 39), les courbes des sujets #3 dans les conditions T, R2 et R3, #4 dans la condition R3, #5 dans la condition R4 et #7 en conditions T et R1 ne convergent pas.

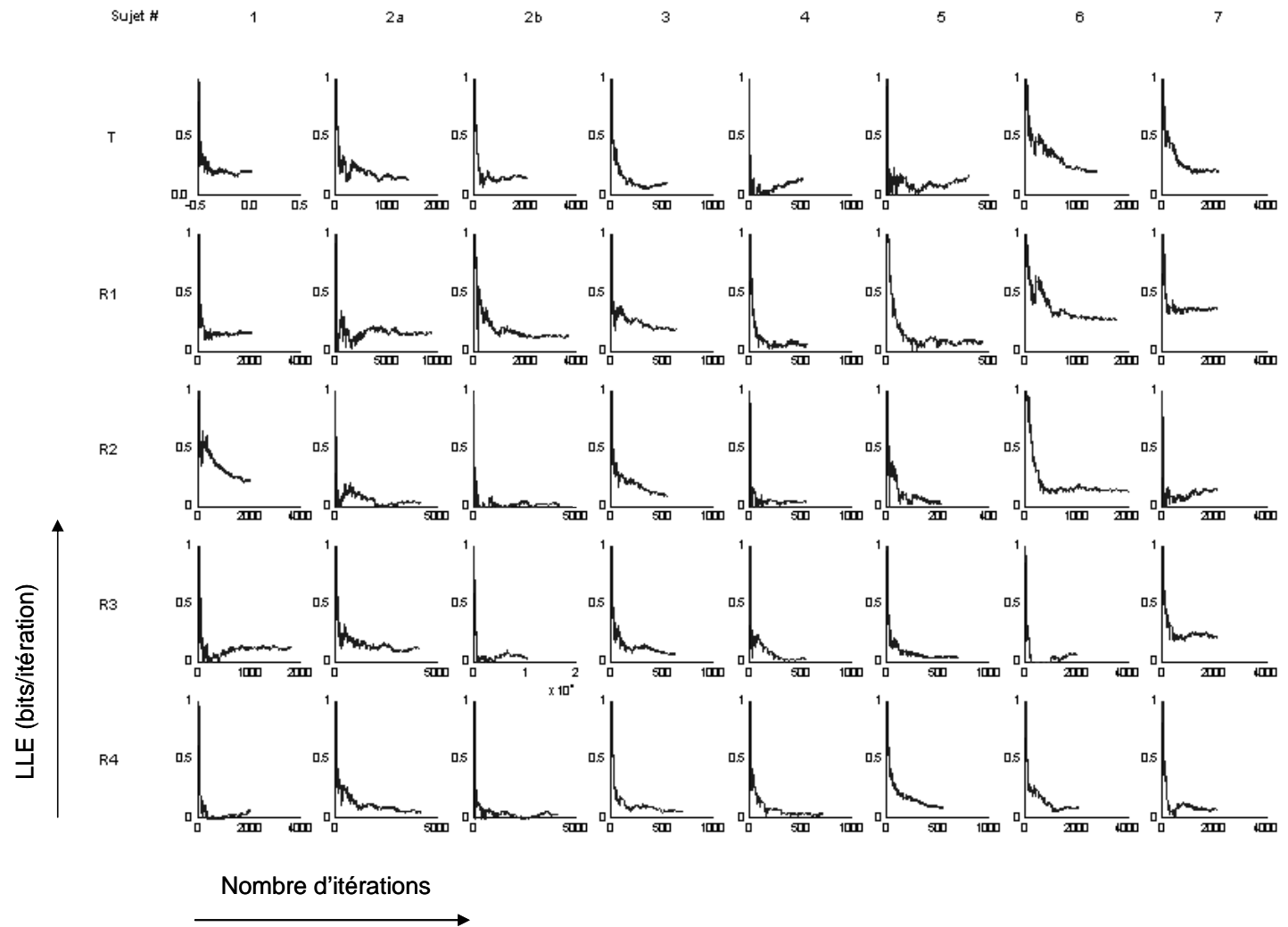


Figure 35 : Spectres de Lyapunov de sept sujets sous cinq conditions de charges résistives (T, R1, R2, R3, R4) calculés pour une dimension de plongement de 2. La convergence des spectres avec le nombre d'itérations indique la valeur de LLE (bits/itération).

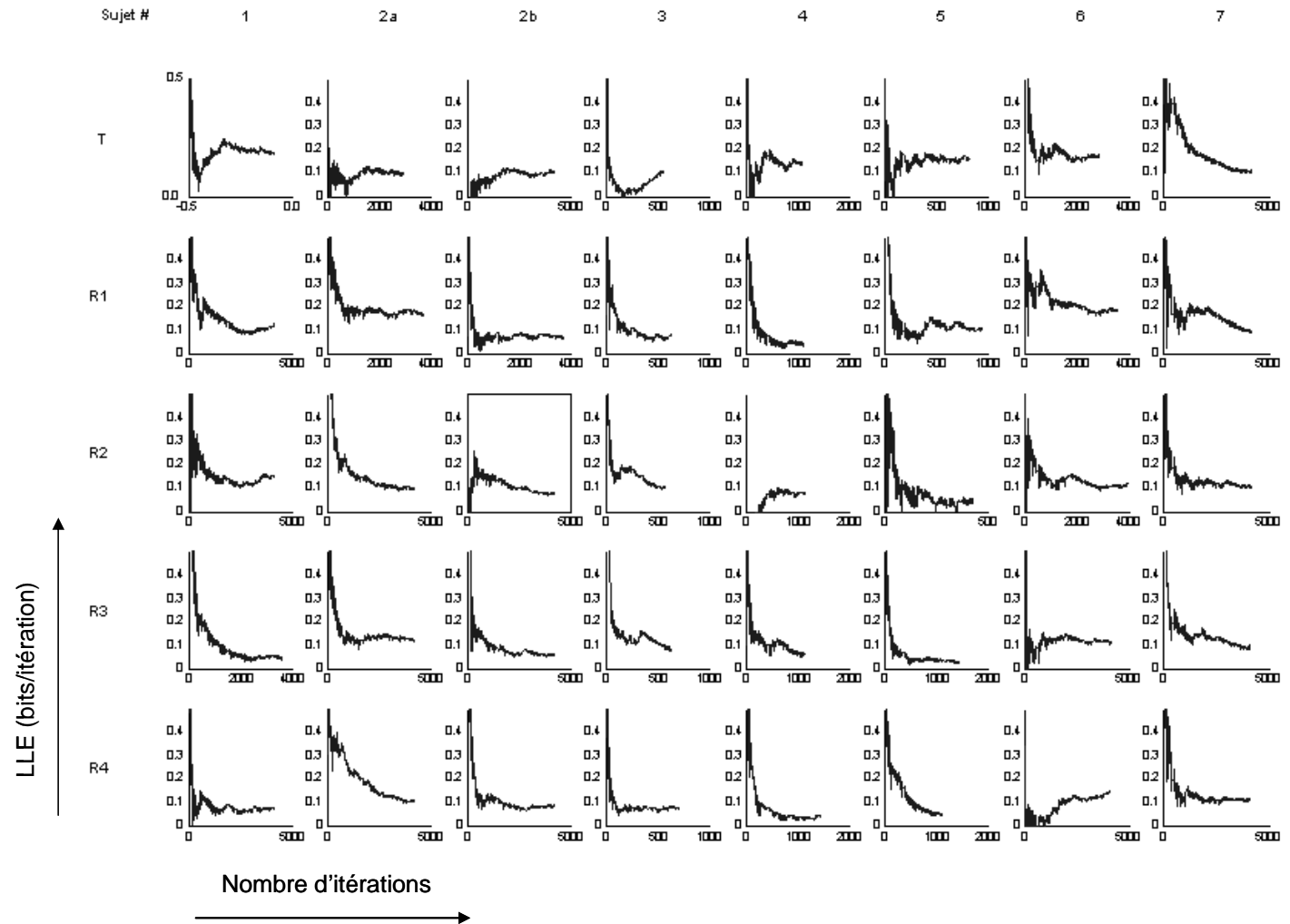


Figure 36 : Spectres de Lyapunov de sept sujets sous cinq conditions de charges résistives (T, R1, R2, R3, R4) calculés pour une dimension de plongement de 3. La convergence des spectres avec le nombre d'itérations indique la valeur de LLE (bits/itération).

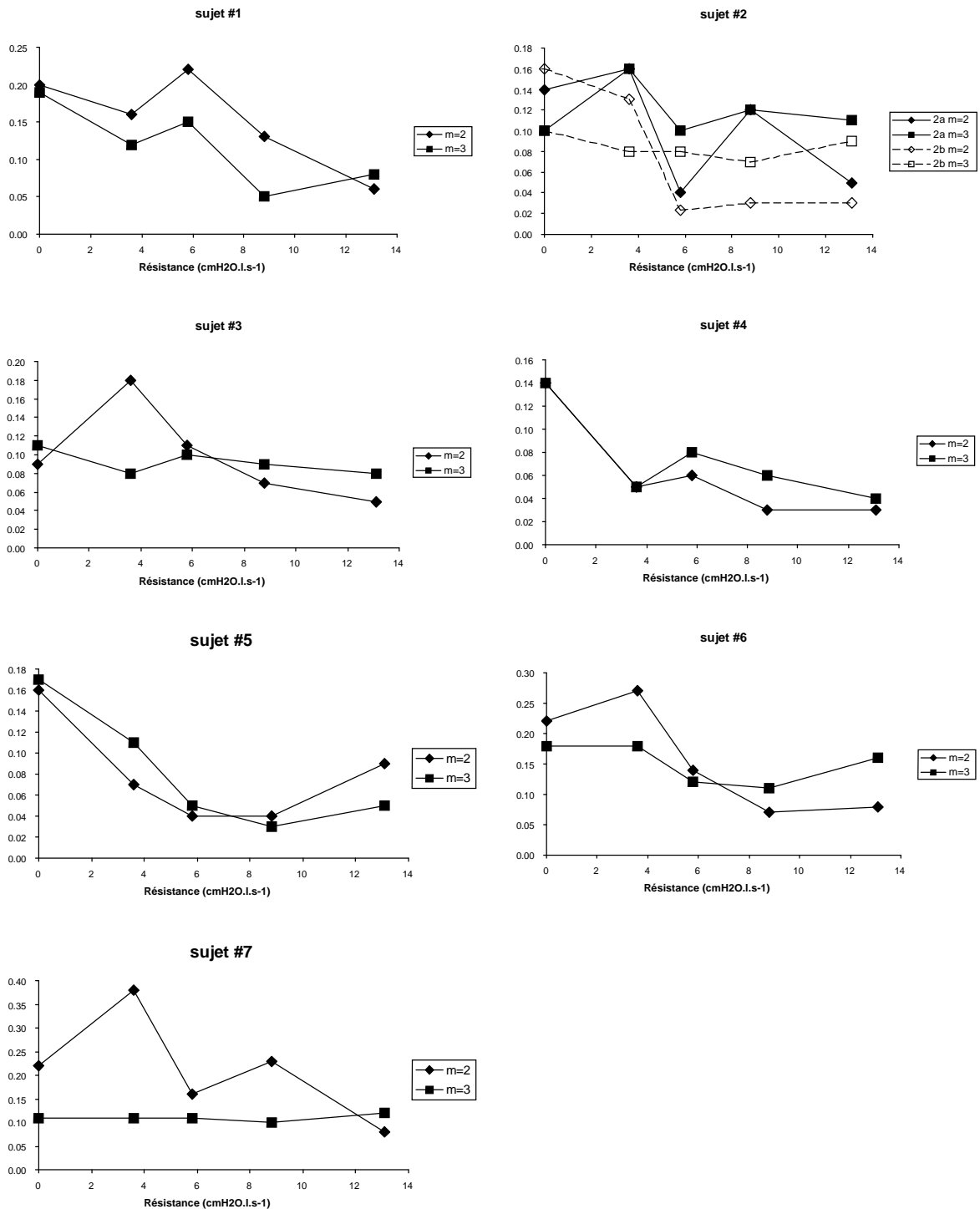


Figure 37 : Représentation, pour chaque sujet, de LLE (bits/itération) en fonction de la valeur de résistance (cmH₂O.l.s⁻¹) et de la dimension de plongement (m). ♦ représente les LLE calculés pour $m=2$ et ■ ceux calculés pour $m=3$.

La figure 37 présente, pour chaque sujet, LLE en fonction de la valeur des résistances additives, pour une dimension de plongement de 2 (♦) et de 3 (■). Les valeurs de LLE obtenues pour $m=2$ et $m=3$ sont différentes sauf pour le sujet #2a pour les conditions R1 et R3, 2b pour la condition T ainsi que chez le sujet #4 en conditions T et R1. Seuls les sujets #4 et #5 présentent des profils de variation de LLE semblables pour les dimensions de plongement de 2 et 3.

Tous les sujets révèlent, lorsque $m=2$, une tendance à la diminution de LLE avec l'augmentation de la charge résistive. Lorsque $m=3$, seuls les sujets #1, #4 et #5 présentent cette tendance à la diminution de LLE avec l'augmentation de la résistance, alors que pour les autres sujets les valeurs de LLE ne diminuent pas ou peu.

Les valeurs moyennes des LLE en fonction de la charge résistive pour tous les sujets (cf. figure 38) présentent un profil similaire, en dimension 2 et 3, seul les écarts types sont plus grands en dimension deux qu'en dimension trois pour toutes les valeurs de résistances sauf pour R4. L'analyse ANOVA suivie d'un test PLSD de Fisher ($p < 0,05$) montre une diminution significative de LLE, pour $m=2$, entre T et R3, T et R4, R1 et R2, R1 et R3 et enfin, entre R1 et R4 ; pour $m=3$ il existe une différence significative entre T et R2, T et R3 et T et R4.

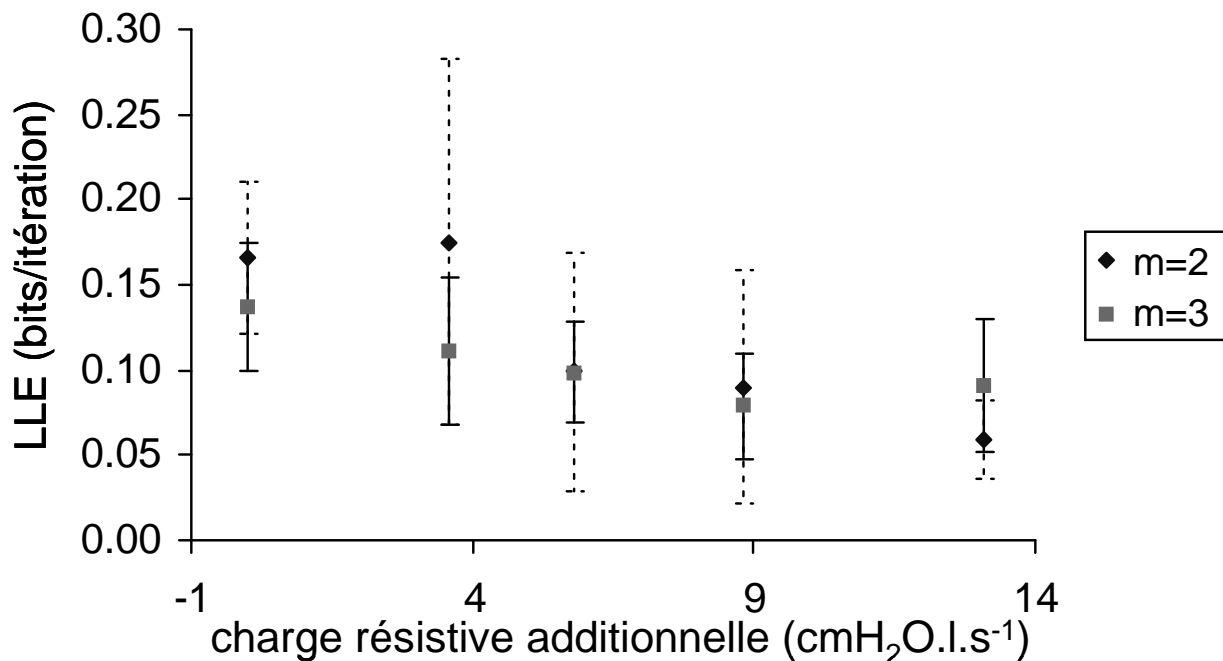


Figure 38 : Moyennes et écarts types de LLE (bits/itération) en fonction de la valeur de charge résistive additionnelle (cmH₂O.l.s⁻¹) calculés pour $m=2$ (◆), écarts types traits en pointillés, et $m=3$ (■), écarts types en traits pleins.

3.4.2 Patients sous assistance ventilatoires

Les figures 42 et 43 présentent les spectres de LLE en fonction du nombre d'itérations le long des trajectoires de référence chez les patients en CPAP, PAV et PSV, respectivement avec un rayon maximal de recherche de voisins de 0,5 et 2 l.s⁻¹.

Pour une valeur de rayon maximal de recherche de voisins de 0,5 l.s⁻¹ les spectres de LLE ne convergent pas pour les patients #1 en PSV, #2 en CPAP, #3 en PAV et PSV, et #5 en PAV et PSV. Le patient #1 en CPAP, PAV et PSV, le patient #2 en PAV, le patient #3 en PSV, le patient #4 en CPAP (#4b) et PSV ainsi que le patient #5 en PAV et PSV présentent des valeurs de LLE supérieures à 1 (cf. tableau 6), indiquant que les valeurs du paramètre de rayon maximal de recherche de voisins de 0,5 l.s⁻¹ ne convient pas.

Pour une valeur de rayon maximal de recherche de voisins de 2 l.s⁻¹, les spectres de LLE convergent pour les patients #1 en CPAP, PAV et PSV, #3 en CPAP et PAV, #4 en CPAP (#4a, b et d) et PAV, et #5 pour tous les modes ventilatoires. Chez tous les patients les valeurs de LLE sont inférieures à 1 bit/itération, les valeurs de LLE obtenues chez le patient #1 en PAV et le patient #4 en PAV sont nulles et négatives pour le patient #3 en PAV (cf. tableau 6).

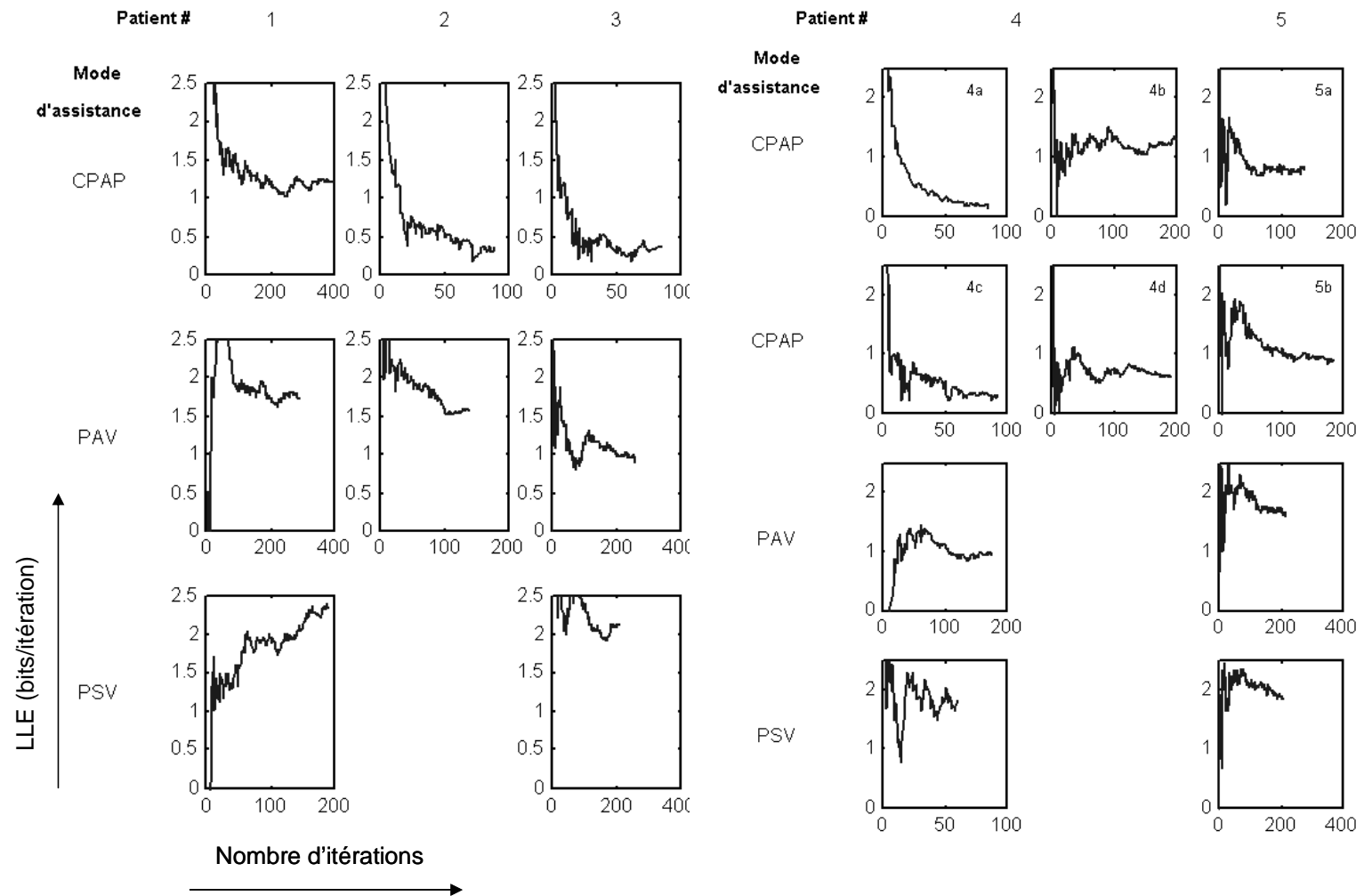


Figure 39 : Spectres de Lyapunov de cinq patients sous trois modes d'assistance ventilatoire (CPAP, PAV et PASV) calculés pour une valeur d'échelle maximale (SCLMX) de $0,5 \text{ ls}^{-1}$. La convergence des spectres avec le nombre d'itérations indique la valeur de LLE (bits/itération).

