



**HAL**  
open science

# Contribution à la mesure de la rigidité artérielle par technique d'impédance bioélectrique : modélisation, instrumentation et traitement des signaux

Mathieu Collette

## ► To cite this version:

Mathieu Collette. Contribution à la mesure de la rigidité artérielle par technique d'impédance bioélectrique : modélisation, instrumentation et traitement des signaux. Interface homme-machine [cs.HC]. Université d'Angers, 2009. Français. NNT : . tel-00467215

**HAL Id: tel-00467215**

**<https://theses.hal.science/tel-00467215>**

Submitted on 26 Mar 2010

**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.

UNIVERSITÉ D'ANGERS

2006/2009

N° d'ordre : 987

**CONTRIBUTION A LA MESURE DE LA RIGIDITÉ ARTÉRIELLE PAR  
TECHNIQUE D'IMPÉDANCE BIOÉLECTRIQUE : MODÉLISATION,  
INSTRUMENTATION ET TRAITEMENT DES SIGNAUX**

THÈSE DE DOCTORAT

**Spécialité :** Traitement de l'image et du signal

**ÉCOLE DOCTORALE STIM**

**Présentée et soutenue publiquement**

**le :** 30 septembre 2009

**à :** Angers

**par :** Mathieu COLLETTE

**Devant le jury ci-dessous :**

Pr Catherine MARQUE, rapporteur, Université de Technologie de Compiègne

Pr Jean-Louis SAUMET, rapporteur, Université Claude Bernard, Lyon 1

Pr Hugues GARNIER, examinateur, Centre de Recherche en Automatique de Nancy,  
Nancy 1

**Directeur de thèse :** Pr Anne HUMEAU, Groupe ESAIP et Laboratoire d'Ingénierie des  
Systèmes Automatisés, Université d'Angers

**Co-encadrant de thèse :** Pr Georges LEFTHERIOTIS, Laboratoire de Biologie de Neu-  
rovasculaire Intégrée, Université et CHU d'Angers

**Nom et coordonnées du Laboratoire :** Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Au-  
tomatisés (LISA), 62, avenue Notre Dame du Lac - 49000 Angers

ED.503

## RÉSUMÉ

Dans la présente thèse, nous développons la technique d'impédance bioélectrique pour la mesure de la rigidité artérielle.

Notre première étude montre la possibilité d'acquérir le signal d'impédance sur plusieurs sites anatomiques (thorax, bassin, cuisse et mollet). L'analyse temps-échelle des signaux d'impédance sur chacun des sites anatomiques a permis de valider le concept d'invariance temporelle et spatiale du signal d'impédance. L'étude a été réalisée sur 15 sujets sains.

Notre deuxième étude porte sur la mesure de la vitesse d'onde d'impédance (VOI) pour l'étude du segment aortique. Les résultats montrent que, sur une population de 71 patients, la VOI présente une forte corrélation ( $r^2=0,86$  et  $P<0,0001$  selon le test de Spearman) avec la vitesse d'onde de pouls (VOP). Au vu de ces résultats, nous pouvons conclure que la technique d'impédance bioélectrique est à même d'offrir un indice de la rigidité régionale aortique au même titre que la VOP. La méthode est beaucoup plus simple, rapide, facile à mettre en place et indépendante de son opérateur.

Notre dernière étude propose une modélisation mathématique du signal d'impédance. Celui-ci peut être considéré comme une mesure de l'énergie cinétique du flux artériel. Le modèle propose trois nouveaux indices pour la mesure de la rigidité aortique locale : *IRA*, *RP* et *PEPA*, respectivement pour Indice de Rigidité Artérielle, Résistances Périphériques et Propriétés Élastique de la Paroi Artérielle. Nous observons une forte corrélation ( $r^2=0,79$  ;  $P<0,0001$  selon le test de Pearson) entre la VOP et l'indice *IRA* mesuré au niveau de l'aorte sur une population de 50 patients.

**Mots clés :** Artère, artériosclérose, bioélectrique, élasticité, énergie, flux artériel, impédance, impédancemètre, modélisation, traitement du signal, rigidité.

## ABSTRACT

In the present thesis, we develop the bioelectrical impedance (BI) technique for the measurement of the arterial stiffness.

The first part shows the recording of the impedance signal on several anatomical sites such as chest, pelvis, thigh and calf. The time-scale analysis of impedance signals on each anatomical site enables the time and spatial invariance to be validated. The study was performed on 15 healthy subjects.

In the second part, we compare the impedance wave velocity (IWV) to the pulse wave velocity (PWV) for the determination of the aortic stiffness. The results show a high significant correlation between both techniques ( $r^2=0.86$  ;  $P<0.0001$  with the Spearman coefficient) suggesting that the BI technique could give a reliable estimation of large artery stiffness. The major contributions of this technique are supported by its easiness to use and its independence from the subject's morphology and thus for a trained operator.

The last part proposes a modeling of the impedance signal based on a new interpretation of the impedance signals. We establish the relationship between the variations of the impedance signals and the kinetic energy of the blood flow in large arteries. We develop three new indexes *IRA*, *RP* et *PEPA* for the determination of the local arterial stiffness. We observe a high correlation between the IRA index and PWV index ( $r^2=0.79$  ;  $P<0.0001$  with Pearson coefficient) on 50 patients at rest.

**Keywords:** Artery, arteriosclerosis, bioelectrical, elasticity, energy, flux, impedance, impedancemeter, modeling, signal processing, stiffness.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉSUMÉ</b> . . . . .	<b>ii</b>
<b>ABSTRACT</b> . . . . .	<b>iii</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> . . . . .	<b>iv</b>
<b>LISTE DES PUBLICATIONS</b> . . . . .	<b>vii</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> . . . . .	<b>ix</b>
<b>INTRODUCTION</b> . . . . .	<b>1</b>
<b>CHAPITRE 1 : PRÉSENTATION DES TECHNIQUES D'EXPLORA- TIONS DE LA RIGIDITÉ ARTÉRIELLE</b> . . . . .	<b>4</b>
1.1 Introduction à la rigidité artérielle . . . . .	4
1.2 Mesure de la vitesse de l'onde de pouls par tonométrie d'aplana- tion : "gold standard" . . . . .	5
1.2.1 Définition de l'onde de pouls artérielle . . . . .	5
1.2.2 Indice de rigidité artérielle régionale par tonométrie d'apla- nation . . . . .	7
1.3 Analyse de l'onde de pouls périphérique : index d'augmentation (Aix) . . . . .	11
1.4 Analyse de la rigidité artérielle par techniques échographiques . .	13
1.5 Autres techniques de mesure de la rigidité artérielle . . . . .	15
<b>CHAPITRE 2 : PRÉSENTATION DE LA TECHNIQUE D'IMPÉDANCE BIOÉLECTRIQUE</b> . . . . .	<b>17</b>
2.1 Introduction à l'impédance bioélectrique . . . . .	17
2.2 Mesure du débit cardiaque par impédance bioélectrique . . . . .	18

2.3	Mesure de la composition corporelle . . . . .	24
2.4	Tomographie par impédance bioélectrique . . . . .	25
2.5	Mesure de la rigidité artérielle périphérique . . . . .	27
<b>CHAPITRE 3 : PREMIÈRES ANALYSES DES SIGNAUX D'IMPÉ-</b>		
<b>DANCE BIOÉLECTRIQUE . . . . .</b>		<b>28</b>
3.1	Enregistrement du signal d'impédance bioélectrique sur différentes parties anatomiques . . . . .	28
3.2	Concept d'analyse temps-échelle par transformée en ondelettes . .	34
3.3	Analyse temps-échelle et estimation du temps minimum d'acquisition des signaux d'impédance bioélectrique . . . . .	37
3.4	Invariances temporelle et spatiale des signaux d'impédance bioélectrique . . . . .	43
3.5	Analyse fractale des signaux d'impédance bioélectrique . . . . .	46
<b>CHAPITRE 4 : MESURE DE LA RIGIDITÉ ARTÉRIELLE RÉGIO-</b>		
<b>NALE PAR IMPÉDANCE BIOÉLECTRIQUE . .</b>		<b>52</b>
4.1	Introduction à la mesure de la rigidité artérielle par impédance bioélectrique . . . . .	52
4.2	Méthode de mesure de la rigidité régionale par impédance bioélectrique . . . . .	53
4.3	Résultats de l'étude de comparaison entre la vitesse d'onde d'impédance et la vitesse d'onde de pouls . . . . .	57
4.4	Discussion sur l'étude de comparaison entre la vitesse d'onde d'impédance et la vitesse d'onde de pouls . . . . .	60
<b>CHAPITRE 5 : MESURE DE LA RIGIDITÉ ARTÉRIELLE LOCALE</b>		
<b>PAR IMPÉDANCE BIOÉLECTRIQUE . . . . .</b>		<b>66</b>
5.1	Bilan énergétique du système artériel . . . . .	66
5.2	Modélisation des signaux d'impédance bioélectrique . . . . .	69

---

5.2.1	Géométrie du modèle . . . . .	69
5.2.2	Équation générale du signal d'impédance bioélectrique pour les larges artères . . . . .	70
5.2.3	Équation du signal d'impédance bioélectrique pour un flux pulsé dans les larges artères . . . . .	76
5.3	Détermination de la rigidité artérielle locale . . . . .	80
5.3.1	Interprétation du signal d'impédance bioélectrique comme une mesure de l'énergie cinétique du flux sanguin . . . . .	80
5.3.2	Trois nouveaux indices <i>IRA</i> , <i>RP</i> et <i>PEPA</i> pour l'estima- tion de la rigidité <i>locale</i> des artères de conduction . . . . .	81
5.4	Résultats et discussion . . . . .	85
5.4.1	Reconstruction des signaux d'impédance en cuisse . . . . .	85
5.4.2	Modification artificielle de la rigidité artérielle . . . . .	89
5.4.3	Indice <i>IRA</i> versus vitesse de l'onde de pouls . . . . .	91
5.5	Perspectives de l'étude . . . . .	97
5.5.1	Effet de la nitroglycérine sur les indices <i>IRA</i> , <i>RP</i> et <i>PEPA</i> . . . . .	97
5.5.2	Relation entre les propriétés biomécaniques de la paroi artérielle obtenues par IRM et les indices de rigidité <i>locale</i> . . . . .	98
	<b>CONCLUSION</b> . . . . .	<b>100</b>
	<b>ANNEXE</b> . . . . .	<b>104</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> . . . . .	<b>106</b>

## **LISTE DES PUBLICATIONS**

### **Brevet**

**M. Collette**, G. Leftheriotis, A. Humeau. Procédé de mesure d'un indice de la rigidité locale de la paroi d'une artère de conduction et installation correspondante, brevet déposé auprès de l'INPI le 19 décembre 2008.

### **Liste des publications dans des journaux internationaux à comité de lecture**

**M. Collette**, A. Humeau, P. Abraham. Time and spatial invariance of impedance signals in limbs of healthy subjects by time-frequency analysis, *Annals of Biomedical Engineering*, 2008, 36(3) : 444-51.

**M. Collette**, A. Humeau, A. Bouvier, F. Raguin, P. Abraham, G. Lefthériotis. Determination of the large artery stiffness by a bioelectrical impedance technique. *Journal of Hypertension*, 2009, en révision.

**M. Collette**, G. Lefthériotis, A. Humeau. Modelling and interpretation of the bioelectrical impedance signal for the determination of the local arterial stiffness, *Medical Physics*, 2009, 36(10) : 3440-3448.

### **Liste des communications orales et posters avec actes**

**M. Collette**, A. Humeau, G. Leftheriotis. Nouvelle méthode de mesure de la rigidité artérielle aortique par technique bio-impédancemétrique, Nancy, Avril 2009. Paru dans le proceedings au 26ème Congrès Annuel du Groupe de Réflexion sur la Recherche Cardiovasculaire, 2009 ;102(1) : 88.

**M. Collette**, A. Humeau, A. Bouvier, G. Leftheriotis. Mesure de la rigidité des artères de conduction par bio-impédancemétrie, Paris, Décembre 2008. Paru dans le proceedings de la 28ème journée de l'hypertension artérielle, 2008 ; .

**M. Collette**, A. Humeau, P. Titos, F. Bour, P. Abraham. Power-law scaling behaviour of impedance signal time series of healthy subjects at rest, Porto, Février



2008 paru dans le proceedings de la 8th International Symposium on Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering,

**M. Collette**, A. Humeau, A. Bouvier, G. Leftheriotis. Measurement of arterial stiffness with a bioelectrical impedance technique. 12ème congrès de la société française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Clermont-Ferrand, Avril 2008. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 2008 ;22(1) : 28.

**M. Collette**, P. Abraham, A. Humeau. La technique d'impédancemétrie : une nouvelle méthode de diagnostic des maladies cardiovasculaires. 8ème journée des doctorants, prix du meilleur poster délivré par Terre des Sciences, juin 2008.

#### **Liste des communications sans acte**

**M. Collette**, A. Humeau, M. Kervella. Utilisation d'outils de traitement des signaux et de modélisation pour l'aide au diagnostic médical, Séminaires du Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Automatisés (LISA), 20 novembre 2006.

**M. Collette**, A. Humeau. Présentation des travaux de recherche du CERADE, Workshop TIC et Santé à Nantes, Octobre 2007.

**M. Collette**, B. Buard, A. Humeau. Présentation des travaux de recherche du CERADE, Séminaire du Centre de Recherche et d'Etude sur les Applications des Mathématiques (CREAM), Juillet 2008.

#### **Liste des conférences et débats**

Fête de la science à Angers. Lycée Chevrollier, Septembre 2007.

## REMERCIEMENTS

Mes premiers remerciements sont adressés à ma directrice de thèse, Anne Humeau, pour m'avoir guidé, encouragé, accompagné et soutenu tout à long de mon parcours de doctorant. Je lui suis particulièrement reconnaissant de m'avoir enseigné la rigueur et la méthode de travail qui m'ont permis de mener à bien ce type de projet, mais aussi et surtout pour m'avoir fait confiance et s'être toujours rendue disponible. Merci.

Je resterai toujours admiratif et impressionné devant la sagesse et le savoir de Georges Leftheriotis. Je ne pesais pourtant pas bien lourd en arrivant dans son bureau, mais il m'a fait confiance, et je lui en serai toujours reconnaissant. Tous ses précieux conseils m'ont permis à chaque fois de prendre la bonne décision, aussi bien pour la recherche que pour la vie en général. Merci.

Je souhaite remercier chaleureusement Pierre Abraham, docteur et responsable du centre de médecine du sport au CHU d'Angers, qui m'a permis de découvrir cette fabuleuse technique qu'est l'impédancemétrie, pour toutes ses idées, ses bons conseils et sa gentillesse. Car, finalement, sans lui, le projet n'aurait jamais existé. Merci.

J'adresse toute ma gratitude à Catherine Marque, Jean-Louis Saumet et à Hugues Gasnier pour avoir accepté d'examiner mon travail. Leur présence dans ce jury est pour moi un grand honneur.

Je tiens aussi à remercier Jacky Lepicier, directeur du groupe ESAIP, pour m'avoir accueilli au sein de son établissement, pour m'avoir permis d'effectuer mon apprentissage dans les meilleures conditions et d'accepter de valoriser mes travaux de recherche par le dépôt d'un brevet.

J'adresse mes chaleureuses amitiés à toute l'équipe des explorations fonctionnelles vasculaires (Véronique, Cécile, Isabelle, Isabelle, Brigitte, Annie, Annette, Lydie, Alexis, Antoine, Guillaume, Jacques-Olivier, Marc-Antoine, Cédric et tous les autres). Quel plaisir de travailler avec eux et quel plaisir de partager tous ces bons moments.

Je tiens également à remercier toute l'équipe du groupe ESAIP pour leur dynamisme, leurs conseils et leur disponibilité à toute épreuve tout au long de ces trois années. Et plus particulièrement à Marine, Benjamin et Cyrille avec qui nous avons fait plus qu'un bout de chemin ensemble.

Enfin mais surtout je dois remercier tout ceux qui ont eu à supporter mes joies et mes peines, et qui ont su être là quand j'en avais besoin. Merci à mes parents, à ma soeur et à mes grands-parents. Et merci à toi Edwige.

## INTRODUCTION

Quel lien existe-t-il entre les variations de résistance électrique des tissus biologiques et la rigidité artérielle ? D'un côté, les variations de résistance des tissus, enregistrées par impédance bioélectrique, sont principalement dues aux variations du volume de sang à l'intérieur des artères de conduction. De l'autre, la rigidité artérielle représente la perte de la capacité de l'artère à se dilater sous l'action d'une pression, autrement dit la pression artérielle.

La rigidité artérielle est aujourd'hui considérée comme un facteur de risque des maladies cardiovasculaires. L'accès à la mesure de la rigidité de l'arbre artériel représente une approche supplémentaire pour la prévention des pathologies vasculaires. Face à l'importante augmentation des maladies vasculaires au début du vingtième siècle, de nouvelles techniques de mesures, plus ou moins simples et plus ou moins performantes, ont vu le jour. L'objectif est de trouver une méthode à la fois simple et efficace pour permettre l'étude et le diagnostic des maladies cardiovasculaires via la mesure d'un indice de rigidité artérielle.

Au début du vingtième siècle, le scientifique J. Nyboer développait le concept de l'étude des variations de résistance des tissus biologiques pour la mesure du débit sanguin. Plus tard, en 1966, W.G. Kubicek reprit les travaux de J. Nyboer et révolutionne le concept en introduisant la notion de la dérivée des variations d'impédance. Il permit, entre autres, la mesure du volume d'éjection systolique par l'injection d'un courant de faible intensité et de haute fréquence à l'intérieur du thorax. Le débit cardiaque pouvait alors être calculé comme le volume d'éjection multiplié par la fréquence cardiaque. Le principe a ensuite été repris dans plusieurs domaines comme, par exemple, l'estimation de la composition corporelle ou encore pour "imager" la structure interne du corps humain. Aujourd'hui le principe de la technique porte le nom de "*technique d'impédance bioélectrique*". Cependant, en dépit de l'apparente facilité de mise en œuvre de la technique,

celle-ci n'a pas connu le succès que l'on aurait pu espérer. La mesure dudit "signal d'impédance" soulève, en réalité, de nombreux points d'interrogations quant à son interprétation et à la manière de l'appliquer dans le domaine du vivant. De plus, si son interprétation est mise en doute, quel en serait le lien avec la rigidité artérielle ?

Nos toutes premières études de faisabilité de l'acquisition du signal d'impédance au niveau des membres inférieurs nous ont permis de constater un décalage temporel du signal d'impédance au fur et à mesure que l'on s'éloignait de la zone du thorax. Nous savons que, dans le cas de la mesure de la rigidité artérielle par la technique tonométrique, le décalage temporel de l'onde de pouls, entre deux sites de mesures, représente une très bonne estimation de la rigidité artérielle. Ne serait-il pas possible d'observer le même phénomène avec les signaux d'impédance ? D'autant plus que, si cette hypothèse est valide, la technique d'impédance bioélectrique présenterait le grand avantage d'être à la fois précise et d'une grande simplicité d'utilisation par rapport aux techniques actuelles de mesure de rigidité artérielle.

Pour répondre à cette question, nous allons redéfinir, dans les deux premiers chapitres, l'ensemble des termes que nous venons d'évoquer en introduction. Le chapitre suivant permettra de valider et d'étendre le concept de "signal d'impédance" à l'ensemble des artères de conduction, et non plus simplement à la crosse aortique pour la mesure du débit cardiaque, comme il est souvent mentionné dans la littérature. Aussi nous montrerons que l'enregistrement du signal d'impédance au niveau des membres inférieurs est possible et, à l'aide d'une analyse temps-échelle, nous démontrerons que le signal d'impédance périphérique est bien le reflet de la propagation du flux artériel dans les artères de conduction.

A partir de ces nouvelles définitions, nous allons retravailler les différents concepts de rigidité artérielle et de variations d'impédance pour tenter de mieux comprendre l'origine du signal d'impédance et de retracer le lien avec la mesure d'un indice de rigidité artérielle. Ainsi nous verrons, au chapitre 4, que la

technique d'impédance bioélectrique est à même d'offrir un indice de rigidité aortique (mesure régionale). Nous pousserons le raisonnement au chapitre 5 pour une mesure, cette fois, locale de la rigidité de n'importe quelle artère de conduction. La mesure d'un indice local de rigidité artérielle s'appuiera en grande partie sur la modélisation mathématique des signaux d'impédance en cuisse et donnera lieu à trois nouveaux indices caractéristiques du fonctionnement de l'artère. Les résultats physiques seront ensuite transposés à l'ensemble du réseau des artères de conduction. Toutefois, nous informons le lecteur que le dernier chapitre de cette thèse fait l'objet d'une protection industrielle et que, pour cette raison, la démonstration et certaines explications sur l'origine de ces trois indices ne seront pas communiquées dans ce document.

## CHAPITRE 1

### PRÉSENTATION DES TECHNIQUES D'EXPLORATIONS DE LA RIGIDITÉ ARTÉRIELLE

#### 1.1 Introduction à la rigidité artérielle

Les maladies cardiovasculaires demeurent actuellement la première cause de mortalité dans les pays développés. Ceci est notamment lié au fait qu'on y observe une augmentation constante des facteurs de risque cardiovasculaires dans les populations. L'artériosclérose, par exemple, ou le durcissement (sclérose) et l'épaississement de la paroi des artères, reste longtemps asymptomatique au cours des premières décennies de la vie, se révélant plus tard par un symptôme ou un accident aigu parfois fatal. Il est donc nécessaire, afin de réduire les méfaits de ces maladies dégénératives du système vasculaire, et en particulier de l'artériosclérose, d'en améliorer le dépistage afin de prévenir leur apparition, ou tout au moins d'anticiper ou de stopper leur développement par une prise en charge précoce des patients.

Un grand nombre d'études a montré une association forte entre le risque d'un accident cardiovasculaire et les altérations de la structure et/ou des fonctions pariétales vasculaires [1], [2], [3], [4], [5]. La rigidification de l'arbre vasculaire est physiologiquement liée à l'âge et s'accélère avec le développement de la maladie athéromateuse favorisée par des facteurs de risque, au rang desquels figurent le diabète, l'hypertension, la consommation de tabac, l'hypercholestérolémie, l'hérédité et la sédentarité. Une rigidité élevée signifie simplement que l'artère perd sa capacité à se dilater sous l'action de la pression. Elle n'est donc plus en mesure de contrôler le débit pulsé provoqué par les pulsations cardiaques. Ceci est principalement vrai pour l'aorte, l'aorte abdominale et l'artère carotidienne qui sont réputées posséder, chez de jeunes personnes en bonne santé, une composante

élastique importante.

Il apparaît donc important de favoriser le développement de nouvelles techniques permettant de quantifier le degré d'atteinte de la paroi artérielle en mesurant son indice de rigidité. Ce premier chapitre retrace brièvement les différentes techniques actuellement disponibles pour la détermination de la rigidité d'une artère de conduction, et plus particulièrement de l'aorte.

## **1.2 Mesure de la vitesse de l'onde de pouls par tonométrie d'aplanation : "gold standard"**

### **1.2.1 Définition de l'onde de pouls artérielle**

Lors de chaque battement cardiaque, le ventricule gauche propulse dans l'aorte un certain volume de sang de l'ordre de 80 ml. Du point de vue dynamique, l'écoulement du sang dans les artères est considéré comme un écoulement *double*. Aussi, à chacune des contractions cardiaques, il est créé simultanément :

- des ondes propagées
- un écoulement non ondulatoire

Lorsque nous enregistrons une des variables mécaniques de cet écoulement (pression, débit, vitesse), nous inscrivons la somme des deux précédents signaux liés, synchrones, mais obéissant à des lois différentes. Au temps  $t$ , celui de l'ouverture des valves aortiques, le cœur éjecte dans la conduite un volume de sang ayant une certaine masse et une certaine pression variable mais toujours supérieure à 100 mmHg. Au niveau de la crosse aortique, se trouvait, au même instant  $t$ , un autre volume de sang qui avait été introduit par l'éjection précédente et qui possédait une autre vitesse et une certaine pression "résiduelle" de l'ordre de 80 mmHg. Entre ces deux volumes, il se produit un choc, dit *choc aortique*. Il a été enregistré par Noble [6] en 1993 et dure 0,22 seconde.



Nées du choc aortique, ce sont des ondes de pression, ou ondes intra-vasculaires, qui vont se propager le long de la paroi artérielle et induire des ondes de débit. Nous pouvons définir une onde de pression comme une variation sinusoïdale de pression se propageant le long d'une conduite sur une distance  $z$  pendant une unité de temps. L'onde de pression artérielle (ou l'onde de pouls) est donc une onde mécanique susceptible de modifier ses propriétés en fonction des propriétés intrinsèques de la paroi artérielle. La vitesse de propagation  $c_0$  de l'onde en  $\text{m.s}^{-1}$  peut être estimée à partir de l'équation 1.1 de Moens-Korteweg [7] introduite en 1994.

$$c_0 = \frac{1}{\sqrt{\rho\left(\frac{1}{\varepsilon} + \frac{2r}{Eh}\right)}} \quad (1.1)$$

où  $c_0$  dépend du module d'élasticité de Young  $E$  de la paroi artérielle, de l'épaisseur de la paroi artérielle  $h$ , du rayon de l'artère  $r$ , de la densité du sang  $\rho$  ainsi que du module d'élasticité du fluide  $\varepsilon$ . Cependant la variable  $\frac{1}{\varepsilon}$  peut être considérée comme un terme négligeable puisque  $\varepsilon$  est très grand comparé au module de young  $E$ . L'équation se simplifie pour devenir l'équation 1.2.

$$c_0 = \sqrt{\frac{Eh}{2\rho r}} \quad (1.2)$$

Le module d'élasticité de Young reflète le caractère élastique des tissus qui composent la paroi. Ainsi plus la paroi sera souple ( *c'est-à-dire pour  $E=10^8$  en  $\text{Kg.s}^{-1}\text{m}^{-2}$* ) et plus la vitesse de propagation sera faible et inversement. Il existe donc un lien étroit entre la vitesse de propagation de l'onde de pouls et la rigidité de la paroi de l'artère.

D'après les observations précédentes, si l'on parvient à établir la vitesse de propagation de l'onde de pouls entre deux sites anatomiques, il sera alors possible d'estimer un indice de la rigidité artérielle et donc de caractériser l'atteinte du risque vasculaire du segment artériel étudié. La méthode de référence actuelle

repose sur la technique dite de tonométrie d'aplanation.

### 1.2.2 Indice de rigidité artérielle régionale par tonométrie d'aplanation

La technique tonométrique permet l'enregistrement du pouls artériel au moyen d'un ou plusieurs capteurs ultra sensibles aux variations de pression et aux mouvements des tissus environnants l'artère étudiée. Les variations de pression pulsiles dues à la déformation de la paroi artérielle par le sang peuvent être ainsi recueillies à chaque battement cardiaque. Dans le cas de la mesure de la vitesse de l'onde de pouls (VOP), un seul capteur est suffisant pour l'enregistrement du signal de pression [8].

Deux enregistrements successifs sur deux zones anatomiques sont nécessaires afin d'évaluer une vitesse. En pratique, le capteur de pression s'apparente à un stylo que l'on pose directement sur la peau. Celui-ci est relié par fibre optique à une unité centrale, comme visualisé sur la figure 1.1. Aussi, le pouls ne pourra être enregistré qu'au niveau des zones de perception du flux pulsé : artère temporale, artère carotide, artère humérale et radiale, artère fémorale et artère pédieuse pour ne citer que les principales. L'aorte n'est donc pas directement accessible via cette technique [9]. Toutefois il est possible d'obtenir une bonne approximation de la vitesse de conduction au niveau de l'aorte en se positionnant d'une part sur l'artère carotidienne et d'autre part sur l'artère fémorale (au milieu du pli de l'aîne). On évalue ainsi la rigidité du tronçon carotide-fémorale qui est approximativement la rigidité de l'aorte prise dans son ensemble [10].

Il a été observé que la courbe de l'onde de pouls mesurée sur différentes zones anatomiques présente un décalage temporel en prenant l'onde R du signal électrocardiogramme comme base de temps [11] (voir la figure 1.2). Ce décalage temporel reflète directement le temps de transit de l'onde de pouls d'un site anatomique à l'autre et dépend des propriétés élastiques de la paroi artérielle, comme établi précédemment par l'équation 1.2. La vitesse de l'onde de pouls (VOP) aortique peut donc être évaluée comme le rapport de la distance  $d$ , séparant le site de me-



Figure 1.1 – Tonomètre pour la mesure de la vitesse de l'onde de pouls (repris de at-cor.com).

sure de la carotide et de la fémorale, et le temps de transit  $\Delta t$  de l'onde entre les deux sites de mesures selon la relation 1.3 [12].

$$VOP = \frac{d}{\Delta t} \quad (1.3)$$

Plus la valeur de la VOP est grande et plus la paroi aortique est considérée comme rigide. Les dernières recommandations de 2006 de la société européenne d'hypertension (ESH) ont suggéré qu'une valeur de la VOP supérieure à  $12 \text{ m.s}^{-1}$  était considérée comme relevant d'un cas pathologique [14].

La tonométrie d'aplanation est actuellement considérée comme la méthode de référence pour l'évaluation de la rigidité régionale aortique. A noter que le terme *régionale* est ici un paramètre important à prendre en compte, en comparaison à une mesure *locale*, puisqu'il définit la précision spatiale de la technique. Il serait tout à fait envisageable d'établir une rigidité de l'arbre artériel entre le poignet et la cheville mais le résultat ne serait qu'une moyenne très grossière de l'état de

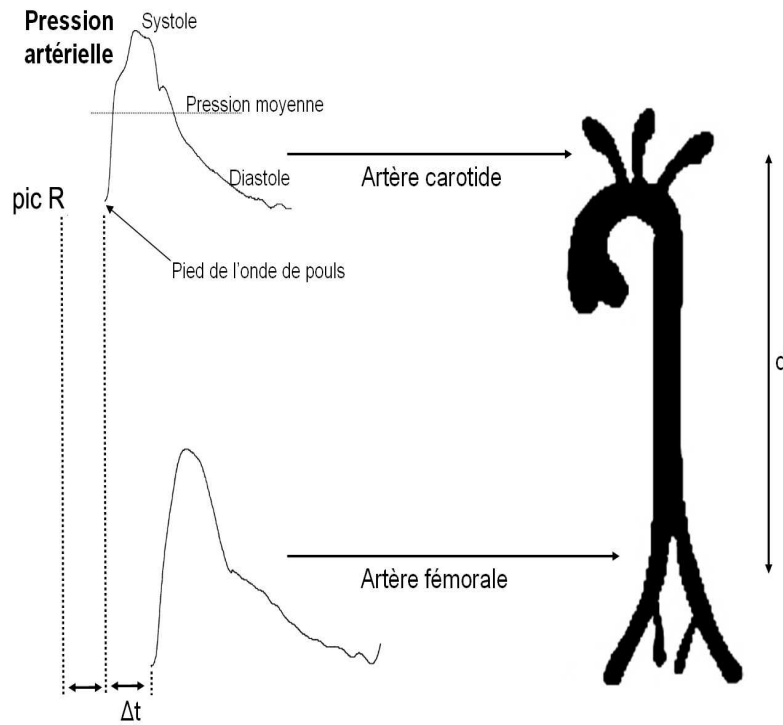


Figure 1.2 – Mesure de la vitesse de l'onde de pouls carotide fémorale par tonométrie d'aplanation [13].

chaque segment artériel pris séparément. Elle ne serait pas représentative de la rigidité de l'aorte.

