

UNIVERSITE DE LIEGE
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE MEDECINE
Professeur P.Lefèvre



**Contribution à l'étude de l'hémodynamique pulmonaire:
apport d'un modèle d'analyse mathématique**

Bernard Lambermont
Docteur en Médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du titre de Docteur en Sciences
Biomédicales
1998

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer mes plus vifs remerciements à ceux qui de près ou de loin m'ont aidé dans la réalisation de ce travail.

Ma gratitude va d'abord au Professeur Pierre Lefèvre qui m'a permis non seulement de mener à bien une formation de médecin interniste mais aussi de réaliser un programme de recherches au laboratoire de physiologie au sein du groupe HémoLiège.

Je voudrais tout particulièrement remercier le Professeur Roland Marcelle à la fois promoteur de ma formation d'intensiviste et des travaux de recherche qui font l'objet de ce mémoire. Son aide et ses conseils me furent très utiles.

Le Professeur Vincent D'Orio a largement contribué à ma formation d'interniste lors de mon stage au service des urgences comme au cours de mes activités à l'unité de soins intensifs médicaux. Je lui en suis très reconnaissant. Sa compétence en physiologie fait l'unanimité et il m'en a largement fait bénéficier en m'apportant une aide très précieuse lors de la réalisation des protocoles expérimentaux, de l'interprétation de leurs résultats et bien entendu de la rédaction des abstracts et des articles qui s'y rapportent.

Tous les travaux présentés dans ce mémoire n'auraient pu être réalisés sans HémoLiège et ses différents membres. J'ai déjà cité les Professeurs Roland Marcelle, son secrétaire, et Vincent D'Orio. J'aimerais aussi remercier les autres membres de ce groupe de recherche autonome. Son président, le Professeur Raymond Limet a été un des instigateurs de la demande de crédit obtenu auprès de la Communauté Française de Belgique (ARC 94/99-177). Ce crédit a permis au laboratoire de fonctionner pendant 5 années durant lesquelles ce travail a pu être réalisé. La vice-présidente, le Professeur Annie Fussion, y est active depuis sa fondation. Je la remercie de son omniprésence au sein du laboratoire, son aide me fut très précieuse.

Les bases physiques et mathématiques de ce travail n'auraient pu être établies sans la compétence de Thierry Pochet, Philippe Potty, Cédric Gommes et Paul Gérard. Je tiens à

remercier tout particulièrement ce dernier pour sa patience, son perfectionnisme, sa persévérance et son esprit inventif qui en font un chercheur de très grande qualité.

Grâce aux docteurs Olivier Detry et Philippe Kolh, ainsi qu'aux Professeurs Jean Olivier Defraigne et Raymond Limet, j'ai pu bénéficier d'une équipe chirurgicale efficace et disponible, indispensable à mes travaux. Je les en remercie.

Enfin l'aide technique indispensable de madame Ghislaine Rocoux et de monsieur Alain Dewart fut particulièrement efficace et je les remercie.

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION	<u>77</u>
1.1 L'ANALYSE FREQUENTIELLE.....	<u>88</u>
1.2 RELATION PRESSION DEBIT	<u>1040</u>
1.3 ANALYSE TEMPORELLE.....	<u>1040</u>
1.4 PLAN DU TRAVAIL.....	<u>1242</u>
CHAPITRE 2 : METHODES GENERALES.....	<u>1616</u>
2.1 PROCEDURE CHIRURGICALE.....	<u>1616</u>
2.2 ACQUISITION DES DONNEES	<u>1747</u>
2.3 STATISTIQUES	<u>1848</u>
CHAPITRE 3 : DISTORSION DES COURBES DE PRESSION TRANSMISES PAR CATHETERS <u>1919</u>	
3.1 DESCRIPTION DU PHENOMENE.....	<u>1919</u>
3.2 CORRECTION DU SIGNAL DE PRESSION TRANSMIS PAR CATHETERS A CAPTEURS EXTERNES	<u>2323</u>
3.2.1 <i>Introduction</i>	<u>2323</u>
3.2.2 <i>Méthodes</i>	<u>2424</u>
Etude in vitro.....	<u>2424</u>
Etude in vivo.....	<u>2525</u>
Détermination de la réponse dynamique du cathéter à capteur externe.....	<u>2626</u>
Correction de l'onde de pression enregistrée à partir du cathéter à capteur externe.....	<u>2626</u>
Statistiques	<u>2626</u>
3.2.3 <i>Résultats</i>	<u>2727</u>
3.2.4 <i>Discussion</i>	<u>2727</u>
CHAPITRE 4 : IDENTIFICATION DES PARAMETRES DES MODELES DE WINDKESSEL	<u>3131</u>
4.1 INTRODUCTION	<u>3131</u>
4.2 METHODES.....	<u>3333</u>
4.2.1 <i>Protocole expérimental</i>	<u>3333</u>
4.2.2 <i>Identification des paramètres</i>	<u>3434</u>
4.2.3 <i>Calcul des paramètres par les méthodes classiques</i>	<u>3636</u>
4.2.4 <i>Méthodes statistiques</i>	<u>3737</u>
4.3 RESULTATS	<u>3737</u>
4.4 DISCUSSION	<u>3838</u>
CHAPITRE 5 : EVALUATION DES MODELES DE WINDKESSEL A TROIS ET QUATRE ELEMENTS	<u>4343</u>
5.1 INTRODUCTION	<u>4343</u>
5.2 METHODES.....	<u>4444</u>
5.2.1 <i>Préparation des animaux</i>	<u>4444</u>
5.2.2 <i>Protocole expérimental</i>	<u>4444</u>
Accroissement de PAP par augmentation de la pression auriculaire gauche (POG)	<u>4545</u>
Augmentation de PAP par accroissement de la pression alvéolaire (PEEP)	<u>4545</u>
Augmentation de la PAP par accroissement du débit sanguin artériel pulmonaire (QP).....	<u>4545</u>
Augmentation de PAP associée au choc endotoxique (CE)	<u>4545</u>
Augmentation de PAP par obstruction partielle de l'arbre artériel pulmonaire résultant de la ligature de l'artère pulmonaire gauche (OA).....	<u>4545</u>
Augmentation de PAP par vasoconstriction induite par la perfusion d'histamine (H)	<u>4646</u>
5.2.3 <i>Statistiques</i>	<u>4747</u>
5.3 RESULTATS	<u>4747</u>
5.4 DISCUSSION	<u>4949</u>
CHAPITRE 6 : EFFETS DU CHOC ENDOTOXIQUE SUR LA MECANIQUE CIRCULATOIRE PULMONAIRE	<u>5353</u>
6.1 INTRODUCTION	<u>5353</u>
6.2 METHODES.....	<u>5454</u>
6.2.1 <i>Préparation chirurgicale</i>	<u>5454</u>
6.2.2 <i>Protocole expérimental</i>	<u>5555</u>

6.3	RESULTATS	<u>5555</u>
6.4	DISCUSSION	<u>5757</u>
CHAPITRE 7 : DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSIONS		<u>6161</u>

LISTE DES ABREVIATIONS

C	: compliance vasculaire pulmonaire obtenue à l'aide du modèle de windkessel
C_d	: compliance vasculaire pulmonaire dérivée de la méthode de la décroissance diastolique
CCE	: capteur de pression connecté au milieu intravasculaire par l'intermédiaire d'un cathéter rempli de liquide
CCI	: cathéter muni d'un capteur de pression à son extrémité
FC	: fréquence cardiaque
L	: inertance
PA	: pression artérielle systémique moyenne
PAP	: pression artérielle pulmonaire moyenne
P_c	: onde de pression enregistrée par un cathéter à capteur externe
P_{pred}	: onde de pression reconstituée à partir de l'onde enregistrée par un cathéter à capteur externe et les caractéristiques dynamiques du cathéter à l'aide d'une équation de transfert
P_{ref}	: onde de pression enregistrée à l'aide d'une cathéter muni d'un capteur de pression à son extrémité
POG	: pression auriculaire gauche
Q	: débit cardiaque
r	: coefficient de corrélation
R	: coefficient de corrélation multiple
R_1	: résistance proximale du modèle de windkessel à 3 ou 4 éléments
R_2	: résistance périphérique du modèle de windkessel à 3 ou 4 éléments
R_c	: résistance caractéristique dérivée du spectre d'impédance
R_t	: résistance vasculaire pulmonaire totale obtenue par la somme de R_1 et de R_2
RVP	: résistance vasculaire pulmonaire
ω_n	: fréquence naturelle non-amortie
ω_p	: fréquence naturelle
ζ	: facteur d'amortissement

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

La circulation pulmonaire n'est pas un circuit vasculaire passif ayant pour seule mission de distribuer le sang veineux dans son lit capillaire, afin que les échanges gazeux s'effectuent au contact de l'air alvéolaire, et ensuite de ramener le sang ainsi artérialisé vers l'oreillette gauche. Elle est sous la dépendance de nombreux systèmes de régulation, passifs ou actifs, lui conférant des propriétés d'adaptation particulières et originales (PINSKY et al., 1996; LEE, 1971).

Elle est le siège d'adaptations immédiates, usant tantôt d'une vasodilatation, tantôt d'une vasoconstriction, spontanément réversibles, dont l'objectif est le maintien d'un rapport ventilation perfusion adéquat. Dans d'autres conditions, elle peut être l'objet de modifications anatomiques d'aspect lésionnel et non réversibles.

En conditions normales, la circulation pulmonaire reçoit la totalité du débit cardiaque et distribue le sang à un niveau de pression faible puisque les résistances qui s'opposent au flux sanguin sont bien moins élevées que dans la circulation systémique (KUSSMAUL et al., 1992). Mais cette dernière est tributaire de l'intégrité de la petite circulation. En effet, lorsque à la suite de conditions pathologiques faisant obstacle à la circulation du sang dans la circulation pulmonaire, le ventricule droit accroît la pression au sein de la circulation pulmonaire afin d'assurer un débit sanguin propre à satisfaire aux conditions actuelles, une hypertension artérielle pulmonaire s'installe (KUSSMAUL et al., 1993). Au delà d'une certaine limite, le ventricule droit n'est plus capable d'assurer l'accroissement de pression nécessaire pour vaincre l'obstacle et maintenir le débit sanguin: c'est la décompensation cardiaque droite.

Pendant de nombreuses années, la circulation pulmonaire a été considérée comme un circuit vasculaire purement résistif. En effet, jusqu'ici, la pratique courante approche la circulation

pulmonaire par ses seules propriétés résistives établies selon la loi de Poiseuille. Celle-ci s'exprime par le rapport entre la pression artérielle pulmonaire moyenne et le débit cardiaque moyen qui mesure les résistances vasculaires pulmonaires totales. Cette approche analytique sommaire ne tient pas compte de la pulsatilité du débit cardiaque, ni des autres caractères mécaniques de la circulation pulmonaire tels que l'inertance de la masse sanguine, la compliance vasculaire, et les phénomènes résistifs dus à la réflexion des ondes pulsatiles sur le lit d'aval (KUSSMAUL et al., 1992; GRANT & LIEBER, 1996).

Afin de pallier cette imprécision, d'autres approches analytiques ont été proposées pour aborder avec plus de détails les propriétés du circuit vasculaire pulmonaire. Ce sont l'analyse fréquentielle, la relation pression débit et l'analyse temporelle. Nous croyons utile de rappeler brièvement les grands principes de ces trois méthodes afin d'éclairer les motifs de nos choix méthodologiques.

1.1 L'analyse fréquentielle

Selon le théorème de Fourier, un signal périodique peut être décomposé en un certain nombre d'ondes sinusoïdales (appelées harmoniques) d'amplitudes différentes, dont la fréquence propre est un multiple de la fréquence fondamentale de celui-ci. La somme de ces ondes fournit une reconstruction du signal dont la correspondance avec l'original s'accroît avec le nombre d'harmoniques utilisés (*Figure 1.1*). L'amplitude des différents harmoniques diminue avec l'augmentation de leur fréquence propre.

Puisque l'onde de pression et l'onde de débit sanguins pulmonaires sont des signaux périodiques ils peuvent faire l'objet d'une semblable analyse spectrale de Fourier dont le résultat s'exprime par un spectre de fréquences où chacune d'elles est caractérisée par un module et une phase. Le rapport de ces deux spectres permet d'obtenir le spectre d'impédance

caractérisé à son tour par un module et une phase pour chaque fréquence. Ce module est obtenu par le rapport entre les modules de la pression et du débit pour chaque harmonique alors que la phase est obtenue par la différence entre les phases de la pression et du débit pour chaque harmonique (*Figure 1.2.*).

Le spectre d'impédance, dont le module s'exprime en mmHg seconde par millilitre et la phase en degré ou en radian, s'est révélé être un bon moyen d'appréciation de la post charge ventriculaire droite et d'ailleurs le seul pendant longtemps accessible aux chercheurs (BERGEL & MILNOR, 1965; PIENE, 1986; CHEN et al., 1997). Il présente cependant plusieurs écueils. Son application aux signaux de débit et de pression est aléatoire lorsqu'ils ne sont pas stables pendant une période suffisante. C'est que toute variation transitoire de ces paramètres échappent à ce mode d'analyse (GRANT & LIEBER, 1996). En outre, cette analyse nécessite des enregistrements continus de pression et de débit de haute qualité car elle est très sensible aux artefacts qu'elle interprète comme des harmoniques constituantes (D'ORIO et al., 1998; LAMBERMONT et al., 1998b). Au-delà du cinquième harmonique, les spectres de la pression et du débit sont de faibles amplitudes et leur rapport est donc numériquement instable. Son application et son interprétation ne sont pas aisées pour des physiologistes, car cette analyse fournit ses informations sous forme de données quantitatives mais aussi qualitatives. Enfin, la méthode de Fourier ne permet pas de caractériser la compliance vasculaire, ni l'inertance, caractères mécaniques circulatoires pourtant très influents sur les modalités d'éjection systolique, car l'information qu'apporte le spectre d'impédance est dispersée sur toutes les harmoniques.

1.2 Relation pression débit

Une autre approche plus récente de la petite circulation met en œuvre la relation entre la pression et le débit sanguin pulmonaire (D'ORIO et al., 1993; DUCAS et al., 1986; DUCAS et al., 1988; DELCROIX et al., 1990). En conditions physiologiques cette relation linéaire en coordonnées perpendiculaires, est caractérisée par une pente, mesurant la résistance à l'écoulement du sang. L'intersection de cette droite avec l'axe de la pression mesure le niveau du resistor de Starling qu'oppose le lit capillaire pulmonaire à la circulation sanguine (DUCAS et al., 1986; DUCAS et al., 1987) (*Figure 1.3.*). On considère qu'une fois ce resistor franchi, plus aucun obstacle ne s'oppose au passage du sang qui dès lors s'écoule en bloc dans le réseau veineux à la manière d'une chute d'eau. Deux difficultés principales s'opposent à la mise en pratique de cette méthode. La première est de réaliser les conditions soit de diminution soit d'augmentation progressive du débit afin d'obtenir le nombre de points nécessaires au tracé de la pente de la résistance. L'autre est de modifier ainsi le débit sanguin sans provoquer de réactions d'adaptation cardiaques ou vasomotrices altérant les conditions circulatoires, et en particulier le niveau du resistor de Starling, dont la stabilité dépend de celle de la pression auriculaire gauche (DUCAS et al., 1988). Cette méthode se révèle ainsi peu maniable et son intérêt reste limité dans la mesure où, comme la précédente, elle ne permet pas d'apprécier la compliance vasculaire puisque elle ne considère que les valeurs de débit et de pression moyennes.

1.3 Analyse temporelle

L'étude des variations en fonction du temps de paramètres prévus par des modèles inspirés de réseaux électriques a retenu toute notre attention. Sa mise en œuvre ne présente pas la complexité de l'analyse dans le domaine fréquentiel, tandis que son champ d'investigation est

plus répandu que celui des relations pression-débit. Par analogie avec des modèles de réseaux électriques, la pression artérielle y est représentée par la différence de potentiel et le flux de sang par l'ampérage.

Le premier et le plus simple de ces modèles fut décrit en 1899 par Franck. Il était composé d'une résistance et d'une capacitance placées en parallèle en aval d'une pompe à débit pulsatile. Il a reçu le nom de modèle de windkessel (FRANK, 1899) par analogie avec les premières pompes d'incendie où l'eau était mise sous pression dans un réservoir au moyen d'un piston actionné manuellement. La capacitance rendait compte des propriétés de compliance des vaisseaux tandis que la résistance exprimait l'ensemble des forces opposées au débit sanguin. Une deuxième résistance, qui avait la valeur d'une résistance caractéristique, fut ajoutée à l'entrée du circuit par Westerhof en 1969. Ce fut le modèle de windkessel à trois éléments (WK3) (WESTERHOF et al., 1969). Plus récemment, d'autres modèles caractérisés par plus de trois éléments assemblés de diverses façons furent encore proposés (GRANT & PARADOWSKI, 1987; POCHET et al., 1996; TOY et al., 1985) car au plan mathématique plus le nombre d'éléments est élevé plus l'analyse que fournira le modèle sera précise (GRANT & PARADOWSKI, 1987; SHIM et al., 1994). Cependant, pour qu'il soit d'un intérêt pratique, chaque élément supplémentaire doit non seulement améliorer significativement la représentation du phénomène mais aussi avoir une correspondance physiologique. Dès lors le choix du modèle correspond au meilleur compromis entre simplicité et précision.