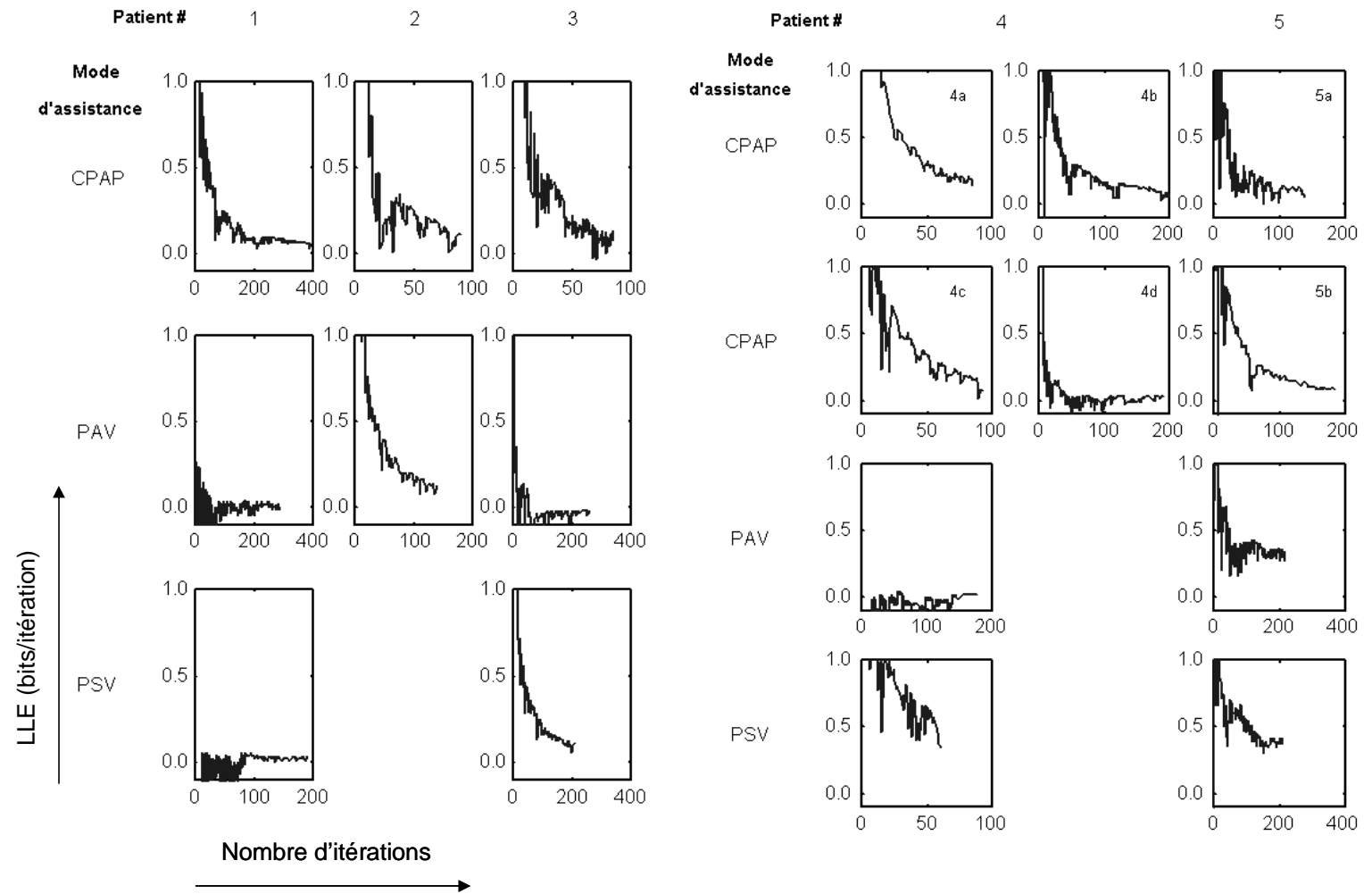


Figure 40 : Spectres de Lyapunov de cinq patients sous trois modes d'assistance ventilatoire (CPAP, PAV et PASV) calculés pour une valeur d'échelle maximale (SCLMX) de 2 l.s^{-1} . La convergence des spectres avec le nombre d'itérations indique la valeur de LLE (bits/itération).

Tableau 6 : tableau récapitulatif des valeurs de LLE (bits/itération) obtenues sur cinq patients sous différents modes d'assistance ventilatoire (CPAP, PAV et PSV) avec deux valeurs d'échelles maximales de recherche de points sur les portraits de phases, SCLMX=0,5 et SCLMX=2 l.s⁻¹. Les numéros 4a, 4b, 4c et 4d correspondent au même patient (#4) enregistré sous quatre réglages de CPAP différents. Il en va de même pour 5a et 5b, toujours en CPAP.

Patient #	CPAP		PAV		PSV	
	sclmax 0,5	sclmax 2	sclmax 0,5	sclmax 2	sclmax 0,5	sclmax 2
1	1,21	0,05	1,74	0,00	2,34	0,03
2	0,37	0,12	1,57	0,10	2,45	
3	0,36	0,09	0,98	-0,02	2,12	0,11
4a	0,14	0,14	0,95	0,01	1,82	0,34
4b	0,32	0,07				
4c	0,61	0,03				
4d	1,34	0,06				
5a	0,82	0,06	1,64	0,31	1,87	0,41
5b	0,91	0,08				
moyennes	0,68	0,08	1,38	0,08	2,12	0,22
ecarts types	0,42	0,03	0,38	0,14	0,28	0,18

3.5 Simulations de variabilité ventilatoire en condition d'ajout de charges résistives

Afin d'introduire la variabilité ventilatoire, les simulations de ventilation spontanée avec ajout de charges résistives ont été faites en utilisant l'oscillateur de type Duffing (cf. équation 21) pour modéliser les générateurs de rythme centraux. Chaque simulation utilise les mêmes paramètres à l'exception du paramètre R qui prend en compte à la fois la résistance du système ventilatoire et l'éventuelle charge résistive additionnelle.

Les figures 44 et 45 présentent les résultats des simulations sans ajout de résistances et pour une résistance additionnelle de 8,8 cmH₂O.l.s⁻¹.

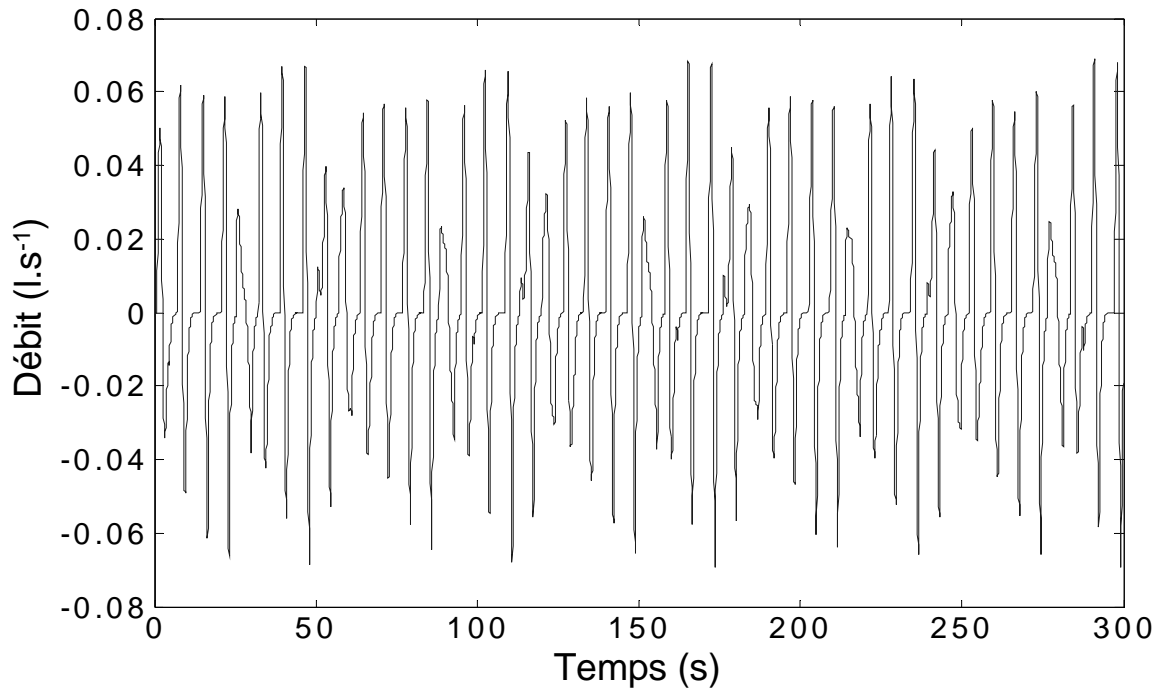


Figure 41 : Simulation de débit sans ajout de charges résistives (condition T).

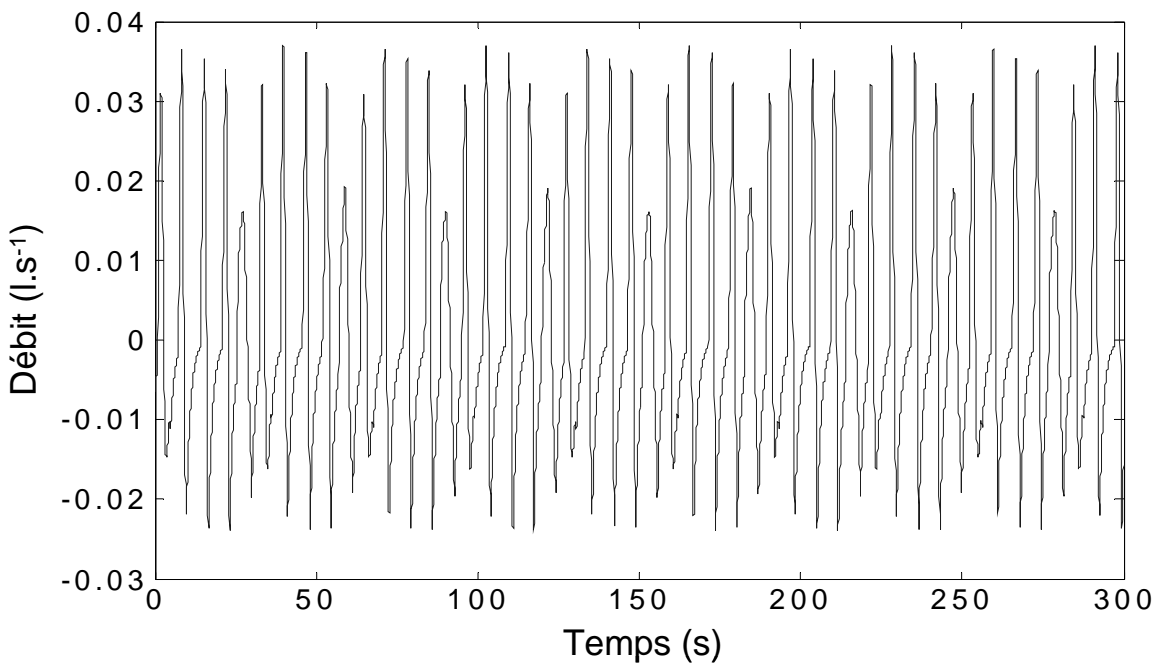


Figure 42 : Simulation de débit avec addition d'une charge résistive de 8,8 cmH₂O.l.s⁻¹ (condition R3).

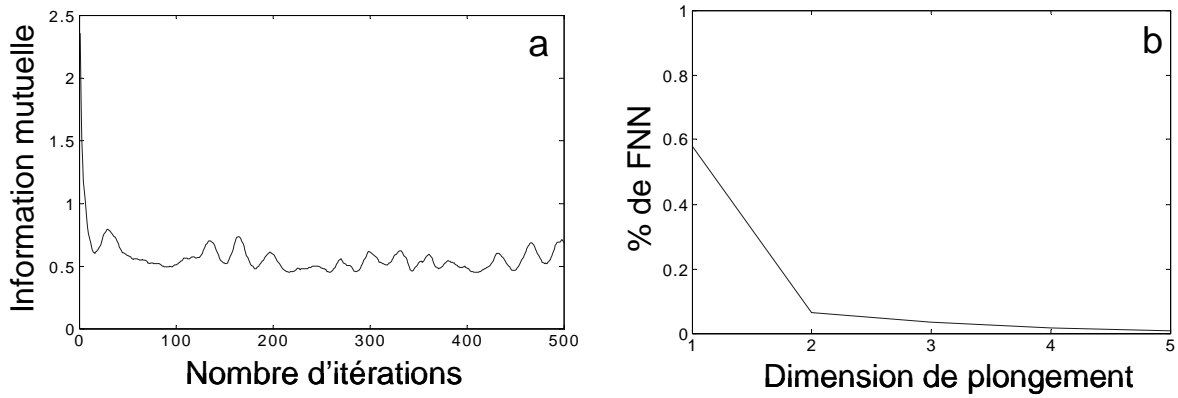


Figure 43 : Information mutuelle (a) et pourcentage de faux plus proches voisins (FNN) (b), obtenue sur le débit simulé en condition T.

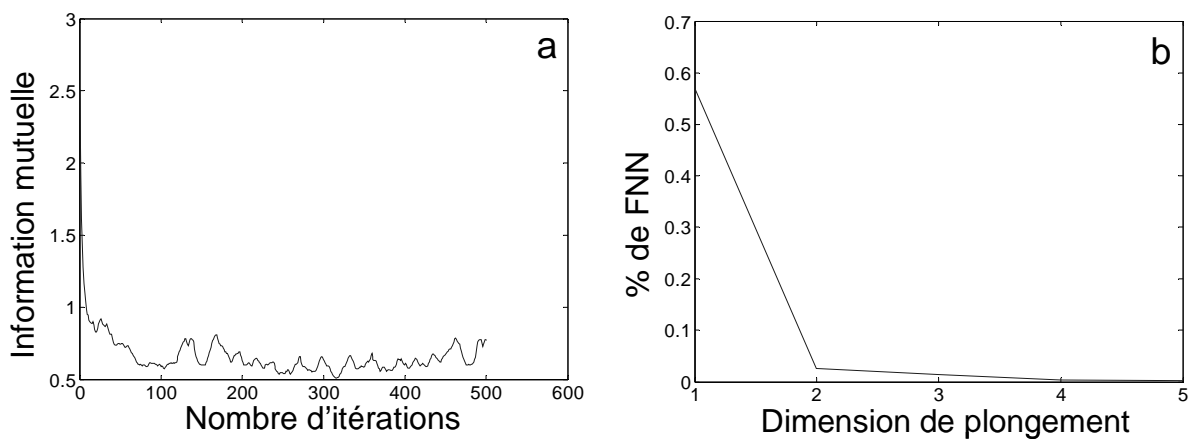


Figure 44 : Information mutuelle (a) et pourcentage de faux plus proches voisins (FNN) (b), obtenue sur le débit simulé en condition R3.

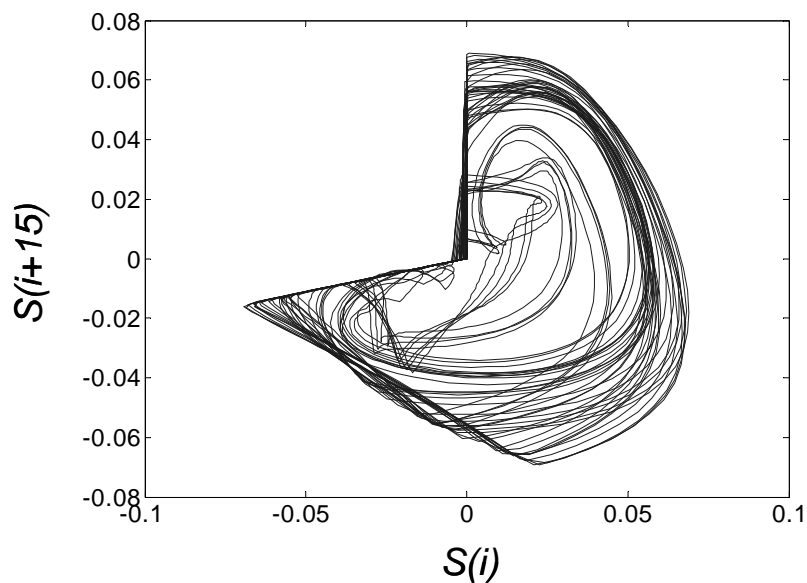


Figure 45 : Portrait de phases reconstruit à partir du débit simulé sans charge résistive (T) dans une dimension de plongement (m) de deux. Le délai temporel (τ) utilisé pour reconstruire $S(i)$ contre $S(i+\tau)$ est de 15 itérations.

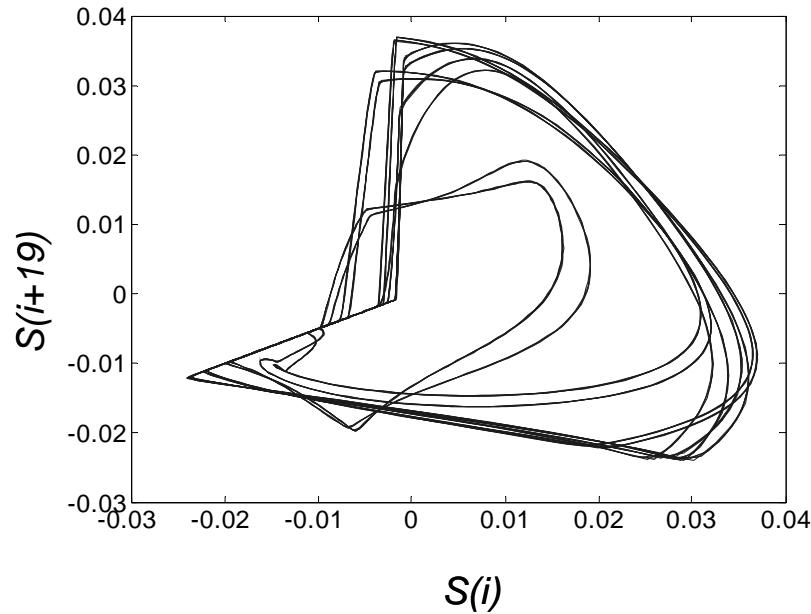


Figure 46 : Portrait de phases reconstruit à partir du débit simulé avec une charge résistive de $8,8 \text{ cmH}_2\text{O.l.s}^{-1}$ (R3) dans une dimension de plongement (m) de deux. Le délai temporel (τ) utilisé pour reconstruire $S(i)$ contre $S(i+\tau)$ est de 19 itérations.

Les figures 46 et 47 montrent les courbes de l'information mutuelle et du pourcentage de faux plus proches voisins obtenues sur les signaux débits simulés en conditions T et R3. Le tableau 7 présente les valeurs de délai temporel (τ) et de dimension de plongement (m) obtenues pour chaque valeur de résistance additionnelle pour la reconstruction des portraits de phases. Les paramètres τ et m ont, comme pour les données expérimentales, été obtenus, respectivement, par le premier minimum local de l'information mutuelle et par la recherche du nombre de faux plus proches voisins.

Tableau 7 : Tableau des valeurs de τ (nombre d'itérations) et de m obtenues respectivement par le premier minimum local de l'information mutuelle et du pourcentage de plus proches voisins à partir des débits simulés, ainsi que la valeur de LLE (bits/itération), sous différentes conditions de charges résistives. Ces conditions reprennent les valeurs de résistances ($\text{cmH}_2\text{O.l.s}^{-1}$) additionnelles utilisées expérimentalement (T, R1, R2, R3 et R4) ainsi que des valeurs supérieures.