Afin de faire une évaluation précise du temps de transit entre deux ondes de pouls, plusieurs méthodes de calculs ont été envisagées. En se basant par rapport à l'onde R du signal ECG, une méthode propose de mesurer le décalage temporel entre les deux pieds de l'onde de pouls (figure 1.2). A cet effet, plusieurs algorithmes de calculs ont été développés dans le but de détecter automatiquement le pied de chaque onde de pouls. L'algorithme retenu principalement est la détection du pied de l'onde par l'intersection des tangentes aux courbes [13].

La technique tonométrique pour la mesure de la vitesse de l'onde de pouls a séduit un grand nombre de chercheurs et de plus en plus de praticiens de par son caractère non invasif et sa simplicité d'utilisation. Elle a été définie comme la méthode de référence pour la mesure de la rigidité régionale de l'aorte. Une multitude d'études prospectives et rétrospectives ont montré un intérêt grandissant à l'utilisation de la rigidité comme nouveau facteur prédictif pour la mortalité toute cause confondue [15] (la mortalité cardiovasculaire, cardiopathie ischémique et accidents vasculaires cérébraux).

Pourtant cette technique souffre de plusieurs inconvénients qui freinent son implantation en milieu hospitalier dans le cadre d'examen en routine clinique. Bien que d'une simplicité apparente, la nécessité d'une bonne expérience de l'opérateur couplée à la qualité du capteur de pression est parfois indispensable afin d'obtenir une mesure fiable et précise de la vitesse de l'onde de pouls. De plus la technique est très souvent inefficace chez les personnes présentant un indice de masse corporelle (IMC) élevé : l'accès au pouls est impossible du fait du panel adipeux. Enfin, la mesure de la distance entre les deux sites anatomiques est encore sujette à controverse. Le choix des sites de mesures pour la distance carotido-femorale n'est pas encore bien défini et la méthode anglosaxonne (différence entre la distance fourchette sternale-femorale et carotide-fourchette sternale) a tendance à être prise par défaut afin d'éliminer le segment artériel croise aortique-carotide

dans la mesure de la rigidité aortique. Cependant, le temps de transit de l'onde de pouls reste identique. Une simple correction de la distance suffit-elle à ne prendre en compte que le segment aortique, surtout lorsque cette distance est sujette à la morphologie du patient ?

### 1.3 Analyse de l'onde de pouls périphérique : index d'augmentation (Aix)

L'onde de pouls est un phénomène se propageant de proche en proche. Le stockage provisoire du volume de sang provoque une dilatation de l'artère lors de son passage. Ainsi, l'élasticité de la paroi artérielle et les résistances périphériques sont mises à profit pour transformer l'éjection ventriculaire systolique discontinue en un écoulement continu (effet Windkessel [16]).

Dans un système d'écoulement laminaire, le débit  $Q$  en ml obéit à la loi de Poisseuille et le calcul des résistances périphériques se déduit de cette loi suivant l'équation 1.4 avec  $\Delta P$  la pression pulsée en Pa et  $RP$  la composante des résistances périphériques en  $\Omega$ .

$$RP = \frac{\Delta P}{Q} \quad (1.4)$$

A l'approche d'une singularité, c'est-à-dire d'une bifurcation artérielle, un phénomène de réflexion apparaît. Il y a naissance d'une onde réfléchie du fait d'une différence de résistances entre deux segments artériels. Cette onde réfléchie va se superposer à l'onde incidente ce qui provoque alors une augmentation de la pression systolique. Cette augmentation artificielle de la pression systolique implique donc un travail supplémentaire du cœur (voir figure 1.3).

Plus la paroi de l'artère est rigide et plus la vitesse de l'onde de réflexion est grande, ce qui implique une onde de réflexion de plus en plus précoce dans la phase systolique et donc un travail cardiaque encore plus important. Ce phénomène peut être facilement analysé en mesurant l'index d'augmentation, noté *Aix*, comme le rapport de l'amplitude de l'onde de réflexion, déterminée entre le

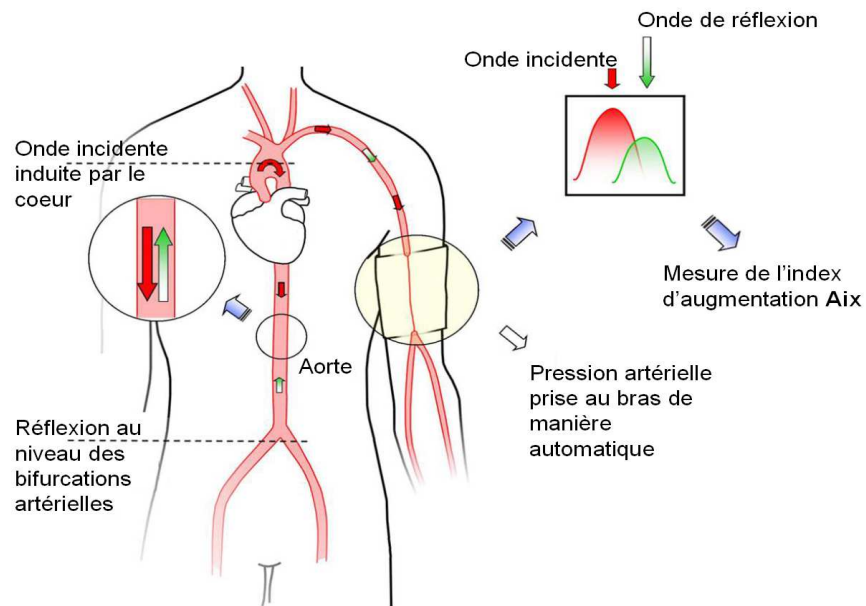


Figure 1.3 – Phénomène d'onde de réflexion au niveau de l'arbre artériel et mesure de l'index d'augmentation (Aix) [17]. La pression artérielle est constituée à la fois d'une onde incidente, partant du cœur vers la périphérie, et d'une onde réfléchie par les zones de bifurcations artérielles.

premier épaulement de la courbe de pression et le pic de pression systolique, et l'amplitude de la pression pulsée [12][17]. Plus l'index d'augmentation *Aix* est élevé, plus grande est la rigidité artérielle.

La méthode requiert une détermination très précise du premier épaulement de la première partie de la courbe de pression. En général, les méthodes de calculs utilisent la dérivée quatrième du signal de pression pour la détection des différents pics. Cependant des études de comparaison avec la VOP ont montré une faible corrélation avec l'*Aix* [18]. Les valeurs d'*Aix* sont le plus souvent attribuées à une rigidité des petites artères périphériques : le site de mesure le plus couramment utilisé étant l'artère digitale, c'est-à-dire l'artère située au niveau de l'index. [19].

#### **1.4 Analyse de la rigidité artérielle par techniques échographiques**

L'échographie est une technique d'imagerie employant des ultrasons. L'élément de base de l'échographie est une céramique piézoélectrique (PZT), située dans la sonde, qui, soumise à des impulsions électriques, vibre en générant des ultrasons. Les échos sont captés par cette même céramique qui joue alors le rôle de récepteur : on parle alors de transducteur ultrasonore. Un échographe est muni d'une sonde échographique, nommée barrette échographique, pourvue de 64, 96 voire 128 transducteurs ultrasonores en ligne [20]. Les ultrasons sont envoyés dans un périmètre délimité (souvent trapézoïdal), et les échos enregistrés sont des signatures des obstacles qu'ils ont rencontrés. La fréquence des ultrasons peut être modulée : augmenter la fréquence permet d'avoir un signal plus précis (et donc une image plus fine) mais l'ultrason est alors rapidement amorti par l'organisme et ne permet plus d'examiner les structures profondes. En pratique l'échographe a, à sa disposition, plusieurs sondes avec des fréquences différentes (de 1,5 à 18 MHz) [21].

L'échographie permet une analyse locale détaillée de la carotide et des artères périphériques mais difficilement de l'aorte [22]. Plusieurs indices peuvent être



calculés permettant de caractériser les propriétés élastiques de la paroi vasculaire mais le plus intéressant reste la mesure de la compliance, notée  $C$  [23]. L'évaluation de la compliance artérielle correspond au rapport de la variation de volume de l'artère sur la variation de pression à l'intérieur de l'artère, comme mentionné à l'équation 1.5.

$$C = \frac{dV}{dP} \quad (1.5)$$

Plus la paroi est rigide, plus la compliance de l'artère diminue. La mesure du diamètre, pour le calcul du volume, peut être obtenue en mode Echotracking de la paroi, c'est-à-dire par suivi automatique du déplacement de la paroi artérielle [24].

D'autres paramètres peuvent également être mesurés comme le module élastique en contrainte de pression  $Ep$  ou le coefficient  $\beta$  de distensibilité. Tous ces facteurs peuvent être directement rattachés aux propriétés intrinsèques de la paroi artérielle et fournir un bilan précis et local de la carotide et des artères périphériques.

Cependant, bien que les techniques échographiques offrent des informations morphologiques utiles (visualisation de l'artère et de ses parois), elles ne peuvent pas être proposées dans le dépistage systématique et le diagnostic des maladies cardiovasculaires du fait de leur coût et de la durée de chaque examen. De plus, elles requièrent un haut niveau d'expertise de l'opérateur, ce qui nous éloigne considérablement d'une évaluation en routine clinique. Le tableau 1.I récapitule la liste des techniques standards actuellement disponibles pour l'évaluation de la rigidité artérielle.

Le tableau 1.I indique clairement deux tendances. La première est que la mesure de la VOP par tonométrie est actuellement considérée comme le "gold standard" car il n'y a tout simplement pas de méthode plus pratique et plus précise pour évaluer la rigidité aortique. La seconde tendance rejoint la première au sens où c'est justement toute la difficulté de trouver de nouvelles techniques toujours plus efficaces et faciles à utiliser pour évaluer cette rigidité. Il est important de no-

Paramètres	Valeur prédictive du risque cardiovasculaire	Degré d'expertise de la technique
VOP carotide-fémorale	+++	+
Analyse de l'onde de pouls (Aix)	++	+
Mesure de la compliance par échographie	+	+++

Tableau 1.1 – Liste standard des techniques pour la mesure de la rigidité artérielle [25]

ter à ce stade qu'aucune de ces techniques, exceptées peut être les techniques échographiques, ne permettent de quantifier réellement la rigidité de la paroi. Nous n'avons à notre disposition que des substitues de rigidité. La mesure de la VOP par tonométrie n'est sans doute qu'une approximation de la véritable valeur de la rigidité aortique. Cependant, elle sera considérée comme la méthode de référence tout au long de nos différentes études.

### 1.5 Autres techniques de mesure de la rigidité artérielle

On pourra noter d'autres techniques qui permettent une approche de la rigidité artérielle mais qui ne sont pas reconnues comme des méthodes fiables ou efficaces. On trouvera par exemple la mesure de la vitesse de propagation de l'onde de vitesse acquise par vélocimétrie Doppler ultrasonore. Le principe s'apparente à la VOP, c'est-à-dire que deux points de mesures sont nécessaires afin d'étudier le temps de transit entre chaque site de mesures. Généralement, les sites choisis pour cette technique sont l'artère radiale au niveau du poignet et l'artère carotidienne [26]. C'est donc ici une estimation de la rigidité régionale des artères périphériques qui est établie et non aortique.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut également estimer la rigidité de l'aorte par mesure de la vitesse locale de l'onde de flux. Cette technique

utilise les propriétés de résonance des protons d'hydrogène de l'organisme placé dans un champ magnétique puissant et homogène et soumis à des impulsions de radio fréquence [27]. L'IRM permet l'acquisition d'images morphologiques dans n'importe quel plan de l'espace : le ou les plans d'acquisition sont pré-établis sur des séquences de repérage. Ces images morphologiques permettent des mesures de distances, comme des longueurs et diamètres de structures vasculaires. En imagerie vasculaire, les séquences de vélocimétrie par contraste de phase, synchronisées à l'électrocardiogramme, donnent accès à des informations sur le profil de vitesse de l'écoulement sanguin. Des mesures peuvent être réalisées en différents points de l'aorte (thoracique ascendante, descendante et abdominale). Le décalage de temps entre le pic de vitesse du flux systolique par rapport à la distance entre deux sites de mesures permet de calculer la vitesse de propagation de l'onde de flux, indice de rigidité [28]. Cependant la faible résolution temporelle, de l'ordre de 10 ms impliquant une erreur d'environ 2 m/s, ne permet pas à cette technique d'offrir une valeur précise de la rigidité locale aortique. De plus, le coût élevé de l'examen, la durée de l'examen et le besoin d'un opérateur très expérimenté pour ce type d'appareillage freine une nouvelle fois l'application de cette technique en routine clinique.

## CHAPITRE 2

### PRÉSENTATION DE LA TECHNIQUE D'IMPÉDANCE BIOÉLECTRIQUE

#### 2.1 Introduction à l'impédance bioélectrique

Le principe de la technique d'impédance bioélectrique (*ou impédancemétrie*) est de mesurer la variation de résistance électrique des tissus biologiques par l'envoi d'un courant sinusoïdal de faible intensité et de haute fréquence [29]. Les techniques d'investigation autour de l'impédance bioélectrique sont nées au début du 20<sup>ème</sup> siècle et présentent de nombreux avantages dont le principal est l'apparente facilité de mise en oeuvre du dispositif [30][31].

Afin d'acquérir le signal d'impédance bioélectrique, un jeu d'électrodes est nécessaire et disposé judicieusement sur la zone anatomique à étudier. Puisque les tissus sont principalement hétérogènes et évoluent dans le temps, les modifications des propriétés électriques des tissus vont directement modifier l'impédance entre les électrodes. Plus le milieu sera conducteur, plus la valeur de l'impédance sera faible [29].

Les tissus biologiques sont constitués de cellules possédant une membrane séparant le milieu intracellulaire du milieu extracellulaire et jouent donc le rôle d'isolant. Cette membrane peut être assimilable à un condensateur où les ions vont pouvoir s'accumuler de part et d'autre de celle-ci. Sous l'effet d'un courant sinusoïdal de pulsation  $\omega$ , les charges vont osciller de chaque côté de la membrane provoquant ainsi une résistance au courant variable. C'est à haute fréquence (*de l'ordre de quelques kHz*) que le phénomène devient intéressant puisque le courant va pouvoir pénétrer à l'intérieur du milieu intracellulaire et la membrane ne sera plus considérée comme un isolant parfait. La capacité de la membrane cellulaire va diminuer et la conductivité du milieu va donc augmenter en fonction de la

pulsation  $\omega$ . Par exemple, la graisse et les os possèdent une forte résistance électrique alors que le sang est un très mauvais isolant. Selon le modèle de Frick [32], la cellule peut s'apparenter à un circuit électrique comportant un condensateur  $C$ , pour la membrane cellulaire, en série avec une résistance  $r$ , le tout en parallèle d'une résistance  $R$  représentant la résistance intrinsèque de la cellule au flux de courant (Figure 2.1).

Cependant, et ainsi que l'a mentionné J.R. Péré [33] de l'université Polytechnique de Barcelone, la technique d'impédance bioélectrique pour la mesure du débit cardiaque n'a pas percé comme on aurait pu l'espérer. Bien que la mise en oeuvre de la technique paraisse relativement simple, l'acquisition et l'interprétation des signaux d'impédance pose encore de nombreux problèmes quant à son application dans le domaine médical.

## 2.2 Mesure du débit cardiaque par impédance bioélectrique

Le principe de base de la mesure du débit cardiaque par impédance bioélectrique repose sur les propriétés électriques du sang. Selon cette approche ce n'est plus la valeur d'impédance brute qui est recherchée mais les variations entre deux états de conductivité du milieu, c'est-à-dire les variations d'impédance [29]. Le sang est considéré comme l'élément le plus conducteur parmi l'ensemble des tissus biologiques. Il présente la particularité d'un mélange en proportions variables de deux phases : le plasma et la phase globulaire. Le plasma sanguin est considéré comme un excellent électrolyte de sorte que la conductivité du sang repose en grande partie sur les propriétés électriques du plasma sanguin : le milieu est électriquement neutre et les électrons sont libres de circuler d'un atome à l'autre [34].

La mesure de l'impédance bioélectrique s'apparente donc ici à la mesure de la conductivité ionique d'un électrolyte (*le plasma sanguin*) laquelle s'effectue en alternatif sur une gamme de fréquence étendue (*de l'ordre de 50 à 100 kHz*). En pratique, les premières mesures ont été réalisées par injection d'un courant d'in-

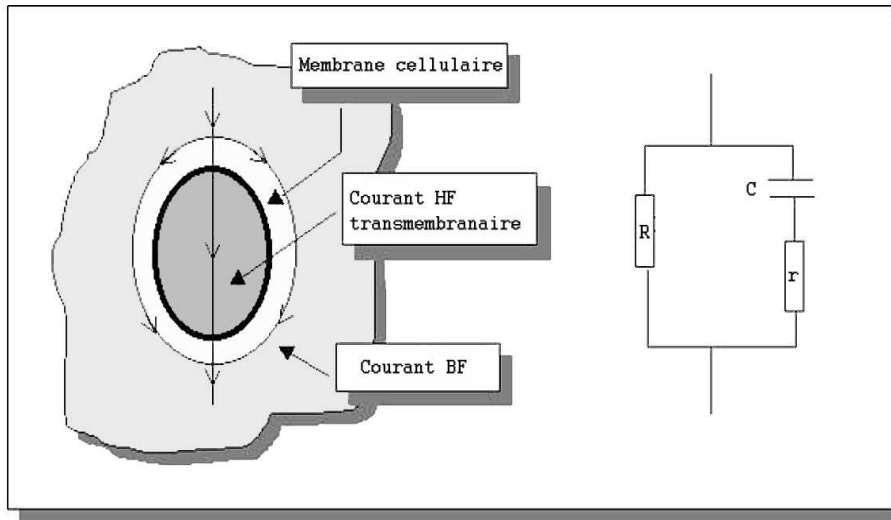


Figure 2.1 – Schéma électrique d'une cellule : modèle de Frick.

tensité de 1,9 mA et de fréquence donnée (75 kHz) dans le tissu à travers deux électrodes placées sur la zone anatomique à étudier [35]. La tension est maintenue constante entre les deux électrodes de sorte que les variations d'impédance mesurées soient principalement dues aux variations d'intensité à l'intérieur du segment sélectionné. Les variations d'impédance sont ensuite déduites directement de la loi d'Ohm [36]. Cependant, cette méthode présente l'inconvénient de prendre en compte l'impédance de l'interface entre les électrodes et la peau ainsi que l'impédance du dispositif de mesure. Afin de remédier à ce problème, les impédancemètres actuels utilisent préférentiellement la méthode dite '*à quatre électrodes*' ou encore '*méthode à quatre fils*' [37][38] (voir figure 2.2).

Les deux électrodes sont respectivement remplacées par deux paires d'électrodes (Figure 2.3). La première (*électrodes 1 et 4*) injecte un courant sinusoïdal tout en maintenant le potentiel, aux bornes de ces électrodes, constant et la seconde (*électrodes 2 et 3*) récupère le courant modulé par les tissus biologiques. Sur la figure 2.2, le schéma à 4 fils représente deux circuits en dérivation dont le

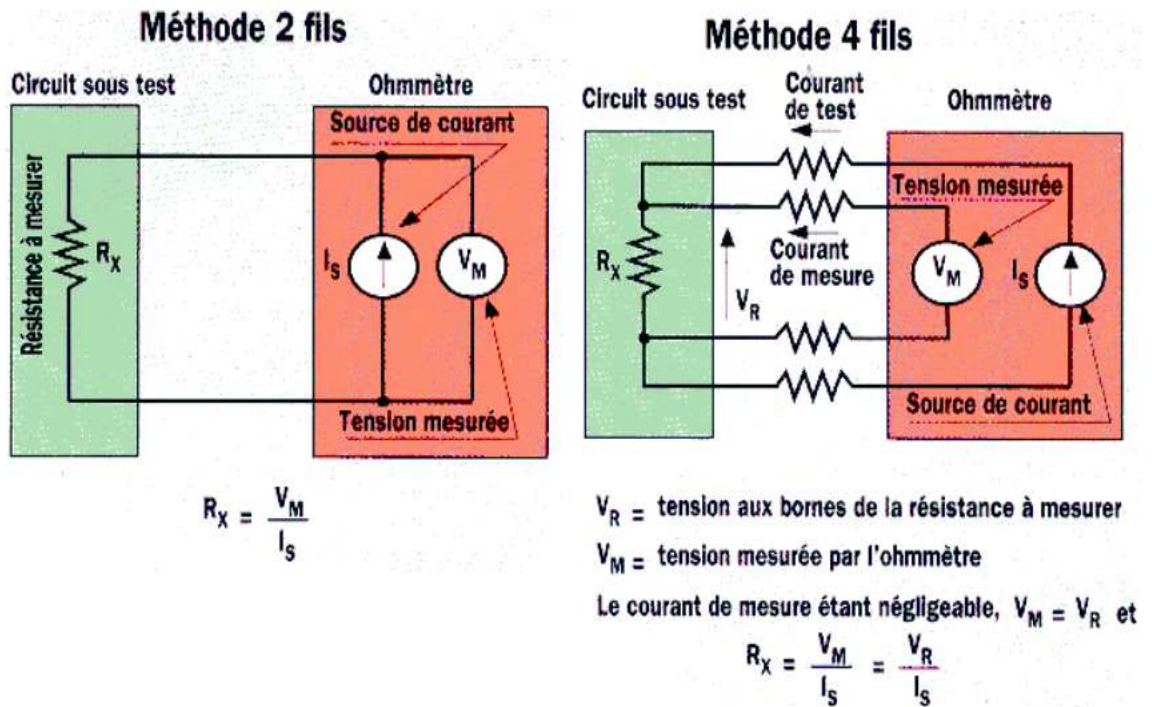


Figure 2.2 – Sur le schéma de gauche est présentée la méthode à 2 fils couramment utilisée pour la mesure de forte résistance  $R_x$  par l'injection d'un courant et la mesure de la tension aux bornes de cette résistance. Sur le schéma de droite est présentée la méthode à 4 fils utilisée pour la mesure de très faible résistance  $R_x$ . Le principe repose sur deux circuits en dérivation dont l'un permet l'injection d'un courant et le second permet la mesure de la tension. Puisque l'intensité  $i$  aux bornes du voltmètre reste négligeable, la tension mesurée par le voltmètre est considérée comme identique à celle mesurée aux bornes de la résistance  $R_x$ .

premier va permettre l'injection d'un courant alternatif et de haute fréquence et le second de mesurer la tension aux bornes de la résistance  $R_x$  à évaluer. Puisque l'intensité circulant dans le circuit du voltmètre peut être considérée comme négligeable, la tension mesurée aux bornes du voltmètre est identique à la tension aux bornes de la résistance  $R_x$  à mesurer. La résistance  $R_x$  se déduit ensuite de la loi d'Ohm connaissant l'intensité injectée dans la résistance  $R_x$ . Cette méthode très astucieuse permet de s'affranchir de toutes les impédances des conducteurs car ils sont sur des chemins de haute résistance. On obtient ainsi une mesure très précise des petites variations d'impédances entre les deux paires d'électrodes 2 et 3.

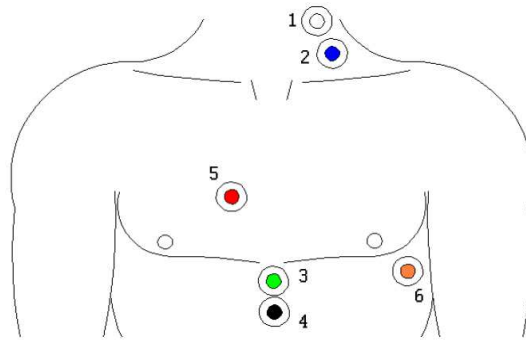


Figure 2.3 – Position des électrodes au niveau du thorax pour la mesure du débit cardiaque. Les électrodes 1 et 4 injectent un courant sinusoïdal ; les électrodes 2 et 3 récupèrent le courant modulé par les tissus tout en maintenant le potentiel constant entre ces bornes. Les électrodes 5 et 6 permettent l'acquisition du signal électrocardiogramme.

Pour la mesure du débit cardiaque, les électrodes 1 et 2 sont généralement positionnées à la base du cou et les électrodes 3 et 4 au niveau du sternum. L'objectif est de placer le segment délimité par les deux paires d'électrodes dans l'axe principal de l'aorte afin d'obtenir une amplification maximale du signal d'impédance. La figure 2.4 montre une courbe typique des variations d'impédance bioélectrique acquise au niveau du thorax pour la mesure du débit cardiaque. Afin de synchroniser les variations d'impédance bioélectrique à chaque battement cardiaque, deux



électrodes (5 et 6) sont ajoutées afin d'enregistrer en parallèle le signal électrocardiogramme.

A partir de la dérivée des variations d'impédance, plusieurs études ont montré qu'il était possible d'extraire différents paramètres physiologiques dont le volume d'éjection systolique (VES) [39]. Ce dernier peut être calculé à chaque pulsation en se basant sur l'équation de Kubicek [40][41] (2.1) où  $\rho$  est la masse volumique du sang,  $l$  la distance entre les deux électrodes de mesure,  $Z_0$  l'impédance absolue au thorax,  $d\Delta Z/dt_{max}$  le maximum de la dérivée du signal d'impédance et  $t_e$  le temps d'éjection systolique. Le débit cardiaque est ensuite calculé comme le produit du volume d'éjection systolique par la pulsation cardiaque.

$$VES = \rho \frac{l^2}{Z_0^2} \left| \frac{dZ}{dt} \right|_{max} t_e \quad (2.1)$$

Cependant, l'application de l'équation 2.1 pose certains problèmes en pratique puisqu'elle oblige à connaître l'impédance absolue  $Z_0$  du patient. En effet, il est apparu que cette dernière était largement dépendante d'aléas expérimentaux divers : positionnement et qualité des électrodes, épaisseur de la peau et transpiration, pathologies modifiant les propriétés électriques du thorax (œdèmes, emphyèmes, etc. . .). De plus, les fluctuations de ligne de base de l'impédance à l'effort, liées aux mouvements et à la transpiration, handicapent la technique d'impédance bioélectrique dans ce contexte de mesures. Enfin la distance entre les deux paires d'électrodes devait être mesurée ce qui apporte une erreur de mesure supplémentaire [42]. Afin de remédier à ces problèmes, les constructeurs d'impédancemètres ont développé leur propres modules de calculs en intégrant l'équation de Kubicek modifiée par un facteur de correction empirique obtenu à partir d'enregistrements sur différents types de populations et de pathologies. Lors de la mesure du débit cardiaque, un calibrage sur 30 battements est effectué par l'appareil permettant de déterminer le facteur de correction le plus adapté au signal enregistré (actuellement sous protection industrielle par le laboratoire Manatec France). Un ensemble



Figure 2.4 – Enregistrement du signal d'impédance et du signal électrocardiogramme à l'aide du dispositif *PhysioFlow* des laboratoires Manatec France. L'impédance bioélectrique est notée  $Z$ , les variations d'impédance bioélectrique sont notées  $\Delta Z$  et la dérivée des variations d'impédance bioélectrique est notée  $d\Delta Z/dt$ .

de facteurs correctifs a été préalablement établi empiriquement à partir de différentes classes de signaux d'impédance et sauvegardé dans une base de données interne à chaque appareil de mesure.

### 2.3 Mesure de la composition corporelle

L'impédance bioélectrique a également été largement utilisée pour l'estimation de la composition corporelle, c'est-à-dire la masse de graisse par rapport à la quantité de tissus maigres. Le principe consiste à déterminer l'impédance électrique des tissus pour évaluer la masse d'eau corporelle (TBW : Total Body Water) selon la relation empirique 2.2 où  $T$  représente la taille du patient en m,  $P$  le poids du patient en kg et  $Z$  l'impédance électrique mesurée en  $\Omega$ .  $a$ ,  $b$  et  $c$  sont des constantes proportionnelles spécifiques pour un sujet d'une population donnée [43]. L'équation 2.2 se base sur le principe que le corps humain est constitué de plusieurs composantes (membres, tronc, etc...) et assimile chacune des parties à un cylindre de rayon  $r$ , de longueur  $L$  et de résistance  $\rho$ . L'erreur standard obtenue est de 4% pour un poids nominal de 50 litres d'eau [44].

$$TBW = \frac{aT^2}{Z} + bP + c \quad (2.2)$$

A partir de la masse d'eau corporelle, la masse grasse peut être estimée par la différence entre le poids total du patient et la TBW mesurée [45]. Dans cette estimation, la masse volumique de la graisse et le taux d'hydratation sont considérés constants (avec  $1,1 \text{ g.cm}^{-3}$  pour la masse volumique de la graisse et 73% pour le taux d'hydratation moyen). Cependant des études ont montré que ces deux paramètres évoluent avec l'âge du patient. L'âge est donc un paramètre à prendre en compte dans le calcul de la masse grasse. Afin d'estimer au mieux la composition corporelle et limiter les erreurs d'interprétations de mesures, des abaques ont été établis pour différents âges et populations données.

La connaissance de la composition corporelle d'un patient présente un grand

intérêt en médecine puisqu'elle pourrait remplacer la notion de poids et permettre un suivi plus régulier de l'évolution de la masse corporelle [46]. Ceci est particulièrement vrai dans le cas des patients dialysés pour qui la régulation du poids échangé lors de chaque séance de dialyse est un paramètre important. Toutefois, bien que des études aient montré une bonne prédiction de la composition corporelle dans la plupart des cas, certaines populations sont encore exclues de la mesure, notamment les obèses pour qui le désordre dans la distribution en eau de l'organisme rend la mesure invalide.

## 2.4 Tomographie par impédance bioélectrique

L'imagerie médicale a pour objectif de fournir des images de la structure interne du corps humain. L'imagerie par impédance bioélectrique est une technique récente qui attire l'attention d'un grand nombre de scientifiques [47] [48] [49]. En effet, elle est complètement non invasive (aucune radiation émise), elle possède une excellente sensibilité et théoriquement une bonne résolution spatiale permettant l'imagerie en temps réel. Elle est facile à mettre en oeuvre et présente un faible coût par rapport aux autres techniques d'imagerie.

Le principe repose sur les différences de conductivité des tissus [50]. En effet, plusieurs études ont constaté que la variation des valeurs de conductivité entre les différents tissus est plus grande que les variations des coefficients d'atténuation de la technique d'imagerie par rayons X. Ainsi, en essayant d'obtenir la distribution spatiale de conductivité, il est possible de recréer des images anatomiques à fort contraste et d'imager des phénomènes physiologiques en temps réel [51].

La valeur de la conductivité du tissu, fonction inverse de l'impédance, est mesurée par l'injection d'un courant via des électrodes de courant sous un régime de tension constant. La valeur de l'impédance est directement déterminée par la loi d'Ohm. Le système d'imagerie d'impédance comprend donc un système d'acquisition des données, utilisant un groupe d'électrodes appliquées sur la zone ana-

tomique à étudier, et un logiciel de reconstruction d'image qui permet, via un algorithme de reconstruction basée sur les algorithmes de tomographie par rayons X, d'obtenir une image en niveaux de gris de la distribution de la conductivité de la région observée [52].