Reste un écueil important à l'application de ce mode d'analyse temporelle: l'identification des paramètres qu'elle prévoit fait appel à des traitements mathématiques complexes. Deux situations s'offraient. La première consistait à mesurer séparément les paramètres les plus simples à l'exception d'un seul, le plus complexe, dont la valeur était ensuite calculée en incorporant les autres valeurs dans une équation globale. Ce paramètre calculé était le plus

souvent la compliance vasculaire peu accessible à la mesure directe. Cependant, comme l'identification séparée des paramètres nécessitait aussi l'utilisation d'un spectre d'impédance, l'analyse temporelle offrait dans ces conditions les mêmes difficultés techniques que l'analyse fréquentielle (SHIM et al., 1994). Ce type de méthode pèche donc par son caractère hybride, non généralisable à d'autres modèles et au total intellectuellement peu cohérente.

L'autre méthode consistait à reconstruire aussi fidèlement que possible le signal de débit à partir du signal de pression (ou inversement) et de valeurs attribuées par tâtonnements successifs aux paramètres de l'équation du modèle (POCHET et al., 1992). Cette méthode longue et fastidieuse imposait l'utilisation d'algorithmes complexes pour la reconstruction et la comparaison du signal calculé avec son homologue mesuré. Elle ne pouvait convenir aux études imposant de nombreuses mesures successives.

Le grand avantage de l'analyse temporelle est d'exprimer quantitativement des paramètres physiologiques tels que la résistance périphérique, la résistance caractéristique, l'inductance liée au flux sanguin et la compliance vasculaire. Elle s'imposerait aux chercheurs physiologistes et plus tard à la pratique médicale si son application, jusqu'ici laborieuse, se trouvait facilitée par la mise au point de procédés de détermination des paramètres du modèle plus accessibles. C'est l'un des trois objectifs de ce travail. Il sera précédé par le perfectionnement du signal de pression sanguine transmis par cathéters et suivi de l'application de notre méthode d'analyse temporelle à l'étude du contrôle de la circulation pulmonaire.

1.4 Plan du travail

Le chapitre premier est une introduction générale au travail. Dans le chapitre 2, nous décrivons les méthodes générales comprenant la procédure chirurgicale nécessaire à

l'appareillage du porc de race pure piétrain, notre animal d'expérience, la méthode d'acquisition des données que nous avons élaborée et enfin les tests statistiques auxquels nous avons choisi de soumettre nos résultats.

Comme les modèles mathématiques que nous projetons d'utiliser pour caractériser la circulation pulmonaire sont décrits par une équation différentielle qui relie les valeurs instantanées de la pression et de ses dérivées aux valeurs instantanées du débit et de ses dérivées, le résultat de cette analyse dépend en tout premier lieu de la qualité des signaux de pression et de débit enregistrés. Le signal de débit s'obtient à partir de bagues électromagnétiques entourant le vaisseau qui reproduisent de manière très précise les flux sanguins par des enregistrements qui ne nécessitent pas de correction. La courbe de pression artérielle est par contre le siège de distorsions non négligeables lorsque les signaux sont transmis par des cathéters vers des capteurs externes.

Dans le troisième chapitre, nous décrivons ces distorsions du signal de pression induites par les cathéters à capteurs externes qui servent habituellement à la mesure de la pression artérielle en clinique humaine. De tels cathéters reliés à des électromanomètres à distance du site de mesure fournissent des résultats acceptables lorsqu'il suffit d'apprécier la pression moyenne mais insuffisants lorsqu'il s'agit d'enregistrer toutes les transitoires de variation pression instantanée (GARDNER, 1981; GLANTZ & TYBERG, 1979; HER et al., 1986; KLEINMAN et al., 1992; SHINOZAKI et al., 1980; ROTHE & KIM, 1980; RUNCIMAN et al., 1988; FALSETTI et al., 1974). Pour cette dernière, deux méthodes existent: soit corriger l'erreur introduite par les cathéters à capteur externe, soit utiliser des cathéters munis d'un capteur miniature à leur extrémité intravasculaire. Dans ce chapitre nous exposerons la première de ces deux méthodes. Elle est originale et consiste à appliquer une équation de transfert aux caractéristiques dynamiques du cathéter obtenues par le simple fast flush-test,

afin d'éliminer la surestimation de la pression systolique et le retard de phase induits par ce type de cathéters à distance (LAMBERMONT et al., 1998b; LAMBERMONT et al., 1997b).

L'étape suivante de ce travail consiste à mettre au point notre propre méthode d'analyse de la circulation pulmonaire. Le choix s'étant porté sur l'analyse dans le domaine temporel pour les raisons exposées dans l'introduction générale, nous avons, dans le quatrième chapitre, élaboré une méthode d'identification performante et rapide des paramètres proposés pour les modèles de windkessel (LAMBERMONT et al., 1998c). Cette méthode originale se distingue des autres précédemment décrites par sa simplicité d'exécution qui améliore la procédure sans nuire à la grande précision des résultats qu'elle permet d'obtenir (POCHET et al., 1996; LAMBERMONT et al., 1998c; LAMBERMONT et al., 1998e). Entièrement automatisée sur micro-ordinateur, elle permet la comparaison des différents modèles entre eux (LAMBERMONT et al., 1998a; LAMBERMONT et al., 1997c). Nous ferons état, en fin de chapitre, de la validation de cette méthode en comparant les valeurs qu'elle fournit avec celles obtenues par une méthode antérieurement décrite prise en référence (LAMBERMONT et al., 1998c).

Le modèle mis en œuvre doit être performant, robuste, et son emploi rapide et simple. Il doit prendre en compte un maximum de paramètres à condition que l'identification de ceux-ci reste possible dans les conditions normales et expérimentales choisies. Le cinquième chapitre est donc consacré à la comparaison des deux modèles les plus fréquemment cités dans la littérature, les modèles de windkessel à trois et à quatre éléments, dans leur capacité respective à analyser les modifications circulatoires pulmonaires produites par différentes situations proches de celles rencontrées en pathologie humaine. Nous montrons que l'addition d'un quatrième élément au modèle de windkessel à trois éléments accroît la précision de l'analyse (LAMBERMONT et al., 1998a; LAMBERMONT et al., 1997c).

Le sixième chapitre décrit l'application de ce modèle à l'analyse des répercussions circulatoires pulmonaires du choc endotoxique (LAMBERMONT et al., 1998d). En effet, ce type d'état de choc engendre des perturbations circulatoires complexes, opposées, entre les réseaux pulmonaire et systémique qu'il nous paraissait intéressant de soumettre à notre modèle d'analyse afin d'en éprouver la pertinence.

CHAPITRE 2 : MÉTHODES GÉNÉRALES

2.1 Procédure chirurgicale

Tous les procédés expérimentaux et les protocoles utilisés dans ce travail furent révisés et approuvés par le Comité d’Ethique de la Faculté de Médecine de l’Université de Liège. Toutes les investigations réalisées le furent en accord avec les « Principes pour les Soins et l’Utilisation des Animaux de Laboratoire » publié par l’Institut National de la Santé Américain (NIH Publication No 85-23, révisé en 1985).

Les expériences sont réalisées sur des porcs sains, de pure race piétrain, des deux sexes, et pesant entre 15 et 31 kg. Les animaux, à jeun depuis la veille, reçoivent une injection intramusculaire sédative composée de ketamine (20mg/kg) et de diazepam (1mg/kg). L’anesthésie, proprement dite est réalisée à l'aide d'une perfusion continue de sufentanil (0.5 μ g/kg/h) et de propofol (7.5mg/kg/h). Afin de supprimer tout mouvement spontané, une curarisation est induite par l'administration de pancuronium bromide (0.2mg/kg/h). Après mise en place d'un tube endotrachéal au travers d'un orifice de trachéostomie, les porcs sont soumis à la respiration artificielle au moyen d'un respirateur à volume contrôlé (Evita 2, *Dräger*, Lübeck, Germany) insufflant un volume courant de 15ml/kg à la fréquence de 20/min. Des mesures de CO₂ de fin d'expiration (ET CO₂) sont réalisées en continu (Capnomac, *Datex*, Helsinki, Finland) afin de s'assurer de l'efficacité de la ventilation. Les réglages du respirateur sont ajustés afin de maintenir ET CO₂ entre 30 et 35 mmHg. De même la saturation en oxygène du sang artériel est maintenue à une valeur supérieure à 95% grâce à un ajustement approprié de la teneur en oxygène de l'air inspiré.

Une sternotomie médiane donne accès à l'artère pulmonaire dont la pression sanguine est mesurée à l'aide d'un cathéter à capteur interne (Sentron pressure-measuring catheter, *Cordis*, Miami, FL, USA) inséré dans le vaisseau au travers d'une bourse réalisée dans la paroi de la chambre de chasse du ventricule droit. Le débit sanguin pulmonaire est mesuré au même niveau que la pression en plaçant autour de l'artère pulmonaire, juste à l'endroit où se trouve le capteur interne de pression, une bague à débit sanguin d'un diamètre de 14 mm (*Transonic Systems Inc.*, Ithaca, NY, USA) raccordée au débitmètre qui lui est adapté (HT 207, *Transonic Systems Inc.*, Ithaca, NY, USA). La pression auriculaire gauche est enregistrée à l'aide d'un deuxième cathéter à capteur interne (Sentron pressure-measuring catheter, *Cordis*, Miami, FL, USA) inséré au travers d'une bourse pratiquée dans l'auricule gauche. Enfin un troisième cathéter à capteur interne (Sentron pressure-measuring catheter, *Cordis*, Miami, FL, USA) placé dans l'artère fémorale gauche mesure la pression artérielle systémique. La fréquence cardiaque est obtenue à partir d'un enregistrement électrocardiographique continu comportant 3 dérivations.

Trois séries de mesures hémodynamiques sont effectuées à chaque étape expérimentale. Chacune d'elles comprend: la pression artérielle pulmonaire (PAP), le débit artériel pulmonaire (Q), la pression auriculaire gauche (POG), la pression artérielle systémique (PA), et la fréquence cardiaque (FC).

2.2 Acquisition des données

Les signaux analogiques de débit et de pression sont convertis en signaux digitaux et stockés dans un micro-ordinateur en temps réel. La gestion de ces données digitales et leur stockage sont réalisés à l'aide d'un programme spécialement conçu à cet effet (Cudas, *DataQ*

instruments Inc., Akron, OH, USA). L'échantillonnage de chacune des variables s'effectue à la fréquence de 200 points par seconde, c'est-à-dire 200 Hz.

Afin de réduire les artefacts, et ainsi d'augmenter la qualité des signaux, l'analyse s'effectue à partir d'une onde de pression et de débit reconstruites pour être représentatives de la moyenne des ondes de pression et de débit enregistrées au cours de dix cycles cardiaques consécutifs (*Figure 2.1.*). Les cycles cardiaques sont délimités par les ondes R détectées automatiquement sur l'électrocardiogramme.

2.3 Statistiques

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes \pm erreurs types de la moyenne (SEM).

Les modifications observées au niveau des différents paramètres sont soumises à une analyse de variance pour mesures répétées. Lorsque le test s'avère significatif, on calcule les intervalles de confiance simultanés de Scheffé.

La comparaison des moyennes dans les cas de deux groupes est réalisée à l'aide du classique test t de Student.

Tous les tests statistiques sont considérés comme significatifs au niveau d'incertitude de 5 % ($P < 0,05$). Les calculs statistiques sont effectués à l'aide du logiciel Statistica for Windows, Release 5.1 (*Statsoft Inc*, Tulsa, OK, USA).

CHAPITRE 3 : DISTORSION DES COURBES DE PRESSION TRANSMISES PAR CATHETERS

3.1 Description du phénomène

La mesure invasive de la pression sanguine réalisée directement *in situ* à l'aide de cathéters munis d'un capteur à leur extrémité (CCI) est beaucoup plus précise que celle obtenue à partir de capteurs externes (CCE) connectés à un cathéter intravasculaire qui assure la transmission en milieu liquide (ROTHE & KIM, 1980). Les premiers étant très onéreux ce sont ces derniers qui pour des raisons économiques sont les plus fréquemment utilisés en pratique courante.

L'imprécision des mesures qu'ils fournissent tient à la distorsion du signal transmis car les propriétés du liquide de transmission, la forme donnée au cathéter, sa longueur, son diamètre ainsi que ses caractères mécaniques auxquels il faut ajouter les éventuelles pièces de connexion, créent un système complexe, interposé entre le phénomène mesuré et l'appareil de mesure, qui peut être caractérisé par deux paramètres fondamentaux: sa fréquence naturelle et son coefficient d'amortissement (HIPKINS et al., 1989; ROTHE & KIM, 1980). La fréquence naturelle est la fréquence à laquelle le système oscille librement; son coefficient d'amortissement indique sa tendance à freiner cette oscillation (GARDNER, 1981). Un système de transmission court, rigide et de diamètre approprié relié à un capteur muni d'une membrane peu déformable aura une fréquence naturelle élevée. Par contre, s'il renferme une masse importante de liquide de transmission, s'il est constitué d'une tubulure élastique, ou encore, si des bulles d'air s'interposent dans le liquide, le système offrant une résistance élevée à la transmission en raison des phénomènes de friction, manifestera une fréquence

naturelle basse et présentera un coefficient d'amortissement élevé (RUNCIMAN et al., 1988). Les systèmes de mesure de pression utilisés habituellement ont un coefficient d'amortissement faible et une fréquence naturelle basse (FALSETTI et al., 1974): ils sont qualifiés de systèmes sous-amortis du deuxième degré. On les compare à une balle de tennis qui tombe sur le sol et rebondit sans atteindre à nouveau la hauteur du rebond précédent. Les rebonds se succèdent à une fréquence propre jusqu'à l'arrêt de la balle, pendant une durée qui est fonction de la valeur du coefficient d'amortissement de la paroi de la balle (GARDNER, 1981).

Les exigences vis à vis d'un système de mesure de pression varient en fonction de l'information recherchée. S'il s'agit d'une simple mesure de pression moyenne les propriétés dynamiques du système sont sans effet et seule une calibration correcte est nécessaire (GARDNER, 1981). Par contre, lorsque l'onde de pression, elle-même, est prise en compte ces mêmes propriétés sont à l'origine d'une telle distorsion du profil de cette onde qu'en résultent une surestimation de la pression systolique et une sous-estimation de la pression diastolique pouvant l'une et l'autre atteindre 25 à 30% (HIPKINS et al., 1989; SHINOZAKI et al., 1980; ROTHE & KIM, 1980; FALSETTI et al., 1974).

D'après Fourier, tout signal périodique, même complexe, peut être décomposé en un certain nombre d'ondes sinusoïdales dont la fréquence est un multiple de la fréquence fondamentale de ce signal et qui sont chacune caractérisées par une amplitude maximale (SHINOZAKI et al., 1980). Pour une onde de pression artérielle la fréquence fondamentale correspond à la fréquence cardiaque.

Pour qu'une méthode de mesure de l'amplitude d'une onde de pression artérielle soit fiable, l'erreur de mesure sur les 5 premiers harmoniques doit être inférieure à 5%. Par contre l'enregistrement précis du profil de l'onde de pression impose une erreur de mesure inférieure à 5% sur les dix premiers harmoniques (SHINOZAKI et al., 1980).

La figure 3.1. illustre les différences qualitatives et quantitatives entre les enregistrements de signaux par des CCE de même fréquence naturelle mais dont le coefficient d'amortissement diffère (RUNCIMAN et al., 1988). La partie supérieure de cette figure montre pour différentes fréquences d'une onde sinusoïdale, les différences entre l'amplitude enregistrée et l'amplitude réelle tandis que dans la partie inférieure de la figure apparaissent les profils d'une onde rectangulaire obtenue à partir de chaque type de CCE.

On constate qu'un système, dit du second degré, dont le coefficient d'amortissement est largement inférieur à 1 ne mesure avec précision l'amplitude des ondes sinusoïdales que si leur fréquence est comprise entre 1 et 3 Hz soit au maximum égale à 20% de la fréquence naturelle du système (HIPKINS et al., 1989). Au delà, le système entre en résonance et pour cette raison accroît l'amplitude du signal. Un tel système est oscillant comme le montre la bouffée d'oscillations d'amplitudes décroissantes qui succède à l'impulsion rectangulaire.

