

Yes Title  
Institution Name

Donatien Legé

20 juillet 2025

# Table des matières

<b>I</b>	<b>Contextes et états de l'art</b>	<b>5</b>
<b>1</b>	<b>Contexte clinique</b>	<b>6</b>
1.1	Épidémiologie . . . . .	6
1.1.1	Traumatisme crânien . . . . .	6
1.1.2	Hémorragie subarachnoïdienne . . . . .	6
1.2	Physiopathologie de la pression intracrânienne . . . . .	7
1.2.1	Origine de la pression intracrânienne . . . . .	7
1.2.2	Monitoring de la pression intracrânienne . . . . .	8
1.3	Morphologie du signal de PIC . . . . .	9
1.3.1	Oscillations infra-respiratoires . . . . .	9
1.3.2	Onde respiratoire . . . . .	10
1.3.3	Pulsations cardiaques . . . . .	10
1.4	Intégration de la pression intracrânienne à un monitoring multimodal . . . . .	11
1.4.1	Pression intracrânienne et pression artérielle . . . . .	11
1.4.2	Pression intracrânienne et flux sanguin cérébral . . . . .	12
<b>2</b>	<b>Étude des propriétés biomécaniques du système cérébrospinal</b>	<b>13</b>
2.1	Outils d'analyse du signal . . . . .	13
2.1.1	Décompositions linéaires . . . . .	13
2.1.2	Décompositions en modes . . . . .	14
2.2	Monitoring de la compliance cérébrale . . . . .	18
2.2.1	Mesures directes . . . . .	19
2.2.2	Caractérisations indirectes . . . . .	20
2.3	Autorégulation cérébrale . . . . .	23
2.3.1	Caractérisation dans le domaine temporel . . . . .	25
2.3.2	Caractérisation dans le domaine fréquentiel . . . . .	28
<b>II</b>	<b>Contributions</b>	<b>30</b>
<b>3</b>	<b>Détection automatique des pics P1 et P2 sur le signal de pression intracrânienne</b>	<b>31</b>
3.1	Matériel et méthodes . . . . .	31
3.1.1	Collecte des données . . . . .	31
3.1.2	Processus d'annotation . . . . .	32
3.1.3	Prétraitements . . . . .	33
3.1.4	Génération de données synthétiques . . . . .	34
3.1.5	Procédure d'analyse des pulsations . . . . .	34
3.1.6	Contrôle conforme des risques . . . . .	36
3.1.7	Comparaison à une ligne de base . . . . .	38
3.2	Résultats . . . . .	39
3.2.1	Définition des seuils de rejet . . . . .	39
3.2.2	Comparaison des modèles . . . . .	40
3.2.3	Visualisation du processus de décision . . . . .	41
3.2.4	Monitoring continu du ratio P2/P1 . . . . .	43

3.3	Discussion . . . . .	45
3.4	Conclusion . . . . .	46
<b>4</b>	<b>Construction d'un indice composite de compliance cérébrale</b>	<b>47</b>
4.1	Introduction . . . . .	47
4.2	Matériel et méthodes . . . . .	47
4.2.1	Collecte des données . . . . .	47
4.2.2	Analyse du signal de PIC . . . . .	48
4.2.3	Sélection des variables et processus de classification . . . . .	51
4.3	Résultats . . . . .	52
4.3.1	Réponses aux épreuves . . . . .	52
4.4	Effets des variables cliniques et biologiques sur la réponses des patients . . . . .	53
4.4.1	Structure harmonique des signaux de PIC . . . . .	54
4.4.2	Processus de sélection des variables . . . . .	55
4.4.3	Effets de la ventilation et des dispositifs de dérivation du LCS sur la morphologie du signal de PIC . . . . .	55
4.4.4	Effet des variables biologiques sur la morphologie du signal de PIC . . . . .	56
4.4.5	Algorithmes de classification . . . . .	57
4.5	Discussion . . . . .	57
4.5.1	Effets du changement de position . . . . .	58
4.5.2	Variables sélectionnées . . . . .	59
4.5.3	Effets du changement de position . . . . .	59
4.5.4	Variables sélectionnées . . . . .	59
4.5.5	Âge et morphologie du signal de PIC . . . . .	60
4.5.6	Âge et morphologie du signal de PIC . . . . .	62
4.5.7	Limites . . . . .	62
4.6	Conclusion . . . . .	62
<b>5</b>	<b>Compliance cérébrale et solution saline hypertonique</b>	<b>63</b>
5.1	Introduction . . . . .	63
5.2	Matériel et méthodes . . . . .	64
5.2.1	Collecte des données . . . . .	64
5.2.2	Modèles statistiques . . . . .	64
5.3	Résultats . . . . .	65
5.3.1	Visualisation des modifications induites par l'injection de SSH . . . . .	65
5.3.2	Modélisation mixte quadratique . . . . .	65
5.3.3	Réponses à l'injection de SSH . . . . .	67
5.4	Discussion . . . . .	69
5.4.1	Signification clinique de la morphologie du signal de PIC . . . . .	69
5.4.2	Limites . . . . .	70
5.4.3	Conclusion . . . . .	70
<b>6</b>	<b>Recherche des limites du plateau d'autorégulation cérébrale lors d'une épreuve d'hypotension</b>	<b>71</b>
6.1	Introduction . . . . .	71
6.2	Matériel et méthodes . . . . .	71
6.2.1	Collecte des données . . . . .	71
6.2.2	Détermination de la LLA au cours des épreuves . . . . .	73
6.2.3	Modélisation des différentes réponses à l'échelle de la population . . . . .	73
6.2.4	Détermination de la LLA au moyen d'indices de corrélation . . . . .	73
6.2.5	Coefficient de concordance de Lin . . . . .	76
6.3	Résultats . . . . .	76
6.3.1	Réponses à l'épreuve d'hypotension . . . . .	76
6.3.2	Comparaison des LLA obtenues au cours des épreuves . . . . .	76
6.4	Discussion . . . . .	81
6.4.1	Réponses du système à l'épreuve d'hypotension . . . . .	81
6.4.2	Détermination de la LLA . . . . .	82

6.4.3	Limites et perspectives . . . . .	82
6.5	Conclusion . . . . .	83
	<b>Conclusions et perspectives</b>	<b>84</b>

# Introduction

Première partie

Contextes et états de l'art

# 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 [2]. 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 [58]. 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 [2]. En Inde, l'âge médian est de 32 ans, et le ratio homme-femme de 4:1 [102]. 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 [58]. Cette classification repose sur la durée et la gravité des atteintes neurologiques, ainsi que sur des critères d'imagerie cérébrale (voir table 1.1) [184]. 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 [195].

	Léger	Moyen	Sévère
Lésions visibles en imagerie	Non	Potentiellement	Potentiellement
Perte de conscience	< 30 min	30 min à 24h	> 24h
État 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 [184]. GCS : Échelle 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 [164], correspondant à une fuite de sang dans l'espace sous-arachnoïdien (voir figure 1.1). La mortalité est estimée à 25% des cas [128]. 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 [128]. Les HSA causées par une rupture d’anévrisme sont 10 fois plus fréquentes en Asie que dans le reste du monde [173]. En 2021, la tranche d’âge de 49 à 54 ans était associée au taux d’incidence le plus élevé [128]. 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 [66].

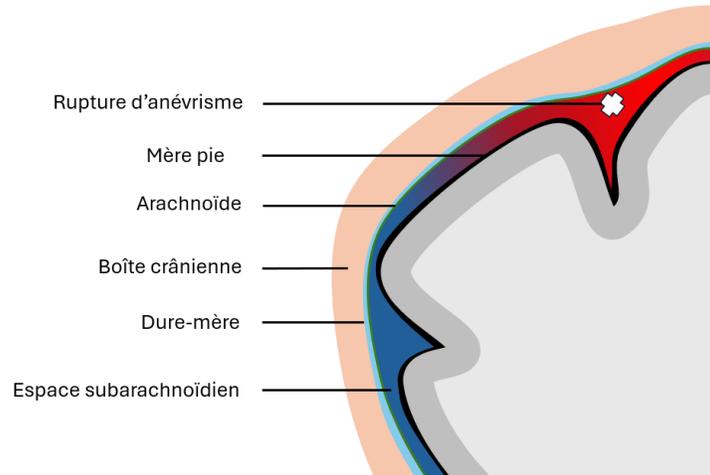


FIGURE 1.1 – Schéma d’une hémorragie subarachnoïdienne causée par une rupture d’anévrisme

## 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%) [100]. 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 [205]. Le monitoring de la PIC est un outil incontournable de la prise en charge des patients en neuro-réanimation [40], 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 [29]. 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 [40, 29], bien que la littérature à ce sujet reste limitée [187]. La gravité des événements d’HTIC peut aussi être mesurée de façon plus précise en intégrant la durée passée au-dessus du seuil retenu (voir figure 1.2. 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 [4]. 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 [180]. 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 [51]. De fait, le signal de PIC est la résultante de nombreux déterminants physiologiques, les cycles cardiaque et respiratoire en tête [54], dont les effets sont visibles à différentes échelles de temps caractéristiques (voir section 1.3).

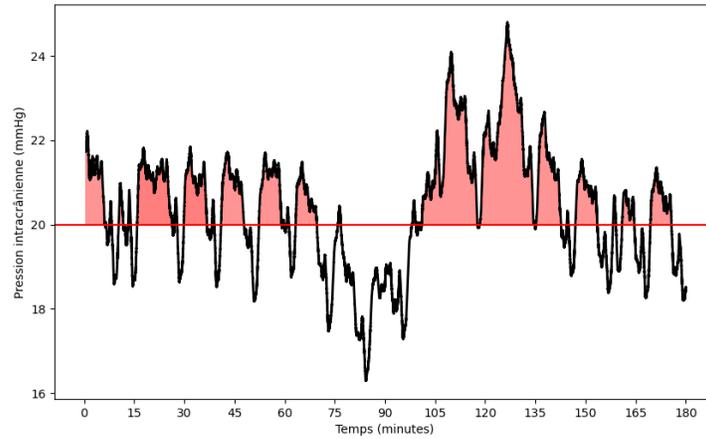


FIGURE 1.2 – Schéma de calcul de la dose de pression intracrânienne pour un seuil d’hypertension fixé à 20 mmHg.

### 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 [183]. 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.) [29]. Le monitoring continu de la PIC est le plus souvent mesuré avec un capteur intraventriculaire ou intraparenchymateux [218] (voir figure 1.3).

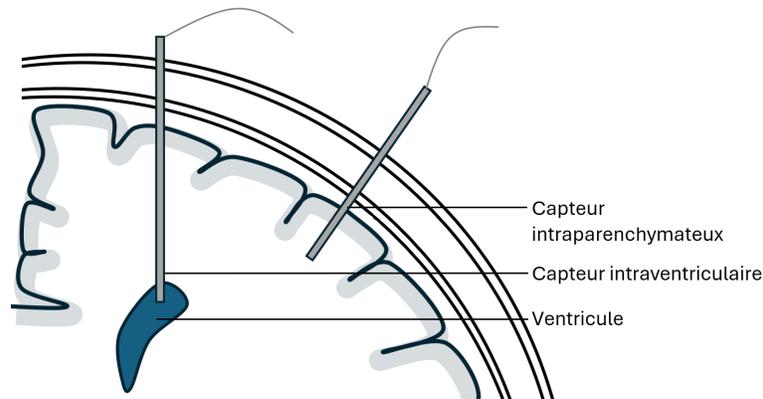


FIGURE 1.3 – Positionnement de deux capteurs de pression intracrânienne

Dans le premier cas, un capteur de pression est placé dans un ventricule cérébral latéral, directement au contact du liquide céphalospinal (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 [126], cette mesure est considérée comme la méthode de référence [183]. Son principal avantage consiste en la possibilité de drainer du LCS lors d’épisodes d’HTIC, mais les capteurs intraventriculaires sont associés à davantage de complications, notamment des saignements et des infections [194]. 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 [194]. Le capteur ne peut pas être ré-étalonné après la pose, et est donc sujet à des dérives de ligne de base passé les premiers jours de monitoring [155]. 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 [3].

## 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 [127], 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, tout en gardant à l'esprit 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 1.4 A). Ces ondes de plateaux apparaissent chez près de 25% des patients atteints de traumatisme crânien [31]. 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 vasodilations 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 [172]. La durée des ondes de plateau, en particulier lorsqu'elles excèdent une demi-heure, est un facteur de mauvais pronostic pour les patients cérébrolésés [31].

#### 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 1.4 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 [133]. Entre 1990 et 2024, au moins quatre sous-classifications ont été proposées pour mieux tenir en compte de leur diversité morphologique [163, 174, 209, 103]. 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 [186], y compris chez des patients non-cérébrolésés [167]. De manière cohérente, un lien a été établi entre ondes B et apnée du sommeil [166], alors que leur amplitude est diminuée en situation d'hypocapnie (faible taux de CO<sub>2</sub> dans le sang) [19]. De plus, le lien entre fluctuations du débit sanguin cérébral (DSC) et apparition d'ondes B a été identifié dès les années 1980 [136]. 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 [145]. 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 [133], 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 1.4 D). Ces oscillations sont synchronisées avec les ondes de Mayer observables sur le signal de pression artérielle [42]. Ces dernières, également peu étudiées, sont engendrées par une activité sympathique du système nerveux périphérique [98].