Les systèmes actuels injectent un courant de l'ordre de 2,5 mA à une fréquence située entre 10 et 100 kHz. Chez les systèmes de type Kim, 192 électrodes sont nécessaires pour reconstituer une image de bonne qualité. La méthode à quatre électrodes est une nouvelle fois utilisée pour mesurer les faibles variations de résistances électriques. Une différence de potentiel est maintenue constante entre deux paires d'électrodes pendant que, séquentiellement, deux autres paires d'électrodes récupèrent le courant modulé par les tissus biologiques. On en déduit ainsi l'impédance pour chaque direction donnée du segment d'électrodes sélectionné [53].

Les recherches sur les algorithmes de reconstruction sont actuellement une branche dynamique de l'imagerie par impédance bioélectrique car la notion de propagation du courant électrique à l'intérieur des tissus soulève de nombreux problèmes d'interprétations. Les derniers modèles mathématiques reposent principalement sur les équations de Maxwell dans la matière, afin de décrire la propagation des ondes électromagnétiques à l'intérieur des tissus absorbants [54].

Cependant, le principal inconvénient de la technique repose sur sa résolution spatiale actuellement limitée à environ 15% du diamètre de la région à imager et elle est, de plus, non uniforme dans cette zone. C'est principalement pour cette raison que la technique est encore très peu utilisée en clinique pour fournir des images anatomiques de haute qualité. Toutefois, ces inconvénients pourront par la suite être grandement améliorés et on peut déjà noter l'apparition de quelques applications cliniques pour l'imagerie de la ventilation pulmonaire ou de l'hémodynamique cérébrale par exemple [52].

## 2.5 Mesure de la rigidité artérielle périphérique

En 1993, l'équipe de recherche U281 de l'INSERM à Lyon, dans une étude menée par F. Risacher [55], a montré que la mesure du temps de propagation de la dérivée des variations d'impédance bioélectrique était rendue possible par l'enregistrement sur deux zones anatomiques distinctes du signal d'impédance. En synchronisant avec le signal électrocardiogramme et en prenant l'onde R comme référence temporelle, ils ont observé un décalage significatif du temps d'apparition du pic de la dérivée des variations d'impédance. En mesurant la distance entre les deux sites anatomiques, la vitesse de propagation du signal d'impédance peut être calculée aisément comme le rapport de la distance sur le temps de transit de l'onde d'impédance.

L'étude de F. Risacher a porté essentiellement sur les membres inférieurs. Des électrodes flexibles ont été conçues spécialement dans le but de mesurer le temps de transit de l'onde au niveau du mollet. Ils ont pu montrer que la vitesse d'onde d'impédance entre deux zones du mollet (*environ 10 cm de distance*) pouvait s'apparenter à la vitesse de l'onde de pouls au niveau de l'artère tibiale (*de l'ordre de  $8 \text{ m.s}^{-1}$  chez un sujet sain*). Cependant, l'étude ne mentionne aucune comparaison avec la méthode de référence pour la mesure de la vitesse de l'onde de pouls. De plus, l'étude a été réalisée uniquement au niveau du mollet et chez un seul sujet sain. Néanmoins, cette étude a permis de mettre en évidence une nouvelle application de la technique d'impédance bioélectrique, qui sera développée dans la suite de ce manuscrit, celle de la mesure de la rigidité artérielle.

## CHAPITRE 3

### PREMIÈRES ANALYSES DES SIGNAUX D'IMPÉDANCE BIOÉLECTRIQUE

#### 3.1 Enregistrement du signal d'impédance bioélectrique sur différentes parties anatomiques

Pour des raisons de simplification, nous appellerons par la suite "*signal d'impédance*" la dérivée première des variations d'impédance bioélectrique entre les deux paires d'électrodes (variations dues à la propagation du volume de sang à l'intérieur du segment artériel délimité par les deux paires d'électrodes). D'autre part, et pour des raisons de représentation clinique des signaux biologiques, les signaux d'impédance seront représentés de manière inversés. Ainsi, une augmentation d'impédance est représentée par une diminution du signal. Dans la suite de ce manuscrit, nous garderons cette notation afin de rester en accord avec l'ensemble des ouvrages scientifiques traitant d'impédance bioélectrique. En particulier nous pouvons observer un motif récurrent à chaque battement cardiaque du signal d'impédance au niveau du thorax : il se compose toujours d'une valeur moyenne autour de laquelle il atteint à maximum puis un minimum pour revenir à sa valeur initiale (figure 2.4).

L'appareil utilisé tout au long de la thèse pour la mesure de l'impédance des tissus biologiques est le Physio Flow développé par les laboratoires Manatec France. Ce dispositif a été essentiellement élaboré pour la mesure du débit cardiaque, c'est-à-dire que les méthodes d'analyse et de filtrage ont été adaptées pour des mesures au niveau du thorax où les variations du signal sont les plus fortes. L'utilisation de l'appareil pour l'analyse du signal d'impédance sur d'autres parties anatomiques sort donc complètement de son domaine d'application principale. Les zones périphériques offrent des débits beaucoup plus faibles

qu'au niveau de l'aorte et par conséquent le rapport signal sur bruit en est fortement diminué. Une première partie de notre approche a donc consisté à savoir si les variations du signal d'impédance peuvent être facilement détectables au niveau des zones anatomiques périphériques et si elles présentent les mêmes particularités que celles enregistrées au niveau du thorax. Le principal intérêt d'analyser le signal d'impédance en périphérie est d'obtenir l'accès direct aux variations du flux artériel dans les différentes artères, de manière non invasive et beaucoup plus simplement que les méthodes actuellement disponibles en médecine.

A partir de l'enregistrement du signal d'impédance avec l'appareil Physio Flow, il est possible de récupérer les données brutes évitant ainsi le traitement du signal (filtrage sélectif) par le logiciel informatique inclus dans l'appareil Physio Flow. Un programme informatique développé en langage C++ permet de convertir les données brutes codées par l'appareil en un format texte facilement manipulable. L'ensemble des traitements des signaux d'impédance, présentés dans ce manuscrit, a été effectué à l'aide du logiciel informatique Matlab<sup>©</sup> *The Mathworks*.

Dans le but de recueillir le signal d'impédance au niveau de différentes zones anatomiques à partir de l'appareil Physio Flow, seul l'emplacement des électrodes est modifié. Le schéma des quatre électrodes, une paire pour injecter le courant sinusoïdal et une seconde pour récupérer le courant modulé, est conservé. En particulier, afin d'optimiser le rapport signal sur bruit, les deux paires d'électrodes sont placées parallèlement à l'axe principal de l'artère à étudier selon la figure 3.1.

Cinq régions principales ont été testées représentant les grands axes du réseau artériel :

- La zone du thorax pour l'étude de l'aorte
- La zone de l'abdomen pour l'étude de l'aorte abdominale
- La zone du bassin pour l'étude de l'artère iliaque



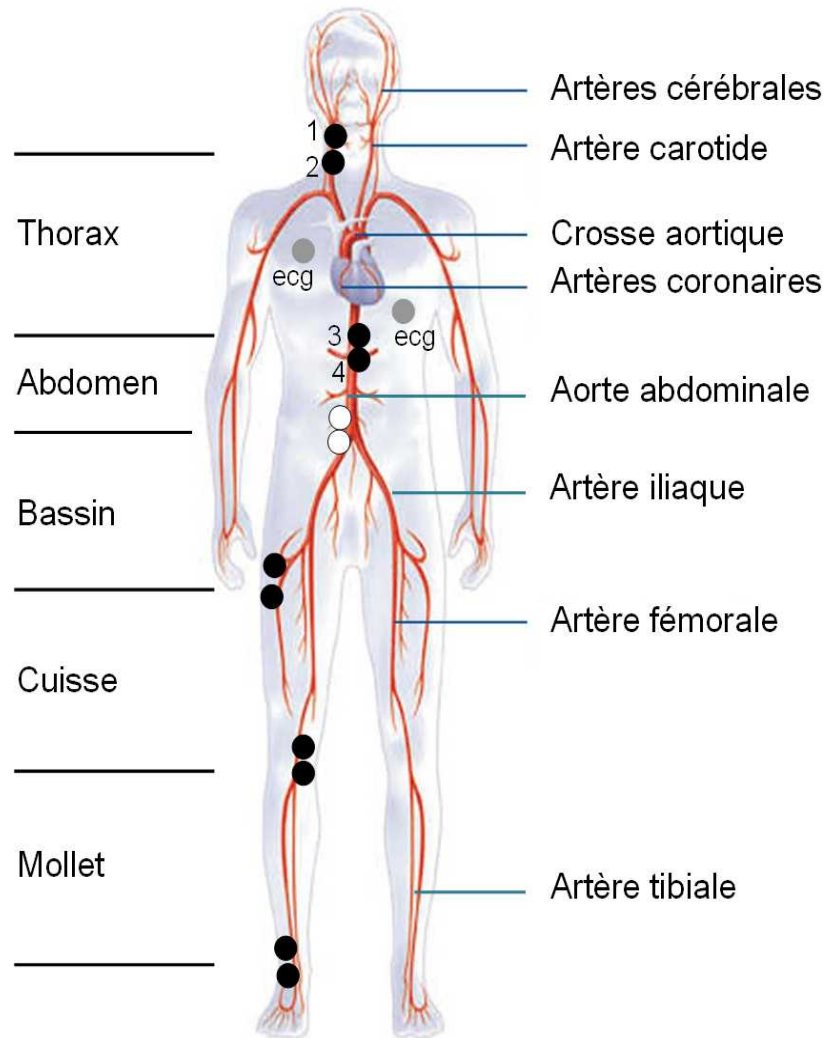


Figure 3.1 – Placement des électrodes pour l'acquisition du signal d'impédance au thorax, à l'abdomen, au bassin, à la cuisse et au mollet. Les électrodes en blanc sont situées sur la face dorsale du sujet. Les électrodes en noir sont situées sur la face ventrale du sujet. Le principe de la mesure à 4 électrodes est conservé et les deux paires d'électrodes 1-4 sont positionnées selon l'axe principal de chaque artère ??.

- La zone de la cuisse pour l'étude de l'artère fémorale
- La zone du mollet pour l'étude de l'artère tibiale

Par raison de symétrie des membres inférieurs, les régions du bassin, de la cuisse et du mollet ont été dupliquées sur les deux jambes. Les signaux (ECG et signal d'impédance) ont été acquis numériquement à la fréquence d'échantillonnage de 250 Hz, puis ont été filtrés afin de les nettoyer d'éventuelles fréquences parasites. Le filtre utilisé a été déterminé par une analyse de Fourier standard du signal d'impédance. Cette analyse montrait que le spectre du signal d'impédance ne s'étendait pas au delà de 10 Hz et présentait systématiquement une fréquence parasite à 50 Hz (alimentation secteur). Aussi nous avons choisi un filtre passe-bas d'ordre 10 à la fréquence de coupure de  $\nu = 15 \text{ Hz}$  afin d'éliminer la fréquence parasite 50 Hz du signal d'impédance.

Dans l'objectif d'améliorer davantage le rapport signal sur bruit, l'observation et l'analyse des signaux d'impédance sont faites sur plusieurs complexes ECG. En effet, le signal d'impédance est synchronisé avec chaque battement cardiaque, c'est-à-dire que nous pouvons observer à chaque pulsation le même motif récurrent. Un moyennage synchronisé sur plusieurs battements atténue le bruit. Il a donc été nécessaire de développer un programme de détection des pics R de l'ECG. Chaque point de la courbe du signal d'impédance est ensuite moyenné sur l'ensemble des périodes ECG acquises pendant l'enregistrement.

Il est important de souligner que cette méthode de moyennage est uniquement exploitable sur des périodes relativement courtes (2 minutes) et pour des patients ne présentant pas de troubles du rythme cardiaque (arythmie, extra-systole). La durée moyenne d'un cycle cardiaque est de 1 seconde. Nous pouvons considérer que le signal d'impédance moyenné sur plusieurs complexes est une représentation fiable et fidèle de l'ensemble des complexes enregistrés pour des temps inférieurs aux 0,6 premières secondes du signal moyenné. Sur l'intervalle de temps de 0,6 à 1 seconde, le signal peut refléter des anomalies dues à la superposition de

plusieurs complexes n'ayant pas les mêmes caractéristiques, par exemple rythme cardiaque différent. Cependant, étant donné que les informations importantes à exploiter dans la suite de notre étude sont situées dans le premier tiers du signal, c'est-à-dire pour des temps inférieurs à 0,5 seconde, la représentation du signal d'impédance par moyennage sur plusieurs battements cardiaque est un moyen très efficace pour palier l'inconvénient du bruit au niveau des zones anatomiques périphériques.

L'ensemble des signaux d'impédance recueillis au niveau des différents sites anatomiques précités sont représentés sur la figure 3.2 sur une période ECG, moyennés sur 2 minutes d'acquisition, pour un même sujet âgé de 24 ans. L'amplitude du signal d'impédance est complètement arbitraire et est calculée par le Physio Flow pour un sujet donné après calibration. C'est pour cette raison que l'appareil Physio Flow ne peut pas être utilisé comme un ohmmètre. Cependant les variations d'impédance sont bien proportionnelles aux variations réelles d'impédance.

Comme nous pouvons le constater sur la figure 3.2, les signaux d'impédance présentent des amplitudes de plus en plus faible plus on s'éloigne de la zone du thorax. Ce phénomène reflète le fait que le rayon de l'artère diminue progressivement vers les zones périphériques et que le flux sanguin, qui était pulsé à la sortie du cœur, devient un flux continu au niveau des capillaires. De plus sur chacun des segments étudiés, nous observons le même motif du signal d'impédance, à savoir une augmentation de l'amplitude suivie d'une diminution pour revenir ensuite à sa valeur initiale. Ceci nous encourage à penser que les signaux d'impédance obtenus au niveau des différents sites anatomiques reflètent bien la propagation du volume de sang à l'intérieur de chaque artère considérée et sont donc peu tributaires des autres tissus non mouvants tels que les tissus musculaires ou osseux. Nous rejetterons toutefois le signal d'impédance au niveau de l'abdomen dans la suite de nos études car il présente trop d'artefacts et le motif récurrent habituellement observé n'est pas visualisé chez tous les sujets. Cette observation résulte, entre autres, de

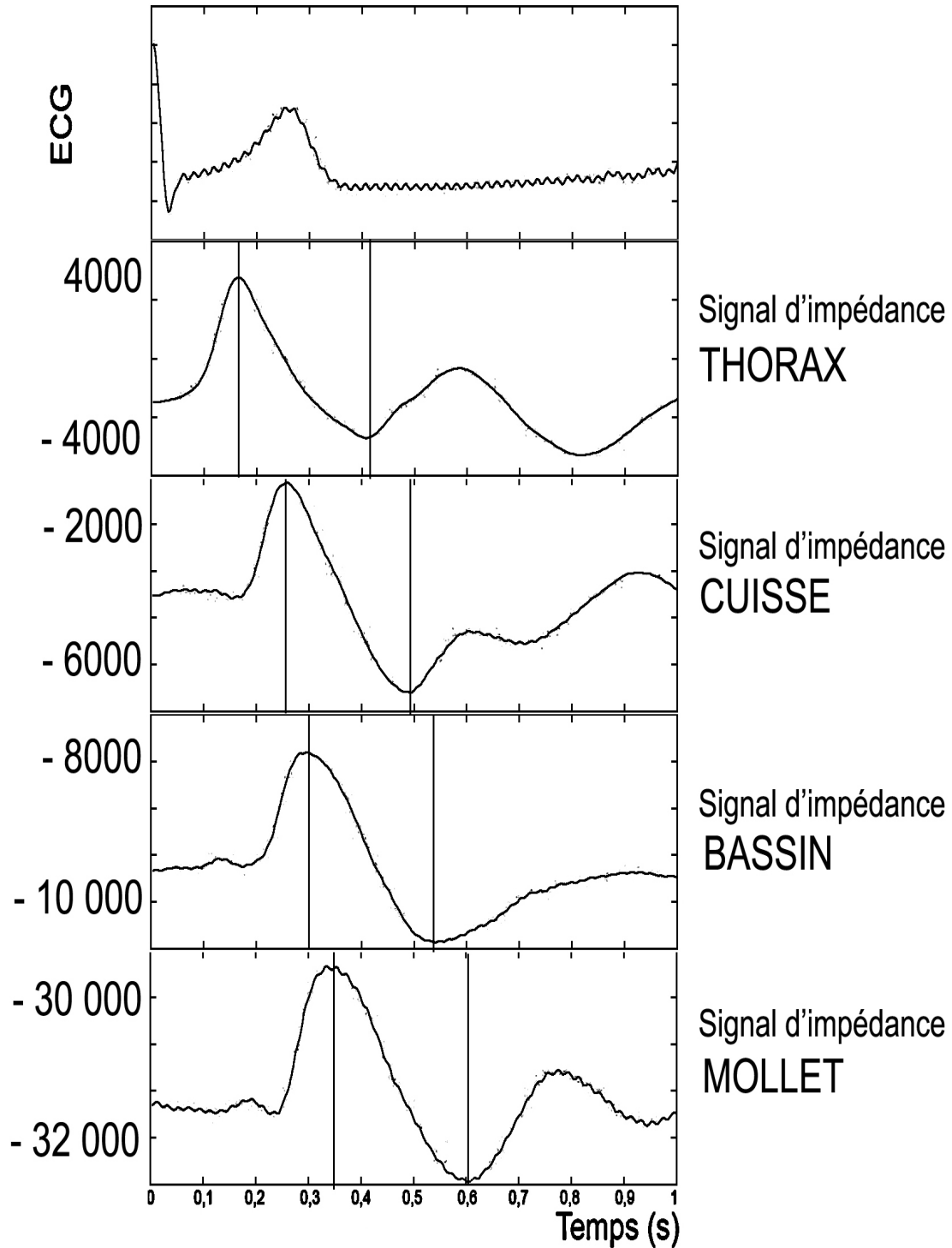


Figure 3.2 – Signaux d'impédance au niveau du thorax, du bassin, de la cuisse et du mollet enregistrés pendant 2 min puis moyennés sur une période ECG pour un sujet sain au repos. Le signal au niveau de l'abdomen n'a pas été représenté du fait de sa grande variabilité d'un sujet à l'autre.

la présence d'une bifurcation artérielle importante au niveau du bassin (l'aorte abdominal se divise selon les deux artères iliaques) et de la présence du système digestif qui occasionne des mouvements de liquides à l'intérieur de l'estomac.

### **3.2 Concept d'analyse temps-échelle par transformée en ondelettes**

Dans une deuxième approche d'analyse des signaux d'impédance bioélectrique, il peut être intéressant d'étudier le contenu fréquentiel de ces signaux. Le contenu fréquentiel d'un signal nous renseigne généralement sur la composition en basse, moyenne et haute fréquences dudit signal. A partir du spectre calculé, il est parfois possible de rattacher chacune des fréquences trouvées à des mécanismes évoluant à la même fréquence. Cette technique peut s'avérer être très astucieuse afin de comprendre comment un signal est construit et de quels phénomènes physiologiques il dépend.

Cependant, et comme nous l'avons vu précédemment, les signaux d'impédance sont des signaux biologiques issus de variations instationnaires du volume de sang à l'intérieur de l'artère considérée. Le contenu fréquentiel des signaux d'impédance est donc susceptible d'évoluer au cours du temps. Une simple analyse de Fourier ne sera donc pas efficace puisque la transformée de Fourier est incapable de faire apparaître des informations fréquentielles localisées dans le temps. Il est donc nécessaire d'avoir recours à un outil plus puissant permettant une analyse des fréquences en fonction du temps.

C'est au début des années 1980 que l'analyse par ondelettes a fait son apparition. L'objectif premier était de développer une méthode permettant de localiser les portions de signal dans lesquelles les variations sont rapides et celles où elles sont lentes. Un prototype d'analyse par ondelettes avait été proposé au milieu des années 1940 par le physicien D. Gabor [56] qui suggérait de rendre locale l'analyse de Fourier en s'aidant de fenêtres. Une fenêtre est une fonction régulière, lentement variable et bien localisée (ce qui signifie qu'elle est nulle en dehors de

son support). En multipliant la fonction étudiée par une fenêtre, on obtient une version *locale* dont on peut déterminer le contenu fréquentiel par analyse de Fourier classique. On renouvelle ensuite l'opération en déplaçant la fenêtre d'analyse. Toutefois, cette opération, apparemment innocente, se heurte au principe d'incertitude de Heisenberg qui stipule que si nous gagnons en précision temporelle, nous perdons irrémédiablement en précision fréquentielle. Il revient donc à l'utilisateur de décider quelle est la part de précision temporelle et fréquentielle dont il a besoin.

L'analyse par ondelettes, proposée initialement par J. Morlet [57], est plus récente et est basée sur un concept un peu différent du concept de fréquence : le concept d'échelle. Au lieu de considérer des fonctions oscillantes placées à l'intérieur d'une fenêtre, que l'on fait ensuite coulisser le long d'un signal à analyser (les Gaborettes), les ondelettes sont davantage des copies les unes des autres, copies presque conformes puisqu'elles sont de forme constante et ne diffèrent que par leur taille. La décomposition en ondelettes est similaire à la décomposition de Gabor : un signal s'écrit comme la superposition de telles ondelettes qui sont translatées et dilatées [58]. La translation de l'ondelette symbolise le déplacement dans le temps et la dilatation de l'ondelette symbolise le changement d'échelle. Le poids de ces ondelettes dans la décomposition (appelés les coefficients d'ondelettes) forment la transformée en ondelettes qui est donc une fonction à deux variables : le temps et l'échelle [59].

En pratique on utilise une ondelette de base, appelée ondelette mère, qui sera ensuite translatée et dilatée. Les ondelettes s'adaptent donc d'elles mêmes à la taille des caractéristiques qu'elles recherchent. Elles sont très étendues pour étudier les basses fréquences (les grandes échelles) et très fines pour étudier les phénomènes transitoires (les hautes fréquences ou petites échelles) [60]. A partir de l'ondelette mère, il sera possible de construire une famille d'ondelettes qui formera une base orthogonale du signal étudié [61]. L'ondelette mère, notée  $\Psi(t)$  par la suite, est une onde localisée et doit donc décroître très rapidement dans le temps

et satisfaire aux conditions suivantes :

- Avoir une énergie finie :

$$\int_{-\infty}^{+\infty} |\Psi(t)|^2 dt < \infty \quad (3.1)$$

- Sa transformée de Fourier doit être nulle :

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \Psi(t) e^{-i2\pi ft} dt = 0 \quad (3.2)$$

- Elle doit être nulle à l'origine

$$\Psi(0) = 0 \quad (3.3)$$

- Sa moyenne doit être nulle

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \Psi(t) dt = 0 \quad (3.4)$$

La famille d'ondelette s'exprime selon la relation 3.5 :

$$\Psi_{a,b}(t) = \frac{1}{\sqrt{a}} \Psi\left(\frac{t-b}{a}\right) \quad (3.5)$$

où  $a$  est la variable de changement d'échelle et  $b$  la variable de translation dans le temps.

La transformée en ondelettes du signal  $s(t)$  s'exprime alors par, où  $\nu$  représente la fréquence :

$$S_{a,b}(\nu) = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{-\infty}^{+\infty} s(t) \Psi_{a,b}^*(t) dt \quad (3.6)$$

L'ondelette mère choisie pour notre étude est l'ondelette mère de Morlet. Le choix de cette ondelette s'est fait de par sa grande efficacité dans l'étude des signaux

physiologiques [61] [62] (équation 3.7) et puisque sa fenêtre gaussienne permet d'obtenir la meilleure résolution temps-échelle dans les limites données par le principe d'incertitude. D'autres ondelettes, comme l'ondelette de Daubechies qui est principalement utilisée pour la compression JPEG 2000, présentent en général une moins bonne efficacité sur ce type de signaux.

$$\Psi(t) = \frac{1}{\sqrt[4]{\pi}} e^{-\frac{t^2}{2}} \quad (3.7)$$

### 3.3 Analyse temps-échelle et estimation du temps minimum d'acquisition des signaux d'impédance bioélectrique

La transformée en ondelettes continues a été appliquée sur le signal d'impédance ainsi que sur le signal ECG au niveau du thorax. Les scalogrammes, c'est-à-dire le module au carré de la transformée en ondelettes, ont été obtenus à l'aide de la toolbox "*Time-Frequency*" (P. Flandrin) de Matlab. Les résultats dans le domaine temps-échelle sont représentés sur les figures 3.3 et 3.4. Afin de faciliter la lecture des résultats, nous convertissons les échelles en fréquences.

En ce qui concerne le signal ECG, nous pouvons visualiser une fréquence à 1 Hz suivie d'une fréquence harmonique à 2 Hz et d'une large bande de fréquence s'étendant de 6 à 30 Hz. Pour le signal d'impédance au niveau du thorax, nous observons une fréquence largement dominante autour de la fréquence 1 Hz et une fréquence d'amplitude beaucoup plus faible autour de la fréquence 0,3 Hz. La figure 3.5 représente la densité d'énergie du signal d'impédance en fonction de la fréquence et permet de mieux caractériser les pics observés. Nous faisons ainsi abstraction du domaine temporel.

Nous observons un pic à la fréquence 1,3 Hz, un second à la fréquence 2,6 Hz et un troisième à la fréquence 0,35 Hz. Le premier pic, similaire au pic de l'ECG, correspond à la fréquence cardiaque, donc largement dominant dans la composition du signal d'impédance. Le second pic représente la première harmonique



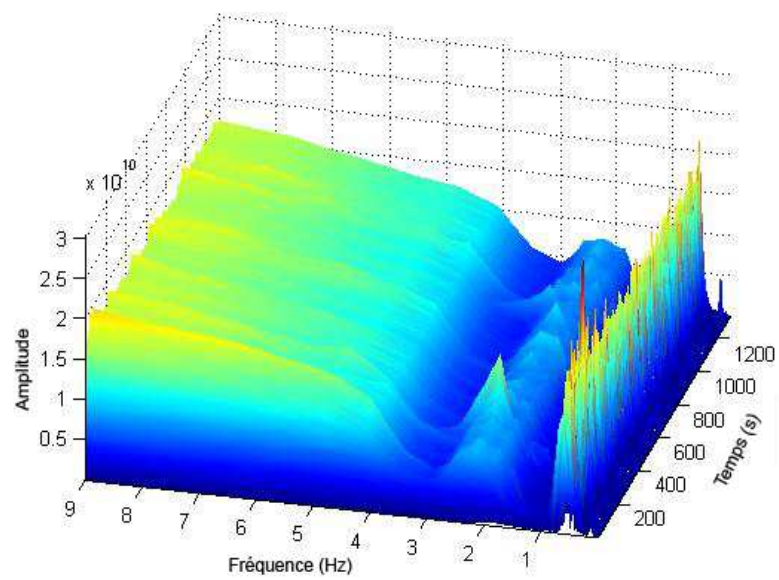


Figure 3.3 – Représentation temps-échelle du signal ECG, par ondelette de Morlet

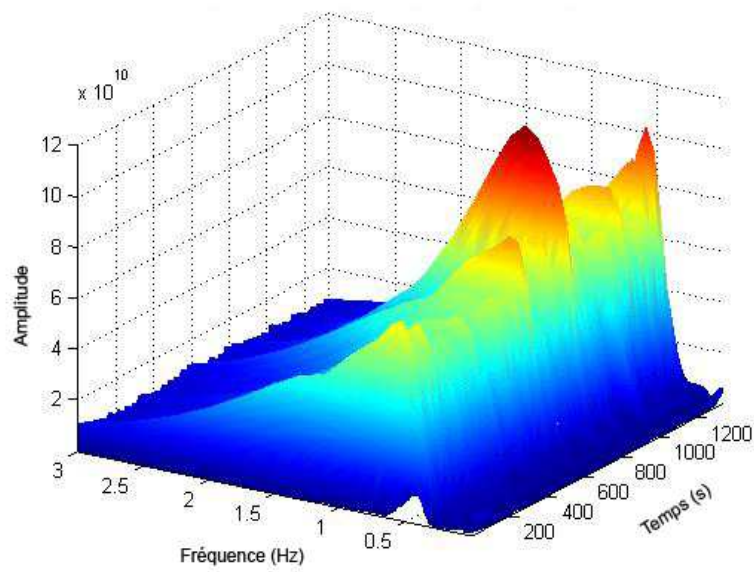


Figure 3.4 – Représentation temps-fréquence du signal d'impédance au niveau du thorax, par ondelette de Morlet

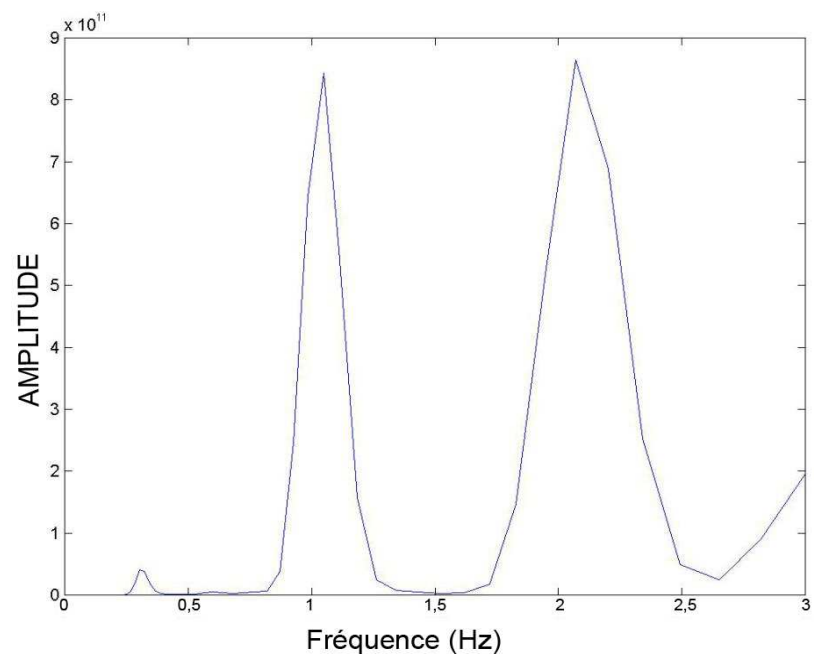


Figure 3.5 – Représentation de la densité d'énergie en fonction de la fréquence du signal d'impédance au niveau du thorax

de la fréquence cardiaque et le troisième pic est facilement interprétable puisqu'il s'agit de la fréquence respiratoire.

Il est remarquable d'observer que le signal d'impédance enregistré au niveau du thorax ne dépend principalement que de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire ainsi que de leurs harmoniques respectives. D'autres fréquences reliées à des phénomènes physiologiques bien connus, telles que la fonction myogénique à 0,1 Hz, neurogénique à 0,04 Hz et endothéliale à 0,01 Hz et responsables du comportement des flux micro-circulatoires [63], sont absentes dans la décomposition du signal d'impédance. Des résultats identiques sont retrouvés par l'analyse temps-échelle du signal d'impédance sur les autres segments anatomiques et sur d'autres sujets. Toutes ces observations conduisent une nouvelle fois à l'hypothèse que le signal d'impédance est bien le reflet de variations macro-circulatoires du système vasculaire et plus particulièrement de la propagation du flux artériel à l'intérieur de l'artère.

