

Yes Title
Institution Name

Donatien Legé

9 juin 2025

Table des matières

1	Contexte clinique	4
1.1	Épidémiologie	4
1.1.1	Traumatisme crânien	4
1.1.2	Hémorragie subarachnoïdienne	4
1.2	Physiopathologie de la pression intracrânienne	5
1.2.1	Origine de la pression intracrânienne	5
1.2.2	Monitoring de la pression intracrânienne	5
1.3	Morphologie du signal de PIC	6
1.3.1	Oscillations infra-respiratoires	6
1.3.2	Onde respiratoire	7
1.3.3	Pulsations cardiaques	8
1.4	Intégration de la pression intracrânienne à un monitoring multimodal	8
1.4.1	Pression intracrânienne et pression artérielle	8
1.4.2	Pression intracrânienne et flux sanguin cérébral	9
2	Étude des propriétés biomécaniques du système cérébrospinal	10
2.1	Outils d'analyse du signal	10
2.1.1	Décompositions linéaires	10
2.1.2	Décompositions en modes	11
2.2	Monitoring de la compliance cérébrale	14
2.2.1	Mesures directes	16
2.2.2	Caractérisations indirectes	16
2.3	Autorégulation cérébrale	19
2.3.1	Caractérisation dans le domaine temporel	19
2.3.2	Caractérisation dans le domaine fréquentiel	19
3	Détection automatique des pics P1 et P2 sur le signal de pression intracrânienne	20
3.1	Matériel et méthodes	20
3.1.1	Collecte des données	20
3.1.2	Processus d'annotation	21
3.1.3	Prétraitements	22
3.1.4	Génération de données synthétiques	22
3.1.5	Procédure d'analyse des pulsations	23
3.1.6	Contrôle conforme des risques	24
3.1.7	Comparaison à une ligne de base	26
3.2	Résultats	27
3.2.1	Définition des seuils de rejet	27
3.2.2	Comparaison des modèles	28
3.2.3	Visualisation du processus de décision	31
3.2.4	Monitoring continu du ratio P2/P1	32
3.3	Discussion	32
3.4	Conclusion	34
4	Construction d'un indice composite de compliance cérébrale	35
4.1	Étude EC2	35

5	Compliance cérébrale et solution saline hypertonique	36
5.1	Étude HTS	36
6	Recherche des limites du plateau d'autorégulation cérébrale lors d'une épreuve d'hypotension	37
6.1	Étude OptiMAP	37

Introduction

Chapitre 1

Contexte clinique

1.1 Épidémiologie

1.1.1 Traumatisme crânien

Le terme traumatisme crânien (TC) regroupe une grande diversité d'atteintes cérébrales, touchant entre 64 et 74 millions d'individus dans le monde chaque année. Sa mortalité au niveau mondial est évaluée à 42% pour les hommes et 29% pour les femmes [1]. Le taux d'incidence est plus élevé dans les pays développés, particulièrement en Amérique du Nord (1299 cas pour 100 000 habitants), bien que l'Asie de l'Est et du Sud-Est représentent près de la moitié des cas de TC recensés chaque année [28]. L'épidémiologie varie grandement selon les régions du monde : dans les pays développés, le ratio homme-femme est d'environ 2 :1. La distribution des âges est bimodale, avec un premier pic entre 16 et 35 ans, et le second après 70 ans [1]. En Inde, l'âge médian est de 32 ans, et le ratio homme-femme de 4 :1 [53]. Classiquement, les TCs sont répartis en trois niveaux de gravité : léger, modéré, sévère (*mild, moderate, severe*), les plus légers représentant 81% des cas à l'échelle mondiale [28]. Cette classification repose sur la durée et la gravité des atteintes neurologiques, ainsi que sur des critères d'imagerie cérébrale (voir table 1.1) [91]. En particulier, l'état de conscience est évalué de 1 à 15 sur l'échelle de coma de Glasgow (*Glasgow Coma Scale*, GCS). Un TC sévère correspond à un GCS de 8 ou moins, un TC léger à un GCS de 13 ou plus. La classification des TCs en trois niveaux de gravité est toutefois appelée à être révisée pour davantage de précision, la diversité des lésions cérébrales et des atteintes neurologiques ne pouvant être réduite à cette simple échelle [98].

	Léger	Moyen	Sévère
Lésions visibles en imagerie	Non	Potentiellement	Potentiellement
Perte de conscience	< 30 min	30 min à 24h	> 24h
Etat mental altéré	< 24h	> 24h	> 24h
Amnésie post-traumatique	< 1 jour	1-7 jours	> 7 jours
GCS	< 9	9-12	13-15

TABLE 1.1 – Critères de gravité du traumatisme crânien. Traduit de [91]. GCS : Echelle de Coma de Glasgow (*Glasgow Coma Scale*)

1.1.2 Hémorragie subarachnoïdienne

L'hémorragie subarachnoïdienne (HSA) est un sous-type d'accident vasculaire cérébral (AVC), généralement d'origine traumatique [78], correspondant à une fuite de sang dans l'espace sous-arachnoïdien. La mortalité est estimée à 25% des cas [60]. En 2021, près de 800 000 cas ont été recensés dans le monde, soit une augmentation de 37% par rapport à 1990. Contrairement aux TCs, le ratio homme-femme est légèrement inférieur à 1 :1 [60]. Les HSA causées par une rupture d'anévrisme sont 10 fois plus fréquentes en Asie que dans le reste du monde [85]. En 2021, la tranche d'âge de 49 à 54 ans était associée avec le taux d'incidence le plus élevé [60]. La survenue d'une HSA provoque une baisse brutale du débit sanguin cérébral (DSC) potentiellement suivie d'épisodes d'hypertension intracrânienne

(HTIC), et peut causer de lourds handicaps dès la première heure suivant l'hémorragie [32].

1.2 Physiopathologie de la pression intracrânienne

1.2.1 Origine de la pression intracrânienne

Trois volumes distincts occupent l'espace intracrânien dans des proportions variables : le parenchyme cérébral (environ 80%), le liquide cébrospinal (LCS) (environ 10%) et le volume sanguin cérébral (environ 10%) [51]. La pression intracrânienne (PIC) est la résultante des forces de pression exercées par les trois composants de cet espace clos, dont la somme des volumes reste constante d'après la doctrine de Monro-Kellie, énoncée dans sa forme actuelle par Weed en 1929 [103]. Le monitoring de la PIC est un outil incontournable de la prise en charge des patients en neuro-réanimation [17], dont le principal objectif est d'éviter des épisodes d'HTIC risquant de gêner la perfusion sanguine des tissus, voire de provoquer des hernies cérébrales dans les cas les plus graves [13]. Les seuils d'HTIC sont encore sujets à débat et restent variables selon les individus ; cependant, les conventions internationales tendent à fixer une limite de 20 ou 22 mmHg [17, 13], bien que la littérature à ce sujet reste limitée [94]. La gravité des événements d'HTIC peut aussi être mesurée de façon plus précise en intégrant la durée passée au-dessus du seuil retenu. L'aire ainsi obtenue, appelée dose de pic (*ICP time dose*, ou *ICP burden*), fait l'objet de nombreuses recherches et est également associée à une plus forte mortalité et à des états neurologiques dégradés en sortie de réanimation [3]. Cependant, aucun seuil ne fait consensus dans la pratique clinique, d'autant plus que les valeurs obtenues dépendent très fortement de la méthode de calcul [88]. Cet intérêt porté à la dose de PIC témoigne cependant de la pertinence clinique d'étudier plus précisément l'évolution temporelle de la PIC, dont l'information apportée ne peut pas être résumée par sa simple moyenne [25]. De fait, le signal de PIC est la résultante de nombreux déterminants physiologiques, les cycles cardiaque et respiratoire en tête [26], dont les effets sont visibles à différentes échelles de temps caractéristiques (voir section 1.3).

1.2.2 Monitoring de la pression intracrânienne

Un dispositif de mesure de la PIC peut être mis en place pour le traitement de pathologies à risque d'HTIC : TC, HSA, hémorragies intracrâniennes, hydrocéphalie [90]. En particulier, la *Brain Trauma Foundation* recommande un monitoring de la PIC pour les patients viables souffrant d'un TC grave ($3 \leq \text{GCS} \leq 8$) associé à un ou plusieurs facteurs de complications (pression artérielle > 90 mmHg, lésions cérébrales visibles au scanner, etc.) [13]. Le monitoring continu de la PIC est le plus souvent mesuré avec un capteur intraventriculaire ou intraparenchymateux [112] (voir figure 1.1).

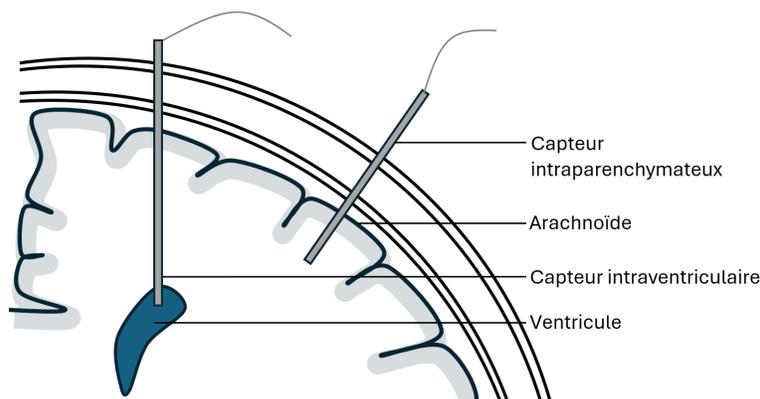


FIGURE 1.1 – Positionnement de deux capteurs de pression intracrânienne

Dans le premier cas, un capteur de pression est placé dans un ventricule cérébral latéral, directement au contact du liquide cébrospinal (LCS). Ainsi, la pression mesurée correspond à celle du continuum hydrique du LCS allant des ventricules cérébraux au sac dural, dans la région postérieure de la colonne vertébrale. Introduite par le neurochirurgien N. Lundberg dans les années 1960 [58], cette mesure est considérée comme la méthode de référence [90]. Son principal avantage consiste en la possibilité de

drainer du LCS lors d'épisodes d'HTIC, mais les capteurs intraventriculaires sont associés à davantage complications, notamment des saignements et des infections [97]. Une autre possibilité consiste à placer un capteur de pression dans le parenchyme cérébral, une solution présentant moins de risques de complications car moins invasive [97]. Le capteur ne peut pas être ré-étalonné après la pose, et est donc sujet à des dérives de ligne de base passés les premiers jours de monitoring [74]. Deux principales technologies de capteurs intraparenchymateux sont utilisées en 2025 dans le monde : les capteurs piézorésistifs à jauge de contrainte et les capteurs à fibre optique, les premiers présentant des dérives de ligne de base moins prononcées [2].

1.3 Morphologie du signal de PIC

Le signal de PIC peut être décomposé en différentes oscillations résultant de mécanismes physiologiques distincts. Ces composantes sont listées ici dans le sens des fréquences croissantes.

1.3.1 Oscillations infra-respiratoires

Historiquement, les oscillations infra-respiratoires sont réparties en trois grands types d'ondes -A, B et C- tels que définis par Lundberg dans les années 1960 [59], sur la base de critères d'amplitude et de fréquence. Les paragraphes suivants sont structurés selon cette typologie historique pour en souligner la prégnance dans la communauté scientifique, sans ignorer le fait que les recherches actuelles appellent à en préciser certains aspects, notamment pour mieux prendre en compte la diversité des mécanismes physiologiques sous-jacents.

Ondes A

Encore nommées ondes de plateau (*plateau waves*), Lundberg les décrit comme une élévation de la PIC de 50 à 100 mmHg pour une durée de 5 à 20 minutes (voir figure 1.2 A). Ces ondes de plateaux apparaissent chez près de 25% des patients atteints de traumatisme crânien [15]. Le mécanisme classiquement présenté comme à l'origine des ondes de plateau implique un dysfonctionnement du système nerveux parasympathique. L'augmentation brutale de la PIC est ainsi due à une cascade de vasodilatations provoquée par le réflexe de Cushing, c'est-à-dire une augmentation du débit sanguin cérébral (DSC) en réponse à une augmentation de la PIC [84]. La durée des ondes de plateau, en particulier lorsqu'elles excèdent une demi-heure, est un facteur de mauvais pronostic pour les patients cérébrolésés [15].

Ondes B

Cette catégorie d'oscillations est probablement la plus étudiée dans la littérature. Historiquement, Lundberg les décrit comme des oscillations d'amplitude inférieure à 50 mmHg, apparaissant toute les minutes environ pour une durée de 30 à 120 secondes (voir figure 1.2 B et C). Toutefois, les auteurs étudiant les ondes B (ou ondes lentes, *slow waves*) élargissent généralement leurs investigations à une bande de fréquence plus étendue que celle proposée par Lundberg [63]. Entre 1990 et 2024, au moins quatre sous-classifications ont été proposées pour mieux tenir en compte de leur diversité morphologique [77, 86, 105, 54]. Ces classifications reposent sur l'amplitude, la symétrie et la présence de plateaux au cours des oscillations. L'interprétation clinique des ondes B n'est pas aisée du fait de leur diversité et des nombreuses classifications proposées. Toutefois, leur présence est particulièrement observée en phase de sommeil paradoxal [93], y compris chez des patients non-cérébrolésés [81]. De manière cohérente, un lien a été établi entre ondes B et apnée du sommeil [80], alors que leur amplitude est diminuée par l'hypocapnie [9]. De plus, le lien entre fluctuations du DSC et apparition d'ondes B a été identifié dès les années 1980 [66]. En 2022, une étude démontre le lien entre ondes B, oscillations du DSC et les ondes theta (4-7Hz) du signal EEG. Ainsi, les ondes B pourraient être le reflet d'une activité noradrénergique du tronc cérébral facilitant l'évacuation de déchets métaboliques par le système glymphatique [71]. Du fait du manque de consensus quant à leur définition, leur détection est généralement faite manuellement faute d'un algorithme de référence. En 2019, une méta-analyse regroupant 124 études rapporte que seuls 32% d'entre elles spécifient une méthode de détection [63], généralement par analyse de Fourier (40%).

Ondes C

Les ondes C ont fait l'objet d'une littérature très limitée entre les années 1960 et 2024. Lundberg les décrit comme des oscillations d'amplitude inférieure à 20 mmHg apparaissant quatre à huit fois par minute (voir figure 1.2 D). Ces oscillations sont synchronisées avec les ondes de Mayer observables sur le signal de pression artérielle [19]. Ces dernières, également peu étudiées, sont engendrées par une activité sympathique du système nerveux périphérique [49].

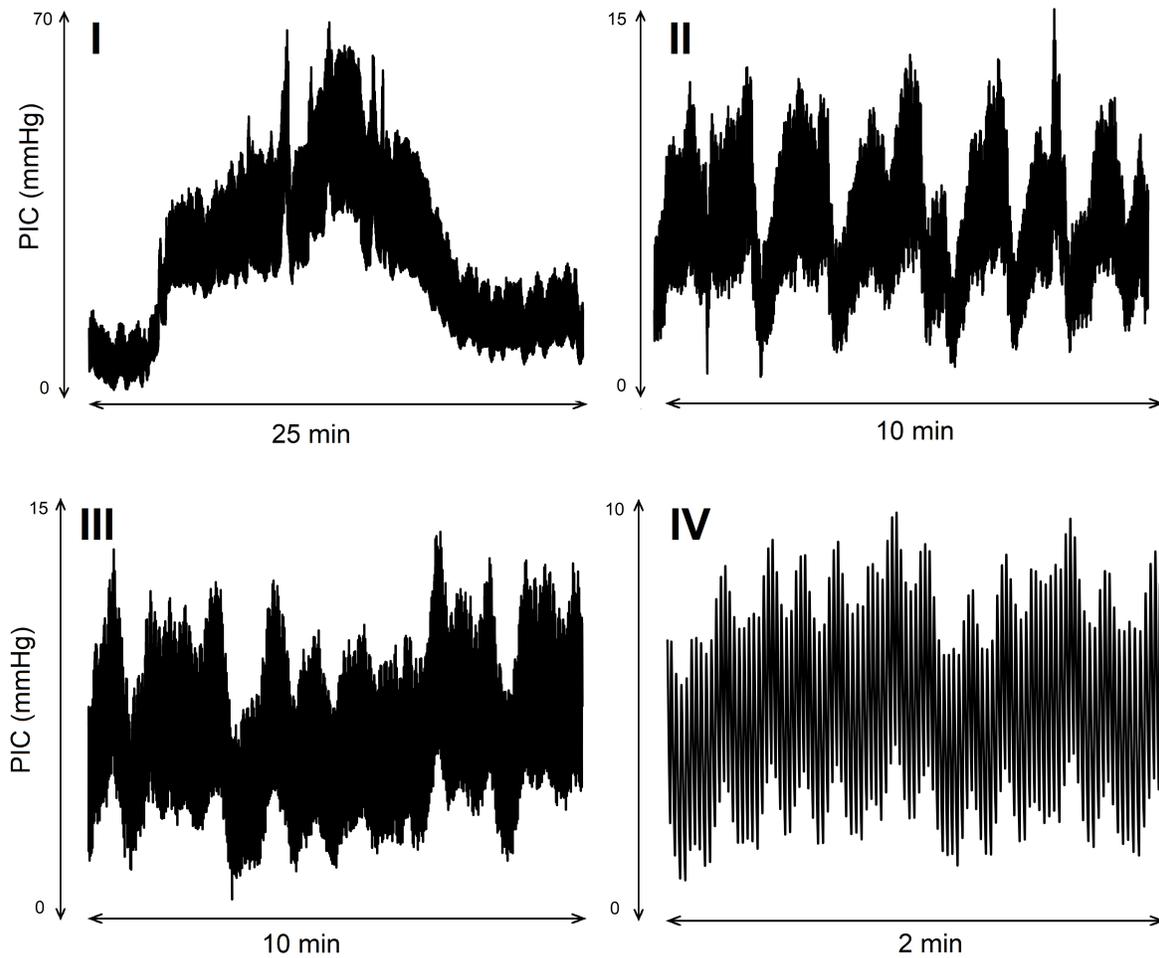


FIGURE 1.2 – Exemples d'ondes de Lundberg visibles sur le signal de pression intracrânienne. I : onde de plateau (ou onde A). II e tIII : deux motifs d'ondes lentes (ou ondes B), IV : ondes de Mayer (ou ondes C)

1.3.2 Onde respiratoire

Les oscillations d'origine respiratoires, bien qu'observées dès les années 1960, ne font l'objet que d'un nombre limité d'études. Leur étude nécessite de prendre en compte la ventilation mécanique dont bénéficient la plupart des patients admis en unité de soin intensifs. En effet, dans le cas d'une ventilation mécanique, la pression intrathoracique est positive tout au long du cycle respiratoire : l'air est poussé dans les poumons. Au contraire, dans le cas d'une ventilation spontanée, l'air est aspiré dans les poumons par le biais d'une dépression intrathoracique. La vague respiratoire observée sur le signal de PIC est probablement causée par des déplacements de sang veineux au cours du cycle respiratoire [37], davantage marqués dans le cas d'une ventilation mécanique [42].

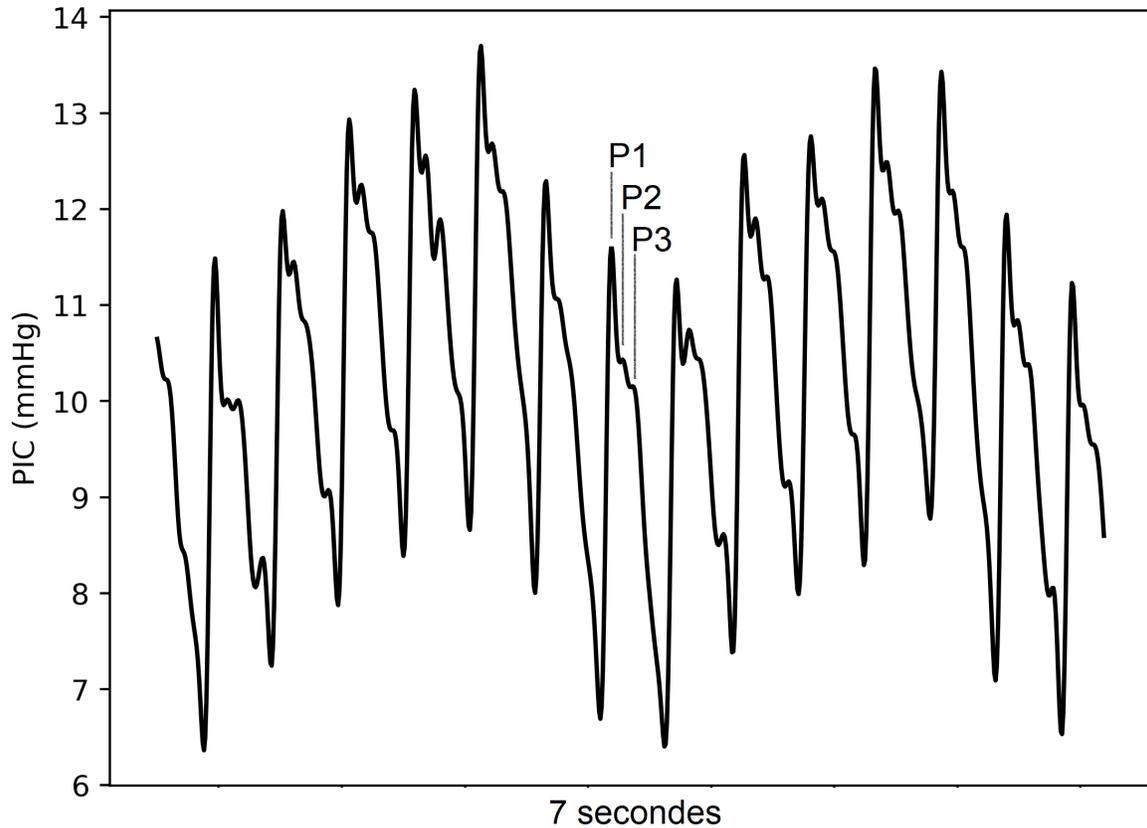


FIGURE 1.3 – Exemples de pulsations cardiaques visibles sur le signal de PIC

1.3.3 Pulsations cardiaques

La fraction du volume d'éjection systolique transmise au cerveau provoque des oscillations du signal de PIC à l'échelle du cycle cardiaque. La morphologie des pulsations d'origine cardiaque du signal de PIC fait l'objet d'une riche littérature scientifique du fait de son lien avec la relation pression-volume régnant dans la boîte crânienne, généralement appelée compliance cérébrale [40]. En particulier, une pulsation d'origine cardiaque comporte le plus souvent trois pics, nommés P1, P2 et P3 d'après leur ordre d'apparition (voir figure 1.3). L'apparition de P1 correspond à l'arrivée du sang d'origine systolique dans la boîte crânienne [22]. Le pic P2, classiquement décrit comme une onde de réflexion, coïncide avec un maximum de volume dans les artères cérébrales [99], et est également synchronisé avec un pic semblable dans le débit sanguin cérébral estimé à l'aide d'un Doppler transcrânien [111]. Si l'interprétation du creux observé entre P2 et P3 comme le reflet de l'encoche dicrote fait consensus dans la littérature [110], l'origine du pic P3 est encore débattue. Celui-ci pourrait avoir un lien avec le retour veineux [22], ou encore un second pic de volume sanguin cérébral [14]. Quoiqu'il en soit, des modélisations effectuées à partir d'IRM de flux indiquent que l'élastance des artères cérébrales est un déterminant majeur des hauteurs relatives des pics P1, P2 et P3 [30].