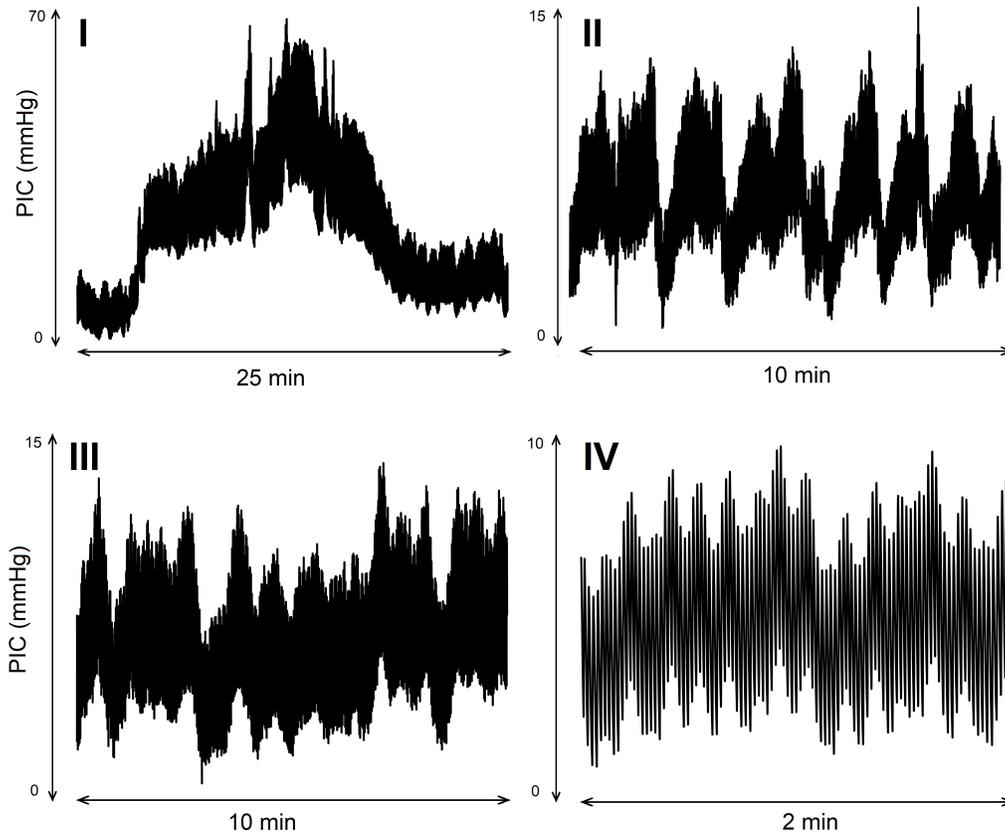


FIGURE 1.4 – Exemples d'ondes de Lundberg visibles sur le signal de pression intracrânienne. I : onde de plateau (ou onde A). II et III : deux motifs d'ondes lentes (ou ondes B), IV : ondes de Mayer (ou ondes C)

### 1.3.2 Onde respiratoire

Les oscillations d'origine respiratoire, 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 [73], davantage marqués dans le cas d'une ventilation mécanique [85].

### 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

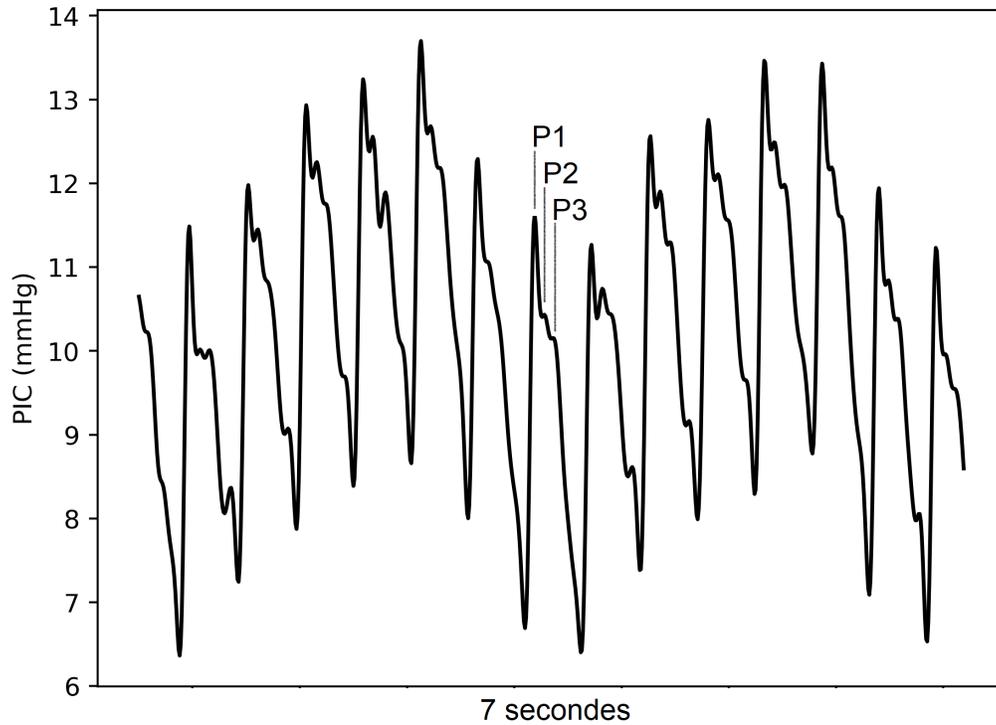


FIGURE 1.5 – Exemples de pulsations cardiaques visibles sur le signal de PIC

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 [77]. 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 1.5). L'apparition de P1 correspond à l'arrivée du sang d'origine systolique dans la boîte crânienne [46]. Le pic P2, classiquement décrit comme une onde de réflexion, coïncide avec un maximum de volume dans les artères cérébrales [199], et est également synchronisé avec un pic semblable dans le débit sanguin cérébral estimé à l'aide d'un Doppler transcrânien [217]. Si l'interprétation du creux observé entre P2 et P3 comme le reflet de l'encoche dicrote (due à la fermeture de la valve aortique) fait consensus dans la littérature [216], l'origine du pic P3 est encore débattue. Celui-ci pourrait avoir un lien avec le retour veineux [46], ou encore un second pic de volume sanguin cérébral [30]. 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 [62].

## 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 l'arbre 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 tragus de l'oreille 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 coeur au cerveau [101]. Si une PPC comprise entre 60 et 70 mmHg est classiquement recommandée pour le traitement du traumatisme crânien [29], la nécessité de définir une valeur cible propre à chaque patient est largement évoquée dans la littérature scientifique [203]. Le calcul d'une PPC optimale doit alors prendre en compte les capacités d'autorégulation cérébrale du patient, c'est-à-dire sa capacité à réguler son débit sanguin cérébral par des mécanismes de vasoconstriction (voir section 2.3).

#### 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 (DTC) estime la vitesse du flux sanguin cérébral (VSC) à partir de la relation

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

où  $f_0$  désigne la fréquence connue de l'onde sonore émise par le DTC,  $f_r$  la fréquence de l'onde de réflexion, et  $\theta$  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 DTC : d'une part, la vitesse moyenne  $V_m$  calculée le temps d'un cycle cardiaque, et d'une autre, l'indice de pulsatilité  $IP = (V_s - V_d)/V_m$ . Ce nombre adimensionnel présente l'avantage d'être indépendant de l'angle d'insonation (angle formé par le vaisseau étudié et le faisceau d'ultrasons) 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 [162]. Des pics nommés F1, F2 et F3 sont également visibles sur la courbe de vitesse. Les mécanismes physiologiques sous-jacents sont relativement semblables à ceux des pics P1, P2 et P3 de la courbe de PIC [110][217]. Le ratio F2/F1, encore appelé *Augmentation Index*, est connu pour être un indicateur de l'élastance des artères cérébrales [1]. De manière générale, l'ultrasonographie est utile pour évaluer certaines propriétés mécaniques de l'arbre vasculaire cérébral, et déceler des défauts d'écoulement comme des occlusions artérielles [15]. La littérature fait également état de nombreuses méthodes pour estimer la PIC à partir du signal de DTC [61]. Si leur précision n'est pas suffisante pour remplacer un monitoring invasif de la PIC, cette utilisation du DTC permet toutefois d'identifier les patients à risque d'HTIC [132]. Couplée aux monitorages de PA et/ou de PIC, l'ultrasonographie est un outil de mesure des capacités d'autorégulation cérébrale (voir section 2.3).

## 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 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 [49], 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).

Cependant, certaines précautions doivent être prises lors de l'analyse du spectre obtenu [92]. 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.  $Cov(s(t_1), s(t_2)) = Cov(s(t_1 + \delta), s(t_2 + \delta)) = Cov(t_1 - t_2)$

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) [74]. 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 [137].

## 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-stationnaires, en proposant 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  $\psi$  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 [138] [72]. 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)[92]. 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 doit 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 [92]. 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.