L'analyse temps-échelle a également un autre objectif, celui de déduire le temps minimum d'acquisition du signal d'impédance sans perdre l'information fréquentielle contenue dans le signal. L'étude de M. Bracic [64] a montré que ce temps d'acquisition minimum était fonction de la fréquence minimale  $f_{min}$  contenue dans le signal selon la relation 3.8.

$$t_{acquisition} = \frac{10}{f_{min}} \quad (3.8)$$

D'après l'analyse temps-échelle du signal d'impédance, la fréquence la plus basse est celle de la respiration à 0,3 Hz. Cependant, pour l'activité respiratoire, la bande de fréquence est comprise entre 0,2 Hz et 0,6 Hz, en se basant sur les travaux de M. Bracic [63]. La fréquence la plus basse choisie devient donc 0,2 Hz. Le temps minimum d'acquisition du signal d'impédance à cette fréquence sera de 50 secondes par mesure. Pour des raisons de facilité, nous arrondirons le résultat précédent à 1 minute d'acquisition par mesure. A ce temps nous rajoute-

rons 1 minute d'acquisition supplémentaire justifiée pour obtenir la stabilisation du signal d'impédance, c'est-à-dire que l'on retrouve bien le même motif du signal d'impédance à chaque battement cardiaque. Cette minute supplémentaire est notamment nécessaire pour l'enregistrement au niveau des membres inférieurs, là où le bruit est très présent. Pour comprendre ce phénomène, il est nécessaire de se rappeler que l'obtention du signal d'impédance est due à l'application d'un champ électrique variable sur une zone délimitée par les électrodes de courant. Ce champ électrique entraîne la polarisation des molécules non polaires présentes dans le plasma sanguin, tels que les ions  $\text{Cl}^-$  et  $\text{Na}^+$ . Étant donné que le flux sanguin est continuellement en mouvement, les molécules entrant dans le segment, délimité par les électrodes, vont se polariser puis sortir du segment en se dépolarisant avec un certain temps de relaxation pouvant atteindre plusieurs minutes. Puisque nous pouvons considérer en moyenne que le débit sanguin est de l'ordre de 5 l/min et que la capacité volumique est en moyenne de 5 l de sang par individu, une particule de sang aura effectué en moyenne un cycle complet en une minute. La molécule qui a été initialement polarisée par le champ électrique repasse donc une nouvelle fois entre les deux paires d'électrodes avec une polarisation initiale non nulle au bout d'une minute. Le signal sera donc de meilleure qualité après la première minute d'acquisition puisque les molécules du plasma sanguin possèdent une polarisation résiduelle avant leur entrée dans le segment. Cependant cette constatation reste purement théorique et aucune expérience n'a permis de valider ce type de phénomènes. De plus, même si certains enregistrements ont pu montrer une nette amélioration du signal après 1 minute d'acquisition, le phénomène est très variable d'un sujet à l'autre. En particulier, il n'est pas prouvé qu'une même particule de sang parcourt deux fois le même chemin vasculaire. Toutefois dans un souci de gagner en précision, il sera préférable de procéder à des enregistrements segmentaires de 2 minutes plutôt que d'une seule minute. Aussi, étant donné que 7 segments seront analysés par sujet (thorax, 2 au niveau du bassin, 2 au niveau de la cuisse et 2 au niveau du mollet), le temps d'acquisition

d'un enregistrement complet sera, en temps absolu, de 14 minutes.

### 3.4 Invariances temporelle et spatiale des signaux d'impédance bioélectrique

Une troisième approche dans l'analyse des signaux d'impédance est d'étudier leur comportement dans le temps et dans l'espace toujours dans l'objectif de confirmer que le signal obtenu est bien relatif aux variations de flux sanguin à l'intérieur de l'artère considérée. Étant donné que l'appareil Physio Flow effectue une calibration arbitraire pour un type de signal reçu, il est intéressant de se demander si le signal d'impédance enregistré sur différents segments anatomiques ne varie pas significativement dans le temps et dans l'espace <sup>1</sup>, autrement dit si il ne présente pas d'invariance. Il est important de comprendre que la notion d'invariance d'un signal n'est pas similaire à la notion de reproductibilité ou de répétabilité d'une technique. La reproductibilité d'une technique permet de juger si la même mesure effectuée dans les mêmes conditions par deux opérateurs différents est identique. La répétabilité d'une technique, quant à elle, permet de juger de la précision de la technique pour un même opérateur. Dans notre cas, la notion d'invariance permet de juger si nous retrouvons bien le même contenu informatif du signal dans le temps ou entre deux zones anatomiques symétriques. La validation de l'invariance du signal d'impédance est capitale pour la suite de nos travaux puisqu'elle permettra de confirmer que les signaux enregistrés reflètent bien les modifications bio-mécaniques du système artériel et qu'il sera possible par la suite d'en extraire différentes informations à la fois morphologiques et physiologiques. Dans le cas contraire, cela signifierait que les variations d'impédance produites par l'appareil de mesure sont complètement arbitraires.

La méthode employée dans notre étude, afin de valider l'invariance temporelle et spatiale des signaux d'impédance, se base sur l'analyse temps-échelle du signal d'impédance. L'objectif est de comparer dans le temps la densité spectrale

---

<sup>1</sup>l'espace se rapporte ici à la notion de symétrie entre les membres inférieurs

d'énergie du signal pour chaque bande de fréquence (ou échelle) constituant le signal d'impédance. Si nous retrouvons la même énergie, représentant l'information contenue dans le signal, pour des zones anatomiques et des temps différents sur une même bande de fréquence (ou échelle), alors nous pourrions conclure à une invariance temporelle et spatiale du signal pour les temps et les zones anatomiques étudiées sur cette même bande de fréquence (ou échelle).

L'analyse a été effectuée sur 15 sujets sains au repos sur les 4 régions exploitables par la technique (thorax, bassin, cuisse et mollet). Le temps d'acquisition était de 2 minutes par segment et l'analyse temps-échelle par transformée en ondelettes de Morlet a été effectuée pour chacun des signaux acquis. Puisque l'analyse temps-échelle nous a permis de démontrer qu'il existait deux fréquences caractéristiques constituant le signal d'impédance, la fréquence cardiaque autour de 1 Hz et la fréquence respiratoire autour de 0,3 Hz, nous avons calculé l'énergie sur les bandes de fréquence autour de la fréquence cardiaque et autour de la fréquence respiratoire. Les harmoniques n'étant pas considérées comme directement liées à une activité physiologique, elles n'ont pas été prises en compte dans les calculs. Concernant les bandes de fréquences utilisées pour le calcul des énergies, nous avons fait le choix suivant en se basant sur les travaux de M. Bracic et de A. Humeau [63] [65] :

- Bande de fréquence de l'activité cardiaque : 0,6-1,6 Hz avec son énergie notée  $E_{cardiaque}$
- Bande de fréquence de l'activité respiratoire : 0,2-0,6 Hz avec son énergie notée  $E_{respiratoire}$

Afin de comparer les énergies des deux bandes spectrales, nous avons étudié l'énergie relative pour chaque bande de fréquence, l'objectif était de mesurer les variations significatives.

$$E_{relative}^{cardiaque} = \frac{E_{cardiaque}}{E_{totale}} \text{ avec } E_{totale} = E_{cardiaque} + E_{respiratoire} \quad (3.9)$$

$$E_{relative}^{respiratoire} = \frac{E_{respiratoire}}{E_{totale}} \text{ avec } E_{totale} = E_{cardiaque} + E_{respiratoire} \quad (3.10)$$

Pour l'étude de l'invariance temporelle, deux cas ont été considérés :

- Deux signaux acquis à 5 minutes d'intervalle
- Deux signaux acquis à une semaine d'intervalle

Pour l'étude de l'invariance spatiale, la symétrie entre les membres inférieurs a été prise en compte pour les segments du bassin, de la cuisse et du mollet. L'ensemble des résultats a été comparé statistiquement à l'aide du test de Wilcoxon ( $P > 0,05$  signifie que les résultats sont non statistiquement différents). Les résultats sur le calcul des énergies absolues montrent que la valeur de P est toujours supérieure à 0,05. Les résultats sur le calcul des énergies relatives sont regroupés dans les tableaux 3.I, 3.II et 3.III.

Nous pouvons constater que la valeur de P est supérieure à 0,05 dans tous les cas, symbolisant une absence de différence entre les énergies de chaque bande de fréquence sur l'ensemble des 15 sujets. Les signaux d'impédance conservent donc la même information à 5 minutes et à une semaine d'intervalle, quel que soit le site anatomique considéré sur un même sujet, ainsi qu'entre deux zones anatomiques symétriques. Ce résultat conforte l'hypothèse que les signaux d'impédance contiennent bien toutes les informations relatives aux propriétés du système

	$E_{relative}^{cardiaque}$	$E_{relative}^{respiration}$
Thorax	0,4631	0,4631
Bassin	0,3303	0,3303
Cuisse	0,5245	0,5245
Mollet	0,3025	0,3028

Tableau 3.I – Valeur de P du test statistique de Wilcoxon dans le calcul de l'énergie relative du signal d'impédance acquis à 5 minutes d'intervalle



	$E_{relative}^{cardiaque}$	$E_{relative}^{respiration}$
Thorax	0,3008	0,3008
Bassin	0,2031	0,2031
Cuisse	0,4961	0,4961
Mollet	0,3008	0,3008

Tableau 3.II – Valeur de P du test statistique de Wilcoxon dans le calcul de l'énergie relative du signal d'impédance acquis à 1 semaine d'intervalle

	$E_{relative}^{cardiaque}$	$E_{relative}^{respiration}$
Bassin	0,2324	0,2324
Cuisse	0,2061	0,2061
Mollet	0,3652	0,3652

Tableau 3.III – Valeur de P du test statistique de Wilcoxon pour la symétrie des membres inférieurs dans le calcul de l'énergie relative du signal d'impédance

artériel, qu'ils sont donc invariants et qu'il sera possible d'en extraire différentes données physiologiques par des traitements appropriés. De plus, la symétrie du signal d'impédance entre les membres inférieurs contribuera à favoriser des analyses par comparaison de signaux d'impédance entre une jambe saine et une jambe malade par exemple. L'ensemble de ces résultats a fait l'objet d'une publication dans le journal "Annals of Biomedical Engineering" en 2008 [66].

### 3.5 Analyse fractale des signaux d'impédance bioélectrique

Une dernière approche de notre étude serait l'analyse non linéaire des signaux d'impédance. La recherche sur l'analyse non linéaire, et l'introduction de nouveaux indices pour quantifier le caractère fractal des signaux biologiques, ont modifié notre perception de la régulation des systèmes physiologiques, telle que la pression artérielle ou encore la série mesurant l'intervalle entre chaque battement cardiaque [67].

Initialement, la théorie sur la dynamique non linéaire des signaux, développée durant les années 1970, a généré un grand intérêt parmi les chercheurs afin d'explorer le comportement chaotique des systèmes biologiques. Par la suite, l'intérêt se porta principalement sur l'analyse du système cardiovasculaire (intervalles inter-battement cardiaque majoritairement). Actuellement, la principale approche de cette théorie est de permettre la détection et la caractérisation de la dynamique et de la complexité des systèmes étudiés.

Les premières analyses sur la variabilité de l'intervalle entre deux battements cardiaques ont été basées sur une analyse fractale effectuée par les physiciens Goldberger et West en 1987 [68]. Ils ont suggéré que les processus auto-similaires, c'est-à-dire à caractère fractal, pouvaient être à l'origine d'un spectre en  $1/f$  [69]. Ils ont proposé que cette invariance d'échelle pourrait provenir de mécanismes physiologiques s'adaptant aux contraintes extérieures. Plus tard, Goldberger rapporta que les patients présentant un haut risque de crise cardiaque montraient une rupture de ce caractère fractal sur la série des battements cardiaques au niveau des basses fréquences. Il est actuellement admis qu'une perte de la variabilité des signaux biologiques, présentant un spectre en  $1/f$ , chez un patient, est synonyme d'une certaine condition pathologique.

Afin de caractériser le caractère non linéaire des signaux d'impédance, plusieurs indices peuvent être calculés. Le plus simple, et que nous avons déjà cité plus haut, provient de l'analyse du spectre en loi de puissance (soit  $1/f$ ). Nous souhaitons mentionner que la présente analyse, sur le caractère fractal des signaux d'impédance bioélectrique, ne reste qu'une étude préliminaire du comportement général et fractal desdits signaux. De nombreux travaux pourront par la suite être développés dans ce sens.

Une série présentant des processus auto-similaires est définie par sa fonction d'auto-corrélation  $C(\tau)$  selon la relation 3.11. On considère alors que sa fonction d'auto-corrélation suit une loi en puissance avec  $\gamma$  compris entre 0 et 1 [67], [70].

$$C(\tau) \approx \tau^{-\gamma} \quad (3.11)$$

Ceci implique que dans le domaine fréquentiel, le spectre en densité de puissance possède également une loi en puissance selon l'équation 3.12.

$$S(\nu) \propto \frac{1}{\nu^\beta} \text{ avec } (\beta = 1 - \gamma) \quad (3.12)$$

Ce spectre peut être obtenu par analyse de Fourier classique. On détermine alors l'exposant  $\beta$  ajustant la relation 3.13 en travaillant dans une échelle logarithmique.

$$\log S(\nu) \propto \log \nu^{-\beta} \quad (3.13)$$

Une valeur de  $\beta$  proche de la valeur -2,0 implique des processus évoluant à très long terme donc reflétant une structure sous jacente : les phénomènes observés sont dits persistants. A l'inverse une valeur de  $\beta$  proche de la valeur zéro implique des processus évoluant à très court terme, donc une fonction d'auto-corrélation proche de zéro similaire au processus dits de bruit blanc : les phénomènes observés sont dans ce cas anti-persistants. Il a été montré notamment que les séries du rythme cardiaque présentent une valeur de  $\beta$  proche de -2,0 pour les personnes en bonne santé et évoluant vers la valeur zéro pour les personnes présentant des troubles d'insuffisance cardiaque congestive. Des études similaires ont également montré une différence de la valeur de  $\beta$  entre des personnes jeunes et des personnes âgées (68-81 ans) considérées en bonne santé [71].

Selon cette méthode, il apparaît donc important de tester la notion de phénomènes *fractales* [67], ou présentant des corrélations à long terme, sur les signaux d'impédance bioélectrique. La confirmation de processus évoluant à long terme influençant les signaux d'impédance bioélectrique, permettra une nouvelle fois de valider l'hypothèse que ces signaux sont bien à l'origine de mécanismes sous jacents à la propagation du flux artériel à l'intérieur des artères de conduction.

Cette étude très préliminaire a été menée sur 10 sujets sains au repos, dont

8 sujets jeunes ( $23 \text{ ans} \pm 1,41$ ) et 2 sujets âgés ( $57 \pm 1,41$ ). Les signaux d'impédance ont été enregistrés avec une fréquence d'échantillonnage de 250 Hz au niveau du thorax et de la cuisse, pendant 20 minutes. Chaque série comporte donc un minimum de  $2^{18}$  points.

Les résultats montrent que sur les 10 sujets, la valeur de  $\beta$  est quasi similaire approchant la valeur  $-2,0$ . Mais le résultat important dans cette étude est que l'on peut également observer une déviation significative de la valeur de  $\beta$  entre les sujets jeunes et les sujets âgés au niveau de la cuisse. Nos résultats sont donc apparemment semblables aux études effectuées sur les variations du rythme cardiaque [71] [69]. La structure interne des signaux d'impédance reflète donc des variations à long terme caractéristiques de processus dépendants de systèmes à plus grande échelle. Il semblerait qu'il existe également une rupture des phénomènes de persistances au niveau des signaux en cuisse chez les sujets âgés. Cette rupture reflète une détérioration des mécanismes d'auto-régulation du système artériel à grande échelle. L'ensemble des résultats est présenté sur la figure 3.6 et au tableau 3.IV. Cette partie a fait l'objet d'une communication orale lors du congrès Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering qui s'est déroulé à Porto en février 2008 [72].

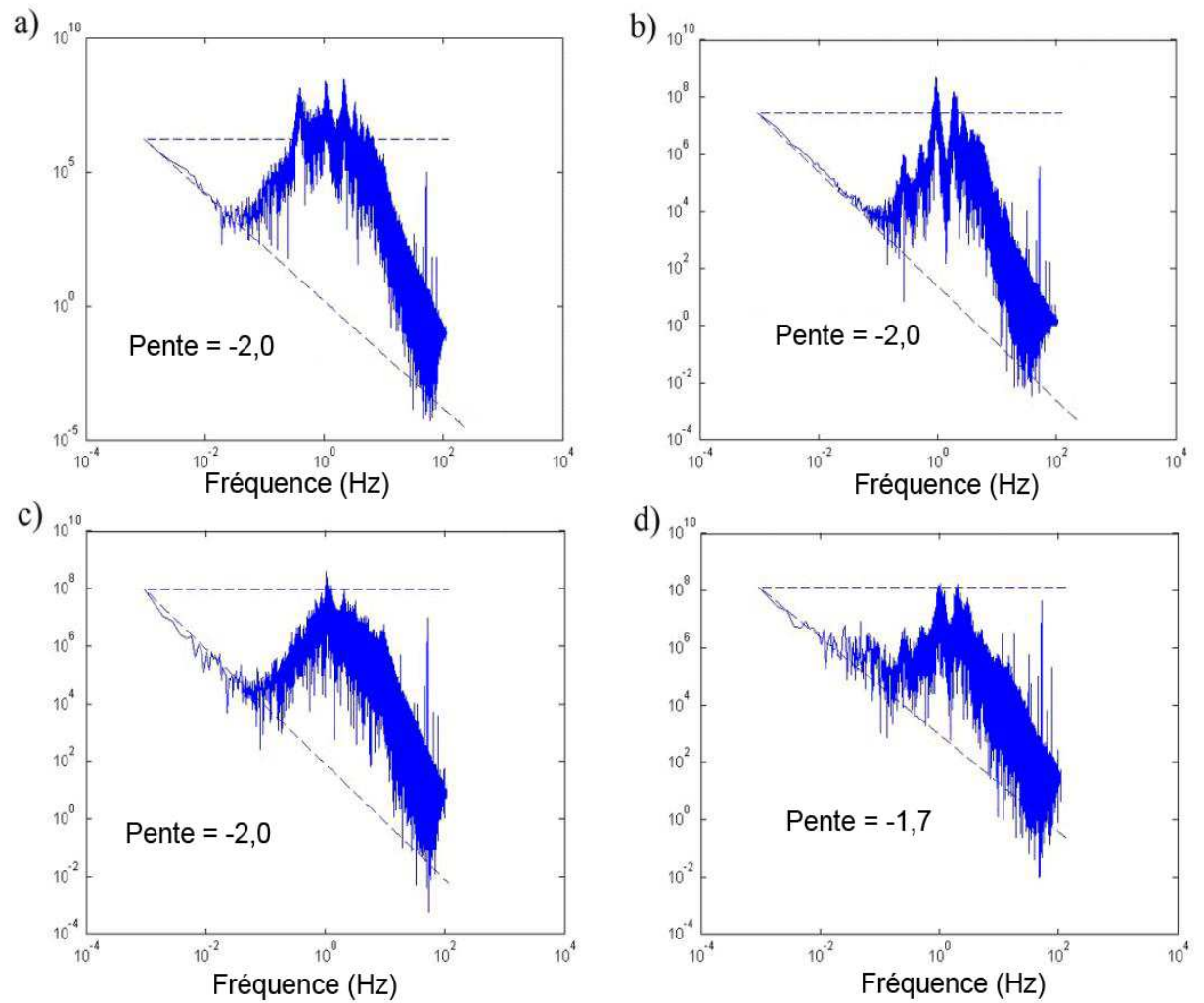


Figure 3.6 – (a) Spectre de puissance du signal d'impédance enregistré au thorax chez un sujet jeune. (b) Spectre de puissance du signal d'impédance enregistré au thorax chez un sujet âgé. (c) Spectre de puissance du signal d'impédance enregistré en cuisse chez un sujet jeune. (d) Spectre de puissance du signal d'impédance enregistré en cuisse chez un sujet âgé

	$\beta$
<hr/>	
Thorax	
<hr/>	
moyenne	-2,05
jeune	-2,08
âgé	-2,0
écart-type	0,12
<hr/>	
Cuisse	
<hr/>	
moyenne	-1,93
jeune	-2,02
âgé	-1,75
écart-type	0,15

Tableau 3.IV – Valeur de  $\beta$  pour le spectre de puissance du signal d'impédance enregistré au thorax et en cuisse

## CHAPITRE 4

### MISE EN PLACE D'UNE MÉTHODE DE MESURE DE LA RIGIDITÉ RÉGIONALE DES ARTÈRES DE CONDUCTION PAR IMPÉDANCE BIOÉLECTRIQUE

#### 4.1 Introduction à la mesure de la rigidité artérielle par impédance bioélectrique

La technique d'impédance bioélectrique apparaît comme une méthode très simple pour l'étude de la propagation du flux artériel à l'intérieur du réseau des artères de conduction. En pratique, la mesure s'apparente à celle de l'acquisition d'un signal électrocardiogramme où deux paires d'électrodes sont placées selon l'axe principal de l'artère à étudier. Le positionnement des électrodes ne semble pas être un déterminant majeur dans la précision de la technique : un emplacement minutieux des électrodes sur le sujet n'est donc pas nécessaire. Les signaux d'impédance sont acquis de manière automatique et complètement assistée par ordinateur : mesure indépendante de son opérateur. Il semblerait également que la technique soit peu sensible à la morphologie du sujet et que le signal soit tout à fait susceptible d'être analysé sur des personnes présentant un indice de masse corporelle (IMC) élevé.

A travers l'étude de faisabilité réalisée au chapitre précédent (sur l'enregistrement des signaux d'impédance sur plusieurs sites anatomiques (thorax, bassin, cuisse et mollet)) une notion simple mais fondamentale des caractéristiques de ces signaux a pu être mise en avant : la notion de propagation des signaux d'impédance le long de l'arbre artériel. En effet, l'étude de la figure 3.2 montre non seulement une reproduction systématique du motif du signal d'impédance entre les différents sites anatomiques mais également un décalage dans le temps, par rapport à l'onde R de l'ECG, de ce motif au fur et à mesure que l'on s'éloigne de

la zone du thorax. Ce décalage de temps symbolise le temps de transit de l'onde d'impédance et donc, par analogie, de l'onde de flux à travers les différents sites anatomiques. Il est donc possible, en mesurant la distance entre deux sites anatomiques à l'aide d'une règle graduée, d'estimer la vitesse de propagation de l'onde d'impédance (VOI) en m/s selon la relation 4.1 où  $\Delta t_{\text{onde impédance}}$  représente le temps de transit de l'onde entre deux sites anatomiques séparés par la distance  $d$ .

$$VOI = \frac{d}{\Delta t_{\text{onde impédance}}} \quad (4.1)$$

Ce résultat fondamental pose la question de savoir si cette vitesse de propagation de l'onde d'impédance peut éventuellement permettre d'offrir un indice de la rigidité artérielle au même titre que la technique tonométrique via la vitesse de l'onde de pouls. Dans ce sens nous devrions trouver une corrélation étroite entre la VOI et la VOP. De plus, si cette relation existe, alors la mesure de la rigidité artérielle par impédance bioélectrique se verrait dotée d'un avantage supplémentaire par rapport à la technique tonométrique : elle permettrait une mesure beaucoup plus facile à mettre en oeuvre, notamment sur les sujets obèses, et totalement indépendante de son opérateur.

L'ensemble des résultats présentés dans ce chapitre a fait l'objet d'une soumission dans le journal "Journal of Hypertension" en 2009 [73].

## 4.2 Méthode de mesure de la rigidité régionale par impédance bioélectrique

La méthode de mesure de la rigidité régionale aortique par impédance bioélectrique a été adaptée de la mesure de la vitesse de l'onde de pouls par tonométrie afin d'obtenir une mesure de la rigidité la plus proche possible de celle proposée par la technique tonométrique. L'objectif est de minimiser les erreurs systématiques de mesures entre les deux techniques qui peuvent provenir par exemple de la mesure de la distance entre les deux sites anatomiques.

La méthode proposée se base sur la mesure de la vitesse de propagation de



l'onde d'impédance entre la zone du thorax et la zone de la cuisse. Pour ce faire, le schéma du positionnement des électrodes au niveau du thorax, présenté à la figure 2.3, est repris pour la mesure du signal d'impédance au niveau de la cuisse (voir figure 3.1). Les deux paires d'électrodes sont placées selon l'axe principal de l'artère fémorale. D'autres segments anatomiques auraient pu être envisagés afin d'estimer une vitesse de propagation. Cependant le segment anatomique actuellement considéré comme le référent se situe bien entre l'artère carotidienne et l'artère fémorale. Il s'agissait donc de s'approcher au mieux de la zone anatomique de référence. La zone du bassin aurait pu également être envisagé. Cependant, les électrodes notée 1 et 2 auraient été placés dans le dos du patient. Lorsque le patient s'allonge sur le dos, il écrase les électrodes et donc crée des dégradations supplémentaires du signal d'impédance. Cet effet est d'autant plus accentué que le patient est obèse. Si l'hypothèse de la mesure de la vitesse d'onde d'impédance comme indice de rigidité artérielle est validée, la présente méthode permettra donc une mesure d'un indice de rigidité régionale du tronçon artériel thorax-cuisse, représentant approximativement la rigidité de l'aorte. Deux points caractéristiques de la courbe du signal d'impédance pour la mesure du temps de propagation de l'onde d'impédance entre les deux sites de mesures ont été testés. Le premier point caractéristique est le pied de l'onde d'impédance. Le temps de transit de l'onde a été donc pris comme le temps séparant les pieds de l'onde d'impédance au thorax et à la cuisse, méthode utilisée par la technique tonométrique. Le pied de l'onde d'impédance a été calculé selon la méthode de l'intersection des deux tangentes. Le second point caractéristique testé est le maximum du signal d'impédance. Le temps de transit de l'onde a été pris comme le temps séparant les maxima de l'onde d'impédance au thorax et à la cuisse (voir figure 4.1). Comme mentionné dans l'équation 4.1, il est nécessaire de mesurer la distance  $d$  séparant les deux sites anatomiques. Afin d'éviter une dispersion importante des valeurs de mesures entre les deux techniques, la distance  $d$  était identique entre les deux techniques.

L'étude a été réalisée sur 71 patients au repos (dont 60 hommes) âgés de 18 à

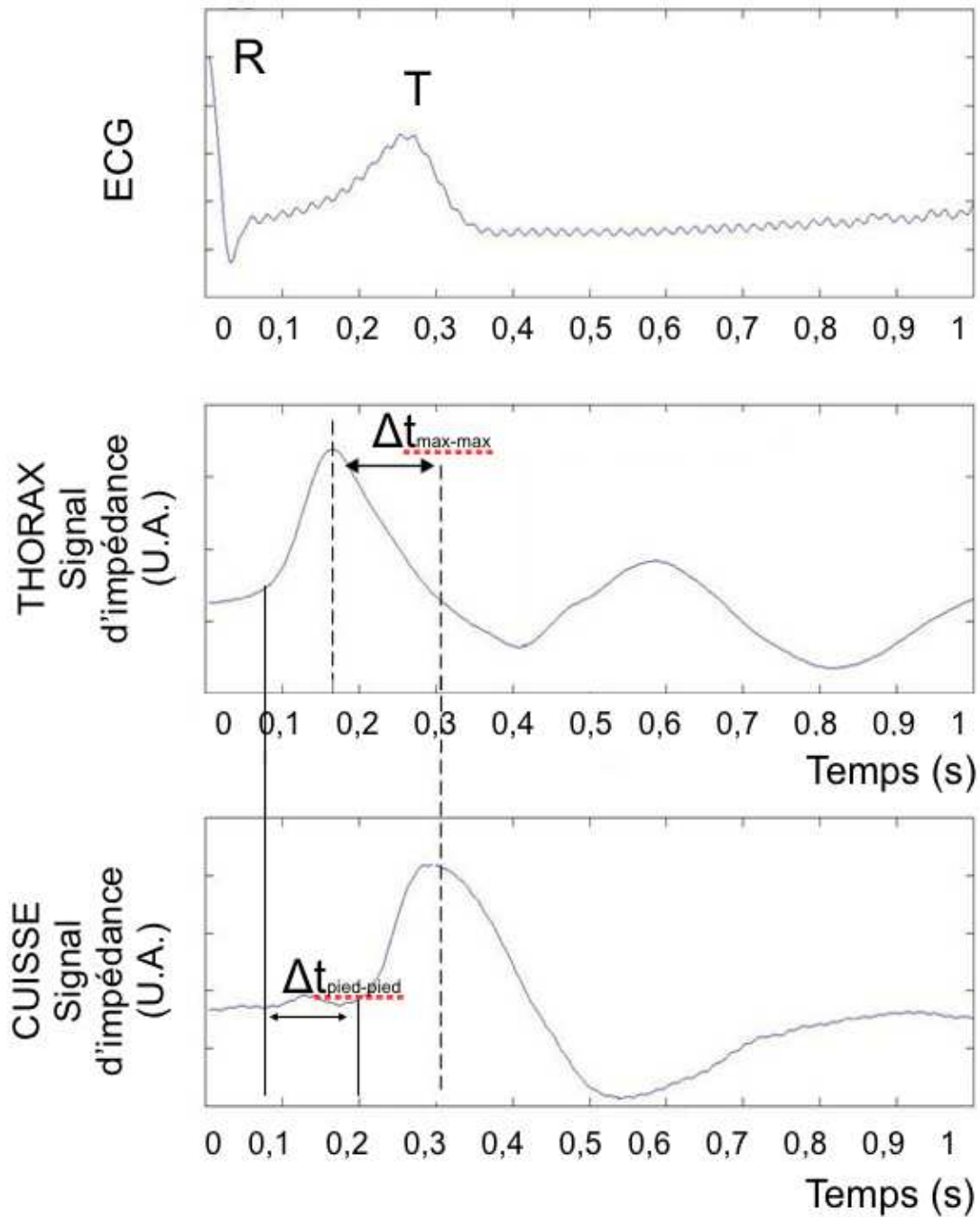


Figure 4.1 – Mesure de la VOI entre le site du thorax et le site de la cuisse. Deux méthodes ont été testées : le temps de transit entre les pieds des ondes d'impédance et le temps de transit entre les maxima des ondes d'impédance

82 ans (moyenne d'âge : 45 ans  $\pm$  16) recrutés dans le cadre d'un bilan cardiovasculaire au CHU d'Angers (Service des explorations fonctionnelles vasculaires). Cette population incluait, entre autres, 21 patients avec un indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> et 27 sujets sains (25 hommes, moyenne d'âge : 33 ans  $\pm$  17). Leurs caractéristiques hémodynamiques sont présentés dans le tableau 4.I. L'étude a été approuvée par l'institution du comité d'éthique (CPP OUEST II- approuvé #2006/10).