1.4 Intégration de la pression intracrânienne à un monitoring multimodal

1.4.1 Pression intracrânienne et pression artérielle

En unité de soins intensifs, l'évolution conjointe de la pression artérielle moyenne (PAM) et de la PIC est particulièrement surveillée, dans la mesure où celle-ci gouverne l'irrigation des tissus cérébraux. La pression de perfusion cérébrale (PPC) correspond au gradient de pression à travers le lit vasculaire cérébral. Celle-ci est classiquement estimée par la relation $PPC = PAM - PIC$, en négligeant la

pression veineuse en sortie des organes. Le calcul de la PPC doit prendre en compte la position du capteur de pression artériel, situé au niveau du cœur ou du foramen de Monroe selon les pratiques cliniques. La seconde solution permet une estimation plus précise de la PPC en ignorant le poids du continuum hydrique s'étendant du cœur au cerveau [52]. Si une PPC comprise entre 60 et 70 mmHg est classiquement recommandée pour le traitement du traumatisme crânien [13], la nécessité de définir une valeur cible propre à chaque patient est largement évoquée dans la littérature scientifique [101]. Le calcul d'une PPC optimale doit alors prendre en compte la capacité d'autorégulation cérébrale du patient, c'est-à-dire sa capacité à réguler son débit sanguin cérébral par des mécanismes de vasoconstriction (voir section).

1.4.2 Pression intracrânienne et flux sanguin cérébral

L'ultrasonographie transcrânienne repose sur l'effet Doppler pour mesurer non-invasivement la vitesse d'écoulement du sang dans une artère cérébrale. Développé dans les années 1980, le Doppler transcrânien (*Transcranial Doppler*, TCD) estime la vitesse du flux sanguin à partir de la relation

$$v = \frac{c(f_r - f_0)}{2f_0 \cos(\theta)} \quad (1.1)$$

où f_0 désigne la fréquence connue de l'onde sonore émise par le TCD, f_r la fréquence de l'onde de réflexion, et θ l'angle formé avec l'artère visée. Le signal obtenu présente une cyclicité due aux battements cardiaques. La vitesse systolique, correspondant au maximum local du cycle cardiaque, est notée V_s . Symétriquement, la vitesse diastolique est notée V_d . Ces vitesses sont le plus souvent exprimées en cm/s. En pratique clinique, deux principaux paramètres sont extraits du TCD : d'une part, la vitesse moyenne V_m définie par la relation $V_m = (V_s + 2V_d)/3$ et d'une autre, l'indice de pulsativité $IP = (V_s - V_d)/V_m$. Ce nombre adimensionnel présente l'avantage d'être indépendant de l'angle d'insonation choisi, les dénominateurs de l'équation 1.1 se simplifiant lors du calcul du ratio. Un IP supérieur à 1.4 mesuré dans l'artère cérébrale médiane est généralement considéré comme témoin d'un flux sanguin altéré [76]. De manière générale, l'ultrasonographie est utile pour évaluer certaines propriétés mécaniques du lit vasculaire cérébral, et déceler des défauts d'écoulement comme des occlusions artérielles [6]. La littérature fait également état de nombreuses méthodes pour estimer la PIC à partir du signal de TCD [29]. Si leur précision n'est pas suffisante pour remplacer un monitoring invasif de la PIC, cette utilisation du TCD permet toutefois d'identifier les patients à risque d'HTIC [62]. Couplée aux monitorages de PA et/ou de PIC, l'ultrasonographie est un outil de mesure des capacités d'autorégulation cérébrale (voir section).

Chapitre 2

Étude des propriétés biomécaniques du système cérébrospinal

2.1 Outils d'analyse du signal

Les composantes du signal de PIC peuvent être isolées au moyen de méthodes de différentes méthodes de décomposition. Dans la littérature, deux grandes familles d'algorithmes sont identifiables. La première correspond aux décompositions linéaires issues de la transformée de Fourier ; la seconde, plus récente, regroupe la décomposition en modes empiriques (*Empirical Mode Decomposition*, EMD) et ses dérivés. Pour la suite, on considère un signal $s \in L^2(\mathbb{R})$.

2.1.1 Décompositions linéaires

Analyse de Fourier

Un signal s de longueur N peut être étudié dans le domaine fréquentiel par le biais de sa transformée de Fourier :

$$\hat{s}(\xi) = \int_{\mathbb{R}} s(t) \exp(-i\xi t) dt \quad (2.1)$$

Celle-ci est discrétisée de la façon suivante dans un contexte de calcul numérique :

$$\hat{s}(\xi) = \sum_{n=0}^{M-1} \exp(-i2\pi n\xi/M), \xi \in \llbracket 0; M-1 \rrbracket \quad (2.2)$$

où $M \geq N$ est généralement choisi parmi les puissances de 2 par soucis d'efficacité calculatoire.

L'analyse de Fourier est historiquement un outil de choix pour l'analyse du signal de PIC [24], du fait que ses nombreuses composantes interviennent à des échelles de temps distinctes. De plus, le passage au domaine fréquentiel demande peu de ressources calculatoires (complexité temporelle de l'algorithme de transformée de Fourier rapide en $O(N \log(N))$). L'analyse fréquentielle est tout particulièrement utilisée pour caractériser les interactions entre le signal de PIC et d'autres signaux de monitoring par l'étude de transfert spectrales (*transfer function analysis*, TFA). Ces méthodes font notamment l'objet d'une riche littérature traitant de l'autorégulation cérébrale (voir section 2.3).

Pendant, certaines précautions doivent être prises lors de l'analyse du spectre obtenu [46]. Les fréquences calculées étant issues d'une base algébrique de fonctions sinusoïdes, seules les interactions linéaires entre les différentes composantes du signal de PIC peuvent être fidèlement décrites. De plus, le signal décomposé est supposé stationnaire, c'est-à-dire qu'à chaque instant t :

1. $E(\|s(t^2)\|) < \infty$,
2. $E(s(t)) = \text{constante}$,
3. $Cov(s(t1), s(t2)) = Cov(s(t1 + \delta), s(t1 + \delta)) = Cov(t1 - t2)$

où $Cov(\cdot)$ désigne la fonction covariance. En pratique, si ces propriétés sont difficilement vérifiables formellement, les artefacts calculatoires liés aux problèmes de stationnarité sont limités en combinant

plusieurs spectres fréquentiels estimés sur une fenêtre de temps glissante (méthode de Welch) [38]. La sensibilité des résultats à la fenêtre de temps utilisée nécessite alors de définir certains standards de façon à rendre comparables les résultats de différentes études [67].

Décomposition en ondelettes

La transformée continue en ondelettes (*wavelets*, CWT) est une extension à l’analyse de Fourier plus robuste à l’étude de signaux non-stationnaire, en proposition une décomposition du signal dans le plan temps-fréquences. Formellement, un coefficient \tilde{s} est calculé à chaque instant t et pour un facteur d’échelle a :

$$\tilde{s}(a, t) = \frac{1}{\sqrt{\|a\|}} \int_{\mathbb{R}} s(\tau) \psi\left(\frac{\tau - t}{a}\right) d\tau \quad (2.3)$$

où ψ désigne la fonction ondelette utilisée. Le signal d’origine est alors décrit comme une combinaison linéaire de dilatations et de translations de la fonction *psi*. En pratique, l’analyse du signal de PIC univarié par CWT fait l’objet d’une littérature plus restreinte que pour l’analyse de Fourier classique. Ses applications concernent principalement l’identification d’artefacts [68] [36]. L’utilisation d’ondelettes est davantage répandue pour caractériser l’autorégulation cérébrale à partir d’un monitoring multivarié incluant PIC, PA et/ou TCD (voir section 2.3).

2.1.2 Décompositions en modes

Les algorithmes de décomposition en modes (ADM) regroupent une vaste famille d’algorithmes dérivés de la publication originale de Huang *et al.* introduisant la décomposition en modes empiriques (*Empirical Mode Decomposition*, EMD)[46]. L’idée proposée est de décomposer un signal donné en oscillations élémentaires qui ne soient pas issus d’une base vectorielle prédéfinie *a priori*, comme dans le cas de la transformée de Fourier et de ses différentes généralisations. Ce changement de paradigme a pour objectif de développer un outil adapté à l’étude de signaux non-stationnaires (c’est-à-dire, d’espérance et de variance variables dans le temps) et/ou résultant de la combinaison non-linéaire de différentes composantes. Ainsi, ces algorithmes extraient de façon itérative des fonctions de mode intrinsèques (*intrinsic mode functions*, IMFs) du signal de base, oscillations élémentaires spécifiques à un signal respectant les propriétés suivantes :

1. Le nombre d’extrema et le nombre de traversées de l’axe des abscisses doivent différer au plus de 1 (ou, par équivalence : tous les maxima locaux doivent être strictement positifs et tous les minima locaux doivent être strictement négatifs).
2. En tout point, la moyenne de l’enveloppe définie par les maxima locaux et les minima locaux être égale à 0.

Dans la pratique, une IMF est donc une fonction pseudo-périodique localement symétrique par rapport à l’axe des abscisses, dont la durée et l’amplitude des oscillations peuvent varier au cours du temps. En gardant à l’esprit que les ADMs sont conçus pour l’étude de signaux non-stationnaires, ces propriétés sont utiles par la suite pour définir les notions d’amplitude et de fréquences locales, voire instantanées, que les définitions classiques ne peuvent couvrir du fait du principe d’indétermination temps-fréquence. Cependant, cette flexibilité implique la perte de certaines propriétés des méthodes linéaires. Dans le cas général, pour deux signaux s et z et un ADM quelconque, $ADM(s+z) \neq ADM(s) + ADM(z)$. L’unicité de la décomposition en IMFs n’est pas non plus assurée : plusieurs décompositions valides peuvent être obtenues à partir d’un même signal. Enfin, l’orthogonalité des IMFs extraites et la conservation de l’énergie du signal initial dépendent des ADMs.

Décomposition en modes empiriques

Formulation. En 1998, Huang *et al.* proposent l’EMD pour extraire itérativement les IMFS d’un signal [46]. Celle-ci repose sur le calcul d’enveloppes du signal, qui correspondent à une interpolation cubique entre les différents maxima (minima) locaux. La méthode d’extraction des IMFs est décrite dans l’algorithme 1.

Bien que jamais mise en défaut en pratique, la convergence de la procédure d’extraction d’une IMF n’a jamais pu être démontrée, limitant de fait l’étude des propriétés mathématiques de l’EMD [39]. Ces travaux précurseurs ont cependant donné lieu à de très nombreuses extensions, notamment dans

Algorithme 1 : Décomposition en modes empiriques (EMD)

Entrées : signal s
Sorties : ensemble d'IMFs
IMFs = {};
tant que le nombre d'extrema de $s \leq 2$ **faire**
 $e_+ \leftarrow$ enveloppe supérieure de s ;
 $e_- \leftarrow$ enveloppe inférieure de s ;
 $m \leftarrow (e_- + e_+)/2$;
 tant que m n'est pas accepté comme IMF **faire**
 $e_+ \leftarrow$ enveloppe supérieure de $s - m$;
 $e_- \leftarrow$ enveloppe inférieure de $s - m$;
 $m \leftarrow (e_- + e_+)/2$;
 fin
 IMFs \leftarrow IMFs $\cup \{m\}$;
 $s \leftarrow s - m$;
fin

les domaines complexes, multivariés et multidimensionnels [5]. L'EMD a été adoptée dans différents domaines d'application impliquant des signaux non-stationnaires et/ou des systèmes non-linéaires, de la sismologie [16] à l'étude d'électroencéphalogrammes [70]. En ce qui concerne l'analyse du signal de PIC, l'EMD a principalement été utilisée en tant que pré-traitement pour la suppression d'irrégularités ponctuelles [64] [26]. Certaines évolutions de l'algorithme original visent à contourner des limitations de l'EMD bien identifiées dans la littérature, publication originale comprise. Parmi les problématiques les plus saillantes [27], il convient de citer :

- Le mélange des modes (*mode mixing*) : ce problème correspond aux situations où deux composantes de fréquences distinctes sont contenues dans une même IMF. Rilling et Flandrin [82] ont étudié formellement le problème pour deux composantes sinusoïdales en faisant varier les ratios d'amplitude et de fréquences. Pour ce modèle en particulier, en notant a le ratio des amplitudes et f le ratio des fréquences, la capacité de séparation de l'EMD est limitée à des couples d'oscillations pour lesquelles $f < 0.6$ et $a < 1/f$. Différentes corrections ont été proposées pour limiter ce problème de façon empirique. En particulier, l'EMD d'ensemble (*Ensemble EMD*, E-EMD) consiste à répéter plusieurs fois l'algorithme de *sift* en perturbant légèrement le signal initial au moyen d'un bruit aléatoire, et de prendre les IMFs médianes des différentes décompositions obtenues.
- Le fractionnement des modes (*mode splitting*) : une même composante fréquentielle peut être fractionnée sur plusieurs IMFs adjacentes si les conditions d'acceptation d'une IMF sont trop contraignantes [104]. De nombreux critères ont été proposés dans la littérature, comme la différence dans le nombre d'extrema entre deux itérations [47] ou l'orthogonalité avec le signal avant extraction [46]. Cependant, comme l'existence d'une limite explicite vers laquelle tendrait le processus d'extraction n'a pas été prouvée, il reste peu aisé d'exhiber un critère d'arrêt optimal.
- Les effets des extrémités : le calcul des enveloppes, basé sur une interpolation entre les différents extrema, est perturbé au début et à la fin du signal. L'erreur introduite, difficile à quantifier, dépend des implémentations du calcul des enveloppes. Les différentes solutions proposées consistent globalement à étendre le signal à ses extrémités de manière plus ou moins complexe [107].

Fréquences instantanées. Les propriétés vérifiées par les IMFs ont été choisies de façon à définir des fréquences instantanées par le biais de la transformée de Hilbert, s'affranchissant ainsi du principe d'incertitude temps-fréquence inhérent à l'analyse de Fourier et ses dérivés. La transformée de Hilbert H est définie telle que :

$$\mathcal{H}(s)(x) = \frac{1}{\pi} v.p. \int_{\mathbb{R}} \frac{s(\tau)}{x - \tau} d\tau \quad (2.4)$$

où *v.p.* désigne la valeur principale de Cauchy. La transformée de Hilbert est plus facilement calculée dans le domaine fréquentiel, celle-ci revient à multiplier par i les termes de fréquences négative et $-i$

les termes de fréquences positive :

$$\widehat{\mathcal{H}(s)}(\xi) = -i \operatorname{sign}(\xi) \cdot \hat{s}(\xi) \quad (2.5)$$

La transformée de Hilbert prolonge un signal réel X en un signal analytique Z dans le plan complexe tel que $\mathcal{H}(X) = Z : t \rightarrow X(t) + iY(t) = a(t)e^{i\phi(t)}$. En considérant la forme exponentielle du signal analytique $Z(t) = a(t)e^{i\phi(t)}$, l'amplitude instantanée est correspond au terme $a(t)$, la phase instantanée au terme $\phi(t)$ et la fréquence instantanée $\omega(t)$ à la dérivée $\frac{d\phi(t)}{dt}$. Les propriétés des IMFs permettent de conserver certaines caractéristiques de la définition classique de la fréquence, par exemple d'obtenir une fréquence instantanée constante pour une IMF parfaitement sinusoïdale.

Spectre de Hilbert. En appliquant la transformée de Hilbert à chacune des n IMFs extraites d'un signal s , on obtient la relation

$$s(t) = \operatorname{Re} \sum_{k=1}^n a_k(t) e^{i\phi(t)} \quad (2.6)$$

où Re désigne la fonction partie réelle. Par analogie avec la transformée de Fourier, il est possible de définir un spectre bivarié temps-fréquence, ou spectre de Hilbert tel que pour une temps t et une fréquence ω :

$$H(\omega, t) = \sum_{k=1}^n a_k(t) e^{i \int \omega_k(t) dt} \quad (2.7)$$

En divisant le plan (temps, fréquences) en rectangles de dimensions $\delta t, \delta \xi$, la densité spectrale S est définie pour le rectangle de coordonnées a, b par :

$$S_{a,b} = \frac{1}{\Delta t \times \Delta \omega} \left(\sum a_k^2(t) : t \in \left(t_a - \frac{\Delta t}{2}, t_a + \frac{\Delta t}{2} \right), \omega \in \left(\omega_b - \frac{\Delta \omega}{2}, \omega_b + \frac{\Delta \omega}{2} \right) \right) \quad (2.8)$$

Les graphiques obtenus à partir du spectre de Hilbert permettent ainsi de suivre l'évolution du contenu fréquentiel d'un signal non-stationnaire.

Filtrage itératif

Formulation. Pour pallier aux différents manquements théoriques de l'EMD, la méthode du filtrage itératif (*Iterative Filtering*, IF) a été proposée en 2009 (). Cette décomposition reprend le principe de construction itérative d'IMFs, en utilisant cette fois des moyennes glissantes à la place des enveloppes pour le processus d'extraction. L'algorithme est présenté ici dans sa version rapide (*Fast Iterative Filtering*, FIF, voir algorithme 2), accélérée en effectuant les opérations de convolution dans le domaine fréquentiel. Le processus de FIF est d'une complexité en temps comparable à l'EMD, en $O(n \log(n))$, où n est la taille du signal décomposé, contre $O(n^2)$ pour la version IF.

Le processus de (F)IF peut être adapté au signal étudié en jouant sur les coefficients des moyennes glissantes -c'est à dire les filtres- utilisés. Une analyse théorique poussée du processus de (F)IF est rendue possible par l'existence d'une limite explicite au processus d'extraction \mathcal{M} de la première IMF :

$$IMF_1 = \lim_{n \rightarrow \infty} M^n(s)(x) = \int_{\mathbb{R}} \hat{s}(\xi) \chi_{\{\hat{w}(\xi=0)\}} e^{i2\pi\xi x} d\xi \quad (2.9)$$

où \hat{s} désigne la transformée de Fourier du signal s et \hat{w} la transformée de Fourier du filtre w . La limite décrite dans l'équation 2.9 est garantie pour un filtre pair, positif, à support compact dans \mathbb{R} et de somme 1. La décomposition est rendue non-linéaire par la définition d'un nouveau filtre à chaque début d'extraction d'une IMF. Si le choix des coefficients et de la taille du filtre revient à l'utilisateur, les auteurs recommandent de calculer la taille L d'un filtre à partir de l'espacement moyen entre deux extrema consécutifs selon la formule : $L = 2 \lfloor \nu \frac{\text{taille du signal}}{\text{nombre d'extrema}} \rfloor$, où ν est un paramètre à déterminer, généralement entre 1 et 2 (). Différentes propriétés du processus de (F)IF ont pu être étudiées théoriquement. En particulier :

- Séparation des fréquences : pourvu que la taille du filtre soit choisie de façon appropriée, le procédé de FIF peut séparer deux signaux sinusoïdaux purs de fréquences aussi proches que souhaité tant que $f < 1 - \frac{1}{n}$, où f est le ratio des fréquences et n la longueur des signaux en nombre de périodes.