---

#### 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

```

---

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 [75]. Ces travaux précurseurs ont cependant donné lieu à de très nombreuses extensions, notamment dans les domaines complexes, multivariés et multidimensionnels [14]. L’EMD a été adoptée dans différents domaines d’application impliquant des signaux non-stationnaires et/ou des systèmes non-linéaires, de la sismologie [33] à l’étude d’électroencéphalogrammes [143]. 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 [134] [54]. 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 [55], 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 [169] ont étudié formellement le problème pour deux composantes sinusoidales en faisant varier les ratios des amplitudes et des fréquences entre les deux signaux. 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 [208]. De nombreux critères ont été proposés dans la littérature, comme la différence dans le nombre d’extrema entre deux itérations [93] ou l’orthogonalité avec le signal avant extraction [92]. 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, reposant 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 [211].

**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  $\mathcal{H}$  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 permet de prolonger un signal réel  $s$  en un signal analytique  $Z$  dans le plan complexe tel que  $Z : t \rightarrow s(t) + i\mathcal{H}(s)(t)$ . En considérant la forme exponentielle du signal analytique  $Z(t) = a(t)e^{i\theta(t)}$ , l'amplitude instantanée est correspond au terme  $a(t)$ , la phase instantanée au terme  $\theta(t)$  et la fréquence instantanée  $\omega(t)$  à la dérivée  $\frac{d\theta(t)}{dt}$ . 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

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

où  $\operatorname{Re}$  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  $\omega$  :

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

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 [122]. 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.

---

**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**

---

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  $\nu$  est un paramètre à déterminer, généralement entre 1 et 2 [36]. 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.
- 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 :  $E_1(s) = \sum_{\xi} \hat{s}(\xi)$  [35].
- 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 de la taille des filtres pouvant même faire l'objet d'une optimisation à ce sujet [32].
- Effets des extrémités : la procédure de FIF suppose une périodicité du signal à ses extrémités [37]. 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 [34].

**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 [35]. 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  $y_k = \frac{1}{z_{k+1} - z_k}$  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 [149]. 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 de liquide cérébrospinal, de sang et de liquide interstitiel constituent des réserves de compliance rapidement disponibles [109]. 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 [100]. Dans le cas d'HTIC chroniques, un amincissement de la voûte crânienne peut également survenir [18]. 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 [131] 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  $\Delta V$  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 [62]. 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 [213], d'identifier les patients les plus à risque d'HTIC [181], et ainsi d'adapter la durée et le niveau de sédation. La compliance cérébrale est également un facteur pronostique [28]. 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 [78].

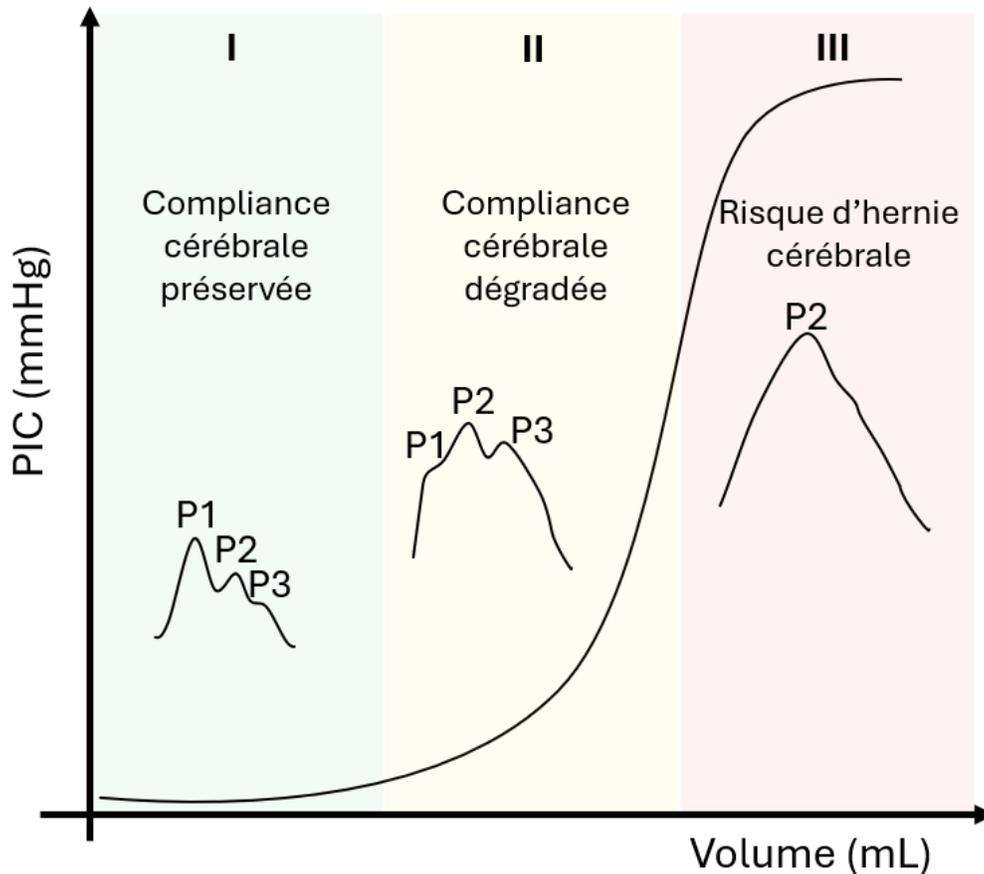


FIGURE 2.1 – Relation pression-volume au sein de la boîte crânienne et morphologie des pulsations cardiaques associées. PIC : pression intracrânienne

### 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 Langift en 1972 et exprimé en mmHg/mL, correspond à l'augmentation de la PIC induite par une variation de 1 mL [139]. Le PVI (*Pressure-Volume Index*), introduit par Shulman et Marmarou,

correspond au volume de solution saline nécessaire pour multiplier par 10 la PIC [131]. 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 [9], 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 [78]. En pratique, réaliser les deux types de tests permet de caractériser au mieux les propriétés mécaniques du 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 [24]. 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 [171]. 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 [200]. 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 [191], propose de caractériser la puissance spectrale associée à la fréquence cardiaque  $FW$  par rapport à celles de ses harmoniques  $n^2$  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 [41].

En 2021, le *Higher Harmonic Centroid* (HHC) est proposé comme une alternative au HFC. Celui-ci correspond au centroïde des harmoniques  $n^2$  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 [210]. De manière générale, le HHC pourrait être utilisé en pratique clinique comme prédicteur d’épisode d’HTIC [200].

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 différentes 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.

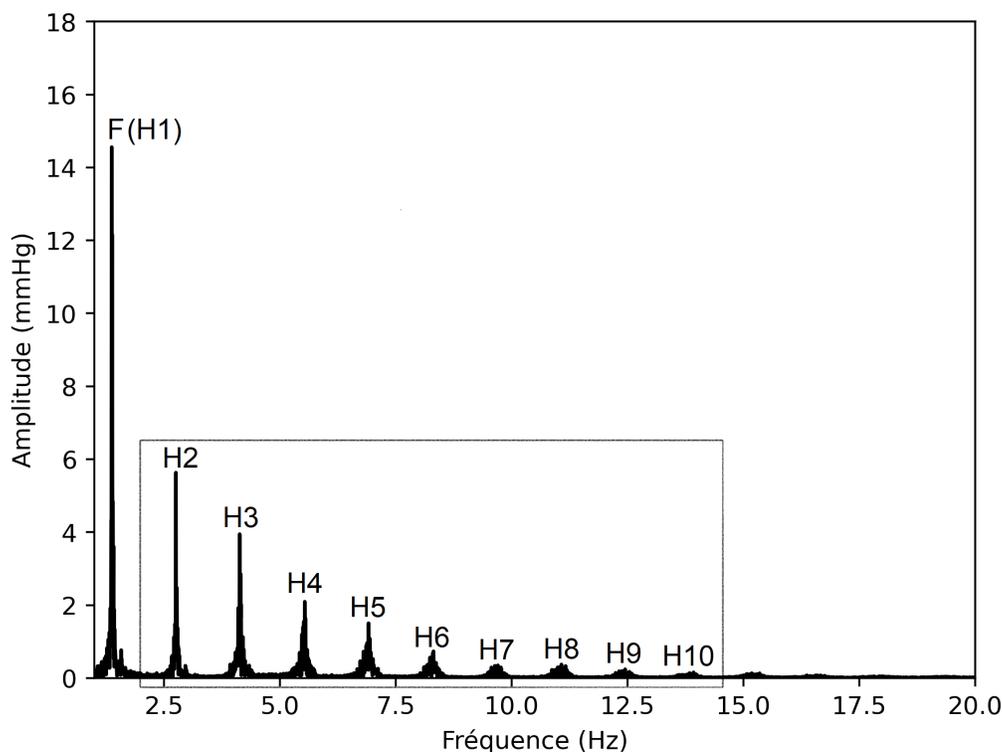


FIGURE 2.2 – Transformée de Fourier d’un signal de pression intracrânienne.  $F$  : fréquence fondamentale, composante cardiaque.  $H_n$  : harmonique  $n^{\circ}$  de la composante cardiaque. Les harmoniques encadrées sont prises en compte dans le calcul du *Higher Harmonic Centroid*.

### 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 [47]. 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 [190] 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 [204]. 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 [86]. Depuis, l’algorithme de Scholkmann modifié publié en 2018 semble s’être imposé comme une méthode standard dans le domaine temporel [21]. 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 [200]. 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 [68]. 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 [215].

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 [67]. L’indice RAP, proposé dans les années 1980, est défini comme la corrélation glissante entre l’amplitude des oscillations cardiaques et la PIC moyenne [45]. 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 [95]. 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 [49], 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 [200], et utilisent plutôt le RAP pour caractériser des périodes d’instabilité sujettes à des épisodes d’hypertension [64, 157]. 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 [213]. Le RAP est également à la base du concept de « vraie PIC » (*true ICP*), définie telle que  $trueICP = ICP(1 - RAP)$  [44]. 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 [69]. 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 [185]. 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 [119] [99]. En particulier, l’algorithme MOCAIP (*MORphological Clustering and Analysis of continuous Intracranial Pressure*), publié en 2008 [91], 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 [90, 175, 165]. 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’application  $v \rightarrow \frac{v''}{(1+v'^2)^{(3/2)}}$ . 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 pulsa-

tions. 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 [135] a permis d'affiner une première ébauche proposée en 2016 [148]. 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 toutes les dix secondes. La classification retenue, appelée par la suite classification de Wroclaw, 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 Wroclaw 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 à la présence de lésions cérébrales visibles au scanner [106] ainsi qu'avec une mortalité plus élevée [200].

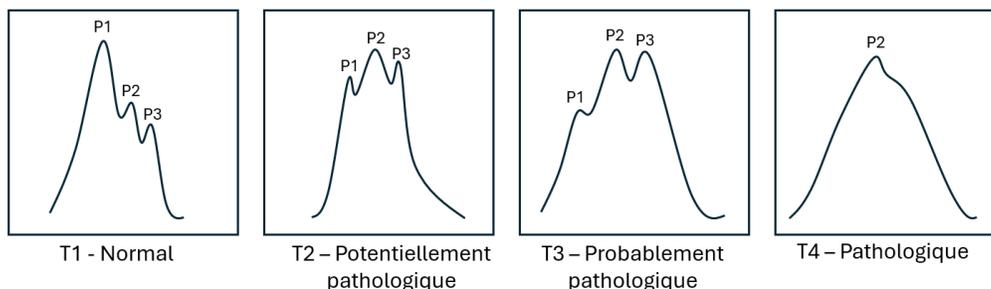


FIGURE 2.3 – Classification de Wroclaw, utilisée pour le calcul du *Pulse Shape Index*. Traduit et adapté de [135].

## 2.3 Autorégulation cérébrale

La régulation du débit sanguin cérébral (DSC) est d'une importance toute particulière au bon fonctionnement du cerveau, dans la mesure où cet organe, pourvu de très faibles réserves en oxygène [160], absorbe au repos 15 à 20% du volume d'éjection systolique [206]. Le DSC peut être exprimé comme le ratio de la PPC et de la résistance vasculaire cérébrale (RVC), fonction de la vasoconstriction des artérols cérébrales, selon la formule  $DSC = \frac{PPC}{RVC}$ . La littérature distingue généralement quatre grands mécanismes de régulation du DSC, fonctionnant de façon simultanée et redondante :

- Neurogénique. Le DSC peut être régulé par des neurotransmetteurs comme le  $NO_2$ , l'acétylcholine ou la sérotonine. Ce couplage neurovasculaire, largement médié par l'activité des astrocytes, permet une adaptation locale du DSC à l'activité neuronale [156].
- Métabolique. La vasoconstriction des artérols cérébrales est modulée par des marqueurs d'activité métabolique telles que la pression partielle en  $O_2$  [96] ou en  $CO_2$  [60].