	Tous groupes (n=71)	Sous groupe des patients obèses (n=21)	Sous groupe des sujets sains (n=27)
Pression artérielle systolique (mmHg)	127 $\pm$ 16	141 $\pm$ 17	131 $\pm$ 14
Pression artérielle diastolique (mmHg)	79 $\pm$ 10	82 $\pm$ 11	75 $\pm$ 9
Pression artérielle moyenne (mmHg)	93 $\pm$ 17	102 $\pm$ 13	69 $\pm$ 15
Vitesse d'onde de pouls (m/s)	8,27 $\pm$ 3,14	11,2 $\pm$ 4,2	6,19 $\pm$ 2,03
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> )	24 $\pm$ 4	34 $\pm$ 5	20 $\pm$ 7
Vitesse d'onde d'impédance (m/s)			
$VOI_{max-max}$	8,33 $\pm$ 3,88	11,4 $\pm$ 5,3	6,45 $\pm$ 3,43
$VOI_{pied-pied}$	5,25 $\pm$ 2,29	8,2 $\pm$ 3,0	4,86 $\pm$ 2,39

Tableau 4.I – Caractéristique de la population pour l'étude de la rigidité régionale par impédance bioélectrique

L'ensemble des mesures a été effectué au repos dans une pièce à température contrôlée (25°C). Les patients étaient allongés pendant 15 minutes avant le début des enregistrements. Les pressions artérielles systolique et diastolique ont été enregistrées avant chaque mesure au niveau du bras. Pour chaque sujet, deux

mesures successives de VOP carotide-fémorale par tonométrie ont été effectuées par un opérateur expérimenté (Pr G. Lefthériotis) suivies d'un enregistrement du signal d'impédance au niveau du thorax et de la cuisse sur le même sujet. Deux minutes d'enregistrements du signal d'impédance sur chaque partie anatomique ont été nécessaires afin d'effectuer un moyennage du signal sur l'ensemble des cycles cardiaques. La répétabilité de la technique tonométrique a pu être testée sur les 71 patients entre les deux mesures successives de la VOP. La répétabilité de la technique d'impédance bioélectrique a été effectuée sur un sous groupe de 15 sujets sains indépendamment du groupe des 71 patients de l'étude. Les deux mesures de la VOI ont été évaluées sur un même sujet à une semaine d'intervalle.

#### **4.3 Résultats de l'étude de comparaison entre la vitesse d'onde d'impédance et la vitesse d'onde de pouls**

L'ensemble des analyses statistiques a été effectué à l'aide du logiciel statistique Graphpad Prism version 5.0. La corrélation entre deux variables a été évaluée par régression linéaire avec le coefficient de corrélation de Spearman. Pour l'ensemble des résultats, un niveau statistiquement significatif correspond à une valeur de P supérieure ou égale à 0,05.

Le signal d'impédance au niveau du thorax et de la cuisse a été obtenu avec un bon rapport signal sur bruit dans 93% des cas. La dégradation du signal en cuisse entraîne dans les 7% restants une imprécision de mesure trop importante pour le calcul de la  $VOI_{max-max}$  et de la  $VOI_{pied-pied}$ . De manière générale, le test statistique de Spearman ne montre pas de différence significative ( $P < 0,0001$ ) entre la moyenne des mesures de VOP obtenues par tonométrie ( $8,27 \pm 3,14$  m/s) et la  $VOI_{max-max}$  ( $8,33 \pm 3,88$  m/s) ainsi qu'avec la  $VOI_{pied-pied}$  ( $5,25 \pm 2,29$  m/s) obtenue par impédance bioélectrique. On observe toutefois un biais systématique entre la  $VOI_{pied-pied}$  et la VOP qui sera expliqué au paragraphe 4.4 de ce chapitre. Les résultats globaux sont présentés dans le tableau 4.I.

La répétabilité entre les deux mesures de VOP successives par le même opérateur montre un coefficient de variation de 6,25%. Il n'y a pas de différence significative entre ces deux mêmes mesures et le coefficient de corrélation est  $r^2=0,71$  ( $P<0,0001$  ;  $VOP_{mesure\ 2} = 0,92*VOP_{mesure\ 1} +0,68$ ). Le diagramme de Bland et Altman montre un biais systématique de -0,97 m/s avec une limite basse et haute d'acceptance respectivement de -2,34 et de 1,95 m/s.

Concernant la mesure de VOI par impédance bioélectrique, la répétabilité entre deux mesures de VOI à une semaine d'intervalle montre un coefficient de variation de 5,17% pour la  $VOI_{max-max}$  ( $r^2=0,87$  ;  $P<0,0001$  et nous obtenons  $VOI_{max-max\ 2}=0,87*VOI_{max-max\ 1}+0,70$ ) et de 18% pour la  $VOI_{ped-pied}$  ( $r^2=0,14$  ;  $P<0,0001$  et nous obtenons  $VOI_{ped-pied\ 2}=-0,52*VOI_{ped-pied\ 1}+2,48$ ).

La comparaison entre la mesure de la  $VOI_{max-max}$  et la mesure de la VOP montre une relation linéaire entre les deux méthodes avec un coefficient de corrélation de  $r^2=0,86$  ( $P<0,0001$  ;  $VOI_{max-max}=1,15*VOP-1,19$ ). Le diagramme de Bland et Altman montre un biais systématique entre les deux méthodes de 0,05 m/s avec une limite d'acceptance basse et haute respectivement de -2,87 et de 2,97 m/s (voir figure 4.2).

La comparaison entre la mesure de la  $VOI_{ped-pied}$  et la mesure de la VOP montre une relation linéaire entre les deux méthodes avec un coefficient de corrélation de  $r^2=0,31$  ( $P<0,0001$  ;  $VOI_{ped-pied}=0,38*VOP-1,81$ ). Le diagramme de Bland et Altman montre un biais systématique entre les deux méthodes de -3,08 m/s avec une limite d'acceptance basse et haute respectivement de -7,88 et de 1,71 m/s (voir figure 4.3).

Enfin nous pouvons évaluer, indépendamment du groupe principal, le sous groupe de patients obèses ( $n=21$  ;  $IMC\geq 30\text{ kg/m}^2$ ) afin de mettre en évidence la dépendance de chacune des techniques avec la morphologie du patient. Sur l'ensemble de ces patients, la mesure de la VOP a été possible dans 52% des cas seulement contre 90% des cas pour la mesure de la VOI. Sur l'ensemble des cas possibles respectivement pour les deux techniques, la mesure de la VOP présentait

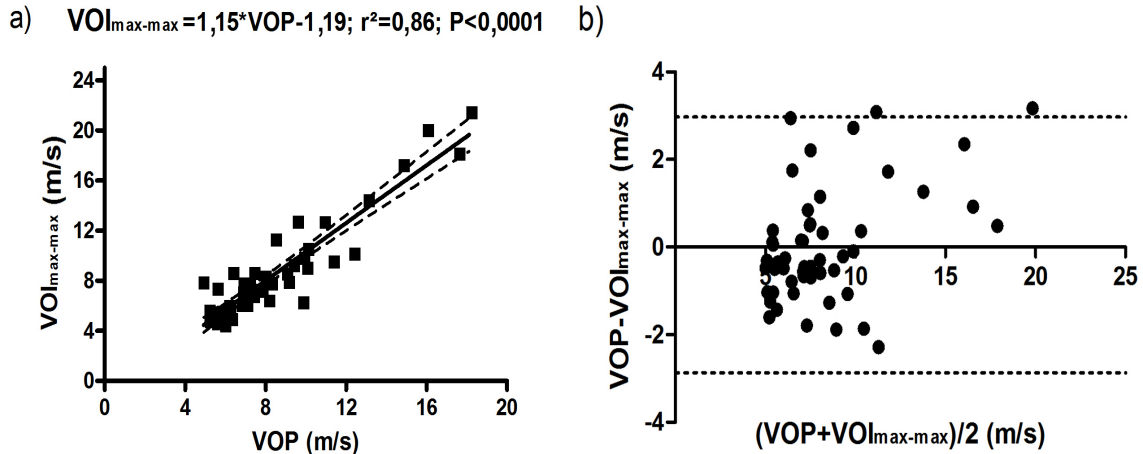


Figure 4.2 – Corrélation linéaire (a) et diagramme de Bland et Altman (b) entre la VOP et la VOI par la méthode du calcul du temps de transit entre les maxima de l'onde d'impédance. Les lignes en pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 95%.

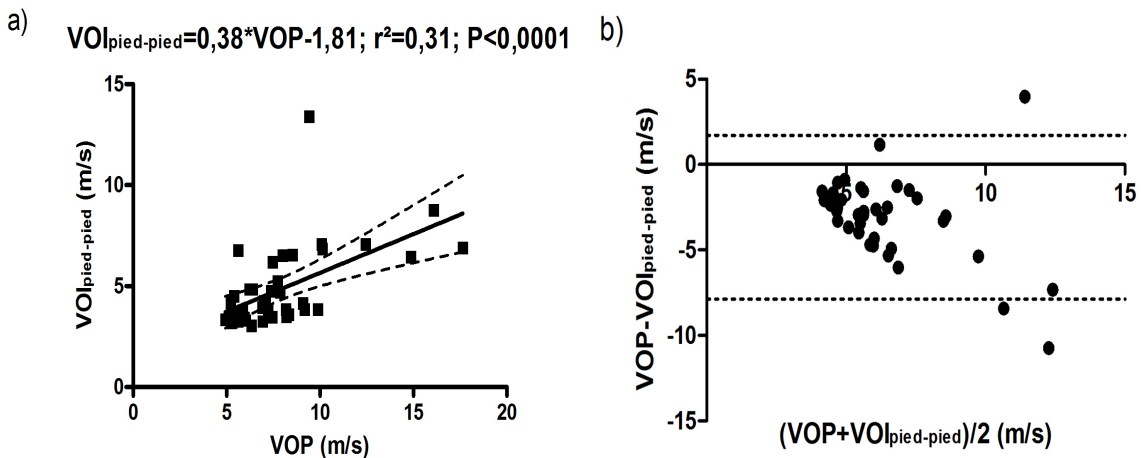


Figure 4.3 – Corrélation linéaire (a) et diagramme de Bland et Altman (b) entre la VOP et la VOI par la méthode du calcul du temps de transit entre les pieds de l'onde d'impédance. Les lignes en pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 95%.

un signal correct dans 73% des cas contre 95% des cas pour la VOI. Pour les cas où la VOP pouvait être calculée, on retrouve une corrélation significative entre les deux techniques avec un coefficient de corrélation égal à  $r^2=0,90$  ( $P<0,0001$ ) entre la VOP et la  $VOI_{max-max}$ , et égal à  $r^2=0,38$  ( $P<0,0001$ ) entre la VOP et la  $VOI_{pied-pied}$ .

#### **4.4 Discussion sur l'étude de comparaison entre la vitesse d'onde d'impédance et la vitesse d'onde de pouls**

L'objectif de cette étude était de comparer la vitesse de propagation de l'onde d'impédance entre les deux sites de mesures thorax-cuisse avec la vitesse de l'onde de pouls. La mesure de la vitesse de l'onde de pouls carotide-fémorale est considérée comme la méthode de référence pour l'évaluation de la rigidité aortique. Dans le cas où les valeurs trouvées pour la VOI sont significativement corrélées à la VOP, on peut conclure que la technique d'impédance bioélectrique est à même d'offrir un indice de la rigidité aortique.

Deux méthodes de mesure de la VOI ont été testées. La première méthode est retranscrite directement de la méthode tonométrique, à savoir que le temps de transit de l'onde est pris entre les pieds des deux ondes d'impédance. La seconde méthode prend, quant à elle, le temps de transit entre les deux maxima des ondes d'impédance. En première approche, et au vu des résultats précédents, on observe une très bonne corrélation entre la VOP et la VOI, et plus spécialement pour la  $VOI_{max-max}$ . La technique d'impédance bioélectrique se révèle donc être un marqueur de la rigidité artérielle avec une loi identique à la VOP, c'est-à-dire que plus la rigidité est sévère, plus la VOI est élevée.

Cependant, le tracé du diagramme de Bland et Altman pour les deux méthodes de calculs de la VOI montre des divergences entre les deux techniques ce qui implique que l'on ne peut pas remplacer la mesure de la VOP par la VOI dans tous les cas. De plus, nous observons un biais systématique entre la  $VOI_{max-max}$

et la  $VOI_{\text{pied-pied}}$  de l'ordre de 2,70 m/s. Le diagramme de Bland et Altman pour la  $VOI_{\text{max-max}}$  est acceptable quand celui de la  $VOI_{\text{pied-pied}}$  montre clairement que cette méthode n'est pas efficace pour évaluer la rigidité artérielle. Le contraire aurait été attendu.

La raison de l'importante différence entre les deux méthodes de calculs de la VOI réside dans le fait que du point de vue de la biomécanique, le signal d'impédance et le signal d'onde de pouls ont des origines très différentes. Comme nous l'avions vu au Chapitre 1, l'onde de pouls est une onde mécanique qui circule le long de la paroi artérielle. Le signal d'impédance, quant à lui, est généré par les variations du flux sanguin à l'intérieur de l'artère. Il n'existe donc pas de relation direct entre le signal d'impédance et les propriétés de la paroi artérielle comme c'est le cas avec la tonométrie. Aussi, le temps de transit entre les deux pieds d'onde d'impédance symbolise uniquement le temps de propagation du flux artériel systolique entre les deux sites anatomiques (thorax-cuisse) sans prendre en compte les propriétés mécaniques de la paroi artérielle. Il a d'ailleurs été observé dans une étude de 1970 que le pied du signal d'impédance enregistré au niveau du thorax était synchronisé avec l'ouverture de la valve aortique [74]. L'évaluation de la VOI entre les deux pieds d'onde d'impédance n'est donc pas adaptée à la mesure d'un indice de la rigidité artérielle, ce qui est indiqué par une faible corrélation avec la VOP et le diagramme de Bland et Altman. Pourquoi, dans ce cas, la méthode du temps de transit entre les deux maxima du signal est-elle plus justifiée ?

Nous savons que lors du passage du flux dans un segment artériel, l'artère subit une dilatation locale du fait de la pression systolique exercée sur la paroi, ce qui, de par son caractère élastique, lui permet d'emmagasiner un certain volume de sang qui sera ensuite restitué en phase diastolique. Ce principe, connu sous le nom d'*effet Windkessel*, est propre aux artères de conduction, réputées pour leur élasticité, et qui leur permet de transformer un débit pulsé à la sortie du cœur en un débit continu au niveau des capillaires. Cette capacité de l'artère est donc



directement reliée à ses propriétés élastiques et peut être prise en compte en se référant au maximum du signal d'impédance. Aussi, en règle générale, plus l'artère sera élastique, plus la quantité de sang stocké par l'artère sera grande et plus le signal d'impédance sera affecté par les variations de volume sanguin à l'intérieur de l'artère. Une artère élastique est donc caractérisée par un décalage de temps plus important entre les deux maxima du signal d'impédance puisque la dilatation de celle-ci est prise en compte. Ce principe permet d'expliquer la forte corrélation qui existe entre la mesure de la  $VOI_{max-max}$  et la VOP. Toutefois, ce mécanisme sera mieux compris du lecteur au chapitre suivant grâce à la modélisation des signaux d'impédance.

Une étude plus approfondie du diagramme de Bland et Altman entre la  $VOI_{max-max}$  et la VOP, montre une surestimation de la valeur de la VOI par rapport à la VOP et notamment au niveau des hautes vitesses de propagation ( $>12$  m/s). Trois hypothèses peuvent alors être formulées au vu de ce résultat.

La première est que le fait de mesurer des vitesses élevées implique une erreur de dispersion plus grande qu'à faible vitesse. Ce principe se déduit aisément de l'équation 4.1 car le temps de transit de l'onde se trouve au dénominateur. Plus ce temps est court, pour une même distance  $d$ , plus une petite variation de ce temps impliquera une grande variation au niveau de la vitesse. Ce phénomène de dispersion à grande vitesse apporte donc une erreur supplémentaire entre les deux techniques et est propre à chacune d'elle.

La deuxième hypothèse repose sur le fait que les sites de mesures de rigidité aortique ne sont pas exactement identiques entre les deux techniques, notamment au niveau du site de la cuisse où la technique tonométrique procède à une mesure locale du pouls (au niveau de l'aîne) quand la technique d'impédance bioélectrique prend en compte la totalité de l'artère fémorale. La valeur de la VOI a donc tendance à prendre en compte une rigidité périphérique supplémentaire. Il a été montré, dans de récentes publications [25], que la rigidité des artères de conduction pouvait être très différente d'une région à l'autre, notamment entre l'aorte et

les artères périphériques. Ces dernières ont tendance à être plus rigides par nature du fait de leur rapport élastine/collagène inférieur à celle de l'aorte. Aussi, il n'est pas surprenant d'observer un écart de valeur entre la VOI et la VOP. De plus, il a été récemment reporté par le ESH [14] qu'une valeur de VOP supérieure à 12 m/s était considérée comme une rigidité très sévère. Ainsi, une surestimation de la VOI pour les vitesses élevées de propagation devrait avoir un faible impact sur le diagnostic de la rigidité aortique.

La dernière hypothèse pose le problème de la dégradation des signaux d'impédance en périphérie puisque la technique n'est pas adaptée à ce type d'utilisation. Il existe donc une erreur de mesure dans la détection du maximum du signal d'impédance en cuisse non négligeable dans la comparaison de la VOI avec la VOP, d'autant plus qu'une petite variation du temps de transit implique une grande variation de la vitesse estimée.

Cependant, au vu de l'ensemble des résultats, nous pouvons conclure que la technique d'impédance bioélectrique est capable d'offrir, au même titre que la tonométrie, un indice de la rigidité régionale aortique par la mesure de la vitesse de propagation de l'onde d'impédance entre deux maxima de chaque onde d'impédance. Bien qu'il existe des divergences avec la technique de référence, les intérêts de développer cette nouvelle technique sont multiples.

Le premier est la simplicité d'utilisation de la technique puisque la mesure s'apparente à une simple mesure du signal électrocardiogramme. L'importation en milieu hospitalier pour des mesures en routine clinique sera donc aisé et de faible coût : la mesure pourra être effectuée au même titre qu'une mesure de pression artérielle au bras en début de séance.

Le deuxième est que le concept d'opérateur n'existe plus puisque l'acquisition des signaux d'impédance est réalisé, une fois les électrodes positionnées, automatiquement via un programme informatique. Aussi, la technique d'impédance bioélectrique offre une excellente répétabilité des mesures contrairement à la tonométrie qui, comme nous pouvons le constater d'après les données du diagramme

de Bland et Altman entre deux mesures de VOP par tonométrie, qui montrait un biais systématique de -0,97 m/s avec une limite d'acceptance basse et haute respectivement de -2,34 m/s et 1,95 m/s, peut présenter une importante variabilité sur certaines mesures.

Enfin, l'étude de la rigidité sur les patients obèses a montré que la technique d'impédance bioélectrique était beaucoup moins sensible à la morphologie du patient que la tonométrie, ce qui représente un grand avantage lorsque l'on sait que cette partie de la population présente un risque cardiovasculaire important.

La limite principale de cette étude est donc la dégradation importante du signal d'impédance au niveau de la cuisse entraînant une erreur supplémentaire dans la mesure de la vitesse de l'onde d'impédance. Cette contrainte pourra par la suite être résolue en adaptant l'appareil de mesure à l'enregistrement des signaux en périphérie. D'autres segments anatomiques pourront alors être étudiés pour la mesure de la rigidité périphérique comme par exemple le segment "artère fémorale-tibiale". Une étude symétrique de la rigidité périphérique des jambes pourra constituer une aide supplémentaire au diagnostic.

Une autre contrainte de l'étude est la mesure de la distance entre les deux sites anatomiques pour le calcul de la vitesse de propagation. Bien que la distance ait été prise de manière identique entre les deux techniques, il est évident qu'elle n'est jamais le reflet de la véritable distance carotide-fémorale. Il serait donc avantageux de développer une méthode faisant abstraction de cette mesure dans le calcul de la rigidité artérielle.

Enfin, bien que la mesure de la VOI ou de la VOP soit supposée être théoriquement le reflet de la rigidité artérielle, le fait de mesurer une vitesse limite considérablement le champ d'action de ces deux méthodes. Nous savons que la rigidification de la paroi artérielle est plus complexe et nous avons émis l'hypothèse qu'elle peut résulter, entre autres, de deux mécanismes liés mais non nécessairement dépendants. Le premier se rapporte à l'augmentation de la pression transmurale en rapport avec une augmentation des résistances périphériques (composante résis-

tive) ; le second se rapporte aux propriétés intrinsèques de la paroi artérielle dans sa capacité à emmagasiner un certain volume de sang durant la phase systolique et à le restituer en phase diastolique (composante capacitive). Les techniques actuellement disponibles ne permettent pas de quantifier l'importance relative de ces deux mécanismes dans la mesure de la rigidité artérielle. Il serait avantageux de développer une méthode permettant de séparer ces deux composantes afin d'approfondir le concept de rigidité artérielle et de proposer d'autres solutions thérapeutiques pour contrer l'augmentation de la rigidité artérielle. C'est ce que nous proposons de développer dans le dernier chapitre de cette thèse.

## CHAPITRE 5

### MISE EN PLACE D'UNE MÉTHODE DE MESURE DE LA RIGIDITÉ LOCALE DES ARTÈRES DE CONDUCTION PAR IMPÉDANCE BIOÉLECTRIQUE

#### 5.1 Bilan énergétique du système artériel

Le concept de rigidité artérielle, introduit il y a maintenant plus d'une dizaine d'années, représente une discipline dynamique de la recherche clinique. Sa valeur prédictive pour la mortalité toute cause confondue a été largement démontrée, indépendamment des autres facteurs de risque cardiovasculaire [15][7]. L'aorte présente le plus grand intérêt en terme de rigidité artérielle [3], puisque c'est elle qui, de par sa fonction élastique, conditionne le flux artériel dès la sortie du cœur pour réduire en grande partie la composante pulsative du débit vers les artères de plus petit calibre (effet Windkessel). Il est donc naturel de porter une attention toute particulière à la rigidification du tronc aortique. On peut alors se poser la question de savoir si une mesure régionale du tronc aortique est justifiée pour permettre de prédire de manière suffisante une dégradation du fonctionnement de l'aorte. Rappelons que les techniques présentées dans les chapitres précédents (technique tonométrique et impédance bioélectrique) mesurent une rigidité du tronc carotide-fémorale. Bien que l'aorte soit comprise à l'intérieur de ce segment, il n'est pas évident qu'une mesure élevée de la rigidité de ce tronçon implique une rigidité élevée de l'aorte elle-même. Des recherches ont notamment montré que chaque artère possède des caractéristiques et des comportements bien définis et des rigidités parfois très différentes [75]. Il apparaît donc important de prendre en compte une rigidité davantage locale plutôt que régionale afin de mieux cibler les propriétés de l'aorte.

Les causes d'une rigidification sont encore mal connues mais de récentes

études en biomécanique montrent que cette rigidification est due à une restructuration de la paroi artérielle qui s'adapte aux nouvelles contraintes de cisaillement et de pression [76][77]. En particulier il y a toujours une diminution du rapport entre les fibres d'élastines et de collagènes mais surtout un remodelage de la matrice des tissus de l'endothélium [78]. Les techniques actuelles de mesure de rigidité artérielle ne permettent pas d'accéder directement et simplement à ce type d'informations. Il nous a donc paru nécessaire de trouver une autre approche de la rigidité artérielle, différente de celle basée sur la propagation des signaux le long de la paroi artérielle, afin de quantifier les propriétés de l'aorte.

Cette nouvelle approche consiste à établir un bilan énergétique du système vasculaire. Durant la phase systolique, la poussée du ventricule gauche provoque la poussée d'un certain volume de sang se propageant le long de la conduite. Cette propagation s'effectue selon deux directions privilégiées : une direction longitudinale le long de l'arbre artériel, et donc dépendante des résistances périphériques, et une direction radiale à la paroi artérielle, dépendante de l'élasticité de la paroi. Si l'on raisonne en terme d'énergies, nous pouvons donc caractériser deux énergies dans les deux directions privilégiées : une énergie cinétique  $E_{cinétique}$  selon la direction longitudinale et une seconde énergie cinétique selon la direction radiale mais que l'on peut également assimiler à l'énergie mécanique  $E_{mécanique}$  emmagasinée par la paroi pour canaliser le flux pulsé. L'énergie cinétique volumique peut être rapportée selon la relation 5.1 avec  $\rho$  la densité volumique du fluide et  $v$  la vitesse du fluide. Cette relation implique que l'énergie cinétique du fluide est grandement dépendante de la vitesse du fluide mais pas de la surface de l'artère.

$$E_{cinétique\ volumique} = \frac{1}{2}\rho v^2 \quad (5.1)$$

Puisque tout système physique doit répondre au principe de conservation de l'énergie, les énergies cinétique et mécanique doivent être reliées selon la relation 5.2. On notera toutefois que l'énergie mécanique mentionnée ici n'est pas similaire à l'énergie mécanique développée, par exemple, par un lancé de balle, où l'énergie

mécanique correspond à la somme de l'énergie cinétique et de l'énergie potentielle. L'énergie mécanique est ici assimilable à la somme de l'énergie mécanique emmagasinée grâce aux composantes élastiques de la paroi et de l'énergie mécanique emmagasinée grâce aux composantes résistives de la paroi.

$$E_{totale} = E_{cinétique} + E_{mécanique} = \text{constante} \quad (5.2)$$

Nous considérons que l'énergie totale du système est une constante (système conservatif). Elle représente l'énergie de départ apportée par la poussée du ventricule gauche. L'énergie totale est donc ensuite distribuée entre l'énergie cinétique et l'énergie mécanique. Ainsi, ce que l'on perd en énergie cinétique, on le retrouve sous forme d'énergie mécanique et inversement. En d'autres termes, lors de la phase systolique, la paroi aortique, considérée comme élastique, transforme une partie de l'énergie cinétique du flux artériel en énergie mécanique. Cette énergie mécanique sera ensuite restituée en diastole afin d'assurer un débit le plus continu possible. L'énergie cinétique s'apparente donc à la composante résistive de l'artère, puisque grandement dépendante des résistances en aval du système vasculaire, et l'énergie mécanique s'apparente à la composante capacitive de l'artère, c'est-à-dire aux propriétés biomécaniques de la paroi à emmagasiner un certain volume de sang durant la phase systolique. Du point de vue des variations des énergies, compte tenu de la relation 5.2, nous obtenons la relation 5.3. Ainsi la connaissance de la variation d'une composante permet alors d'en déduire la variation de la seconde. A noter que dans ce modèle nous ne prenons pas en compte l'échauffement des tissus, c'est-à-dire la perte par effet thermique, ainsi que la perte de l'énergie provoquée par l'ébranlement de l'artère à chaque passage de l'onde de pouls. Nous considérons ces deux effets négligeables dans la suite de l'étude.

$$\Delta E_{cinétique} = -\Delta E_{mécanique} \quad (5.3)$$

A partir de ce bilan énergétique de l'artère, il apparaît judicieux, du point de vue mécanique, de trouver une méthode de mesure permettant l'accès à ces énergies et de dresser un bilan énergétique vasculaire de l'artère. Une nouvelle fois, la solution sera apportée par l'étude des signaux d'impédance bioélectrique. A partir d'une nouvelle conception de la structure des signaux d'impédance bioélectrique, il est possible de montrer que ces derniers peuvent être rattachés à la mesure de l'énergie cinétique du flux artériel. C'est pourquoi nous proposons, dans la suite de ce chapitre, une modélisation des signaux d'impédance bioélectrique pour aboutir à la mesure de la rigidité *locale* de la paroi aortique caractérisée par un indice noté *IRA* ainsi que par deux autres indices notés *RP* et *PEPA* relatifs aux propriétés de la paroi aortique. Cette approche oblige à considérer l'origine des signaux d'impédance non plus seulement comme la conséquence des variations du volume de sang mais comme devant être également couplée aux variations de vitesses du sang à l'intérieur de l'artère. Le lecteur trouvera, en annexe, en complément de la modélisation, les détails de calculs de la vitesse du flux sanguin pour un écoulement pulsé.

L'ensemble des résultats présentés dans ce chapitre a fait l'objet d'une soumission dans le journal "Medical Physics" en 2009 [79] ainsi que d'un dépôt de brevet auprès de l'INPI en décembre 2008 [80]. Aussi, certaines démonstrations et explications ne seront pas mentionnées dans la suite du document.

## 5.2 Modélisation des signaux d'impédance bioélectrique

### 5.2.1 Géométrie du modèle

Généralement la technique d'impédance bioélectrique injecte un courant alternatif dont l'amplitude varie selon les variations de conductivité des tissus (principalement du sang) sous une tension dont l'amplitude  $U_0$  est gardée constante. Ce procédé permet d'obtenir une mesure des variations d'impédance électrique  $\Delta Z = Z(t_n) - Z(t_{n-1})$  sur l'intervalle de temps fixe  $\Delta t = t_n - t_{n-1}$  où  $1/\Delta t$  représente la



fréquence d'échantillonnage du signal.

Dans ce modèle, nous décrivons l'artère comme un tube viscoélastique de longueur  $L$  et de rayon moyen  $r_0$  (figure 5.1). La paroi de l'artère peut donc évoluer selon les variations de pression exercées sur cette dernière. La distance  $L$  du cylindre, appelée par la suite segment L, représente la distance entre les deux paires d'électrodes positionnées sur le site anatomique à étudier. Le système des coordonnées cylindriques sera utilisé  $(\vec{e}_r, \vec{e}_\theta, \vec{e}_z)$  avec une invariance de révolution selon l'axe  $\vec{e}_z$ . La notation pour la surface infinitésimale de l'artère sera notée selon l'équation 5.4 où  $r$  est le rayon de l'artère,  $dr$  la variation infinitésimale du rayon de l'artère et l'axe  $O_z$  représente la direction du flux artériel dans la direction longitudinale.

$$\vec{dS} = 2\pi r dr \vec{e}_z \quad (5.4)$$

Le sang évolue à l'intérieur du segment L avec une viscosité dynamique  $\mu$  et une densité  $\rho$ . Le flux le long de l'axe  $O_z$  est considéré comme pulsatif et laminaire [81]. Puisque la circulation est pulsatile, les variations du volume de sang impliquent des variations de conductivité électrique à l'intérieur du segment L et donc des variations d'impédance électrique du milieu.

Enfin, nous choisissons de modéliser les variations d'impédance lors de la propagation du flux artériel à l'intérieur de l'artère fémorale. La relative simplicité géométrique de cette dernière, segment linéaire en comparaison à la crosse aortique, permettra une approche simplifiée du problème tout en conservant les résultats physiques essentiels.