Algorithme 2 : Filtrage itératif rapide (FIF)

Entrées : signal s
Sorties : ensemble d'IMFs
IMFs = {};
tant que le nombre d'extrema de $s \leq 2$ **faire**
 Déterminer un filtre w de taille L ; $\hat{s} \leftarrow dft(s)$;
 $\hat{w} \leftarrow dft(w)$;
 $m \leftarrow 1$;
 $\hat{s}_m \leftarrow \hat{s}$;
 tant que s_m n'est pas accepté comme IMF **faire**
 $\hat{s}_m = I - \text{diag}(\hat{w})^m \hat{s}$;
 $m \leftarrow m + 1$;
 fin
 $IMFs \leftarrow IMFs \cup \{s_m\}$;
 $s \leftarrow s - idft(s_m)$;
fin

- Conservation de l'énergie : la transformée de Fourier vérifie, dans le cas discret, la propriété $\sum_{n=0}^{N-1} \|s(n)\|^2 = \frac{1}{N} \sum_{\xi} \|\hat{s}(\xi)\|^2$ (Théorème de Parseval-Plancherel). En comparaison, la procédure de (F)IF conserve l'énergie de Fourier de norme 1 : $E_1(s) = \sum_{\xi} \hat{s}(\xi)$ ().
- Orthogonalité des IMFs : comme pour l'EMD et ses dérivées, l'exacte orthogonalité ne peut pas être garantie dans le cas général, les IMFs n'étant pas générées dans un espace vectoriel prédéfini. Différentes analyses numériques montrent cependant qu'en pratique, les IMFs extraites par EMD comme par IMFs sont quasi-orthogonales, le choix du paramètre ν pouvant même faire l'objet d'une optimisation à ce sujet ().
- Effets des extrémités : la procédure de FIF suppose une périodicité du signal à ses extrémités (). Dans le cas contraire, des artefacts de calcul apparaissent de façon quantifiable () aux bornes des IMFs extraites, en particulier dans les basses fréquences. Les auteurs préconisent d'étendre le signal à ses extrémités en jouant sur des symétries de façon à introduire une périodicité aux bornes du signal traité ().

IMFogramme. Les méthodes de calcul de fréquences instantanées basées sur la transformée de Hilbert peuvent également s'appliquer aux IMFs extraites par (F)IF, les auteurs proposent une autre représentation temps-fréquence n'impliquant pas de prolongation du signal dans le plan complexe (). Celle-ci suppose cependant l'absence de modulation du signal à l'échelle d'une période.

- amplitude instantanée : soit g une interpolation (linéaire par exemple) des maxima locaux de la valeur absolue d'une IMF. L'amplitude instantanée de cette IMF est alors définie telle que $A : t \rightarrow \max(g(t), IMF(t))$.
- fréquence instantanée : soient $(z_k)_{k=1}^p$ les positions des p croisements d'une IMF avec l'axe des abscisses. On note $y_k = \frac{1}{z_{k+1}}$ l'inverse de la durée de la k -ème demi-oscillation. La fréquence instantanée de cette IMF de taille N est définie par l'interpolation (linéaire par exemple) de la fonction $f : k \rightarrow 2y_k$ sur l'intervalle $[z_0, z_{p-1}]$. La fréquence instantanée peut être prolongée sur l'ensemble de l'IMF en posant $z_0 = 1$ et $z_{p+1} = N$.

L'IMFogramme (*Imfrogram*) est une représentation obtenue sur le plan (temps, fréquences) séparé en rectangles de dimensions $\Delta t \times \Delta f$. La valeur de chaque rectangle correspond à la somme des amplitudes moyennes de chacune des IMFs sur ce rectangle.

2.2 Monitoring de la compliance cérébrale

La compliance cérébrale correspond à la relation pression-volume régnant au sein de la boîte crânienne. En d'autres termes, la compliance cérébrale décrit la capacité du système à modérer l'augmentation de la PIC en réponse à une augmentation du volume cérébral [73]. Ce concept est décrit dans la littérature scientifique par le biais de nombreux termes plus ou moins synonymes : différents auteurs parlent ainsi de "compliance intracrânienne" (*intracranial compliance*), de "réserve compensatoire"

(*compensatory reserve*), ou simplement de "relation pression-volume" (*pressure-volume relationship*). De plus, certaines études préfèrent travailler sur le concept inverse d'élastance intracrânienne (*intracranial elastance*). Différents mécanismes de compliance cérébrale peuvent être mis en jeu selon l'échelle de temps, la gravité et le type d'atteinte du système cérébrospinal. À des échelles de temps courtes, les volumes LCS, de sang et de liquide interstitiel constituent des réserves de compliance rapidement disponibles [56]. Dans le cas de traumatismes graves et d'hématomes volumineux, la compensation est également effectuée par une diminution conjointe du volume des neurones et des astrocytes dans différentes régions du parenchyme cérébral [51]. Dans le cas d'HTIC chroniques, un amincissement de la voûte crânienne peut également survenir [8]. Ce dernier mécanisme de compensation à longue échelle de temps contrevient donc à la doctrine de Monroe-Kellie, selon laquelle la boîte crânienne abrite un volume incompressible. Quant à la caractérisation de la compliance cérébrale à échelle macroscopique, la relation pression-volume issue du modèle de Marmarou [61] fait aujourd'hui consensus dans la pratique clinique :

$$PIC = (p_b - p_0)e^{E\Delta V} + p_0 \quad (2.10)$$

Où p_b et p_0 sont des constantes de référence, E désigne l'élastance intracrânienne (soit l'inverse de la compliance), et ΔV désigne une variation de volume. Il est à noter que le modèle a historiquement été développé pour modéliser la pression du LCS lors de tests diagnostiques d'hydrocéphalie (voir section 2.2.1). Toutefois, l'équation (2.10) reste pertinente lorsqu'elle est appliquée à différents compartiments du système cérébrospinal [30]. En pratique, la courbe pression-volume est classiquement divisée en trois zones (voir figure 2.1). La première correspond à la zone de compensation (d'où l'appellation "réserve compensatoire"), où la PIC est quasi-invariante aux changements de volume. Au-delà d'un premier seuil, la PIC augmente de façon exponentielle avec le volume, tel que décrit par l'équation (2.10). Cette relation devient caduque au-delà d'un second seuil, où l'hypertension provoque des dommages mécaniques irréversibles aux tissus concernés. L'information de la compliance cérébrale peut être pertinente dans la prise en charge des deux grandes familles de pathologies où la mesure de la PIC est recommandable, à savoir les lésions cérébrales traumatiques et les hydrocéphalies. Dans le premier cas, la connaissance de la compliance cérébrale permet de caractériser plus précisément les atteintes du système cérébrospinal [108], d'identifier les patients les plus à risque d'HTIC [89], et ainsi d'adapter la durée et le niveau de sédation. La compliance cérébrale est également un facteur pronostique [12]. Dans le cas de l'hydrocéphalie, l'information de la compliance cérébrale, en plus de sa valeur diagnostique, est un facteur de décision quant à la pose d'un dispositif de dérivation du LCS [41].

2.2.1 Mesures directes

Les mesures directes de compliance cérébrale consistent à mesurer les variations de PIC en réaction à des variations de volume intracrânien, le plus souvent induites par des manipulations au niveau du LCS. Ces mesures, impliquant une intervention au bloc opératoire, se basent sur la relation (2.10) pour calculer un coefficient de compliance (ou d'élastance) caractéristique du système cérébrospinal. Du fait de la lourdeur des manipulations nécessaires, ces méthodes sont quasi-exclusivement réservées aux patients hydrocéphales. Selon le protocole mis en place, la compliance cérébrale peut être expérimentalement mesurée à différentes échelles de temps caractéristiques. Deux principaux indices ont été proposés pour caractériser la réponse instantanée du système aux variations de volume. Le VPR (*Volume-Pressure Volume*) proposé par Miller, Stanek et Langitt en 1972 et exprimé en mmHg/mL, correspond à l'augmentation de la PIC induite par une variation de 1 mL [69]. Le PVI (*Pressure-Volume Index*), introduit par Shulman et Marmarou, correspond au volume de solution saline nécessaire pour multiplier par 10 la PIC [61]. Ce volume théorique, toujours utilisé aujourd'hui dans le cadre de tests diagnostiques, est calculé après injection de bolus de solution saline. Des mesures de compliance cérébrale caractérisant la réponse à plus long terme peuvent également être effectuées. Un débit constant de solution saline est alors injecté dans le système. Si un PVI peut être calculé analytiquement sur la base d'une modélisation proposée par Avezaat et Eindhoven dans les années 1980 [4], ces tests d'infusion servent généralement à mesurer la résistance du système à l'écoulement du CSF. Cette propriété mécanique est classiquement caractérisée par le R_{out} , exprimé en mmHg/(mL/min), directement issu du modèle de Marmarou. Quoiqu'il en soit, plusieurs études et méta-analyses montrent que les tests d'infusion et les injections de bolus mettent à l'épreuve des propriétés mécaniques différentes [41]. En pratique, réaliser les deux types de tests permet de caractériser au mieux les propriétés mécaniques du

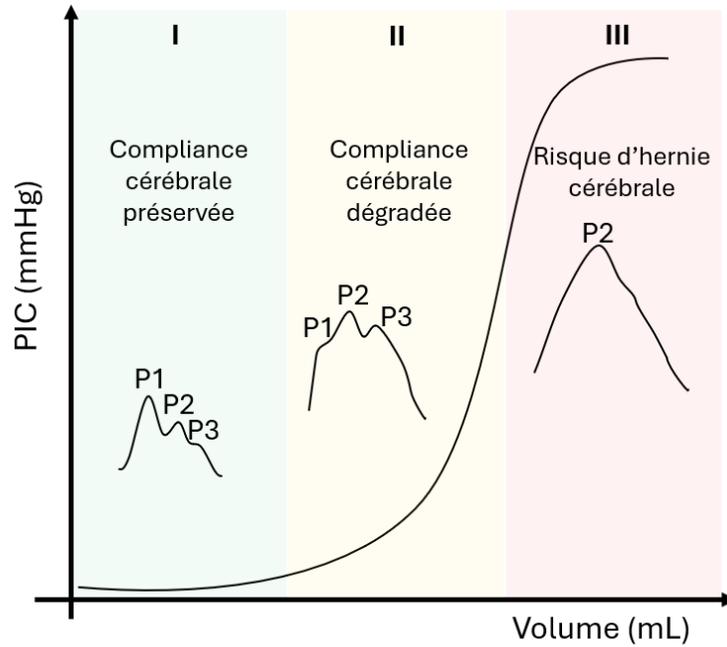


FIGURE 2.1 – Relation pression-volume au sein de la boîte crânienne et morphologie des pulsations cardiaques associées. PIC : pression intracrânienne

système cérébrospinal.

2.2.2 Caractérisations indirectes

Indices spectraux

Du fait de ses différentes composantes physiologiques caractérisées à des échelles de temps spécifiques, le signal de PIC a été étudié dans le domaine fréquentiel dès les années 1980. Plusieurs caractérisations du spectre obtenu par transformée de Fourier ont été successivement proposées dans la littérature.

Le *Higher Frequency Centroid* (HFC) est défini comme la moyenne des fréquences entre 4 et 15 Hz pondérée par leurs amplitudes respectives dans la transformée de Fourier du signal. En 1986, ses auteurs rapportent une très bonne corrélation négative avec le PVI calculé sur une cohorte variée de 48 patients [11]. Le rationnel derrière sa définition est qu'une forme de pulsation plus arrondie contient moins de fréquences aiguës. De manière contradictoire, en 1989, une étude regroupant 55 patients cérébrolésés décrit le HFC moyen ainsi que le temps passé avec un HFC supérieur à 9 Hz comme des prédicteurs significatifs de la mortalité [83]. En 2022, le calcul du HFC sur une cohorte de 184 patients cérébrolésés montre une corrélation positive entre HFC et PIC, jusqu'à un point de cassure à environ 31 mmHg. Sur cette population, les patients décédés présentaient un HFC moyen significativement plus élevé que les survivants [100]. En plus de sa difficulté d'interprétation, le HFC a comme limite sa dépendance à la fréquence cardiaque du patient, du fait de la définition *a priori* d'une bande de fréquence d'intérêt.

Une façon de s'affranchir du choix de cette plage fréquentielle consiste à caractériser les harmoniques de la composante cardiaque du signal. Le *k*-ratio, défini en 1987 [96], propose de caractériser la puissance spectrale associée à la fréquence cardiaque FW par rapport à celles de ses harmoniques $n^{\circ}2$ à 4, respectivement notées $HW2$, $HW3$ et $HW4$ selon la formule suivante : $k = \frac{\sqrt{HW2^2 + HW3^2 + HW4^2}}{FW}$. Ses auteurs ont observé une corrélation négative entre *k*-ratio et la PIC sur modèle animal, indépendamment validée par la suite sur une cohorte de 109 patients traumatisés crâniens [18].

En 2021, le *Higher Harmonic Centroid* (HHC) est proposé comme une alternative au HFC. Celui-ci correspond au centroïde des harmoniques $n^{\circ}2$ à 10 de la fréquence cardiaque, pondérées par leurs amplitudes respectives (voir figure 2.2). Le HHC est donc un nombre adimensionnel compris entre 2 et 10. Les auteurs du HHC ont montré une baisse significative de celui-ci lors des ondes de plateau [106].

De manière générale, le HHC pourrait être utilisé en pratique clinique comme prédicteur d'épisode d'HTIC [100].

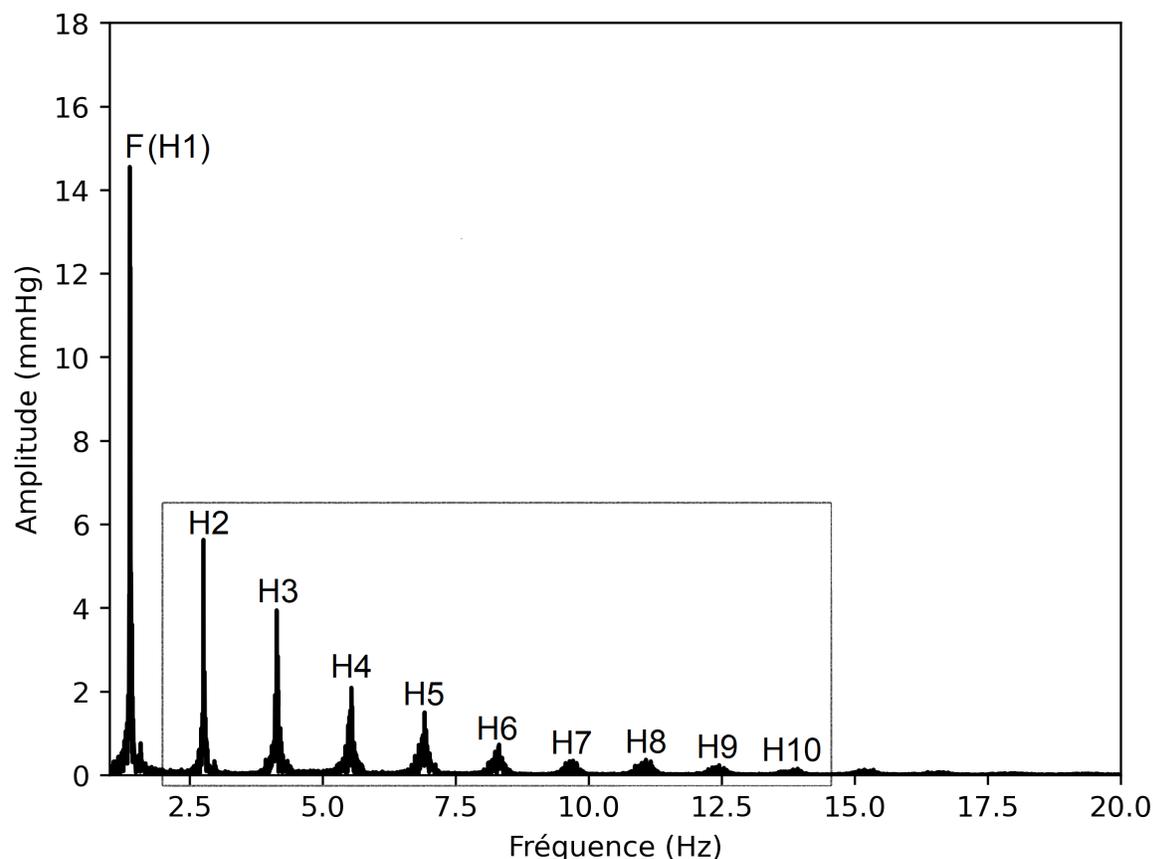


FIGURE 2.2 – Transformée de Fourier d'un signal de pression intracrânienne. F : fréquence fondamentale, composante cardiaque. H_n : harmonique n° de la composante cardiaque. Les harmoniques encadrées sont prises en compte dans le calcul du *Higher Harmonic Centroid*.

Bien que faciles à implémenter, ces méthodes se heurtent à l'hypothèse de stationnarité du signal exigée par la transformée de Fourier. Celle-ci est contournée en décrivant l'évolution temporelle du contenu fréquentiel par le biais d'une fenêtre glissante, mais dont le choix de la taille peut être sujet à débat. Une autre limite mathématique réside dans les différentes interactions non-linéaires entre les déterminants du signal de PIC, alors que la transformée de Fourier est par définition une combinaison linéaire de différents sinusoides. Enfin, il peut être malaisé de relier ces différents indices spectraux à des mécanismes physiologiques sous-jacents, rendant difficiles leur adoption par le corps médical.

Amplitude du signal de PIC

En considérant que la fraction du volume sanguin d'éjection systolique (VES) transmise au cerveau reste constante, on peut montrer en utilisant le modèle de Marmarou que (i) l'amplitude des pulsations d'origine cardiaque est inversement proportionnelle à la compliance cérébrale, et (ii) qu'il existe une relation linéaire entre amplitude et PIC, dont le coefficient est également proportionnel à la compliance cérébrale [23]. L'information apportée par l'amplitude de la composante cardiaque a donc été largement étudiée dès la fin des années 1970. Historiquement, le premier protocole proposé en 1977 [95] consistait à rechercher la limite des capacités de compensation (c'est-à-dire le passage de la zone I à II courbe de Langfitt, voir figure 2.1) en la présence d'une cassure sur la droite Amplitude - PIC réalisée pour des patients hydrocéphales au bloc opératoire. Cependant, l'amplitude des pulsations cardiaques peut être également utilisée comme un indicateur partiel de la compliance cérébrale dans le cadre d'un monitoring en continu [102]. Du fait de la difficulté à découper algorithmiquement les pulsations

cardiaques sur un signal de PIC univarié, les modalités de calcul de l’amplitude ont donné lieu à un débat dans la littérature au milieu des années 2000 entre les partisans du domaine fréquentiel et du domaine temporel. Il a notamment été montré que l’utilisation d’une transformée de Fourier pouvait sous-estimer de 2 à 3 mmHg la véritable amplitude des pulsations, du fait de la non-vérification des hypothèses préalables à l’analyse de Fourier [43]. Depuis, l’algorithme de Scholkman modifié publié en 2018 semble s’être imposé comme une méthode standard dans le domaine temporel [10]. Concernant la pratique clinique, il a été montré que l’amplitude du signal de PIC était un prédicteur de la mortalité chez le patient cérébrolésé [100]. En 2011, une étude randomisée en simple aveugle sur 97 patients atteints de HSA a montré que les patients traités pour viser une amplitude inférieure à 5 mmHg présentaient de meilleurs *outcomes* que ceux traités pour maintenir la PIC inférieure à 20 mmg [34]. En 2024, une étude portant sur 60 patients traumatisés crâniens rapporte pour un tiers d’entre eux des épisodes de variations cycliques de l’amplitude (nommées *spindle waves*), positivement corrélées avec le devenir du patient [109].

L’amplitude des oscillations cardiaques n’étant qu’au mieux proportionnelle à la véritable élastance cérébrale et sujette aux variations de la fraction du VES transmise au cerveau, d’autres indicateurs ont été proposés pour préciser l’information fournie par le calcul de l’amplitude. Le *rise-time coefficient*, correspondant au coefficient directeur de la droite entre le début de la pulsation et son sommet, permet d’associer au calcul de l’amplitude la morphologie générale de la pulsation cardiaque [33]. L’indice RAP, proposé dans les années 1980, est défini comme la corrélation glissante entre l’amplitude des oscillations cardiaques et la PIC moyenne [21]. Cet indice, positif et proche de 0 dans des conditions de compliance cérébrale préservée, tend vers 1 au fur et à mesure que la compliance se dégrade. À l’entrée de la zone critique d’hernie cérébrale, le RAP décroît brutalement jusqu’à devenir négatif. Historiquement proposé pour caractériser le résultat de tests d’infusion constante, le RAP a largement été étudié dans de nombreuses études rétrospectives impliquant cohortes de patients cérébrolésés [48]. Dans ce contexte, le RAP est alors calculé en continu. Ses auteurs préconisent de calculer la corrélation sur une fenêtre glissante de 40 échantillons de 6.4 secondes chacun, et de mesurer l’amplitude des pulsations dans le domaine fréquentiel [24], mais ces valeurs ne sont pas systématiquement utilisées dans la littérature. Quoiqu’il en soit, les différentes études incluant une mesure du RAP ne parviennent pas à mettre clairement en évidence un lien avec le devenir du patient [100], et utilisent plutôt le RAP pour caractériser des périodes d’instabilité sujettes à des épisodes d’hypertension [31, 75]. En parallèle, l’aire décrite par l’évolution du RAP au cours des 48 premières heures a été significativement corrélée avec certaines lésions corticales observables au scanner [108]. Le RAP est également à la base du concept de « vraie PIC » (*true ICP*), définie telle que $trueICP = ICP(1 - RAP)$ [20]. Les limitations du RAP résident principalement dans sa sensibilité à la ligne de base du signal de PIC et aux perturbations extérieures. Ainsi, les indices RAP obtenus par le biais de capteurs intraparenchymateux implantés dans des hémisphères différents peuvent dévier de plus de 0.2 dans plus de 20% du temps [35]. Conçu pour davantage de robustesse aux perturbations extérieures, l’indice RAQ (*Respiratory Amplitude Quotient*), publié en 2020, propose d’étudier les variations d’amplitude induites par la vague respiratoire [92]. Cependant, celui-ci n’a fait l’objet d’aucune étude impliquant un monitoring invasif de la PIC entre sa date de publication et 205.