Par contre, lorsqu'il amortit le signal de façon optimale ($D = 0,66$), semblable système reproduit avec précision l'amplitude d'une onde sinusoïdale dont la fréquence vaut jusqu'à deux tiers de la fréquence naturelle du système (10Hz). Avec un tel système on constate que si les transitoires de la variation de pression rectangulaire sont légèrement amorties le profil de cette impulsion offre peu d'oscillations (HIPKINS et al., 1989). Certains appareils (Rose°, Acudynamic°) reproduisent ce dernier système en y ménageant une bulle d'air, isolée du système de mesure par une membrane flexible, afin d'accroître isolément le coefficient d'amortissement de l'ensemble pour obtenir un dispositif qui amortit idéalement le signal à partir d'un système oscillant (HIPKINS et al., 1989; GARDNER, 1981).

Un coefficient d'amortissement égal ou supérieur à 1 exclut toute oscillation au niveau du profil de l'onde rectangulaire dont les transitoires rapides s'amortissent considérablement. Le système se comporte alors comme un système du premier degré, sous-estimant l'amplitude de

l'onde sinusoïdale dès la fréquence de 5 Hz pour $D = 1$, et pour des fréquences n'excédant pas 10 % de la fréquence naturelle lorsque D est nettement supérieur à 1 (HIPKINS et al., 1989).

Dans la plupart des applications cardio-vasculaires où la reproduction des 5 premières harmoniques du signal suffit, le système de mesure choisi doit donc reproduire le profil de l'onde de pression jusque 10 Hz si l'on considère que la fréquence fondamentale du signal enregistré est égale à 2Hz, soit 120 battements cardiaques/minute. Si on se réfère à la figure 3.1., une fréquence naturelle proche de 50 Hz sera dès lors nécessaire si un système oscillant est utilisé, et seulement de 15 Hz si on s'adresse à un système qui amortit de façon optimale (HIPKINS et al., 1989; RUNCIMAN et al., 1988).

Les applications particulières, comme la mesure de la pression intraventriculaire nécessaire à l'établissement d'indices de contractilité telle la relation dp/dt et l'analyse spectrale, imposent le recours à des systèmes dont la fréquence naturelle est supérieure à 40 Hz et le coefficient d'amortissement supérieur à 0.1 (FALSETTI et al., 1974).

En conclusion, si les propriétés des systèmes de mesure de pression utilisés habituellement sont aptes à fournir une mesure fiable de pression moyenne, toute approche analytique détaillée de l'hémodynamique doit s'appuyer sur des mesures dont la précision et la qualité exigent des performances de la part des systèmes de mesure qui généralement dépassent celles d'un simple cathéter à capteur externe.

Cependant il est possible d'améliorer ces dernières pour les rendre quasi comparables aux enregistrements réalisés au moyen de capteurs de pression "in situ" (LAMBERMONT et al., 1998b). C'est l'objet de la deuxième partie de ce chapitre 3.

3.2 Correction du signal de pression transmis par cathéters à capteurs externes

3.2.1 Introduction

La qualité des signaux de pression enregistrés est un facteur limitant la modélisation mathématique. Lors d'utilisation de modèles complexes, soit dans le domaine temporel soit dans le domaine fréquentiel, l'imperfection du signal peut rendre difficile voire même erronée l'identification des paramètres. Or, nous avons vu plus haut que les systèmes de mesure de pression à capteur externe (CCE) utilisés en pratique courante déforment le signal de pression enregistré. Les CCE sont caractérisés par deux paramètres fondamentaux : la fréquence naturelle (ω_p) qui exprime la fréquence d'oscillation du système et le facteur d'amortissement (ζ) qui rend compte de la rapidité avec laquelle ce système amortit ses oscillations (GARDNER, 1981; FALSETTI et al., 1974). Chacun de ces paramètres fondamentaux est modifié par la longueur et la rigidité de la tubulure utilisée, la présence de bulles d'air dans le liquide de transmission, mais aussi par l'interconnexion de robinets ou de tubulures supplémentaires qui participent à la déformation du signal (SHINOZAKI et al., 1980).

La relation entre l'onde de pression enregistrée par le CCE (P_c) et l'onde de pression (P_{ref}) existant *in situ* telle que fournissent les capteurs situés en bout de sonde (CCI) peut être décrite par une équation différentielle du second degré (GARDNER, 1981; GLANTZ & TYBERG, 1979; KLEINMAN et al., 1992; SHINOZAKI et al., 1980).

Elle prend en compte le retard de phase et l'amplification des composants de haute fréquence de l'onde de pression générés par ces systèmes CCE qui ont pour conséquence une surestimation de la pression systolique (ROTHE & KIM, 1980).

La figure 3.2. montre un exemple du retard de phase et de la surestimation de la pression systolique engendrée par un système CCE. En raison du coût élevé des CCI et de leur utilisation difficile en pratique clinique courante, nous avons développé une fonction de transfert mathématique, qui permet de corriger la distorsion du signal de pression obtenu par les CCE pour reconstituer des signaux dont la qualité est comparable à ceux obtenus par des CCI.

3.2.2 Méthodes

L'étude comprend un volet théorique réalisé *in vitro*, et un volet pratique au moyen d'enregistrements effectués *in vivo* chez l'animal. Le plan de l'étude comporte d'abord, comme dans la figure 3.2., l'appréciation de l'importance de la distorsion du signal enregistré par un système CCE en le comparant avec celui simultanément obtenu *in situ* par un CCI. Ensuite, la méthode de correction mise au point est appliquée au signal enregistré par le CCE, et le résultat est à nouveau comparé au signal enregistré par le CCI. Afin de rencontrer les difficultés extrêmes, ce sont les variations de pression artérielle systémique dont la haute amplitude sollicite davantage les propriétés des systèmes CCE que cette étude a choisi de mesurer *in vivo* en utilisant un cathéter particulièrement long et souple, le cathéter de Swan-Ganz, raccordé au capteur de pression externe.

Etude *in vitro*

Un capteur à bout de sonde (Sentron pressure-measuring catheter, *Cordis*, Miami, FL, USA) et l'orifice distal d'un cathéter de Swan-Ganz (Swan-Ganz catheter, *American Edwards Laboratories*, Santa Ana, CA, USA) sont placés dans une chambre rigide hermétique remplie de liquide physiologique. La pression à l'intérieur de cette chambre peut rapidement être accrue au moyen d'un système d'admission de liquide sous pression (DT-XX disposable

transducer, *Ohmeda*, Miami, FL, USA) connecté à un réservoir souple comprimé à 300 mmHg au moyen d'une manchette pourvue d'un manomètre anéroïde. En ouvrant le système d'admission de liquide, l'augmentation brutale de pression dans la chambre s'applique simultanément au capteur à bout de sonde et à l'orifice distal du cathéter de Swan-Ganz raccordé à un capteur externe de pression (DT-XX disposable transducer, *Ohmeda*, Miami, FL, USA). Les enregistrements sont effectués à raison de 200 points par seconde (fréquence de 200Hz) à l'aide d'un système informatique adéquat (Cudas, *DataQ instruments Inc.*, Akron, Ohio, USA) comportant une carte d'acquisition transformant le signal analogique en un signal digital et un logiciel de traitement des signaux.

Dix ondes de pression sont successivement enregistrées lors de chaque manipulation.

Etude in vivo.

Les mesures sont réalisées chez un porc de pure race piétrain pesant 20 kg. Une pré наркose au moyen d'une injection intrapéritonéale de pentobarbital sodium (30 mg/kg) est d'abord réalisée. Puis l'anesthésie est induite et maintenue par une perfusion continue de sufentanil (0.5 μ g/kg) à laquelle s'ajoute des injections de bolus de pentobarbital (5mg/kg). Enfin une curarisation est induite à l'aide de l'injection de pancuronium bromide (0.1 mg/kg). Un introducteur 7 French est introduit dans les deux artères fémorales. Dans celui de gauche est introduit un cathéter à capteur interne (Sentron pressure measuring catheter, *Cordis*, Miami, FL, USA) tandis que le cathéter à capteur externe est placé dans l'introducteur fémoral de droite. L'un et l'autre sont remontés dans l'aorte en prenant soin d'arrêter leur extrémité au même niveau dans ce vaisseau. Dix ondes de pression sanguine sont enregistrées simultanément par les deux types de cathétérisme comme dans l'étude in vitro. Ces enregistrements sont réalisés à une fréquence de 200 Hz à l'aide du système informatique Cudas (*DataQ instruments Inc.*, Akron, Ohio, USA) dont la carte d'acquisition transforme le signal analogique en données digitales.

Détermination de la réponse dynamique du cathéter à capteur externe.

Le système de mesure de pression à capteur externe est soumis in vitro à un changement instantané de pression provoqué par l'application d'une variation de pression hydrostatique rectangulaire maintenue constante (fast-flush test) (*Figure 3.3.*). La réponse dynamique du système est caractérisée par la fréquence (ω_p) et l'amplitude de deux oscillations consécutives provoquées par cette manœuvre (A1 and A2). La fréquence naturelle non-amortie (ω_n) est obtenue grâce aux équations suivantes (GARDNER, 1981) :

$$\zeta = \frac{-\ln(A_2/A_1)}{\{\pi^2 + [\ln(A_2/A_1)]^2\}^{1/2}} \quad \omega_n = \omega_p(1 - \zeta^2)^{-1/2} \quad (3.1)$$

Correction de l'onde de pression enregistrée à partir du cathéter à capteur externe.

L'onde de pression enregistrée par un système CCE, et la réponse dynamique que fournit ce système, caractérisée par les valeurs obtenues par les relations 3.1, sont introduites dans l'équation de transfert que nous avons établie (GLANTZ & TYBERG, 1979):

$$C P_{pred}(t) = d^2P_c/dt^2 + 2 \omega_n \zeta dP_c/dt + \omega_n^2 P_c \quad (3.2)$$

Cette équation, caractéristique d'un système linéaire du second degré, permet de corriger P_c et de reconstituer une onde de pression (P_{pred}) que l'on compare ensuite à l'onde de pression enregistrée par le CCI (P_{ref}) (*Figure 3.4.*). Le paramètre C dans la relation 3.2 est une constante de calibration égale à ω_n^2 si le système est correctement calibré.

Statistiques

L'association entre P_{pred} et P_{ref} est mesurée par le coefficient de corrélation (r).

La précision de la correction réalisée est mesurée par la moyenne (erreur moyenne) et l'écart type (écart type de l'estimation) des différences entre Ppred et Pref.

3.2.3 Résultats

L'analyse statistique met en évidence que les ondes de pression obtenues à partir d'un système CCE puis soumises à notre méthode de correction sont proches de celles enregistrées par un système CCI. L'erreur moyenne, l'écart type de l'estimation et le coefficient de corrélation entre Ppred et Pref sont respectivement $-1,16$ mmHg, $1,4$ mmHg et $0,99$. La figure 3.4. montre clairement que l'identification de ω_n et de ζ par le fast-flush test et l'utilisation de l'équation de transfert que nous avons élaborée conduit à une correction de Pc telle que le retard de phase et la surestimation de la pression systolique disparaissent. Ainsi Ppred peut presque se superposer à Pref.

3.2.4 Discussion

Deux techniques s'offrent à la pratique clinique pour la mesure sanglante de la pression artérielle: les cathéters reliés à un capteur externe ou CCE et ceux portant un capteur à leur extrémité et appelés CCI. Le choix entre ces deux techniques est gouverné par l'objectif recherché et par le coût élevé des cathéters CCI.

S'il s'agit de mesurer la pression artérielle moyenne afin de calculer, par exemple, les résistances vasculaires selon la loi de Poiseuille, un système CCE suffit car la connaissance précise des caractéristiques du système de mesure de pression et la fidélité avec laquelle l'onde est reproduite sont de faible importance (GARDNER, 1981; KLEINMAN et al., 1992; SHINOZAKI et al., 1980). Par contre, si la connaissance de valeurs transitoires précises des

pressions systoliques et diastoliques est nécessaire, le système CCE n'est pas utilisable. En effet, de tels systèmes, par essence oscillants, surestiment parfois de 30% les valeurs de pression systoliques de la pression sanguine lorsque leurs oscillations propres entrent en résonance avec celles qui composent l'onde de pression (SHINOZAKI et al., 1980; ROTHE & KIM, 1980; FALSETTI et al., 1974).

Lorsque des modèles de windkessel ou des spectres d'impédance sont utilisés pour apprécier les propriétés mécaniques du réseau vasculaire qui déterminent le niveau de la postcharge ventriculaire, semblables surestimations constituent une première source d'erreur. La seconde est le retard de phase induit par le système CCE sur l'onde de pression par rapport à l'onde de débit. On sait que les phénomènes d'inertance et de compliance vasculaire sont responsables d'un déphasage naturel entre l'onde de débit et l'onde de pression (BERGEL & MILNOR, 1965; GRANT & PARADOWSKI, 1987): il intervient d'ailleurs dans l'analyse des propriétés hémodynamiques étudiées. Il ne convient donc pas de modifier celui-ci en lui ajoutant le retard de phase artificiellement induit par le système de mesure. Faute d'être corrigés, les signaux de pression obtenus par les systèmes CCE ne peuvent donc suffire aux études hémodynamiques précises. Nous avons mis au point une telle méthode de correction basée sur la détermination de la fréquence naturelle et du coefficient d'amortissement du système CCE.

Il suffit de soumettre le système CCE à une variation de pression rectangulaire et d'analyser l'onde sinusoïdale progressivement amortie résultante au sein de ce système (GLANTZ & TYBERG, 1979; KLEINMAN et al., 1992). On en déduit aisément la fréquence naturelle ω_n et le coefficient d'amortissement ζ caractéristiques du système étudié. Ces paramètres peuvent aussi être mesurés par la méthode utilisant la réponse fréquentielle. Par cette méthode, le système CCE est soumis à diverses ondes de pression sinusoïdales de fréquences croissantes mais d'amplitudes constantes (GARDNER, 1981). Les valeurs de ω_n et ζ sont déduites de l'amplitude et de la fréquence de l'onde enregistrée par le système CCE quand le système

entre en résonance (GARDNER, 1981). Le maximum de l'amplitude observée correspond à la fréquence de résonance. Cette méthode est préférée par certains investigateurs qui considèrent que la première méthode basée sur l'application d'une seule variation de pression ne peut fournir une valeur de ω_n et ζ qui soit représentative de l'ensemble du système, et en particulier du cathéter lui-même (GARDNER, 1981). Cette opinion fut contestée par Kleinman et al. (KLEINMAN et al., 1992) qui au contraire ont démontré que la première méthode tient effectivement compte de la réponse dynamique de l'entièreté du système de mesure de pression et que les valeurs de ω_n et ζ sont constantes tout le long de celui-ci jusqu'à l'extrémité distale du cathéter.

C'est pourquoi nous l'avons préférée à la méthode fréquentielle d'autant que cette dernière nécessite un générateur de pression coûteux et qu'elle n'est seulement applicable qu'*in vitro*. Or nous considérons critiquable d'utiliser les paramètres obtenus *in vitro* pour caractériser le fonctionnement du système lorsqu'il est utilisé *in vivo*. Plusieurs auteurs prétendent en effet que les caractéristiques dynamiques de ces systèmes ne sont pas superposables *in vitro* et *in vivo* et peuvent conduire à certaines discordances (HIPKINS et al., 1989; KLEINMAN et al., 1992). Notamment soumise à la température corporelle et à la pression transmurale, la partie du cathéter se trouvant en intravasculaire ne présente plus exactement les mêmes propriétés élastiques que la partie extériorisée. Ces modifications sont susceptibles de modifier significativement la réponse de l'ensemble du système.

L'originalité de cette étude réside dans l'établissement d'une équation de transfert qui, à partir des paramètres dynamiques de la réponse du système étudié à une simple variation de pression rectangulaire, peut corriger le signal de pression enregistré par le CCE pour le rendre semblable à celui mesuré *in situ*. Aucune méthode simple n'était jusqu'ici disponible pour convertir le signal déformé par le système CCE en un signal de qualité comparable à celui que fournit le système CCI.

Nos résultats confirment que le signal CCE engendre une erreur par excès de la mesure de pression systolique et s'accompagne d'un retard de phase. Soumise à notre méthode de correction, l'onde de pression enregistrée par CCE, est débarrassée de toute distorsion significative, la surestimation de la pression systolique et le retard de phase disparaissent.

En conclusion, cette partie de notre travail propose une méthode originale qui permet de supprimer la distorsion des ondes de pression enregistrée par les CCE en appliquant une équation de transfert qui utilise les paramètres de la réponse dynamique du système CCE soumis à une simple variation de pression rectangulaire.

Cette méthode offre donc la possibilité de faire des études hémodynamiques précises sans recourir aux coûteux systèmes CCI. Toutefois, nous avons préféré utiliser ces derniers dans les études suivantes parce que le caractère novateur de ces dernières n'autorise aucune des critiques auxquelles s'exposent les méthodes nouvelles.