### 5.2.2 Équation générale du signal d'impédance bioélectrique pour les larges artères

Par définition, l'impédance électrique d'un circuit se déduit de la loi d'Ohm comme le rapport de la tension sur l'intensité du courant qui traverse ce même cir-

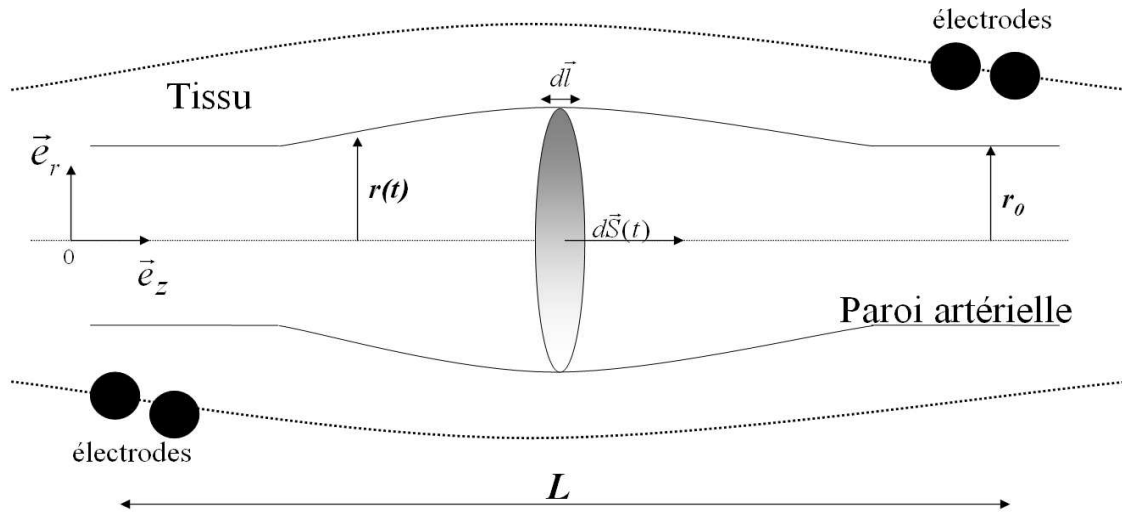


Figure 5.1 – Géométrie du modèle utilisée pour la modélisation du signal d'impédance au niveau de la cuisse.

cuit. Dans notre modélisation nous parlerons d'impédance électrique plutôt que de résistance car nous travaillons avec des résistances complexes au sens mathématique du terme. Les complexes ont le grand avantage de pouvoir s'exprimer sous formes d'exponentielles, ce qui réduit considérablement la complexité des calculs. Bien sûr, le résultat final sera pris sous sa forme réelle puisque ce sont bien des variations réelles que nous observons. La tension et l'intensité émises par l'appareil pourront donc s'écrire sous forme d'exponentielle caractéristique d'une sinusoïde à la pulsation  $\omega$  et dont l'amplitude sera constante pour la tension et variable pour l'intensité. On notera toutefois un déphasage  $\phi$  constant entre le courant et la tension dû à la traversée du milieu intra cellulaire par le courant. Nous écrivons donc le courant selon l'expression  $I = I_0(t)e^{j\omega t}$  et la tension selon l'expression  $U = U_0e^{j(\omega t + \phi)}$ .

Pour commencer notre modélisation, il paraîtrait judicieux de partir directement de la loi d'Ohm, en notation complexe, et de remplacer la tension et l'intensité par leur sinusoïde respective. Cependant pour pouvoir modéliser les signaux

d'impédance, il est impératif de réécrire la loi d'Ohm du point de vue de notre impédancemètre. Et c'est ici que le terme de variation prend tout son sens car la mesure par la technique d'impédance bioélectrique ne s'apparente pas à une mesure d'impédance  $Z_1$  soustraite à une mesure d'impédance  $Z_2$  mais bien à une mesure de variation prise comme telle entre deux états de conductivité. Si c'était le cas, notre impédancemètre pourrait s'utiliser comme un ohmètre, mais comme nous avons pu le voir au chapitre 3, ce n'est pas la logique employée par l'impédancemétrie. Ainsi, du point de vue de l'impédancemètre, et puisque la tension est maintenue constante, ce sont les variations d'intensité qui engendrent les variations d'impédance. Nous réécrivons la loi d'Ohm selon la relation 5.5 :

$$\Delta Z = \frac{U_0 e^{j(\omega t + \phi)}}{\Delta I e^{j\omega t}} \quad (5.5)$$

L'équation précédente montre qu'il est possible de supprimer les deux exponentielles de chaque sinuséide puisqu'elles oscillent à la même pulsation  $\omega$  en conservant le terme de déphasage  $\phi$ . Ce procédé est d'ailleurs repris des appareils pour en déduire les variations d'impédance.

Il reste alors à comprendre le phénomène qui provoque les variations d'intensité afin de résoudre complètement l'équation précédente. La littérature nous apprend que les variations d'impédance, et donc les variations d'intensité, puisque tous les autres termes sont constants dans l'équation 5.5, sont essentiellement dues à la variation de volume de sang à l'intérieur de l'artère [29][82][83]. Nous savons que, lors du passage du bolus de sang dans l'artère, celle-ci se dilate localement afin de réguler le débit pulsé dès la sortie du cœur. Le phénomène se propage ensuite de proche en proche. La déformation de l'artère implique donc bien des variations locales de volume. Nous avons vu, en introduction du chapitre 2, que le sang est un excellent conducteur de courant et plus particulièrement le plasma sanguin. Il se comporte comme un très bon électrolyte puisqu'il contient une part importante d'ions  $\text{Na}^+$  et d'ions  $\text{Cl}^-$ . Un grand nombre d'électrons libres est donc susceptible de s'échanger entre les différents atomes et de propager ainsi un cou-

rant électrique. Il apparaît alors, en première approche, que les variations de volume de sang sont susceptibles de créer des modifications de conductivité du milieu et donc d'impliquer des variations d'impédance. Mais allons plus loin dans notre raisonnement.

En électricité, la densité de charges, ou d'électrons dans notre cas, dans un conducteur, détermine l'intensité du courant qui circule dans ce conducteur. Plus cette densité est élevée, plus la conductivité du matériau est élevée et donc plus l'intensité est élevée. C'est pour cette raison que le cuivre est considéré comme le matériau le mieux adapté aux installations électriques courantes puisqu'il possède une bonne densité de charges libres. Il est possible de calculer, avec une bonne approximation, la densité en électrons libres dans le plasma sanguin connaissant la concentration en ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$ . Nous trouvons une densité satisfaisante pour permettre une bonne conductivité du milieu. Cependant cette valeur doit être considérée comme une constante, si l'on considère des faibles variations de concentration des ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$  dans le plasma. De plus les variations de volume occasionnées par la dilatation locale de l'artère ne modifient pas la densité de charges du milieu puisque, par définition, une densité est rapportée à une unité de volume. En d'autres termes, la densité en électrons du plasma sanguin permet de prédire une bonne conductivité du milieu mais ne permet pas de comprendre les variations d'intensité dans le milieu. Il n'y a pas de variations de conductivité comme nous l'avons imaginé en première approche.

Pour comprendre ce qui provoque les variations d'intensité du milieu, il est nécessaire de repartir de la définition de l'intensité du courant en électromagnétisme (équation 5.6) à partir de la notion de densité de courant  $\vec{j}$ .

$$I = \oint \vec{j} \cdot \vec{dS} \quad (5.6)$$

La densité de courant  $\vec{j}$  peut se développer selon la relation 5.7 en fonction de la densité en électrons  $n$  du milieu (densité qui est constante comme nous venons de

le voir), de la charge  $q$  de l'électron et de la vitesse  $\vec{v}$  du porteur de la charge.

$$\vec{j} = nq\vec{v} \quad (5.7)$$

L'équation 5.6 montre que effectivement les variations d'intensité du courant peuvent résulter d'une variation du diamètre de la paroi artérielle symbolisée par la différentiel  $dS$ . Cela signifie simplement que l'on compte le nombre d'électrons libres qui traversent la surface  $S$  de l'artère. Plus la surface est grande, plus il y a d'électrons qui traversent la surface et plus l'intensité du courant augmente. Puisque la surface  $S$  évolue avec le temps, on observe des variations d'intensité. Mais ce n'est pas la seule raison. L'analyse des composantes de la densité de courant (équation 5.7) montre également que l'intensité peut dépendre de la vitesse  $\vec{v}$  du porteur de la charge, c'est-à-dire dans notre cas de la vitesse des électrons libres dans le plasma sanguin. La densité en électrons est constante mais qu'en est-il de la vitesse des électrons dans le milieu ? Les variations d'intensité résulteraient alors aussi de l'intégration de la vitesse des électrons dans le plasma sur la surface de l'artère qui elle-même évolue au cours du cycle cardiaque. Les premières équations en impédancemétrie ne prenaient pas en compte le caractère dynamique de la vitesse de l'électron et considéraient uniquement les variations de la surface  $S$  [29][40]. Qu'est ce qui nous autorise à penser que la vitesse des électrons est variable ?

Toute l'astuce du raisonnement semble donc se situer dans le calcul de la vitesse de l'électron dans le plasma sanguin. Cette hypothèse avait d'ailleurs été reprise par Mohaptra et citée dans l'ouvrage de Malmivuo [29]. Mais il est nécessaire de reformuler cette vitesse pour trouver la réponse à notre question. D'un point de vue mécanistique, cette vitesse peut être décomposée en deux éléments. Le premier élément correspond à la vitesse de l'électron  $\vec{v}_e$  due à l'application d'une différence de potentiel. C'est donc une vitesse intrinsèque aux propriétés du plasma sanguin qui, on le sait, est constante. La seconde correspond à la vitesse du sang  $\vec{v}_a$  à l'intérieur de l'artère de telle sorte que la vitesse totale de l'électron

peut s'écrire selon l'équation 5.8 comme l'addition vectorielle des deux vitesses.

$$\vec{v}_{totale} = \vec{v}_e + \vec{v}_a \quad (5.8)$$

Cette reformulation implique que l'électron évolue d'une part selon les propriétés statiques du milieu, mais également suivant les propriétés dynamiques du milieu. Par analogie, nous pouvons comparer la vitesse totale de l'électron à celle d'un passager marchant à l'intérieur d'un train lancé à très grande vitesse. Pour un observateur situé à l'extérieur du référentiel *train*, disons la terre, la vitesse du passager s'ajoute à celle du train<sup>1</sup>. Cependant, étant donné que la vitesse intrinsèque de l'électron est de l'ordre du mm/min, mille fois inférieure à la vitesse du flux artériel de l'ordre du m/s, nous pouvons considérer par la suite que la vitesse totale de l'électron est assimilable à la vitesse du flux artériel avec une bonne approximation. Mais cette approximation a également un autre avantage, celui de ne considérer que les variations de densité de courant si l'on considère que la vitesse intrinsèque de l'électron est une constante. Les variations d'intensité dans le milieu sont donc dues d'une part à la variation du diamètre artériel mais aussi et surtout aux variations de la vitesse de l'électron dans le milieu (équation 5.9).

$$\Delta I = \oint -en\vec{v}_a\vec{dS} \quad (5.9)$$

Si l'on observe le signal d'impédance synchronisé avec les variables hémodynamiques telles que la vitesse du flux artériel et le diamètre artériel le long de l'aorte abdominale obtenus par échographie, il n'est pas difficile d'imaginer qu'il existe une relation étroite entre ces trois variables (figure 5.2). Cette relation est exprimée par l'équation 5.9. Le problème est à présent résolu : la vitesse des électrons, dans notre cas d'étude, peut être assimilée à celle du flux artériel.

L'équation générale 5.5 des variations d'impédance peut à présent être réécrite

---

<sup>1</sup>Nous n'entrons pas ici dans le cadre de la relativité restreinte développé par Einstein en 1905 puisque les vitesses du sang et de l'électron sont très inférieures à celle de la vitesse de propagation du courant équivalente à celle de la lumière dans le vide.

selon l'équation 5.10 à partir des considérations établies ci-dessus. Il s'agit donc à présent de développer l'expression de la vitesse du flux artériel à l'intérieur de l'artère en fonction des variations du diamètre artériel.

$$\Delta Z = \frac{U_0 e^{j\phi}}{\oint -en \vec{v}_a \cdot d\vec{S}} \quad (5.10)$$

### 5.2.3 Équation du signal d'impédance bioélectrique pour un flux pulsé dans les larges artères

L'étude et la modélisation de la vitesse du flux pulsé dans une artère a été introduite par les physiiciens Womersley et McDonald dans les années 1950 et a fait l'objet de nombreux travaux par la suite [81], [84], [85], [86]. Ainsi, le calcul de la vitesse  $\vec{v}_a$  de la relation 5.10 sera en grande partie déduit de ces travaux et expliqué en Annexe de ce manuscrit.

La principale modification que nous devons apporter aux travaux de Womersley et McDonald est la prise en compte de la variation du diamètre artériel. En effet, un diamètre constant tout au long du cycle cardiaque refléterait une artère complètement rigide, sans aucun pouvoir de dilatation. Ce serait donc une grossière approximation, d'autant plus que notre objectif est de relier le signal d'impédance aux propriétés élastiques de la paroi. Cependant, nous pourrions par la suite tester une variation de diamètre pratiquement nulle afin d'observer d'éventuelles modifications sur le signal d'impédance simulé.

La paroi artérielle a un caractère viscoélastique et sa déformation va dépendre de la force qui lui est appliquée. La propriété mécanique essentielle de la paroi de l'artère est d'être déformable (souple). Cette propriété, d'origine probablement génétique, est variable selon les sujets et, est en tout état de cause, fragile. Les déformations sont produites par les contraintes transpariétales [87]. Une contrainte est simplement l'expression des forces de contact appliquées sur une surface selon une direction. Par exemple la pression exercée par le sang sur la paroi artérielle

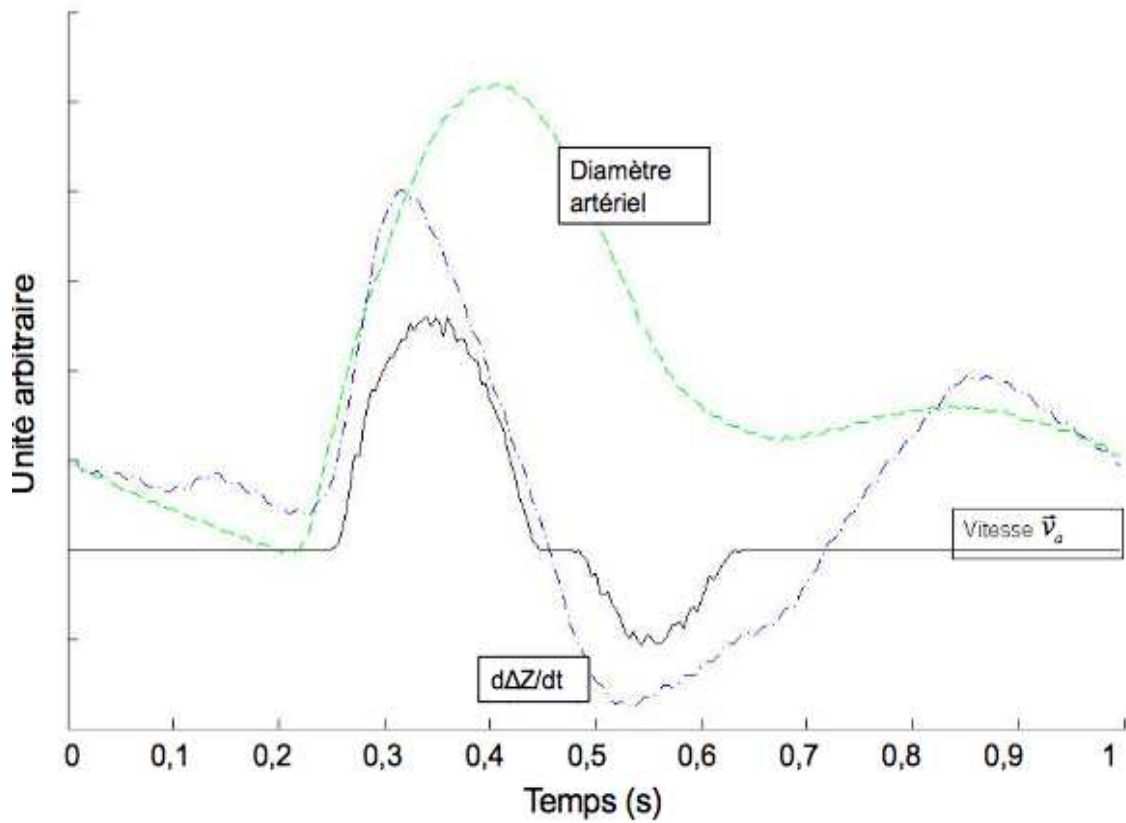


Figure 5.2 – Synchronisation du signal d'impédance avec le profil de vitesse de sang et du diamètre artériel enregistré au niveau de l'artère fémorale. Le signal d'impédance se construit à partir des variations de vitesse du sang modulé par les variations du diamètre artériel comme mentionné à l'équation 5.10. Les signaux ne sont pas représentés à l'échelle.



comprend deux composantes : l'une radiale et l'autre longitudinale. La composante longitudinale de la pression provoque à l'intérieur de la paroi vasculaire un mouvement moléculaire, un entraînement visqueux variable avec la pulsation de l'écoulement. Les contraintes transpariétales sont le résultat de la différence entre les forces exercées à l'intérieur du vaisseau et les forces existantes à l'extérieur du vaisseau, s'exerçant en sens inverse (principalement des tissus musculaires lisses) [88]. La déformation (le gonflement) enregistrée de l'artère, par exemple avec un manomètre différentielle, est le résultat de l'opposition de ces forces. Les contraintes transpariétales sont donc la résultante entre les forces de déplacement et les forces d'immobilité. Nous pouvons modéliser les variations du diamètre de la paroi artérielle en reprenant le modèle de Ribreau *et al*, équation 5.11 [89], [90]. Dans ce modèle, la surface de l'artère  $S$  est reliée à la contrainte transpariétale  $\Delta P(t)$  (ou appelée également pression transmurale) où  $E$  est le module élastique de Young,  $h_0$  l'épaisseur de la paroi,  $\mu$  la viscosité dynamique et  $r_0$  le rayon de la paroi artérielle.

$$\Delta P(t) = \frac{E}{1 - \mu^2} \frac{h_0}{r_0^2} \left( \left( \frac{S_0}{S} \right)^{1/2} - \left( \frac{S_0}{S} \right)^2 \right) \quad (5.11)$$

La pression  $\Delta P$  peut être directement enregistrée en deux points rapprochés au niveau de l'artère fémorale et injectée dans l'équation 5.11. De cette façon, et en posant  $x = \left( \frac{S_0}{S} \right)^{1/2}$ , il est possible d'en déduire l'évolution de la surface de l'artère, et donc de son rayon, en fonction de la pression. Il suffit de résoudre le polynôme du quatrième degré en  $x$  en considérant la surface de l'artère moyenne  $S_0$  comme une constante.

A partir de ce résultat et en s'aidant de l'annexe de ce manuscrit, on en déduit l'équation générale 5.12 des variations d'impédance dans une artère, dont la géométrie est du type de celle de l'artère fémorale, pour un écoulement pulsé entre les deux paires d'électrodes délimitant le segment  $L$ .

$$\Delta Z = \frac{U_0 e^{j\phi}}{-en \left( \int_0^{r_0} v_{moyen} dS + \sum_{k=1}^4 \int_0^{r_0} v(r, w_k, t) dS \right)} \quad (5.12)$$

où  $J_1$  représente la fonction de Bessel d'ordre 1,  $\alpha_0$  le coefficient de Womersley pour  $r = r_0$ ,  $\Delta p_0$  la pression moyenne et  $\mu$  la viscosité dynamique du fluide et

$$v_{moyen} = -\frac{\Delta p_0}{4\mu L} (r_0^2 - r^2) \quad (5.13)$$

$$\int_0^{r_0} v(r, w_k, t) dS = -2\pi \frac{\Delta p_0}{\omega \rho L} e^{j\omega t} r_0^2 \left( 1 - \frac{2}{\alpha_0 \sqrt{-j}} \frac{J_1(\alpha_0 \sqrt{-j})}{J_0(\alpha_0 \sqrt{-j})} \right) \quad (5.14)$$

Pour comprendre la construction de l'équation 5.12, il est nécessaire de se rappeler que le calcul de la vitesse pulsée à l'intérieur d'une artère est modélisée directement à partir de l'enregistrement de la pression différentielle, comme il a été suggéré par Womersley [85]. Ainsi, il est normal de trouver que les variations d'impédance sont également corrélées à la pression. La construction du profil de vitesse pour un écoulement pulsé est basée sur la décomposition en série de Fourier de la pression différentielle enregistrée. Comme toute décomposition en série de Fourier, nous trouvons un terme fondamental, représentant la vitesse moyenne du fluide, et un profil de vitesse pour chaque harmonique de la pression différentielle. L'application de cette décomposition en série de Fourier s'applique également sur les variations d'impédance. Toutefois la différence avec le profil de vitesses est que les amplitudes et les phases de chacune des harmoniques seront différentes. Ainsi nous retrouvons que le terme 5.13, intégré sur l'ensemble de la surface  $S$ , représente la valeur moyenne des variations d'intensité et que chaque terme 5.14 à la fréquence  $\omega_k$  représente l'harmonique de l'intensité de rang  $k$  avec une amplitude et une phase qui lui est propre.

### 5.3 Détermination de la rigidité artérielle locale

#### 5.3.1 Interprétation du signal d'impédance bioélectrique comme une mesure de l'énergie cinétique du flux sanguin

La modélisation précédente nous a permis de retranscrire en langage mathématique les variations d'impédance pour posséder un outil permettant de simuler un signal d'impédance à partir de l'enregistrement de la pression différentielle au niveau de l'artère fémorale.

Il est possible d'aller encore plus loin dans le raisonnement et de tenter de donner une interprétation de la forme obtenue du signal d'impédance en termes d'énergie. En effet, il suffit de réarranger l'équation générale des variations d'impédance 5.12 pour faire ressortir les termes d'énergie cinétique. Pour commencer nous pouvons inverser l'équation 5.12 de manière à observer l'inverse des variations d'impédance tout comme le fait notre impédancemètre. Cette mise en forme de l'équation a également l'avantage de disposer les termes variables au numérateur et les termes constants au dénominateur. Il s'agit à présent de montrer que les deux termes au numérateur représentent chacun une énergie cinétique. Le premier terme peut être réarrangé selon la relation 5.15.

$$\int_0^{r_0} v_{moyen} dS = -\frac{4L\mu v_{moyen}^2}{\pi\Delta p_0} = -\frac{4L\eta}{\pi\Delta p_0} \rho v_{moyen}^2 \quad (5.15)$$

La viscosité dynamique  $\mu$  peut s'exprimer comme la viscosité cinématique  $\eta$  multipliée par la densité  $\rho$ . On retrouve l'expression de l'énergie cinétique volumique  $\rho v_{moyen}^2$  présentée à l'équation 5.1.

De la même manière il est possible de montrer que l'expression du second élément au numérateur peut s'exprimer selon une énergie cinétique. Pour ce faire, il est nécessaire de remarquer que pour des valeurs de rayon artériel comprises entre 0 et 1 cm, nous pouvons donner une bonne approximation de l'expression de  $r_0^2 \left(1 - \frac{2}{\alpha_0\sqrt{-j}} \frac{J_1(\alpha_0\sqrt{-j})}{J_0(\alpha_0\sqrt{-j})}\right)$  en  $C \left(1 - \frac{1}{J_0(\alpha_0\sqrt{-i})}\right)^2$  où  $C$  est une constante de pro-

portionnalité. Cette approximation des mesures permet de passer de l'expression 5.14 à l'équation 5.16 en se plaçant le long de l'axe de l'artère. Une nouvelle fois nous faisons apparaître le terme de l'énergie cinétique volumique pour l'harmonique de rang  $k$ .

$$\int_0^{r_0} v(r, w_k, t) dS = \frac{2\pi\omega_k L}{\Delta p_0} C e^{j\omega t} \rho v^2(\omega_k, t) \quad (5.16)$$

Chaque terme du numérateur peut donc être relié à l'énergie cinétique volumique du fluide qui circule à l'intérieur de l'artère dans la direction de propagation. Nous pouvons réécrire de manière plus générale l'expression de l'inverse des variations d'impédance selon une décomposition en série, similaire aux séries de Fourier :

$$\frac{1}{\Delta Z} = \left( C_0 E_{c_{moyenne}} + \sum_{k=1}^4 C(\omega_k) E_c(\omega_k) e^{i\omega_k t} \right) \quad (5.17)$$

avec  $E_{c_{moyenne}}$  l'énergie cinétique volumique moyenne du fluide en mouvement à l'intérieur de l'artère suivant la direction de l'écoulement et  $E_c(\omega_k)$  l'énergie cinétique volumique pour l'harmonique de rang  $k$  suivant la direction de propagation du fluide. Les variables  $C_0$  et  $C(\omega_k)$  sont des constantes de proportionnalité pour le terme fondamental et pour chaque harmonique de rang  $k$ .

La relation entre les variations d'impédance électrique du segment  $L$  pour une artère de conduction et l'énergie cinétique du flux artériel s'écoulant dans la direction longitudinale est à présent établie.

### 5.3.2 Trois nouveaux indices *IRA*, *RP* et *PEPA* pour l'estimation de la rigidité *locale* des artères de conduction

En pratique, il est préférable de travailler directement sur le signal d'impédance, c'est-à-dire sur la dérivée des variations inverse d'impédance, puisque celui-ci apparaît plus stable dans le temps et est moins sujet aux oscillations dues

à la fréquence respiratoire par exemple. Les outils mathématiques, tels que les calculs différentiels d'ordre 4, les calculs numériques pour le calcul d'intégrales par la méthode des trapèzes ou encore de la transformée de fourier discrète (FFT), nous permettent de recalculer la courbe inverse des variations d'impédance à partir du signal d'impédance avec une bonne précision et dans un délai raisonnable.

Cependant, une méthode plus astucieuse, que recréer les variations d'impédance à partir du signal d'impédance, consiste à intégrer directement le signal sur un intervalle de temps donné du cycle cardiaque. Le résultat obtenu est une valeur symbolisant l'aire sous la courbe du signal d'impédance mais également la variation d'énergie cinétique du flux sanguin sur l'intervalle de temps considéré. Cette méthode, apparemment innocente, repose en réalité sur le concept très important de la conservation de l'énergie. La quantification des variations d'énergie cinétique à l'intérieur de l'artère va nous permettre d'étudier le réarrangement énergétique au niveau de l'artère entre l'énergie cinétique et l'énergie mécanique, comme nous l'avons expliqué dans le bilan énergétique établi au début de ce chapitre. Ainsi, la propagation de l'onde de flux artériel dans la conduite s'effectue selon deux directions privilégiées : une direction longitudinale le long de l'arbre artériel, dépendante des résistances périphériques, et une direction axiale à la paroi artérielle, dépendante de l'élasticité de l'artère (figure 5.3). Les résistances périphériques du système sont décrites comme le rapport de la variation de pression artérielle sur le flux artériel. Puisque le flux artériel peut être assimilé à l'énergie cinétique du fluide, dans le sens longitudinal, plus les résistances périphériques seront élevées, plus l'énergie cinétique mesurée par impédance bioélectrique sera faible, après normalisation par la pression artérielle moyenne. On obtient donc une mesure de la composante résistive du système vasculaire que l'on notera *indice RP* par la suite et signifiant *Résistance Périphérique*. Soulignons que l'indice *RP* mesure les résistances en aval du segment artériel étudié par la technique d'impédance bioélectrique.

L'élasticité de la paroi artérielle est directement liée aux propriétés viscoélas-

tiques de l'artère. Elle caractérise le fait que l'artère, durant la phase systolique, est capable d'emmagasiner une certaine énergie afin de transformer un débit pulsé en un débit continu (effet Windkessel). Ainsi, durant la phase systolique, une partie de l'énergie cinétique du fluide est transformée en énergie mécanique par la paroi artérielle. Donc plus l'artère est élastique, plus faible sera l'énergie cinétique mesurée par impédance bioélectrique. On obtient donc une mesure de la composante capacitive de l'artère que l'on notera *PEPA* par la suite et signifiant *Propriétés Élastique de la Paroi Artérielle*.

A partir de ces considérations<sup>2</sup> nous pouvons en déduire un indice de rigidité locale de la paroi artérielle que l'on appellera *IRA* pour *Indice de Rigidité Artérielle*. L'indice *IRA* reflète donc la rigidité du tronçon artériel délimité par les deux paires d'électrodes et est construit à partir des indices *RP* et *PEPA*. Le calcul explicite de ces trois indices sont actuellement sous protection industrielle et ne seront pas mentionnés dans ce manuscrit.

Le défi est donc relevé puisque nous sommes à présent capables de mesurer un indice de rigidité locale de la paroi de l'artère de manière simple sans mesure de distance et permettant d'étudier les mécanismes sous jacents à la rigidification de l'arbre artériel en séparant les indices *RP* et *PEPA*. On remarque en particulier qu'une augmentation de la rigidité artérielle, en comparaison avec la mesure de la VOP, pourra être liée soit à une augmentation de la composante résistive soit à une diminution de la composante capacitive de l'artère ou encore aux deux mécanismes simultanément.

---

<sup>2</sup>Les indices *RP*, *PEPA* et *IRA* sont actuellement sous protection industrielle et leur expression exacte n'est pas développée dans ce manuscrit.

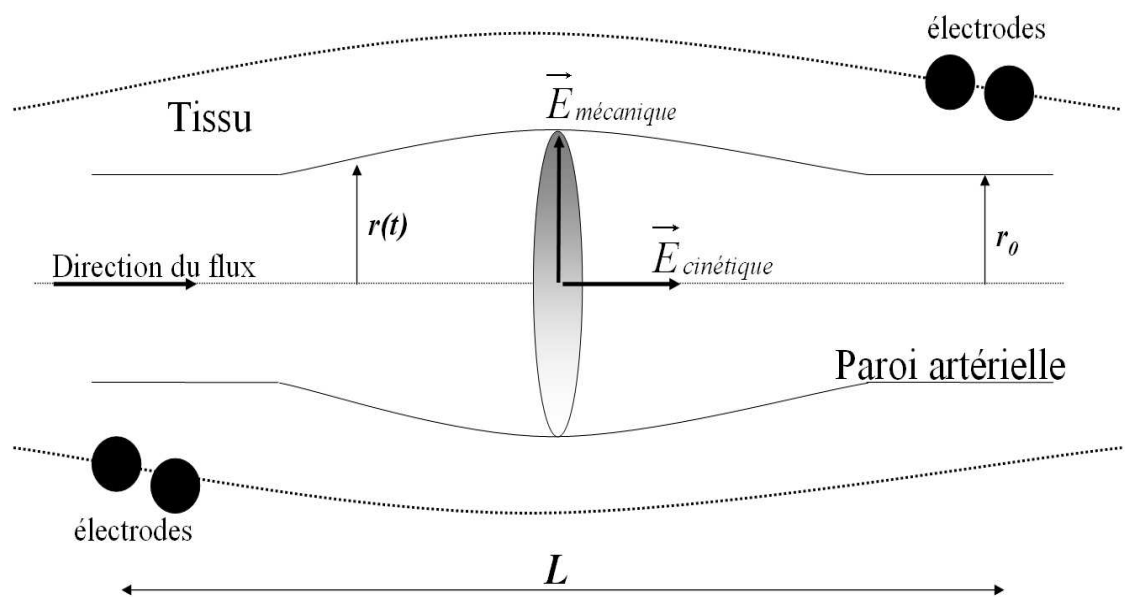


Figure 5.3 – L'énergie se répartit selon deux directions privilégiées : une énergie cinétique le long de l'axe de l'artère et une énergie cinétique selon la direction radiale qui se transforme en énergie mécanique par l'artère.