- Endothélial. Des cellules de l'endothélium vasculaire (cérébral comme périphérique) régulent le DSC en sécrétant certains messagers chimiques comme  $\text{NO}_2$  ou des prostaglandines [17].[8].
- Myogénique. Il s'agit du mécanisme prépondérant de la régulation du DSC [81]. Il correspond à la contraction graduelle des muscles lisses des parois artérielles en réaction à des changements de pression transmurale [207]. Seules les artérioles de diamètre compris entre 30 et 250  $\mu\text{m}$  de diamètre sont capables de vasoconstriction pression-dépendante [121]. Le mécanisme moléculaire de vasoconstriction, médié par la concentration intracellulaire en ions  $\text{Ca}^{2+}$ , repose sur différentes protéines mécano-sensibles [97]. Le délai de réponse à un changement rapide de pression est de l'ordre de 250 ms [80].

Selon les auteurs, l'autorégulation cérébrale (AC) désigne soit la régulation du DSC dans son ensemble [79][170], soit uniquement le mécanisme de protection d'origine myogénique [39][207]. Si ces différentes voies de régulation ne sont pas mutuellement exclusives, les études mentionnées dans le présent document s'intéressent principalement à la composante myogénique de l'AC. Historiquement, le concept est formalisé par Niels Lassen en 1959, dans un article agglomérant les résultats de protocoles très divers ayant pour point commun l'étude du DSC [117]. L'article contient un graphique où le DSC est décrit comme constant entre 50 et 150 mmHg de PPC, et chute brutalement en deçà de 50 mmHg. Si la méta-régression originale comporte différentes faiblesses méthodologiques, cette description du DSC comme fonction de la PPC est progressivement affinée pour former la courbe de Lassen consensuelle (Figure 2.4). Les modifications apportées à la publication originale sont les suivantes :

- En abscisse, la pression veineuse en sortie du lit vasculaire cérébral est généralement négligée. La PPC peut alors être approximée par la pression artérielle systémique, sauf dans le cas de pathologies où la PIC doit être prise en compte (TC, HSA, *etc.*). Dans ce cas, le différentiel de pression est approximé par la formule  $PPC = PAM - PIC$ .
- Le plateau d'autorégulation n'est pas parfaitement horizontal ; les mécanismes d'AC ne compensent qu'une partie des variations de PPC. Ses limites ne correspondent pas à des cassures nettes. Par rapport à la publication originale de Lassen, sa largeur est fortement réduite (de l'ordre de la dizaine de mmHg). Il est à noter que la largeur ainsi que la position du plateau sont très variables d'un patient à l'autre, mais aussi d'une pathologie à l'autre [88].
- La limite inférieure du plateau correspond à la pression où les mécanismes de vasoconstriction ne permettent plus de compenser le faible différentiel de pression : le DSC dépend alors directement de la PPC. Cette limite inférieure d'autorégulation est généralement désignée sous le nom de LLA (*Lower Limit of Autoregulation*).
- Une limite supérieure est progressivement introduite [153]. Celle-ci correspond à la PPC où les sphincters responsables de la vasoconstriction n'exercent pas une force suffisante pour diminuer l'écoulement du sang. Cette limite supérieure d'autorégulation est généralement désignée sous le nom de ULA (*Upper Limit of Autoregulation*).
- Une seconde cassure inférieure, située en-dessous de la LLA, est parfois mentionnée dans la littérature [50]. Il s'agit de la pression de fermeture critique (*Critical Closing Pressure*, CrCP), correspondant à une PPC où le différentiel de pression s'annule au sein même du lit vasculaire cérébral.

Certains auteurs distinguent l'AC statique, correspondant à des adaptations de long terme à des variations spontanées de la PAM, et l'AC dynamique, désignant la réponse du système à une perturbation ponctuelle. Toutefois, cette distinction relève principalement d'une classification artificielle des protocoles de mesure, du fait de la similarité des mécanismes mis en jeu et du continuum existant entre ces deux extrêmes [39]. Quoiqu'il en soit, la mesure de l'autorégulation cérébrale s'appuie toujours sur un monitoring adjoint de la PA systémique et d'un dérivé du DSC : TCD, ICP, pression partielle en oxygène, tomographie, *etc.*

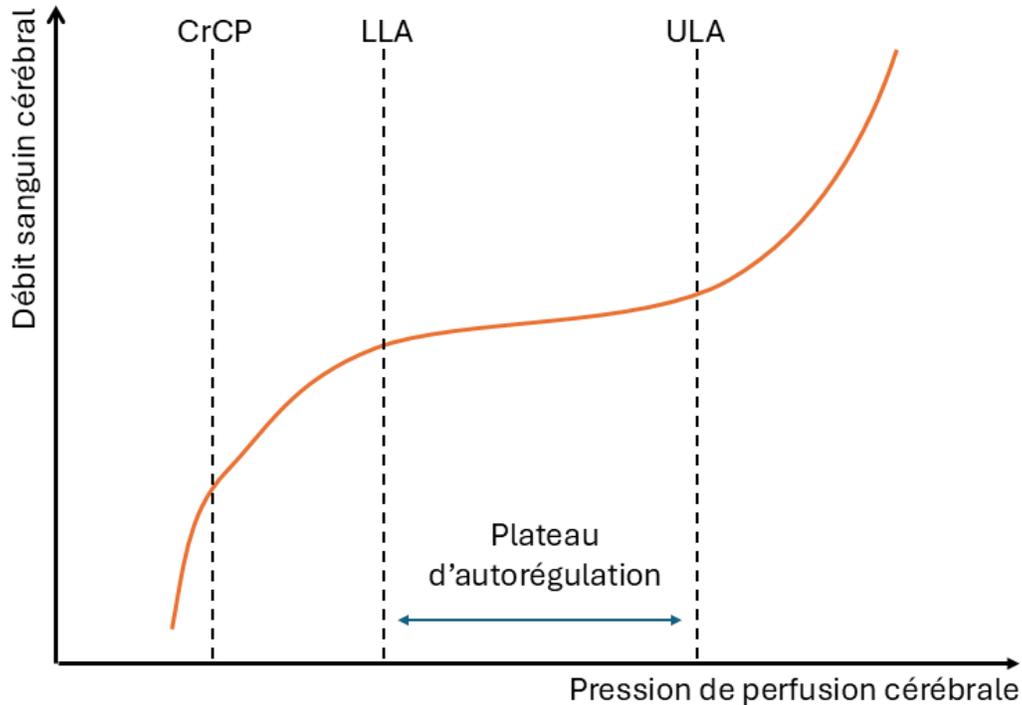


FIGURE 2.4 – Allure du débit sanguin cérébral en fonction de la pression de perfusion cérébrale, ou courbe de Lassen. CrCP – Pression critique de fermeture. LLA — Limite inférieure d’autorégulation. ULA — Limite supérieure d’autorégulation.

### 2.3.1 Caractérisation dans le domaine temporel

L’étude de l’AC chez les patients cérébrolésés fait l’objet d’un riche corpus d’études rétrospectives reposant sur le calcul d’indices caractéristiques dans le domaine temporel. Les plus utilisés d’entre eux sont des corrélations glissantes entre deux signaux de monitoring, l’un correspondant à la PPC, potentiellement approximée par la PA, et le second à un dérivé du DSC : PIC, VSC, pression partielle en oxygène, *etc.* Le rationnel derrière la définition de ces indices est décrit par la courbe de Lassen : dans la zone d’autorégulation fonctionnelle, les variations de DSC sont amorties par les mécanismes d’AC, et sont donc peu dépendantes des variations de PPC. La corrélation entre la CPP et le dérivé du DSC est donc proche de 0. Au contraire, lorsque les mécanismes d’AC sont détériorés, les variations de PPC sont transmises passivement au DSC. La corrélation s’approche alors de 1. Un seuil pathologique est associé à chacun de ces indices, généralement autour de 0.3, au-delà duquel l’AC est considérée comme inopérante. Ces indices de corrélation glissante sont étroitement liés à la définition d’une valeur de PPC pour laquelle les mécanismes d’AC sont les plus fonctionnels. Cette valeur PPC optimale, notée  $PPC_{opt}$ , est située entre les deux bornes du plateau d’autorégulation (*i.e.*, la ULA et la LLA). L’algorithme de détermination de la  $PPC_{opt}$  consiste à tracer le portrait de phase de l’indice d’autorégulation en fonction de la PPC. Une régression quadratique permet alors d’identifier la valeur de  $PPC_{opt}$  qui minimise l’indice d’autorégulation, et donc maximise l’AC. Les limites du plateau d’autorégulation sont situées aux croisements de la courbe parabolique (désignée dans le littérature sous le nom de *U-shape curve*) avec la droite horizontale d’équation  $y = 0.3$  (ou tout autre seuil considéré comme pathologique). Le schéma de détermination de la  $PPC_{opt}$  est présenté Figure 2.5.

Parmi ces indices d’autorégulation glissante, il convient de citer :

**Le Mx (Mean Flow Index)** . Il correspond à la corrélation glissante entre la CPP et la VSC moyenne [53]. La notation  $Mxa$  est utilisée lorsque la CPP est approximée par la PA. Le seuil pathologique de Mx est généralement situé à 0.3 [116]. Toutefois,

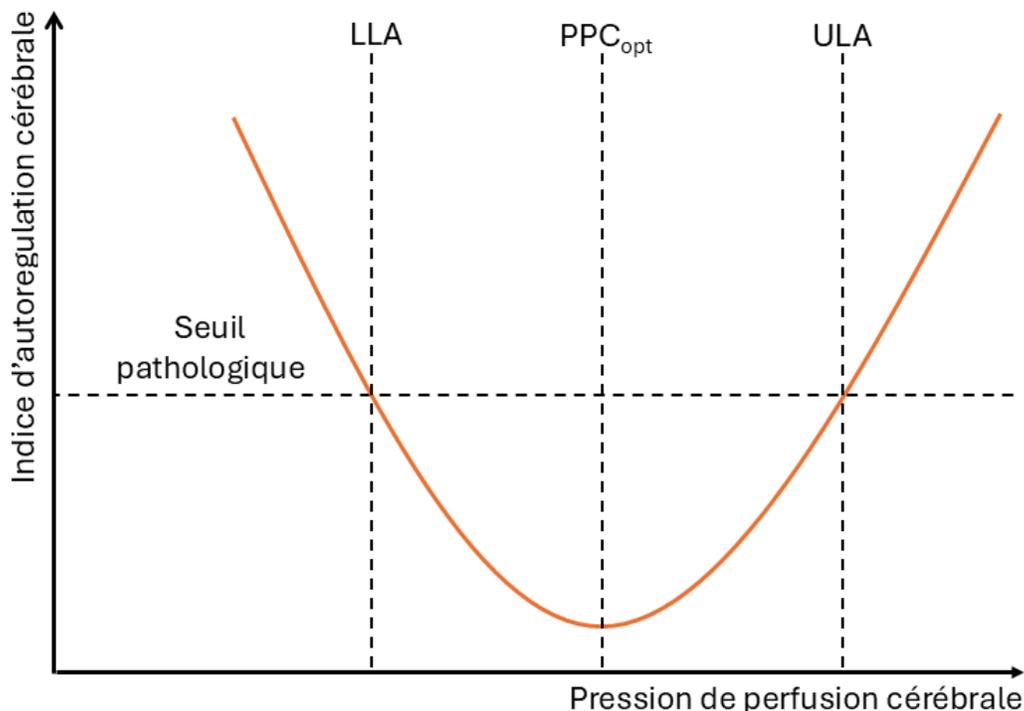


FIGURE 2.5 – Schéma de détermination de la pression de perfusion cérébrale optimale.  $PPC_{opt}$  — Pression de perfusion cérébrale optimale. LLA — Limite inférieure d'autorégulation. ULA — Limite supérieure d'autorégulation.

dans le cas du Mxa, certains auteurs ont proposé le seuil de 0.45 [178]. Dans la mesure où le Mxa ne nécessite aucun monitoring invasif, cet indice a pu être étudié pour un large éventail de pathologies dépassant le cadre de la neuro-réanimation [150]. Dans le cas du TC, différentes études rétrospectives montrent une corrélation significative entre le Mx et la mortalité des patients, et entre le Mx et l'état clinique de sortie [25] [177]. Contrairement aux indices présentés ci-dessous, les paramètres de calcul du Mx ne font pas consensus dans la littérature [150], ce qui pose problème lors de la comparaison des résultats de différentes études, bien que des recommandations sur les paramètres de la fenêtre glissante tendent à émerger [113].

**Le PRx (*Pressure Reactivity Index*)** . Cet indice est défini comme la corrélation glissante entre les signaux PA et de PIC [52]. Le standard qui s'est imposé dans la littérature consiste à calculer le PRx à partir des deux signaux échantillonnés à 0.1 Hz sur une fenêtre glissante de 30 valeurs (soit 5 minutes) actualisée toutes les 10 secondes [198]. Le PRx est un indice basé sur les variations de volume cérébral. Lorsque les mécanismes d'AC sont fonctionnels, une augmentation de la PA provoque une vasoconstriction des artérioles cérébrales de façon à maintenir un DSC constant. Cette vasoconstriction cause une diminution du volume du sanguin cérébral, qui se traduit par une baisse de la PIC. À compliance cérébrale constante, un PRx maintenu nul ou négatif est donc le reflet d'une AC fonctionnelle. Selon les auteurs, le seuil pathologique est fixé entre 0.2 et 0.3 [188] [197] [144]. Le PRx est l'indice d'AC le plus fréquemment utilisé en neuro-réanimation [57]. En effet, le monitoring continu de la PIC et de la PA constituent des standards dans le traitement de patients cérébrolésés [29], et le calcul du PRx ne nécessite aucune intervention supplémentaire du praticien une fois les capteurs de PIC et de PA mis en place. Cette facilité d'acquisition des données permet un suivi continu du PRx et de sa  $PPC_{opt}$  associé. Toutefois, l'allure du portrait de phase entre la PPC et le PRx ne permet systématiquement la détermination d'une  $PPC_{opt}$ . Différents critères de qualité de la régression quadratique ont été définis (étendue des valeurs de PRx et de PPC

observées,  $R^2$  de la régression quadratique) de façon à s'assurer du sens physique de la valeur de  $PPC_{opt}$  obtenue. Les auteurs du PRx et développeurs du logiciel de référence ICM+ (Cambridge Enterprise Ltd.) revendiquent aujourd'hui l'affichage d'une  $PPC_{opt}$  dans plus de 90% du temps de monitoring [20] contre 55% du temps initialement [7]. Cette amélioration est la conséquence de différents artefacts de calcul progressivement développés entre 2002 et 2024 [198]. Comme le calcul de la  $PPC_{opt}$  repose uniquement sur des variations spontanées de la PPC, un minimum de 4h de monitoring est nécessaire avant l'affichage d'une valeur de  $PPC_{opt}$ .