Morphologie des pulsations cardiaques

À l’échelle du cycle cardiaque, la compliance cérébrale est un déterminant de l’allure générale des pulsations visibles sur le signal de PIC. Celle-ci peut être décrite de façon géométrique en prenant pour repères les positions et hauteurs relatives des pics P1, P2 et P3, ou bien de façon plus globale par un score déterminé par apprentissage supervisé.

Dans le premier cas, la reconnaissance automatique des pics P1, P2 et P3 représente un challenge technique, dont les solutions présentées dans la littérature font systématiquement appel à de l’apprentissage automatique [57] [50]. En particulier, l’algorithme MOCAIP (*MORphological Clustering and Analysis of continuous Intracranial Pressure*), publié en 2008 [45], propose de calculer 24 métriques associées aux pics P1, P2 et P3. Pour ce faire, la pulsation caractéristique d’une période de référence est déterminée par clustering. Les pics P1, P2 et P3 sont ensuite identifiés sur cette pulsation par un algorithme d’apprentissage supervisé. Différentes alternatives au modèle gaussien initial ont été successivement proposées dans la littérature par les auteurs de MOCAIP [44, 87, 79]. Quel que soit l’algorithme de détection choisi, celui-ci choisit les pics P1, P2 et P3 parmi un ensemble de candidats correspondant à des extrema de la fonction courbure, définie pour un vecteur $v \in \mathcal{C}^2(\mathbb{R})$ par l’appli-

cation $v \rightarrow \frac{v''}{(1+v''/2)^{(3/2)}}$. Si l'algorithme MOCAIP n'a jamais été utilisé dans un contexte clinique en temps réel, sa conception prend en compte les différentes perturbations auxquelles le signal de PIC peut être sujet. En effet, l'étape de clustering permet d'éliminer les pulsations statistiquement anormales, au risque d'une perte d'information importante en cas de forte variabilité de la forme des pulsations. Quoiqu'il en soit, l'algorithme MOCAIP comme ses dérivés reposent sur un signal auxiliaire (pression artérielle et/ou électrocardiogramme) pour l'identification des pics et/ou des pulsations, pouvant compliquer son utilisation en temps réel dans les hôpitaux. Cette difficulté s'ajoute au coût calculatoire de l'étape de clustering dans un contexte de monitoring par un dispositif embarqué.

Une solution pour s'affranchir de la détection exacte des positions de P1, P2 et P3 consiste à attribuer un score à l'allure générale des pulsations par apprentissage supervisé. Cette possibilité implique de définir rigoureusement des critères de classification, répétable et reproductible par des experts lors du processus d'annotation des exemples d'entraînement. La publication des premiers travaux liés au *Pulse Shape Index* (PSI) en 2021 [65] a permis d'affiner une première ébauche proposée en 2016 [72]. Le PSI correspond à la moyenne d'un score de classification calculé indépendamment sur chacune des pulsations cardiaques d'une fenêtre cinq minutes mise à jour toute les dix secondes. La classification retenue, appelée par la suite classification de Wrocław, consiste en quatre classes de pulsations allant de "T1 - normal" à "T4 - pathologique", auxquelles s'ajoute une classe "A+E - Artefact / Erreur" (voir figure 2.3). La robustesse de la classification de Wrocław a été validée par l'annotation indépendante de 3 médecins sur un échantillon de 20 000 exemples. La réalisation d'un *benchmark* parmi plus d'une dizaine d'algorithmes d'apprentissages supervisés, allant des forêts aléatoires à différentes architectures de réseaux récurrents, a permis de sélectionner une architecture de réseaux de neurones à résidus (*Residual Neural Network*, RNN) comme référence pour le calcul du PSI. La précision revendiquée au moment de la publication est de 86.00%. Un PSI plus élevé a été associé avec la présence lésions cérébrales visibles au scanner [55] ainsi qu'avec une mortalité plus élevée [100].

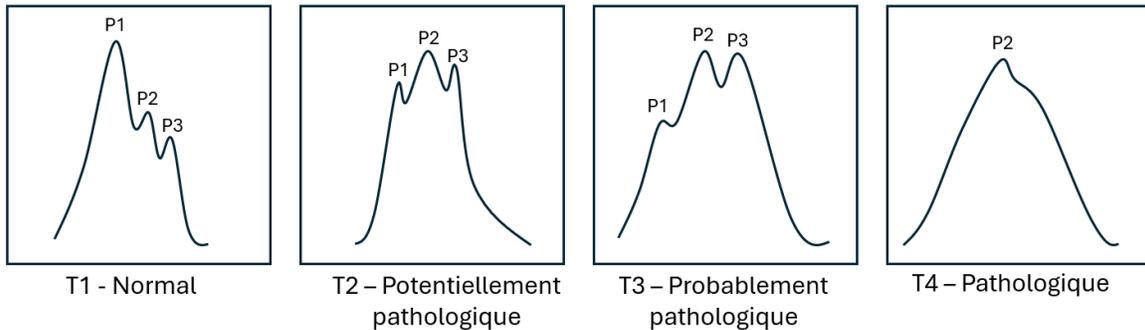


FIGURE 2.3 – Classification de Wrocław, utilisée pour le calcul du *Pulse Shape Index*. Traduit et adapté de [65].

2.3 Autorégulation cérébrale

L'autorégulation cérébrale désigne la capacité du cerveau à réguler son débit sanguin par des mécanismes de vasoconstriction.

2.3.1 Caractérisation dans le domaine temporel

2.3.2 Caractérisation dans le domaine fréquentiel

Chapitre 3

Détection automatique des pics P1 et P2 sur le signal de pression intracrânienne

Si un consensus scientifique existe autour du lien entre la forme des pulsations cardiaques du signal de PIC et la compliance cérébrale (), il n'existe que peu d'études quantitatives sur la pertinence clinique du ratio P2/P1 dans le traitement des différentes pathologies pour lesquelles le monitoring de la PIC est recommandé. La relative pauvreté de la littérature scientifique à ce sujet s'explique principalement par la difficulté à identifier automatiquement les pics P1 et P2 sur un signal de PIC. Des obstacles techniques apparaissent à différents niveaux :

1. Une forte variabilité morphologique du signal de PIC est observée entre les différents patients.
2. Les pics P1 et P2 ne sont pas toujours observables, en particulier dans les valeurs de PIC extrêmes (proche de 0 mmHg ou supérieur à 25-30 mmHg).
3. Les signaux de PIC peuvent être pollués par différents types d'artefacts (toux, manipulations des patients, bruits électroniques ...)
4. Les ambiguïtés d'identification manuelle des pics P1 et P2 sont difficiles à lever, bien que des signaux secondaires (pression artérielle, Doppler transcrânien) peuvent être utiles à cette fin.

La solution technique proposée ici est le pipeline d'analyse ICP-SWAN (Selective Waveform Analysis), permettant un monitoring du ratio P2/P1 en temps réel dans un dispositif embarqué au lit du patient. Différents tests statistiques sont réalisés de façon à ne pas afficher de valeur en présence d'artefacts ou de détections identifiées comme incertaines. Plus formellement, l'analyse des pulsations est effectuée successivement par deux réseaux de neurones récurrents. Le premier modèle identifie les pulsations valides sur lesquelles le second modèle peut identifier les pics P1 et P2. Après la phase d'entraînement, des seuils d'incertitude sur les sorties des réseaux de neurones sont calculés en appliquant la théorie du *Learn-then-Test*. Le développement présenté ci-dessous s'appuie largement sur la classification de Wrocław pour quantifier les performances d'ICP-SWAN dans différentes situations types.

3.1 Matériel et méthodes

3.1.1 Collecte des données

Les signaux de PIC ont été acquis dans deux cohortes distinctes de patients admis dans une unité de soins intensifs neurologiques (NICU) entre janvier 2021 et mars 2024. Une cohorte (49 patients) a été dédiée au processus de formation et l'autre (59 patients) au processus de test. Les signaux de PIC ont été acquis à l'aide d'un capteur intraparenchymateux (Pressio, Sophysa, Orsay, France) à une fréquence d'échantillonnage de 100 Hz. Dans le cas des données de test, un signal de pression artérielle synchronisé à 100 Hz a également été acquis à l'aide d'un cathéter artériel invasif. Les critères d'inclusion étaient les suivants : âge compris entre 18 et 80 ans et sédation sous ventilation mécanique. Les patients présentant

une défaillance hémodynamique majeure ou une craniectomie décompressive étaient exclus d’office. Un second jeu de test, disponible publiquement en ligne, a également été utilisé dans le processus de test. Celui-ci contient 11 172 pulsations de PIC valides extraites de 64 enregistrements différents acquis au moyen d’un capteur intraparenchymateux avec une résolution minimale de 240 Hz. Le partitionnement final des données est illustré par la figure 3.1

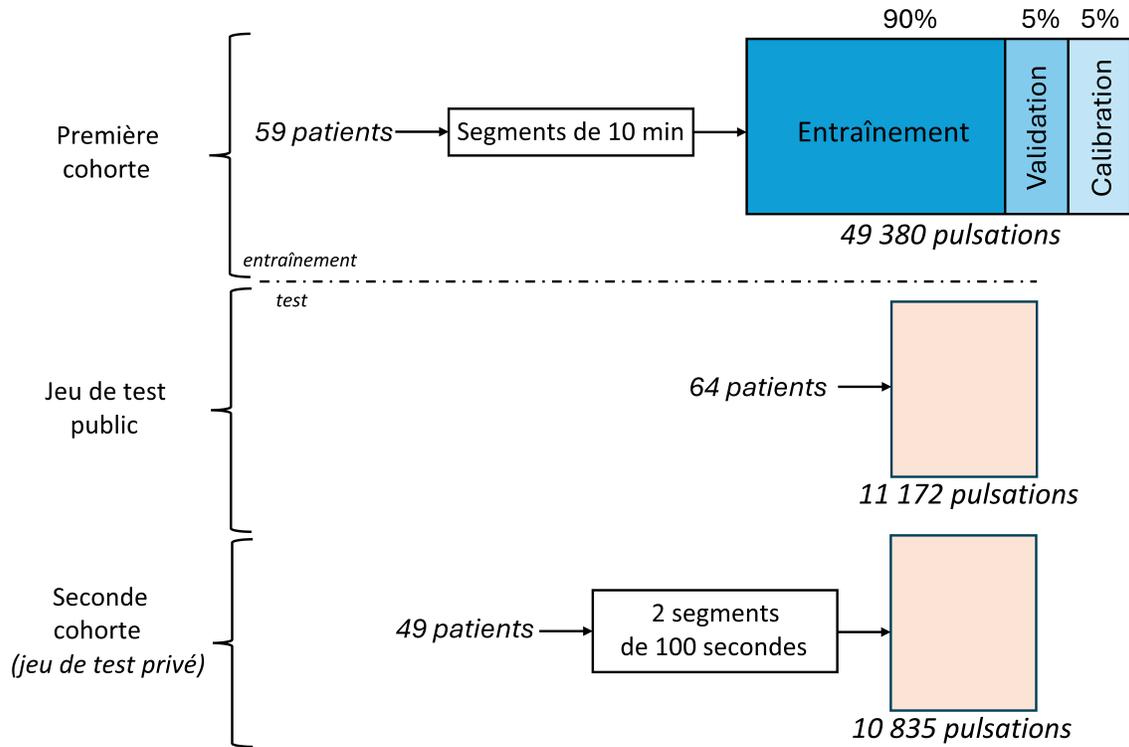


FIGURE 3.1 – Partitionnement des données utilisées.

L’utilisation de deux ensembles de tests différents est un moyen de mettre en évidence les variations de performances potentiellement induites par le contexte d’évaluation. En particulier, le jeu de test privé a été conçu pour couvrir la plupart des difficultés pouvant survenir dans un contexte de monitoring en temps réel en incluant des segments bruités ou artéfactés (voir table 3.1). Concernant la composition de la cohorte de test, la population des patients atteints de HSA comprend 60% de femmes pour un âge moyen de 56.4 ans. En comparaison, la population de patients atteints de TC compte 12% de femmes pour un âge moyen de 44.6 ans, avec un pic observé entre 30 et 40 ans. Dans les deux cas, ces proportions sont globalement représentatives de l’épidémiologie observée dans les pays d’Europe occidentale (), malgré une légère sous-représentation des femmes dans la population des TC.

3.1.2 Processus d’annotation

Les chercheurs en charge du processus d’annotation ont utilisé un outil d’annotation développé à cet effet, avec un accès à l’ensemble des enregistrements de PIC. Dans le cas de l’ensemble de données de test, un signal de PA auxiliaire synchronisé était également disponible comme une aide à l’interprétation. Le jeu d’entraînement était constitué de pulsations extraites de segments contigus de 10 minutes manuellement sélectionnés sur chacun des 59 enregistrements. Pour constituer le jeu de test, deux segments contigus de 100 secondes et distants d’au moins 24 heures ont été manuellement sélectionnés sur chacun des 49 enregistrements inclus. Ce processus d’extraction a été appliqué pour couvrir une large gamme de formes d’ondes sur la base de trois critères : (i) les valeurs moyennes de la PIC, (ii) le rapport P2/P1, et (iii) la morphologie globale de la forme d’onde évaluée par la classification de Wrocław (voir table 3.1). Pour chacune des pulsations des segments, les P1 et P2 ont été annotés manuellement lorsqu’ils étaient identifiables. Dans le cas contraire, la pulsation était classée comme non-interprétable ou comme artéfact. L’ensemble de données d’entraînement a été entièrement annoté

Démographie	Jeu d'entraînement	Jeu de test privé	Jeu de test public
n	59	49	64
Age	53, std = 17	49, std = 12	-
Sexe	19 (F) / 40 (M)	21 (F) / 28 (M)	-
TC	42	28	-
HSA	11	15	-
Autre	6	6	-
Caractéristiques des segments			
PIC moyenne (mmHg)	11.90, std = 9.7	8.88, std = 8.11	3.46, std = 7.28
Ratio P2/P1 moyen o	1.22, std = 0.59	1.44, std = 0.58	1.25, std = 0.34
Composition des jeux de données			
Pulsations valides	49,380 (86.4%)	10,835 (82.7%)	11,172 (100%)
Pulsations non-interprétables	3,988 (6.9%)	838 (6.4%)	-
Artefacts	3,889 (6.7%)	1,413 (10.8%)	-
Classification de Wroclaw			
T1	15,655 (27.7%)	2,151 (16.4%)	1,486 (13.3%)
T2	17,041 (30.2%)	3,232 (24.7%)	5,994 (53.7%)
T3	9,554 (16.9%)	4,392 (33.6%)	2,811 (25.2%)
T4	5,507 (9.74%)	1,692 (12.9%)	514 (4.6%)
A+E	8,758 (15.5%)	1,619 (12.4%)	367 (3.3%)
Total	57,257	13,086	11,172

TABLE 3.1 – Composition des jeux de données. n — nombre de patients, std — écart type, TC — Traumatisme crânien, HSA — hémorragie subarachnoïdienne, PIC — Pression intracrânienne

par le premier auteur (DL). En revanche, le processus d'annotation pour l'ensemble de données de test a été conçu comme suit : (i) 94 segments du PCI ont été répartis de manière égale entre trois annotateurs (VG, GP ou AK), chaque segment étant attribué à un seul auteur. (ii) Les 4 échantillons restants (représentant 514 impulsions) ont été labellisés par chacun des trois annotateurs afin de valider l'accord entre les annotateurs. Indépendamment de cette procédure, les segments provenant de 10 enregistrements ont été signalés comme particulièrement bruités et difficiles à interpréter durant le processus d'annotations. Ces enregistrements ont alors été re-labellisés par chacun des annotateurs pour adopter le jugement majoritaire.

3.1.3 Prétraitements

En amont des analyses décrites ci-dessous, un filtre Butterworth passe-bas de quatrième ordre avec une cut-off fixé à 20 Hz est appliqué à l'ensemble des enregistrements pour retirer des oscillations de nature électrique. Les pulsations sont isolées au moyen de l'algorithme de Scholkmann modifié (). Chaque pulsation ainsi extraites subit les traitements suivants :

1. Une interpolation polynomiale cubique est appliquée de façon à fixer la longueur de la pulsation à 180 points et supprimer les variations liées à la fréquence cardiaque.
2. La ligne droite passant par le premier minimum local et le dernier minimum local de la pulsation est soustraite pour supprimer une potentielle rotation due à l'onde respiratoire.
3. Les valeurs de PIC sont ramenées linéairement dans l'intervalle $[0, 1]$ de façon à éliminer mes différences d'amplitude.

Le jeu d'entraînement a ensuite été divisé en trois sous-ensembles : (i) le premier (90%) dédié à l'entraînement des modèles en tant que tel, (ii) le deuxième (5%) utilisé comme validation, (iii) et le troisième utilisé pour l'étape de calibration, c'est-à-dire la définition des seuils de décision. Cette séparation a été effectuée de façon à ce que les pulsations d'un même patient soient exclusivement utilisées soit pour l'entraînement, soit pour la validation/calibration.

3.1.4 Génération de données synthétiques

Des exemples synthétiques ont été générés pour augmenter la variabilité du sous-ensemble dédié à l'entraînement, et en particulier pour compenser la sur-représentation des pulsations valides. La

procédure retenue consiste à ajouter un bruit gaussien multivarié à la première composante principale de pulsations moyennées localement. Plus formellement, la procédure est la suivante :

- Une analyse en composantes principales (ACP) est calculée sur l’ensemble des pulsations originales.
- Pour chaque exemple x_i , une matrice de variance-covariance Σ de dimensions $p \times p$ est calculée à partir des p premières composantes principales des n plus proches voisins, identifiés sur le critère de la distance euclidienne.
- La pulsation barycentre de ces $n + 1$ pulsations est calculée. Un bruit aléatoire multivarié est additionné à cette pulsation synthétique. Celui-ci est échantillonné à partir d’une distribution normale multivariée d’espérance 0 et de variance-covariance $k\Sigma$, où k est un scalaire multiplicatif choisi par l’utilisateur.
- La pulsation synthétique est re-projetée dans l’espace initial. Les prétraitements décrits dans la section 3.1.3 lui sont appliqués.
- La pulsation synthétique \tilde{x}_i est associée à la même classe que la pulsation x_i . Si des positions de P1 et P2 avaient été repérées manuellement sur x_i , des positions pour P1 et P2 sont également attribuées à \tilde{x}_i . Celles-ci sont alors calculées comme les maxima locaux de courbure minimisant les distance respectives aux P1 et P2 originaux.

En pratique, un nouvel ensemble de données a d’abord été généré. Les paramètres (n, p, k) ont été fixés à $(5, 10, 10)$. Une augmentation plus ciblée a ensuite été effectuée afin d’accroître la présence d’artefacts dans l’ensemble d’apprentissage. Pour cette seconde procédure, les paramètres (n, p, k) ont été fixés à $(5, 10, 50)$. Au total, l’ensemble de données d’entraînement augmenté comprend 178 930 pulsations, dont 119 306 pulsations valides, 8 000 pulsations non-interprétables et 51 624 artefacts. Cette procédure d’augmentation n’a été effectuée que sur l’ensemble destiné à l’apprentissage en tant que tel, sans affecter les jeux de validation, calibration ou de test.

3.1.5 Procédure d’analyse des pulsations

Comme décrit précédemment, les pulsations cardiaques sont analysées successivement par deux modèles d’apprentissage automatique, en l’occurrence des réseaux de neurones récurrents. Le premier classe les pulsations de façon à éliminer les artefacts et les pulsations sans ratio P2/P1 calculable. Le second détecte les pics P1 et P2 en renvoyant un premier intervalle de prédiction pour P1 et un second pour P2. Les modèles ont été implémentés en Python 3.11.3 au moyen de la version 2.0 de la bibliothèque PyTorch. Les expériences ont été menées sur une machine virtuelle WSL Ubuntu 20.04.5 installée sur un ordinateur portable Windows 10 équipé de 16 Go de RAM et d’un processeur 12th Gen Intel(R) Core(TM) i7-128.

Sélection des pulsations

En premier lieu, les pulsations prétraitées sont classées en trois catégories : (i) les pulsations valides, (ii) les pulsations non-interprétables, et (iii) les artefacts (voir la figure 3.2). Bien que seules les impulsions valides soient envoyées à l’étape de détection, trois classes ont été définies de façon à faciliter le processus d’annotation manuelle et améliorer la convergence du réseau neuronal. L’entraînement a été réalisé sur 100 époques au moyen de l’algorithme d’optimisation ADAM, une fonction de perte de type entropie croisée et une taille de batch de 512.