Résistances	0	3,6	5,8	8,8	13,6	15	20	30	40	50	60	85
τ	15	16	14	19	14	17	21	18	20	18	20	20
m	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
LLE	0,08	0,07	0,02	0,01	0,06	0,02	0,00	0,01	0,05	0,02	0,03	-0,02

Les délais, contrairement à ceux obtenus pour les données expérimentales, n'augmentent pas avec les valeurs croissantes des résistances additionnelles. La dimension de plongement est égale à deux dans tous les cas.

Comme on le voit sur les figures 48 et 49 les portraits de phases sont différents de ceux observés sur les données expérimentales, par contre, on observe beaucoup plus de trajectoires différentes sans ajout de charges résistives qu'avec une charge résistive de $8,8 \text{ cmH}_2\text{O.l.s}^{-1}$.

Nous observons avec les simulations la même tendance que celle observée pour les données expérimentales, c'est-à-dire, la diminution de LLE avec l'augmentation de la charge résistive jusqu'à la valeur de $8,8 \text{ cmH}_2\text{O.l.s}^{-1}$. De plus, les simulations reproduisent

l'augmentation de LLE du troisième niveau de résistance au quatrième que l'on observe chez cinq sujets (cf. figure 47). Des simulations avec des valeurs de charges résistives supérieures à celles utilisées expérimentalement donnent une valeur de LLE (cf. tableau 7) égale à 0,00 bits/itération pour 20 cmH₂O.L⁻¹.s et à -0,02 bits/itération pour 85 cmH₂O.L⁻¹.s indiquant que nous avons obtenu la disparition du comportement chaotique et, pour R= 20 cmH₂O.L⁻¹.s, la résurgence d'un cycle limite, caractérisé par la présence d'oscillations périodiques.

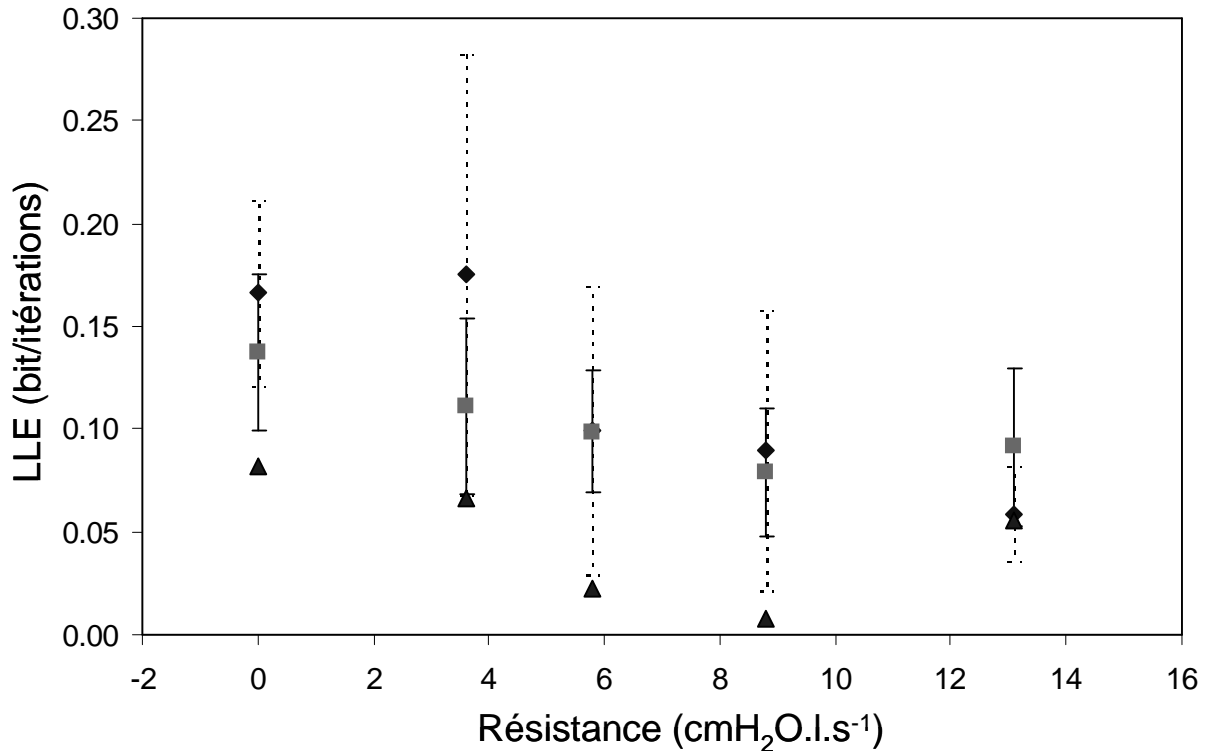


Figure 47 : Valeurs de LLE en fonction de la charge résistive. (♦) et (■) représentent les valeurs moyennes (\pm écart type) de LLE pour les données expérimentales respectivement pour $m=2$ et $m=3$, et (▲) les valeurs de LLE obtenues par simulation pour les mêmes valeurs de résistances (T, R1, R2, R3 et R4).

4 DISCUSSION

4.1 Modèle d'interaction système ventilatoire-ventilateur.

Le modèle mathématique que nous avons établi pour étudier les interactions entre les GRC et la mécanique ventilatoire mais aussi avec une assistance ventilatoire est celui décrit par l'équation 20

4.1.1 Simulation de bivagotomie

Pour valider notre modèle, nous nous sommes placés dans la situation d'interactions la plus simple, c'est-à-dire sans interaction avec un ventilateur, autrement dit en ventilation spontanée, et nous avons observé l'effet de l'interruption du retour sur les GRC de l'état du système ventilatoire. Ceci, physiologiquement, correspond à une bivagotomie. Cette simulation, faite avec des valeurs des paramètres d'interactions, montre une bonne concordance qualitative avec des données expérimentales, la section des nerfs pneumogastriques entraîne une baisse de la fréquence et une augmentation de l'amplitude ventilatoire (Coleridge et Coleridge, 1986). Cette simulation nous a permis de conforter l'approche d'objets en interaction (Heyer et Baconnier, 2001) pour modéliser le système ventilatoire, mais aussi de nous orienter vers une modulation des centres ventilatoires fonction du débit et non du volume (cf. équation 15), ce qui est en accord avec le fonctionnement des principaux mécanorécepteurs (PSR et IR) (Coleridge et Coleridge, 1986).

Malgré tout, cette simulation ne reflète pas la conservation observée expérimentalement de la ventilation minute avant et après bivagotomie. Seule la variation des paramètres propres à l'oscillateur permet de moduler la fréquence en conservant la ventilation minute.

4.1.2 Comportement dynamique

Comme le décrit l'équation 13, nous n'avons pas pris en compte le fait que, dans le cas de la ventilation spontanée, celle-ci n'est active qu'en inspiration et que la PAV n'est appliquée que lors d'un débit positif. Ceci nous a permis de ne pas avoir d'équations par parties et de pouvoir ainsi faire une étude du comportement dynamique du système. Cette étude dévoile deux comportements, oscillations périodiques ou amortissement vers un point fixe, qui sont dépendants de seulement deux paramètres, α , le paramètre d'interaction et β , la constante de temps du système (cf. équation 25 et figure 15).

Il est intéressant de constater que l'augmentation de la valeur absolue de α , à β fixé, entraîne des variations des caractéristiques ventilatoires telles que la fréquence et l'amplitude, jusqu'à, au delà d'une valeur seuil, obtenir l'amortissement de la ventilation et son arrêt. Ce passage d'une dynamique de cycle limite à celle de point fixe attractif est, en fait, dû à la présence d'une bifurcation de Hopf (cf. figure 14). Ainsi, si le système évolue aux abords de cette frontière, de petites variations de α vont faire passer le fonctionnement du système d'une dynamique à l'autre. Il en va de même pour de petites variations de β avec α fixé. De telles variations vont induire des profils ventilatoires atypiques, qui pour certains d'entre eux ressemblent à des rythmes pathologiques telle que la ventilation de Cheyne-Stokes. Pour certains auteurs la ventilation de Cheyne-Stokes peut être expliquée par la seule variation des gaz du sang avec un déséquilibre au niveau de la transmission de ces informations. Pour d'autres auteurs (Cherniack and Longobardo, 1986), la ventilation de Cheyne-Stokes ne peut être expliquée que par une détérioration au niveau des centres ventilatoires, ce que tend à confirmer notre modèle par la variation du paramètre d'interactions (α). Une telle variation

est facilement envisageable par exemple par la modulation de l'importance des différentes afférences des GRC, notamment entre régulation mécanique et chémosensible.

4.1.3 Simulations de l'effet de la PAV

L'investigation de l'effet de la PAV par le modèle montre que l'augmentation de l'assistance mène irrémédiablement à l'arrêt par amortissement de la ventilation.

Tant que α est dans la zone d'une dynamique de type cycle limite, une augmentation du niveau de PAV réduit l'intensité de la sortie des GRC (y) et donc l'effort musculaire inspiratoire (P_{mus}) comme l'ont décrit Navalesi *et al.* (1996) avec de hauts niveaux d'assistance. A l'opposé, cette même augmentation de PAV induit, dans un premier temps, l'augmentation de V_T jusqu'à une certaine valeur, proche de la frontière avec la zone de point fixe attractif, à partir de laquelle V_T se met à diminuer. Cette diminution apparaît à un niveau de PAV plus élevé avec des caractéristiques d'un patient (patient numéro 2 chez Marantz *et al.*, 1996) qu'avec celles d'un sujet sain. Expérimentalement, Marantz *et al.* (1996) observent une baisse de V_T avec des niveaux comparables de PAV.

Ici aussi, pour une valeur de α proche de la bifurcation, de petites variations, comme des variations du paramètre δ , vont faire passer le système d'une dynamique à une autre.

Si l'on prend en compte, dans notre modèle, le fait que seule l'inspiration est active et que la PAV n'est appliquée que lors d'un débit positif la simulation d'applications de petites variations à une valeur importante de l'assistance ventilatoire entraîne un profil de variation du volume pulmonaire d'aspects « aléatoires » ressemblant au phénomène d'emballement observé expérimentalement pour des valeurs importantes de PAV (Marantz *et al.*, 1996).

Notre modèle suggère que les instabilités observées en PAV impliquent les processus d'interactions entre les GRC, la mécanique ventilatoire du patient et le ventilateur plutôt que des variations des paramètres mécaniques du système ventilatoire. Ceci est accord avec les résultats Hotchkiss *et al.* (2001) et Hotchkiss *et al.* (2002) obtenues par modélisation sur la PSV ; ceux-ci concluant que les instabilités observées en PSV sont inhérentes au système qu'il y est ou non présence de bruits.

Comme le souligne Ambrossino et Rossi (2002) le point crucial en PAV est le bon réglage du ventilateur donc la bonne estimation des paramètres mécaniques du patient. Ceci semble difficile dans le cadre d'une unité de soin intensif par exemple, et une estimation erronée de ces paramètres peut, par comparaison au modèle, facilement expliqués des instabilités ou l'emballement.

4.2 Analyse des données

Les données analysées avec les outils de mise en évidence du chaos, qu'elles soient expérimentales ou issues de simulations sont des signaux débits. La plupart des auteurs qui ont utilisé de telles techniques sur des données ventilatoires, ont choisi, soit le volume courant, soit les composantes temporelles du cycle ventilatoire ou encore les grandeurs les combinants (Donaldson, 1992; Hughson *et al.*, 1995; Yeragani *et al.*, 2002), soit des enregistrements des mouvements thoraciques ou abdominaux (Small *et al.*, 1999; Burioka *et al.*, 2003). Toutes ces approches apparaissent comme ne reflétant pas complètement le système ventilatoire. En effet, les premiers n'appréhendent que partiellement la dynamique ventilatoire alors que les seconds, pour bien représenter le système ventilatoire, devraient prendre en compte les mouvements thoraciques et abdominaux. Seul El-Khatib *et al.* (2001) ont utilisé le signal débit chez l'homme.

Enfin, chez le rat, Sammon and Bruce (1991) ont utilisé le volume, puis le débit (Sammon *et al.*, 1993a; Sammon *et al.*, 1993c; Sammon *et al.*, 1993b).

Nous avons utilisé le signal débit, d'une part, car il semble contenir l'ensemble de l'information relative à la ventilation (Calabrese *et al.*, 1998) et d'autre part, l'utilisation de la première dérivée, donc dans le cas de la ventilation, le débit donne une plus forte densité dans l'espace de phases pour chercher un attracteur chaotique et permet aussi de mieux révéler les non linéarités en réduisant les effets de toutes les autocorrélations linéaires à court terme (Sugihara et May, 1990).

4.2.1 Espaces de phases reconstruits

L'utilisation des outils du chaos nécessite la reconstruction dans l'espace de phases des données expérimentales (Takens, 1981), la validation d'une bonne reconstruction étant essentiellement visuelle (Hegger *et al.*, 1998; Hegger *et al.*, 1999; Schreiber, 1999; Yamamoto, 1999).

4.2.1.1 Détermination du délai temporel

Les études existantes sur le cycle ventilatoire qui utilisent la reconstruction dans un espace de phases n'utilisent pas une méthode particulière pour le choix du délai. (Sammon and Bruce (1991), Sammon, *et al.* (1993a), Sammon, *et al.* (1993b) et Sammon, *et al.* (1993c) utilisent le premier zéro de la fonction d'autocorrélation. Donaldson (1992) et Hughson *et al.* (2002) ont utilisé un délai fixe de 3s alors que Yeragani *et al.* (2002) et Burioka *et al.* (2003) ont fixé τ à 1,1s. Small *et al.* (1999) ont utilisé un τ correspondant au quart de la période ventilatoire moyenne. El-Khatib *et al.* (2001) ont quant à eux, reconstruit un espace de phases débit/volume et n'ont pas précisé le délai utilisé.

La détermination des valeurs de τ à partir des enregistrements des quatre sujets sains en ventilation spontanée avec les deux critères traditionnels, le premier zéro de la fonction d'autocorrélation et le premier minimum local de l'information mutuelle (Hegger *et al.*, 1998; Hegger *et al.*, 1999; Schreiber, 1999; Yamamoto, 1999) montrent des valeurs assez semblables (cf. tableau 3). De plus, les τ ainsi déterminés correspondent aussi avec le quart de la période ventilatoire moyenne, ce qui est en accord avec Hegger *et al.* (1998) qui affirment que, dans le cas de données présentant des oscillations irrégulières mais pour lesquelles la durée de chaque cycle ne varie pas trop fortement, le quart de la période moyenne est une bonne valeur de délai pour la reconstruction dans un espace de phases et coïncide avec le premier zéro de la fonction d'autocorrélation.

N'ayant pas d'autres critères de sélection, si ce n'est l'aspect visuel des attracteurs reconstruits, nous avons choisi le premier minimum local de l'information mutuelle pour déterminer le τ pour toutes nos autres données. Cette méthode qui, contrairement à la fonction d'autocorrélation, prend en compte les corrélations non linéaires, nous est apparue plus complète, d'autant que les attracteurs ainsi obtenus apparaissent correctement dépliés (cf figures 23, 24, 25 et 26).

D'un point de vue pratique, la détermination graphique des valeurs de τ est moins aisée chez les patients sous assistance ventilatoire que chez les sujets en ventilation spontanée avec ou sans ajout de résistances ventilatoires (resp. cf. figure 19 et figures 16, 17, 18). En effet, sur les 19 enregistrements en ventilation assistée, nous observons que le premier minimum local ne peut être facilement défini sur 10 d'entre eux (patient #1 pour tous les modes d'assistance ventilatoire, patient #4 en PSV, les patients #2 et #3 en PAV et en PSV, ainsi que pour les enregistrements #4d et #5b) alors que sur 44 enregistrements en ventilation spontanée, la définition du premier minimum local n'est difficile que dans un seul cas (sujet D figure 15). Ceci tend à montrer que chez des patients en ventilation assistée, contrairement aux sujets sains en ventilation spontanée, un point de la série informe de façon identique les p

points suivants ; ceci peut être dû à des séries de données trop petites et/ou un système non stationnaire.

Avec les données expérimentales de ventilations spontanées avec ajout de charges résistives, le délai temporel utilisé pour reconstruire les espaces de phases augmente avec les charges résistives (cf. tableau 4). Ceci est en accord avec la diminution de fréquences décrite par Calabrese *et al.* (1998). En fait, l'information mutuelle extraite d'un signal débit est fortement liée à la durée des cycles ventilatoires. Ce qui explique la bonne concordance entre le quart de la période moyenne et le premier minimum de l'information mutuelle.

Les valeurs de τ déterminées sur les simulations d'ajout de résistances ne présentent pas cette augmentation avec l'accroissement des charges résistives (cf. tableau 7). Défaut, que l'on retrouve sur notre modèle avec oscillateur de type Van Der Pol, là encore, les paramètres intervenants dans le bouclage modulent peu la fréquence comparativement à l'amplitude. Seule la variation des paramètres propres à l'oscillateur permet de moduler la fréquence.

4.2.1.2 Détermination de la dimension de plongement

Nous avons utilisé la méthode des faux plus proches voisins comme le décrivent Yamamoto (1999), Hegger *et al.* (1998), Hegger *et al.* (1999) et Schreiber (1999). Là encore, les auteurs ayant appliqué ces outils aux données ventilatoires ont, pour la plupart, utilisé une dimension de plongement fixe de 2 ou 3 (Donaldson, 1992), (Hughson *et al.*, 1995), (El-Khatib *et al.*, 2001), (Burioka *et al.*, 2003). Seuls Small *et al.* (1999) ont utilisé la technique des faux plus proches voisins et ont ainsi pu déterminer, qu'une dimension de plongement de 3 ou 4 permet d'englober le système reconstruit à partir de données ventilatoires chez l'homme. L'application de cette méthode sur nos données expérimentales nous donne des résultats compatibles avec ceux décrits précédemment puisque que nous obtenons des dimensions de plongements (m) de deux ou trois. Le choix de ces dimensions s'est fait pour un seuil de faux plus proches voisins (FNN) de 20%, pourtant on constate que le pourcentage de FNN ne devient quasi nul qu'à partir de $m=3$ pour toutes nos données donc quelle que soit la condition expérimentale. Ceci montre, que se soit en ventilation spontanée, ou encore avec addition de charges résistives, ou que ce soit en ventilation assistée, que la dimension du système ventilatoire varie peu ou pas, en tout cas que celle-ci ne devient pas supérieure à 3. Ceci est en contradiction avec les résultats Hughson *et al.* (1995) qui déterminent des valeurs de m égales à 4 mais aussi qui obtiennent des valeurs de dimension de corrélation supérieures à 3. De même, El-Khatib *et al.* (2001) trouvent pour les patients en CPAP une dimension de corrélation moyenne de 3,93 (+/- 0,47).

4.2.1.3 Espaces de phases reconstruits

Les données en ventilation spontanée reconstruites dans des espaces de phases nous donnent des attracteurs d'aspects similaires à ceux montrés par Small *et al.* (1999) et Hegger *et al.* (1999). Malgré cet aspect similaire, on distingue d'un sujet à l'autre, certaines différences. Ainsi, ce type de présentation des données ventilatoires peut dévoiler la personnalité ventilatoire des sujets. Ceci est en accord avec la démarche suivie, puisque la reconstruction de données dans un espace de phases permet d'obtenir l'attracteur représentatif du système pour lequel on a accès à seulement une variable via une fonction d'observation.

La reconstruction des portraits de phases chez les sept sujets avec ajout de charges résistives, que ce soit en 2 ou 3 dimensions, montre que sous l'effet de l'augmentation de la contrainte, la ventilation tend à s'uniformiser d'un sujet à l'autre et à masquer la personnalité ventilatoire. Alors que les portraits de phases étaient bien distincts d'un sujet à l'autre en condition témoin (T) et R1, ils se ressemblent tous fortement en conditions R3 et R4. Cette observation n'est pas en accord avec celle de Calabrese *et al.* (1998) qui confirment le maintien de la personnalité ventilatoire avec l'augmentation des résistances. Malgré tout,

notre approche étant purement visuelle, on comprend facilement que de petites différences ne sont pas identifiables. Ceci s'illustre parfaitement avec le portrait de phases en condition T du sujet 2 (#2b) qui ressemble plus à celui du sujet 3 qu'au sien (#2a) obtenu à partir d'un enregistrement fait à un jour différent.

L'observation de la diminution de l'amplitude des portraits de phases avec l'augmentation de la résistance, en accord avec la diminution de V_T/T_I lors de l'augmentation de la charge résistive observée par Calabrese *et al.* (1998), dévoile le fait que le mécanisme de compensation de charges passe par le prolongement de l'activité inspiratoire plutôt que par l'application d'une plus grande force.