Du fait de la relative facilité d'acquisition des données, de nombreuses études rétrospectives ont analysé les corrélations entre le PRx, l'écart à la  $PPC_{opt}$  calculé et le devenir des patients cérébrolésés. Une asymétrie de tolérance de l'écart aux cibles de PPC semble se dégager. Ainsi, le pourcentage du temps de monitoring passé en-dessous de la LLA estimée au moyen du PRx a été significativement corrélé à une plus forte mortalité et à de moins bons *outcomes* [63]. D'autres études montrent des résultats similaires pour le temps passé en-dessous de la  $PPC_{opt}$  [115] [22]. En 2021, l'étude prospective COGiTATe [193] incluant 60 patients testait la sécurité du protocole de définition de la  $PPC_{opt}$  définie au moyen du PRx. Les participants étaient répartis aléatoirement en deux cohortes. Pour la première d'entre elles (le groupe contrôle), la PPC était maintenue entre 60 et 70 mmHg, selon les recommandations actuelles [29], tandis que la seconde (le groupe d'intervention) bénéficiait d'une cible de PPC personnalisée par le biais du calcul d'une  $PPC_{opt}$ . L'étude s'est conclue sur un plus faible taux de mortalité parmi le groupe d'intervention, ainsi qu'un meilleur score GOS à 6 mois, sans pour autant que ces différences ne soient significatives. COGiTATe a cependant permis de confirmer la sécurité du protocole basé sur la  $PPC_{opt}$  ; en effet, les scores d'intensité thérapeutiques (TIL) se sont révélés comparables dans les deux cohortes. Par la suite, certaines nuances sur le protocole de définition de la  $PPC_{opt}$  ont été apportées par des études rétrospectives. En particulier, chez les patients de plus de 65 ans, un PRx négatif n'est pas corrélé avec un meilleur *outcome* [120]. Le protocole classique de définition de la  $PPC_{opt}$  semble également perdre de sa pertinence pour les patients présentant de sévères contusions [189].

**Les indicateurs dérivés du PRx.** Différentes variantes du PRx ont été définies dans des contextes particuliers. En premier lieu, plusieurs versions du PRx à plus basse résolution (*ultra low-frequency PRx*, (*U*)*L-PRx*), utilisant des valeurs de PIC et de PA moyennées de 1 à 5 min, pour des fenêtres de temps allant de 10 à 120 min, ont été proposées dans la littérature [87]. L'objectif affiché est de réduire l'espace de stockage nécessaire au calcul des mesures d'AC. Ces L-PRx présentent un pouvoir pronostic moindre que le PRx classique, mais toujours significatif [168]. Deux dérivés du PRx proposent d'exploiter l'amplitude du signal de la PIC : le PAX (corrélation PA - AMP) et le RAC (corrélation PPC - AMP). L'intérêt des ces indices, bien que moins discriminants que le PRx dans l'identification de la LLA [214], réside dans la possibilité d'utiliser un monitoring non-invasif de la PIC pour le calcul de l'AMP [82]. Une version du PRx basée sur la transformée en ondelettes (*wavelet PRx*, wPRx) a été également étudiée. Le wPRx correspond au cosinus du déphasage mesuré entre les signaux de PIC et de PA sur une plage de fréquence allant de 0.0067 Hz à 0.05 Hz. Dans le contexte d'une étude rétrospective incluant 515 cas de TC, le wPRx a présenté un meilleur pouvoir pronostique et une plus grande stabilité temporelle que le PRx [124]. L'utilisation d'ondelettes implique cependant une complexité calculatoire plus importante.

Plusieurs critiques peuvent être adressées aux méthodologies basées sur les indices de corrélations glissantes. En premier lieu, ceux-ci sont par nature sujet à un fort bruit de mesure [?]; leur prise en compte dans la prise de décision thérapeutique nécessite donc plusieurs heures de monitoring [20]. De plus, ceux-ci s'appuient sur des variations spontanées des variations de PPC. Les artefacts de mesure doivent donc être soigneusement identifiés par les praticiens de façon à ce qu'ils ne soient pas pris en compte dans le calcul du plateau d'autorégulation [10]. Le calcul de la  $PPC_{opt}$  est largement dépendant de l'implémentation de l'algorithme utilisé ; en 2024, Plourde *et al.* reportaient une étude de cas où deux logiciels d'estimation continue de la  $PPC_{opt}$  différaient de plus de 10mmHg

dans plus de 50% du temps de monitoring [158]. Enfin, le corpus de preuves, bien que conséquent, s'appuie exclusivement sur la mortalité et/ou le devenir des patients en sortie de neuro-réanimation, sans établir formellement un lien entre les indices de corrélation et les mécanismes physiologiques dont ils sont censés être les reflets.

D'autres indices d'AC ont été proposés dans le domaine temporel. Ceux-ci, moins répandus, s'appuient sur des formulations mathématiques plus complexes qu'une simple corrélation [114]. En particulier, l'analyse pression-débit multimodale (*Multimodel Pressure-Flow Analysis*, MMPF) consiste à calculer le déphasage instantané entre le signal de PIC et de PA à différentes échelles de temps, au moyen de la transformée de Hilbert-Huang (c'est-à-dire de l'application de la transformée de Hilbert aux différentes IMFs obtenues par EMD) [125]. Ces méthodes s'inspirent directement des caractérisation de l'AC effectuées dans le domaine fréquentiel.

### 2.3.2 Caractérisation dans le domaine fréquentiel

Du fait du délai du mécanisme de réactivité myogénique, l'AC produit joue le rôle d'un filtre passe-bas entre les variations de PA systémique et les variations de DSC. L'étude de l'AC dans le domaine fréquentiel repose alors sur l'analyse de la fonction de transfert (*Transfer Function Analysis*, TFA) entre un signal d'entrée, correspondant à la CPP possiblement approximée par la PA, et un signal de sortie, classiquement le signal de DSC. Plus formellement, on définit le cross-spectre  $S_{XY}$  de deux signaux  $X$  et  $Y$  par la relation

$$S_{XY} = \hat{X} \cdot \hat{Y}^* \quad (2.11)$$

où  $\hat{X}$  désigne la transformée de Fourier de  $X$ ,  $Y^*$  le conjugué complexe de  $Y$  et  $\cdot$  le produit terme à terme. Le cross-spectre est l'équivalent de la cross-corrélation dans le domaine fréquentiel, du fait que l'opération transformée de Fourier vérifie la relation  $X * Y = \hat{X} \cdot \hat{Y}$ , où  $*$  désigne le produit de convolution. Le cross-spectre permet de définir la fonction de transfert  $H_{X \rightarrow Y} = S_{XY} / S_{XX}$ . Cette fonction de transfert  $H$  est utile pour mesurer l'impact des variations de CPP sur le signal de TCD. Classiquement, l'étude de l'AC par TFA repose sur trois grandeurs caractéristiques liées à la fonction de transfert  $H_{PFC \rightarrow VSC}$  :

- Le gain  $G$ , correspondant au module  $|H_{PFC \rightarrow VSC}|$ , est exprimé en (cm/s)/mmHg. Ce calcul permet de quantifier l'amortissement des variations de CPP transmises à la VSC du fait des mécanismes d'AC.
- Le déphasage, défini par la relation  $\Phi = \arctan \frac{Im(H_{PFC \rightarrow VSC})}{Re(H_{PFC \rightarrow VSC})}$  est exprimé en radians. Du fait de l'amortissement des variations de VSC par les mécanismes d'AC, la VSC revient plus rapidement à son niveau initial que la CPP lorsque cette dernière subit des perturbations [39]. Les signaux d'entrée et de sortie observent donc une désynchronisation quantifiée par le déphasage.
- La transformée de Fourier décomposant un signal donné en une combinaison linéaire de fonctions sinusoïdes, la fonction de transfert  $H$  ne peut décrire que les interactions linéaires existant entre le signal d'entrée et le signal de sortie. La cohérence  $\frac{S_{XY}^2}{S_{XX} S_{YY}}$ , comparable à la corrélation de Pearson dans le domaine fréquentiel, permet de quantifier la linéarité de la relation observée entre deux signaux  $X$  et  $Y$ . En pratique, la cohérence peut être utilisée de deux façons : soit comme un indicateur en soi du fonctionnement de l'AC —une cohérence proche de 0 indique alors des mécanismes d'AC préservés, soit comme un outil de validation des mesures de gain et de déphasage décrites ci-dessus. Selon le temps de mesure disponible, différents seuils de cohérence minimale ont été définis de façon à s'assurer du sens physique de la TFA [151].

L'avantage de la TFA est de pouvoir comparer la qualité de l'AC à différentes échelles de temps. En particulier, du fait du délai d'activation des mécanismes myogéniques, les oscillations de fréquence supérieure à environ 0.5 Hz sont transmises passivement de la CPP à la VSC. Ce seuil correspond donc à une augmentation du gain, une diminution du déphasage et une augmentation de la cohérence dans les hautes fréquences. En pratique, il est recommandé de présenter les résultats de la TFA dans trois plages de fréquences :