## 5.4 Résultats et discussion

### 5.4.1 Reconstruction des signaux d'impédance en cuisse

Nous devons à présent tester notre modèle de reconstruction des signaux d'impédance et les comparer aux signaux expérimentaux. Étant donné que notre modèle porte sur la simulation du signal d'impédance au niveau de la cuisse, puisque nous avons fait le choix de modéliser l'artère fémorale, il paraît évident de comparer nos résultats aux signaux d'impédance enregistrés en cuisse.

L'étude a été menée sur 5 sujets sains au repos. Les signaux d'impédance ont été enregistrés au niveau de la cuisse à l'aide de l'appareil Physio Flow dont la méthode a déjà été décrite dans les chapitres précédents. Afin de simuler nos signaux d'impédance en cuisse, il est nécessaire d'enregistrer la pression différentielle au niveau de l'artère fémorale. Pour ce faire il est possible d'utiliser le tonomètre, présenté au chapitre 1 de cet ouvrage, afin de recueillir le signal de pression différentielle et de l'injecter ensuite dans notre modèle théorique. Le signal expérimental a été affiché sur une période ECG et moyenné sur 2 min d'acquisition et ensuite comparé sur la même période au signal simulé à partir de l'enregistrement de la pression différentielle. La figure 5.4 montre un exemple de signaux d'impédance expérimental et simulé pour un même sujet au niveau de la cuisse.

En première approche, nous constatons avec satisfaction que le signal simulé affiche bien le même motif général retrouvé dans l'ensemble des signaux d'impédance, à savoir une augmentation vers un maximum, suivi d'une diminution vers un minimum puis d'un retour à la valeur moyenne initiale. Si l'on compare le signal simulé au signal expérimental, on remarque également une grande similitude entre les deux signaux et notamment une synchronisation presque parfaite entre les différents points caractéristiques de la courbe d'impédance réelle. Mais c'est justement le terme 'presque' qui pose les limites de notre modèle. Une analyse minutieuse de la figure 5.4 montre une légère avance au niveau du pied du signal simulé et un léger retard au niveau du maximum du signal simulé en comparaison



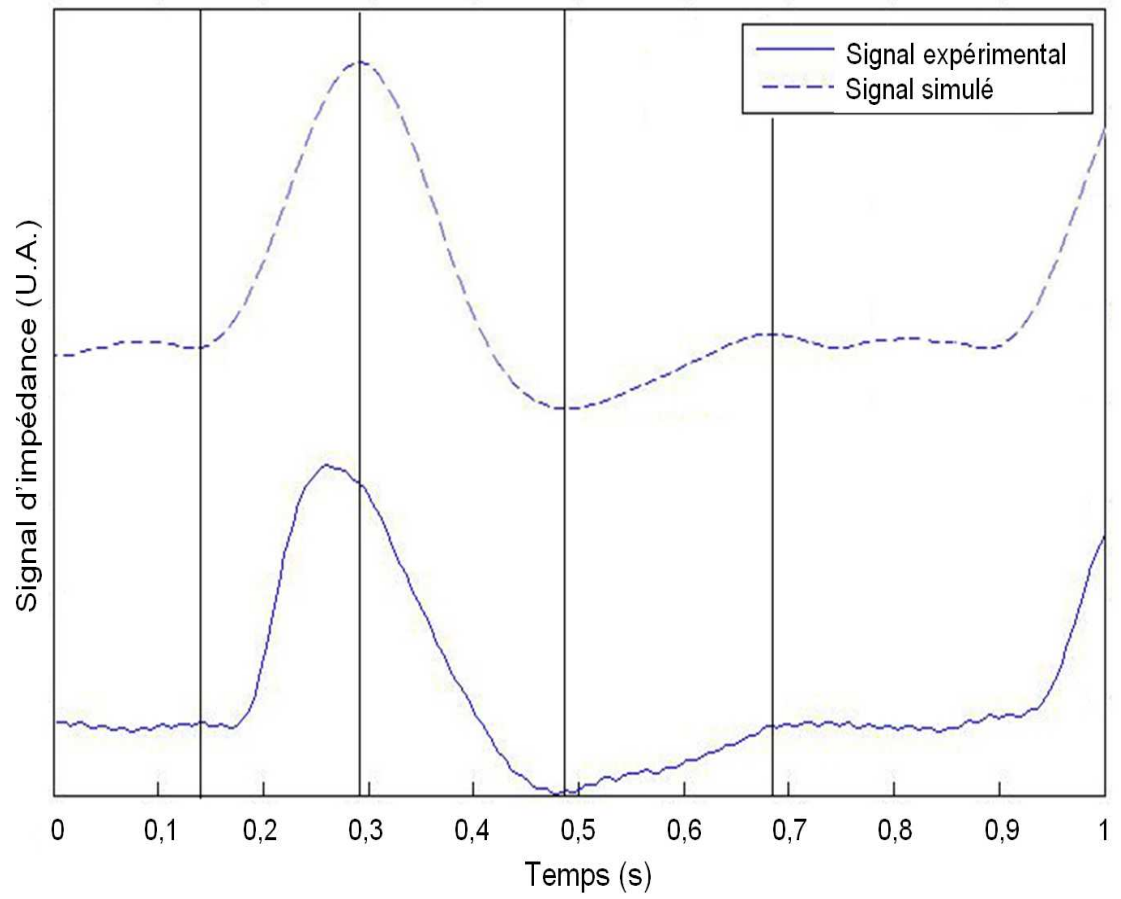


Figure 5.4 – Signal d'impédance expérimental et signal simulé au niveau de la cuisse. Les échelles sont arbitraires.

au signal expérimental. De plus, sur certaines simulations, le retour à la valeur initiale est peu corrélé au signal expérimental. Aurait-on oublié un élément important dans notre modélisation ?

Pour répondre à cette question nous avancerons trois propositions qui sont en réalité les trois pièces manquantes du modèle que nous avons proposé. Pourquoi ne pas les avoir inclus dans le modèle dans ce cas ? Il s'avère que ces pièces manquantes sont des zones très sensibles de la complexité du système cardiovasculaire et qu'à l'heure actuelle il n'existe pas de solution vraiment efficace pour permettre une reproduction précise de ce système. Le fait que notre modèle présente des anomalies, et ne permet pas de retranscrire exactement le signal expérimental, ne constitue pas une gêne dans l'interprétation du signal d'impédance. Notre objectif principal était bien l'étude de la rigidité artérielle à partir du traitement des signaux d'impédance et non une reproduction exacte du signal.

Le premier argument est que la reproduction du mouvement de la paroi artérielle repose sur le modèle de Ribreau et Bonis (voir page 76). Ce modèle nous indique qu'il est possible, à partir de la pression artérielle, d'étudier les variations de diamètre de l'artère. Grossièrement les mouvements de la paroi artérielle seront similaires aux variations de pression artérielle. Le modèle de Ribreau et Bonis est donc une représentation quasi-linéaire du phénomène. Nous savons que, expérimentalement, les variations de la paroi artérielle suivent de très près les variations de pression artérielle mais seulement jusqu'au pic de la pression systolique ???. Ensuite le caractère viscoélastique de la paroi ne rend plus compte de ce principe et nous ne pouvons rien conclure. De plus cette similitude entre pression artérielle et diamètre artériel n'est plus vraie dans le cas des artères malades présentant des rigidités très sévères. Il était donc normal de s'attendre à observer des déformations du signal simulé qui ne sont pas complètement en accord avec le signal expérimental. Néanmoins, le modèle de Ribreau et Bonis nous a permis de prendre en compte, de manière très simple, les variations de diamètre et de les inclure dans notre modèle.

Le deuxième argument pose la question de savoir si le signal d'impédance est aussi tributaire du flux veineux. Nous savons depuis le chapitre 3 que les deux fréquences présentes à l'intérieur du signal d'impédance sont principalement la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire. Une étude rapide menée par notre équipe a également montré que, au repos et en position allongée, le flux veineux était en partie assuré par les dépressions occasionnées par la respiration, ce qui permet de jouer le rôle de "pompe" pour le retour veineux. De plus, il n'interviendrait que dans le dernier tiers du signal d'impédance. Le flux veineux n'a pas été pris en compte dans le modèle proposé, car extrêmement compliqué à modéliser. Nous pensons que les différences entre les signaux simulés et expérimentaux dans la dernière partie de la courbe sont dues aux variations du flux veineux engendrant des variations supplémentaires de l'impédance électrique dans les tissus.

Le troisième argument s'appuie sur le principe des ondes de réflexions à l'intérieur du réseau artériel. Ces ondes de réflexions ont été introduites au premier chapitre avec la mesure de l'index d'augmentation systolique. Ces ondes sont provoquées soit par des changements d'impédance dus à des modifications de diamètre artériel, soit par l'apparition d'une bifurcation artérielle. Il est probable que le signal d'impédance n'échappe pas à la règle et que celui-ci soit également formé à partir d'une onde incidente sur laquelle se superpose une onde réfléchie. Cependant, aucune observation sur cet aspect du traitement des signaux n'a été faite et nous ne savons pas localiser la partie de la courbe où les ondes de réflexion sont les plus dominantes.

Enfin, nous ne pouvons rien conclure pour l'instant quant aux amplitudes affichées puisque l'échelle de l'appareil est arbitraire même si elle est proportionnelle aux variations réelles d'impédance. Il existe donc un facteur d'échelle entre les deux signaux que nous ne connaissons pas. Cependant malgré toutes ces limitations, notre modèle est capable de nous offrir une reproduction acceptable du signal d'impédance en cuisse et laisse à penser que le principe de considérer le signal d'impédance d'un point de vue énergétique reste justifié.

### 5.4.2 Modification artificielle de la rigidité artérielle

L'un des avantages de développer un modèle théorique est justement de l'utiliser pour simuler des cas particuliers en maîtrisant les paramètres de départ. Afin de mieux comprendre les effets d'une rigidification de l'arbre artériel, il peut être intéressant de modifier artificiellement l'évolution du diamètre artériel au cours du cycle cardiaque. Il est évident qu'une artère dont la paroi est considérée comme rigide aura des variations de diamètre beaucoup plus faibles qu'une artère dont la paroi est considérée comme souple. Nous testons donc deux cas bien distincts, l'un où l'évolution du diamètre artériel possède des variations importantes pendant la systole, et l'autre où les variations de diamètre sont très minimales. Le résultat est présenté à la figure 5.5.

Nous observons une modification importante du signal d'impédance simulé entre une artère souple et une artère rigide. Cette modification entre les deux états de rigidité peut se résumer par une diminution importante de l'amplitude du signal d'impédance. Si nous regardons l'aire sous la courbe au niveau du maximum, qui est donc synonyme des variations d'énergie cinétique du flux sanguin, nous observons alors une diminution de l'énergie cinétique du flux entre une artère souple et une artère rigide. Mais si nous observons plus attentivement, et c'est justement l'aspect intéressant de cette simulation, nous trouvons que la diminution de l'aire sous la courbe n'est pas simplement due à la chute de la valeur maximale du signal d'impédance, mais également à un rétrécissement du signal de part et d'autre de son maximum. Sur la figure, nous avons synchronisé volontairement le signal simulé provenant d'une artère rigide au signal simulé d'une artère souple par rapport au maximum de chaque signal afin de mieux apprécier la différence d'aire entre les deux courbes. En réalité, le décalage ne se fait pas par rapport au pied du signal d'impédance mais par rapport au maximum du signal (les signaux sont toujours synchronisés par rapport à l'onde R du signal ECG). Aussi, nous observons un décalage temporel entre les maxima du signal d'impédance provenant d'une artère souple et d'une artère rigide et non pas entre les pieds de ces mêmes

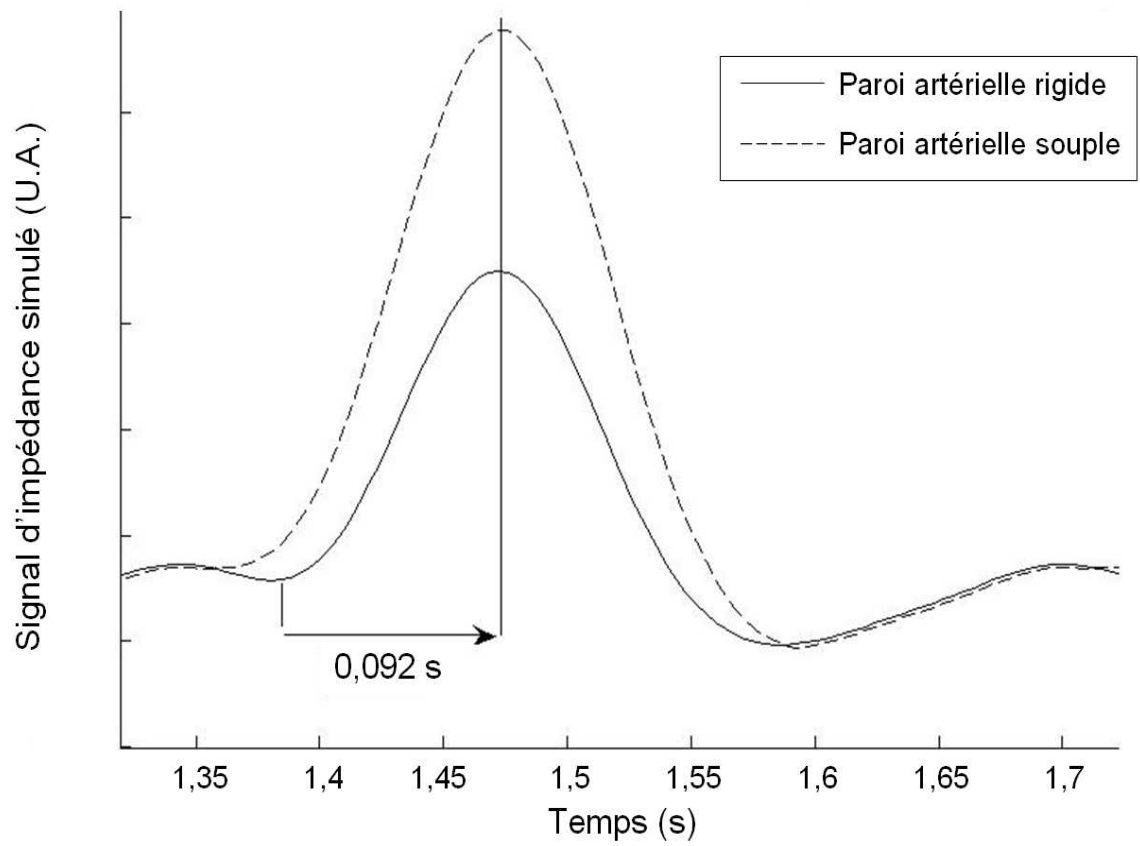


Figure 5.5 – Signal d'impédance simulé pour une artère rigide et une artère souple au niveau de la cuisse.

signaux. Au chapitre 4 nous avons remarqué que la corrélation entre la VOI et la VOP était la plus forte en choisissant le décalage temporel entre les deux maxima. Nous avons à présent la réponse à notre question grâce à notre simulation. Pour un même segment artériel, une artère rigide aura tendance à déformer le signal d'impédance au niveau de son maximum plutôt qu'au niveau du pied de l'onde. Le pied de l'onde symbolisant uniquement le temps de propagation de l'onde du flux artériel du cœur jusqu'à l'artère, sans prendre en compte la dilatation de celle-ci. Prendre le maximum de l'onde d'impédance revient à considérer son caractère élastique. Le résultat est que plus l'artère sera rigide, plus court sera le temps d'apparition du maximum du signal d'impédance.

On observe le même comportement du signal sur les signaux d'impédance expérimentaux entre un patient présentant des artères rigides, c'est-à-dire une VOP élevée ( $>12$  m/s), et un patient présentant des artères souples, c'est-à-dire une VOP faible (5 m/s) (figure 5.6).

### 5.4.3 Indice *IRA* versus vitesse de l'onde de pouls

A partir de la mesure de l'énergie cinétique via le signal d'impédance, nous pouvons en déduire deux indices *RP* et *PEPA* représentant respectivement un indice des résistances périphériques en aval du segment artériel étudié et un indice de la composante capacitive de la paroi de l'artère. La prise en compte de ces deux indices nous permet d'en déduire un indice local de la rigidité artérielle noté *IRA*. Bien que l'ensemble de la modélisation ait été effectuée au niveau de l'artère fémorale pour des raisons de simplifications des calculs, les conclusions physiques peuvent être transposables sur n'importe quel segment anatomique. Cependant, la méthode de calcul de la rigidité locale à partir des signaux d'impédance requiert une précision extrêmement fine des mesures. Aussi, il est nécessaire que le signal possède un excellent rapport signal sur bruit. Une petite imprécision pourra avoir de forte conséquence sur les calculs de *RP*, *PEPA* et donc sur l'indice de rigidité *IRA*. C'est pour cette raison que la méthode ne peut pas, pour l'instant, être appli-

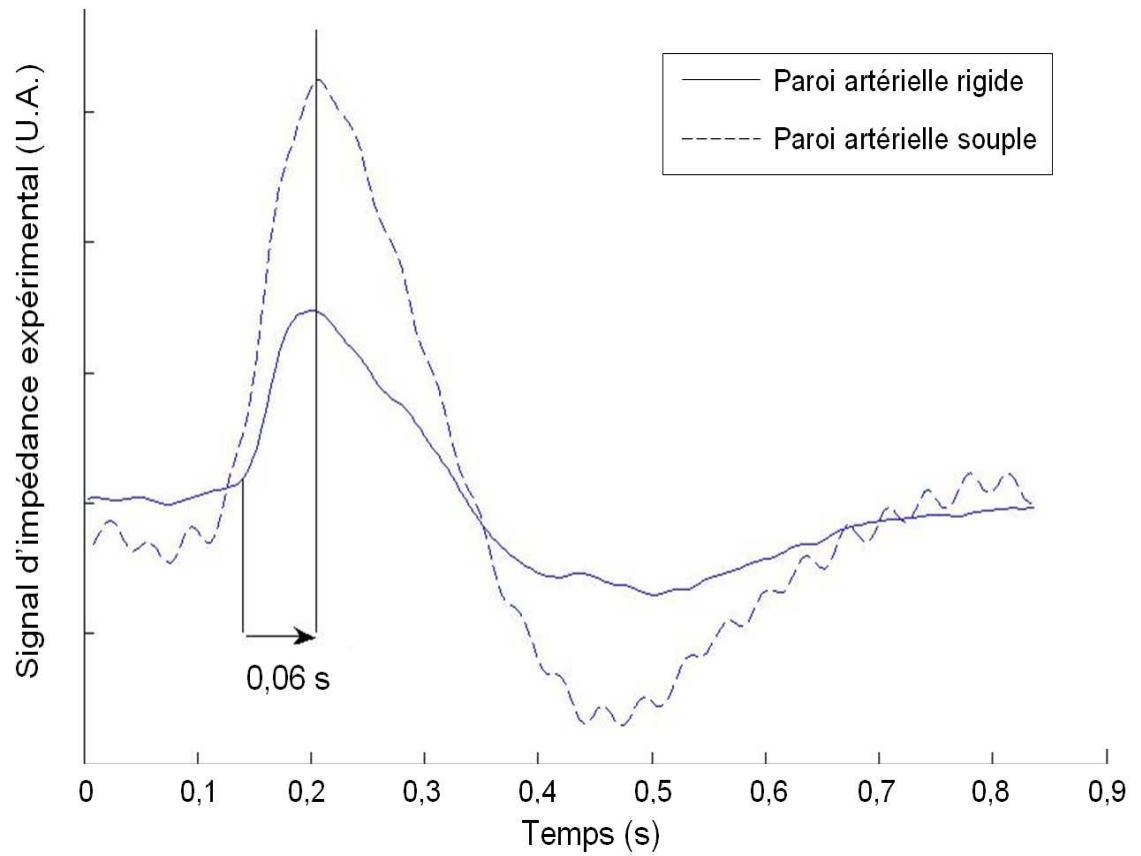


Figure 5.6 – Signal d'impédance expérimental entre un patient présentant une VOP élevée (12 m/s) et un patient présentant une VOP faible (5 m/s) au niveau de la cuisse.

quée au niveau des artères périphériques puisque la qualité du signal d'impédance en périphérie n'est pas suffisante.

Cependant, il est tout à fait envisageable d'appliquer cette méthode au niveau du thorax pour l'étude de l'aorte. Et cela nous conforte d'autant plus que nous savons, à présent, que l'aorte représente le segment artériel le plus sollicité dans la rigidification globale de l'arbre artériel. Il serait donc intéressant de comparer l'indice de rigidité *IRA* à la *VOP* mesurée à partir de la technique tonométrique. Il est cependant nécessaire de garder à l'esprit que nous ne pouvons plus parler de validation de technique à ce stade, puisque nous tentons de comparer une mesure locale de rigidité à une mesure régionale par la *VOP*. De plus, la méthode locale par impédance bioélectrique s'affranchit complètement de la distance entre deux sites anatomiques, et, rappelons le, c'est cette même distance qui était également considérée comme une source d'erreur de mesure au chapitre 4. Au mieux nous pourrions considérer des tendances ou des similitudes entre les deux techniques. Par la suite, d'autres méthodes de comparaison pourront être envisagées, afin de valider le concept d'une mesure locale par impédance bioélectrique. Nous les présentons dans le paragraphe "perspectives" de ce chapitre.

L'étude a été menée sur 50 patients (dont 38 hommes) au repos âgés de 23 à 88 ans (moyenne d'âge : 46 ans  $\pm$  16) recrutés dans le cadre d'un bilan cardiovasculaire au CHU d'Angers (Service des explorations fonctionnelles et vasculaires). Ces patients possédaient un indice de masse corporelle moyen de  $24 \pm 45$  kg/m<sup>2</sup>. Pour chaque patient, la mesure de la *VOP* par tonométrie a été réalisée deux fois successivement par un même opérateur et le signal d'impédance a été enregistré pendant deux minutes sur le même patient. La moyenne des deux valeurs de la *VOP* a été calculée pour chaque patient et comparée à l'indice *IRA* du même patient. Les résultats, présentés à la figure 5.7, sont statistiquement significatifs ( $P < 0,0001$ ) et montrent une très bonne corrélation entre les deux techniques avec un coefficient de corrélation de  $r^2 = 0,79$  selon le test de Pearson.

Ces résultats sont extrêmement encourageants et il semble effectivement que



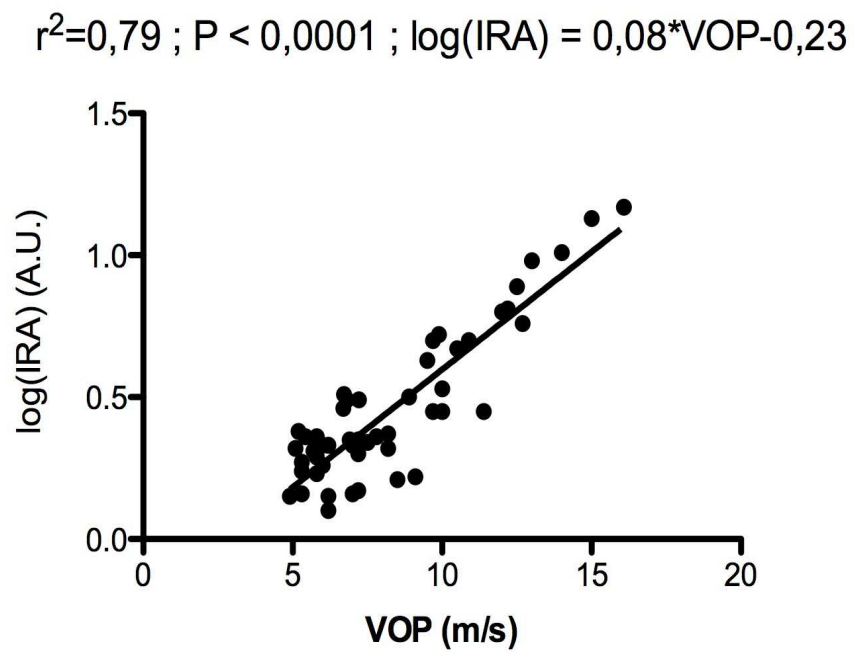


Figure 5.7 – Corrélation linéaire entre la VOP et log(IRA).

l'indice *IRA* reflète bien les propriétés de la paroi artérielle en matière de rigidité. Nous observons notamment que l'indice *IRA* suit la même loi que la *VOP*, à savoir qu'une rigidité élevée implique une forte valeur de l'indice *IRA* et inversement. Cependant, et comme nous l'avons prédit, la relation entre la *VOP* et l'indice *IRA* n'est plus linéaire mais exponentielle. A cela, nous pouvons formuler deux hypothèses.

La première est évidemment liée au fait que nous comparons une méthode de mesure de rigidité locale à une méthode régionale. Mais poussons davantage notre raisonnement. Nous savons que les propriétés biomécaniques des artères ne sont pas toutes identiques. Par exemple le rapport entre le taux d'élastine et de collagène de l'aorte est supérieur à celui des artères plus en périphérie, comme l'artère iliaque ou fémorale. Ce rapport est de l'ordre de 1,5 pour l'aorte et 0,5 pour l'artère fémorale [76]. La matrice de composition des tissus de la paroi artérielle est également différente entre ces deux types d'artères. De ce fait, l'aorte apparaît la plus élastique de toutes et heureusement puisque c'est elle qui conditionne la plus grande partie du flux artériel. Ainsi, dès le départ, nous ne mesurons pas la rigidité de la paroi artérielle dans les mêmes proportions avec les deux méthodes. En reprenant l'équation 1.1 de Moens-Korteweg pour la caractérisation des différentes composantes présentes dans la mesure de la *VOP*, nous remarquons que le rayon de l'artère fait partie de ces composantes. En d'autres termes, et sous une loi en puissance un-demi, plus le rayon de l'artère est grand, plus la *VOP* diminue et donc plus l'artère est souple. Nous pouvons considérer qu'entre la mesure carotidienne et la mesure en fémorale faite par tonométrie, il existe, en réalité, quatre rayons différents qui sont caractéristiques de l'artère carotidienne, de l'aorte, de l'artère tibiale et de l'artère fémorale. Nous pouvons reproduire le même raisonnement sur les autres composantes de la *VOP*, à savoir le module élastique de Young et l'épaisseur de la paroi artérielle, de sorte que la mesure de la *VOP* carotide-fémorale s'apparente en réalité à l'addition de quatre mesures *locales* de *VOP* respectivement pour chacun des segments artériels selon l'équation

5.18 et 5.19. La mesure de la VOP carotide fémorale n'est qu'une moyenne de la VOP du segment aortique. Puisque l'indice IRA représente principalement la rigidité du segment aortique, il n'est pas absurde de penser que la relation entre IRA et VOP n'est pas linéaire.

$$VOP = VOP_{carotide} + VOP_{aorte} + VOP_{iliaque} + VOP_{femorale} \quad (5.18)$$

$$VOP = \sqrt{\frac{E_{carotide}h_{carotide}}{2\rho r_{carotide}}} + \sqrt{\frac{E_{aorte}h_{aorte}}{2\rho r_{aorte}}} + \sqrt{\frac{E_{iliaque}h_{iliaque}}{2\rho r_{iliaque}}} + \sqrt{\frac{E_{femorale}h_{femorale}}{2\rho r_{femorale}}} \quad (5.19)$$

Mais un autre phénomène peut apparaître et s'ajouter à notre première hypothèse. Avec l'âge, ou à cause d'une rigidification prématurée, il est envisagée que la rigidité de l'ensemble de l'arbre artériel ne soit pas homogène ni dans le temps, ni dans l'espace [77] [75]. Chez un fumeur, par exemple, les artères principalement touchées sont l'aorte, alors que chez un patient diabétique, ce seront plutôt les plus petites artères en périphérie qui subiront ces conséquences. Il est fort probable que d'un patient à l'autre, nous n'observons pas des valeurs similaires entre la VOP et l'indice *IRA* tout simplement parce que l'ensemble du tronc artériel n'évolue pas de manière identique d'une artère à l'autre. Nous pourrions alors classer les patients selon plusieurs groupes où un groupe représenterait un type de pathologie bien connue. Mais pourquoi, dans ce cas, la relation serait-elle exponentielle ? Où placer les différents types de pathologies sur la courbe et pourquoi l'aorte semble se rigidifier moins rapidement que les autres artères ? L'état actuel de nos travaux sur l'étude de l'indice *IRA* ne nous permet pas, pour l'instant, de conclure de manière objective à l'ensemble de ces résultats. C'est pourquoi nous en resterons au cas de simple hypothèse. Pour la valider, il faudra avoir recourt à des techniques beaucoup plus sophistiquées mais plus puissantes que la ton-

métrie, ce qui sort du cadre de cette thèse et qui est explicité dans le prochain et dernier paragraphe.

## 5.5 Perspectives de l'étude

Nous arrivons ainsi au terme de notre étude sur la mesure d'un indice de la rigidité artérielle par la technique d'impédance bioélectrique. De nombreuses questions restent encore en suspens et mériteraient des explications supplémentaires. La théorie sur l'étude des signaux d'impédance, comme la mesure de l'énergie du système, a permis une nouvelle approche de la rigidité, mais de nombreuses hypothèses doivent encore être testées et validées par l'expérience. En particulier, l'étude de la rigidité artérielle à travers les indices *RP*, *PEPA* et *IRA* n'est actuellement pas suffisante pour comprendre pleinement la signification de ces trois indices ainsi que les mécanismes qui en découlent. Pour cela il est nécessaire de poursuivre les travaux dans ce domaine afin d'arriver à une compréhension satisfaisante du phénomène de rigidité. Dans ce sens, il est envisagé la construction d'un modèle mathématique du comportement de la paroi vasculaire en se basant sur l'étude des trois indices *RP*, *PEPA* et *IRA*. Le principe est de faire varier la valeur de ces trois indices et de valider le modèle par l'observation directe des variations des paramètres biomécaniques de la paroi artérielle. L'élaboration de ce modèle mathématique permettra entre autres de pouvoir prédire le comportement de l'artère vis-à-vis de certaines perturbations extérieures connues ou pour l'étude des effets d'un médicament sur la paroi artérielle. Les deux derniers paragraphes de ce manuscrit résument donc les toutes dernières études actuellement en cours dans notre laboratoire.

### 5.5.1 Effet de la nitroglycérine sur les indices *IRA*, *RP* et *PEPA*

Dans le but de faire varier le rapport *PEPA/RP* nous aurons recours à l'utilisation d'un vasodilatateur périphérique. Certaines études reportent une modifica-

tion de la fonction d'élasticité pariétale induite par l'administration de trinitrine (NTG) [91]. Les effets connus de la trinitrine sont une relaxation du muscle lisse vasculaire entraînant une vasodilatation des vaisseaux avec une diminution des résistances améliorant la perfusion tissulaire. Les effets de la trinitrine sont relativement bien connus sur les vaisseaux de petits calibres (augmentation du débit sanguin périphérique) mais ont très peu été testés sur les artères de conduction, et notamment sur leur élasticité. Une étude montre, en particulier, que l'administration d'un vasodilatateur ne contribue pas nécessairement à une modification de la rigidité régionale aortique estimée par la technique tonométrique [92]. Pourtant, des tests préliminaires de mesure de la rigidité par impédance bioélectrique thoracique, réalisées avant et après injection d'un vasodilatateur NTG, montrent une modification significative du rapport entre la composante résistive (RP) et capacitive (PEPA) de l'aorte avant et après NTG, sans modification significative de la rigidité régionale aortique. En dehors du fait qu'il existe apparemment un effet similaire de la NTG sur les vaisseaux de gros calibres, ces premiers résultats montrent que l'étude du rapport entre la composante résistive et capacitive de l'aorte, mesuré à partir des signaux d'impédance bioélectrique, peut constituer une nouvelle voie de recherche dans l'évaluation d'agents pharmacologiques agissant sur la paroi vasculaire. Pour valider cette hypothèse, il est maintenant nécessaire de corrélérer les données obtenues par impédance bioélectrique aux données morphologiques et biomécaniques de l'aorte dans des situations standardisées (comme par exemple par l'administration de NTG).