Enfin, les variations de la largeur des portraits de phases en condition d'ajout de résistances, sont les premiers indicateurs de présence de chaos dans la ventilation et de la modulation du « degré » de ce chaos par le niveau de la résistance additionnelle. Les portraits de phases reconstruits en 3 dimensions semblent indiquer que le « degré » de chaos est moindre après ajout de résistances.

A de hauts niveaux de résistances, l'uniformisation de la ventilation d'un sujet à l'autre, le prolongement de l'activité ventilatoire ainsi qu'un « degré » de chaos moindre par rapport à la ventilation spontanée vont dans le sens de Zechman *et al.* (1957), pour qui, la réduction de la ventilation est moins le fait des limitations mécaniques que du contrôle ventilatoire de sorte à faire, biologiquement parlant, des économies. Calabrese *et al.* (1998), quant à eux, considèrent alors le cycle ventilatoire comme étant un cycle optimal en réponse à la charge mécanique.

Les portraits de phases en assistance ventilatoire semblent pour la plupart mal définis, d'aspect aléatoire, mais là encore, ceci est peut être dû à la non stationnarité des données et à leur petite taille ; d'autant que chez un patient (#5), dont la stabilité des enregistrements apparaît la mieux établie, on retrouve la personnalité ventilatoire dans deux situations de CPAP. De même, El-Khatib *et al.* (2001) par leurs résultats d'entropie et de dimension pour leurs patients en CPAP, apportent des indices en faveur d'une dynamique chaotique de la ventilation sous CPAP.

En tout cas, les portraits de phases reflètent bien les données puisque l'amplitude de ceux-ci est plus grande en PSV et PAV qu'en CPAP, ceci est le reflet du fonctionnement de ces modes ventilatoires puisqu'ils vont insuffler de l'air au moment de l'appel inspiratoire, augmentant le débit à l'entrée des voies aériennes.

Enfin, chez le patient #5, les portraits de phases en PAV et PSV ne semblent pas conserver la personnalité ventilatoire du patient contrairement à ce qui apparaissait avec les deux portraits de phases de ce patient en CPAP. Alors qu'en CPAP, le système étudié est toujours le système ventilatoire du patient malgré qu'il soit sous contraintes, dans les cas de PAV et PSV, il s'agira d'un nouveau système qui correspond au couplage entre le patient et le ventilateur.

4.2.2 Dimension de corrélation, entropie de corrélation

Toutes les dimensions de corrélation calculées présentent des valeurs non entières, indiquant l'existence d'une dimension fractale pour le système ventilatoire en ventilation spontanée qu'il soit ou non soumis à des charges résistives. L'existence d'une telle dimension est un indice en faveur d'une dynamique chaotique dans la ventilation et est en accord avec les résultats de Small *et al.* (1999) et El-Khatib *et al.* (2001).

Les dimensions de corrélations calculées sur les enregistrements des quatre sujets en ventilation spontanée dévoilent deux niveaux d'échelles d'observations. L'augmentation de la dimension dans la zone de grande échelle ($\epsilon \in [0,08 \ 0,6] \text{ l.s}^{-1}$) serait due à la prise en compte progressive de composantes de grandes dimensions ou du bruit avec la diminution de ϵ . Ceci va dans le sens des résultats de Small *et al.* (1999) qui décrivent le système ventilatoire, à une

grande échelle d'observation, comme un tore dont la surface observable à une échelle plus petite, serait rugueuse, à dimension fractale.

Le second niveau, obtenu à de petites échelles d'observations ($\epsilon \in [0,003 \text{ } 0,09] \text{ l.s}^{-1}$), est plus étonnante. Alors que les non linéarités et le bruit augmentent la dimension de corrélation et que ceux-ci sont dévoilés par des échelles d'observations petites, la dimension de corrélation de nos données en ventilation spontanée tend, avec l'augmentation de m , vers une valeur de 1,3. Cette limite est retrouvée lorsque l'on cherche la dimension de corrélation pour de grandes valeurs de m , et couvre la quasi-totalité de l'échelle d'observation (petites + grandes échelles d'observations) ce plateau est d'autant plus large que m est grand. Ce décalage a lieu du fait que, dans un espace de plongement plus grand, les points s'éloignent de leurs voisins et tendent à devenir équidistants les uns des autres ; ce qui a pour effet d'amplifier ou de propager les propriétés de grandes dimensions des petites échelles vers les grandes échelles (Hegger *et al.*, 1998; Small *et al.*, 1999).

Lenfant (1967), Modarreszadeh et Bruce (1994), Jubran *et al.* (1997) et Jubran et Tobin (2000) ont observé des variations cycliques de la ventilation chez les sujets sains, de période variant entre 25s et 3min. L'existence de cette modulation en amplitude est compatible avec nos observations de dimensions de corrélation et le fait que l'on puisse considérer le système ventilatoire à de grandes échelles d'observations comme un tore (Small *et al.*, 1999), qui est un système quasi périodique. Khoo et Marmarelis (1989), Modarreszadeh et Bruce (1994), Van den Aardweg et Karemaker (2002) expliquent ces variations cycliques comme étant dues aux contrôles chémoréflexes. Pourtant, Van den Aardweg et Karemaker (2002), lors d'une ventilation en 100% d'O₂, n'observent que chez certains sujets la disparition de ces oscillations. Ceci peut remettre en question l'influence réelle des chémoréflexes sur la variabilité ventilatoire en ventilation de repos chez le sujet sain.

Les données avec addition de charges résistives, pour de grandes valeurs de m présentent la même convergence de la dimension de corrélation. Par contre, celle-ci n'apparaît pas pour $m < 8$. Pour ces valeurs, la dimension fractale converge pour $\epsilon \in [10^{-2} \text{ } 10^{-1}] \text{ l.s}^{-1}$ vers une valeur non entière de la dimension fractale comprise entre 2 et 3, selon la condition de charge résistive. L'augmentation de la charge résistive semble diminuer la dimension de corrélation du système ventilatoire, donc sa complexité.

Les différences dans les profils de $D(\epsilon, m)$ semblent être dus à la différence de fréquences d'acquisition des données. En effet, les données en ventilation spontanée acquises à 200 Hz présentent pour de petites valeurs de m , la convergence autour de $D(\epsilon, m) = 1,4$, alors que les données d'ajout de charges résistives ont été acquises à 64Hz et présentent cette convergence seulement avec de grandes valeurs de m . Ceci est souligné par la valeur de ϵ à partir de laquelle $D(\epsilon, m)$ tend vers la valeur de m utilisée qui indique le niveau du bruit des données, qui est d'environ de 10^{-3} l.s^{-1} pour les données en ventilation spontanée et aux alentours de $5 \cdot 10^{-2} \text{ l.s}^{-1}$ pour les autres.

En effet, les données acquises à 200 Hz permettent de dévoiler les dynamiques de grandes dimensions mais aussi le bruit. Ce qui explique l'augmentation de $D(\epsilon, m)$ pour les grandes échelles d'observations, alors qu'avec une fréquences d'acquisition de 64 Hz, l'augmentation de $D(\epsilon, m)$ à grande échelle est moindre et seul le bruit fait exploser la $D(\epsilon, m)$ lorsque l'échelle d'observation est du même ordre de grandeur.

L'observation de $D(\epsilon, m) = 1,4$ n'est décrite par aucun auteur, Small *et al.* (1999) et El-Khatib *et al.* (2001) ont utilisé des données filtrées et n'ont pas dépassé une dimension de plongement de 10. On peut se demander si ce n'est pas un artéfact créé par l'algorithme, cette valeur étant étonnamment proche de $1/\ln 2$ ou si, de par le plongement dans des espaces de grandes dimensions qui amplifie les propriétés de grandes dimensions mais aussi le bruit, on dévoile ainsi une structure particulière artéfactuelle.

De plus, ce sont les résultats de $D(\epsilon, m)$ obtenus sur les données avec addition de charges résistives qui semblent les plus compatibles avec les dimensions de plongement que nous avons déterminé précédemment, notamment si l'on considère qu'une dimension de plongement de 3 convient à la reconstruction dans des espaces de phases de toutes nos données.

Enfin, cette valeur $D(\epsilon, m)=1,4$, paraît d'autant plus faible que pour de petites valeurs de m elle apparaît pour ϵ voisin de 10^{-2} l.s^{-1} , ordre de grandeur des oscillations cardiogéniques et dont la dimension de corrélation de la variabilité cardiaque est évaluée entre 2,12 et 5,53 (Bogaert *et al.*, 2001).

L'entropie de corrélation est le reflet de la dimension de corrélation et présente les mêmes différences entre les données acquises à 200Hz et celles à 64Hz. Les valeurs positives observées pour $m < 8$ sont compatibles avec une dynamique chaotique puisqu'elles indiquent que la prédictibilité du système n'est pas très forte mais existe. Leurs valeurs comprise entre 0,2 et 0,5 sont compatibles avec celles observées par Yeragani *et al.* (2002) et Burioka *et al.* (2003). Le fait, que l'on ait des valeurs quasi nulles pour de grandes valeurs de m va dans le sens de l'observation d'un système purement aléatoire, donc du bruit.

4.2.3 Plus grand exposant de Lyapunov (LLE)

Pour toutes nos données en ventilation spontanée (sans assistance ventilatoire) nous avons trouvé des LLE positifs caractéristiques des systèmes à dynamique chaotique, ce qui conforte nos résultats précédents de dimensions et d'entropies de corrélations. Des exposants de Lyapunov positifs et de même ordre de grandeur ont été trouvés par Donaldson (1992) et Hughson *et al.* (1995).

Les spectres de Lyapunov présentent une bonne convergence avec l'augmentation du nombre d'itérations, indiquant donc que la taille des données analysées est suffisante.

Le calcul des LLE chez les sujets avec ajout de charges résistives, présente chez un même sujet dans une même condition des différences en fonction de la dimension de plongement utilisée. Au vu des dimensions de corrélations et de la littérature, il apparaît convenable de considérer que les résultats obtenus pour une dimension de plongement de 3 sont plus réalistes. Quoi qu'il en soit, ceci montre la sensibilité de l'algorithme de LLE face au choix des paramètres.

La diminution significative de LLE entre la condition T et les trois dernières conditions, corrobore la baisse de la dimension de corrélation et indique que l'effet de charges résistives sur le système ventilatoire induirait un système moins sensible aux conditions initiales et moins complexe. Ce qui signifie que la variabilité ventilatoire cycle à cycle diminue sous l'effet de charges résistives. Bien qu'aucun auteur n'ait appliqué de tels outils sur des données avec ajout de charges résistives, on peut noter que Daubenspeck (1981) ont montré que la variabilité de la fréquence ventilatoire et de V_T/T_1 diminuait avec l'ajout de charges résistives.

Dans une étude avec des résistances appliquées seulement lors de l'inspiration et utilisant un modèle de régression multilinéaire Brack *et al.* (1998) ont mis en évidence l'augmentation du nombre de cycles présentant une corrélation significative ainsi que l'augmentation de la fraction corrélée de la variabilité lors de l'augmentation de la résistance. Ainsi ces deux observations peuvent refléter l'aspect moins chaotique induit par les charges résistives.

L'augmentation de LLE de R3 à R4 que nous observons chez cinq sujets n'est pas une observation isolée, Brack *et al.*, 1998 ont montré l'augmentation de la fraction aléatoire de la variabilité en passant d'un niveau de résistances de 3 à 6 $\text{cmH}_2\text{O.l.s}^{-1}$. Leur modèle étant linéaire on conçoit facilement que la fraction aléatoire doit comporter en partie, des non linéarités.

En ce sens LLE apparaît être un bon outil pour quantifier la variabilité ventilatoire cycle à cycle, celui-ci permet la comparaison de la variabilité dans son ensemble (amplitude et fréquence) et non pas par des variables représentant partiellement la dynamique ventilatoire.

Le calcul de LLE sur les données en assistance ventilatoire montre là encore, la sensibilité de l'algorithme de Wolf *et al.* (1985) au choix des paramètres. Les LLE calculés pour $SCMX=0,5 \text{ l.s}^{-1}$ sont surestimés et semblent plus vraisemblables avec $SCMX=2 \text{ l.s}^{-1}$, puisque celui-ci permet de visualiser l'ensemble de l'attracteur lors du calcul de LLE. De plus, la mauvaise convergence des spectres de LLE semble indiquer que la taille des données n'est pas suffisante pour cette analyse.

Il est toutefois intéressant de constater que les LLE observés en CPAP sont tous positifs, indiquant que le système ventilatoire couplé à ce mode ventilatoire aurait une dynamique chaotique. Ceci est en accord avec les dimensions de corrélation et les entropies observées par El-Khatib *et al.* (2001) sur des données obtenues avec le même mode ventilatoire. En fait, on peut facilement considérer la CPAP non pas comme un mode ventilatoire qui modifierait le système observé mais plutôt comme une contrainte appliquée au système ventilatoire comme le sont les charges résistives additionnelles. Ceci semble confirmé par les portraits de phases du patient #5 qui conservent la même forme dans deux conditions de CPAP, et qui serait le reflet de la personnalité ventilatoire du patient.

Les valeurs de LLE, obtenue avec $m=3$, sur les données en PAV et PSV sont pour certaines nulles ou quasi nulles, voir négatives alors que les autres sont assez élevées. Bien qu'un exposant de Lyapunov nul caractérise la présence d'une dynamique de type cycle limite, ici, on doit plutôt les considérer comme négatifs et caractérisant un système aléatoire. Ceci corrobore les aspects « aléatoire » des portraits de phases reconstruits ainsi que la difficulté de lecture du premier minimum local de l'information mutuelle. Ces aspects impliquent très probablement la non stationnarité des données.

Il faut toutefois prendre les résultats de LLE avec prudence, Palus (1998) montre que LLE (Wolf *et al.*, 1985) ne permet ni de distinguer ni d'ordonner des systèmes chaotiques auxquels un bruit est ajouté lorsque l'on utilise une échelle du niveau de l'écart type des données. Par contre, avec de plus grandes échelles cela est possible et montre l'intérêt de déterminer, par la dimension de corrélation, une échelle d'observation pour correctement analyser des données temporelles avec ces outils. Ce même auteur (Palus, 1999) montre que, sur des données d'EEG, l'application des mesures du chaos n'apporte pas l'information non accessible par les approches linéaires telles que l'analyse spectrale. De même, Casdagli (1991) a montré qu'une seule mesure liée au chaos n'est pas suffisante pour affirmer qu'un système étudié présente une dynamique chaotique.

Donaldson (1992) qui fut l'un des premiers à suggérer le caractère chaotique de la ventilation a été très critiqué pour n'avoir utilisé que le LLE (Khoo, 2000). Qui plus est Hughson *et al.* (1995) ont montré que les résultats de Donaldson (1992) ne permettent pas d'établir le caractère chaotique de la ventilation puisqu'ils ne sont pas significativement différents de ceux obtenus à partir des données reconstruites (« surrogates data »). Les données reconstruites sur une base isospectrale ou de modèle linéaire, proposées par Theiler *et al.* (1992), permettent de rejeter l'hypothèse H_0 qu'un marqueur de non linéarité soit issu d'une dynamique stochastique. Ceci étant le seul test de la validité des résultats des outils de détection de non linéarités, Small *et al.* (1999), Hughson *et al.* (1995) et Fortrat *et al.* (1997) ont utilisé ce type de données reconstruites sur les données ventilatoires, ce qui ne leurs a pas permis d'affirmer le caractère chaotique de la ventilation. Small *et al.* (1999) avec des données reconstruites utilisant un modèle non linéaire n'ont mis en évidence ni le caractère chaotique ni celui non linéaire de la ventilation. Face à cet échec de l'utilisation des données

reconstruites classiques ou sur un modèle non linéaire, nous n'avons pas appliqué ces méthodes à nos données. Small *et al.* (2002) confirment d'ailleurs que les données reconstruites classiques ne peuvent pas tester des structures qui présentent des composantes à fortes périodicités. Qui plus est les données reconstruites dévoilent le déterminisme et les non linéarités, mais ceux-ci ne sont pas des conditions suffisantes pour avoir un système chaotique (Poon et Barahona, 2001).

Notre approche de simulation de l'effet de charges résistives sur la ventilation afin de conforter le caractère chaotique de la ventilation apparaît être une alternative aux données reconstruites (« surrogates data ») pour conforter le caractère chaotique de la ventilation. Les simulations présentent la même tendance que les données expérimentales à la diminution de LLE sous l'effet de charges résistives, elles présentent aussi l'augmentation de R3 à R4 observée chez 5 des sujets. Pourtant, bien que la résistance (R), apparaît comme étant un paramètre pouvant contrôler le caractère chaotique de la ventilation comme nous le montre la simulation pour $R=20 \text{ cmH}_2\text{O.l.s}^{-1}$ qui fournit une valeur nulle de LLE, la variation de R ne permet pas d'obtenir expérimentalement des LLE nul ou négatif donc de contrôler le chaos.

Bien que contrôlé le chaos par un paramètres intrinsèque au système soit une approche bien connue en physique (Ott *et al.*, 1990) et qui ai fonctionné dans le contrôle des arythmies cardiaques (Christini *et al.*, 2001), la résistances ventilatoire, ou en tout cas l'ajout de résistance externe ne permet pas de contrôler un éventuel chaos ventilatoire et donc encore moins de le mettre en évidence. Ainsi soit la résistance n'est pas un paramètre critique pour le contrôle du chaos dans la ventilation soit la ventilation n'est pas un système déterministe chaotique.

Toutefois, notre modèle n'est pas complètement le reflet du système ventilatoire puisque sa dimension est moindre, qu'il ne présente quasiment pas les variations temporelles de la fréquence ventilatoire et que l'aspect des portraits de phases que l'on reconstruit selon les mêmes méthodes que les données expérimentales ne sont pas similaires à ceux obtenus pour ces dernières. Sur ce point, l'oscillateur de Duffing décrit par Dang-Vu *et al.* (2000) et utilisé ici, prend implicitement en compte dans ses paramètres la mécanique ventilatoire passive et active (muscles ventilatoires), une identification de paramètres dans le cadre de notre modélisation permettrait d'avoir des portraits de phases plus proches de la réalité. Comme pour le modèle à oscillateur de type Van Der Pol, on remarque que la fréquence moyenne obtenue sur les simulations ne varie peut dans des conditions expérimentales différentes pourtant connues pour influencer cette dernière. On peut imaginer que cette régulation, plutôt qu'étant un forçage ajouté à l'oscillateur soit une fonction sur l'un de ses paramètres.

Ce type de modélisation semble pouvoir s'appliquer à d'autres systèmes vivants, possédant un rythme propre en interaction avec un autre système actif. Telle que la croissance de l'herbe influencée par les apports nutritifs à des périodes définies par l'homme.

Enfin d'un point de vue plus théorique pour comprendre le système ventilatoire, d'autres voies d'investigation sont envisageables. Comme nous l'avons vu on peut concevoir le système ventilatoire comme un tore (système à deux fréquences, quasipériodique) qui aurait une surface à dimension fractale. L'existence d'attracteurs étranges non chaotiques, à exposant de lyapunov nul, comme le sont les systèmes quasipériodiques forcés (Ditto *et al.*, 1990), peut aussi être une voie d'investigation pour comprendre le système ventilatoire. A l'opposé, l'existence de systèmes chaotiques stochastiques, non déterministes, peut aussi être une voie d'investigation pour la dynamique de la ventilation, puisque Small *et al.* (1999) considèrent la ventilation comme un système quasipériodique (tore) entraîné par le bruit.

5 CONCLUSIONS

Le modèle peut donc exhiber des comportements qui laissent espérer des applications en physiopathologie (rythmes ventilatoires anormaux) et en ventilation assistée (ajustement du forçage mécanique externe aux propriétés du système physiologique). De plus, les explications par notre modèle des instabilités ventilatoires en ventilation assistée semblent plus physiologiques que celles proposées par (Hotchkiss *et al.*, 2002)

Les comportements des résultats des données expérimentales de ventilation sous charges résistives nous confortent dans l'utilisation de l'analyse non linéaire et plus spécialement dans l'utilisation de LLE comme index de variabilité ainsi que dans le choix du modèle. Ainsi, on peut probablement décrire le comportement ventilatoire par des outils du chaos.

De la même manière, à la question « le système ventilatoire est-il un système de type déterministe chaotique ? », la similitude des comportements des données du modèle et des données expérimentales de ventilation sous charges résistives va dans ce sens. Malgré tout, la démonstration que le système ventilatoire soit un système chaotique n'est pas faite.

Enfin, la variation de conditions physiologiques, ici l'ajout de charges résistives, comme voies d'investigation de l'éventuelle nature chaotique du système ventilatoire, n'a pas permis d'observer un possible « route vers le chaos », bien que la modification de LLE aille dans ce sens.

A la suite de ce travail on peut imaginer, en vue de rechercher de façon plus pointues les origines de la variabilité ventilatoire, mais aussi son implication dans les instabilités observées en ventilation assistée, faire une identification de paramètres et plus particulièrement de ceux impliqués dans l'oscillateur central (les générateurs du rythme centraux).