Détection des pics

La procédure de détection, inspirée de l’algorithme MOCAIP original (), consiste à désigner les P1 et P2 parmi un ensemble de positions candidates. Pour ce faire, une régression par quantiles est effectuée par le second modèle neuronal sur les pulsations classées comme valides. Celui-ci renvoie deux intervalles de prédiction autour des positions des pics P1 et P2, respectivement notées x_{P1} et x_{P2} . Plus formellement, pour une pulsations x , le modèle neuronal renvoie un vecteur à quatre composantes, noté $(l_{P1}(x), u_{P1}(x), l_{P2}(x))$. L’intervalle de prédiction pour x_{P1} est donné par $[l_{P1}(x), u_{P1}(x)]$, tandis que l’intervalle de prédiction pour x_{P2} est donné par $[l_{P2}(x), u_{P2}(x)]$. En parallèle de cette régression, l’ensemble des positions candidates $\Gamma(x) = (\gamma_i)_{i=1}^g$ est calculé. Celui-ci correspond aux g maxima locaux positifs du vecteur $\kappa(-1000 * x)$, où $kappa(s) = s'' / (s(1 + s'^2)^{3/2})$ avec s'' et s' désignant respectivement les première et seconde dérivées discrètes d’une pulsation s . La fonction κ est généralement appelée

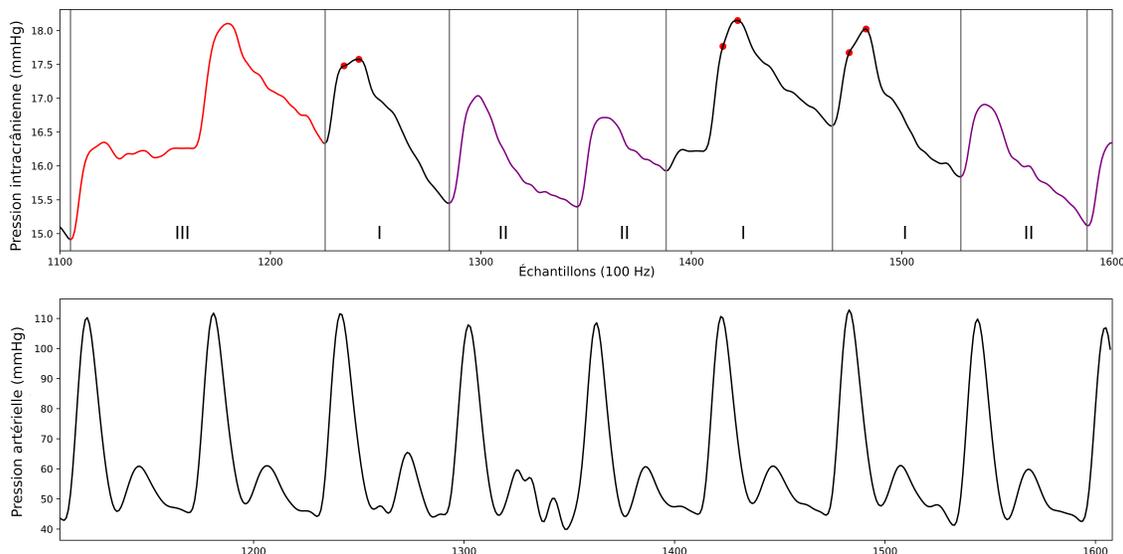


FIGURE 3.2 – Exemples des trois classes de pulsations utilisées par le pipeline. I — "pulsation valide". II — "pulsation non-interprétable". III — "artefact"

la *courbure* d'un signal. Avec d'un côté les intervalles de prédictions pour P1 et P2, et d'un autre l'ensemble des positions candidates, les positions x_{P1} et x_{P2} sont alors estimées de la façon suivante :

$$\hat{x}_{P1} = \arg \min_{i \in [1, g]} [(\gamma_i - \ell_{p1}(x))^2 + (\gamma_i - u_{p1}(x))^2]$$

et

$$\hat{x}_{P2} = \arg \min_{j \in [P1, g]} [(\gamma_j - \ell_{p2}(x))^2 + (\gamma_j - u_{p2}(x))^2].$$

Les \hat{x}_{P1} et \hat{x}_{P2} finaux ne sont pas nécessairement inclus dans leurs intervalles de prédictions respectifs, comme montré dans l'exemple de la figure (4). L'introduction de ces intervalles de prédictions a pour unique objectif d'utiliser la largeur de cet intervalle comme une indication de l'incertitude du modèle neuronal. L'entraînement a été réalisé sur 300 époques au moyen de l'algorithme d'optimisation ADAM et une taille de batch de 512. La fonction de perte utilisée combine deux fonctions L1 asymétriques (encore appelées *pinball-losses*) conçues pour renvoyer une estimation des quantiles à 25% et 75% des positions x_{P1} et x_{P2} .

3.1.6 Contrôle conforme des risques

Procédure de contrôle des risques

Cette étape vise à garantir certaines propriétés statistiques du pipeline d'analyse complet. La procédure de contrôle des risques est conçue pour identifier les prédictions non-fiables de façon à ne pas les prendre en compte lors de l'affichage final. Trois critères sont utilisés pour quantifier l'incertitude des modèles neuronaux. En premier lieu, le classifieur renvoie la probabilité \hat{f} de ne pas pouvoir calculer de ratio P2/P1 (*i.e.*, du fait de pics manquants ou de la présence d'artefacts). Dans un second temps, le détecteur renvoie deux intervalles de prédiction $[l_{P1}(x), u_{P1}(x)]$ et $[l_{P2}(x), u_{P2}(x)]$ dont les largeurs sont respectivement notées \hat{w}_{P1} et \hat{w}_{P2} . Ainsi, des seuils sur \hat{f} , \hat{w}_{P1} et \hat{w}_{P2} peuvent être utilisés pour rejeter des prédictions identifiées comme trop incertaines et garantir certaines propriétés statistiques sur les sorties du pipeline. Plus formellement, soit $\lambda = [\lambda_0, \lambda_1, \lambda_2] \in [0, 1] \times [0, 180] \times [0, 180]$ un triplet de seuils. La fonction de décision finale est définie comme suit :

$$\mathcal{F}_\lambda(x) = \begin{cases} -1, & \text{if } \hat{f}(x) > \lambda_0 \text{ or } \hat{w}_1(x) > \lambda_1 \text{ or } \hat{w}_2(x) > \lambda_2 \\ \hat{P}_2(x)/\hat{P}_1(x), & \text{sinon.} \end{cases}$$

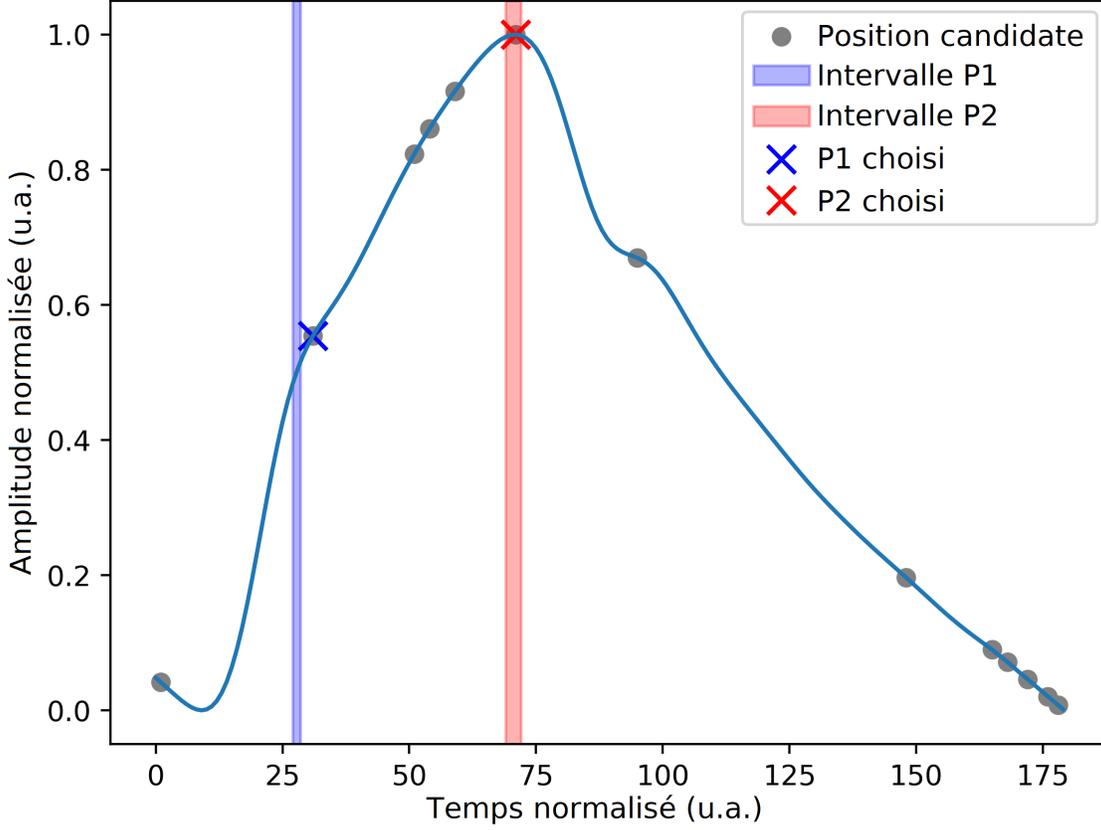


FIGURE 3.3 – Processus d’identification de P1 et P2. Les positions candidates correspondent aux maxima locaux positifs de la courbure de la pulsation. Les intervalles de prédiction de P1 et P2 sont calculés par un modèle neuronal. Comme dans cet exemple, les pics peuvent être choisis en-dehors des intervalles de prédiction. Les pics P1 et P2 annotés sont ici confondus avec les pics choisis par l’algorithme.

L’objectif est contrôler simultanément deux risques :

$$R_0(\lambda) = \mathbb{P}(\mathcal{F}_\lambda(X_i) = -1 \mid Y_i \neq -1)$$

et

$$R_1(\lambda) = \mathbb{P}\left(\left\|\frac{Y_i - \mathcal{F}_\lambda(X_i)}{Y_i}\right\| > \epsilon \mid \mathcal{F}_\lambda(X_i) \neq -1\right),$$

où $\|\cdot\|$ désigne la norme euclidienne. R_0 correspond à la probabilité qu’une pulsation valide soit rejetée à une étape du pipeline d’analyse. R_1 correspond à la probabilité que l’erreur relative sur un P2/P1 ratio dépasse un seuil de tolérance ϵ défini par l’utilisateur, fixé ici à 10%. Par construction de R_1 , les cas où un ratio P2/P1 est affiché pour une pulsation invalide sont également considérés comme un dépassement du seuil de tolérance. L’objectif est d’assurer que $\mathbb{P}(R_0 < \alpha_0) > 1 - \delta$ et que $\mathbb{P}(R_1 < \alpha_1) > 1 - \delta$. Pour ce faire, une recherche systématique est effectuée de façon à identifier un triplet λ qui permette le rejet des deux hypothèses nulles suivantes :

$$\mathcal{H}_\lambda^0 : R_0(\lambda) > \alpha_0 \text{ and } \mathcal{H}_\lambda^1 : R_1(\lambda) > \alpha_1.$$

Sous \mathcal{H}_λ^0 et \mathcal{H}_λ^1 , R_0 et R_1 peuvent être estimées au moyen d’un jeu de calibration de n pulsations, parmi lesquelles le sous-ensemble M des pulsations avec une ratio P2/P1 calculable (c’est-à-dire avec $Y \neq -1$) :

$$\widehat{R}_{0,\text{null}}(\lambda) = \frac{1}{|M|} \sum_{X \in M} \mathbb{1}(\mathcal{F}_\lambda(X) = -1)$$

et

$$\widehat{R}_{1,\text{null}}(\lambda) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left[\mathbb{1} \left(\left\| \frac{Y_i - \mathcal{F}_\lambda(X_i)}{Y_i} \right\| > \epsilon \right) - \alpha_1 \mathbb{1}(\mathcal{F}_\lambda(X_i) = -1) \right],$$

où $|M|$ désigne le cardinal de l'ensemble M et $\mathbb{1}(\cdot)$ la fonction indicatrice.

Ayant choisi un seuil de confiance δ , il est possible de calculer les p -values p_λ^0 et p_λ^1 , respectivement associées aux hypothèses \mathcal{H}_λ^0 and \mathcal{H}_λ^1 . Pour contrôler les risques R_0 et R_1 , un triplet λ doit satisfaire le critère $p_\lambda = \max(p_\lambda^0, p_\lambda^1) < \delta$. Les calculs des deux p -values sont effectués de deux manières différentes. En premier lieu, R_0 peut être modélisé comme la moyenne d'une séquences de variables de Bernoulli iid. Par conséquent, p_λ^0 peut être calculé sur le jeu de calibration tel que $p_\lambda^0 = B(\widehat{R}_{0,\text{null}}(\lambda))$, où B désigne la fonction de répartition d'une loi binomiale $\mathcal{B}(|M|, \alpha_0)$. Dans un second temps, p_λ^1 doit être calculée en utilisant une borne plus conservative issue de l'inégalité de Hoeffding-Bentkus [7] du fait de sa composante conditionnelle.

Recherche de seuils valides

En pratique, la recherche du triplet λ est limitée au produit cartésien $\Lambda = [0, 01, 0, 02, \dots, 0, 99] \times [0.1, 0.2, \dots, 3]^2$, soit environ 80 000 hypothèses à tester au niveau de confiance $1 - \delta$. Pour réduire le risque de rejeter une hypothèse nulle par erreur (c'est-à-dire d'accepter un triplet λ par erreur), la théorie du *Learn-then-Test* propose d'appliquer un algorithme de contrôle du taux d'erreur par famille (*family-wise error rate*, FWER) pour réaliser le test d'hypothèses multiples. La procédure retenue ici est un test en séquence fixe (*fixed-sequence testing*), qui consiste à tester successivement une série d'hypothèses nulles jusqu'à ce que l'une d'entre elles soit acceptée, c'est-à-dire jusqu'à obtenir une p -value supérieur à δ . L'ensemble Λ^* des seuils associés à une hypothèse nulle rejetée est considéré comme valide pour atteindre le contrôle de risque souhaité. La procédure de test en séquence fixe est généralement conçue de manière à ce que les hypothèses nulles les plus improbables (c'est-à-dire les triplets les plus prometteurs) apparaissent en premier dans la séquence de test. Dans le cas de seuils tridimensionnels, concevoir une telle séquence n'est pas trivial. Dans le cas présent, l'ordre des hypothèses à tester est choisi par une procédure de division des séquences (*splti-sequence testing*) (). Cette méthode consiste à diviser aléatoirement l'ensemble de données de calibration en deux parties $c1$ et $c2$, de façon à identifier sur $c1$ les triplets à tester en priorité sur $c2$.

3.1.7 Comparaison à une ligne de base

Différentes versions du pipeline d'analyse décrit ci-dessus sont implémentées à des fins de comparaison. Dans chacune d'entre elles, les réseaux neuronaux récurrents sont remplacés par différents algorithmes d'apprentissage supervisé. Comme pour le pipeline original, deux modèles sont entraînés pour séparer les tâches de classification et de régression par quantile. Les algorithmes choisis sont les suivants :

1. K plus proches voisins (*K-Nearest neighbors*, *KNN*) : soit p une pulsation à analyser. Pour la classification et la régression, la réponse des *KNN* est estimée en interpolant les étiquettes des k plus proches voisins de p dans l'ensemble d'apprentissage. Son extension à la régression par quantile peut être réalisée facilement sans étape d'apprentissage spécifique.
2. Extreme Gradient Boosting (*XGB*) : cet algorithme est une version régularisée de l'algorithme des *gradient-boosted trees* (). Au cours de l'étape d'apprentissage, une combinaison linéaire d'arbres de décision est construite itérativement pour minimiser une fonction de perte. Comme tout algorithme basé sur la descente de gradient, une régression par quantile peut être réalisée en utilisant une fonction de perte asymétrique pour l'apprentissage.
3. Forêts aléatoires (*Random Forests*, *RF*) : la fonction de décision repose sur la une combinaison d'un grand nombre d'arbres de décision se concentrant chacun des caractéristiques choisies aléatoirement durant l'étape d'apprentissage. Comme les forêts aléatoires ne reposent pas sur une descente de gradient, les modifications nécessaires à la régression par quantiles sont effectuées au moment de l'évaluation ().
4. Perceptron multi-couches (*Multi-layer Perceptron*, *MLP*) : il s'agit d'une architecture simple de modèle neuronal où plusieurs couches denses de neurones sont alignées linéairement. Un *drop-out* de 10% a également été appliqué juste avant la couche de sortie. Comme pour les

réseaux récurrents, la régression par quantiles est effectuée en utilisant une fonction de perte L1 asymétrique lors de l'étape d'apprentissage.

Pour chaque algorithme, les principaux paramètres sont choisis à l'issue d'une validation croisée à cinq pli, et décrits dans la table 3.1.7. Les paramètres non-mentionnés sont laissés par défaut.

Algorithme	Classification	Régression	Implémentation
KNN	voisins : 10, pondération par les distances : oui	voisins : 5, pondération par les distances : non	Scikit-learn, sklearn-quantiles
RF	arbres : 50	arbres : 50	Scikit-learn, sklearn-quantiles
XGB	profondeur max : 6, L2-régularisation : 1.0	profondeur max : 6, L2-régularisation : 0.0	XGBoost
MLP	neurones par couche : 16, couches cachées : 7	neurones par couches : 16, couches cachées : 3	PyTorch

TABLE 3.2 – Détails d'implémentation des algorithmes d'apprentissage supervisés utilisés dans les différentes versions du pipeline d'analyse

3.2 Résultats

3.2.1 Définition des seuils de rejet

Performances initiales sur le jeu de calibration

Différents indicateurs de performance sont d'abord calculés indépendamment sur les deux parties du pipeline (c'est-à-dire la partie de classification des impulsions et la partie de détection des sous-crêtes) en utilisant l'ensemble de validation. L'objectif est de choisir des niveaux de risque α_0 et α_1 appropriés pour l'étape de calibration. Les résultats obtenus avec le classifieur sur l'ensemble de validation ($n = 2\,862$ impulsions) sont présentés comme une tâche de classification binaire. L'objectif étant d'évaluer l'identification des pulsations présentant un rapport P2/P1 calculable, les classes 1 (impulsions non-interprétables) et 2 (artefacts) ont donc été fusionnées. La courbe caractéristique de performance (*receiver-operating characteristic*, ROC) est présentée dans la figure 3.4A. En ce qui concerne les performances du détecteur, la distribution des erreurs relatives sur le ratio P2/P1 est présentée dans la figure 3.4B.

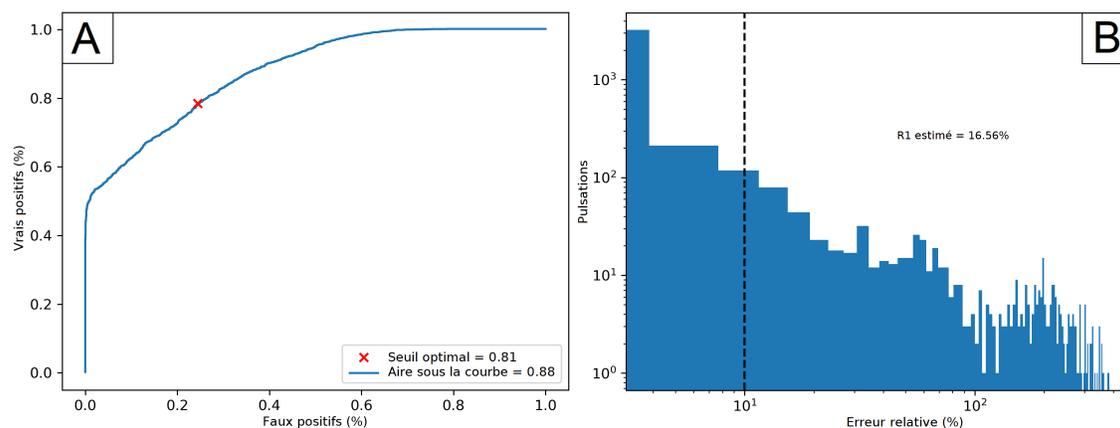


FIGURE 3.4 – Performances brutes des deux modèles neuronaux sur le jeu de validation. A : Courbe ROC du classifieur. Les métriques sont calculés sur une tâche de classification binaire où les exemples positifs correspondent aux pulsations associées à un ratio P2/P1. B : Distribution des erreurs relatives associées au P2/P1 calculés.

Un premier seuil naïf pour le classificateur peut être choisi en maximisant la différence entre le taux de vrais positifs et le taux de faux positifs sur l'ensemble de données de validation. En utilisant la courbe ROC présentée ci-dessus, ce seuil a été fixé à 0.81. Sans critères supplémentaires sur $w1$ et $w2$, le triplet correspondant est défini comme $\lambda_{init} = (0.81, 180, 180)$. $R_0(\lambda_{init})$ et $R_1(\lambda_{init})$ sont respectivement estimés à 1.3% et 16.6%.

Calcul des seuils

Pour une distribution de données quelconque, il n'est en général pas possible de contrôler un risque à n'importe quel niveau α . Par conséquent, la performance obtenue dans l'ensemble de données de validation est utilisée comme une aide pour choisir des niveaux réalistes de contrôle du risque. Les niveaux de tolérances sont donc choisis en arrondissant aux 5% les plus proches les \widehat{R}_0 et \widehat{R}_1 estimés sur le jeu de validation. Ainsi, les seuils de tolérance α_0 et α_1 sont respectivement fixés à 5% et 15%. Une seconde calibration est également effectuée en utilisant les seuils moins restrictifs de $\alpha_0 = 10\%$ et $\alpha_1 = 20\%$. Cette seconde calibration est un moyen de s'assurer qu'un contrôle des risques puisse être garanti pour chacun des modèles, mais également d'étudier l'impact du choix des seuils. Pour chaque calibration, le niveau de confiance $1-\delta$ est fixé à 0.95. L'ensemble de calibration est séparé aléatoirement en deux parties égales C_1 et C_2 . Une séquence de 200 hypothèses est construite à partir de C_1 de façon à effectuer un test en séquence fixe sur C_2 . Parmi les triplets permettant de rejeter les deux hypothèses nulles, le seuil λ utilisé par la suite correspond au triplet apparu le plus tardivement dans la séquence de test.

3.2.2 Comparaison des modèles

Différents indicateurs de performances sont calculés sur les deux ensembles de test. En plus des estimations des risques R_0 et R_1 , (i) l'erreur moyenne absolue sur le ratio P2/P1 ($MAE_{P2/P1}$), (ii) la proportions de pulsations pour lesquelles le délai absolu de détection sur P1 excède 10 ms ($\Delta P1_{>10ms}$) et (iii) la proportions de pulsations pour lesquelles le délai absolu de détection sur P2 excède 10 ms ($\Delta P2_{>10ms}$) sont également calculés. Pour mesurer l'impact des pulsations synthétiques générées lors de la phase d'entraînement, un pipeline d'analyse à base de réseaux récurrents, noté $LSTM^*$, est entraîné sans données augmentées.