### **5.5.2 Relation entre les propriétés biomécaniques de la paroi artérielle obtenues par IRM et les indices de rigidité *locale***

L'évaluation des propriétés géométriques et biomécaniques de l'aorte sera réalisée grâce à la technique d'IRM et échographique. L'IRM fournit des images tridimensionnelles et dynamiques en coupe avec une précision anatomique satisfaisante. En particulier, il est actuellement possible d'obtenir des images des artères

de conduction comme l'aorte et d'observer l'évolution et la dynamique des parois aortiques ainsi que leur contenu au cours de chaque cycle cardiaque. L'échographie permet une analyse détaillée des artères périphériques (carotides, fémorales) et propose plusieurs indices destinés à caractériser les propriétés élastiques de la paroi vasculaire, comme présenté au chapitre 1.

Les techniques d'imagerie médicale permettront donc d'extraire plusieurs informations importantes, à la fois morphologiques et biomécaniques, de l'aorte et de sa paroi, ainsi que des artères périphériques dans le but d'appréhender au mieux la nature du rapport entre la composante résistive et capacitive de l'aorte mesurée par l'impédance bioélectrique. L'effet de la modification des propriétés de la fonction pariétale sera étudié avant et après l'administration d'un vasodilatateur (NTG) selon le protocole suivant :

- 1- Acquisition des images IRM au niveau de l'aorte
- 2- Mesure échographique de l'élasticité artérielle locale
- 3- Mesure de la VOP par tonométrie (technique de référence)
- 4- Mesure de la VOI et des indices *RP*, *PEPA* et *IRA* afin d'en déduire le rapport entre la composante résistive et capacitive de l'aorte par impédance bioélectrique.

Chacune des mesures sera réalisée avant et après l'administration d'un vasodilatateur (NTG). Cette étude a fait l'objet d'une demande de promotion par le CHU d'Angers et fera l'objet d'un post-doctorat.

## CONCLUSION

Les maladies cardiovasculaires représentent aujourd'hui la première cause de mortalité dans les pays développés, représentant en France un tiers du total des décès. De nombreuses études prospectives et rétrospectives ont permis de mettre en évidence le lien étroit entre maladies cardiovasculaires et rigidité de la paroi artérielle. La première partie de ce manuscrit récapitule l'ensemble des techniques et des avancées technologiques pour la mesure d'un indice de rigidité artérielle. Actuellement, la recherche en clinique pousse à développer de nouvelles techniques toujours plus simples et plus pratiques à mettre en œuvre pour un gain de temps et de précision vis-à-vis de la mesure. Il est à présent bien connu que la mesure de la vitesse de propagation de l'onde de pouls, par tonométrie d'aplanation, est actuellement considérée comme la méthode de référence pour l'évaluation de la rigidité régionale aortique. Pourtant nous avons vu que cette technique présente certains inconvénients dont le principal est l'impossibilité d'effectuer une mesure correcte chez les patients en surpoids. De plus, la simple mesure de la rigidité artérielle ne permet pas de caractériser le type de rigidification et donc une classification des pathologies. L'ensemble de ces inconvénients nous a poussé à chercher une nouvelle méthode de mesure de la rigidité artérielle.

Le chapitre 2 a introduit la technique d'impédance bioélectrique. Nous avons vu que cette dernière présente déjà de multiples applications dans le domaine médical, telle que la mesure du débit cardiaque ou encore l'imagerie par impédance électrique. L'observation de l'augmentation du décalage temporel du signal d'impédance, plus on s'éloigne du cœur, a permis d'envisager la technique d'impédance bioélectrique comme un nouveau marqueur de la rigidité artérielle au même titre que la technique tonométrique. Son principal avantage est son étonnante facilité d'utilisation et l'automatisation de ses mesures. Mais si l'acquisition du signal d'impédance est grandement facilitée par les systèmes électroniques actuels, son exploitation l'est beaucoup moins. En particulier, rien ne prédisait que la vi-

tesse de propagation du signal d'impédance entre deux sites anatomiques serait corrélée à la rigidité artérielle. Aussi, il a fallu au préalable s'assurer que le signal d'impédance pouvait être exploité aussi bien au niveau du thorax qu'au niveau des membres inférieurs.

Le chapitre 3 a permis de valider l'hypothèse qu'il était possible, à partir d'un positionnement judicieux des électrodes de courant au niveau d'une artère de conduction, de récupérer le signal d'impédance avec un bon rapport signal sur bruit. L'analyse temps-échelle du signal d'impédance au niveau du thorax et des membres inférieurs nous a conforté dans l'idée que le signal d'impédance est bien le reflet de la propagation du flux artériel à l'intérieur de l'artère de conduction étudiée. De plus, la validation du concept d'invariance temporelle et spatiale du signal d'impédance a permis d'envisager des mesures sur plusieurs jours d'intervalle et la comparaison du signal entre deux zones anatomiques symétriques.

Dans le chapitre 4, nous avons proposé la vitesse de l'onde d'impédance (VOI) comme un nouvel indice de la rigidité régionale aortique. La VOI a été évaluée en comparaison à la méthode de référence et les résultats ont montré une excellente corrélation entre les deux techniques ( $r^2=0,86$  ;  $P<0,0001$  avec le test de Spearman). Cependant il s'est avéré que la technique d'impédance bioélectrique souffre d'une grande imprécision des mesures au niveau des zones anatomiques périphériques. Aussi, nous avons trouvé que pour des fortes rigidités, l'impédancemétrie a tendance à surestimer la mesure de la VOP. Ceci s'explique principalement par le fait que l'appareillage utilisé a principalement été développé pour la zone du thorax. Néanmoins, ce constat ne représente pas une limitation de la technique, mais une opportunité pour développer de nouvelles technologies permettant l'acquisition du signal d'impédance sur n'importe quelle zone anatomique, avec un bon rapport signal sur bruit. Cependant, même si la VOI était corrélée correctement à la VOP, aucune information ne nous permettait de comprendre la signification exacte du rapport entre le signal d'impédance et la rigidité artérielle. Des modèles mathématiques relient assez facilement la vitesse de l'onde de pouls au caractère



élastique de la paroi. De plus l'onde de pouls se propage le long de cette paroi, or ce n'est pas le cas du signal d'impédance. Celui-ci est davantage lié aux composants circulant à l'intérieur de l'artère plutôt qu'à la paroi elle-même. Est ce que les résultats de l'étude précédente étaient une simple coïncidence ?

La réponse a été trouvée au chapitre 5, grâce à la modélisation mathématique des signaux d'impédance. Le signal d'impédance est en réalité la représentation de la vitesse de l'électron, circulant à l'intérieur de l'artère, couplée aux variations de la surface de l'artère. Il est donc possible de relier le signal d'impédance aux variations du diamètre artériel, autrement dit au caractère élastique de la paroi artérielle. Mais la compréhension du phénomène n'est pas complète si l'on n'envisage pas le lien entre l'énergie cinétique de propagation du flux artériel et le signal d'impédance. Car c'est précisément à ce stade de l'analyse que notre étude prend toute son importance. Il est à présent possible de déduire le degré de rigidité de l'artère, mais aussi de comprendre le fonctionnement interne de l'artère. Les composantes principales de l'artère, résistive et capacitive, ont pu être séparées dans ce modèle et mises à profit pour la caractérisation de la rigidification de la paroi. Non seulement la technique d'impédance bioélectrique est plus simple d'utilisation mais elle permettrait d'aller plus loin dans la compréhension du phénomène de rigidité. Des études sont actuellement en cours pour permettre une confrontation directe de ce nouvel aspect de la technique avec les dernières technologies d'imageries médicales (IRM et échographie) dans le but d'avoir directement accès aux paramètres biomécaniques de l'aorte et des artères périphériques. Les premiers résultats ont notamment montré que l'injection d'un vasodilatateur NTG modifie le rapport entre l'indice PEPA et l'indice RP. Cette modification du comportement de l'aorte implique des variations de rigidité locale au niveau de l'aorte quand la VOP ne montre aucune variation.

La technique d'impédance bioélectrique s'avère donc être une technique simple et précise pour la mesure de la rigidité artérielle, aussi bien locale que régionale, et ceci pour n'importe quelle artère de conduction, du moment que la technologie

permet de garantir un bon rapport signal sur bruit.

La technique d'impédance bioélectrique apparaît donc comme une alternative valide à la mesure tonométrique de la rigidité vasculaire, en particulier chez des patients réputés difficiles (obèses). Elle permettra, entre autres, la caractérisation du type de rigidification et pourra être proposée comme un outil pour le suivi thérapeutique du patient (soit individuel, soit dans un essai thérapeutique). Comme il a été mentionné dans le paragraphe "perspectives" du chapitre 5, de nombreuses études sont en cours de développement afin de permettre d'approcher au mieux le degré de précision des indices *IRA*, *RP* et *PEPA* et approfondir la signification de ces trois indices. La suite de ces travaux fera l'objet d'un post-doctorat. Il s'agira, entre autres, de construire une base de données regroupant les indices de rigidité artérielle par impédance bioélectrique, la VOP par tonométrie ainsi que l'ensemble des données biomécaniques apportées par les techniques d'imageries ultrasonore et IRM. Le premier objectif sera de valider l'hypothèse que les indices *IRA*, *RP* et *PEPA* reflètent bien les propriétés biomécaniques de la paroi aortique. Le second objectif sera de construire un modèle physique du comportement de l'arbre aortique afin d'envisager l'élaboration de nouveaux médicaments dans le traitement de la rigidification de l'arbre vasculaire.

## ANNEXE

La pulsativité est déterminée par un nombre sans dimension, noté  $\alpha$ , appelé le coefficient de Womersley [81]. Il dépend de la viscosité dynamique  $\mu$  du fluide, de sa densité  $\rho$ , de la pulsation  $\omega$  et du rayon  $r$  de l'artère. Chaque particule de sang possède un mouvement oscillatoire dans le segment  $L$  à la pulsation  $\omega$  le long de l'axe Oz. L'amplitude et la phase de son mouvement dépendent de la position de la particule sur l'axe radial de l'artère. Aussi, la vitesse du flux artériel peut s'écrire selon la notation  $\vec{v} = v(r,t)\vec{e}_z$  où  $v(r,t)$  est une fonction du temps et de la position sur l'axe radial [84].

L'équation du mouvement pour une particule de sang peut être exprimée à l'aide des équations de Navier-Stokes. Dans le cas où le flux est laminaire et pulsatif, la pression différentielle  $\Delta P$  est une fonction oscillante de la forme  $\Delta P = \Delta P_0 e^{j\omega t}$  où  $\Delta P_0$  représente la moyenne de la pression différentielle et  $\omega$  la pulsation de la pression différentielle. La solution à la pulsation  $\omega$  s'écrit selon l'équation 5.20 où  $\alpha = r\sqrt{\frac{\rho\omega}{\mu}}$ ,  $\alpha_0 = r_0\sqrt{\frac{\rho\omega}{\mu}}$  et  $J_0$  est la fonction de Bessel d'ordre 0 [85].

$$v(r, \omega, t) = -j \frac{\Delta P_0}{\rho L \omega} e^{j\omega t} \left( 1 - \frac{J_0(\alpha\sqrt{-j})}{J_0(\alpha_0\sqrt{-j})} \right) \quad (5.20)$$

Afin de calculer le profil de vitesse du flux artériel à chaque pulsation  $\omega$ , la transformée de Fourier est appliquée directement sur le signal de pression différentielle  $\Delta P$  enregistré sur un sujet afin de décrire les différentes fréquences présentes dans le signal de pression. La pulsation fondamentale  $\omega_0$  et généralement les quatre premières harmoniques ( $\omega_1, \omega_2, \omega_3, \omega_4$  de telle sorte que  $\omega_k = (k+1)\omega_0$ ) du signal de pression sont utilisées [86]. Le profil de vitesse est reconstruit en ajoutant chaque terme harmonique de la vitesse, à l'aide de l'équation 5.20, plus la vitesse moyenne du flux noté  $v_{moyenne}$ . Ainsi, chaque harmonique considérée implique une unique valeur de  $\alpha$  et donc une unique vitesse  $v(r, \omega_k, t)$ .

La vitesse moyenne du flux peut être calculée comme la valeur du flux dans le cas où l'écoulement est laminaire et permanent. Le profil obtenu est parabolique comme il est mentionné à l'équation 5.21.

$$v_{moyenne} = -\frac{\Delta P_0}{4\mu L}(r_0^2 - r^2) \quad (5.21)$$

Selon l'équation 5.9, le profil de vitesse  $\vec{v}$  est intégré selon la différentielle  $dS$  sur la section  $[0, r_0]$ . L'intensité du courant est alors calculée pour chaque harmonique  $\omega_k$  et pour la valeur moyenne de l'intensité, obtenues respectivement à partir des vitesses  $v(r, \omega_k, t)$  et  $v_{moyenne}$ . L'expression finale des variations d'impédance est résumée dans les équations 5.12, 5.13 et 5.14.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Nichols WW, Denardo SJ, Wilkinson IB, McEniery CM, Cockcroft J, and O'Rourke MF. Effects of arterial stiffness, pulse wave velocity, and wave reflection on the central aortic pressure waveform. *J Clin Hypertens*, 10(1) :295–303, 2008.
- [2] O'Rourke MF and Mancia G. Arterial stiffness. *J Hypertens*, 17(1) :1–4, 1999.
- [3] Meaume s, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, and Safar Me. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects > 70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 21(1) :2046–2050, 2001.
- [4] Liu SN, Gao HG, Li BY, Cheng M, Ma YB, Zhang ZM, Gao XM, Liu YP, and Wang M. Pulse wave velocity as a marker of arteriosclerosis and its comorbidities in chinese patients. *Hypertens Res*, 30(1) :237–242, 2007.
- [5] Hirata K, Kawakami M, and O'Rourke MF. Pulse wave analysis and pulse wave velocity– a review of blood pressure interpretation 100 years after koro-tkov. *Circ J*, 70(1) :1231–1239, 2006.
- [6] Noble TJ. Impedance plethysmography for the evaluation of pulse-wave velocity in limbs. *Med Biol Eng Comput*, 31(3) :318–322, 1993.
- [7] Murata R, Kanai H, Chubachi N, and Koiwa Y. Measurement of local pulse wave velocity on aorta for noninvasive diagnosis of arteriosclerosis. *IEEE Eng Med Biol Osc*, 1 :83–84, 1994.
- [8] Bramwell LC and Hill AV. Velocity of transmission of the pulse wave. *Lancet*, 1 :891–892, 1922.

- [9] Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, and Ali T. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure : the strang heart study. *Hypertension*, 50 :197–203, 2007.
- [10] Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, and Cockcroft J. Applications of arterial stiffness, task force iii : recommendations for user procedures. *Am J Hypertension*, 15 :445–452, 2002.
- [11] Laurent S, Crockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Panier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, and Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness : methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*, 27(1) :2588–2605, 2006.
- [12] Van bortel LM, Struijker-Boudier HA, and Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness and drug treatment of hypertension. *Hypertension*, 38(1) :914–921, 2001.
- [13] Millasseau SC, Stewart AD, Patel SJ, Redwood SR, and Chowienxzyk PJ. Evaluation of carotid-femoral pulse wave velocity : influence of timing algorithm and heart rate. *Hypertension*, 42(1) :222–226, 2005.
- [14] Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, and Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*, 113(1) :664–670, 2006.
- [15] Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, and Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*, 37(1) :1236–1241, 2001.
- [16] Bouvrain Y and Lévy B. Windkessel and coronary debit. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 74(6) :635–639, 1981.

- [17] Millasseau SC, Guigui FG, Kelly RP, Prasad K, Cockcroft JR, and Ritter JM. Noninvasive assessment of the digital volume pulse. comparison with the peripheral pressure pulse. *Hypertension*, 36(1) :952–956, 2000.
- [18] Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, and Chowienczyk PJ. Determination of aged-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clin Sci*, 4(1) :371–377, 2002.
- [19] Domanski M, Norman J, Wolz M, Mitchell G, and Pfeffer M. Cardiovascular risk assessment using pulse pressure in the first national health and nutrition examination. *Hypertension*, 38(1) :793–797, 2001.
- [20] Andzhelova DV, Kiseleva TN, and Kravchuk EA. Three-dimensional echography in the diagnosis of hexophthalmia. *Vestn Oftalmol*, 124(1) :22–25, 2008.
- [21] Mao F, Gill J, Downey D, and Fenster A. Segmentation of carotid artery in ultrasound images : method development and evaluation technique. *Med Phys*, 27(1) :940–949, 2000.
- [22] Van Bortel LM, Balkestein EJ, van der Heijden-Spek JJ, Vanmolkot FH, Staessen JA, and Kragten JA. Non-invasive assessment of local arterial pulse pressure : comparison of applanation tonometry and echo-tracking. *J Hypertension*, 19(6) :1037–1044, 2001.
- [23] Chui B, Egger M, Spence JD, Parraga G, and Fenster A. Quantification of carotid vessel wall and plaque thickness change using 3d ultrasound images. *Med Phys*, 35(1) :3691–3710, 2008.
- [24] Pannier BM, Avolio AP, Hoeks A, Mancia G, and Takazawa K. Methods and devices for measuring arterial compliance humans. *Am J Hypertens*, 15(1) :743–753, 2002.

- [25] S. Laurent et J. Cockcroft. *Central aortic blood pressure*, volume 1. Les laboratoires Servier, Elsevier, 22 rue Garnier, 95578 Neuilly-sur-seine, France, 2008 edition, Mai 2008.
- [26] Jiang B, Liu B, McNeill KL, and Chowienczyk PJ. Measurement of pulse wave velocity using pulse wave doppler ultrasound : comparison with arterial tonometry. *Ultrasound Med Biol*, 34(3) :509–512, 2008.
- [27] Tasu JP, Bléry M, and Bittoun J. Principes de mesure de la vitesse en irm et principales applications cliniques. feuillets de radiologie. *Feuillets de radiologie*, 40(2) :136–146, 2000.
- [28] Gatehouse PD, Keegan J, Crowe LA, Masood S, Mohiaddin RH, Kreitner KF, and Firmin DN. Applications of phase-contrast flow and velocity imaging in cardiovascular mri. *Eur Radiol*, 15(10) :2172–2184, 2005.
- [29] Malmivuo J and Plonsey R. *Bioelectromagnetism - principles applications of bioelectrical and biomagnetic fields*, volume 1. Oxford university press NEW YORK, 1995 edition, 1995.
- [30] Nyober J, Bango S, Barnett A, and Halsey RH. Radiocardiograms : Electrical impedance changes of the heart in relatio to electrocardiograms and heart sound. *J clin Invest*, 19(1) :773, 1940.
- [31] Nyober J. *Plethysmography impedance in medical physics*, volume 2. Year Book PUb, Chicago, 1940 edition, 1950.
- [32] Fricke H. Relation of the permitivity of biological cell suspensions to fractional cell volume. *Med Biol Eng Comput*, 172(4381) :731–732, 1953.
- [33] Alejandro FF, Pere JR, Javier R, and Max AV. Propagation of measurement noise through backprojection reconstruction in electrical impedance tomography. *IEEE Trans Med Imaging*, 21(6) :566–578, 2002.



- [34] Visser KR. Electric conductivity of stationary and flowing human blood at low frequencies. *Med Biol Eng Comput*, 30(1) :636–640, 1992.
- [35] Nyober J, Bango S, and Nims LF. The impedance plethysmograph : an electrical volume recorder. *Natl Res Council Comm Aviation Med*, 149, 1943.
- [36] Hober R. Ein zweites verfahren die leitfähigkeit im innern von zellen zu messen. *Pflügers Arch Ges Physiol*, 148 :189–221, 1912.
- [37] Charloux A, Lonsdorfer-Wolf E, Richard R, Lampert E, Oswald-Mammosser M, Mettauer B, Geny B, and Lonsdorfer J. A new impedance cardiograph device for the non-invasive evaluation of cardiac output at rest and during exercise : comparison with the direct fick method. *Eur J Appl Physiol*, 82(1) :313–320, 2000.
- [38] Moreau X, JM Rousseau, Thiranos JC, Dubé L, Corbeau JJ, Granry JC, and Beydon L. Cardiac output measurements : comparison between a new trans-thoracic electrical bioimpedance method (physioflow) and the swan-ganz method (continuous cardiac output or bolus technique). *The French Anaesthesiology Society*, 2001.
- [39] Kubicek WG, Karnegis JN, Patterson RP, Witsoe DA, and Mattson RH. Development and evaluation of an impedance cardiac output system. *Aerospace Med*, 37 :1208–1212, 1966.
- [40] Kubicek WG. *Minnesota impedance cardiograph model 303*. Univ. of Minnesota press, Minneapolis, 1968.
- [41] Kubicek WG, Patterson RP, and Witsoe DA. Impedance cardiography as a non-invasive method for monitoring cardiac function and other parameters of the cardiovascular system. *Ann NY Acad Sci*, 170 :724–732, 1970.
- [42] Bernstein DP. A new stoke volume equation for thoracic electrical bioimpedance. *Crit Care Med*, 14 :904–909, 1986.

- [43] Isenring E, Colombo M, Cross G, Kellett E, and Swaney L. Estimation of total body water from bioelectrical impedance spectroscopy in oncology outpatients receiving radiotherapy and agreement with three prediction equations. *J Hum Nutr Diet*, 22(1) :50–54, 2009.
- [44] Diouf A, Gartner A, Dossou NI, Sanon DA, Bluck L, Wright A, and Wade S. Validity of impedance-based predictions of total body water as measured by 2h dilution in african hiv/aids outpatients. *Br J Nutr*, 10 :1–9, 2008.
- [45] LaForgia J, Gunn S, and Withers RT. Body composition : validity of segmental bioelectrical impedance analysis. *Asia Pac J Clin Nutr*, 17(4) :586–591, 2008.
- [46] Wabel P, Chamney P, Moissl U, and Jirka T. Importance of whole-body bioimpedance spectroscopy for the management of fluid balance. *Blood Purif*, 27(1) :75–80, 2009.
- [47] Costa EL, Lima RG, and Amato MB. Electrical impedance tomography. *Curr Opin Crit Care*, 15(1) :18–24, 2009.
- [48] Moura F, Aya JC, Fleury A, Amato M, and Lima R. Dynamic imaging in electrical impedance tomography of the human chest with online transition matrix identification. *IEEE Trans Biomed Eng.*, 2009.
- [49] Zhao Z, Moller K, Stainmann D, Frerichs I, and Guttman J. Evaluation of an electrical impedance tomography-based global inhomogeneity index for pulmonary ventilation distribution. *Intensive Care Med*, 2009.
- [50] Robinson RL, Davidson JL, Wright P, Pomfrett CJ, and McCann H. A study of composite electrode-tissue impedance. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, pages 1171–1174, 2008.

- [51] Hartinger AE, Guardo R, Adler A, and Gagnon H. Real-time management of faulty electrodes in electrical impedance tomography. *IEEE Trans Biomed Eng*, 56(2) :369–377, 2009.
- [52] Fagerberg A, Stenqvist O, and Aneman A. Electrical impedance tomography applied to assess matching of pulmonary ventilation and perfusion in a porcine experimental model. *Crit Care*, 13(2), 2009.
- [53] Bodenstein M, David M, and Markstaller K. Principles of electrical impedance tomography and its clinical application. *Crit Care Med*, 37(2) :713–724, 2009.
- [54] Dai T and Adler A. Electrical impedance tomography reconstruction using l1 norms for data and image terms. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, pages 2721–2724, 2008.
- [55] Risacher F, Jossinet J, McAdams ET, McLaughlin J, Mann Y, Schmitt M, Matias A, and Jarry R. Impedance plethysmography for the evaluation of pulse-wave velocity in limbs. *Med Biol Eng Comput*, 31(3) :318–322, 1993.
- [56] Gabor D. Theory of communication. *J Inst Electr Eng*, 93 :429–457, 1946.
- [57] Morlet J. *Sampling theory and wave propagation*, volume 1. Springer-Verlag, Berlin, 1983 edition, 1983.
- [58] Morlet D, Couderc JP, Touboul P, and Rubel P. Wavelet analysis of high-resolution ecgs in post-infarction patients : role of the basic wavelet and of the analyzed lead. *Int J Biomed Comput*, 39(3) :311–325, 1995.
- [59] Vertteli M and Herley C. Wavelets and filter banks : theory and design. *IEEE Trans Signal Process*, 40 :2207–2232, 1992.
- [60] Humeau A, Koitka A, Abraham P, Saumet JL, and L’Huillier JP. Time-frequency analysis of laser doppler flowmetry signals recorded in response

to a progressive pressure applied locally on anaesthetized healthy rats. *Phys Med Biol*, 49 :843–857, 2004.

- [61] Grossmann A and Morlet J. Decomposition of hardy functions into square integrable wavelets of constant shape. *J Math Anal*, 15 :723–736, 1984.
- [62] Bracic M and Stefanovska A. Wavelet-based analysis of human blood-flow dynamics. *Math Biol*, 60 :919–935, 1998.
- [63] Bracic M and Stefanovska A. Wavelet-based analysis in studying the dynamics of blood circulation. *Nonlinear Phenom Complex Syst*, 2 :68–77, 1998.
- [64] Bracic M, Stefanovska A., Stajer D, and Urbancic-Rovan V. Spectral components of heart rate variability determined by wavelet analysis. *Physiol Meas*, 21 :441–457, 2000.
- [65] Humeau A, Koitka A, Abraham P, Saumet JL, and L’Huillier JP. Spectral components of laser doppler flowmetry signals recorded in healthy and type 1 diabetic subjects at rest during a local progressive cutaneous pressure application : scalogram analyses. *Phys Med Biol*, 49 :3957–3970, 2004.
- [66] Collette M, Humeau A, and Abraham P. Time and spatial invariance of impedance signals in limbs of healthy subjects by time-frequency analysis. *Ann Biom Eng*, 36(3) :444–451, 2008.
- [67] Eke A, Herman P, Kocsis L, and Kozak LR. Fractal characterization of complexity in temporal physiological signals. *Physiol Meas*, 23 :1–38, 2002.
- [68] Goldberger AL, Goldwater D, and Bhargava V. Atropine unmasks bed-rest effect : a spectral analysis of cardiac interbeat intervals. *J Appl Physiol*, 61(5) :1843–1848, 1987.

- [69] Ivanov P, Goldberger AL, Havlin S, Rosenblum M, Struzik Z, and Stanley H. Multifractal in human heartbeat dynamics. *Nature*, 399(6735) :461–465, 1999.
- [70] Bergé P, Pomeau Y, and Vidal C. *Order within chaos : Towards a deterministic approach to turbulence*, volume 1. Wiley, New York, 1984.
- [71] Ivanov P, Chen Z, Hu K, and Stanley E. Multiscale aspects of cardiac control. *Physica A*, 344 :385–704, 2004.
- [72] Collette M, Leftheriotis G, and Humeau A. Power-law scaling behaviour of impedance signal time series of healthy subjects at rest. *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, 2008.
- [73] Collette M, Humeau A, Bouvier A, Raguin F, Abraham P, and Leftheriotis G. Determination of the large artery stiffness by a bioelectrical impedance technique. *J Hypert*, en révision, 2009.
- [74] Lababidi Z, Ehmke DA, Durnin RE, Leaverton PE, and Lauer RM. The first derivative thoracic impedance cardiogram. *Circulation*, 41 :651–658, 1970.
- [75] Jatoi NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, and Mahmud A. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. *Hypertension*, 49 :981–985, 2007.
- [76] Lacolley P, Challande P, Boumaza S, Cohuet G, Laurent S, and Boutouyrie P. Mechanical properties and structure of carotid arteries in mice lacking desmin. *Cardiovasc Res*, 51 :178–187, 2001.
- [77] Louis H, Kakou A, Regnault V, Labat C, Bressenot A, and Gao-Li J. Role of  $(\alpha)1(\beta)1$  integrin in arterial stiffness and angiotensin-induced arterial wall hypertrophy in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293 :2597–2604, 2007.

- [78] Intengan HD and Schiffrin EL. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension : role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants. *Hypertension*, 36 :312–318, 2000.
- [79] Collette M, Leftheriotis G, and Humeau A. Modelling and interpretation of the bioelectrical impedance signal for the determination of the local arterial stiffness. *Med Phys*, en révision, 2009.
- [80] Collette M, Leftheriotis G, and Humeau A. Procédé de mesure d'un indice de la rigidité locale de la paroi d'une artère de conduction et installation correspondante. *INPI*, 2008.
- [81] Womersley JR. Mathematical theory of oscillating flow in an elastic tube. *J Physiol*, 28 :37–38, 1955.
- [82] Yamamoto Y, Yamamoto T, and Öberg PA. Impedance plethysmography in human limbs part 1 on electrodes and electrode geometry. *Med Biol Eng Comput*, 29 :419–424, 1991.
- [83] Yamamoto Y, Yamamoto T, and Öberg PA. Impedance plethysmography in human limbs part 2 influence of limb cross-sectional area. *Med Biol Eng Comput*, 29 :419–424, 1991.
- [84] Womersley JR. Oscillatory flow in arteries : effect of radial variation in viscosity on rate of flow. *J Physiol*, 28 :38–39, 1955.
- [85] Womersley JR. Method for the calculation of velocity, rate of flow and viscous drag in arteries when the pressure gradient is known. *J Physiol*, 28 :553–563, 1955.
- [86] Hale JF, McDonald, and Womersley JR. Velocity profiles of oscillating arterial flow, with some calculations of viscous drag and the reynolds numbers. *J Physiol*, 28 :629–640, 1955.

- 
- [87] Punnonen R and Viinamäki O. Vasopressin release during laparoscopy : role of increased intra-abdominal pressure. *Lancet*, 33 :196–201, 1982.
- [88] Solis-Herruzo JA, Moreno D, and Gonzalez A. Effect of intrathoracic pressure on plasma arginine vasopressin levels. *Gastroenterology*, 101 :607–617, 1991.
- [89] Ribreau C, Naili S, Bonis M, and Langlet A. Collapse of thin-walled elliptical tubes for high values of major-to-minor axis ratio. *J Biomech Eng*, 115 :432–440, 1993.
- [90] Dion B, Naili S, Renaudeau JP, and Ribreau C. Buckling of elastic tubes : study of highly compliant device. *Med Biol Eng Comput*, 33 :196–201, 1995.
- [91] Niki K, Sugawara M, Chang D, Harada A, Okada T, and Tanaka R. Effects of sublingual nitroglycerin on working conditions of the heart and arterial system : analysis using wave intensity. *J Med Ultrasonics*, 32 :145–152, 2005.
- [92] Stewart AD, Jiang B, Millasseau SC Ritter JM, and Chowienzyk PJ. Acute reduction of blood pressure by nitroglycerin does not normalize large artery stiffness in essential hypertension. *Hypertension*, 48(3) :366–367, 2006.