de 0.02 à 0.07 Hz (très basses fréquences), de 0.07 à 0.2 Hz (basses fréquences) et de 0.2 à 0.5 Hz (hautes fréquences). Les résultats peuvent de plus être agrégés dans tout le domaine d'étude classique de l'AC, c'est-à-dire de 0.02 à 0.5 Hz. Ceux-ci peuvent alors être comparés aux différentes valeurs de référence obtenues dans de larges cohortes de patients sains [151].

Si les méthodes de la TFA ont été appliquées à de nombreuses pathologies, de la maladie d'Alzheimer [84] aux accidents vasculaires cérébraux [94], relativement peu d'études ont appliqué ces méthodes aux patients admis en neuro-réanimation, où les indices de corrélation tels que le PRx restent prépondérants [202]. Ce constat, au-delà des considérations de communautés scientifiques distinctes, peut s'expliquer de plusieurs façons : en premier lieu, la plupart protocoles de mesure de l'AC dynamique impliquent des changements de positions successifs [27] et ne sont donc pas applicables aux patients cérébro-lésés. De manière plus générale, la TFA repose sur des temps de monitoring courts, de l'ordre de quelques minutes [26], incluant potentiellement une perturbation passagère, là où les unités de soins intensifs disposent de monitorages longs sur des patients fragiles. De plus, en pratique clinique, les neuro-réanimateurs disposent de différents outils de régulation continue de la PPC, pour laquelle une plage optimale est recherchée en prenant en compte les interactions entre PAM et PIC [39]. La complexité des résultats de la TFA rend moins directe la localisation du plateau d'autorégulation en comparaison d'algorithmes expressément dédiés et tirant parti du temps long [56]. Les quelques études comparant les mesures d'AC obtenues par TFA ou par des indices de corrélation dans le domaine temporel montrent un faible accord entre les deux méthodes [123][150], suggérant que ces différents indices ne sont pas interchangeables et mesurent différents aspects de l'AC.

Deuxième partie  
Contributions

## 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

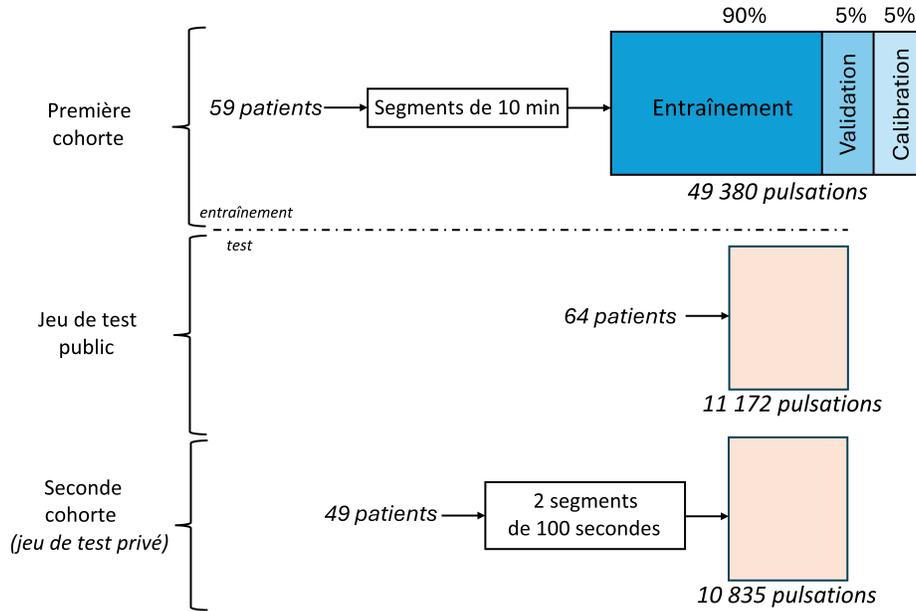


FIGURE 3.1 – Partitionnement des données utilisées.

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 va-

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	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 sans P2/P1	3,988 (6.9%)	838 (6.4%)	-
Artefacts	3,889 (6.7%)	1,413 (10.8%)	-
Classification de Wrocław			
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

leurs 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 artefact. L'ensemble de données d'entraînement a été entièrement annoté 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  $\Sigma$  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.

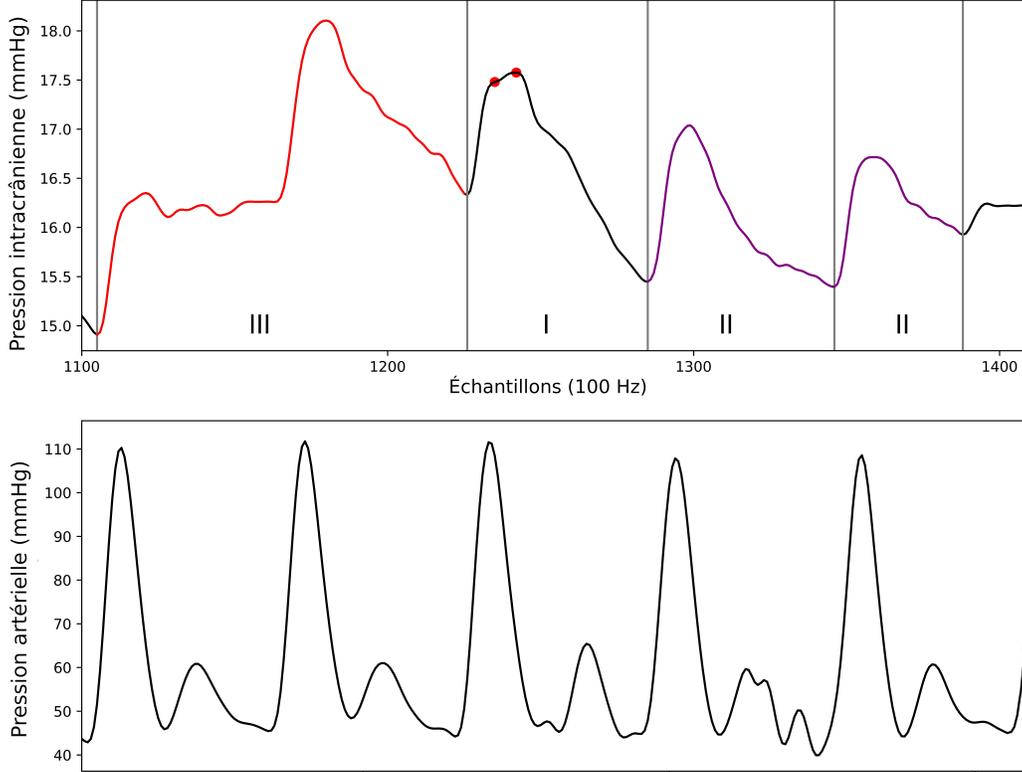


FIGURE 3.2 – Exemples des trois classes de pulsations utilisées par le pipeline. I — "pulsation valide". II — "pulsation non-interprétable". III — "artefact"

### 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  $\kappa$  est généralement appelée 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 :

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

et

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

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  $x_{P2}$ .

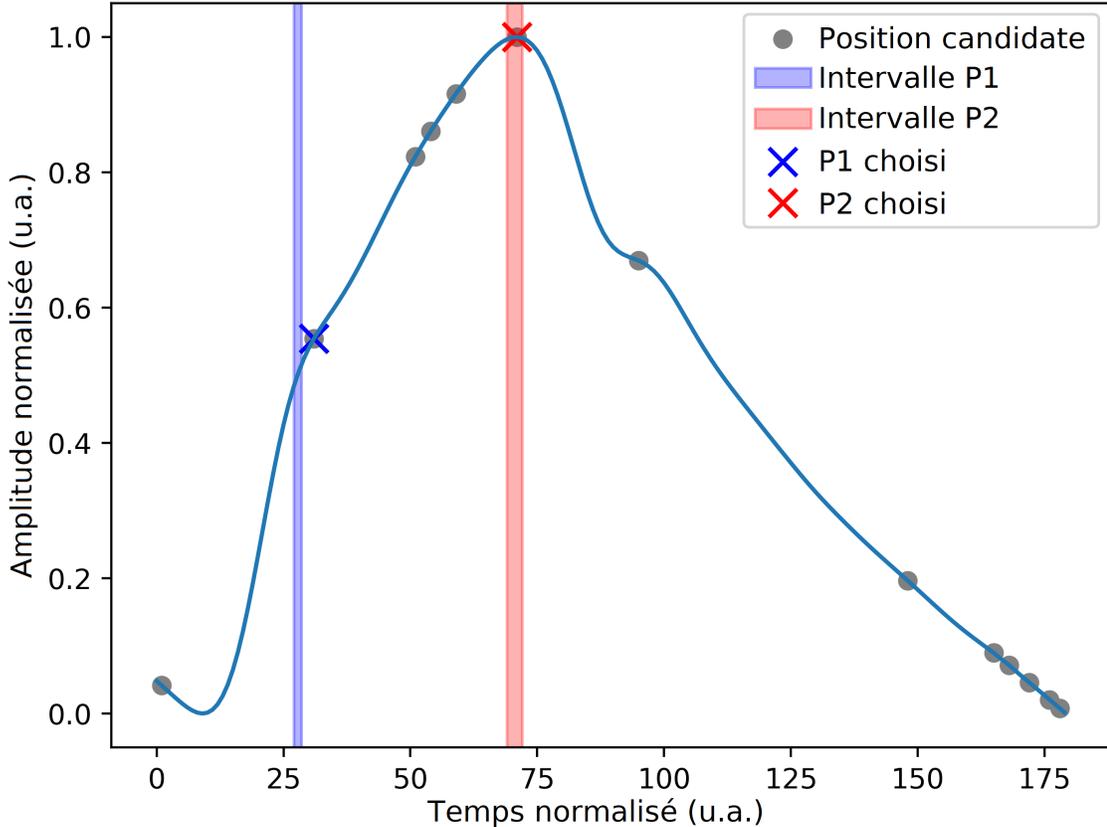


FIGURE 3.3 – Processus d'identification de P1 et P2. Les positions candidates correspondent aux maxima locaux positifs de la courbure de la pulsation. Les intervalles de prédiction de P1 et P2 sont calculés par un modèle neuronal. Comme dans cet exemple, les pics peuvent être choisis en-dehors des intervalles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

### 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 :

$$\mathcal{F}_\lambda(x) = \begin{cases} -1, & \text{if } \widehat{f}(x) > \lambda_0 \text{ or } \widehat{w}_1(x) > \lambda_1 \text{ or } \widehat{w}_2(x) > \lambda_2 \\ \widehat{P}2(x)/\widehat{P}1(x), & \text{sinon.} \end{cases}$$

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  $\epsilon$  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  $\lambda$  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  $\mathcal{H}_\lambda^0$  et  $\mathcal{H}_\lambda^1$ ,  $R_0$  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  $\delta$ , il est possible de calculer les  $p$ -values  $p_\lambda^0$  et  $p_\lambda^1$ , respectivement associées aux hypothèses  $\mathcal{H}_\lambda^0$  and  $\mathcal{H}_\lambda^1$ . Pour contrôler les risques  $R_0$  et  $R_1$ , un triplet  $\lambda$  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,  $p_\lambda^0$  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,  $p_\lambda^1$  doit être calculée en utilisant une borne plus conservative issue de l'inégalité de Hoeffding-Bentkus [16] du fait de sa composante conditionnelle.

## Recherche de seuils valides

En pratique, la recherche du triplet  $\lambda$  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  $\lambda$  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  $\delta$ . L'ensemble  $\Lambda^*$  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  $\alpha_0$  et  $\alpha_1$  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.

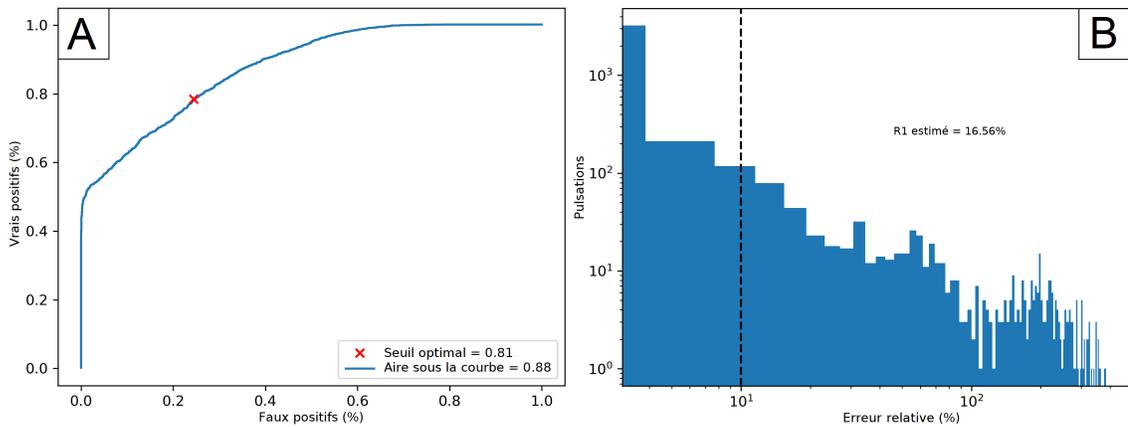


FIGURE 3.4 – Performances brutes des deux modèles neuronaux sur le jeu de validation. A : Courbe ROC du classifieur. Les métriques sont calculés sur une tâche de classification binaire où les exemples positifs correspondent aux pulsations associées à un ratio P2/P1. B : Distribution des erreurs relatives 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  $\alpha$ . 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  $\hat{R}_0$  et  $\hat{R}_1$  estimés sur le jeu de validation. Ainsi, les seuils de tolérance  $\alpha_0$  et  $\alpha_1$  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  $\lambda$  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).

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 différentes 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 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.

	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  $\alpha_1 = 15\%$ .

### 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

	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  $\alpha_1 = 20\%$ .

Shape	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	0.54	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  $\alpha_1 = 15\%$ .

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 ratio 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.

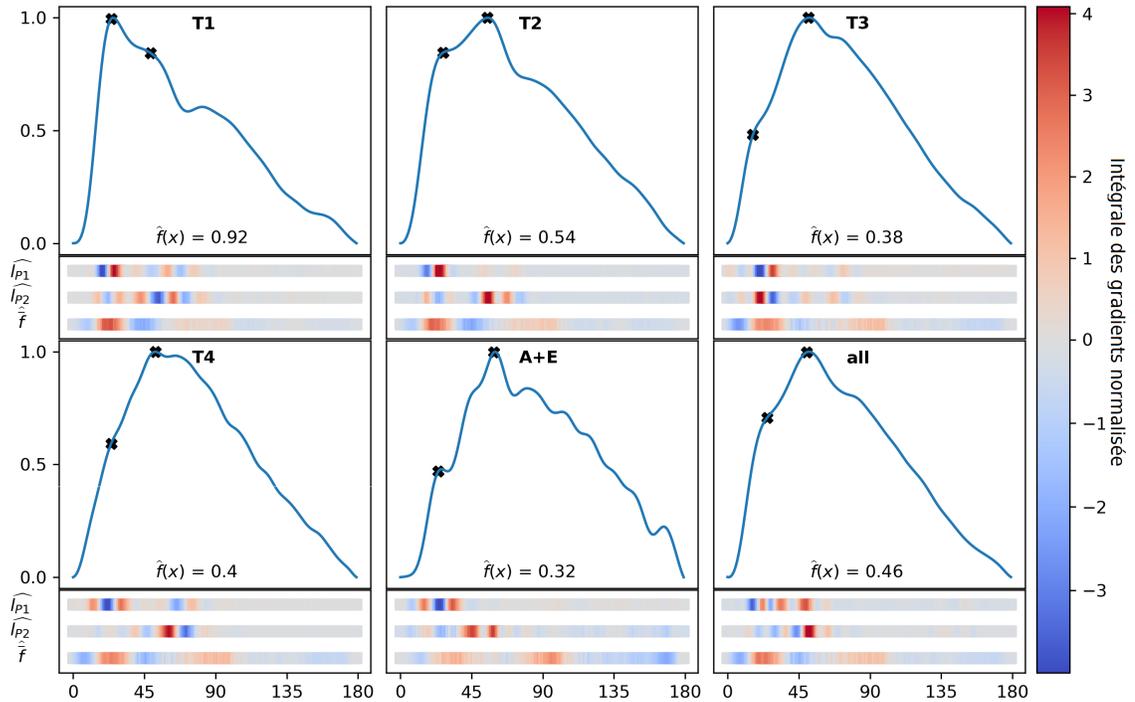


FIGURE 3.5 – Visualisation des gradients intégrés sur six pulsations issues du jeu de test. Chacune des pulsations minimise la distance euclidienne à la pulsation médiane de la classification de Wrocław indiquée.  $\hat{l}p1$  — borne inférieure estimée de la position de P1.  $\hat{l}p2$  — borne inférieure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

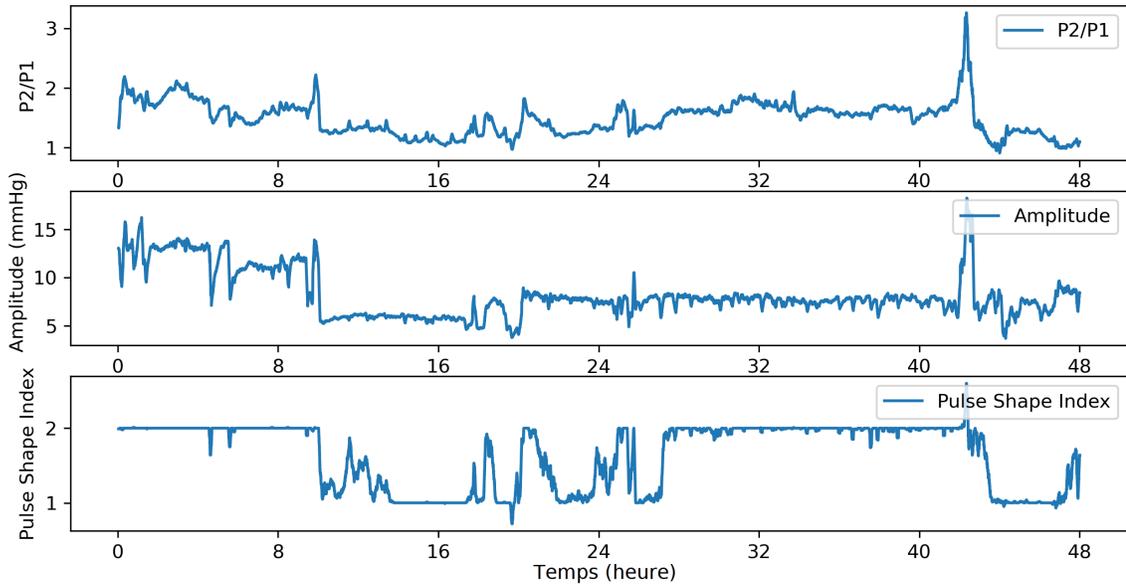


FIGURE 3.6 – Exemple d’une monitoring rétrospectif de deux jours pour différents indicateurs de compliance cérébrale.

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.

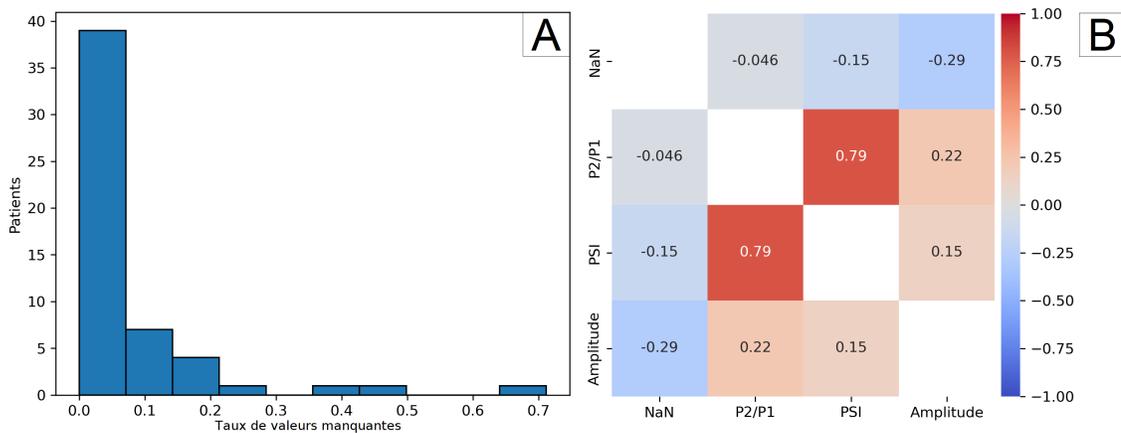


FIGURE 3.7 – A : Taux de valeurs manquantes au sein des 49 enregistrements de deux jours. B : Carte de corrélation entre les indicateurs de compliance cérébrale et le taux de valeurs manquantes (NaN).

### 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 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 Introduction

La compliance cérébrale peut être caractérisée à partir de différents indicateurs issus du signal de PIC, les principaux d'entre eux étant décrits dans la section 2.2. Cependant, les seuls protocoles cliniques pour lesquels certains de ces indices ont été mesurés sont des manipulations de LCS impliquant des patients souffrant d'hydrocéphalie [105] [67]. L'étude présentée ici, intitulée "Étude de la Compliance Cérébrale (EC2)", vise à étudier comment la combinaison de différents indices peut permettre de discriminer les patients cérébrolésés dont la compliance cérébrale est altérée. Pour ce faire, différentes caractéristiques du signal de PIC ont été fournies à des algorithmes d'apprentissage supervisé de façon à prédire la réponse des patients à un changement de position utilisé comme une évaluation rapide de la compliance cérébrale. Cette manœuvre repose sur la relation complexe existant entre la PIC, la position corporelle et la compliance cérébrale [129][76]. Le protocole consiste à basculer le patient d'une position semi-assise ( $30^\circ$ ) à allongée ( $0^\circ$ ), de façon à provoquer un afflux de LCS du sac dural vers la boîte crânienne et ainsi mesurer l'élévation induite de la PIC. Dans les quatre unités de neuro-réanimation participant à l'étude, un tel changement de position fait partie de la routine clinique pour obtenir une approximation rapide de la compliance cérébrale des patients, et de s'assurer ainsi de la capacité du patient à subir différentes manipulations, par exemple des examens d'imagerie. L'objectif est d'utiliser une combinaison réduite de descripteurs du signal de PIC pour prévoir le niveau de réponse du patient au changement de position : augmentation inférieure à 7 mmHg ("bonne compliance cérébrale"), comprise entre 7 et 10 mmHg ("compliance cérébrale moyenne") ou supérieure à 10 mmHg ("compliance cérébrale dégradée").