Jeu de test public

Comme présenté dans la table 3.3, les \widehat{R}_0 et \widehat{R}_1 naïfs sont très en-dessous des niveaux de tolérance pour la plupart des modèles. La calibration détériore légèrement les performances des modèles neuronaux (*i.e.*, les pipelines MLP et LSTM) en augmentant la proportion \widehat{R}_0 sans réelle amélioration des autres indicateurs. En contrepartie, la calibration permet de stabiliser les frontières de décisions des modèles à bases d'arbres de décision en abaissant les \widehat{R}_0 associés sous la barre des 1%. Les seuils choisis naïvement pour les pipelines $LSTM^*$ et KNN sont clairement trop restrictifs avec des \widehat{R}_0 excédant 15%. Il est intéressant de relever que les deux pipelines à base de réseaux récurrents ont à la fois la meilleure précision sur la détection de P1 ($\Delta P1_{>10ms} < 5\%$) et la pire sur P2 ($\Delta P2_{>10ms} > 14\%$).

Une analyse plus fine peut être effectuée en groupant les métriques selon la classification de Wrocław. Cette démarche permet d'identifier les pulsations posant le plus de difficultés d'analyses. Les erreurs détaillées sont présentées dans la table 3.4 pour comparer les performances du pipeline LSTM avant et après la calibration à $\alpha_0 = 5\%$ et $\alpha_1 = 15\%$. Cette étape impacte particulièrement la frontière de décision dans le cas des pulsations de classe "T1" et "A+E", pour lesquels les faux rejets sont plus fréquents. En particulier, le \widehat{R}_0 estimé pour la classe "A+E" passe de 8.17% à 17.98%.

Jeu de test privé

Pour valider l'accord inter-annotateur, quatre segments de PIC représentant 514 pulsations ont été indépendamment labellisés par trois annotateurs (VG, GP, AK). La classification a été unanime dans 94.9% des cas. Pour 481 pulsations (91.9%) au moins deux annotateurs ont attribué un ratio P2/P1. la différence moyenne absolue entre les P2/P1 ratios était de 0.02 (écart type = 0.07). Pour ce jeu de test, il apparaît clairement, dans la plupart des cas, que le contrôle des risques n'a pas pu être obtenu pour les tolérances $\alpha_0 = 5\%$ et $\alpha_1 = 15\%$ (voir table 3.5).

	Calibration	\widehat{R}_0 (%)	\widehat{R}_1 (%)	$\Delta P1_{>10 \text{ ms}}$ (%)	$\Delta P2_{>10 \text{ ms}}$ (%)	$MAE_{P2/P1}$
KNN	C_{ROC}	39.20	1.86	5.77	6.92	0.015
	C_{5-15}	0.32	3.24	9.62	13.05	0.024
	C_{10-20}	1.92	2.98	9.36	12.59	0.023
RF	C_{ROC}	6.15	2.99	8.92	11.11	0.02
	C_{5-15}	0.72	3.62	9.76	12.40	0.023
	C_{10-20}	2.46	2.85	9.51	11.53	0.019
XGB	C_{ROC}	2.66	3.01	9.44	11.61	0.02
	C_{5-15}	0.21	3.44	9.88	12.27	0.022
	C_{10-20}	0.91	3.23	9.79	11.98	0.021
MLP	C_{ROC}	0.97	2.89	9.40	12.94	0.02
	C_{5-15}	8.41	2.93	8.85	12.04	0.020
	C_{10-20}	0.30	2.99	9.57	13.06	0.021
LSTM	C_{ROC}	0.36	1.89	3.70	14.94	0.016
	C_{5-15}	3.52	1.88	3.71	14.70	0.016
	C_{10-20}	7.38	1.88	3.71	14.43	0.016
LSTM*	C_{ROC}	17.44	4.86	4.14	18.90	0.043
	C_{5-15}	7.11	4.92	4.64	18.23	0.043
	C_{10-20}	9.83	5.06	4.72	18.58	0.044

TABLE 3.3 – Indicateurs de performances de modèles évalués sur le jeu de test public. $MAE_{P2/P1}$ — Erreur moyenne absolue sur le ratio P2/P1. \widehat{R}_0 — Proportion des pulsations avec un ratio P2/P1 calculable rejetées par erreur. \widehat{R}_1 — Proportion des valeurs de ratio P2/P1 associées à une pulsation invalide ou à une erreur relative supérieure à 10%. $\Delta P1_{>10 \text{ ms}}$ — Proportion des pulsations valides où l’erreur de détection excède 10 ms sur P1. $\Delta P2_{>10 \text{ ms}}$ — Proportion des pulsations valides où l’erreur de détection excède 10 ms sur P2. KNN — K-Nearest Neighbors, RF — Random Forests, XGB — eXtreme Gradient Boosting, MLP — MultiLayer Perceptron, LSTM — Long Short-Term Memory, LSTM* — pipeline d’analyse incluant des modèles de LSTM entraînés sans pulsations synthétiques. C_{ROC} — Calibration naïve, basée sur la courbe ROC. C_{5-15} — Calibration effectuée avec les seuils de tolérance $\alpha_0 = 5\%$ et $\alpha_1 = 15\%$. C_{10-20} — Calibration effectuée avec les seuils de tolérance $\alpha_0 = 10\%$ and $\alpha_1 = 20\%$.

Classe	Naive thresholds (C_{ROC})					Calibrated thresholds (C_{5-15})				
	\widehat{R}_0 (%)	\widehat{R}_1 (%)	$\Delta P1_{>10 \text{ ms}}$	$\Delta P2_{>10 \text{ ms}}$	$MAE_{P2/P1}$	\widehat{R}_0 (%)	\widehat{R}_1 (%)	$\Delta P1_{>10 \text{ ms}}$	$\Delta P2_{>10 \text{ ms}}$	$MAE_{P2/P1}$
T1	0.34	2.36	0.41	14.11	0.010	9.96	2.24	0.37	15.17	0.010
T2	0.03	0.60	3.46	13.84	0.008	2.65	0.58	3.43	13.33	0.008
T3	0.11	0.71	1.99	10.76	0.014	0.71	0.72	2.01	10.46	0.013
T4	0.0	18.09	21.98	34.05	0.013	0.00	18.09	21.98	34.05	0.134
A+E	8.17	7.72	8.90	43.92	0.029	17.98	8.64	8.31	45.18	0.029
all	0.36	1.89	3.70	14.94	0.016	3.52	1.88	3.71	14.70	0.016

TABLE 3.4 – Indicateurs de performances du pipeline LSTM évalué sur le jeu de test public avant et après calibration. $MAE_{P2/P1}$ — Erreur moyenne absolue sur le ratio P2/P1. \widehat{R}_0 — Proportion des pulsations avec un ratio P2/P1 calculable rejetées par erreur. \widehat{R}_1 — Proportion des valeurs de ratio P2/P1 associées à une pulsation invalide ou à une erreur relative supérieure à 10%. $\Delta P1_{>10 \text{ ms}}$ — Proportion des pulsations valides où l’erreur de détection excède 10 ms sur P1. $\Delta P2_{>10 \text{ ms}}$ — Proportion des pulsations valides où l’erreur de détection excède 10 ms sur P2. C_{ROC} — Calibration naïve, basée sur la courbe ROC. C_{5-15} — Calibration effectuée pour les seuils de tolérance $\alpha_0 = 5\%$ et $\alpha_1 = 15\%$.

À l’exception du LSTM, tous les pipelines ont dépassé les seuils choisis pour R_0 et R_1 . Cependant, la procédure de calibration a permis d’homogénéiser les performances des différents pipelines, en particulier dans les cas des pipelines KNN et RF pour lesquels les seuils naïfs basés sur la courbe ROC sont associés à un taux de faux négatifs élevé (respectivement, 55.31% et 19.37%). Comme pour le jeu de test public, les différentes métriques groupées par classes de pulsations sont présentées dans la table 3.6. Dans le cas de cette cohorte, l’étape de calibration a également un coût sur le taux de rejets

	Calibration	\widehat{R}_0 (%)	\widehat{R}_1 (%)	$\Delta P1_{>10 \text{ ms}}$ (%)	$\Delta P2_{>10 \text{ ms}}$ (%)	$MAE_{P2/P1}$
KNN	C_{ROC}	55.31	9.18	17.43	21.38	0.042
	C_{5-15}	0.93	19.89	20.44	26.91	0.087
	C_{10-20}	3.90	18.59	20.22	26.28	0.085
RF	C_{ROC}	19.37	14.08	19.72	27.960	0.061
	C_{5-15}	1.62	20.51	21.01	30.24	0.085
	C_{10-20}	4.44	18.83	20.33	29.04	0.079
XGB	C_{ROC}	5.57	19.21	21.81	30.64	0.094
	C_{5-15}	0.38	22.33	22.50	31.52	0.101
	C_{10-20}	1.93	21.26	22.20	31.06	0.100
MLP	C_{ROC}	6.28	17.02	20.48	25.61	0.076
	C_{5-15}	10.73	15.38	20.12	24.49	0.067
	C_{10-20}	0.90	20.43	21.09	26.97	0.088
LSTM	C_{ROC}	1.68	14.51	7.32	14.39	0.063
	C_{5-15}	4.94	13.52	6.74	13.87	0.061
	C_{10-20}	10.68	12.85	6.60	12.900	0.060
LSTM*	C_{ROC}	7.94	17.23	9.49	15.09	0.081
	C_{5-15}	4.67	17.96	9.77	15.53	0.09
	C_{10-20}	5.37	17.73	9.59	15.35	0.088

TABLE 3.5 – Indicateurs de performances de modèles évalués sur le jeu de test privé. $MAE_{P2/P1}$ — Erreur moyenne absolue sur le ratio P2/P1. \widehat{R}_0 — Proportion des pulsations avec un ratio P2/P1 calculable rejetées par erreur. \widehat{R}_1 — Proportion des valeurs de ratio P2/P1 associées à une pulsation invalide ou à une erreur relative supérieure à 10%. $\Delta P1_{>10 \text{ ms}}$ — Proportion des pulsations valides où l’erreur de détection excède 10 ms sur P1. $\Delta P2_{>10 \text{ ms}}$ — Proportion des pulsations valides où l’erreur de détection excède 10 ms sur P2. KNN — K-Nearest Neighbors, RF — Random Forests, XGB — eXtreme Gradient Boosting, MLP — MultiLayer Perceptron, LSTM — Long Short-Term Memory, LSTM* — pipeline d’analyse incluant des modèles de LSTM entraînés sans pulsations synthétiques. C_{ROC} — Calibration naïve, basée sur la courbe ROC. C_{5-15} — Calibration effectuée avec les seuils de tolérance $\alpha_0 = 5\%$ et $\alpha_1 = 15\%$. C_{10-20} — Calibration effectuée avec les seuils de tolérance $\alpha_0 = 10\%$ and $\alpha_1 = 20\%$.

erronés (le R_0 passe de 1.68% à 4.94%) mais améliore cette fois les autres métriques. Comme dans le jeu de test public, la classe "A+E" est la plus impactée avec un R_0 passant de 23.11% à 34.75%. Pour les autres formes de pulsations, la calibration a un effet homogène, augmentant la précision de la détection des pics au prix d’un R_0 légèrement plus élevé.

Shape	Naïve thresholds (C_{ROC})					Calibrated thresholds (C_{5-15})				
	\widehat{R}_0 (%)	\widehat{R}_1 (%)	$\Delta P1_{>10 \text{ ms}}$	$\Delta P2_{>10 \text{ ms}}$	$MAE_{P2/P1}$	\widehat{R}_0 (%)	\widehat{R}_1 (%)	$\Delta P1_{>10 \text{ ms}}$	$\Delta P2_{>10 \text{ ms}}$	$MAE_{P2/P1}$
T1	0.54	18.48	2.42	28.17	0.037	4.76	18.16	2.08	28.02	0.034
T2	0.71	9.42	7.29	13.93	0.031	4.51	8.74	6.54	13.22	0.028
T3	0.43	3.98	4.04	5.77	0.028	2.25	3.16	3.60	5.61	0.026
T4	0.54	35.20	20.16	18.44	0.25	2.49	34.96	20.16	18.17	0.253
A+E	23.11	43.04	23.32	30.77	0.18	34.75	40.64	20.96	28.89	0.167
all	1.68	14.51	7.32	14.39	0.063	4.94	13.52	6.74	13.87	0.061

TABLE 3.6 – Indicateurs de performances du pipeline LSTM évalué sur le jeu de privé public avant et après calibration. $MAE_{P2/P1}$ — Erreur moyenne absolue sur le ratio P2/P1. \widehat{R}_0 — Proportion des pulsations avec un ratio P2/P1 calculable rejetées par erreur. \widehat{R}_1 — Proportion des valeurs de ratio P2/P1 associées à une pulsation invalide ou à une erreur relative supérieure à 10%. $\Delta P1_{>10 \text{ ms}}$ — Proportion des pulsations valides où l’erreur de détection excède 10 ms sur P1. $\Delta P2_{>10 \text{ ms}}$ — Proportion des pulsations valides où l’erreur de détection excède 10 ms sur P2. C_{ROC} — Calibration naïve, basée sur la courbe ROC. C_{5-15} — Calibration effectuée pour les seuils de tolérance $\alpha_0 = 5\%$ et $\alpha_1 = 15\%$.

3.2.3 Visualisation du processus de décision

La méthode des gradients intégrés (*integrated gradients*)() est utilisée pour visualiser les processus de décision des modèles neuronaux. Cette technique vise à identifier les composantes du vecteur d'entrée ayant le plus d'influence sur le vecteur de sortie. Pour ce faire, une droite d est calculée dans l'espace $[0, 1]^{180}$ entre une pulsation x et une ligne de base x' , ici le vecteur nul. Pour chaque dimension, les gradients de la fonction de décision F sont intégrés le long de la droite d tel que :

$$IG_i(x) = (x_i - x'_i) \times \int_{\alpha=0}^1 \frac{\partial F(x' + \alpha \times (x - x'))}{\partial x_i} d\alpha$$

où x_i représente la i -ème dimension de la pulsation x . Dans notre cas, l'intégration est effectuée indépendamment selon chacune des dimensions des sorties. La figure 3.5 présente les intégrations des gradients pour la probabilité $\hat{f}(x)$ que la pulsation x a un ratio P2/P1 calculable, et pour les bornes inférieures $\hat{l}p1(x)$ et $\hat{l}p2(x)$ des positions respectives de P1 et P2. Les intégrations des gradients sont calculées sur six pulsations différentes issues du jeu de test privé. Cinq d'entre elles minimisent la distance euclidienne par rapport à la pulsation médiane de leur classes respectives. La dernière minimise la distance euclidienne par rapport à la pulsation médiane de l'ensemble des données. Comme attendu, les résultats du modèle sont principalement influencés par la morphologie de la première moitié de la pulsation, où P1 et P2 apparaissent généralement. Toutefois, des oscillations prononcées dans le dernier quart de la pulsation peuvent faire basculer la prédiction du classificateur vers la classe des artefacts, comme observé dans le cas de l'échantillon A+E. Il est intéressant de noter que les zones situées à proximité des véritables P1 et P2 influencent les détections des deux pics, parfois avec des gradients opposés, comme dans les exemples "T1", "T2" et "T3". Cela suggère que le détecteur apprend une représentation commune de l'impulsion avec des zones d'intérêt identifiées par la suite ensuite comme P1 et P2 en fonction du contexte.

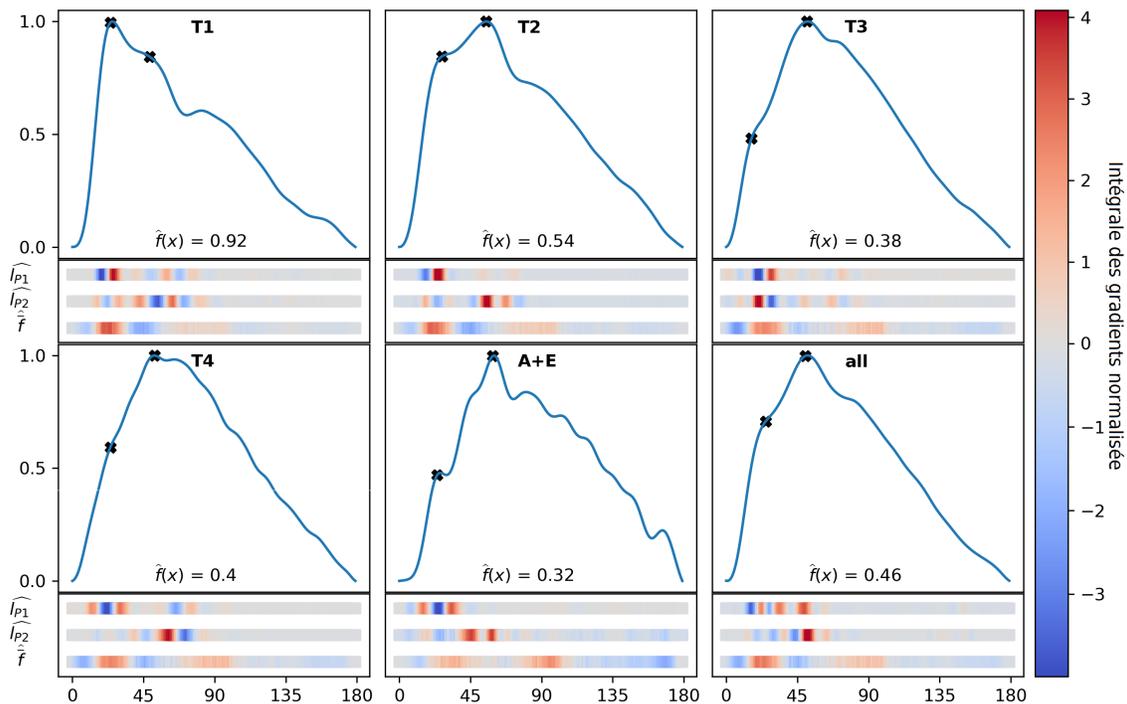


FIGURE 3.5 – Visualisation des gradients intégrés sur six pulsations issues du jeu de test. Chacune des pulsations minimise la distance euclidienne à la pulsation médiane de la classification de Wrocław indiquée. $\hat{l}p1$ — borne inférieure estimée de la position de P1. $\hat{l}p2$ — borne inférieure estimée de la position de P2. \hat{f} — Probabilité estimée que la pulsation est associée à un ratio P2/P1.

3.2.4 Monitoring continu du ratio P2/P1

Pour produire des exemples de monitoring continu de P2/P1 avec les modèles entraînés, ICP-SWAN a été exécuté rétrospectivement sur les deux premiers jours d'enregistrement de la PIC dans la cohorte de test. La cohorte d'entraînement a été laissée de côté pour deux raisons : (i) environ la moitié des enregistrements ne durent que quelques heures, (ii) la proportion de valeurs manquantes pourrait être sous-estimée sur les signaux utilisés pour entraîner les modèles. Parallèlement au ratio P2/P1, l'amplitude des pulsations cardiaques (AMP) et le PSI ont également été calculés. Par soucis d'homogénéité, les trois indices ont été lissés par une fenêtre glissante de 5 minutes actualisées tous les dix secondes. Pour chaque fenêtre, la valeur moyenne n'est calculée que si elle contient moins de 50% de valeurs manquantes. Un exemple de ce type de suivi rétrospectif est présenté dans la figure 3.6.

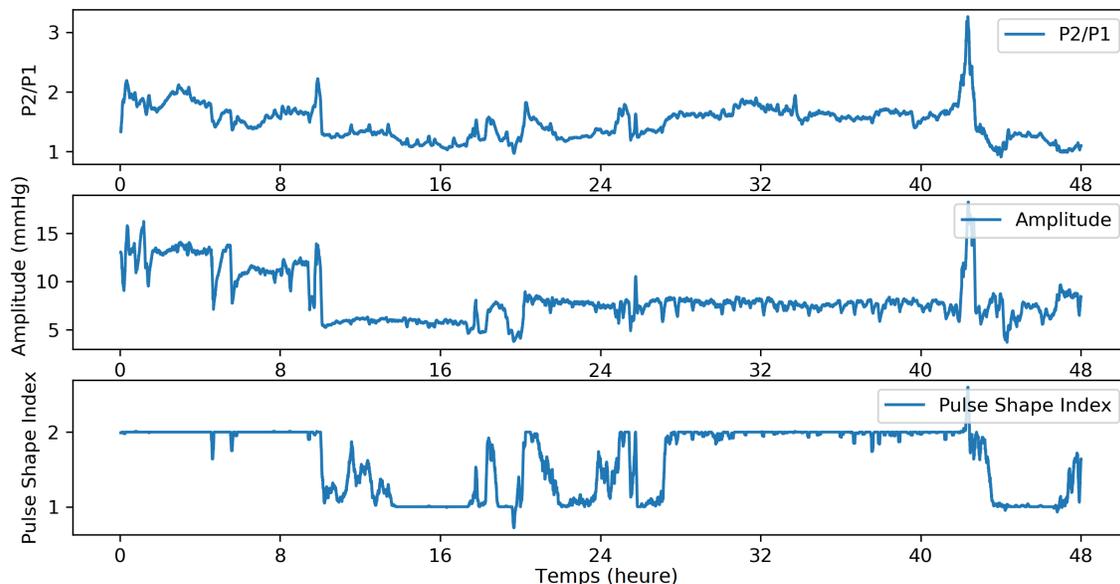


FIGURE 3.6 – Exemple d'un monitoring rétrospectif de deux jours pour différents indicateurs de compliance cérébrale.