De la même manière, tester l'effet de bruits sur nos modèles permettrait de mieux appréhender les mécanismes clés à l'origine de la variabilité ventilatoire.

L'utilisation proposée ici de LLE en tant qu'index de variabilité ventilatoire reste à valider par son utilisation dans d'autres conditions expérimentales et par comparaison aux techniques classiquement employées.

La validation des valeurs de LLE en tant que marqueurs d'un système de type chaotique déterministe peut passer par l'utilisation d'autres critères comme l'utilisation de modèles autorégressifs non linéaires comme « données reconstruites » (surrogates data) et l'utilisation de la « limite de bruit » (noise limit).

Enfin d'un point de vue plus conceptuel, il pourrait être intéressant de voir si l'on peut d'appréhender le système ventilatoire en tant que système étrange non chaotique ou système chaotique non déterministe plutôt qu'en tant que système déterministe chaotique comme nous l'avons proposé ici.

Par ailleurs, aussi bien notre approche de modélisation que l'utilisation de marqueurs issus de la théorie du chaos semble pouvoir trouver des applications en ventilation assistée pour une meilleure interaction homme-machine

BIBLIOGRAPHIE

Altose, M. D., S. G. Kelsen and N. S. Cherniack (1979). Respiratory responses to changes in airflow resistance in conscious man. *Respir Physiol* 36(2): 249-60.

Altose, M. D., S. G. Kelsen and N. S. Cherniack (1979). Respiratory responses to changes in airflow resistance in conscious man. *Respir Physiol* 36(2): 249-60.

Axen, K. and S. S. Haas (1979). Range of first-breath ventilatory responses to added mechanical loads in naive men. *J Appl Physiol* 46(4): 743-51.

Axen, K., S. S. Haas, F. Haas, D. Gaudino and A. Haas (1983). Ventilatory adjustments during sustained mechanical loading in conscious humans. *J Appl Physiol* 55(4): 1211-8.

Benchetrit, G. (1976). Ventilatory data in man: a mathematical model of respiratory centre organisation derived from statistical study. dans: Respiratory centres and afferent system. B. Duron (Eds). Paris, INSERM: 63-69.

Benchetrit, G. and F. Bertrand (1975). A short-term memory in the respiratory centres: statistical analysis. *Respir Physiol* 23(2): 147-58.

Bogaert, C., F. Beckers, D. Ramaekers and A. E. Aubert (2001). Analysis of heart rate variability with correlation dimension method in a normal population and in heart transplant patients. *Auton Neurosci* 90(1-2): 142-7.

Brack, T., A. Jubran and M. J. Tobin (1998). Effect of resistive loading on variational activity of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 157(6 Pt 1): 1756-63.

Briggs, K. (1990). An improved method for estimating Liapunov exponents of chaotic time series. *Physics Letters A* 151(1-2): 27-32.

Burioka, N., G. Cornelissen, F. Halberg, D. T. Kaplan, H. Suyama, T. Sako and E. Shimizu (2003). Approximate entropy of human respiratory movement during eye-closed waking and different sleep stages. *Chest* 123(1): 80-6.

Calabrese, P. (1998). Recherche d'une méthode de mesure non-invasive des résistances respiratoires. Effets ventilatoires et cardiaques de charges resistives. *Thèse*.

Calabrese, P., T. P. Dinh, A. Eberhard, J. P. Bachy and G. Benchetrit (1998). Effects of resistive loading on the pattern of breathing. *Respir Physiol* 113(2): 167-79.

Campbell, E. J., C. J. Dickinson, O. P. Dinnick and J. B. Howell (1961). The immediate effects of threshold loads on the breathing of men and dogs. *Clin Sci* 21: 309-20.

Casdagli, M. (1991). Chaos and deterministic versus stochastic non-linear modelling. *J. R. Statist. Soc. B* 54: 303-328.

Cherniack, N. S. and M. D. Altose (1981). *Respiratory responses to ventilatory loading*. dans: *Regulation of breathing, Lung Biology in Health and Disease*,. T. F. Hornbein (Eds). New York, Marcel Dekker. vol. 17, Part 2.

Chonan, T., M. D. Altose and N. S. Cherniack (1990). Effects of expiratory resistive loading on the sensation of dyspnea. *J Appl Physiol* 69(1): 91-5.

Christini, D. J., K. M. Stein, S. M. Markowitz, S. Mittal, D. J. Slotwiner, M. A. Scheiner, S. Iwai and B. B. Lerman (2001). Nonlinear-dynamical arrhythmia control in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(10): 5827-32.

Clark, F. J. and C. von Euler (1972). On the regulation of depth and rate of breathing. *J Physiol* 222(2): 267-95.

Coleridge, H. M. and J. C. G. Coleridge (1986). *Reflexes evoked from tracheobronchial tree and lung*. dans: *Handbook of Physiology*. N. S. Cherniack and J. G. Widdicombe (Eds). Bethesda, American Physiological Society. Section 3, Vol. 2: 395-429.

Dang-Vu, H., C. Descarte and M. Wysocki (2000). A mathematical model of respiratory system exhibiting chaos. *international journal of differential equations and applications* 1A(4): 399-408.

Daubenspeck, J. A. (1981). Influence of small mechanical loads of variability of breathing pattern. *J Appl Physiol* 50(2): 299-306.

Daubenspeck, J. A. and E. S. Rhodes (1995). Effect of perception of mechanical loading on human respiratory pattern regulation. *J Appl Physiol* 79(1): 83-93.

Davis, J. N. and D. Stagg (1975). Interrelationships of the volume and time components of individual breaths in resting man. *J Physiol* 245(2): 481-98.

Del Negro, C. A., C. Morgado-Valle and J. L. Feldman (2002). Respiratory rhythm: an emergent network property? *Neuron* 34(5): 821-30.

Ditto, W. L., M. L. Spano, H. T. Savage, S. N. Rauseo, J. Heagy and E. Ott (1990). Experimental observation of a strange nonchaotic attractor. *Physical Review Letters* 65(5): 533-536.

Doedel, E. J., H. B. Keller and J. P. Kernevez (1991a). Numerical Analysis and Control Of Bifurcation Problems, Part I. *Int. J. Bifurcation and Chaos* 1(3): 493-520.

Doedel, E. J., H. B. Keller and J. P. Kernevez (1991b). Numerical Analysis and Control Of Bifurcation Problems, Part II. *Int. J. Bifurcation and Chaos* 1(4): 745-772.

Donaldson, G. C. (1992). The chaotic behaviour of resting human respiration. *Respir Physiol* 88(3): 313-21.

El-Khatib, M., G. Jamaledine, R. Soubra and M. Muallem (2001). Pattern of spontaneous breathing: potential marker for weaning outcome. Spontaneous breathing pattern and weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 27(1): 52-8.

Feldman, J. L., G. S. Mitchell and E. E. Nattie (2003). Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. *Annu Rev Neurosci* 26: 239-66.

Feldman, J. L., J. C. Smith, H. H. Ellenberger, C. A. Connelly, G. S. Liu, J. J. Greer, A. D. Lindsay and M. R. Otto (1990). Neurogenesis of respiratory rhythm and pattern: emerging concepts. *Am J Physiol* 259(5 Pt 2): R879-86.

Fortrat, J. O., Y. Yamamoto and R. L. Hughson (1997). Respiratory influences on non-linear dynamics of heart rate variability in humans. *Biol Cybern* 77(1): 1-10.

Freedman, S. and E. J. Campbell (1970). The ability of normal subjects to tolerate added inspiratory loads. *Respir Physiol* 10(2): 213-35.

Freedman, S. and S. A. Weinstein (1965). Effects of external elastic and threshold loading on breathing in man. *J Appl Physiol* 20(3): 469-72.

Grassberger, P. and I. Procaccia (1983). Estimation of the Kolmogorov entropy from a chaotic signal. *Physical review A* 28(4): 2591-1593.

Hayashi, F. and J. Lipski (1992). The role of inhibitory amino acids in control of respiratory motor output in an arterially perfused rat. *Respir Physiol* 89(1): 47-63.

Hegger, R., H. Kantz and O. E. (1998). Problems in the reconstruction of high-dimensional deterministic dynamics from time series. dans: *Nonlinear Analysis of Physiological Data*. H. Kantz, J. Kurths and G. Mayer-Kress (Eds). Berlin ; New York, Springer: 23-47.

Hegger, R., H. Kantz and T. Schreiber (1999). Practical implementation of nonlinear time series methods: The TISEAN package. *Chaos* 9(2): 413-435.

Heyer, L. and P. Baconnier (2001). General model for patient-ventilator interactions. *Adv Exp Med Biol* 499: 411-6.

Hilaire, G. and R. Pasaro (2003). Genesis and control of the respiratory rhythm in adult mammals. *News Physiol Sci* 18: 23-8.

Hotchkiss, J. R., A. B. Adams, D. J. Dries, J. J. Marini and P. S. Crooke (2001). Dynamic behavior during noninvasive ventilation: chaotic support? *Am J Respir Crit Care Med* 163(2): 374-8.

Hotchkiss, J. R., Jr., A. B. Adams, M. K. Stone, D. J. Dries, J. J. Marini and P. S. Crooke (2002). Oscillations and noise: inherent instability of pressure support ventilation? *Am J Respir Crit Care Med* 165(1): 47-53.

Hughson, R. L., Y. Yamamoto and J. O. Fortrat (1995). Is the pattern of breathing at rest chaotic? A test of the Lyapunov exponent. *Adv Exp Med Biol* 393: 15-9.

Jubran, A., B. J. Grant and M. J. Tobin (1997). Effect of hyperoxic hypercapnia on variational activity of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 156(4 Pt 1): 1129-39.

Jubran, A. and M. J. Tobin (2000). Effect of isocapnic hypoxia on variational activity of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 162(4 Pt 1): 1202-9.

Kantz, H. (1994). A robust method to estimate the maximal Lyapunov exponent of a time series. *Phys. Lett. A* 185: 77-87.

Kelsen, S. G., T. F. Prestel, N. S. Cherniack, E. H. Chester and E. C. Deal, Jr. (1981). Comparison of the respiratory responses to external resistive loading and bronchoconstriction. *J Clin Invest* 67(6): 1761-8.

Kennel, M. B., R. Brown and H. D. Abarbanel (1992). Determining embedding dimension for phase-space reconstruction using a geometrical construction. *Physical Review. A* 45(6): 3403-3411.

Khoo, M. C. (2000). Determinants of ventilatory instability and variability. *Respir Physiol* 122(2-3): 167-82.

Khoo, M. C. and V. Z. Marmarelis (1989). Estimation of peripheral chemoreflex gain from spontaneous sigh responses. *Ann Biomed Eng* 17(6): 557-70.

Lenfant, C. (1967). Time-dependent variations of pulmonary gas exchange in normal man at rest. *J Appl Physiol* 22(4): 675-84.

Linkens, D. A. (1979). Modulation analysis of forced non-linear oscillators for biological modelling. *J Theor Biol* 77(3): 235-51.

Marantz, S., W. Patrick, K. Webster, D. Roberts, L. Oppenheimer and M. Younes (1996). Response of ventilator-dependent patients to different levels of proportional assist. *J Appl Physiol* 80(2): 397-403.

Milic-Emili, J. and W. A. Zin (1986). *Breathing response to imposed mechanical loads*. dans: *Handbook of Physiology*. N. S. Cherniack and J. G. Widdicombe (Eds). Bethesda, American Physiological Society. Section 3, Vol. 2: 751-769.

Modarreszadeh, M. and E. N. Bruce (1994). Ventilatory variability induced by spontaneous variations of PaCO₂ in humans. *J Appl Physiol* 76(6): 2765-75.

Navalesi, P., P. Hernandez, A. Wongs, D. Laporta, P. Goldberg and S. B. Gottfried (1996). Proportional assist ventilation in acute respiratory failure: effects on breathing pattern and inspiratory effort. *Am J Respir Crit Care Med* 154(5): 1330-8.

Otis, A. B., C. B. McKerrow, R. A. Bartlett, J. Mead, M. B. McIlroy, N. J. Selver-Stone and E. P. Radford, Jr. (1956). Mechanical factors in distribution of pulmonary ventilation. *J Appl Physiol* 8(4): 427-43.

Ott, E., C. Grebogi and J. A. Yorke (1990). Controlling chaos. *Physical Review Letters* 64(11): 1196-1199.

Packard, N., J. Crutchfield, J. Farmer and R. Shaw (1980). Geometry from a time series. *Phys. Rev. Lett.* 45: 712-716.

Palus (1998). Chaotic measures and real-world systems:

Does the Lyapunov Exponent Always Measure Chaos? dans: *Nonlinear Analysis of Physiological Data*. H. Kantz, J. Kurths and G. Mayer-Kress (Eds). Berlin ; New York, Springer: 49-66.

Paulus, M. (1999). Non linear dynamics in the EEG analysis: Disappointments and Perspectives. dans: *Nonlinear dynamics and brain functioning*. N. Pradhan, P. E. Rapp and R. Sreenivasan (Eds). Commack, N.Y.

Pena, F., M. A. Parkis, A. K. Tryba and J. M. Ramirez (2004). Differential contribution of pacemaker properties to the generation of respiratory rhythms during normoxia and hypoxia. *Neuron* 43(1): 105-17.

Pena, F. and J. M. Ramirez (2004). Substance P-mediated modulation of pacemaker properties in the mammalian respiratory network. *J Neurosci* 24(34): 7549-56.

Pengelly, L. D., A. M. Alderson and J. Milic-Emili (1971). Mechanics of the diaphragm. *J Appl Physiol* 30(6): 797-805.

Pham Dinh, T., J. Demongeot, P. Baconnier and G. Benchetrit (1983). Simulation of a biological oscillator: the respiratory system. *J Theor Biol* 103(1): 113-32.

Poon, C. S. and M. Barahona (2001). Titration of chaos with added noise. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(13): 7107-12.

Priban, I. P. (1963). An analysis of some short-term patterns of breathing in man at rest. *J Physiol* 166: 425-34.

Richter, D. W. (1996). Neural regulation of respiration: Rythmogenesis and afferent control. dans: *Comprehensive Human Physiology From Cellular Mechanisms to Integration*. R. Greger and U. Windhorst (Eds). Berlin, Springer. 2: 2079-2095.

Rosenstein, M. T., J. J. Collins and C. J. De Luca (1993). A practical method for calculating largest Lyapunov exponents from small data sets. *Physica D* 65: 117-134.

Sammon, M., J. R. Romaniuk and E. N. Bruce (1993a). Bifurcations of the respiratory pattern associated with reduced lung volume in the rat. *J Appl Physiol* 75(2): 887-901.

Sammon, M., J. R. Romaniuk and E. N. Bruce (1993b). Bifurcations of the respiratory pattern produced with phasic vagal stimulation in the rat. *J Appl Physiol* 75(2): 912-26.

Sammon, M., J. R. Romaniuk and E. N. Bruce (1993c). Role of deflation-sensitive feedback in control of end-expiratory volume in rats. *J Appl Physiol* 75(2): 902-11.

Sammon, M. P. and E. N. Bruce (1991). Vagal afferent activity increases dynamical dimension of respiration in rats. *J Appl Physiol* 70(4): 1748-62.

Schmidt, C., M. C. Bellingham and D. W. Richter (1995). Adenosinergic modulation of respiratory neurones and hypoxic responses in the anaesthetized cat. *J Physiol* 483 (Pt 3): 769-81.

Schreiber, T. (1999). Interdisciplinary application of nonlinear time series methods. *Physics Reports* 308(1): 1-64.

Small, M., R. G. Harrison and C. K. Tse (2002). *A surrogate test for pseudo-periodic time series data*. dans: *Experimental Chaos*. S. e. a. Boccaletti (Eds). melville, American Institute of Physics: 190-195.

Small, M., K. Judd, M. Lowe and S. Stick (1999). Is breathing in infants chaotic? Dimension estimates for respiratory patterns during quiet sleep. *J Appl Physiol* 86(1): 359-76.

Smith, J. C., H. H. Ellenberger, K. Ballanyi, D. W. Richter and J. L. Feldman (1991). Pre-Botzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science* 254(5032): 726-9.

Sugihara, G. and R. M. May (1990). Nonlinear forecasting as a way of distinguishing chaos from measurement error in time series. *Nature* 344(6268): 734-41.

Takens, F. (1981). *Detecting strange attractors in turbulence*. dans: *Dynamical Systems and Turbulence*. D. A. Rand and L. S. Young (Eds). Berlin, Springer. 898: 366-381.

Theiler, J., S. Eubank, Longtin A, Galdrikian B and J. D. Farmer (1992). Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data. *Physica D* 58: 77-94.

Tobin, M. J., K. L. Yang, A. Jubran and R. F. Lodato (1995). Interrelationship of breath components in neighboring breaths of normal eupneic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 152(6 Pt 1): 1967-76.

Van den Aardweg, J. G. and J. M. Karemaker (2002). Influence of chemoreflexes on respiratory variability in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 165(8): 1041-7.

Wolf, A., J. B. Swift, L. H. Swinney and J. A. Vastano (1985). Determining lyapunov exponent from a time series. *Physica D* 16: 285-317.

Yamamoto, Y. (1999). *Detection of chaos and fractals from experimental time series*. dans: *Modern Techniques in Neuroscience Research*. U. Windhorst and H. Johansson (Eds). Berlin Heidelberg New York Tokyo, Springer-Verlag: 669-687.

Yeragani, V. K., R. K. Radhakrishna, M. Tancer and T. Uhde (2002). Nonlinear measures of respiration: respiratory irregularity and increased chaos of respiration in patients with panic disorder. *Neuropsychobiology* 46(3): 111-20.

Zechman, F., F. G. Hall and W. E. Hull (1957). Effects of graded resistance to tracheal air flow in man. *J Appl Physiol* 10(3): 356-62.

Axen, K. and S. S. Haas (1979). Range of first-breath ventilatory responses to added mechanical loads in naive men. *J Appl Physiol* 46(4): 743-51.

Axen, K., S. S. Haas, F. Haas, D. Gaudino and A. Haas (1983). Ventilatory adjustments during sustained mechanical loading in conscious humans. *J Appl Physiol* 55(4): 1211-8.

Benchetrit, G. (1976). Ventilatory data in man: a mathematical model of respiratory centre organisation derived from statistical study. dans: *Respiratory centres and afferent system*. B. Duron (Eds). Paris, INSERM: 63-69.

Benchetrit, G. and F. Bertrand (1975). A short-term memory in the respiratory centres: statistical analysis. *Respir Physiol* 23(2): 147-58.

Bogaert, C., F. Beckers, D. Ramaekers and A. E. Aubert (2001). Analysis of heart rate variability with correlation dimension method in a normal population and in heart transplant patients. *Auton Neurosci* 90(1-2): 142-7.

Brack, T., A. Jubran and M. J. Tobin (1998). Effect of resistive loading on variational activity of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 157(6 Pt 1): 1756-63.

Briggs, K. (1990). An improved method for estimating Liapunov exponents of chaotic time series. *Physics Letters A* 151(1-2): 27-32.

Burioka, N., G. Cornelissen, F. Halberg, D. T. Kaplan, H. Suyama, T. Sako and E. Shimizu (2003). Approximate entropy of human respiratory movement during eye-closed waking and different sleep stages. *Chest* 123(1): 80-6.

Calabrese, P. (1998). Recherche d'une méthode de mesure non-invasive des résistances respiratoires. Effets ventilatoires et cardiaques de charges resistives. *Thèse*.

Calabrese, P., T. P. Dinh, A. Eberhard, J. P. Bachy and G. Benchetrit (1998). Effects of resistive loading on the pattern of breathing. *Respir Physiol* 113(2): 167-79.

Campbell, E. J., C. J. Dickinson, O. P. Dinnick and J. B. Howell (1961). The immediate effects of threshold loads on the breathing of men and dogs. *Clin Sci* 21: 309-20.

Casdagli, M. (1991). Chaos and deterministic versus stochastic non-linear modelling. *J. R. Statist. Soc. B* 54: 303-328.

Cherniack, N. S. and M. D. Altose (1981). *Respiratory responses to ventilatory loading*. dans: *Regulation of breathing, Lung Biology in Health and Disease*,. T. F. Hornbein (Eds). New York, Marcel Dekker. vol. 17, Part 2.

Chonan, T., M. D. Altose and N. S. Cherniack (1990). Effects of expiratory resistive loading on the sensation of dyspnea. *J Appl Physiol* 69(1): 91-5.

Christini, D. J., K. M. Stein, S. M. Markowitz, S. Mittal, D. J. Slotwiner, M. A. Scheiner, S. Iwai and B. B. Lerman (2001). Nonlinear-dynamical arrhythmia control in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(10): 5827-32.

Clark, F. J. and C. von Euler (1972). On the regulation of depth and rate of breathing. *J Physiol* 222(2): 267-95.