CHAPITRE 4 : IDENTIFICATION DES PARAMÈTRES DES MODÈLES DE WINDKESSEL

4.1 Introduction

L'évaluation des seules résistances vasculaires pulmonaires moyennes calculées au moyen de la loi de Poiseuille, utilisée en pratique médicale courante, ne peut convenir aux études qui ont pour objectif l'analyse précise des propriétés mécaniques de la circulation pulmonaire. Des paramètres circulatoires s'adressant à chacune de ces propriétés, doivent être simultanément interrogés pour offrir les éléments nécessaires à une analyse détaillée de l'hémodynamique pulmonaire dans chacune des conditions étudiées. Ainsi, outre la résistance découlant du calibre et de la longueur des vaisseaux faut-il tenir compte de la pulsatilité du débit cardiaque et de l'inertie de la masse de sang éjectée à chaque pulsation, de la résistance découlant de la viscosité du sang, de la résistance offerte par les phénomènes de réflexions des ondes de pression sur les vaisseaux distaux, et de l'élasticité des parois vasculaires sollicitée à chaque éjection sanguine (BERGEL & MILNOR, 1965). Deux types de méthodes s'offrent pour l'identification de ces différents paramètres: ils mettent en œuvre soit l'analyse dans le domaine fréquentiel soit l'analyse dans le domaine temporel (BERGEL & MILNOR, 1965; GRANT & PARADOWSKI, 1987; POCHET et al., 1996; POCHET et al., 1992; STERGIOPoulos et al., 1995; SHIM et al., 1994; LASKEY et al., 1990). Nous avons vu au chapitre 1 que d'importantes difficultés techniques s'opposent à l'utilisation de l'analyse dans le domaine fréquentiel et que pour cette raison, en physiologie et physiopathologie des modèles d'analyse dans le domaine temporel sont préférentiellement utilisés.

Ces modèles sont inspirés de réseaux électriques simples, où l'onde de pression est assimilée à la différence de potentiel et l'onde débit à l'intensité du courant. Le premier et le plus

simple de ces modèles, composé d'une résistance et d'une capacitance placées en parallèle, fut décrit en 1899 par Franck (*Figure 4.1.*). Il reçut le nom de modèle de windkessel par analogie avec les premières lances d'incendie qui, à l'aide d'une pompe aspirante foulante mettait l'eau sous pression dans une capacité rigide avant de la laisser s'échapper à travers un tuyau de faible section (FRANK, 1899). La capacitance rendait compte des propriétés de compliance vasculaire tandis que la résistance électrique mesurait la résistance totale opposée au débit sanguin. Une deuxième résistance, dénommée résistance caractéristique, fut ajoutée à l'entrée du circuit par Westerhof en 1969 créant ainsi le modèle de windkessel à trois éléments (WK3) (WESTERHOF et al., 1969). Plus récemment d'autres modèles caractérisés par plus de trois éléments assemblés de diverses façons furent encore proposés (GRANT & PARADOWSKI, 1987; POCHET et al., 1996; TOY et al., 1985). Au plan mathématique, en effet, plus le nombre d'éléments s'accroît dans la composition du modèle, plus l'analyse des propriétés de réseau vasculaire étudié est précise (GRANT & PARADOWSKI, 1987; SHIM et al., 1994). Cependant, le modèle doit avant tout répondre aux objectifs recherchés de telle sorte que chaque élément supplémentaire doit encore correspondre à une autre propriété physiologique que l'on souhaite étudier: un bon compromis s'impose entre simplicité et précision du modèle.

Pour cette raison, le modèle de windkessel à quatre éléments paraît approprié à l'étude de la circulation pulmonaire (GRANT & PARADOWSKI, 1987). Il comporte une inductance placée en série à l'entrée du modèle de windkessel à trois éléments (*Figure 4.1.*). Cette inductance reflète l'inertie de la masse sanguine éjectée à chaque systole et permet de rendre compte du déphasage positif qui existe, à certaines fréquences, entre l'onde de débit et l'onde de pression. Rappelons que le déphasage est dit positif lorsque c'est l'onde de pression qui précède celle du débit (BERGEL & MILNOR, 1965).

L'étude ci-dessous se propose de développer une méthode originale d'identification des modèles de windkessel permettant le calcul simultané de tous ses paramètres constitutifs, en l'occurrence, pour le modèle choisi, de la compliance, de l'inertance, de la résistance périphérique et de la résistance caractéristique, soit l'ensemble des éléments représentatifs des propriétés de la circulation pulmonaire qui font l'objet de l'analyse. Cette méthode, basée sur l'utilisation d'une équation différentielle du second degré qui exprime la relation existant entre le débit et la pression, est plus aisée et plus rapide que celles qui ont été proposées jusqu'ici. Nous avons testé sa validité en comparant les valeurs qu'elle fournit à celles obtenues par des méthodes bien éprouvées. Ainsi, avons-nous également mesuré la résistance totale par la relation de Poiseuille, la compliance par la méthode de la décroissance diastolique, et la résistance caractéristique par l'analyse du spectre d'impédance (STERGIOPoulos et al., 1995; LASKEY et al., 1990). Ces tests de validité furent réalisés en conditions basales et après la perfusion d'endotoxine qui est connue pour altérer de façon importante les propriétés de la circulation pulmonaire (FANG et al., 1996; D'ORIO et al., 1986; OLSON et al., 1992; D'ORIO et al., 1987; D'ORIO et al., 1998).

4.2 Méthodes

4.2.1 Protocole expérimental

Cinq porcs purs piétrains, des deux sexes, pesant entre 20 à 25 kg furent appareillés selon une procédure que nous avons décrite dans les méthodes générales (chapitre 2).

Après stabilisation hémodynamique, trois séries de mesures hémodynamiques sont réalisées en conditions basales (T0) à l'aide du logiciel Cadas[°] (*DataQ instruments Inc.*, Akron, OH, USA). Elles comprennent la détermination de la pression artérielle pulmonaire (PAP), du

débit sanguin pulmonaire (Q), de la pression auriculaire gauche (POG), de la pression artérielle systémique (PA), et de la fréquence cardiaque (FC).

Ensuite, 0,5mg/kg d'endotoxine (lipopolysaccharide from E.Coli serotype 0127:B8, *Sigma chemical and Co*, St Louis, MO, USA) est administrée sous forme de perfusion en 30 minutes afin de reproduire les altérations hémodynamiques semblables à celles observées au cours du choc septique. Trois séries d'enregistrement des données hémodynamiques sont à nouveau effectuées 60 min après le début de la perfusion d'endotoxine (T60).

4.2.2 Identification des paramètres

Nous exprimons la relation existant entre le débit et la pression dans les modèles standards au moyen de l'équation différentielle linéaire du second degré suivante (SHIM et al., 1994) :

$$a_0 Q + a_1 \frac{dQ}{dt} + a_2 \frac{d^2Q}{dt^2} = b_0 P + b_1 \frac{dP}{dt} \quad (4.1)$$

Afin d'éviter l'utilisation de dérivées du second degré, qui accroît dangereusement le rapport signal bruit, l'équation 4.1 est intégrée (POCHET et al., 1996):

$$\int_{t_0}^t Q(\tau) d\tau = k_1 \int_{t_0}^t P(\tau) d\tau + k_2 [P(t) - P(t_0)] + k_3 [Q(t) - Q(t_0)] + k_4 [\frac{dQ}{dt}(t) - \frac{dQ}{dt}(t_0)] \quad (4.2)$$

où

Q = débit sanguin pulmonaire

P = pression artérielle pulmonaire de perfusion

t_0 = début du cycle cardiaque dont le repère est l'onde R de l'électrocardiogramme.

La régression linéaire multiple estime les constantes k_i de manière à réduire au minimum la somme des carrés des résidus c'est à dire la somme des carrés des différences mesurées entre les valeurs observées des deux membres de cette équation :

RSS =

$$\sum_t \left\{ \int_{t_0}^t Q(\tau) d\tau - k_1 \int_{t_0}^t P(\tau) d\tau - k_2 [P(t) - P(t_0)] - k_3 [Q(t) - Q(t_0)] - k_4 \left[\frac{dQ}{dt}(t) - \frac{dQ}{dt}(t_0) \right] \right\}^2 \quad (4.3)$$

La linéarité de la régression garantit l'unicité de l'estimation des paramètres k_i ($i = 1,4$).

Les paramètres k_1, k_2, k_3 and k_4 sont des fonctions de L, R_1, C and R_2 :

$$k_1 = \frac{1}{R_1 + R_2} \quad k_2 = \frac{C R_2}{R_1 + R_2} \quad k_3 = -\frac{L + C R_1 R_2}{R_1 + R_2} \quad k_4 = -\frac{L C R_2}{R_1 + R_2} \quad (4.4)$$

Les valeurs de L, R_1, R_2 et C sont ensuite obtenues en résolvant les équations 4.4 qui n'admettent qu'une seule solution. L'unicité de l'estimation de R_1, R_2, L et C est ainsi assurée.

La méthode est programmée en Visual Basic (*Microsoft Corporation, Santa Rosa, CA, USA*). Après acquisition, les données de pression et de débit sont analysées par le programme. Dans ce travail ce sont les résultats du modèle à quatre éléments qui sont considérés, toutefois le programme identifie simultanément les données du modèle à deux (WK2) et à trois éléments (WK3). En effet, les paramètres du WK3 sont obtenus à partir des relations 4.3. et 4.4. si L est

considéré égal à zéro et ceux du WK2 sont obtenus par les mêmes relation en considérant R_1 et L nuls.

4.2.3 Calcul des paramètres par les méthodes classiques

La compliance (C_d) est calculée en utilisant la méthode de la décroissance diastolique (STERGIOPOULOS et al., 1995; LASKEY et al., 1990). Cette méthode est basée sur l'hypothèse qu'une décroissance exponentielle simple peut être ajustée sur n'importe quelle portion de la décroissance diastolique de l'onde de pression. L'ajustement fournit alors une constante de temps ($R.C$) qui est égale au produit de la résistance périphérique et de la compliance. La compliance peut ainsi être déduite de la valeur de la résistance totale (RVP). Celle-ci est obtenue à partir de la relation de Poiseuille qui nécessite de mesurer la pression artérielle pulmonaire moyenne et le débit cardiaque moyen. L'hypothèse de la décroissance exponentielle simple est rencontrée dans les modèles WK2 et WK3. Toutefois dans le modèle WK4, cette décroissance est généralisée et remplacée par une double exponentielle. Mentionnons enfin que dans le modèle WK3, la constante de temps est égale à R_2C et qu'il est donc nécessaire de connaître R_2 pour obtenir la valeur de la compliance. Admettre une constante de temps égale à RC où R est la résistance totale revient à adopter implicitement le modèle WK2.

Afin de calculer la résistance caractéristique (R_c), un spectre d'impédance est obtenu en divisant la transformation de Fourier du signal de pression par celle du débit. R_c est égal à la moyenne du module d'impédance compris entre le deuxième et le dixième harmonique (SHIM et al., 1994). La résistance périphérique se calcule alors en soustrayant de la résistance totale la résistance caractéristique.

4.2.4 Méthodes statistiques

Les corrélations entre les valeurs fournies par la nouvelle méthode et les méthodes classiques sont appréciées à l'aide d'une régression linéaire et le biais systématique est estimé par la moyenne des différences entre les deux méthodes.

La précision de l'identification des paramètres est appréciée par le coefficient de détermination multiple (R^2).

Les modifications des quatre paramètres du WK4, ainsi que de RVP, de Rc et de Cd sont évaluées par une analyse de variance pour mesures répétées.

4.3 Résultats

Dans le tableau 4.1, les valeurs hémodynamiques obtenues par notre méthode sont comparées à celles des méthodes classiques. On peut constater que les valeurs contrôles sont les mêmes et que les effets de l'endotoxine sur les paramètres étudiés sont identiques quelle que soit la méthode utilisée pour les mesurer. Les résistances pulmonaires totales dérivées de la loi de Poiseuille s'accroissent sous l'action de l'endotoxine de $0,26 \pm 0,07$ à $0,73 \pm 0,02$ mmHg.s/ml ($P < 0,05$) et celles mesurées à l'aide de notre méthode ($R1+R2$) passent de $0,27 \pm 0,08$ à $0,69 \pm 0,3$ mmHg.s/ml ($P < 0,05$) dans les mêmes conditions. Rc et R1 comparables en condition contrôle ne sont pas significativement augmentés 60 minutes après le début de l'infusion d'endotoxine. Enfin, identiques avant l'endotoxine, C et Cd diminuent respectivement de $2 \pm 0,3$ à $0,85 \pm 0,3$ ml/mmHg ($P < 0,05$) et de $2 \pm 0,3$ à $1,1 \pm 0,4$ ml/mmHg ($P < 0,05$) sous l'action de celle-ci.

Comme l'illustre la figure 4.2, les corrélations entre R1 et Rc, C et Cd, R1+R2 et RVP sont hautement significatives ($P < 0,0001$). Le biais systématique entre R1 et Rc vaut $-0,01 \pm 0,01$

mmHg.s/ml, celui entre C et Cd $-0,13 \pm 0,26$ ml/mmHg, et entre R1+R2 et RVP $-0,01 \pm 0,05$ mmHg.s/ml

La valeur moyenne de R^2 est mesurée à $99.75 \pm 0.2\%$.

4.4 Discussion

Plusieurs méthodes d'identification des paramètres des modèles de windkessel ont été proposées (POCHET et al., 1992; SHIM et al., 1994). L'une consistait à ajuster l'onde de pression prédictive par le modèle à partir de l'onde de débit mesurée, ou inversement, en utilisant un algorithme de minimisation via la méthode des moindres carrés (BURATTINI & GNUDI, 1982; SLIFE et al., 1990; TOOROP et al., 1987). Par cette méthode le débit (ou la pression) était choisi comme signal d'entrée, le critère d'ajustement était la somme des carrés des différences, point par point, entre les profils des ondes de pression (ou de débit) mesurée et prédictive par le modèle. Une autre méthode, quoique inspirée du même principe que la précédente, était basée sur la recherche d'un ajustement entre les spectres d'impédance prédictifs par le modèle et ceux mesurés expérimentalement (FITZPATRICK & GRANT, 1990; GRANT & PARADOWSKI, 1987). Il s'agissait pour cette méthode d'ajuster le signal théorique sur le signal mesuré en utilisant, le plus fréquemment, un algorithme de minimisation, tel l'algorithme de Powell.

D'autres méthodes encore, étaient basées sur la mesure séparée de tous les paramètres, sauf la compliance, considérée comme la moins accessible et qui était obtenue en introduisant les valeurs mesurées dans un modèle de windkessel. Dans ces méthodes, les valeurs de résistance caractéristique sont obtenues soit par une analyse fréquentielle (LASKEY et al., 1990), soit par le rapport entre la pression et le débit à la phase précoce de l'éjection, période où les phénomènes de réflexion sont absents (SHIM et al., 1994).

Toutes ces méthodes sont complexes, fastidieuses, et leur précision est dépendante de la qualité du signal enregistré.

En raison de l'intérêt clinique que cet accès à la connaissance des caractères mécaniques de la circulation pulmonaire devrait représenter, nous voulions dans cette étude mettre au point une méthode d'utilisation aisée et d'application rapide, offrant des mesures précises de résistance périphérique, de résistance caractéristique, de compliance et d'inertance. Cette méthode est basée sur la mise en relation de l'onde de pression avec celle de débit au moyen d'une équation linéaire du second degré (SHIM et al., 1994). Puisque nous comparons un signal de débit mesuré avec un signal de pression mesuré, ni une analyse dans le domaine fréquentiel ni une comparaison entre un signal théorique et signal expérimental ne sont nécessaires. Ceci est très important car l'analyse dans le domaine fréquentiel et/ou la reconstruction des signaux sont des techniques numériquement lourdes.

Opérant exclusivement dans le domaine temporel, notre méthode explore l'entièreté de l'onde sanguine autant dans la phase diastolique que dans la phase systolique prenant en compte toutes les interactions qui s'établissent entre les différents paramètres du modèle, au contraire d'autres méthodes qui confinent leur analyse à la partie diastolique ou systolique de cette onde. Ainsi, la phase diastolique est classiquement utilisée pour calculer la compliance, tandis que la portion initiale de la systole, en principe vierge de phénomènes de réflexion, sert à déterminer les valeurs de la résistance caractéristique dans le domaine temporel (STERGIOPOULOS et al., 1995; SHIM et al., 1994; WATT & BURRUS, 1976).

Bien qu'une analyse cycle par cycle puisse être réalisée par le logiciel que nous avons contribué à développer, nous utilisons la moyenne de dix ondes de pression et de débit, de manière à réduire l'importance relative des artefacts tout en accroissant la représentativité des signaux enregistrés, comme l'illustre la figure 2.1. des méthodes générales (SHIM et al.,

1994). Autre avantage de notre méthode sur l'analyse fréquentielle, est de ne pas exiger que le signal ait une valeur identique en début et en fin de cycle (SHIM et al., 1994).