En pratique, le monitoring du ratio P2/P1 peut être discontinu sur trop de pulsations sont rejetées. Comme présenté dans la figure 3.7A, la proportion de temps passé sans valeur de P2/P1 varie grandement en fonction des patients. Parmi les 49 monitorages étudiés, la proportion de ratios P2/P1 manquants excède 10% dans une dizaine de cas. Seulement un enregistrement particulièrement bruité contient plus de 50% de valeurs manquantes. De manière intéressante, comme présenté dans la figure 3.7B, l'AMP n'est que faiblement corrélée au PSI (0.15) et au ratio P2/P1 (0.22). Concernant la faisabilité d'un monitoring en temps réel au lit du patient, une version embarquée d'ICP-SWAN a été implémentée dans un microprocesseur i.MX6 de 600 MHz sans carte graphique. Le signal de PIC est analysé dans cette version par batches d'une minute. Le temps moyen d'analyse d'un batch est de 2.32 secondes. En comparaison, le temps d'analyse d'un batch d'une minute par un ordinateur de bureau équipé d'une carte graphique (voir les spécifications section), est de 0.028 secondes. Dans tous les cas, la complexité calculatoire du pipeline complet permet d'envisager un monitoring du ratio P2/P1 en temps réel.

3.3 Discussion

ICP-SWAN est un pipeline de détection automatisé des pics P1 et P2 ne nécessitant qu'un signal de PIC univarié en entrée. La méthode proposée repose sur une régression sélective permettant d'éliminer les prédictions identifiées comme incertaines de l'affichage final. L'objectif est d'éviter d'afficher des informations potentiellement erronées dans un environnement aussi saturé en information qu'une chambre de réanimation. En pratique, le pipeline est conçu pour isoler les pulsations individuelles du signal de PIC univarié et retourner un ratio P2/P1 quand la confiance dans la prédiction est estimée

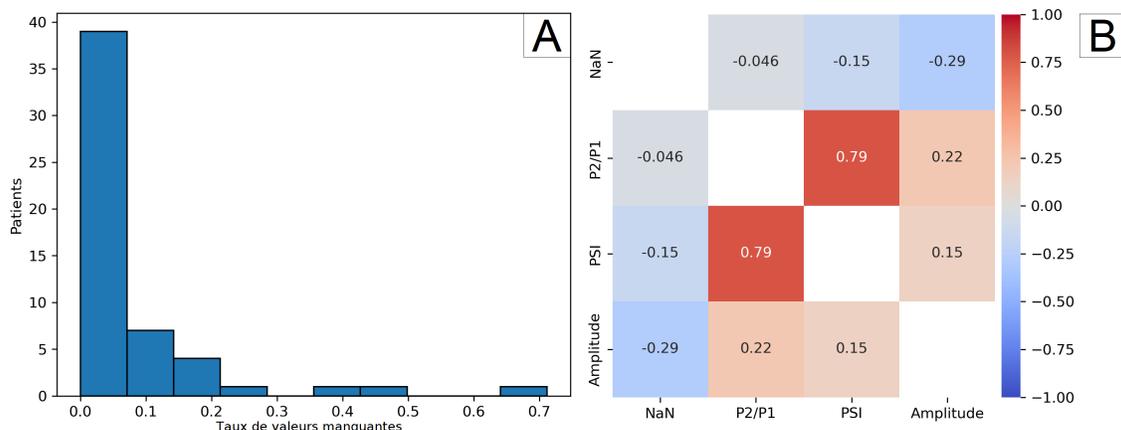


FIGURE 3.7 – A : Taux de valeurs manquantes au sein des 49 enregistrements de deux jours. B : Carte de corrélation entre les indicateurs de compliance cérébrale et le taux de valeurs manquantes (NaN).

comme étant suffisante. Pour ce faire, une procédure de calibration est effectuée sur un jeu de pulsations dédié de façon à contrôler simultanément deux risques R_0 et R_1 avec un niveau de confiance de 95%. R_0 correspond à la probabilité de rejeter une pulsation valide par erreur, tandis que R_1 correspond à la probabilité de renvoyer un ratio P2/P1 avec une erreur relative supérieure à 10%. Comme la procédure de calibration est indépendante du modèle utilisé (pourvu que celui-ci puisse effectuer une régression par quantile), différentes versions du pipeline ont été implémentées en remplaçant les modèles neuronaux récurrents par quatre autres algorithmes d'apprentissage supervisé.

Sur le jeu de test public, l'étape de calibration tend à homogénéiser les performances des différents pipelines, avec une erreur moyenne sur le ratio P2/P1 comprise entre 0.016 (LSTM) et 0.023 (KNN et RF). Dans le cas spécifique du pipeline basé sur un modèle neuronal récurrent, la procédure de calibration n'a que peu ou pas d'effet sur les performances de détection, mais a augmenté de 3.12% le pourcentage d'impulsions exclues par erreur. Ces résultats peuvent s'expliquer par les valeurs de base de R_0 et R_1 déjà bien inférieures aux seuils de tolérance définis. En revanche, ces résultats mettent clairement en valeur les bénéfices de l'ajout de pulsations synthétiques sur les performances du pipeline LSTM. En particulier, le R_0 mesuré passe de 7.11% à 3.52%, et le R_1 de 4.92% à 1.88%.

Le jeu de données privé apparaît comparativement plus difficile à analyser. Dans ce contexte, les R_0 et R_1 estimés pour le pipeline LSTM s'élèvent respectivement à 4.92% et 13.52%, ce qui apparaît comme le meilleur compromis entre les deux risques parmi les différents pipelines. Rétrospectivement, les seuils de tolérance utilisés pour la première calibration, à savoir $\alpha_0 = 5\%$ et $\alpha_1 = 15\%$, apparaissent comme trop restrictifs pour l'ensemble des autres pipelines. Cependant, la seconde calibration, utilisant les seuils moins restrictifs de $\alpha_0 = 5\%$ et $\alpha_1 = 15\%$, a permis de mener à bien la procédure de test en séquence fixe et d'obtenir un contrôle des risques robuste pour tous les algorithmes. Dans l'ensemble, les erreurs sont principalement concentrées sur les pulsations de type T1, T4 et A+E. Le type T1 correspond aux pulsations associées à une compliance cérébrale élevée, où le pic P2 est souvent très peu prononcé. En comparaison, le type T4 se trouve à l'opposé du spectre avec des formes d'ondes triangulaires où P1 peut être difficile à localiser précisément. Enfin, les pulsations de type A+E sont proches de la limite de rejet et sont donc souvent difficiles à interpréter, y compris pour les annotateurs manuels. Pour les deux jeux de tests utilisés, le processus de calibration a d'abord augmenté la proportion de faux négatifs dans la classe A+E, mais a amélioré de manière homogène la plupart des autres indicateurs de performances dans toutes les autres classes de pulsations. En ce sens, la classification a principalement permis d'identifier quelques prédictions aberrantes, aux prix d'une prudence accrue dans le cas des pulsations proches de la frontière de décision humaine.

De fait, le processus d'annotation s'est révélé être une difficulté majeure de cette étude. Si le repérage manuel des pics P1 et P2 s'avère plutôt aisé pour la plupart des enregistrements, il n'existe en revanche aucun moyen d'accéder à la biomécanique sous-jacente dans les cas difficiles à interpréter. Même si tous les annotateurs ont signalé leur difficulté à annoter certains signaux de PIC (10 sur 98 ont même été ré-annotés indépendamment par tous les annotateurs), le niveau de confiance humaine n'est pas évident à quantifier. Dans la pratique, ces cas difficiles ne sont pas répartis uniformément

entre les enregistrements de PIC. Étant donné que les changements dans la morphologie de la forme d'onde de la PIC sont généralement lents et progressifs (à l'échelle des heures), les formes d'onde non-interprétables ont tendance à se produire dans un sous-ensemble limité de patients, mais pendant des périodes de temps significatives, rendant alors indisponible le monitoring du ratio P2/P1.

La théorie du *Learn-then-Test* apparaît alors comme un outil adapté pour rendre compte de cette incertitude dans un contexte de monitoring au lit du patient. Plus précisément, l'objectif est de trouver un compromis optimal entre le risque d'un ratio P2/P1 rarement disponible et le risque d'afficher des résultats inexacts. Dans le contexte de soins intensifs, il n'est toutefois pas absurde de considérer le premier écueil comme plus acceptable. De plus, le ratio P2/P1 étant en pratique moyenné à l'échelle de la minute, des faux négatifs ponctuels n'ont que peu d'impact sur l'information transmise au praticien. Dans le futur, les trois indicateurs de certitude choisis pourraient toutefois être affinés, par exemple en prenant en compte les résultats de méthodes d'explicabilité telles que l'intégration de gradients. La définition du risque R_1 peut également être débattue. Dans le cas présent, le choix d'utiliser l'erreur relative, et donc d'accorder plus de tolérance aux valeurs de ratio élevées, est guidé par l'interprétation clinique du ratio P2/P1 : en particulier, un ratio nettement supérieur à 1 est de toute façon le reflet d'une compliance cérébrale dégradée. De manière générale, la procédure de calibration est surtout intéressante dans un contexte de monitoring en temps réel, où les prédictions aberrantes ne peuvent pas être corrigées manuellement.

Concernant la pertinence clinique du ratio P2/P1, l'étude des monitorages continus montrent que les indices purement morphologiques comme le ratio P2/P1 ou le PSI ne sont que faiblement corrélés à l'amplitude des pulsations en mmHg. Sur les quarante-neuf enregistrements de deux jours, la corrélation entre l'amplitude moyenne et le ratio moyen est seulement de 0.22, ce qui confirme que ces indices ne reflètent pas exactement les mêmes propriétés mécaniques du système cérébrospinal. En comparaison, le PSI moyen et le ratio moyen affichent une corrélation moyenne de 0.79. Cependant, comme décrit dans la figure 6, le signal de ratio P2/P1 peut proposer des variations plus fines et progressives du fait du spectre continu des valeurs possibles.

3.4 Conclusion

Le pipeline d'analyse ICP-SWAN permet de monitorer en temps réel le ratio P2/P1 sur des signaux ICP univariés. Les détections incertaines sont identifiées statistiquement au moyen de trois indicateurs de qualité basés sur les sorties des modèles neuronaux. Les performances du pipeline ont été évaluées sur deux jeux de tests annotés par deux équipes indépendantes. Les erreurs de détection se produisent principalement pour des valeurs extrêmes de compliance cérébrale. Des études cliniques supplémentaires sont nécessaires pour évaluer la pertinence du rapport P2/P1 dans la gestion des diverses pathologies pour lesquelles un monitoring de la PIC est recommandé.

Chapitre 4

Construction d'un indice composite de compliance cérébrale

4.1 Étude EC2

Chapitre 5

Compliance cérébrale et solution saline hypertonique

5.1 Étude HTS

Chapitre 6

Recherche des limites du plateau d'autorégulation cérébrale lors d'une épreuve d'hypotension

6.1 Étude OptiMAP

Bibliographie

- [1] Zubair Ahmed, Fihir Chaudhary, Marcel P Fraix, and Devendra K Agrawal. Epidemiology, pathophysiology, and treatment strategies of concussions : a comprehensive review. *Fortune journal of health sciences*, 7(2) :197, 2024.
- [2] Omar S Akbik, Andrew P Carlson, and Howard Yonas. The roles of ventricular and parenchymal intracranial pressure monitoring. *Curr. Neurobiol*, 7 :1–6, 2016.
- [3] Cecilia AI Åkerlund, Joseph Donnelly, Frederick A Zeiler, Raimund Helbok, Anders Holst, Manuel Cabeleira, Fabian Güiza, Geert Meyfroidt, Marek Czosnyka, Peter Smielewski, et al. Impact of duration and magnitude of raised intracranial pressure on outcome after severe traumatic brain injury : a center-tbi high-resolution group study. *PLoS one*, 15(12) :e0243427, 2020.
- [4] Cees Avezaat and Johannes Hubertus Marcellianus van Eijndhoven. *Cerebrospinal fluid pulse pressure and craniospinal dynamics : a theoretical, clinical and experimental study*. 1984.
- [5] Mohamed Barbosh, Premjeet Singh, and Ayan Sadhu. Empirical mode decomposition and its variants : A review with applications in structural health monitoring. *Smart Materials and Structures*, 29(9) :093001, 2020.
- [6] Aleksandra Baska, Krystian Sporysz-Janiec, Monika Figura, Paweł Andruszkiewicz, and Mateusz Zawadka. Transcranial sonography : practical use in the intensive care unit. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 56(5) :267–276, 2024.
- [7] Stephen Bates, Anastasios Angelopoulos, Lihua Lei, Jitendra Malik, and Michael Jordan. Distribution-free, risk-controlling prediction sets. *Journal of the ACM (JACM)*, 68(6) :1–34, 2021.
- [8] JC Benson, AA Madhavan, JK Cutsforth-Gregory, DR Johnson, and CM Carr. The monro-kellie doctrine : a review and call for revision. *American Journal of Neuroradiology*, 44(1) :2–6, 2023.
- [9] Erta Beqiri, Marek Czosnyka, Afroditi D Lalou, Frederick A Zeiler, Marta Fedriga, Luzius A Steiner, Arturo Chiericato, and Peter Smielewski. Influence of mild-moderate hypocapnia on intracranial pressure slow waves activity in tbi. *Acta neurochirurgica*, 162 :345–356, 2020.
- [10] Steven M Bishop and Ari Ercole. Multi-scale peak and trough detection optimised for periodic and quasi-periodic neuroscience data. In *Intracranial Pressure & Neuromonitoring XVI*, pages 189–195. Springer, 2018.
- [11] RS Bray, AM Sherwood, JA Halter, Claudia Robertson, and RG Grossman. Development of a clinical monitoring system by means of icp waveform analysis. In *Intracranial Pressure VI : Proceedings of the Sixth International Symposium on Intracranial Pressure Held in Glasgow, Scotland, June 9–13, 1985*, pages 260–264. Springer, 1986.
- [12] L Calviello, J Donnelly, D Cardim, C Robba, FA Zeiler, Peter Smielewski, and Marek Czosnyka. Compensatory-reserve-weighted intracranial pressure and its association with outcome after traumatic brain injury. *Neurocritical care*, 28 :212–220, 2018.
- [13] Nancy Carney, Annette M Totten, Cindy O’Reilly, Jamie S Ullman, Gregory WJ Hawryluk, Michael J Bell, Susan L Bratton, Randall Chesnut, Odette A Harris, Niranjana Kissoon, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *Neurosurgery*, 80(1) :6–15, 2017.
- [14] Emmanuel Carrera, Dong-Joo Kim, Gianluca Castellani, Christian Zweifel, Zofia Czosnyka, Magdalena Kasprówska, Peter Smielewski, John D Pickard, and Marek Czosnyka. What shapes pulse amplitude of intracranial pressure? *Journal of neurotrauma*, 27(2) :317–324, 2010.

- [15] Gianluca Castellani, Christian Zweifel, Dong-Joo Kim, Emmanuel Carrera, Danila K Radolovich, Piotr Smielewski, Peter J Hutchinson, John D Pickard, and Marek Czosnyka. Plateau waves in head injured patients requiring neurocritical care. *Neurocritical care*, 11 :143–150, 2009.
- [16] Siyuan Chen, Siyuan Cao, Yaoguang Sun, Ying Lin, and Jun Gao. Seismic time-frequency analysis via time-varying filtering based empirical mode decomposition method. *Journal of Applied Geophysics*, 204 :104731, 2022.
- [17] Maryse C Cnossen, Suzanne Polinder, Hester F Lingsma, Andrew IR Maas, David Menon, Ewout W Steyerberg, CENTER-TBI Investigators, and Participants. Variation in structure and process of care in traumatic brain injury : provider profiles of european neurotrauma centers participating in the center-tbi study. *Plos one*, 11(8) :e0161367, 2016.
- [18] Charles F Contant, Claudia S Robertson, Jeffery Crouch, Shankar P Gopinath, Raj K Narayan, and Robert G Grossman. Intracranial pressure waveform indices in transient and refractory intracranial hypertension. *Journal of Neuroscience methods*, 1995.
- [19] Giada Cucciolini, Virginia Motroni, and Marek Czosnyka. Intracranial pressure for clinicians : It is not just a number. *Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care*, 3(1) :31, 2023.
- [20] M Czosnyka, L Steiner, M Balestrieri, E Schmidt, P Smielewski, PJ Hutchinson, and JD Pickard. Concept of “true icp” in monitoring and prognostication in head trauma. In *Intracranial Pressure and Brain Monitoring XII*, pages 341–344. Springer, 2005.
- [21] M Czosnyka, W Zaworski, P Wollk-Laniewski, and L Batorski. A system for intracranial pressure processing and interpretation in intensive care. In *Advances in Biomedical Measurement*, pages 101–110. Springer, 1988.
- [22] Marek Czosnyka and Zofia Czosnyka. Origin of intracranial pressure pulse waveform. *Acta Neurochirurgica*, 162 :1815–1817, 2020.
- [23] Marek Czosnyka, Zofia Czosnyka, Kiran J Agarwal-Harding, and John D Pickard. Modeling of csf dynamics : legacy of professor anthony marmarou. In *Hydrocephalus : Selected Papers from the International Workshop in Crete, 2010*, pages 9–14. Springer, 2012.
- [24] Marek Czosnyka and John D Pickard. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(6) :813–821, 2004.
- [25] Marek Czosnyka, Peter Smielewski, Ivan Timofeev, Andrea Lavinio, Eric Guazzo, Peter Hutchinson, and John D Pickard. Intracranial pressure : more than a number. *Neurosurgical focus*, 22(5) :1–7, 2007.
- [26] Honghao Dai, Xiaodong Jia, Laura Pahren, Jay Lee, and Brandon Foreman. Intracranial pressure monitoring signals after traumatic brain injury : a narrative overview and conceptual data science framework. *Frontiers in neurology*, 11 :959, 2020.
- [27] Uender Barbosa de Souza, João Paulo Lemos Escola, and Leonardo da Cunha Brito. A survey on hilbert-huang transform : Evolution, challenges and solutions. *Digital Signal Processing*, 120 :103292, 2022.
- [28] Michael C Dewan, Abbas Rattani, Saksham Gupta, Ronnie E Baticulon, Ya-Ching Hung, Maria Punchak, Amit Agrawal, Amos O Adeleye, Mark G Shrimel, Andrés M Rubiano, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery*, 130(4) :1080–1097, 2018.
- [29] Yao Christian Hugues Dokponou, Omar Boladji Adébayo Badirou, Kpègnon Nicaise Agada, Mèhomè Wilfried Dossou, Laté Dzidoula Lawson, Madjoue Arsène Désiré Ossaga, Arsene Daniel Nyalundja, Dognon Kossi François de Paule Adjou, Katib Ulrich Lassissi, Sena Midas Credo Houndodjade, et al. Transcranial doppler in the non-invasive estimation of intracranial pressure in traumatic brain injury compared to other non-invasive methods in lower-middle income countries : Systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*, 113 :70–76, 2023.
- [30] Andrei A Domogo, Peter Reinstrup, and Johnny T Ottesen. Mechanistic-mathematical modeling of intracranial pressure (icp) profiles over a single heart cycle. the fundament of the icp curve form. *Journal of Theoretical Biology*, 564 :111451, 2023.
- [31] Joseph Donnelly, Peter Smielewski, Hadie Adams, Frederick A Zeiler, Danilo Cardim, Xiuyun Liu, Marta Fedriga, Peter Hutchinson, David K Menon, and Marek Czosnyka. Observations on the cerebral effects of refractory intracranial hypertension after severe traumatic brain injury. *Neurocritical care*, 32 :437–447, 2020.

- [32] Stanlies D'Souza. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 27(3) :222–240, 2015.
- [33] Per Kristian Eide. The correlation between pulsatile intracranial pressure and indices of intracranial pressure-volume reserve capacity : results from ventricular infusion testing. *Journal of neurosurgery*, 125(6) :1493–1503, 2016.
- [34] Per Kristian Eide, Gunnar Bentsen, Angelika G Sorteberg, Pål Bache Marthinsen, Audun Stubhaug, and Wilhelm Sorteberg. A randomized and blinded single-center trial comparing the effect of intracranial pressure and intracranial pressure wave amplitude-guided intensive care management on early clinical state and 12-month outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 69(5) :1105–1115, 2011.
- [35] Per Kristian Eide and Wilhelm Sorteberg. An intracranial pressure-derived index monitored simultaneously from two separate sensors in patients with cerebral bleeds : comparison of findings. *BioMedical Engineering OnLine*, 12 :1–13, 2013.
- [36] Mengling Feng, Liang Yu Loy, Feng Zhang, and Cuntai Guan. Artifact removal for intracranial pressure monitoring signals : a robust solution with signal decomposition. In *2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pages 797–801. IEEE, 2011.
- [37] Eldon L Foltz, Jeff P Blanks, and Kenneth Yonemura. Csf pulsatility in hydrocephalus : respiratory effect on pulse wave slope as an indicator of intracranial compliance. *Neurological research*, 12(2) :67–74, 1990.
- [38] María García, Jesús Poza, David Santamarta, Daniel Abásolo, Patricia Barrio, and Roberto Hornero. Spectral analysis of intracranial pressure signals recorded during infusion studies in patients with hydrocephalus. *Medical Engineering & Physics*, 35(10) :1490–1498, 2013.
- [39] Hengqing Ge, Guibin Chen, Haichun Yu, Huabao Chen, and Fengping An. Theoretical analysis of empirical mode decomposition. *Symmetry*, 10(11) :623, 2018.
- [40] Karin Germon. Intracranial pressure monitoring in the 1990s. *Critical Care Nursing Quarterly*, 17(1) :21–32, 1994.
- [41] Seifollah Gholampour, Amber Nguyen, and Saad Chaudry. Intracranial compliance, resistance to csf-outflow, and pressure-volume index in hydrocephalus patients : A systematic review and meta-analysis. *IRBM*, 44(5) :100785, 2023.
- [42] Joanne V Hickey, DaiWai M Olson, and Dennis A Turner. Intracranial pressure waveform analysis during rest and suctioning. *Biological research for nursing*, 11(2) :174–186, 2009.
- [43] Sverre Holm and Per Kristian Eide. The frequency domain versus time domain methods for processing of intracranial pressure (icp) signals. *Medical engineering & physics*, 30(2) :164–170, 2008.
- [44] Xiao Hu, Thomas Glenn, Fabien Scalzo, Marvin Bergsneider, Chris Sarkiss, Neil Martin, and Paul Vespa. Intracranial pressure pulse morphological features improved detection of decreased cerebral blood flow. *Physiological measurement*, 31(5) :679, 2010.
- [45] Xiao Hu, Peng Xu, Fabien Scalzo, Paul Vespa, and Marvin Bergsneider. Morphological clustering and analysis of continuous intracranial pressure. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 56(3) :696–705, 2008.
- [46] Norden E Huang, Zheng Shen, Steven R Long, Manli C Wu, Hsing H Shih, Quanan Zheng, Nai-Chyuan Yen, Chi Chao Tung, and Henry H Liu. The empirical mode decomposition and the hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A : mathematical, physical and engineering sciences*, 454(1971) :903–995, 1998.
- [47] Norden E Huang, Man-Li C Wu, Steven R Long, Samuel SP Shen, Wendong Qu, Per Gloersen, and Kuang L Fan. A confidence limit for the empirical mode decomposition and hilbert spectral analysis. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 459(2037) :2317–2345, 2003.
- [48] Abrar Islam, Logan Froese, Tobias Bergmann, Alwyn Gomez, Amanjot Singh Sainbhi, Nuray Vakitbilir, Kevin Y Stein, Izabella Marquez, Younis Ibrahim, and Frederick A Zeiler. Continuous monitoring methods of cerebral compliance and compensatory reserve : a scoping review of human literature. *Physiological Measurement*, 2024.