### 4.2 Matériel et méthodes

#### 4.2.1 Collecte des données

Les patients inclus dans l'étude EC2 ont été admis dans l'unité de neuro-réanimation de l'un des quatre CHU participants (Rennes, St-Étienne, Grenoble, Clermont-Ferrand) entre le 29 mars 2022 et le 22 mars 2024. Les critères d'inclusion étaient les suivants : âge compris entre 18 et 80 ans, sédation sous ventilation mécanique, et monitoring continu de la PIC à une fréquence d'échantillonnage de 100 Hz. Les critères d'exclusions incluaient un défaut hémodynamique majeur, une HTIC réfractaire et une craniectomie décompressive. Les données démographiques sont présentées dans la table [?].

Variable	Observation
Nombre de patients	54
Âge	49.9 (17.8, 18 - 77)
Femmes	16 / 30%
Hommes	38 / 70%
TC	40 / 74%
HSA	9 / 17%
Autre pathologies	5 / 9%
GCS initial	6.9 (3.2, 3 - 15)
SAPSII initial	48.8 (12.3, 23 - 71)
Nombre d'épreuves par patient	1.9 (1.8, 1-9)

TABLE 4.1 – Données démographiques des patients inclus. TC : traumatisme crânien, HSA : hémorragie subarachnoïdienne, GCS : *Glasgow coma scale*, SAPSII : *Simplified Acute Physiology Score*. Les observations sont présentées au format : moyenne (écart type, minimum - maximum).

Les patients étaient traités selon un algorithme thérapeutique basé sur le monitoring de la PIC [?]. La partie supérieur du corps était maintenue à 30° tout au long du traitement, à l'instar de tous les patients cérébrolésés admis dans les unités de neuro-réanimation participant à l'étude. La PIC était monitorée au moyen d'un capteur de PIC intraparenchymateux (Pressio, Sophysa, Orsay, France). Le protocole des épreuves consistait à placer temporairement la partie supérieure du corps à 0° jusqu'à stabilisation de la PIC et pour au moins deux minutes. L'élévation induite de la PIC était déterminée en calculant la différence entre la PIC médiane mesurée à 0° et la PIC médiane mesurée au cours des dix minutes précédant le changement de position. Les variables suivantes étaient également reportées pour chaque épreuve :

- La natrémie mesurée dans les 12 heures précédant l'épreuve,
- La température corporelle mesurée au niveau du tympan ou au moyen d'une sonde vésicale,
- La PAM mesurée invasivement par un cathéter placé à l'altitude du cœur,
- La PPC, estimée par la différence PAM - PIC.

Plusieurs épreuves ont pu être réalisées par patient dès que le neuro-réanimateur observait un changement d'état clinique. Après export des données, les épreuves respectant les deux critères suivants ont été incluses dans l'étude : (i) L'épreuve était précédée d'un enregistrement de PIC de 20 minutes échantillonné à 100Hz. (ii) La mesure de l'élévation de la PIC n'était pas gênée par des artefacts tels que des toussotements ou un signal de PIC très instable. Initialement, 111 épreuves ont été réalisées sur 55 patients. Seules 108 épreuves réparties sur 54 patients ont finalement été conservées pour l'analyse des données.

## 4.2.2 Analyse du signal de PIC

Pour chaque patient, le segment de 20 minutes enregistré juste avant le changement de position est caractérisé par 73 descripteurs, après application d'un filtre Butterworth passe-bas d'ordre 4 et de fréquence de coupure 20 Hz. Après une étape de sélection, différentes combinaisons de ces descripteurs sont utilisées comme entrées pour des modèles de classification. Le processus complet de classification est présenté figure 4.1. Les analyses décrites ci-dessous ont été implémentées en Python 3.11. Par soucis de reproductibilité, les différents scripts ont été inclus dans un pipeline d'analyse géré avec Snakemake 8.9.0 [112].

### Descripteurs du signal de PIC

Le lecteur pourra trouver une description plus détaillée des principaux indices de compliance cérébrale au chapitre 2. Parmi eux, les indices retenus pour l'étude EC2 sont les suivants :

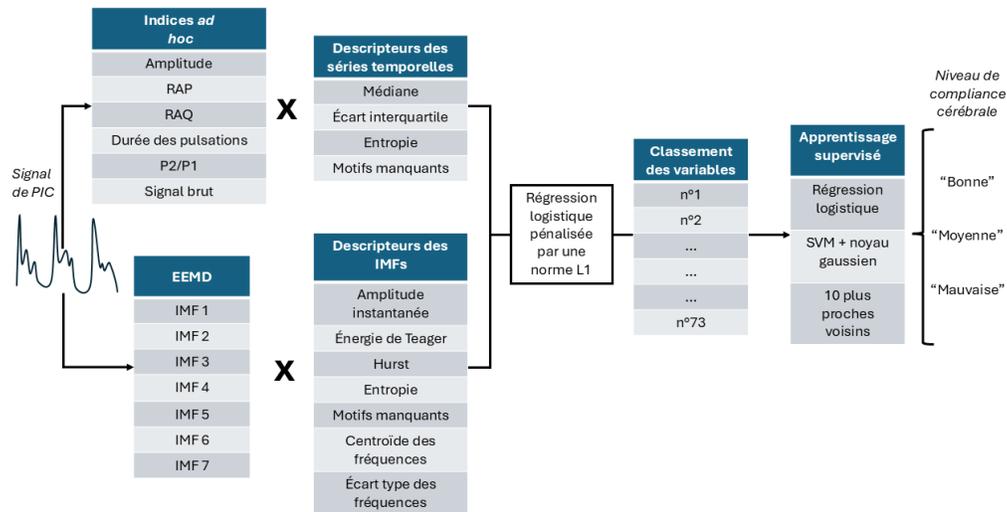


FIGURE 4.1 – Schéma complet du processus d'extraction et de sélection des variables.

- **Amplitude du signal de PIC (AMP)**. L'indice a été calculé dans le domaine temporel, en isolant les pulsations cardiaques au moyen de l'algorithme de Scholkman modifié [21] pour calculer la différence maximum-minimum de chaque pulsation.
- **Le ratio P2/P1**. Celui-ci a été calculé en utilisant le pipeline ICP-SWAN décrit dans le chapitre 3.
- **L'indice RAP**. Celui-ci est calculé comme la corrélation entre la PIC moyenne et l'AMP sur une fenêtre glissante de 40 pulsations cardiaques isolées au moyen de l'algorithme de Scholkman modifié.
- **L'indice RAQ**. L'indice RAQ correspond au ratio des variations d'AMP au cours d'un cycle respiratoire sur l'amplitude de la vague respiratoire. Dans la présente étude, les vagues respiratoires sont isolées en appliquant un filtre passe-bas sur le signal de PIC, dont la fréquence de coupure correspond à la fréquence respiratoire. Les différences d'AMP au cours d'un cycle respiratoire sont estimées en isolant les pulsations cardiaques au moyen de l'algorithme de Scholkman modifié.
- **La durée des pulsations cardiaques**. La durée des pulsations cardiaques isolées est utilisée comme un dérivé de la variabilité du rythme cardiaque. Si cet indice n'a jamais été explicitement utilisé pour décrire la compliance cérébrale, il est admis que la mesure de cette variabilité peut être utile au diagnostic de dysfonctionnements du système nerveux autonome [196] pouvant être à l'origine d'ondes lentes sur le signal de PIC [145].
- **Les fonctions de mode intrinsèques (IMFs)**. Les IMFs utilisées pour la présente étude correspondent aux 7 premières IMFs extraites par décomposition d'ensemble en modes empiriques (*Ensemble Empirical Mode Decomposition*). Celles-ci couvrent une plage de fréquence allant de 0.02 Hz à 10 Hz. Un exemple de décomposition est présenté figure 4.2.

### Extraction des descripteurs

Les cinq indices « classiques » de compliance cérébrale décrits précédemment (AMP, P2/P1, RAQ, RAP, durée des pulsations cardiaques) sont calculés en continu pendant la période de vingt minutes précédant le changement de position. L'EEMD est ensuite appliquée à ce même segment de vingt minutes afin de décomposer le signal en sept IMFs. Au total, treize séries temporelles sont extraites du signal du PIC : cinq indices de compliance cérébrale, sept IMFs et le signal brut lui-même. Tandis que les mêmes descripteurs

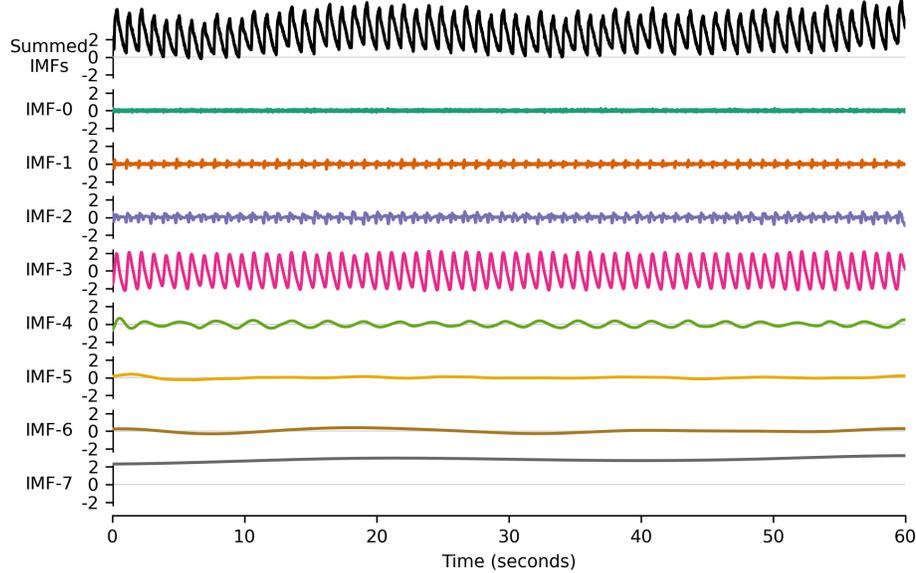


FIGURE 4.2 – Décomposition en modes d'un signal de PIC

sont extraits des indices classiques et du signal de PIC brut, des descripteurs spécifiques sont utilisés pour les IMFs. Cette différence permet de tenir compte des propriétés mathématiques imposées par l'algorithme d'EEMD. Par exemple, le calcul d'une moyenne ou d'une médiane ne ferait pas sens puisqu'une IMF est par définition centrée autour de 0. Au total, 73 descripteurs du signal de PIC sont extraits pour chacun des segments de vingt minutes.

Les descripteurs suivants sont calculés pour chacune des séries temporelles correspondant à l'évolution de l'AMP, du rapport P2/P1, du RAQ, du RAP, du HCD, ainsi que pour le signal ICP brut lui-même :

- **La médiane de la série temporelle.**
- **L'écart interquartile.** Il s'agit de la différence entre le troisième et le premier quartile des valeurs de la série temporelle.
- **L'entropie de permutation (EP).** L'entropie de permutation fait partie de la famille des entropies discrètes de Shannon issues de la théorie de l'information. Cet indicateur permet de caractériser la complexité d'une série temporelle. Les entropies discrètes sont définies de la façon suivante pour une série temporelle  $s$  (en admettant que  $0 \log(0) = 0$ ) :

$$Entropie(s) = - \sum_{i \in I} p_i \log(p_i) \quad (4.1)$$

Dans le cas de l'EP, l'ensemble  $I$  correspond à l'ensemble des motifs ordinaux générés par une fenêtre glissante de taille  $W$ , et les  $p_i$  correspondent à la fréquence empirique observée pour le motif  $i$ . Par exemple, en prenant  $W = 3$ , la séquence (1.5, 0, 2.5) lue par la fenêtre glissante serait traduite par le motif (2, 1, 3). Intuitivement, l'EP tend vers 0 pour une série temporelle proche d'une ligne droite, et tend vers  $\log(n!)$  pour une série temporelle de taille  $n$  proche d'un bruit blanc. Sur modèle animal, l'EP tend à baisser en situation d'hypertension cérébrale (HTIC) et en cas d'ischémie cérébrale [159]. Dans le cas présent, la longueur  $W$  est fixée à 6, comme recommandé dans l'étude précitée. L'implémentation de l'EP est celle de la bibliothèque *Ordpy* [?].

- **Proportion de motifs manquants.** La proportion de motifs manquants découle de l'algorithme de calcul de l'EP décrit ci-dessus. Il s'agit de la part des motifs non-observés parmi les  $6! = 720$  possibles. La proportion de motifs manquants est donc une fonction décroissante de l'EP.

Les descripteurs suivants sont calculés sur les sept IMFs extraites :

- **L'amplitude instantanée (IA).** Comme décrit au chapitre 2, une IMF  $s$  peut être prolongée dans le plan complexe en calculant le signal analytique associé  $\sigma(s)$ . La partie réelle de  $\sigma(s)$  correspond alors à  $s$ , et sa partie imaginaire à sa transformée de Hilbert  $H(s)$ . À un instant  $t$  donné,  $\sigma(s)(t)$  peut donc s'exprimer sous la forme  $\sigma(s)(t) = s(t) + iH(s)(t) = AI(t)\exp(i\theta(t))$ , où AI désigne l'amplitude instantanée et  $\theta$  la phase instantanée. La dérivée  $d\theta/dt$  correspond à la fréquence instantanée (FI).