Afin d'illustrer la pertinence de notre analyse, nous avons choisi de l'appliquer en même temps que des méthodes classiques à un modèle de choc endotoxique qui, à l'image du choc septique, engendre des altérations significatives des propriétés de la circulation pulmonaire (FANG et al., 1996; D'ORIO et al., 1986; D'ORIO et al., 1993; D'ORIO et al., 1987; D'ORIO et al., 1998). Les conclusions sont les mêmes quelle que soit la méthode utilisée: le choc septique diminue la compliance vasculaire pulmonaire et augmente la résistance vasculaire pulmonaire périphérique tandis que la résistance caractéristique ne varie pas significativement (à T60).

La résistance d'entrée (R_1) et la résistance caractéristique (R_c) correspondent à la même grandeur physique mesurée par des procédés différents. La résistance caractéristique est fournie par le rapport entre les variations de pression oscillante de hautes fréquences et les variations de débit ainsi générées (WESTERHOF et al., 1972). En effet, lorsque les variations de flux se succèdent à une fréquence supérieure à 15 Hz les phénomènes de réflexions parasites sont en général considérés comme nuls dans le système artériel et la résistance d'entrée est accessible à la simple relation pression débit. Cependant, à haute fréquence, l'amplitude des signaux de pression et de débit se réduit considérablement ce qui rend ces signaux plus facilement altérables par des parasites et expose davantage aux erreurs de mesure (DUJARDIN et al., 1982). Pour réduire ces inconvénients, la résistance caractéristique, encore appelée impédance caractéristique, est obtenue par la moyenne des modules d'impédance compris entre 2 et 20 Hz ou entre la deuxième et la dixième harmonique (SHIM et al., 1994). C'est cette dernière méthode que nous avons choisie pour obtenir les valeurs de R_c que nous avons comparées à celles de R_1 fournies par notre analyse. Les corrélations se sont avérées satisfaisantes malgré quelques discordances. Nous considérons qu'il faut

accorder plus de crédit à R_1 qu'à R_c car cette dernière dépend de la qualité du spectre d'impédance, par conséquent de la qualité des signaux de pression et de débit enregistrés qui affecte bien moins notre méthode. C'est pourquoi, les différences observées entre notre méthode et la méthode fréquentielle sont les plus grandes quand la qualité des signaux est la moins bonne. Dans ce cas, le spectre d'impédance acquiert des modules plus élevés dans les fréquences utilisées pour calculer la résistance caractéristique qui dès lors prend une erreur par excès.

Les valeurs de résistance totale (R_1+R_2) obtenues par le WK4 se sont montrées parfaitement comparables à celles qui sont issues d'une mesure directe par la relation de Poiseuille ce qui prouve la validité de notre analyse sur ce point également.

La compliance vasculaire reste le paramètre le moins accessible. Il en résulte des différences significatives selon les méthodes utilisées. C'est pourquoi la mesure de la compliance a fait l'objet d'une mise au point récente par Stergiopoulos et al. (STERGIOPOULOS et al., 1995). On peut y lire que la décroissance diastolique exponentielle de la pression peut utilement être utilisée pour obtenir une bonne estimation de la compliance vasculaire pulmonaire totale à partir de la constante de temps ainsi déterminée (STERGIOPOULOS et al., 1995; LASKEY et al., 1990). Ici les valeurs obtenues par notre méthode sont systématiquement inférieures à celles issues de la méthode de décroissance exponentielle que nous avons appliquée à titre comparatif. Nous attribuons en partie cette discordance au fait que la compliance varie avec le niveau de pression sollicitant la distension de vaisseau (STERGIOPOULOS et al., 1995; CAPPELLO et al., 1995). La méthode de la décroissance exponentielle qui s'adresse à la seule phase diastolique du flux sanguin néglige la contribution systolique à l'expansion du diamètre vasculaire. En outre, il apparaît que les valeurs fournies par la méthode de la décroissance sont aussi très dépendantes du segment de diastole utilisé pour ajuster la décroissance exponentielle. C'est pourquoi nous estimons que les valeurs obtenues par notre méthode qui

s'adresse à la totalité du cycle cardiaque sont inférieures mais aussi plus représentatives que celles dérivées du seul segment diastolique.

En résumé, les résultats obtenus montrent que les valeurs de résistance caractéristique, de résistance vasculaire totale et de compliance sont de qualité à tout le moins comparable lorsqu'elles sont obtenues par notre méthode d'identification globale que par des méthodes d'identification séparées.

Le principal intérêt de la méthode présentée dans cette partie de notre travail réside dans sa facilité d'application: le calcul des divers paramètres hémodynamiques importants de la circulation pulmonaire est réalisé à partir d'un simple enregistrement d'ondes de pression et de débit à l'entrée du système étudié. De plus, cette méthode permet d'identifier tout autant les paramètres des modèles à deux ou trois éléments que ceux du WK4 dont nous avons seul exposé les résultats.

En conclusion, cette étude propose une méthode originale d'identification des paramètres des modèles de windkessel à 2,3 ou 4 éléments. Outre sa rapidité et sa simplicité d'utilisation autorisant le traitement d'une grande quantité de données, cette méthode offre la garantie d'une analyse précise de l'évolution des propriétés hémodynamiques de la circulation pulmonaire dans les diverses conditions physiologiques.

Cette méthode va permettre dans l'étude suivante de comparer les performances respectives des deux modèles les plus fréquemment utilisés : WK3 et WK4.

CHAPITRE 5 : EVALUATION DES MODÈLES DE WINDKESSEL À TROIS ET QUATRE ÉLÉMENTS

5.1 *Introduction*

La résistance vasculaire classiquement définie par le rapport entre le gradient de pression et le débit sanguin moyens est une approche trop synthétique des propriétés mécaniques de la circulation pulmonaire. Un abord analytique de cette circulation doit prendre en compte la pulsatilité du débit cardiaque, la résistance propre liée à la viscosité du sang, la compliance des vaisseaux et l'inertie de la masse sanguine éjectée ainsi que des phénomènes d'interférence résultant de la réflexion des ondes de pression sur la portion distale du lit vasculaire (BERGEL & MILNOR, 1965). Il s'agit de phénomènes complexes qui s'identifient dans des grandeurs physiques mesurables telles les résistances qui s'opposent à l'écoulement du flux sanguin, les compliances qui rendent compte de la distensibilité des vaisseaux et les inertances qui freinent l'accélération de la masse sanguine éjectée. Dans le premier chapitre, nous avons succinctement considéré les méthodes qui peuvent s'offrir à l'expérimentateur pour mesurer ces grandeurs. L'étude développée dans le chapitre précédent nous a permis d'apporter la démonstration que, disposant du procédé original d'identification que nous avons mis au point, c'est la méthode mettant en œuvre des modèles de windkessel qui offre l'accès le plus aisément à ces grandeurs physiques (LAMBERMONT et al., 1997c; LAMBERMONT et al., 1998c; LAMBERMONT et al., 1998e).

Le but de ce chapitre est maintenant de déterminer lequel des deux modèles de windkessel les plus fréquemment utilisés, fournit la meilleure analyse des propriétés de la circulation pulmonaire. En d'autres termes, cette étude aura pour objectif de savoir si l'addition d'une inductance en série à l'entrée du WK3, lui-même composé d'une résistance d'entrée placée

devant l'assemblage en parallèle d'une compliance et d'une résistance périphérique, améliore de façon significative la description de l'hémodynamique. Cette étude comporte deux étapes: une évaluation en conditions normales et une évaluation au cours d'une hypertension artérielle pulmonaire résultant de mécanismes divers, vasoconstriction, obstacle à la circulation veineuse, obstacle à la circulation capillaire, et accroissement du débit sanguin au sein de la petite circulation (LAMBERMONT et al., 1998a).

5.2 Méthodes

5.2.1 Préparation des animaux

Les expériences sont conduites chez 11 porcs de pure race piétrain pesant entre 20 et 25 kg. Leur prémédication est effectuée à l'aide de pentobarbital administré par voie intrapéritonéale (30mg/kg). L'anesthésie est ensuite conduite en associant l'administration continue de sufentanil ($0.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) à celle de pentobarbital (3mg/kg/h). Afin de supprimer tout mouvement spontané une administration de pancuronium est également mise en œuvre (0.1mg/kg/h).

Les animaux sont ensuite appareillés selon les modalités décrites au chapitre 2.

5.2.2 Protocole expérimental

Afin d'évaluer l'aptitude des deux modèles de windkessel à 3 et à 4 éléments dans l'analyse des propriétés de la circulation pulmonaire une première étude est réalisée en conditions normales. Elle est suivie d'une analyse des paramètres impliqués dans l'hypertension artérielle pulmonaire créée par diverses causes dont le mécanisme d'action est connu:

Accroissement de PAP par augmentation de la pression auriculaire gauche (POG)

Une hypertension artérielle pulmonaire par obstacle à la circulation veineuse est induite à l'aide d'un ballon (8/22 Fogarty (aortic) occlusion catheter, *Baxter Healthcare Corporation*, Irvine, CA, USA) introduit au travers de l'auricule gauche dans l'oreillette gauche où il est gonflé au moyen de 10ml de liquide physiologique (HOPKINS et al., 1980).

Augmentation de PAP par accroissement de la pression alvéolaire (PEEP)

Un obstacle à la circulation capillaire est créé par une augmentation de la pression alvéolaire soumise à une pression positive de 15 cm H₂O en fin d'expiration (POULEUR et al., 1978; LAMBERMONT et al., 1996a; LAMBERMONT et al., 1997a; LAMBERMONT et al., 1996b; LAMBERMONT et al., 1997d).

Augmentation de la PAP par accroissement du débit sanguin artériel pulmonaire (QP)

Le débit sanguin pulmonaire est accru par la pose d'un shunt en dacron entre l'aorte et la veine cave inférieure nécessitant un abord par laparotomie. Le débit au travers de ce shunt est réglé par une pompe à galet de manière à atteindre 2L/min (GRANT & CANTY, 1989).

Augmentation de PAP associée au choc endotoxique (CE)

Une perfusion de 0,5 mg/kg d'endotoxine en 30 min (lipopolysaccharide from E.Coli serotype 0127 :B8, *Sigma Chemical and Co*, St Louis, MO, USA) induit un tableau hémodynamique comparable à celui observé au cours du choc septique et notamment une nette hypertension artérielle pulmonaire qui s'avère consécutive à une vasoconstriction artérielle et veineuse (FANG et al., 1996; D'ORIO et al., 1986; PEARL et al., 1992).

Augmentation de PAP par obstruction partielle de l'arbre artériel pulmonaire résultant de la ligature de l'artère pulmonaire gauche (OA)

L'artère pulmonaire gauche est totalement collabée au moyen d'un clamp chirurgical placé à 2 cm environ en aval de la bifurcation reproduisant l'embolisation massive d'un tronc principal (FITZPATRICK & GRANT, 1990; POULEUR et al., 1978).

Augmentation de PAP par vasoconstriction induite par la perfusion d'histamine (H)

Une perfusion d'histamine à la dose de 1 mg/kg/min est mise en œuvre jusqu'à l'obtention de l'effet hypertenseur pulmonaire désiré, généralement secondaire à une vasoconstriction veineuse pulmonaire (AUDI et al., 1991; LINEHAN et al., 1982).

Chacune de ces modalités expérimentales est reproduite chez deux animaux à l'exception de l'expérience POG qui est réalisée une seule fois. Après la stabilisation hémodynamique, elles comportent d'abord l'enregistrement des paramètres étudiés en conditions basales. Chacune des valeurs ainsi obtenues est représentative des conditions basales. Ce sont la pression artérielle pulmonaire (PAP), le débit sanguin pulmonaire (Q), la pression auriculaire gauche (POG), la pression artérielle systémique (PA), la fréquence cardiaque (FC). Une deuxième série d'enregistrements est réalisée après stabilisation hémodynamique des effets induits par POG, PEEP, QP et OA, et observés 120 minutes après CE, et à la fin de H.

L'acquisition des données est réalisée selon la procédure exposée dans les méthodes générales (chapitre 2). L'analyse des données et l'identification des paramètres du modèle à trois et à quatre éléments sont obtenues au moyen de la méthode décrite dans le chapitre précédent (chapitre 4) (LAMBERMONT et al., 1997c; LAMBERMONT et al., 1998c; LAMBERMONT et al., 1998e).

Précisons cependant que, pour WK3, nous avons assimilé la résistance caractéristique à R_1 , alors que pour WK4, la résistance caractéristique (R_c) est calculée à partir de la formule

suivante qui correspond à celle utilisée pour calculer la résistance caractéristique d'un tel circuit (WESTERHOF et al., 1979) :

$$R_c = R_1 + (L/R_2 C) \quad (5.1)$$

Les résistances totales (R_t) sont assimilées à $R_1 + R_2$ selon:

$$R_t = R_1 + R_2 \quad (5.2)$$

5.2.3 Statistiques

Les résultats obtenus par l'identification de chacun des paramètres par WK3 et WK4 sont soumis à une analyse de variance à trois facteurs. Les paramètres concernés sont R_1 , R_2 , C , R_t et R^2 et les trois facteurs explicatifs sont deux facteurs de groupement (type d'expérience, et condition basale ou expérimentale) et un facteur de mesures répétées (WK3, WK4).

L'influence spécifique du modèle choisi (WK3 ou WK4) sur la variation de chacun des paramètres R_1 , R_2 et C durant chacune des conditions expérimentales étudiées est appréciée au moyen d'une analyse de variance à deux facteurs. La variable dépendante est la différence entre chaque paramètre avant et après l'application de la condition expérimentale. Le facteur de groupe est le type d'expérience et le facteur de mesures répétées est le modèle choisi (WK3, WK4).

5.3 Résultats

L'accroissement de PAP réalisé n'est pas identique dans chacune des circonstances expérimentales étudiées. Il varie de 25% à 100% de la valeur mesurée en conditions contrôles et dépend de la nature même du mécanisme en cause. Il en est de même du débit cardiaque moyen qui s'abaisse généralement mais d'une valeur qui varie entre 10 et 50% selon le

mécanisme d'hypertension artérielle pulmonaire utilisé. Dans le cas du shunt artério-veineux, il s'accroît mais pas nécessairement d'une manière égale au débit du shunt puisque celui-ci entre en compétition avec le débit de sang veineux revenant au cœur droit.

En réalité, le niveau des effets produits par les divers mécanismes utilisés importe peu puisque l'objectif de ce travail n'est pas de les mesurer mais bien de comparer la qualité des analyses que les modèles WK3 et WK4 font de la réaction des différents composants mécaniques de la circulation pulmonaire aux diverses perturbations mises en œuvre dans cette étude.

La figure 5.1. illustre la relation entre les valeurs des paramètres communs aux deux modèles, obtenues au moyen du WK3 en abscisse et du WK4 en ordonnée. On constate que les deux analyses ne sont pas identiques. Ainsi la valeur de R_1 obtenue par le WK3 est en condition contrôle comme dans les différentes conditions d'HTAP plus grande que celle que fournit le WK4 ($P < 0,05$).

Cependant il n'existe pas de différence significative entre les estimations de R_c obtenues, soit par le R_1 de WK3, soit par l'équation 5.1. dont les éléments sont fournis par le WK4 ($P = 0,22$). Les valeurs de C calculées à partir du WK3 sont statistiquement plus élevées que celles obtenues avec le WK4 ($P = 0,008$) tandis que les valeurs de R_2 du WK3 sont statistiquement plus basses que celles du WK4 ($P = 0,02$). Les valeurs de résistances totales obtenues avec l'un ou l'autre modèle sont par contre similaires ($P = 0,11$) (*Figure 5.1.*).

Dans tous les cas les modifications relatives de R_1 , C et R_2 observés durant l'ensemble des conditions expérimentales sont indépendantes du modèle utilisé. Les probabilités de dépassement (P) sont d'ailleurs respectivement de 0,09, 0,2 et 0,05 pour R_1 , R_2 et C .

L'inductance L a une valeur absolue faible dans toutes les conditions considérées. Cette valeur tend à diminuer en présence d'une HTAP quelle qu'en soit la cause sauf lorsqu'il s'agit de la ligature de l'artère pulmonaire gauche où, au contraire, cette valeur augmente.

Les valeurs de R^2 du WK4 et du WK3 sont respectivement de 0,99 et 0,94 ($P = 0,0005$).

5.4 Discussion

Six procédés différents d'accroissement de la PAP ont été mis en œuvre dans cette étude. Le but poursuivi n'était pas d'étudier les effets hémodynamiques directement observables tels l'accroissement de PAP, la modification de débit ou de fréquence cardiaque liés à chacun de ces procédés mais bien d'analyser les changements fondamentaux qu'ils ont opérés au niveau des propriétés mécaniques intimes du réseau vasculaire pulmonaire.