Coleridge, H. M. and J. C. G. Coleridge (1986). *Reflexes evoked from tracheobronchial tree and lung*. dans: *Handbook of Physiology*. N. S. Cherniack and J. G. Widdicombe (Eds). Bethesda, American Physiological Society. Section 3, Vol. 2: 395-429.

Dang-Vu, H., C. Descarte and M. Wysocki (2000). A mathematical model of respiratory system exhibiting chaos. *international journal of differential equations and applications* 1A(4): 399-408.

Daubenspeck, J. A. (1981). Influence of small mechanical loads of variability of breathing pattern. *J Appl Physiol* 50(2): 299-306.

Daubenspeck, J. A. and E. S. Rhodes (1995). Effect of perception of mechanical loading on human respiratory pattern regulation. *J Appl Physiol* 79(1): 83-93.

Davis, J. N. and D. Stagg (1975). Interrelationships of the volume and time components of individual breaths in resting man. *J Physiol* 245(2): 481-98.

Del Negro, C. A., C. Morgado-Valle and J. L. Feldman (2002). Respiratory rhythm: an emergent network property? *Neuron* 34(5): 821-30.

Ditto, W. L., M. L. Spano, H. T. Savage, S. N. Rauseo, J. Heagy and E. Ott (1990). Experimental observation of a strange nonchaotic attractor. *Physical Review Letters* 65(5): 533-536.

Doedel, E. J., H. B. Keller and J. P. Kernevez (1991a). Numerical Analysis and Control Of Bifurcation Problems, Part I. *Int. J. Bifurcation and Chaos* 1(3): 493-520.

Doedel, E. J., H. B. Keller and J. P. Kernevez (1991b). Numerical Analysis and Control Of Bifurcation Problems, Part II. *Int. J. Bifurcation and Chaos* 1(4): 745-772.

Donaldson, G. C. (1992). The chaotic behaviour of resting human respiration. *Respir Physiol* 88(3): 313-21.

El-Khatib, M., G. Jamaledine, R. Soubra and M. Muallem (2001). Pattern of spontaneous breathing: potential marker for weaning outcome. Spontaneous breathing pattern and weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 27(1): 52-8.

Feldman, J. L., J. C. Smith, H. H. Ellenberger, C. A. Connelly, G. S. Liu, J. J. Greer, A. D. Lindsay and M. R. Otto (1990). Neurogenesis of respiratory rhythm and pattern: emerging concepts. *Am J Physiol* 259(5 Pt 2): R879-86.

Fortrat, J. O., Y. Yamamoto and R. L. Hughson (1997). Respiratory influences on non-linear dynamics of heart rate variability in humans. *Biol Cybern* 77(1): 1-10.

Freedman, S. and E. J. Campbell (1970). The ability of normal subjects to tolerate added inspiratory loads. *Respir Physiol* 10(2): 213-35.

Freedman, S. and S. A. Weinstein (1965). Effects of external elastic and threshold loading on breathing in man. *J Appl Physiol* 20(3): 469-72.

Grassberger, P. and I. Procaccia (1983). Measuring the strangeness of strange attractors. *Physica D* 9: 189-208.

Hayashi, F. and J. Lipski (1992). The role of inhibitory amino acids in control of respiratory motor output in an arterially perfused rat. *Respir Physiol* 89(1): 47-63.

Hegger, R., H. Kantz and O. E. (1998). Problems in the reconstruction of high-dimensional deterministic dynamics from time series. dans: *Nonlinear Analysis of Physiological Data*. H. Kantz, J. Kurths and G. Mayer-Kress (Eds). Berlin ; New York, Springer: 23-47.

Hegger, R., H. Kantz and T. Schreiber (1999). Practical implementation of nonlinear time series methods: The TISEAN package. *Chaos* 9(2): 413-435.

Heyer, L. and P. Baconnier (2001). General model for patient-ventilator interactions. *Adv Exp Med Biol* 499: 411-6.

Hotchkiss, J. R., A. B. Adams, D. J. Dries, J. J. Marini and P. S. Crooke (2001). Dynamic behavior during noninvasive ventilation: chaotic support? *Am J Respir Crit Care Med* 163(2): 374-8.

Hotchkiss, J. R., Jr., A. B. Adams, M. K. Stone, D. J. Dries, J. J. Marini and P. S. Crooke (2002). Oscillations and noise: inherent instability of pressure support ventilation? *Am J Respir Crit Care Med* 165(1): 47-53.

Hughson, R. L., Y. Yamamoto and J. O. Fortrat (1995). Is the pattern of breathing at rest chaotic? A test of the Lyapunov exponent. *Adv Exp Med Biol* 393: 15-9.

Jubran, A., B. J. Grant and M. J. Tobin (1997). Effect of hyperoxic hypercapnia on variational activity of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 156(4 Pt 1): 1129-39.

Jubran, A. and M. J. Tobin (2000). Effect of isocapnic hypoxia on variational activity of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 162(4 Pt 1): 1202-9.

Kantz, H. (1994). A robust method to estimate the maximal Lyapunov exponent of a time series. *Phys. Lett. A* 185: 77-87.

Kelsen, S. G., T. F. Prestel, N. S. Cherniack, E. H. Chester and E. C. Deal, Jr. (1981). Comparison of the respiratory responses to external resistive loading and bronchoconstriction. *J Clin Invest* 67(6): 1761-8.

Kennel, M. B., R. Brown and H. D. Abarbanel (1992). Determining embedding dimension for phase-space reconstruction using a geometrical construction. *Physical Review. A* 45(6): 3403-3411.

Khoo, M. C. (2000). Determinants of ventilatory instability and variability. *Respir Physiol* 122(2-3): 167-82.

Khoo, M. C. and V. Z. Marmarelis (1989). Estimation of peripheral chemoreflex gain from spontaneous sigh responses. *Ann Biomed Eng* 17(6): 557-70.

Lenfant, C. (1967). Time-dependent variations of pulmonary gas exchange in normal man at rest. *J Appl Physiol* 22(4): 675-84.

Linkens, D. A. (1979). Modulation analysis of forced non-linear oscillators for biological modelling. *J Theor Biol* 77(3): 235-51.

Marantz, S., W. Patrick, K. Webster, D. Roberts, L. Oppenheimer and M. Younes (1996). Response of ventilator-dependent patients to different levels of proportional assist. *J Appl Physiol* 80(2): 397-403.

Milic-Emili, J. and W. A. Zin (1986). *Breathing response to imposed mechanical loads*. dans: *Handbook of Physiology*. N. S. Cherniack and J. G. Widdicombe (Eds). Bethesda, American Physiological Society. Section 3, Vol. 2: 751-769.

Modarreszadeh, M. and E. N. Bruce (1994). Ventilatory variability induced by spontaneous variations of PaCO₂ in humans. *J Appl Physiol* 76(6): 2765-75.

Navalesi, P., P. Hernandez, A. Wongsu, D. Laporta, P. Goldberg and S. B. Gottfried (1996). Proportional assist ventilation in acute respiratory failure: effects on breathing pattern and inspiratory effort. *Am J Respir Crit Care Med* 154(5): 1330-8.

Otis, A. B., C. B. McKerrow, R. A. Bartlett, J. Mead, M. B. McIlroy, N. J. Selver-Stone and E. P. Radford, Jr. (1956). Mechanical factors in distribution of pulmonary ventilation. *J Appl Physiol* 8(4): 427-43.

Ott, E., C. Grebogi and J. A. Yorke (1990). Controlling chaos. *Physical Review Letters* 64(11): 1196-1199.

Packard, N., J. Crutchfield, J. Farmer and R. Shaw (1980). Geometry from a time series. *Phys. Rev. Lett.* 45: 712-716.

Palus (1998). Chaotic measures and real-world systems: *Does the Lyapunov Exponent Always Measure Chaos?* dans: *Nonlinear Analysis of Physiological Data*. H. Kantz, J. Kurths and G. Mayer-Kress (Eds). Berlin ; New York, Springer: 49-66.

Paulus, M. (1999). Non linear dynamics in the EEG analysis: Disappointments and Perspectives. dans: *Nonlinear dynamics and brain functioning*. N. Pradhan, P. E. Rapp and R. Sreenivasan (Eds). Commack, N.Y.

Pengelly, L. D., A. M. Alderson and J. Milic-Emili (1971). Mechanics of the diaphragm. *J Appl Physiol* 30(6): 797-805.

Pham Dinh, T., J. Demongeot, P. Baconnier and G. Benchetrit (1983). Simulation of a biological oscillator: the respiratory system. *J Theor Biol* 103(1): 113-32.

- Poon, C. S. and M. Barahona (2001). Titration of chaos with added noise. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(13): 7107-12.
- Priban, I. P. (1963). An analysis of some short-term patterns of breathing in man at rest. *J Physiol* 166: 425-34.
- Richter, D. W. (1996). Neural regulation of respiration: Rythmogenesis and afferent control. dans: *Comprehensive Human Physiology From Cellular Mechanisms to Integration*. R. Greger and U. Windhorst (Eds). Berlin, Springer. 2: 2079-2095.
- Rosenstein, M. T., J. J. Collins and C. J. De Luca (1993). A practical method for calculating largest Lyapunov exponents from small data sets. *Physica D* 65: 117-134.
- Sammon, M., J. R. Romaniuk and E. N. Bruce (1993a). Bifurcations of the respiratory pattern associated with reduced lung volume in the rat. *J Appl Physiol* 75(2): 887-901.
- Sammon, M., J. R. Romaniuk and E. N. Bruce (1993b). Bifurcations of the respiratory pattern produced with phasic vagal stimulation in the rat. *J Appl Physiol* 75(2): 912-26.
- Sammon, M., J. R. Romaniuk and E. N. Bruce (1993c). Role of deflation-sensitive feedback in control of end-expiratory volume in rats. *J Appl Physiol* 75(2): 902-11.
- Sammon, M. P. and E. N. Bruce (1991). Vagal afferent activity increases dynamical dimension of respiration in rats. *J Appl Physiol* 70(4): 1748-62.
- Schmidt, C., M. C. Bellingham and D. W. Richter (1995). Adenosinergic modulation of respiratory neurones and hypoxic responses in the anaesthetized cat. *J Physiol* 483 (Pt 3): 769-81.
- Schreiber, T. (1999). Interdisciplinary application of nonlinear time series methods. *Physics Reports* 308(1): 1-64.
- Small, M., R. G. Harrison and C. K. Tse (2002). *A surrogate test for pseudo-periodic time series data*. dans: *Experimental Chaos*. S. e. a. Boccaletti (Eds). melville, American Institute of Physics: 190-195.
- Small, M., K. Judd, M. Lowe and S. Stick (1999). Is breathing in infants chaotic? Dimension estimates for respiratory patterns during quiet sleep. *J Appl Physiol* 86(1): 359-76.
- Smith, J. C., H. H. Ellenberger, K. Ballanyi, D. W. Richter and J. L. Feldman (1991). Pre-Botzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science* 254(5032): 726-9.
- Sugihara, G. and R. M. May (1990). Nonlinear forecasting as a way of distinguishing chaos from measurement error in time series. *Nature* 344(6268): 734-41.
- Takens, F. (1981). *Detecting strange attractors in turbulence*. dans: *Dynamical Systems and Turbulence*. D. A. Rand and L. S. Young (Eds). Berlin, Springer. 898: 366-381.

Theiler, J., S. Eubank, Longtin A, Galdrikian B and J. D. Farmer (1992). Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data. *Physica D* 58: 77-94.

Tobin, M. J., K. L. Yang, A. Jubran and R. F. Lodato (1995). Interrelationship of breath components in neighboring breaths of normal eupneic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 152(6 Pt 1): 1967-76.

Van den Aardweg, J. G. and J. M. Karemaker (2002). Influence of chemoreflexes on respiratory variability in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 165(8): 1041-7.

Wolf, A., J. B. Swift, L. H. Swinney and J. A. Vastano (1985). Determining lyapunov exponent from a time series. *Physica D* 16: 285-317.

Yamamoto, Y. (1999). *Detection of chaos and fractals from experimental time series*. dans: *Modern Techniques in Neuroscience Research*. U. Windhorst and H. Johansson (Eds). Berlin Heidelberg New York Tokyo, Springer-Verlag: 669-687.

Yeragani, V. K., R. K. Radhakrishna, M. Tancer and T. Uhde (2002). Nonlinear measures of respiration: respiratory irregularity and increased chaos of respiration in patients with panic disorder. *Neuropsychobiology* 46(3): 111-20.

Zechman, F., F. G. Hall and W. E. Hull (1957). Effects of graded resistance to tracheal air flow in man. *J Appl Physiol* 10(3): 356-62.

Annexes

Thibault S, Heyer L, Benchetrit G, Baconnier P. Ventilatory support: a dynamical systems approach. *Acta Biotheor.* 2002. 50(4):269-79.

p. 111

Thibault S, Calabrese P, Benchetrit G, Baconnier P. Effect of resistive loading on breathing variability. Non linear analysis and Modelling approaches. 2004. *Adv Exp Med Biol.* 551:293-298

p. 126

VENTILATORY SUPPORT: A DYNAMICAL SYSTEMS APPROACH.

Sylvain Thibault¹, Laurent Heyer, Gila Benchetrit, Pierre Baconnier
Laboratoire TIMC/IMAG (UMR CNRS 5525),
Faculté de médecine de Grenoble, Université Joseph Fourier
¹ corresponding author
Email : sylvain.thibault@imag.fr

Abstract

Misunderstanding of the dynamical behavior of the ventilatory system especially under assisted ventilation, may explain the problems encountered in ventilatory support monitoring. Proportional assist ventilation (PAV) that theoretically gives a breath by breath assistance presents instability with high levels of assistance. We have constructed a mathematical model of interactions between three objects: the central respiratory pattern generator modelled by a modified Van der Pol oscillator, the mechanical respiratory system which is the passive part of the system and a controlled ventilator that follows its own law. The dynamical study of our model shows the existence of two crucial behaviors, i.e. oscillations and damping, depending on only two parameters, namely the time constant of the mechanical respiratory system and a cumulative interaction index. The same result is observed in simulations of spontaneous breathing as well as of PAV. In this last case, increasing assistance leads first to an increase of the tidal volume (V_T), a further increase in assistance inducing a decrease in V_T , ending in damping of the whole system to an attractive fixed point. We conclude that instabilities observed in PAV may be explained by the different possible dynamical behaviors of the system rather than changes in mechanical characteristics of the respiratory system.

Introduction

Breathing in humans relies on a neural network located in the brainstem and on the mechanical respiratory system, both constituting the ventilatory system (fig. 1). The oscillatory activity of the central respiratory pattern generator (CRPG) induces the rhythmic contractions of the respiratory muscles (mainly diaphragm) which, in turn, periodically inflate the lungs. Sensory inputs can modulate respiratory rhythm and pattern (Bianchi *et al.*, 1995; Jammes, 2000). For example, chemical regulations allow the ventilatory system to adapt breathing to changes in metabolic state. Together with the ventilatory system, these regulatory mechanisms constitute what is usually called the respiratory system.

Although the description of the mechanical respiratory system and of the links between different elements of the whole system are well known, controls involved in the dynamical behavior of the whole system are still misunderstood and even unknown. Such knowledge becomes moreover crucial in the context of assisted ventilation wherein the aims of which are not only homeostasis but also barotraumatism minimizing and respect of patient's respiratory drive (Chopin and Chambrin, 1994). Important advances in the understanding of respiratory pathologies and ventilator management especially in the assisted mode have been made using models of the respiratory system. Pham Dinh *et al.* (1983) and Dang-Vu *et al.* (2000) have used an empirical approach. They have developed mathematical models of non-linear oscillators to build a system of differential equations the properties of which have to fit experimental data. The resulting models allow a good description of the system dynamics but

involve the use of hidden variables (variables have no counterpart in the real world). An object-oriented approach has been recently proposed by Heyer and Baconnier (2001). The proposed model, involving Boolean motors, mimics the patient-ventilator interactions using three objects representing respectively the central respiratory rhythm generator, the respiratory mechanical system and the ventilator. Due to its simplicity and intuitiveness, this approach allows a precise description of various patient-ventilator interaction patterns but does not contain a method to predict their occurrence.

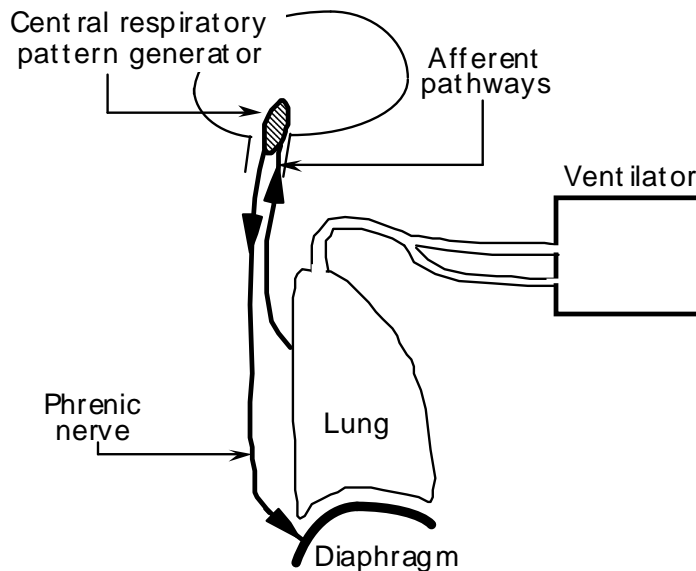


Figure 1. Schematic view of the interaction between the human ventilatory system and a ventilator. The central respiratory drive originating from the central pattern generator is supplied to the diaphragm through the phrenic nerve (efferent pathways). Afferent pathways coming from the lung parenchyma, the respiratory airways and the thoracic muscles bring information on the mechanical state of the system to the centers. The ventilator modifies the state of the mechanical system by providing changing positive pressure at the opening of respiratory airways.

Alternatively, more explicit approaches have been developed. For example, Younes and Riddle (1981) suggest a mathematical formalization of the numerous elements of the ventilatory system. Similarly, Ilya *et al.* (1997) propose a detailed model of CRPG using neural interactions. The main limitation of these approaches is the large number of parameters, which complicates analysis and makes the identification of the key parameters impossible.

We present a continuous mathematical model which contains the advantages of the above approaches: 1) the physiological meaning of variables and parameters using the object-oriented representation described by Heyer and Baconnier (2001); and 2) the ability to study the system dynamics using a set of differential equations similar to Pham Dinh *et al.* (1983). The stability of the mathematical system was investigated first. The behavior of this model was subsequently compared to different experimental situations such as vagotomy and PAV. A vagotomy experiment has been simulated by suppressing CRPG sensitivity to mechanical state. In PAV the ventilator generates pressure in proportion to the patient's effort (Younes, 1992). In our model we have implemented such a situation by adding, to the pressure generated by respiratory muscles, a positive pressure proportional to the resistive and elastic pressures the respiratory muscles have to overcome.

Methods

The object oriented approach.

In this approach, the Patient–Ventilator interaction process is described as a patient’s respiratory pattern generator and a ventilator (active elements) which both act on a passive system (fig. 2). The passive object models the mechanical respiratory system characterized by its volume, flow and pressure.

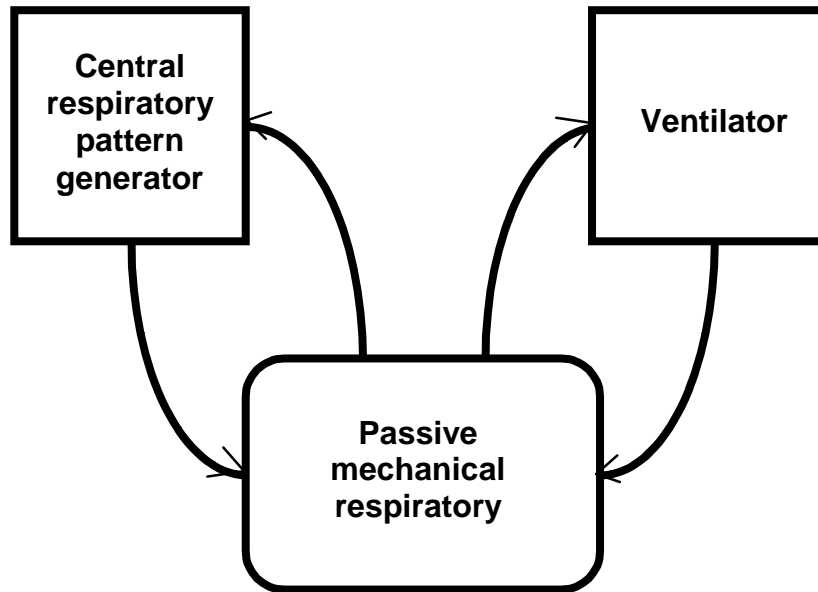


Figure 2: Diagram of interactions between CRPG, the mechanical ventilatory system and a ventilator.

The central respiratory pattern generator(CRPG).