- [49] Claude Julien. The enigma of mayer waves : facts and models. *Cardiovascular research*, 70(1) :12–21, 2006.
- [50] Varun Vinayak Kalaiarasan, Marcella Miller, Xu Han, Brandon Foreman, and Xiaodong Jia. A novel methodology for intracranial pressure subpeak identification enabling morphological feature analysis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2024.
- [51] Anna CJ Kalisvaart, Cassandra M Wilkinson, Sherry Gu, Tiffany FC Kung, Jerome Yager, Ian R Winship, Frank KH van Landeghem, and Frederick Colbourne. An update to the monro–kellie doctrine to reflect tissue compliance after severe ischemic and hemorrhagic stroke. *Scientific reports*, 10(1) :22013, 2020.
- [52] Ahmet Kartal, Chiara Robba, Adel Helmy, Stefan Wolf, and Marcel JH Aries. How to define and meet blood pressure targets after traumatic brain injury : a narrative review. *Neurocritical Care*, 41(2) :369–385, 2024.
- [53] Madhivanan Karthigeyan, Sunil Kumar Gupta, Pravin Salunke, Sivashanmugam Dhandapani, Lomesh Shankarrao Wankhede, Anurodh Kumar, Apinderpreet Singh, Sushanta Kumar Sahoo, Manjul Tripathi, Chandrashekhar Gendle, et al. Head injury care in a low-and middle-income country tertiary trauma center : epidemiology, systemic lacunae, and possible leads. *Acta neurochirurgica*, 163(10) :2919–2930, 2021.
- [54] Magdalena Kasprowicz, Marvin Bergsneider, Marek Czosnyka, and Xiao Hu. *Association between ICP pulse waveform morphology and ICP B waves*. Springer, 2012.
- [55] Agnieszka Kazimierska, Agnieszka Uryga, Cyprian Mataczyński, Marek Czosnyka, Erhard W Lang, and Magdalena Kasprowicz. Relationship between the shape of intracranial pressure pulse waveform and computed tomography characteristics in patients after traumatic brain injury. *Critical Care*, 27(1) :447, 2023.
- [56] Dong-Joo Kim, Magdalena Kasprowicz, Emmanuel Carrera, Gianluca Castellani, Christian Zweifel, Andrea Lavinio, Peter Smielewski, Michael PF Sutcliffe, John D Pickard, and Marek Czosnyka. The monitoring of relative changes in compartmental compliances of brain. *Physiological measurement*, 30(7) :647, 2009.
- [57] Hack-Jin Lee, Eun-Jin Jeong, Hakseung Kim, Marek Czosnyka, and Dong-Joo Kim. Morphological feature extraction from a continuous intracranial pressure pulse via a peak clustering algorithm. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 63(10) :2169–2176, 2015.
- [58] Nils Lundberg. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Neurol Scand*, 36 :1–193, 1960.
- [59] Nils Lundberg, Henry Troupp, and Henry Lorin. Continuous recording of the ventricular-fluid pressure in patients with severe acute traumatic brain injury : a preliminary report. *Journal of neurosurgery*, 22(6) :581–590, 1965.
- [60] Bin Lv, Jin-Xin Lan, Yan-Fang Si, Yi-Fan Ren, Ming-Yu Li, Fang-Fang Guo, Ge Tang, Yang Bian, Xiao-Hui Wang, Rong-Ju Zhang, et al. Epidemiological trends of subarachnoid hemorrhage at global, regional, and national level : a trend analysis study from 1990 to 2021. *Military Medical Research*, 11(1) :46, 2024.
- [61] Anthony Marmarou, Kenneth Shulman, and James Lamorgese. Compartmental analysis of compliance and outflow resistance of the cerebrospinal fluid system. *Journal of neurosurgery*, 43(5) :523–534, 1975.
- [62] Karol Martínez-Palacios, Sebastián Vásquez-García, Olubunmi A Fariyike, Chiara Robba, and Andrés M Rubiano. Non-invasive methods for intracranial pressure monitoring in traumatic brain injury using transcranial doppler : a scoping review. *Journal of neurotrauma*, 41(11-12) :1282–1298, 2024.
- [63] Isabel Martinez-Tejada, Alexander Arum, Jens E Wilhjelm, Marianne Juhler, and Morten Andresen. B waves : a systematic review of terminology, characteristics, and analysis methods. *Fluids and Barriers of the CNS*, 16 :1–15, 2019.
- [64] Isabel Martinez-Tejada, Jens E Wilhjelm, Marianne Juhler, and Morten Andresen. Empirical mode decomposition-based method for artefact removal in raw intracranial pressure signals. In *Intracranial Pressure and Neuromonitoring XVII*, pages 201–205. Springer, 2021.

- [65] Cyprian Mataczyński, Agnieszka Kazimierska, Agnieszka Uryga, Małgorzata Burzyńska, Andrzej Rusiecki, and Magdalena Kasproicz. End-to-end automatic morphological classification of intracranial pressure pulse waveforms using deep learning. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 26(2) :494–504, 2021.
- [66] Doreen Mautner-Huppert, Roman L Haberl, Ulrich Dirnagl, Arno Villringer, Peter Schmiedek, and Karl Einhaupl. B-waves in healthy persons. *Neurological research*, 11(4) :194–196, 1989.
- [67] Aisha SS Meel-van den Abeelen, David M Simpson, Lotte JY Wang, Cornelis H Slump, Rong Zhang, Takashi Tarumi, Caroline A Rickards, Stephen Payne, Georgios D Mitsis, Kyriaki Kostoglou, et al. Between-centre variability in transfer function analysis, a widely used method for linear quantification of the dynamic pressure–flow relation : The carnet study. *Medical engineering & physics*, 36(5) :620–627, 2014.
- [68] Murad Megjhani, Kalijah Terilli, Soon Bin Kwon, Daniel Nametz, Bennett Weinerman, Angela Velazquez, Shivani Ghoshal, David Roh, Sachin Agarwal, E Sander Connolly, et al. Automatic identification of intracranial pressure waveform during external ventricular drainage clamping : Segmentation via wavelet analysis. *Physiological measurement*, 44(6) :064002, 2023.
- [69] J Douglas Miller, Albert Stanek, and Thomas W Langfitt. Concepts of cerebral perfusion pressure and vascular compression during intracranial hypertension. *Progress in brain research*, 35 :411–432, 1972.
- [70] Pablo Andrés Muñoz-Gutiérrez, Eduardo Giraldo, Maximiliano Bueno-López, and Marta Molinas. Localization of active brain sources from eeg signals using empirical mode decomposition : a comparative study. *Frontiers in integrative neuroscience*, 12 :55, 2018.
- [71] David W Newell, Maiken Nedergaard, and Rune Aaslid. Physiological mechanisms and significance of intracranial b waves. *Frontiers in neurology*, 13 :872701, 2022.
- [72] Carlotta Ginevra Nucci, Pasquale De Bonis, Annunziato Mangiola, Pietro Santini, Marco Scian drone, Arnaldo Risi, and Carmelo Anile. Intracranial pressure wave morphological classification : automated analysis and clinical validation. *Acta neurochirurgica*, 158 :581–588, 2016.
- [73] Gabriela Nagai Ocamoto, Thiago Luiz Russo, Rafaella Mendes Zambetta, Gustavo Frigieri, Cintya Yukie Hayashi, Sérgio Brasil, Nicollas Nunes Rabelo, and Deusdedit Lineu Spavieri Junior. Intracranial compliance concepts and assessment : a scoping review. *Frontiers in Neurology*, 12 :756112, 2021.
- [74] Adam I Pelah, Agnieszka Zakrzewska, Leanne A Calviello, Teodoro Forcht Dagi, Zofia Czosnyka, and Marek Czosnyka. Accuracy of intracranial pressure monitoring—single centre observational study and literature review. *Sensors*, 23(7) :3397, 2023.
- [75] Bianca Pineda, Colin Kosinski, Nam Kim, Shabbar Danish, and William Craelius. Assessing cerebral hemodynamic stability after brain injury. In *Intracranial Pressure & Neuromonitoring XVI*, pages 297–301. Springer, 2018.
- [76] Catherine Ract, Sophie Le Moigno, Nicolas Bruder, and Bernard Vigué. Transcranial doppler ultrasound goal-directed therapy for the early management of severe traumatic brain injury. *Intensive care medicine*, 33 :645–651, 2007.
- [77] Christian Raftopoulos, Christo Chaskis, Florence Delecluse, Francis Cantraintet, Luc Bidauti, and Jacques Brotchi. Morphological quantitative analysis of intracranial pressure waves in normal pressure hydrocephalus. *Neurological research*, 14(5) :389–396, 1992.
- [78] Chiara Ragaglini, Matteo Foschi, Federico De Santis, Anna Laura Molliconi, Francesco Conversi, Enrico Colangeli, Raffaele Ornello, and Simona Sacco. Epidemiology and treatment of atraumatic subarachnoid hemorrhage over 10 years in a population-based registry. *European Stroke Journal*, 9(1) :200–208, 2024.
- [79] Paria Rashidinejad, Xiao Hu, and Stuart Russell. Patient-adaptable intracranial pressure morphology analysis using a probabilistic model-based approach. *Physiological measurement*, 41(10) :104003, 2020.
- [80] Casper Schwartz Riedel, Isabel Martinez-Tejada, Morten Andresen, Jens E Wilhjelm, Poul Jennum, and Marianne Juhler. Transient intracranial pressure elevations (b waves) are associated with sleep apnea. *Fluids and Barriers of the CNS*, 20(1) :69, 2023.

- [81] Casper Schwartz Riedel, Isabel Martinez-Tejada, Nicolas Hernandez Norager, Lykke Kempfner, Poul Jennum, and Marianne Juhler. B-waves are present in patients without intracranial pressure disturbances. *Journal of Sleep Research*, 30(4) :e13214, 2021.
- [82] Gabriel Rilling and Patrick Flandrin. One or two frequencies? the empirical mode decomposition answers. *IEEE transactions on signal processing*, 56(1) :85–95, 2007.
- [83] Claudia S. Robertson, Raj K. Narayan, Charles F. Contant, Robert G. Grossman, Ziya L. Gokaslan, Rajesh Pahwa, Pedro Caram, Robert S. Bray, and Arthur M. Sherwood. Clinical experience with a continuous monitor of intracranial compliance. *Journal of Neurosurgery*, 71(5) :673–680, November 1989.
- [84] Michael J Rosner and Donald P Becker. Origin and evolution of plateau waves : experimental observations and a theoretical model. *Journal of neurosurgery*, 60(2) :312–324, 1984.
- [85] Henry W Sanicola, Caleb E Stewart, Patrick Luther, Kevin Yabut, Bharat Guthikonda, J Dedrick Jordan, and J Steven Alexander. Pathophysiology, management, and therapeutics in subarachnoid hemorrhage and delayed cerebral ischemia : an overview. *Pathophysiology*, 30(3) :420–442, 2023.
- [86] David Santamarta, E González-Martínez, J Fernández, and A Mostaza. The prediction of shunt response in idiopathic normal-pressure hydrocephalus based on intracranial pressure monitoring and lumbar infusion. *Intracranial Pressure and Brain Monitoring XV*, pages 267–274, 2016.
- [87] Fabien Scalzo, Shadnaz Asgari, Sunghan Kim, Marvin Bergsneider, and Xiao Hu. Bayesian tracking of intracranial pressure signal morphology. *Artificial intelligence in medicine*, 54(2) :115–123, 2012.
- [88] Anna-Li Schöenberg-Tu, Dirk Cysarz, Benjamin Petzold, Carl Benjamin Blümel, Christa Raak, Oliver Fricke, Friedrich Edelhäuser, and Wolfram Scharbrodt. Pressure time dose as a representation of intracranial pressure burden and its dependency on intracranial pressure waveform morphology at different time intervals. *Sensors*, 23(19) :8051, 2023.
- [89] Sima Shahsavari, Tomas McKelvey, Catherine Eriksson Ritzen, and Bertil Rydenhag. Cerebrovascular mechanical properties and slow waves of intracranial pressure in tbi patients. *IEEE transactions on biomedical engineering*, 58(7) :2072–2082, 2011.
- [90] Youngbo Shim, Jungook Kim, Hye Seon Kim, Jiwoong Oh, Seungioo Lee, and Eun Jin Ha. Intracranial pressure monitoring for acute brain injured patients : when, how, what should we monitor. *Korean journal of neurotrauma*, 19(2) :149, 2023.
- [91] Noah D Silverberg, Mary Alexis Iaccarino, William J Panenka, Grant L Iverson, Karen L McCulloch, Kristen Dams-O’Connor, Nick Reed, Michael McCrea, Alison M Cogan, Min Jeong Park Graf, et al. Management of concussion and mild traumatic brain injury : a synthesis of practice guidelines. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 101(2) :382–393, 2020.
- [92] Andreas Spiegelberg, Matthias Krause, Juergen Meixensberger, and Vartan Kurtcuoglu. Raq : a novel surrogate for the craniospinal pressure–volume relationship. *Physiological measurement*, 41(9) :094002, 2020.
- [93] Andreas Spiegelberg, Matthias Preuß, and Vartan Kurtcuoglu. B-waves revisited. *Interdisciplinary Neurosurgery*, 6 :13–17, 2016.
- [94] Kevin Y Stein, Fiorella Amenta, Alwyn Gomez, Logan Froese, Amanjyot Singh Sainbhi, Nuray Vakitbilir, Izabella Marquez, and Frederick A Zeiler. Associations between intracranial pressure thresholds and multimodal monitoring in acute traumatic neural injury : a scoping review. *Acta Neurochirurgica*, 165(7) :1987–2000, 2023.
- [95] Jerzy Szewczykowski, Adam Kunicki, Pawel Dytko, Jolanta Korsak-liwka, et al. A fast method of estimating the elastance of the intracranial system : a practical application in neurosurgery. *Journal of neurosurgery*, 47(1) :19–26, 1977.
- [96] Hideo Takizawa, Thea Gabra-Sanders, and Douglas J. Miller. Changes in the cerebrospinal fluid pulse wave spectrum associated with raised intracranial pressure. *Neurosurgery*, 20(3) :355–361, 1987.
- [97] Samon Tavakoli, Geoffrey Peitz, William Ares, Shaheryar Hafeez, and Ramesh Grandhi. Complications of invasive intracranial pressure monitoring devices in neurocritical care. *Neurosurgical focus*, 43(5) :E6, 2017.

- [98] Olli Tenovuo, Ramon Diaz-Arrastia, Lee E Goldstein, David J Sharp, Joukje Van Der Naalt, and Nathan D Zasler. Assessing the severity of traumatic brain injury—time for a change? *Journal of clinical medicine*, 10(1) :148, 2021.
- [99] Mårten Unnerbäck, Johnny T Ottesen, and Peter Reinstrup. Icp curve morphology and intracranial flow-volume changes : a simultaneous icp and cine phase contrast mri study in humans. *Acta neurochirurgica*, 160 :219–224, 2018.
- [100] Agnieszka Uryga, Arkadiusz Ziółkowski, Agnieszka Kazimierska, Agata Pudełko, Cyprian Matczyński, Erhard W. Lang, Marek Czosnyka, Magdalena Kasproicz, Audny Anke, Ronny Beer, Bo-Michael Bellander, Erta Beqiri, Andras Buki, Manuel Cabeleira, Marco Carbonara, Arturo Chieragato, Giuseppe Citerio, Hans Clusmann, Endre Czeiter, Marek Czosnyka, Bart Depreitere, Ari Ercole, Shirin Frisvold, Raimund Helbok, Stefan Jankowski, Danile Kondziella, Lars-Owe Koskinen, Ana Kowark, David K. Menon, Geert Meyfroidt, Kirsten Moeller, David Nelson, Anna Piippo-Karjalainen, Andreea Radoi, Arminas Ragauskas, Rahul Raj, Jonathan Rhodes, Saulius Rocka, Rolf Rossaint, Juan Sahuquillo, Oliver Sakowitz, Peter Smielewski, Nino Stocchetti, Nina Sundström, Riikka Takala, Tomas Tamosuitis, Olli Tenovuo, Andreas Unterberg, Peter Vajkoczy, Alessia Vargiolu, Rimantas Vilcinis, Stefan Wolf, Alexander Younsi, and Frederick A. Zeiler. Analysis of intracranial pressure pulse waveform in traumatic brain injury patients : a CENTER-TBI study. *Journal of Neurosurgery*, 139(1) :201–211, July 2023.
- [101] Eric L Vu, Charles H Brown, Kenneth M Brady, and Charles W Hogue. Monitoring of cerebral blood flow autoregulation : physiologic basis, measurement, and clinical implications. *British journal of anaesthesia*, 132(6) :1260–1273, 2024.
- [102] Mark E Wagshul, Per K Eide, and Joseph R Madsen. The pulsating brain : a review of experimental and clinical studies of intracranial pulsatility. *Fluids and Barriers of the CNS*, 8 :1–23, 2011.
- [103] Lewis H Weed. Some limitations of the monro-kellie hypothesis. *Archives of Surgery*, 18(4) :1049–1068, 1929.
- [104] Guimin Xu, Zhengxiang Yang, and Sha Wang. Study on mode mixing problem of empirical mode decomposition. In *2016 Joint International Information Technology, Mechanical and Electronic Engineering Conference*, pages 389–394. Atlantis Press, 2016.
- [105] Akira YOKOTA, Shigeaki MATSUOKA, Tadahiro ISHIKAWA, Kiyotaka KOHSHI, and Hidehiko KAJIWARA. Overnight recordings of intracranial pressure and electroencephalography in neurosurgical patients part1 : Intracranial pressure waves and their clinical correlations. *Journal of UOEH*, 11(4) :371–381, 1989.
- [106] Agnieszka P. Zakrzewska, Michał M. Placek, Marek Czosnyka, Magdalena Kasproicz, and Erhard W. Lang. Intracranial pulse pressure waveform analysis using the higher harmonics centroid. *Acta Neurochirurgica*, 163(12) :3249–3258, December 2021.
- [107] Mehdi Zare and Nowrouz Mohammad Nouri. End-effects mitigation in empirical mode decomposition using a new correlation-based expansion model. *Mechanical Systems and Signal Processing*, 194 :110205, 2023.
- [108] Frederick A Zeiler, Dong-Joo Kim, Manuel Cabeleira, Leanne Calviello, Peter Smielewski, and Marek Czosnyka. Impaired cerebral compensatory reserve is associated with admission imaging characteristics of diffuse insult in traumatic brain injury. *Acta neurochirurgica*, 160 :2277–2287, 2018.
- [109] Jun Zhu, Yingchi Shan, Yihua Li, Jiaqi Liu, Xiang Wu, and Guoyi Gao. Spindle wave in intracranial pressure signal analysis for patients with traumatic brain injury : A single-center prospective observational cohort study. *Frontiers in Physiology*, 13 :1043328, 2023.
- [110] Arkadiusz Ziółkowski, Agata Pudełko, Agnieszka Kazimierska, Zofia Czosnyka, Marek Czosnyka, and Magdalena Kasproicz. Analysis of relative changes in pulse shapes of intracranial pressure and cerebral blood flow velocity. *Physiological Measurement*, 42(12) :125004, 2021.
- [111] Arkadiusz Ziółkowski, Agata Pudełko, Agnieszka Kazimierska, Agnieszka Uryga, Zofia Czosnyka, Magdalena Kasproicz, and Marek Czosnyka. Peak appearance time in pulse waveforms of intracranial pressure and cerebral blood flow velocity. *Frontiers in Physiology*, 13 :1077966, 2023.

- [112] Tommaso Zoerle, Erta Beqiri, Cecilia AI Åkerlund, Guoyi Gao, Thomas Heldt, Gregory WJ Hawryluk, and Nino Stocchetti. Intracranial pressure monitoring in adult patients with traumatic brain injury : challenges and innovations. *The Lancet Neurology*, 23(9) :938–950, 2024.