Avec la méthode d'identification que nous avons mise au point, deux modèles de windkessel nous semblent appropriés à la validation de cette analyse. Ce sont WK3 et WK4 que nous avons utilisés simultanément et que nous souhaitons différencier dans leur aptitude à fournir l'analyse la plus pertinente.

Au plan méthodologique, il apparaît que l'addition d'un élément à un modèle donné améliore toujours la performance du modèle (GRANT & PARADOWSKI, 1987). Dès lors, il faut logiquement s'attendre à ce que l'analyse du WK4 soit d'une plus grande précision que celle de WK3. C'est ce qu'indiquent les résultats statistiques que nous avons appliqués à la comparaison des deux modèles puisque le coefficient de détermination multiple R^2 du WK4 est systématiquement supérieur à celui du WK3, ce qui montre que l'équation du WK4 est mieux vérifiée par les signaux de pression et de débit enregistrés que celle du WK3.

Toutefois, il est nécessaire que l'élément ainsi ajouté ait une correspondance physique applicable à la circulation étudiée. C'est le cas de l'inductance que WK4 prend en considération en plus des autres paramètres en commun avec WK3. En effet, l'inductance rend compte de l'inertie du volume sanguin que le ventricule droit doit mettre en mouvement à chaque éjection systolique (GRANT & PARADOWSKI, 1987). Proportionnelle à la masse

de sang pulsée et à la viscosité de celui-ci, l'inertance consomme une partie de l'énergie contractile du ventricule droit qui, au cours de la diastole sera restituée sous la forme de l'énergie cinétique nécessaire à l'écoulement du sang dans le réseau. Cette grandeur est également responsable d'un réajustement de la phase qui sépare les ondes de pression et de débit. En effet inductance et compliance sont des grandeurs physiques opposées et c'est de leur importance relative que dépend le signe de la phase existant entre l'onde de pression et l'onde de débit. La phase est négative, c'est à dire que l'onde débit précède l'onde de pression, lorsque la grandeur de la compliance l'emporte sur celle de l'inductance (BERGEL & MILNOR, 1965). Lorsque la phase est positive, c'est l'onde de pression qui précède celle de débit traduisant que l'inductance prend le pas sur la compliance (GRANT & PARADOWSKI, 1987).

Ainsi le WK3 qui néglige l'inductance ne peut satisfaire à l'analyse des propriétés mécaniques de la circulation pulmonaire lorsque les conditions étudiées rendent la phase nulle ou positive. Déjà mieux adapté que le WK3 à la résolution de l'équation différentielle du second degré le WK4 s'impose aussi au plan physiologique puisqu'il peut rendre compte de toutes les paramètres mécaniques considérés dans toutes les conditions étudiées.

Pour le reste, bien que significatives les différences sont cependant faibles entre les identifications réalisées par les 2 modèles. Toutefois les valeurs de R_1 fournies par WK4 sont le plus souvent inférieures à celles obtenues par WK3 et ces dernières se rapprochent davantage de R_c calculée à partir des valeurs fournies par le WK4. La résistance R_1 du WK4 semble être plus représentative des propriétés résistives des gros vaisseaux situés à l'entrée du circuit que ne l'est R_c qui représente la résistance caractéristique. Celle-ci mesure la résistance du réseau artériel pulmonaire en l'absence de phénomènes de réflexion assimilant artificiellement le réseau artériel pulmonaire à un tube uniforme au sein duquel l'écoulement sanguin pulsatile s'effectue en l'absence de toute réflexion d'ondes à partir de la périphérie

(WESTERHOF et al., 1972). Elle dépend des dimensions et des propriétés élastiques du vaisseau considéré (BERGEL & MILNOR, 1965). Il faut donc en conclure que R_1 de WK4 est plus représentatif de la résistance des gros vaisseaux situés à l'entrée du lit vasculaire pulmonaire que ne l'est le R_1 de WK3.

Puisque la valeur de R_t , somme de R_1 et de R_2 , est bien entendu identique à partir des deux modèles, R_2 de WK4 doit être supérieur à R_2 de WK3. Il s'agit donc d'une meilleure répartition des résistances à l'écoulement sanguin réalisée par le WK4 qui attribue moins d'importance à R_1 que ne le fait WK3, au profit de la résistance périphérique.

La compliance C , qui exprime la distensibilité du réseau pulmonaire soumis à l'éjection sanguine itérative est le paramètre le moins accessible puisqu'il n'existe pas de procédé permettant de mesurer directement les variations de volume sanguin. C'est pourquoi entre les différentes méthodes de mesure de compliance proposées, des écarts de valeur attribuée à ce paramètre peuvent atteindre 25% (STERGIOPOULOS et al., 1995). Avec notre méthode la valeur de C obtenue par WK3 est en moyenne 5% supérieure à celle que fournit WK4. Cette différence, quoique faible, correspond néanmoins à une meilleure attribution par WK4 de l'influence relative de chacune des propriétés mécaniques du réseau vasculaire pulmonaire. En effet, si on se rappelle que C et L sont opposées dans cette conception, si WK4 prend L en considération, il ne peut attribuer à C autant de valeur que ne le fait WK3.

En conclusion, l'ensemble des raisons qui viennent d'être évoquées nous a déterminé à considérer que le modèle WK4 est mieux adapté que WK3 à l'analyse des propriétés mécaniques de la circulation pulmonaire en conditions normales et dans les différentes situations de perturbations circulatoires qui ont été étudiées dans ce travail.

Nous avons donc fait le choix de ce modèle pour l'étude suivante tout en nous réservant la possibilité de recourir à la comparaison avec le WK3 puisque notre méthode d'identification

peut, sans aucune prise de données supplémentaires, passer de l'un à l'autre de ces deux modèles.

CHAPITRE 6 : EFFETS DU CHOC ENDOTOXIQUE SUR LA MÉCANIQUE CIRCULATOIRE PULMONAIRE

6.1 Introduction

L'hypertension artérielle pulmonaire consécutive à l'administration d'endotoxine est habituellement attribuée à une vasoconstriction. Reste à savoir cependant à quel secteur vasculaire s'applique ce phénomène. S'agit-il d'un accroissement isolé de la résistance artérielle ou bien la résistance veineuse est-elle également impliquée? (D'ORIO et al., 1986; PEARL et al., 1992). Enfin, que devient la compliance vasculaire pulmonaire ? Se modifie-t-elle parallèlement à la résistance vasculaire pulmonaire au cours des processus de vasoconstriction provoqués par le choc endotoxique.

Semblable analyse, outre son intérêt théorique, a pour but d'offrir une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques en cause et, par conséquent, d'ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques. En effet, une bonne approche thérapeutique de l'hypertension artérielle pulmonaire, nécessite aujourd'hui de distinguer les agents intervenant sur le territoire artériel de ceux qui ont un autre site d'action tel le NO et certaines prostaglandines. Dans son travail intitulé « Contribution à l'étude expérimentale de l'hémodynamique pulmonaire au cours de la phase précoce du choc septique », V.D'Orio a grandement contribué à percer la complexité des mécanismes en cause dans le choc septique (D'ORIO, 1993). Il a d'abord créé un modèle animal de ce choc au moyen de la perfusion continue de faibles doses d'endotoxine (D'ORIO et al., 1987). Puis, pour l'analyse des perturbations ainsi reproduites au niveau de la circulation pulmonaire, négligeant de se référer à la simple notion de résistance vasculaire

moyenne utilisée jusque là dans ce but (D'ORIO et al., 1986; OLSON et al., 1992) V.D'Orio s'est attaché à construire des relations pression-débit mesurées à l'entrée des circuits pulmonaires (D'ORIO et al., 1993). De telles constructions, outre l'appréciation des résistances globales qui s'opposent au flux sanguin pulmonaire offrent l'intérêt de mesurer le niveau actuel du resistor de Starling. Quoique constituant une réelle avancée dans l'étude de la mécanique circulatoire pulmonaire, cette méthode présente deux inconvénients majeurs: le premier est la difficulté de sa mise en œuvre car l'établissement de semblables relations pression-débit exige, dans chaque condition étudiée, de reproduire les mesures pour plusieurs niveaux différents de débit sans pour cela modifier la pression auriculaire gauche (DUCAS et al., 1988); le deuxième est que, fournissant une appréciation de la résistance globale offerte au flux sanguin, cette méthode ne peut distinguer en celle-ci les parts respectives prises par la résistance et la compliance vasculaire pulmonaire.

Nous avons choisi l'exemple du choc endotoxique, dont les effets sur la circulation pulmonaire semblent finalement résulter de plusieurs sites d'action simultanés pour illustrer l'intérêt offert par l'analyse au moyen du modèle de windkessel à 4 éléments.

6.2 Méthodes

6.2.1 Préparation chirurgicale

Cette étude est réalisée sur 12 porcs de pure race piétrain des deux sexes pesant entre 16 et 28 kg. Les animaux furent préparés selon les modalités prévues dans les méthodes générales (chapitre 2).

6.2.2 Protocole expérimental

Après une période de stabilisation de 30 minutes on procède durant 30 minutes à l'enregistrement des paramètres hémodynamiques de base suivants: pression artérielle pulmonaire (PAP), débit sanguin pulmonaire (Q), pression auriculaire gauche (POG), pression artérielle systémique (PA), et fréquence cardiaque (FC). Ensuite à partir de T0, les animaux sont divisés en deux groupes égaux. Un groupe (groupe endotoxine) est soumis à une perfusion de 0,5 mg/kg d'endotoxine (Lipopolysaccharide, E.Coli serotype 0127 :B8, *Sigma Chemical and Co*, St Louis, MO, USA) administrée en 30 minutes. L'autre groupe (groupe contrôle) sert de référence, soumis au même protocole de mesures il reçoit en perfusion un volume de liquide physiologique équivalent au volume nécessaire à l'administration de l'endotoxine dans le premier groupe.

Ainsi dans les deux groupes, les différents paramètres sont à nouveau enregistrés de façon séquentielle toutes les 30 minutes soit à T30, T60, T90, T120, et T150. La collecte et l'analyse des données s'effectuent selon les mêmes méthodes que celles décrites dans les méthodes générales et le chapitre 3 (LAMBERMONT et al., 1998c).

6.3 Résultats

L'évolution des variables hémodynamiques habituelles à partir des conditions basales dans le groupe endotoxine et le groupe contrôle est illustrée par la figure 6.1. On peut y voir que sous l'action de l'endotoxine la PAP s'accroît de manière biphasique en réponse à l'administration d'endotoxine. Elle atteint un premier maximum après la perfusion d'endotoxine, puis s'abaisse lentement jusqu'à T90. A T120 elle amorce une nouvelle ascension qui culmine à T150. Cette

évolution de la PAP est à rapprocher de celle de la RVP dont le profil de T0 à T150 est semblable.

Tandis que le débit sanguin s'abaisse dès la fin de la perfusion, la pression artérielle ne diminue qu'à partir de T60 pour se stabiliser comme la chute de Q entre T90 et T120. L'évolution de ces deux paramètres sera à nouveau liée pour s'abaisser parallèlement entre T120 et T150.

La fréquence cardiaque augmente progressivement de 103 ± 13 à 153 ± 13 battements par minute entre T30 et T150 ($P < 0,05$). Par contre POG est mesurée tout au long de l'expérience à une valeur de 6 mmHg.

Remarquons qu'aucune variation significative de ces paramètres n'est observée chez les animaux contrôles pendant une durée d'observation égale à celle des animaux traités.

L'évolution sous l'action de l'endotoxine des variables mécaniques de la circulation pulmonaire qu'analyse le WK4 est reprise dans la figure 6.2. La résistance artérielle distale R2 et la résistance proximale R1 de la circulation pulmonaire évoluent de façon propre quantitativement et qualitativement. R2 augmente significativement dès la fin de la perfusion d'endotoxine et se stabilise ensuite à ce niveau jusqu'à T150. R1 augmente aussi dès la fin de la perfusion de l'endotoxine mais plus faiblement que R2 et ensuite revient à sa valeur basale, pour augmenter à nouveau plus faiblement entre T90 et T120. C diminue immédiatement après l'infusion d'endotoxine, reste au même niveau entre T60 et T120, pour décroître encore de façon significative à la fin de l'expérience. L'inductance est faible en valeur absolue et se modifie de manière peu significative tout au long de l'expérience.

Aucune variation des paramètres hémodynamiques ou mécaniques circulatoires observés chez les animaux du groupe contrôle pendant une durée identique à celle de l'étude ne s'est avérée significative.

6.4 Discussion

La perfusion continue de faible dose d'endotoxine chez l'animal s'avère le modèle le plus approché du choc septique chez l'homme. En effet, ce dernier résulte très certainement d'une libération continue ou répétée dans le sang, de petites quantités d'endotoxine plutôt que d'un bolus massif que les premières études expérimentales ont utilisé comme modèle de ce choc (D'ORIO et al., 1987). L'absence d'état hyperdynamique, c'est-à-dire de phase au cours de laquelle le débit sanguin s'accroît, s'explique dans notre étude par le stockage périphérique de sang que nous n'avons pas compensé par une charge volémique comme V. D'Orio et al. l'ont très bien démontré (D'ORIO et al., 1989). En clinique, un état hyperdynamique est le plus souvent observé au début du choc septique puisque les impératifs thérapeutiques imposent d'emblée le recours au remplissage vasculaire. L'accroissement biphasique de PAP ainsi que la chute en deux temps du débit sanguin sous l'action de l'endotoxine sont similaires dans notre étude et dans les observations rapportées par d'autres auteurs (FANG et al., 1996; OLSON et al., 1992; WEITZBERG et al., 1993; DAHM et al., 1994). Cette double évolution est clairement distincte de celle observée chez les animaux contrôles et met nos résultats à l'abri de toute interférence résultant d'une détérioration de nos préparations expérimentales.

Si l'on considère la seule loi de Poiseuille, toute diminution du débit sanguin accompagnée d'un accroissement de pression artérielle découle d'une augmentation des résistances à l'écoulement du sang. En effet, dans notre étude, l'endotoxine induit un accroissement progressif de RVP habituellement interprété par une vasoconstriction, soit artérielle, soit veineuse (D'ORIO et al., 1986). Mais, avec les notions les plus récentes, plusieurs autres mécanismes peuvent encore rendre compte d'une semblable chute de débit en présence d'une élévation de PAP. Outre l'accroissement de la résistance des vaisseaux distaux provoqué par une élévation de leur tonus, une altération de la compliance vasculaire du lit pulmonaire peut-

être invoquée aussi bien qu'une augmentation de la résistance caractéristique secondaire à une réduction de calibre des artères proximales ou encore qu'un accroissement du frein qui s'oppose à l'accélération du flux systolique.

Ce sont ces mécanismes qu'interroge notre méthode d'analyse utilisant le modèle windkessel à 4 éléments.

Le premier intérêt de notre étude par rapport à celles qui ont été réalisées jusqu'ici est qu'elle renseigne sur l'évolution dans le temps du choc endotoxique car notre méthode d'analyse, répétons-le, autorise de multiplier les mesures sans la moindre perturbation des conditions expérimentales. On s'aperçoit ainsi que durant les 150 minutes d'observation, la réponse à l'endotoxine s'effectue en deux phases séparées par une courte période de rémission. Le deuxième intérêt est de permettre l'analyse de l'évolution des paramètres mécaniques circulatoires parallèle à celle des paramètres hémodynamiques mesurés. Ainsi peut-on constater que les deux augmentations successives des résistances vasculaires pulmonaires totales justifient les deux poussées d'hypertension pulmonaire mettant en cause simultanément un accroissement des résistances proximale R1 et distale R2 mais aussi une chute de la compliance vasculaire pulmonaire. L'accroissement de la résistance périphérique est en valeur relative et en valeur absolue beaucoup plus influente que la résistance proximale. Outre les phénomènes vasomoteurs artériolaires, l'élévation de R2 englobe le relèvement du resistor de Starling que V. D'Orio avait observé dans son étude (D'ORIO et al., 1993). Le rôle de la perte de compliance vasculaire dans l'hypertension artérielle pulmonaire observée est tout aussi important puisque sa valeur, à la fin de l'observation, est réduite au quart de la valeur de départ. Il peut évidemment s'agir autant d'une perte apparente de compliance, liée à une distension vasculaire, que d'un effet direct de l'endotoxine sur les propriétés élastiques des parois vasculaires. Pour en débattre, des observations complémentaires qui sortent de l'objet de notre étude doivent être réalisées. Quelle qu'en soit la nature, on peut aisément

admettre que semblable perte d'élasticité des gros vaisseaux pulmonaires constitue un obstacle à l'éjection systolique (FOURIE et al., 1992). Entre les deux phases d'hypertension artérielle pulmonaire, la tendance à la rémission porte essentiellement sur R1 et sur R2 dont l'accroissement se réduit. Ainsi, lors de la seconde phase d'hypertension artérielle pulmonaire, l'effet sur les deux résistances se traduit par une récupération de leur élévation première tandis que l'effet sur l'élasticité des parois vasculaires se traduit par un approfondissement de la perte de compliance observé lors de la première phase. Certes, il n'entre pas dans nos objectifs de faire une étude approfondie du choc endotoxique mais bien de prendre celui-ci comme exemple destiné à illustrer l'apport de notre méthode d'analyse à la connaissance des mécanismes physiopathologiques en cause.