The Van der Pol oscillator has been proposed as basis for modeling the respiratory rhythm generator (Linkens, 1973; Pham Dinh et al., 1983). We have used the modified Van der Pol oscillator developed by Pham Dinh et al. (1983) as a model of the CRPG when submitted to periodic perturbations.

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \dot{x} = h(y) \cdot x - g(y) + P(t) \\ \frac{dy}{dt} = \dot{y} = x \end{cases} \quad (1)$$

$$\text{with } h(y) = \frac{1}{2} \cdot \frac{1-y^2}{1+3y^2} \quad (2)$$

$$\text{and } g(y) = \begin{cases} y \cdot \frac{1+0.08y}{1+1.8y} & y > 0 \\ y \cdot \frac{1-0.2y}{1+0.4y^2} & y < 0 \end{cases} \quad (3)$$

where t is time. When $y < 0$ (respectively $y > 0$) the oscillator is considered in inspiratory (respectively expiratory) phase. The periodic perturbations appear with the forcing term $P(t)$ in equation (1). In our model x is still a hidden variable but y is considered to be the CRPG output.

The passive mechanical respiratory system.

In its simplest form, the human mechanical respiratory system is depicted as a single homogeneously ventilated alveolar compartment of a fixed elastance connected to a rigid airway of a fixed resistance (Otis *et al.*, 1956). The differential equation of such a system satisfies can be written as:

$$P_{dr} = E \cdot z + R \cdot \frac{dz}{dt} \quad (4)$$

where z is the lung volume (l), E the elastance ($\text{cmH}_2\text{O.l}^{-1}$) of the alveola, R the resistance of the tube ($\text{cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$) and P_{dr} the driving pressure (cmH_2O) that needs to be generated to impose lung volume and flow.

The interactions

As is shown in figure 2, the two active elements can affect the state of the passive one. The driving pressure P_{dr} is then given by the sum of the pressure generated by respiratory muscles (P_{mus}) and that generated by the ventilator (P_{vent}):

$$P_{dr} = P_{mus} + P_{vent} \quad (5)$$

Putting equation (5) in (4) we have:

$$\frac{dz}{dt} = \dot{z} = -\frac{E}{R} \cdot z + \frac{P_{mus} + P_{vent}}{R} \quad (6)$$

When the afferent pathways are functional, the respiratory pattern generator activity can be modulated by the lung volume variations. As proposed by Pham Dinh *et al.* (1983), this sensitivity of CRPG to the mechanical state is taken into account by the addition of a forcing term in equation (1). However, instead of using a time-dependent term $P(t)$ (see equation (1)) as in Pham Dinh *et al.* (1983), the effect of the mechanical system state on the CRPG (P) now depends on flow:

$$P(\dot{z}) = A \cdot \dot{z} \quad (7)$$

A is a constant ($\text{cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$). This is still in agreement with the original model (Pham Dinh *et al.*, 1983) where the periodic perturbation was proportional to the flow imposed on the lungs.

The respiratory muscles

The pressure generated by the respiratory muscles is the result of the conversion by the muscles of the respiratory pattern generator output into a pressure; P_{mus} is then a function of y . This function has been taken to be as simple as possible to be:

$$P_{mus}(y) = -B \cdot y \quad (8)$$

where B is a positive constant (cmH₂O) and the minus in the equation (8) is a convention allowing us to have a positive pressure in the inspiration phase (y negative).

The ventilator

During spontaneous ventilation, no ventilator is connected to the patient and then $P_{vent} = 0$. Ventilator acts on the mechanical ventilatory system with a pressure P_{vent} function of time and, in assisted ventilation, of the passive mechanical system state (characterized by z and \dot{z}). In PAV mode the ventilator generates a P_{vent} proportional to the flow (\dot{z}) and instant volume (z) that the patient breathes in.

$$P_{vent} = k_1 \cdot E \cdot z + k_2 \cdot R \cdot \dot{z} \quad (9)$$

where k_1 and k_2 are adjustable gain parameters. Using $k_1 = k_2 = \gamma$ (a classical clinical setting), we have:

$$P_{vent} = \gamma \cdot (E \cdot z + R \cdot \dot{z}) \quad (10)$$

where γ gives the percentage level of assistance.

The resulting dynamical system

Putting together equations (1) to (10) gives the following dynamical systems:
-under PAV:

$$\begin{cases} \dot{x} = h(y) \cdot x - g(y) + A \cdot \dot{z} \\ \dot{y} = x \\ \dot{z} = -\frac{E}{R} \cdot z - \frac{B \cdot y}{R \cdot (1-\gamma)} \end{cases} \quad (11)$$

-during spontaneous ventilation:

the system is a limiting case of equation 11 by setting $\gamma=0$.

A and B (and γ with PAV) quantify the level of the interactions between respiratory pattern generator and the mechanical respiratory system.

Computing method

All simulations have been made with Matlab® 5.2.11. Differential equations have been solved using the fourth order Runge Kutta method. The integration step used is 0.1s and the initial values used are $x_0=1$ (no unit), $y_0=3$ (no unit) and $z_0=0.5$ l. The A and B parameter values have been taken to be as simple as possible, $A=1$ cmH₂O.l⁻¹.s and $B=1$ cmH₂O. Values of other parameters are specified in figures depending on the case.

Results

Qualitative analysis: dynamical study of the breathing system under PAV

Our system has only one fixed point for $\begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \mathbf{X}^* = \{0;0;0\}$. The stability property of a

fixed point is given by the eigenvalue(s) (λ_i) of the jacobian matrix (J) of the system. A stable fixed point must satisfy the condition: $\forall i \operatorname{Re}(\lambda_i) < 0$

The expression of the jacobian matrix of the system (11) using equations (2) and (3) is:

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} h(y) & \frac{\partial h(y)}{\partial y} \cdot x - \frac{\partial g(y)}{\partial y} - \frac{B \cdot A}{R(1-\gamma)} & -\frac{E}{R} \cdot A \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{B}{R(1-\gamma)} & -\frac{E}{R} \end{pmatrix} \quad (12)$$

The characteristic polynomial of the jacobian in the neighborhood of the fixed point is:

$$\lambda^3 + \lambda \left(\beta - \frac{1}{2} \right) + \lambda \left(1 - \frac{1}{2} \cdot \beta - \alpha \right) + \beta = 0 \quad (13)$$

where $\alpha = -\frac{A \cdot B}{R(1-\gamma)}$ (cmH₂O) and $\beta = \frac{E}{R}$ (s⁻¹). This polynomial depends on only two

parameters, α may be considered as a cumulative interaction index while β is simply the time constant of the mechanical respiratory system.

Thus, according to the Routh-Hurwitz criterion, the fixed point $\mathbf{X}^* = \{0;0;0\}$ is stable if and only if

$$\begin{cases} \beta > \frac{1}{2} \\ \alpha < 1 - \beta \left(\frac{1}{\beta - \frac{1}{2}} + \frac{1}{2} \right) \end{cases} \quad (14)$$

These conditions underline the existence of two areas in the (α, β) plane (fig. 3) for values of parameters with physiological meaning ($\alpha < 0$ and $\beta > 0$ and no high magnitude).

For $\alpha > 1 - \beta \left(\frac{1}{\beta - \frac{1}{2}} + \frac{1}{2} \right)$, the fixed point is unstable and simulations show the existence

of a limit cycle.

For parameter values in the stable fixed point area, $\alpha < 1 - \beta \left(\frac{1}{\beta - \frac{1}{2}} + \frac{1}{2} \right)$, all trajectories

tend to the fixed point.

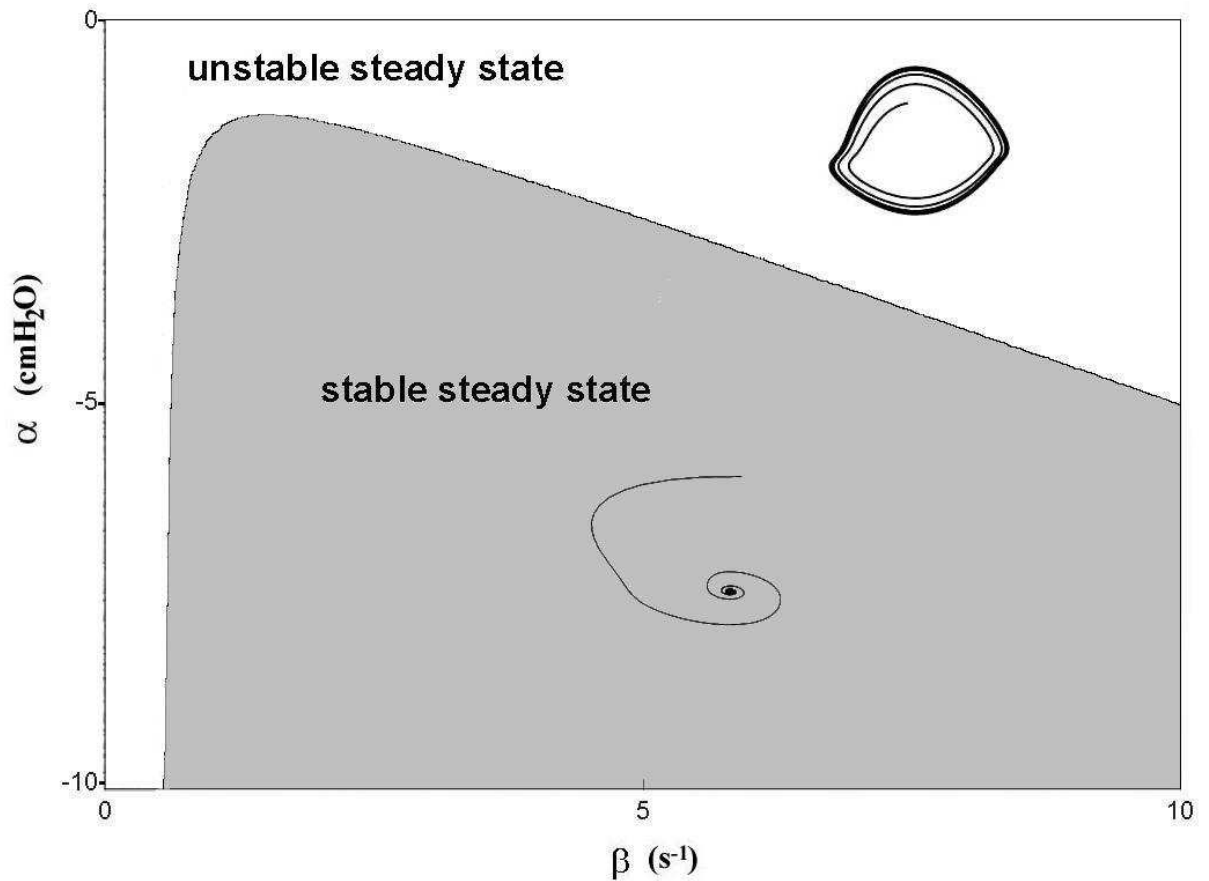


Figure 3: Diagram of stability as a function of parameters α and β . Stability is given around the fixed point $\mathbf{X}^*=\{0 ; 0 ; 0\}$ for $\alpha \in [-10 ; 0]$ and $\beta \in [0 ; 10]$. In the white area the fixed point is unstable and the system showed a limit cycle. In the grey area the fixed point is stable, all trajectories tend to it.

Simulation of a vagotomy

The vagus nerves are the anatomical support of afferent pathways (fig. 1) bringing information on the state of the mechanical respiratory system back to CRPG. Vagotomy interrupts this loop and usually results in a specific change in ventilation: the respiratory rhythm decreases while tidal volume (Volume inspired and expired with each normal breath) increases (Coleridge and Coleridge, 1986). We simulated vagotomy by setting the value of A in equation (11) to zero during a simulation of spontaneous ventilation (no PAV, $\gamma=0$). The simulation results (fig. 4) clearly exhibit a behavior that reproduces the experimental observations: before vagotomy ($A=1 \text{ cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$), the period of the system is 10 s and the tidal volume (V_T) is 0.5 l, after ($A=0 \text{ cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$) the period is around 13 s and the tidal volume is 0.8 l.

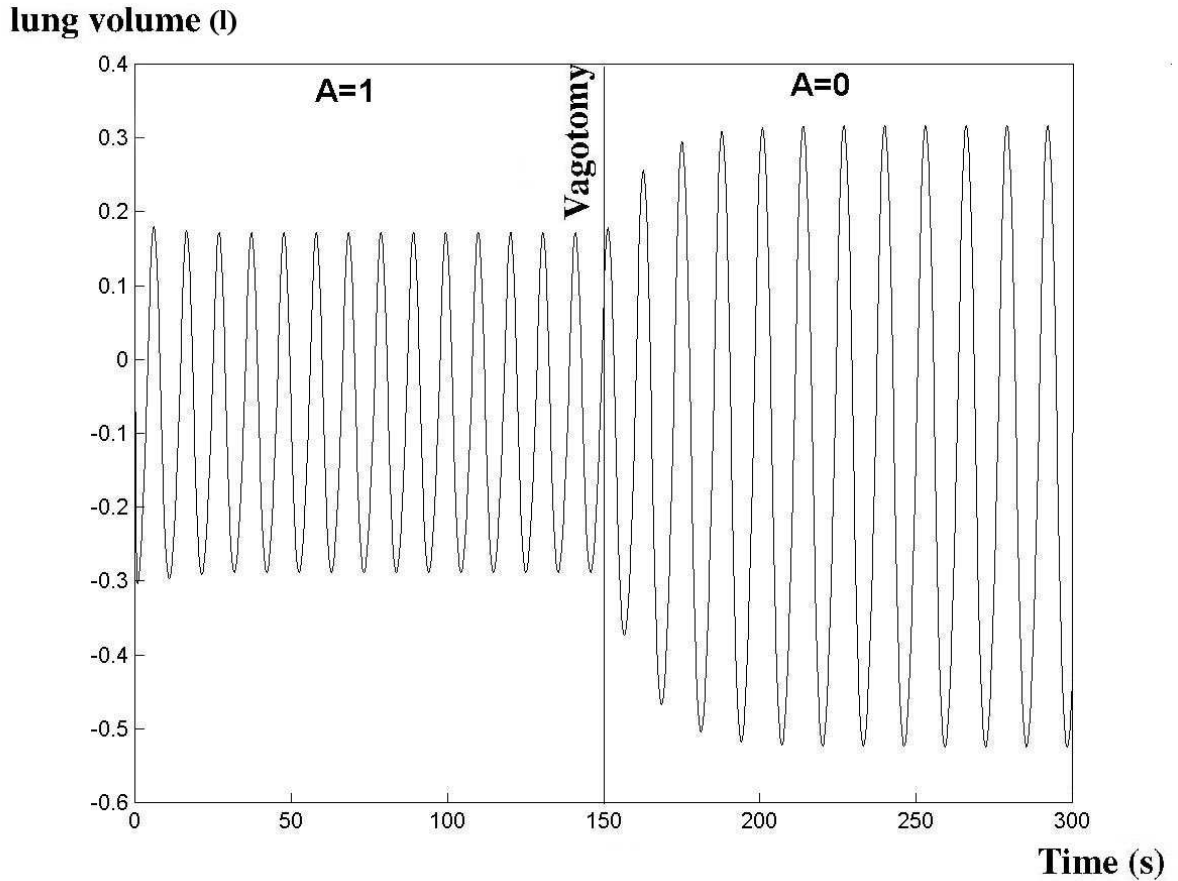


Figure 4: Lung volume variation under vagotomy simulating. Parameters values used are $B=1 \text{ cmH}_2\text{O}$, $E=10 \text{ cmH}_2\text{O.l}^{-1}$, $R=2 \text{ cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$. Vagotomy is simulated at $t=150\text{s}$ by changing A value from $A=1 \text{ cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$ to $A=0 \text{ cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$.

Effect of PAV mode

Any increase in percentage level of assistance (γ) brings the representative point (β, α) down. If this point is above the limit between unstable and stable regions before PAV is applied, PAV may bring this point to the stable region. We have simulated the effect of increasing levels of PAV assistance on two conditions: in a healthy subject and in a patient suffering from pulmonary edema, renal failure and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (patient number 2 in Marantz *et al.*, 1996). Table 1 gathers the corresponding parameters and the resulting β and α threshold values.

Table 1: characteristic parameters for a healthy subject and a patient. E is given in $\text{cmH}_2\text{O.l}^{-1}$, R in $\text{cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$, β in s^{-1} , α threshold in cmH_2O . Only looping parameters involved in α change in healthy subject and patient. α threshold corresponds, for a given β value, to the threshold value of α for which the fixed point is stable or unstable $\left(\alpha = 1 - \beta \left(\frac{1}{\beta - \frac{1}{2}} + \frac{1}{2} \right) \right)$.

parameters	E	R	β	α threshold
healthy subject	10	2	5.00	-2.61
patient	20	9	2.22	-1.40

Simulation of PAV ventilation with different levels of assistance (table 2) on a healthy subject demonstrates a decrease in the magnitude of y from its value (100%) in spontaneous breathing (SB) ($\gamma=0$) to 0 for a 90% level of assistance ($\gamma=0.9$). At the same time V_T increases up to 134% V_T in SB for a 60% level of assistance and decreases to 0 for a 90% level of assistance. Thus, for 90% level of assistance, α is under its threshold (table 1), which leads to the damping of the system (fig. 3).

In the pathological case, increasing PAV simulation (table 2) shows a decrease in the magnitude of y as in a healthy subject. Similarly V_T increases up to a 80% level of assistance and decreases for 90% level of assistance. The essential difference is that α never goes below its threshold value whatever the percentage level of PAV assistance. Hence the damping of the system, due to the presence of a stable fixed point, has not been reached.

Table 2: Quantified effect of PAV. PAV is given in percentage of assistance (γ parameter), α in cmH_2O , the CRPG output (y) in percentage of y in spontaneous breathing (SB), tidal volume (V_T) in percentage of V_T in SB. Parameters used to characterize a healthy subject and patient are given in table 1.

PAV (% of assist)	Healthysubject			patient		
	α	y (% of y in SB)	V_T (% of V_T in SB)	α	y (% of y in SB)	V_T (% of V_T in SB)
0	-0.50	100	100	-0.11	100	100
50	-1.00	61	130	-0.22	77	154
60	-1.25	48	134	-0.28	68	171
70	-1.67	32	128	-0.37	57	192
80	-2.50	9	65	-0.56	40	211
90	-5.00	0	0	-1.11	13	164

Discussion

In this work we have established a mathematical model for the study of the interaction between the CRPG and the mechanical respiratory system. Moreover, the model may be used when the system is under assisted ventilation. In a first step the simulation of vagotomy on ventilatory system exhibits a good qualitative resemblance to experimental data as described by Coleridge and Coleridge (1986). Sectioning of the pneumogastric nerve leads to decreased respiratory frequencies and to increased respiratory magnitudes.

Simultaneously, the dynamical study of the ventilatory system shows two different states, a physiological one and a pathological one according to the value of two parameters: α , the feedback parameters and β , the time constant parameter.

Moreover increase in feedback (the modulus of the value of α) implies an increase in the frequency and a decrease in the magnitude until a threshold for which oscillations damp down (fig. 3), as is found in the case of fall of respiration and period of apnea of Cheyne-Stokes breathing (Cherniack and Longobardo, 1986).

In a second step we have investigated the effect of a new ventilatory assistance mode, PAV. In this case, the stability is obtained under the same conditions than those found for the ventilatory system alone, except the α parameter which includes γ (level of assistance). Thus, increase of assistance unavoidably leads, for high levels, to the damping of respiration. For simplicity of the dynamical study we have considered both inspiratory and expiratory phase as active, as well as PAV efficient during inflow and outflow. However with only active inspiration and efficient PAV during inflow, the model leads to runaway phenomena as described by Marantz *et al.* (1996) in some cases of high levels of assistance.

As long as the stability parameter values remain in the limit cycle area, an increased in level of PAV reduces CRPG work and, accordingly, inspiratory muscle effort as described by Navalesi *et al.* (1996). On the contrary, increase in level of PAV assistance induces lung volume increase until a certain value for which a paradoxical decrease in V_T appears close to the stable fixed point area. This phenomenon has been noted by Marantz *et al.* (1996).

Our model suggests that instabilities occurring during PAV apparently involve intrinsic properties of the patient ventilator interaction process (fig. 2) rather than variation of mechanical respiratory system properties. Thus, changes in elastance and resistance, such as changes in respiratory neural output - muscle pressure - lung state interactions, may be considered as perturbations that lead to different oscillatory or damping behavior of the system.

REFERENCES

Bianchi, A. L., M. Denavit-Saubié and J. Champagnat (1995). Central Control of Breathing in Mammals: Neural Circuitry, Membrane Properties, and Neurotransmitters. *Physiological reviews* 75(1):1-45.