Remarquons toutefois que l'évolution en deux phases que nous décrivons est en accord avec l'hypothèse qui propose que le Thromboxane A2 serait l'agent actif au début du choc endotoxique tandis que plus tard interviendraient des mécanismes inflammatoires associés à une déplétion locale de fourniture de monoxyde d'azote (WEITZBERG et al., 1993; BERGER et al., 1993; MYERS et al., 1992). On sait le Thromboxane A2 être un puissant vasoconstricteur de courte durée d'action tandis que les processus inflammatoires seraient responsables d'une altération de structure vasculaire périphérique et que le défaut de NO supprime un processus protecteur vasodilatateur local.

Remarquons encore que la chute du débit sanguin n'est pas liée aux perturbations circulatoires pulmonaires. Elle trouve son origine comme V. D'Orio l'a très justement démontré dans un accroissement de la compliance veineuse systémique qui a pour effet de séquestrer une partie non négligeable du volume sanguin en circulation avant l'initiation du choc endotoxique (D'ORIO et al., 1989).

Mais notre analyse présente encore un autre intérêt, celui du choix des mesures thérapeutiques que, par extension, on pourrait proposer dans le choc septique. Tant que l'hypertension

artérielle pulmonaire est en majeure partie due à un accroissement de R1 et de R2, l'administration des vasodilatateurs présente un bon choix thérapeutique (WEITZBERG et al., 1991; OFFNER et al., 1995; WEITZBERG et al., 1993; DAHM et al., 1994; BERGER et al., 1993; D'ORIO et al., 1987). Plus tard, l'effet sur la compliance étant dominant, il s'agit plutôt de réduire la réponse inflammatoire qui aurait atteint les parois vasculaires. Certains travaux ont montré que même une légère diminution de la compliance vasculaire pulmonaire peut avoir des effets très délétères sur la fonction ventriculaire droite: face à une compliance vasculaire altérée, le ventricule droit change son statut opérationnel, passant d'une pompe à débit à une pompe à pression et cette adaptation se fait au détriment du volume éjecté (FOURIE et al., 1992). C'est peut-être ce que nous observons à la phase tardive de l'endotoxémie, le ventricule droit forcé d'accroître encore le niveau de pression destinée à vaincre la postcharge ne dispose plus de l'inotropisme nécessaire à l'éjection de son débit systolique initial (D'ORIO et al., 1998).

En résumé, nous avons montré que la perfusion d'endotoxine conduit à une évolution biphasique de l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire. Notre analyse révèle que les modifications précoces sont dues à une vasoconstriction et à une réduction de la compliance vasculaire pulmonaire mais l'hypertension artérielle pulmonaire ainsi créée est aussi partiellement tributaire de changements s'opérant au niveau de la résistance de la partie proximale du réseau artériel pulmonaire. La seconde phase d'hypertension artérielle pulmonaire résulte d'une nouvelle chute de compliance vasculaire pulmonaire sans accroissement des propriétés résistives par rapport à l'initiation des effets de l'endotoxine.

Cette étude démontre que la seule connaissance des résistances vasculaires pulmonaires selon la loi de Poiseuille est impropre à dégager les mécanismes responsables des modifications hémodynamiques complexes observées en réponse au choc endotoxique que notre méthode d'analyse peut, au contraire, individualiser avec précision (LAMBERMONT et al., 1998d).

CHAPITRE 7 : DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSIONS

Le système vasculaire ayant pour mission de distribuer le sang dans le territoire qui lui est dévolu, la seule connaissance du débit de sang qui le parcourt par unité de temps suffit pour en apprécier le niveau d'activité et l'adaptation de celui-ci dans les différentes circonstances. Pour en connaître le coût total, il faut simultanément mesurer la pression qui traduit le niveau d'énergie consenti pour établir tel débit dans diverses circonstances ou modifier celui-ci selon les circonstances. Mais si la valeur du débit suffit à exprimer l'efficacité actuelle du système vasculaire étudié, la mesure de la seule pression correspondante ne peut satisfaire à l'analyse mécanique de ce système. Car la pression que doit développer le muscle cardiaque pour obtenir le débit mesuré est destinée à vaincre tout un groupe de facteurs résistifs, agissant simultanément ou successivement, pour s'opposer au passage du sang depuis l'origine jusqu'à l'extrémité du réseau vasculaire étudié. Ce sont ces facteurs qu'il faut identifier afin de leur attribuer leur importance propre en conditions normales et de suivre l'évolution de chacun à l'occasion des circonstances les plus diverses.

Semblable identification passe nécessairement par l'utilisation d'artifices techniques car elle s'adresse à des propriétés telles l'inertie, les résistances élastiques et les résistances visqueuses, qui ne peuvent être autrement isolées de l'ensemble. L'artifice que nous avons choisi est le modèle de windkessel, dont la composition varie avec la complexité des propriétés mécaniques visées par l'analyse. Notre travail consiste à justifier ce choix, à établir les conditions techniques nécessaires à la mise en œuvre de cette méthode et enfin, à illustrer son intérêt lors de son application à des conditions particulières imposées à la circulation pulmonaire.

Mais l'utilisation de ces modèles impose un préalable: la haute qualité des signaux de pression et de débit dont l'évolution au cours de l'entièreté du cycle cardiaque constitue la base à partir de quoi l'analyse effectuée par cette méthode peut s'amorcer.

Nous avons considéré ce premier point sous son aspect pratique. En effet, si le meilleur profil de débit sanguin est très aisément fourni par un débitmètre électromagnétique, sans correction, les courbes de pression obtenues à partir des habituels capteurs externes (CCE) sont imprropres à servir à notre méthode d'analyse. En effet, le système de transmission qui unit le site de la pression et ses capteurs est le siège d'oscillations propres, à l'origine d'importantes erreurs par excès sur la mesure de pression systolique et par défaut sur celle de la pression diastolique. Nous avons clairement illustré ces erreurs et elles ont fait l'objet d'une discussion bien documentée par de nombreux auteurs (GARDNER, 1981; SHINOZAKI et al., 1980; ROTHE & KIM, 1980; RUNCIMAN et al., 1988). En conséquence, il restait à utiliser les sondes à capteurs internes (CCI) indemnes de semblables artefacts puisque enregistrant l'onde de pression *in situ*. Mais, face à l'importance du budget qu'impose l'utilisation d'un tel matériel, nous nous sommes attachés à rechercher un procédé de correction des enregistrements par CCE. C'est ainsi qu'à partir de la réponse dynamique du système CCE soumis à une simple variation de pression rectangulaire, nous avons élaboré une équation de transfert capable de rendre semblable à ceux fournis par les CCI, tout signal de pression enregistré par un système CCE. Grâce à cette méthode originale, tout utilisateur a désormais le choix entre un système CCI et un système CCE sans pour cela sacrifier la précision des mesures de pression qu'il doit réaliser.

Trois ordres d'arguments ont guidé notre choix vers l'utilisation des modèles windkessel pour l'analyse des propriétés mécaniques de la circulation pulmonaire.

Le premier concerne la nature des paramètres que l'on cherche à identifier et à mesurer. Tous les paramètres interrogés par les modèles windkessel, tels l'inertance de l'onde systolique, la

compliance vasculaire et les résistances offertes par les conduits artériels au flux sanguin, trouvent, par définition, leur correspondance dans les phénomènes physiologiques définis. Les paramètres recherchés par l'analyse fréquentielle, tel le spectre d'impédance, sont davantage des grandeurs abstraites et leur correspondance physiologique moins claire.

Le second a trait au protocole expérimental dont nous voulions garantir le déroulement sans que des manœuvres imposées par certaines techniques de mesure puissent interférer avec lui. Ducas et al. ont notamment mis en garde contre les variations de pression auriculaire gauche artificiellement imposées dans le déroulement d'une expérience pour obtenir les relations pression-débit (DUCAS et al., 1988).

Enfin, le troisième argument vient de la certitude acquise au cours de travaux préliminaires que nous étions aptes à mettre au point une méthode rapide et précise d'identification des paramètres des modèles windkessel. Longtemps, semblable identification est restée longue et fastidieuse. Burattini et Gnudi ont proposé, dès 1982, une méthode qui consistait à reconstruire graphiquement un des deux signaux enregistrés, pression ou débit, à partir de l'autre signal et des valeurs progressivement modifiées par tâtonnement des paramètres du windkessel jusqu'à l'obtention d'un profil correspondant à celui du signal enregistré (BURATTINI & GNUDI, 1982). Cette méthode particulièrement laborieuse a servi à bon nombre de travaux intéressants et très méritants pour cette raison (FITZPATRICK & GRANT, 1990; GRANT & PARADOWSKI, 1987; SLIFE et al., 1990; TOOROP et al., 1987). En 1990, Laskey et al, suivis de Shim et al en 1994 ont proposé une alternative non moins fastidieuse, qui consistait à mesurer chaque paramètre accessible par une méthode propre et à introduire les valeurs ainsi obtenues dans une équation permettant le calcul d'un dernier paramètre, telle la compliance vasculaire, autrement inaccessible (SHIM et al., 1994; LASKEY et al., 1990).

La méthode que nous avons élaborée fournit une identification simultanée de tous les paramètres du modèle quel qu'en soit leur nombre ainsi qu'une appréciation sur la précision de l'analyse qui vient d'être effectuée. La procédure qu'elle met en œuvre est rapide car une fois l'échantillonnage des ondes de pression et de débit terminé, le reste de l'analyse est automatique. En effet, celle-ci applique une équation différentielle linéaire du second degré qui définit la relation unissant les signaux de débit et de pression et résout l'intégrale de cette équation en donnant aux différents paramètres que l'on cherche à identifier la grandeur pour laquelle le carré des différences entre les deux membres de l'équation est minimum. Quelques minutes suffisent au programme que nous avons élaboré à cette fin pour effectuer cette opération. Le gain de temps ainsi réalisé par rapport aux méthodes antérieures est très important et du plus grand intérêt. D'autant que la qualité des résultats qu'elle fournit n'a rien à envier à celle des autres méthodes utilisées jusqu'ici dans le même but. Nous en avons fait la démonstration dans le chapitre 4 de notre travail.

Une fois notre méthode validée, restait à sélectionner les paramètres utiles à l'analyse du comportement mécanique de la circulation pulmonaire qu'elle en fait. A cette fin, nous avons comparé la précision de celle-ci lorsque dans le modèle windkessel, est incorporé un terme inductance, outre ceux de compliance vasculaire, de résistance d'entrée et de résistance périphérique. De cette comparaison, il ressort que la mise en œuvre de ce modèle à 4 éléments accroît la précision de l'analyse. Pourtant, la plupart des auteurs (FITZPATRICK & GRANT, 1990; GRANT & PARADOWSKI, 1987; LIEBER & GRANT, 1994) accordent peu d'importance à ce paramètre, considérant que sa signification physiologique est mal définie. Nous ne partageons pas cet avis. Au contraire, l'inductance ainsi dénommée par analogie avec les circuits électriques, représente, en terme de physiologie une inertance c'est-à-dire une résistance à l'accélération du flux sanguin. Sachant que cette dernière s'effectue en une fraction de seconde, qu'elle s'adresse à un liquide dont le volume et la densité ne sont pas

négligeables et qu'en outre, l'énergie cinétique ainsi acquise doit suffire à propulser le flux sanguin jusqu'au terme de son trajet, il faut admettre que loin d'être négligeable, ce paramètre doit s'attribuer une part importante de l'énergie contractile du ventricule. L'inductance, comme les trois autres paramètres du windkessel choisis, est actuellement appréciée par sa valeur moyenne au cours de l'entièreté du cycle cardiaque. Comme elle ne s'exprime que pendant une période très courte de celui-ci, nous considérons qu'il faut recourir à une analyse séquentielle pour en révéler la valeur réelle. C'est pourquoi nous avons maintenant pour objectif d'apporter à notre méthode les adaptations nécessaires à une telle analyse.

La dernière partie de notre travail démontre l'intérêt de l'analyse par modèle de windkessel, appliquée à la physiopathologie de la circulation pulmonaire. Nous l'avons éprouvée dans le choc endotoxique, modèle du choc septique, pathologie redoutable, fréquente dans les unités de soins intensifs médicaux. V.D'ORIO dans son travail d'agrégation de l'enseignement supérieur (D'ORIO, 1993) a fait une étude très fouillée des phénomènes induits par ce choc au niveau de la circulation systémique, comme au niveau de la circulation pulmonaire. Par la méthode qui consiste à construire les relations pression-débit, il arrivait à la conclusion que l'hypertension artérielle pulmonaire observée à la fin de la perfusion d'endotoxine avait pour origine un accroissement des résistances artérielles pulmonaires globales ainsi qu'un relèvement du niveau d'un resistor de Starling localisé dans la microcirculation interalvéolaire. A ces notions d'un très grand intérêt, notre méthode d'analyse par le windkessel à 4 éléments apporte des précisions et des informations complémentaires dont l'intérêt n'est pas moindre.

Tout d'abord, en raison de sa facilité d'exécution, sans interférence possible avec le déroulement des phénomènes induits, nous avons reproduit notre analyse plusieurs fois au cours de l'évolution du choc endotoxique. Nous avons ainsi observé qu'en réalité, l'hypertension pulmonaire du choc endotoxique évolue en deux phases séparées par une

courte période de rémission. La première est précoce, s'installant dès la fin de la perfusion d'endotoxine ; la seconde atteint son maximum après deux heures d'évolution. Une telle séquence suggère que deux types de médiateurs interviennent successivement pour induire cette hypertension artérielle et ouvre la porte notamment à des explorations autopharmacologiques pour en préciser la nature. En outre, interrogeant plusieurs propriétés mécaniques de la circulation pulmonaire, notre méthode d'analyse a permis de préciser que des mécanismes différents participent à la genèse de ces deux phases d'hypertension pulmonaire. C'est l'accroissement de résistance artérielle distale qui caractérise la première poussée hypertensive tandis que c'est la perte de compliance des gros vaisseaux artériels pulmonaires qui distingue la seconde. Ces précisions confortent l'hypothèse d'inducteurs distincts pour l'amorce de chacune des deux phases. Elles ont encore le mérite de proposer une réflexion sur la nature des thérapeutiques à mettre en œuvre dans le choc septique selon qu'il se présente dans sa phase initiale ou, au contraire, après plusieurs heures d'évolution. Il y a ici matière à une étude clinique.

En conclusion, notre travail a consisté à élaborer un procédé original de correction des signaux de pression obtenus à partir des capteurs externes de telle sorte qu'ils puissent servir à l'analyse des propriétés mécaniques de la circulation pulmonaire par modèles de windkessel. Il a également comporté la mise au point d'une méthode novatrice de l'identification des paramètres introduits dans les modèles windkessel qui rend désormais ce mode d'analyse, particulièrement utile en médecine expérimentale, parfaitement accessible à tous. En ce qui nous concerne, nantis de cet outil, nous avons en projet l'étude expérimentale des mécanismes physiopathologiques intervenant dans certaines anomalies cardio-circulatoires rencontrées en unité de soins intensifs médicaux.