Cherniack, N. S., and G. S. Longobardo (1986). Abnormalities in Respiratory Rhythm. In: N. S. Cherniack and J. G. Widdicombe (ed.), *Handbook of Physiology. The Respiratory System. Control of Breathing*, sect. 3, vol. II, chap. 22, p. 736-737. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Chopin, C. and M. C. Chambrin (1994). Les Boucles d'Asservissement en Assistance Ventilatoire. In: L. Brochard and J. Mancebo (ed.), *Ventilation Artificielle*. Chap. XII, pp 199-214. Paris: Arnette.

Coleridge, H. M., and J. C. G. Coleridge (1986). Reflexes Evoked from Respiratory Tract. In: N. S. Cherniack and J. G. Widdicombe (ed.), *Handbook of Physiology. The Respiratory System. Control of Breathing*, sect. 3, vol. II, chap. 12, p. 410-412. Bethesda, MD: American Physiological Society

Dang-Vu, H., C. Descarte and M. Wysocki (2000). A Mathematical Model of Respiratory System Exhibiting Chaos. *International Journal of Differential Equations and Applications*. 1A, No.4, 399-408.

Heyer, L. and P. Baconnier (2001). General model for patient-ventilator interactions. In: S.-C. Poon and H. Kazemi (ed.), *Frontiers in Modeling and Control of Breathing: Integration at Molecular, Cellular, and Systems Levels*, p 411-416. New York, NY: Plenum/Kluwer Press.

Ilya, R. A., J. F. R. Paton, J. S. Schwaber (1997). Modeling Neural Mechanisms for Genesis of Respiratory Rhythm and Pattern. I. Models of Respiratory Neurons. *Journal of Neurophysiology*. 77: 1994-2006.

Jammes, Y. (2000). Physiologie de la Commande Respiratoire. *Réanimation-Urgences*. 2000. 9 suppl 2: 70-75

Linkens, D. A. (1973). Modulation Analysis of Forced Nonlinear Oscillations for Biological Modelling. *Journal of Theoretical Biology*. 77, 235-251.

Marantz, S., W. Patrick, K. Webster, D. Roberts, L. Oppenheimer, and M. Younes (1996). Response of Ventilator-Dependent Patients to Different Levels of Proportional Assist. *Journal of Applied Physiology*. 80(2): 397-403.

Navalesi, P., P. Hernandez, A. Wongsas, D. Laporta, P. Goldberg, and S. B. Gottfried (1996). Proportional Assist Ventilation in Acute Respiratory Failure: Effects on Breathing

Pattern and Inspiratory Effort. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 154: 1330-1338.

Otis, A. B., C. B. Mc Kerrow, R. A. Bartlett, J. Mead, M. B. McIlroy, N. J. Selverstone and E. P. Radford (1956). Mechanical Factors in Distribution of Pulmonary Ventilation. *Journal of Applied Physiology*. 8: 427-443.

Pham Dinh, T., J. Demongeot, P. Baconnier and G. Benchetrit (1983). Simulation of a Biological Oscillator: the Respiratory System. *Journal of Theoretical Biology*. 103:113-132.

Younes, M. (1992). Proportional Assist Ventilation, a New Approach to Ventilatory Support. *American Review of Respiratory Disease*. 145, 114-120.

Younes, M. and W. Riddle (1981). A Model for the Relation Between Respiratory Neural and Mechanical Outputs. I. Theory. *Journal of Applied Physiology*. 51(4): 963-978.

EFFECTS OF RESISTIVE LOADING ON BREATHING VARIABILITY

Non linear analysis and modelling approaches

S. Thibault, P. Calabrese, G. Benchetrit and P. Baconnier *

1 introduction

The ventilatory system as many biological systems is a complex dynamical one involving many controls and regulations. More over, in a reconstructed phase space respiratory data present a structure similar to a strange attractor (cf. Figure 1). In this way, considering the respiratory system as a deterministic chaotic one seems to be a good hypothesis to understand breathing and its variability. This hypothesis remains controversial. Donaldson (1992) shows that respiratory trajectories of resting human are

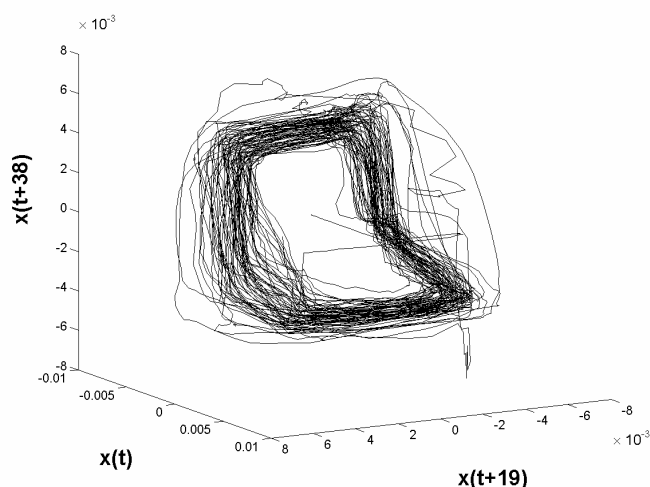


Figure 1. Reconstructed phase space from airflow data (subject #7). Embedding dimension and time lag are respectively 3 and 19 iterations (≈ 0.30 s).

not random but chaotic using the Largest Lyapunov Exponent (LLE). Unfortunately, Hughson *et al.* (1995) said that previous suggestion of Donaldson (1992) that human respiratory pattern was chaotic appears from the outcome of surrogate data analysis in their study to have been premature. Similarly, Fortrat *et al.* (1997), in human resting breathing could not conclude that ventilation derive from a deterministic chaotic system. On the contrary, Sammon *et al* (1991, 1993a, 1993b) show that irregular inspiratory-expiratory phase switching and central respiratory pattern generator (CRPG) output in rats are consistent with

low-dimensional chaos. Small *et al.* (1999) bring evidence that respiratory variability in infants during quiet sleep is deterministic and not random. Starting from the hypothesis that controlling the presence of chaos by changing a parameter of a system brings further evidence of the chaotic nature of the system we tried to modify, experimentally and on simulations, the chaotic dimension of the ventilatory system by changing the resistive load in resting breathing human.

2 Method

2.1 Data Acquisition

We used data of Calabrese *et al.* (1998). Digitalisation frequency was 64 Hz. Airflow signal from 7 volunteers have been recorded with a pneumotachograph mounted on a face mask. Recording was made under 5 conditions: control and 4 different levels of resistance, 3.6; 5.8, 8.8 and 13.1 cmH₂O.L⁻¹.s. Flow resistive loads were added throughout the entire breath.

2.2 Analysis

We used the LLE which gives the average rate of divergence of two nearby trajectories as an index of global variability of the system. First, we have to reconstruct the phase space (cf. Figure 1) for applying the tools for chaos detection. Embedding dimension and a fixed lag are needed and are determined using, respectively, the algorithm of false nearest neighbours and the first minimum of mutual information. The LLE was then computed with the algorithm of Wolf (1985) which can be simply described as follows (cf. Figure 2): an initial length $L(t_0)$ is found by joining the initial point t_0 to its nearest neighbour on a different trajectory. This one must occur later enough in the time series and, not for the first step but for the others, the orientation of joining vector compared to the last one (θ_1 and θ_2) must not be too different. The final length $L'(t_1)$ joins the points at the time t_1 , and the procedure is repeated along the fiducial trajectory, in other words, until we have gone through the entire time series. The LLE is computed such that:

$$\lambda = \frac{1}{t_K - t_0} \sum_{k=1}^K \log_2 \frac{L'(t_k)}{L(t_{k-1})}$$

where λ is LLE (bits.iteration⁻¹) and K is the total number of iterations (see Figure 2 with K=3).

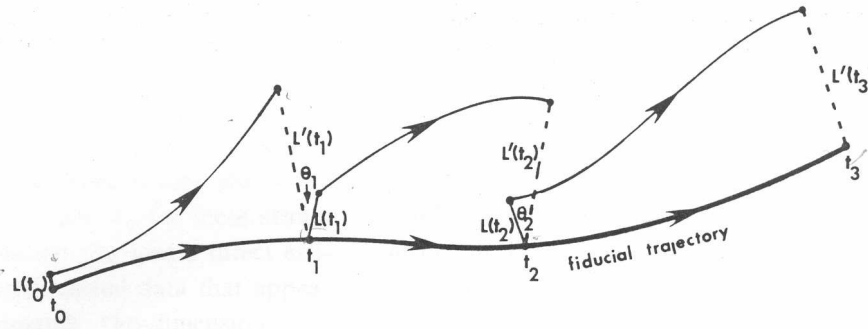


Figure 2. The figure represents the evolution and the replacement procedure used to estimate the LLE from experimental data. From Wolf (1985).

2.3 Modelling

In parallel, we have built a mathematical model of the ventilatory system. It simulates the interactions between 2 objects: an active one, CRPG and a passive one, the mechanical respiratory system. As the CRPG has been shown to be able to exhibit a deterministic chaotic-like behaviour (Del Negro *et al.*, 2002), to model it, we use a Duffing oscillator (Dang-Vu *et al.*, 2000) which can exhibit chaotic behaviour. The passive mechanical ventilatory system is depicted as a single homogeneously ventilated alveolar compartment of a fixed elastance (E) connected to a rigid airway of a fixed resistance (R) (Otis *et al.*, 1956). The pressure generated by the respiratory muscles is the result of the conversion by the muscles of the CRPG output (x) into a pressure; since only inspiration is active we represent that by a conditional function, $f(x)$. When the afferent pathways are functional, the CRPG activity can be modulated by the lung volume (z) variation, we represent that, as simply as possible by the term $A \cdot \dot{z}$. Finally we obtain the following equation set:

$$\begin{cases} \ddot{x} = a \cdot \dot{x} + b \cdot x^3 + \alpha \cdot \sin(\omega \cdot t) + A \cdot \dot{z} \\ \dot{z} = -\frac{E}{R} \cdot z + \frac{1}{R} \cdot f(x) \\ \dot{t} = 1 \end{cases}$$

with

$$f(x) = \begin{cases} B \cdot x & x > 0 \\ 0 & x < 0 \end{cases}$$

t is the time. a , b , α and ω are Duffing oscillator parameters set in a way to present a chaotic behaviour. Only the value of resistance R changes, taken the same values as that of the experimental conditions.

3 Results

3.1 Experimental data

Time lag increases with resistive load. This is in accordance with the decrease of respiratory frequencies as described by Calabrese *et al.* (1998). In fact, mutual information in airflow data is strongly linked to breath cycle duration. Value of embedding dimension is equal to 2 for subjects #3 and #5 and to 3 for the others. Mean values of LLE are 0.16 bits.iteration⁻¹ for control, 0.11, 0.10, 0.08 and 0.10 bits.iteration⁻¹ respectively for the four successive loads (cf. Figure 3). An ANOVA analysis shows a significant decrease of LLE with increase of resistance value ($p < 0.05$), and a post hoc Fischer's PLSD test shows a significant decrease in LLE values as compared with resting breathing at all levels of resistance. In five out of the seven subjects we observed an increase of LLE from the third level to the fourth level (cf. Table 1).

Table 1. Value of LLE (bit.iteration⁻¹) for all subjects and for all levels of resistance. The last row presents means (\pm SD) for all levels of resistance

subjects	resistive loads (cmH ₂ O.L ⁻¹ .s)				
	control	3.6	5.8	8.8	13.1
#1	0.19	0.12	0.14	0.05	0.08
#2	0.10	0.08	0.08	0.06	0.09
#3	0.18	0.12	0.11	0.10	0.07
#4	0.14	0.05	0.08	0.07	0.04
#5	0.21	0.11	0.07	0.03	0.11
#6	0.18	0.18	0.12	0.11	0.16
#7	0.11	0.10	0.11	0.10	0.12
mean (\pm SD)	0.16 (\pm 0.04)	0.11 (\pm 0.04)	0.10 (\pm 0.02)	0.08 (\pm 0.03)	0.10 (\pm 0.03)

3.2 Simulations

Time lag, contrarily to experimental data does not present a significant increase with resistive load. The embedding dimension is equal to two in all cases which is in accordance with those found with experimental data. We observe with simulations the same tendency as for the experimental results namely a decrease in LLE with the increase of resistance until the value of 8.8 cmH₂O.L⁻¹.s. Moreover, simulation amazingly mimics the increase of LLE from the third level to the fourth level observed in five out of the seven subjects (cf. Figure 3). Simulations with extra resistive loads lead to a LLE value equal to -0.02 bit.iteration⁻¹ for 85 cmH₂O.L⁻¹.s indicating that we obtained chaos vanishing and resurgence of limit cycle or fixed point.

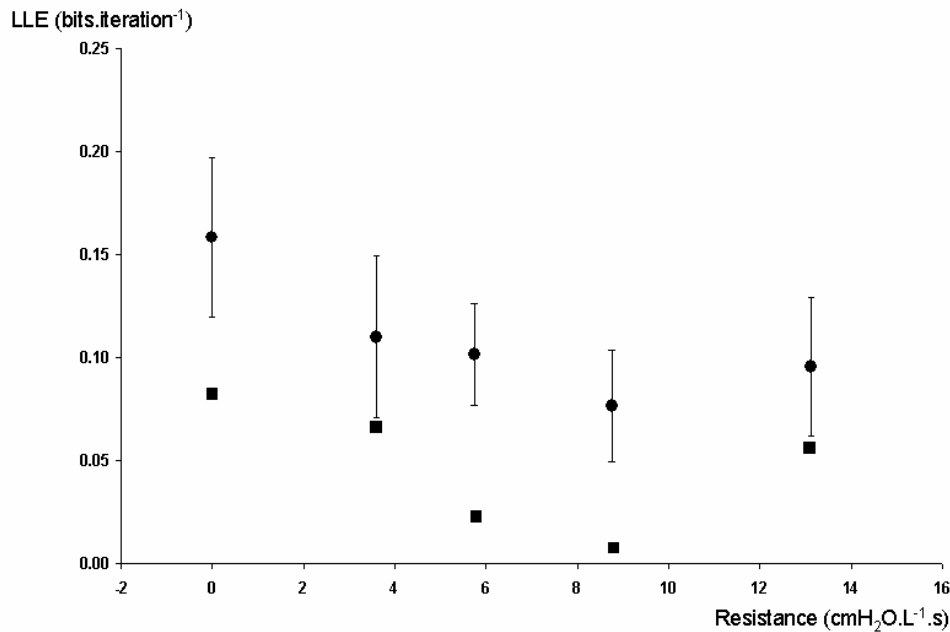


Figure 3. Value of LLE in function of resistive loads. (●) represents mean value (\pm SD) of LLE for experimental data and (■) value of LLE obtained by simulation at the same resistive loads.

4 Discussion

First our global result indicates that adding resistance allows to reduce chaos intensity of breathing. Moreover, the increase of LLE from the third to the fourth level of added resistance obtained in five subjects is not an isolated observation. In an analysis of breathing variability using multilinear regression model, Brack et al. (1998) showed an increase of random uncorrelated fraction of breathing variability with high levels of resistance. This is likely to agree with our result on the effect of the highest level of added resistance as the random uncorrelated fraction of Brack et al. (1998) includes non linearity. In this way our results suggest that the use of LLE seems to be a good way to quantify breath to breath variability. The final increase of LLE questions the use of adding high resistive loads as a way to obtain chaos vanishing and thus as a tool to assess the chaotic nature of breathing. Despite this and the fact that a positive LLE does not systematically means that a system is a deterministic chaotic one (Ruelle, 1990), simulations using our deterministic model present the same qualitative tendencies for LLE values than experimental ones. This supports the hypothesis of chaotic nature of respiratory system. That embedding dimension value stay the same for a subject along the load increase could reveal no other oscillators are involved in CRPG with adding resistive loads. Finally, respiratory variability may become pathological under assisted ventilation leading to instability. This situation may be seen as a stronger chaotic behaviour that should be important to control using a key parameter and/or predict their occurrence using our modified model adding ventilatory support.

5 references

- Brack, T., A. Jubran and J. T. Tobin. 1998. Effect of Resistive Loading on Variational Activity of Breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157: 1756-1763.
- Calabrese, P., T. Pham Dinh, A. Eberhard, J-P. Bachy and G. Benchetrit. 1998. Effects of Resistive Loading on the Pattern of Breathing. *Respiration Physiology.* 113: 167-179.
- Dang-Vu H., C. Delcarte, M. Wysocki. 2000. A mathematical model of respiratory system exhibiting chaos. *Int. J. Diff. Equat. Appl.* 1: 399-408.
- Del Negro, C. A., C. G. Wilson, R. J. Butera, H. Rigatto and J. C. Smith. 2002. Periodicity, Mixed-Mode Oscillations, and Quasiperiodicity in a Rhythm-Generating. *Biophysical Journal.* 82: 206-214.
- Donaldson, G. C. 1992. The chaotic behaviour of resting human respiration. *Respir. Physiol.* 88: 313-321.
- Fortrat J. –O. Y. Yamamoto, R. L. Hughson. 1997. Respiratory influences on non-linear dynamics of heart rate variability in humans. *Biol. Cybern.* 77: 1-10.
- Hughson R. L., Y. Yamamoto, J. –O. Fortrat. 1995. Is the Pattern of Breathing at Rest Chaotic? A Test of the Lyapunov Exponent. *Adv. Exp. Med. Biol.* 393: 15-19.
- Otis, A. B., C. B. Mc Kerrow, R. A. Bartlett, J. Mead, M. B. McIlroy, N. J. Selverstone and E. P. Radford 1956. Mechanical Factors in Distribution of Pulmonary Ventilation. *J. Appl. Physiol.* 8: 427-443.
- Ruelle, D. 1990 Deterministic chaos: the science and the fiction. *Proc. R. Soc. Lond. A.* 427: 241-248.
- Sammon M. P. and E. N. Bruce. 1991. Vagal afferent activity increases dynamical dimension of respiration in rats. *J. Appl. Physiol.* 70(4):1748-1762.
- Sammon M., J. R. Romaniuk, E. N. Bruce. 1993a. Bifurcations of the respiratory pattern associated with reduced lung volume in the rat. *J. Appl. Physiol.* 75(2): 887-901.
- Sammon M., J. R. Romaniuk, E. N. Bruce. 1993b. Bifurcations of the respiratory pattern produced with phasic vagal stimulation in the rat. *J. Appl. Physiol.* 75(2): 912-926.
- Small M., K. Judd, M. Lowe, S. Stick. 1999. Is breathing in infants chaotic? Dimension estimates for respiratory patterns during quiet sleep. *J. Appl. Physiol.* 86(1): 359-376.
- Wolf, A., J. B. Swift, H. L. Swinney and A. Vastano. 1985. Determining Lyapunov Exponents From a Time Series. *Physica* 16D 285-317.

L'ETUDE DES EFFETS DE MODIFICATIONS DES CONDITIONS MECANIQUES VENTILATOIRES PERMET-ELLE DE METTRE EN EVIDENCE DU CHAOS DANS L'ACTIVITE VENTILATOIRE CHEZ L'HOMME ?

Afin d'appréhender l'ensemble système ventilatoire/ventilateur en tant que système dynamique nous avons construit un modèle mathématique d'objets en interaction. Ce modèle présente deux types de dynamiques : oscillations et amortissements. Nous avons ensuite introduit la variabilité ventilatoire dans le modèle avec l'hypothèse d'un système déterministe chaotique et nous avons utilisé les outils de la théorie du chaos. Nous avons recherché l'existence du chaos sur des données (débits instantanés) expérimentales et simulées de ventilation spontanée et avec ajout de résistances. La similitude des résultats du modèle et des données expérimentales nous conforte dans 1) l'utilisation du plus grand exposant de Lyapunov comme index de variabilité, 2) le choix du modèle et donc dans la possibilité que le système ventilatoire soit un système de type déterministe chaotique. Cependant, la démonstration que le système ventilatoire soit un système chaotique n'est pas faite.

Mots clés :

Rythme respiratoire, chaos déterministe, systèmes dynamiques, mécaniques ventilatoire, variabilité ventilatoire.

DOES THE STUDY OF EFFECTS OF MODIFICATION OF VENTILATORY MECHANICAL CONDITIONS SHOW THE PRESENCE OF CHAOS IN VENTILATORY ACTIVITY IN HUMAN?

To apprehend mechanical ventilation/breathing system as dynamical system, we built a mathematical model of interacting objects. This model exhibits two behaviors: oscillation and dumping. We introduced breathing variability in the model by the hypothesis of chaotic determinism and used chaos theory tools. We investigated chaos in breathing in experimental data from spontaneous breathing and various added resistive loads. Similarities between behavior of simulated and experimental data, indicates that using non linear analysis and especially the largest Lyapunov exponent as index of breathing variability, as well as in choosing model is realistic and suggest that breathing system may be deterministically chaotic. However, we have not demonstrated that ventilatory system is chaotic.

Keywords:

Respiratory rhythm, deterministic chaos, dynamical systems, mechanical ventilatory system, breathing variability.