REFERENCES

1. Audi, S., Dawson, C., Rickaby, D.A., & Linehan, J.H. (1991): Localization of the sites of pulmonary vasomotion by use of arterial and venous occlusion. *J Appl Physiol.* **70** (5): 2126-2136.
2. Bergel, D.H. & Milnor, W.R. (1965): Pulmonary vascular impedance in the dog. *Circ Res.* **16** (5): 401-415.
3. Berger, J.I., Gibson, R.L., Redding, G.J., Standaert, T.A., Clarke, W.R., & Truog, W.E. (1993): Effect of inhaled nitric oxide during group B streptococcal sepsis in piglets. *Am Rev Resp Dis.* **147**: 1080-1086.
4. Burattini, R. & Gnudi, G. (1982): Computer identification of models for the arterial tree input impedance: Comparison between two new simple models and first experimental results. *Med Biol Eng Comp.* **20**: 134-144.
5. Cappello, A., Gnudi, G., & Lamberti, C. (1995): Identification of the three-element windkessel model incorporating a pressure dependent compliance. *Ann Biomed Eng.* **23**: 164-177.
6. Chen, E.P., Bittner, H.B., Craig, D.M., Davis, R.D., & Van Trigt, P. (1997): Pulmonary hemodynamics and blood flow characteristics in chronic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg.* **63**: 806-813.
7. D'Orio, V. (1993) Contribution à l'étude expérimentale de l'hémodynamique pulmonaire au cours de la phase précoce du choc septique. Thèse d'agrégation de l'enseignement supérieur. Université de Liège .
8. D'Orio, V., Fatemi, M., Marnette, J.M., Fossion, A., & Marcelle, R. (1993): Analysis of endotoxin effects on pulmonary circulation in terms of pressure-flow characteristics. *Circ Shock.* **39**: 285-292.
9. D'Orio, V., Halleux, J., Rodriguez, L.M., Wahlen, C., & Marcelle, R. (1986): Effects of *Escherichia coli* endotoxin on pulmonary vascular resistance in intact dogs. *Crit Care Med.* **14** (9): 802-806.
10. D'Orio, V., Lambermont, B., Detry, O., Kolh, P., Potty, P., Gérard, P., & Marcelle, R. (1998): Pulmonary impedance and right ventricular-vascular coupling in endotoxin shock. *Cardiovasc Res.* **38** (2): 375-382.
11. D'Orio, V., Rodriguez, L.M., Wahlen, C., Fossion, A., Juchmes, J., & Marcelle, R. (1987): A comparison of single bolus endotoxin injection with low dose endotoxin

- infusion on pulmonary and systemic vascular changes in intact anesthetised dogs. *Circ Shock.* **21:** 207-216.
12. D'Orio, V., Wahlen, C., Naldi, M., Fossion, A., Juchmes, J., & Marcelle, R. (1989): Contribution of peripheral blood pooling to central hemodynamic disturbances during endotoxin insult in intact dogs. *Crit Care Med.* **17:** 1314-1319.
 13. Dahm, P., Blomquist, S., Martensson, L., Thorne, J., & Zoucas, E. (1994): Circulatory and ventilatory effects of intermittent nitric oxide inhalation during porcine endotoxemia. *J Trauma.* **37** (5): 769-777.
 14. Delcroix, M., Melot, C., Vachiery, J.L., Lejeune, P., Leeman, M., Vanderhoeft, P., & Naeije, R. (1990): Effects of embolus size on hemodynamics and gas exchange in canine embolic pulmonary hypertension. *J Appl Physiol.* **69** (6): 2254-2261.
 15. Ducas, J., Duval, D., Dasilva, H., Boiteau, P., & Prewitt, R.M. (1987): Treatment of canine pulmonary hypertension: effects of norepinephrine and isoproterenol on pulmonary vascular pressure-flow characteristics. *Circulation.* **75** (1): 235-242.
 16. Ducas, J., Girling, L., Schick, U., & Prewitt, R.M. (1986): Pulmonary vascular effects of hydralazine in a canine preparation of pulmonary thromboembolism. *Circulation.* **73** (5): 1050-1057.
 17. Ducas, J., Schick, U., Girling, L., & Prewitt, R.M. (1988): Effects of altered left atrial pressure on pulmonary vascular pressure-flow relationships. *Am J Physiol.* **255** (24): H19-H25
 18. Dujardin, JP., Stone, D.N., Forcino, C.D., Paul, L.T., & Pieper, H.P. (1982): Effects of blood volume changes on characteristic impedance of the pulmonary artery. *Am J Physiol.* **242** (11): H197-H202
 19. Falsetti, H.L., Mates, R.E., Carroll, R.J., Gupta, R.L., & Bell, A.C. (1974): Analysis and correction of pressure wave distortion in fluid-filled catheter systems. *Circulation.* **49:** 165-172.
 20. Fang, K., Krahmer, R.L., Rypins, E.B., & Law, W.R. (1996): Starling resistor effects on pulmonary artery occlusion pressure in endotoxic shock provide inaccuracies in left ventricular compliance assessments. *Crit Care Med.* **24** (10): 1618-1625.
 21. Fitzpatrick, J.M. & Grant, B.J.B. (1990): Effects of pulmonary vascular obstruction on right ventricular afterload. *Am Rev Resp Dis.* **141:** 944-952.
 22. Fourie, P.R., Coetzee, A.R., & Bolliger, C.T. (1992): Pulmonary artery compliance: its role in right ventricular-arterial coupling. *Cardiovasc Res.* **26:** 839-844.
 23. Frank, O. (1899): Die Grundform des arterielen Pulses erste Abhandlung: mathematische Analyse. *Z Biol.* **37:** 483-526.

24. Gardner, R.M. (1981): Direct blood pressure measurement-dynamic response requirements. *Anesthesiology*. **54** (3): 227-236.
25. Glantz, S.A. & Tyberg, J.V. (1979): Determination of frequency response from step response: application to fluid-filled catheters. *Am J Physiol*. **5** (2): H376-H378
26. Grant, B.J.B. & Carty, J.M. (1989): Effect of cardiac output on pulmonary hemodynamics. *Resp Physiol*. **76**: 303-318.
27. Grant, B.J.B. & Lieber, B.B. (1996): Clinical significance of pulmonary arterial input impedance. *Eur Respir J*. **9**: 2196-2199.
28. Grant, B.J.B. & Paradowski, L.J. (1987): Characterization of pulmonary arterial input impedance with lumped parameters models. *Am J Physiol*. **252** (21): H585-H593
29. Her, C., Hayes, D., & Lees, D.E. (1986): Elevated pulmonary artery systolic storage volume associated with redistribution of pulmonary perfusion. *Crit Care Med*. **15** (11): 1023-1029.
30. Hipkins, S.F., Rutten, A.J., & Runciman, W.B. (1989): Experimental analysis of catheter-manometer systems in vitro and in vivo. *Anesthesiology*. **71** (6): 893-906.
31. Hopkins, R.A., Hammon, J.W., McHale, P.A., Smith, P.K., & Anderson, R.W. (1980): An analysis of the pulsatile hemodynamic responses of the pulmonary circulation to acute and chronic pulmonary venous hypertension in the awake dog. *Circ Res*. **47**: 902-910.
32. Kleinman, B., Powell, S., Kumar, P., & Gardner, R.M. (1992): The fast flush test measures the dynamic response of the entire blood pressure monitoring system. *Anesthesiology*. **77** (6): 1215-1220.
33. Kussmaul, W.G., Noordergraaf, A., & Laskey, W.K. (1992): Right ventricular-pulmonary arterial interactions. *Ann Biomed Eng*. **20**: 63-80.
34. Kussmaul, W.G., Wieland, J., Altschuler, J., & Laskey, W.K. (1993): Pulmonary impedance and right ventricular-vascular coupling during coronary angioplasty. *J Appl Physiol*. **74** (1): 161-169.
35. Lambermont, B., Detry, O., D'Orio, V., Defraigne, J.O., Fossion, A., Gérard, P., & Marcelle, R. (1997d): Effects of PEEP on systemic venous capacitance. *Arch Physiol Biochem*. **105** (4): 373-378.
36. Lambermont, B., Detry, O., Defraigne, J.O., Fossion, A., Gérard, P., Pochet, T., D'Orio, V., & Marcelle, R. (1996c): Effects of PEEP on venous return (Abstract). *Am J Respir Crit Care Med*. **153** (4): A379

37. Lambermont, B., Detry, O., Fossion, A., Gérard, P., Pochet, T., Defraigne, J.O., D'orio, V., & Limet, R. (1996a): Effets de la PEEP sur les propriétés hémodynamiques du réseau artériel systémique (Abstract). *Réanimation Urgences.* **4** (6): 700
38. Lambermont, B., Detry, O., Gérard, P., Pochet, T., Fossion, A., Defraigne, J.O., D'orio, V., & Limet, R. (1996b): Effects of PEEP on abdominal aortic input impedance (Abstract). *Intens Care Med.* **22** (1): S128
39. Lambermont, B., Gérard, P., Detry, O., Kolh, P., D'orio, V., & Marcelle, R. (1997b): A method to correct the shape of pressure waves obtained from pulmonary fluid-filled catheter (Abstract). *Am J Respir Crit Care Med.* **155** (4): A398
40. Lambermont, B., Gérard, P., Detry, O., Kolh, P., D'orio, V., & Marcelle, R. (1997c): Selection of lumped models to characterize vascular properties of the pulmonary circulation (Abstract). *Am J Respir Crit Care Med.* **155** (4): A115
41. Lambermont, B., Gérard, P., Detry, O., Kolh, P., Potty, P., D'orio, V., & Marcelle, R. (1998b): Correction of pressure waveforms recorded by fluid-filled catheter recording systems: a new method using a transfer equation. *Acta Anaesth Scand.* **42**: 717-720.
42. Lambermont, B., Gérard, P., Detry, O., Kolh, P., Potty, P., Defraigne, J.O., D'orio, V., & Marcelle, R. (1998a): Comparison between three and four-element windkessel models to characterize vascular properties of pulmonary circulation. *Arch Physiol Biochem.*: (in press)
43. Lambermont, B., Gérard, P., Kolh, P., Detry, O., Marcelle, R., & D'orio, V. (1998c): Time domain method to identify simultaneously parameters of the windkessel model applied to the pulmonary circulation. *Arch Physiol Biochem.*: (in press)
44. Lambermont, B., Gérard, P., Potty, P., Kolh, P., Detry, O., Marcelle, R., & D'orio, V. (1998e): A new time domain method to estimate windkessel parameters of pulmonary circulation (Abstract). *Am J Respir Crit Care Med.* **157** (3): A387
45. Lambermont, B., Ghysen, A., D'orio, V., & Marcelle, R. (1997a): Hemodynamic effects of increasing PEEP during mechanical ventilation in anesthetized patients (Abstract). *Am J Respir Crit Care Med.* **155** (4): A703
46. Lambermont, B., Kolh, P., Detry, O., Gérard, P., Marcelle, R., & D'orio, V. (1998d): Analysis of endotoxin effects on the intact pulmonary circulation. *Cardiovasc Res.*: (in press)
47. Laskey, W.K., Parker, H.G., Ferrari, V.A., Kussmaul, W.G., & Noordergraaf, A. (1990): Estimation of total systemic arterial compliance in humans. *J Appl Physiol.* **69** (1): 112-119.

48. Lee, G.d. (1971): Regulation of the pulmonary circulation. *Brit Heart J.* **33** (Supplement): 15-26.
49. Lieber, B.B. & Grant, B.J.B. (1994): Beat-by-beat changes of viscoelastic and inertial properties of the pulmonary arteries. *J Appl Physiol.* **76** (6): 2348-2355.
50. Linehan, J.H., Dawson, C.A., & Rickaby, D.A. (1982): Distribution of vascular resistance and compliance in a dog lung lobe. *J Appl Physiol.* **53** (1): 158-168.
51. Myers, P.R., Wright, T.F., Tanner, M.A., & Adams, H.R. (1992): EDRF and nitric oxide production in cultured endothelial cells: direct inhibition by E.Coli endotoxin. *Am J Physiol.* **262** (3): H710-H718
52. Offner, P.J., Ogura, H., Jordan, B.S., Pruitt, B.A., & Cioffi, W.G. (1995): Effects of inhaled nitric oxide on right ventricular function in endotoxin shock. *J Trauma.* **39** (2): 179-186.
53. Olson, N.C., Kruse-Elliott, K.T., & Dodam, J.R. (1992): Systemic and pulmonary reactions in swine with endotoxemia and gram-negative bacteremia. *J Am Vet Med Assoc.* **200** (12): 1870-1884.
54. Pearl, R.G., Baer, E.R., Siegel, L.C., Benson, G.V., & Rice, S.A. (1992): Longitudinal distribution of pulmonary vascular resistance after endotoxin administration in sheep. *Crit Care Med.* **20** (1): 119-125.
55. Piene, H. (1986): Pulmonary arterial impedance and right ventricular function. *Phys Rev.* **66** (3): 606-652.
56. Pinsky, M.R., Dhainaut, J.F., & Artigas, A. (1996) The pulmonary circulation: moving from passive to active control. **Saunders**, London.
57. Pochet, T., Gérard, P., Lambermont, B., Detry, O., D'orio, V., Defraigne, J.O., Fossion, A., & Limet, R. (1996): Selection and identification of lumped models of the arterial vasculature using multiple regression and backward elimination in the time domain. *Med Biol Eng Comp.* **34** (supplement 1 part 1): 107-108.
58. Pochet, T., Gérard, P., Marnette, J.M., D'orio, V., Marcelle, R., Fatemi, M., Fossion, A., & Juchmes, J. (1992): Identification of three-element windkessel model: comparison of time and frequency domain techniques. *Arch Int Physiol Bio.* **100**: 295-301.
59. Pouleur, H., Lefevre, J., van Eyll, Ch., Jaumin, P.M., & Charlier, A.A. (1978): Significance of pulmonary input impedance in right ventricular performance. *Cardiovasc Res.* **12**: 617-629.
60. Rothe, C.F. & Kim, K.C. (1980): Measuring systolic arterial blood pressure. *Crit Care Med.* **8** (11): 683-689.

61. Runciman, W.B., Ilsley, A.H., & Rutten, A.J. (1988): Systemic arterial blood pressure. *Anaesth Intens Care.* **16:** 54-57.
62. Shim, Y., Pasipoularides, A., Straley, C.A., Hampton, T.G., Soto, P.F., Owen, C.H., Davis, J.W., & Glower, D.D. (1994): Arterial windkessel parameter estimation: a new time-domain method. *Ann Biomed Eng.* **22:** 66-77.
63. Shinozaki, T., Deane, R.S., & Mazuzan, J.E. (1980): The dynamic responses of liquid-filled catheter systems for direct measurements of blood pressure. *Anesthesiology.* **53** (6): 498-504.
64. Slife, D.M., Latham, R.D., Sipkema, P., & Westerhof, N. (1990): Pulmonary arterial compliance at rest and exercise in normal humans. *Am J Physiol.* **258** (27): H1823-H1828
65. Stergiopoulos, N., Meister, J.J., & Westerhof, N. (1995): Evaluation of methods for estimation of total arterial compliance. *Am J Physiol.* **268** (37): H1540-H1548
66. Toorop, G.P., Westerhof, N., & Elzinga, G. (1987): Beat-to-beat estimation of peripheral resistance and arterial compliance during pressure transients. *Am J Physiol.* **252** (21): H1275-H1283
67. Toy, S.M., Melbin, J., & Noordergraaf, A. (1985): Reduced models of arterial systems. *IEEE T Bio Med Eng.* **32** (2): 174-176.
68. Watt, T.B. & Burrus, C.S. (1976): Arterial pressure contour analysis for estimating human vascular properties. *J Appl Physiol.* **40** (2): 171-176.
69. Weitzberg, E., Rudehill, A., Alving, K., & Lundberg, J.M. (1991): Nitric oxide inhalation selectively attenuates pulmonary hypertension and arterial hypoxia in porcine endotoxin shock. *Acta Physiol Scand.* **143:** 451-452.
70. Weitzberg, E., Rudehill, A., & Lundberg, J.M. (1993): Nitric oxide inhalation attenuates pulmonary hypertension and improves gas exchange in endotoxin shock. *Eur J Pharmacol.* **233:** 85-94.
71. Westerhof, N., Bosman, F., Vries, C.J.D., & Noordergraaf, A. (1969): Analog studies of the human systemic arterial tree. *J Biomech.* **2:** 121-143.
72. Westerhof, N., Sipkema, P., Elzinga, G., & Mengo, J.P. (1979) Arterial impedance in: *Cardiovascular studies, clinical and research applications of engineering principles.* Hwang NHC, Cross DR, Patels DJ, editors. Baltimore: 129.
73. Westerhof, N., Sipkema, P., Van Den Bos, G.C., & Elzinga, G. (1972): Forward and backward waves in the arterial system. *Cardiovasc Res.* **6:** 648-656.

ANNEXES

1. Correction of pressure waveforms recorded by fluid-filled catheter recording systems: a new method using a transfer equation. Lambermont, B., Gérard, P., Detry, O., Kolh, P., Potty, P., D'Orio, V., & Marcelle, R. (1998): *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 42: 717-720.
2. Time domain method to identify simultaneously parameters of the windkessel model applied to the pulmonary circulation. Lambermont, B., Gérard, P., Kolh, P., Detry, O., Marcelle, R., & D'Orio, V. (1998): *Archives of Physiology and Biochemistry*: (in press)
3. Comparison between three and four-element windkessel models to characterize vascular properties of pulmonary circulation. Lambermont, B., Gérard, P., Detry, O., Kolh, P., Potty, P., Defraigne, J.O., D'Orio, V., & Marcelle, R. (1998): *Archives of Physiology and Biochemistry*: (in press)
4. Effects of PEEP on systemic venous capacitance. Lambermont, B., Detry, O., D'Orio, V., Defraigne, J.O., Fosson, A., Gérard, P., & Marcelle, R. (1997): *Archives of Physiology and Biochemistry* 105 (4): 373-378.
5. Analysis of endotoxin effects on the intact pulmonary circulation. Lambermont, B., Kolh, P., Detry, O., Gérard, P., Marcelle, R., & D'Orio, V. (1998): *Cardiovascular Research*: (in press)
6. Pulmonary impedance and right ventricular-vascular coupling in endotoxin shock. D'Orio, V., Lambermont, B., Detry, O., Kolh, P., Potty, P., Gérard, P., & Marcelle, R. (1998): *Cardiovascular Research* 38 (2): 375-382.