- **L'énergie de Teager (TE).** Pour une série temporelle  $s$  de longueur  $n$ , l'énergie de Teager est définie de la façon suivante :  $TE(s) = \sum_{t=2}^{n-1} s(t)^2 - s(t-1) * s(t+1)$ .
- **L'exposant de Hurst (HE).** Il s'agit d'un indicateur de l'auto-similarité de la série temporelle compris entre 0 et 1. L'interprétation classique distingue trois cas. Un exposant de Hurst inférieur à 0.5 signifie que que valeurs inférieures à la moyenne de la série temporelle ont de forte probabilités d'être observées à la suite de valeurs supérieures à la moyenne, et vice-versa. Un exposant de Hurst supérieur à 0.5 décrit une certaine monotonie de la série temporelle. Un exposant proche de 0.5 indique un comportement de marche aléatoire. La méthode d'estimation du HE utilisée est l'algorithme des R/S (*Rescaled ranges*) tel qu'implémenté dans la bibliothèque *Nolds*.
- **L'entropie de permutation**, calculée la même façon que pour les séries temporelles génériques.
- **La proportion de motifs manquants**, calculée la même façon que pour les séries temporelles génériques.
- **Le centroïde des fréquences (CF)**, calculé pour une IMF  $s$  de longueur  $n$  comme la moyenne des fréquences instantanées de l'IMF pondérée par les amplitudes instantanées :

$$CF(s) = \frac{\sum_{i=1}^n FI(i) * AI(i)}{\sum_{i=1}^n AI(i)} \quad (4.2)$$

- **L'écart type des fréquences (EF)**, calculé pour une IMF  $s$  de longueur  $n$  comme l'écart type des fréquences instantanées de l'IMF pondérée par les amplitudes instantanées :

$$FSD(s) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n AI(i) * (FI(i) - CF(s))^2}{(n-1) \sum_{i=1}^n AI(i)}} \quad (4.3)$$

### 4.2.3 Sélection des variables et processus de classification

L'objectif de la tâche de classification est de prédire le niveau de réponse d'un patient au changement de position, c'est-à-dire si l'élévation de la PIC sera inférieure à 7 mmHg ("bonne compliance cérébrale"), comprise entre 7 et 10 mmHg ("compliance cérébrale moyenne") ou supérieure à mmHg ("compliance cérébrale dégradée"). Par la suite,  $S_y$  désigne un descripteur  $y$  calculé à partir d'une série temporelle  $S$ . La procédure de sélection des variables repose sur un algorithme de BoLasso [11] adapté à une tâche de classification. Cette méthode consiste à classer les caractéristiques sur la base d'une régression logistique multinomiale pénalisée par une norme L1 (L1-RL). Plus formellement, le modèle de régression estime la matrice des coefficients  $B$  de telle sorte que la probabilité  $\hat{p}_k(X_i)$  que le  $i$ -ème changement postural appartienne à la  $k$ -ième classe puisse être estimée par la formule :

$$\hat{p}_k(X_i) = \frac{e^{X_i B_k + B_{0,k}}}{\sum_l^K e^{X_i B_l + B_{0,l}}} \quad (4.4)$$

La matrice  $B$  des coefficients est de dimensions  $N + 1 \times K$ , où  $N$  désigne le nombre de variables (73 dans le cas présent), et  $K$  le nombre de classes (3 dans le cas présent). La ligne

d'indice 0 correspond à l'intercept. Par la suite, le solveur SAGA de la bibliothèque Python *Scikit-learn* [154] est utilisé pour déterminer une matrice  $B$  qui minimise la somme :

$$-C \sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^K \mathbb{1}_k(y_i) \log(\hat{p}_k(X_i)) + \|B\|_{1,1} \quad (4.5)$$

où  $C$  désigne le paramètre de régularisation défini par l'utilisateur,  $y_i$  la classe de la réponse à la  $i$ -ème épreuve,  $\mathbb{1}_k$  la fonction indicatrice de la classe  $k$  et  $\|B\|_{1,1} = \sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^K \|B_{i,j}\|$ . Le paramètre de régularisation contrôle la proportion de coefficients nuls que contient la matrice  $B$ , propriété sur laquelle se base la procédure de sélection suivante :

1. Les variables sont standardisées pour ignorer les différences d'échelles. La matrice  $X^*$  est obtenue par la formule  $X^* = \frac{X - \bar{X}}{\text{std}(X)}$ , où  $\bar{X}$  désigne la moyenne de  $X$  et  $\text{std}(X)$  son écart type.
2. Le paramètre de régularisation  $C$  est déterminé par une validation croisée à 5 plis. Pour ce faire, un modèle de L1-RL est entraîné pour estimer  $Y$  à partir de  $X^*$  pour différentes valeurs de  $C$ . La valeur de  $C$  qui permet d'obtenir la meilleure précision moyenne (c'est-à-dire la plus grande proportion de bonnes prédictions) sur les cinq plis est sélectionnée pour les étapes suivantes et est notée  $C^*$ .
3. 1000 échantillons de *bootstrap* sont construits aléatoirement à partir de  $X^*$ . Pour chacun d'entre eux, une matrice de coefficients  $B_b$  est estimée à partir du modèle de L1-RL de coefficient de régularisation  $C^*$ .
4. Un score de pertinence est assigné à chacune des 73 variables. Il correspond à la proportion de matrices  $B_b$  dont la  $i$ -ème ligne contient au moins un coefficient non-nul.

Par la suite, trois modèles d'apprentissage supervisés sont entraînés en utilisant les  $n$  variables associées aux  $n$  meilleurs scores, avec  $n$  allant de 1 à 10. Le nombre optimal de variables d'entrées est ensuite choisi sur la base des aires sous la courbe sensibilité-spécificité (*area under receiver operating characteristic*, AUROC) des algorithmes de classification. Les trois modèles d'apprentissage supervisé choisis sont les suivants :

- Régression logistique non-pénalisée (RL). Il s'agit du même modèle que celui utilisé pour la sélection des variables, mais sans le terme de régularisation  $\|B\|_{1,1}$ .
- Classification des  $k$  plus proches voisins (*k-nearest neighbors*, KNN). Chaque nouvel exemple est placé dans la classe la plus fréquente parmi ses  $k$  plus proches voisins, pondérés par leur distance euclidienne. Dans le cadre de cette étude,  $k$  est fixé à 10.
- Séparateur à vaste marge (SVM). Cet algorithme recherche le plan de séparation qui maximise les marges de séparation entre les classes. Comme tous les problèmes ne sont pas séparables, les SVM sont généralement associés à une fonction noyau (*kernel*) permettant de transposer le problème dans un espace approprié à l'instance du problème considéré. Dans le cas présent, le modèle de SVM était associé à un noyau gaussien.

De façon à comparer les performances de classification, les AUROC calculées sur moyennées sur 40 itérations d'une validation croisée à 5 plis. Comme la définition d'une courbe ROC n'est valide que pour un problème de classification binaire, deux méthodes d'agrégation sont utilisées. Dans le premier cas, une courbe ROC est calculée pour chaque paire de classes (par exemple, "< 7 mmHg" *versus* "> 10 mmHg"). Dans le second cas, une courbe ROC est calculée pour chaque classe isolée (par exemple, "< 7 mmHg" *versus* "> 7 mmHg").

## 4.3 Résultats

### 4.3.1 Réponses aux épreuves

Les épreuves ont causé une augmentation moyenne de la PIC de 8.7 mmHg (écart type = 3.4 mmHg, minimum = 2.8 mmHg, maximum = 20.1 mmHg). Cependant, le changement de position n'a pas eu d'effet clair sur la morphologie des pulsations cardiaques.

Comme présenté dans le tableau 4.2, aucun changement significatif de l'AMP ni du ratio P2/P1 ont pu être observés au cours de la manœuvre.

	30°	0°	0° – 30°	<i>p</i> -value
ICP (mmHg)	7.0 (5.5)	15.7 (6.7)	8.7 (3.4)	$< 10^{-4}$
AMP (mmHg)	7.2 (3.4)	7.3 (4.0)	0.1 (2.2)	0.07
P2/P1 Ratio	1.26 (0.57)	1.34 (0.71)	-0.08 (0.68)	0.94

TABLE 4.2 – Modifications du signal de PIC induites par le changement de position. Les résultats sont présentés au format : moyenne (écart-type). Pour chaque épreuve, un test de rangs de Wilcoxon est effectué entre les mesures à 30° et 0°.

Les effets du changement de positions sur la morphologie des pulsations cardiaques ont été très variables d'un patient à l'autre, difficiles à quantifier par le seul ratio P2/P1. Dans la plupart des cas, le changement de position n'a eu aucun effet sur la forme des pulsations cardiaques. Cependant, quelques rares épreuves ont causé des modifications aussi importantes que décrit dans la figure 4.3.

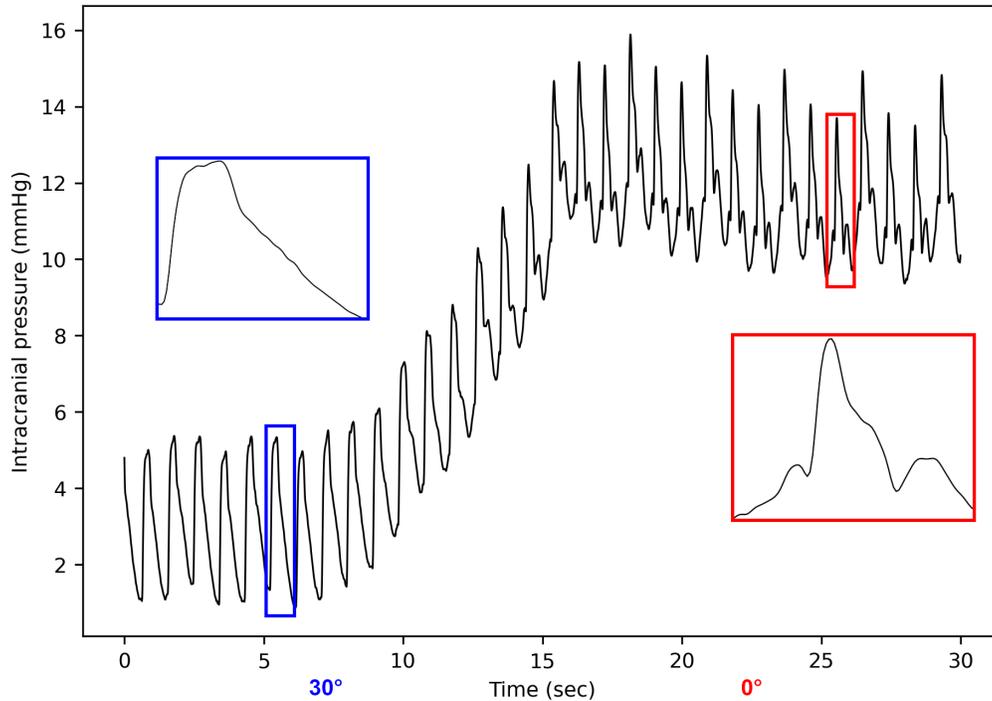


FIGURE 4.3 – Exemple d'un changement de morphologie du signal de PIC provoqué par le changement de position.

#### 4.4 Effets des variables cliniques et biologiques sur la réponses des patients

Certaines variables mesurées au moment des épreuves ont été étudiées en regard des réponses au changement de position. Selon la nature des variables, les tests utilisés pour identifier des liens potentiels sont le test d'indépendance de Fisher et le test de Kruskal-Wallis. Les résultats sont présentés dans la table 4.3.

Aucune des variables étudiées n'ont des moyennes significativement différentes entre les trois classes de compliance cérébrale. En particulier, le mode de ventilation et le

Variable	< 7 mmHg	7 mmHg < · < 10mmHg	> 10 mmHg	<i>p</i> -value
Âge	57.9 (14.8)	51.7 (18.8)	49.5 (17.7)	0.24 <sup>k</sup>
Sexe (% F)	30.3	24.4	20.5	0.64 <sup>f</sup>
GCS initial	6.5 (3.0)	5.8 (3.1)	6.5 (3.3)	0.20 <sup>k</sup>
SAPSII initial	50.8 (12.7)	48.1 (13.3)	53.2 (9.9)	0.29 <sup>k</sup>
DVE ou DLE(%)	36.3	39.0	20.5	0.21 <sup>f</sup>
Mode ventilatoire (% VAC)	54	64	73	0.50 <sup>f</sup>
PIC (mmHg)	6.98 (4.84)	6.93 (5.86)	7.67(4.91)	0.77 <sup>k</sup>
PAM (mmHg)	80.6 (9.8)	82.9 (14.2)	84 (12.2)	0.15 <sup>k</sup>
PPC (mmHg)	74.3 (10.7)	76.1 (12.5)	76.4 (13.2)	0.79 <sup>k</sup>
Température (°C)	37.14 (0.72)	37.93 (0.91)	36.73 (1.21)	0.39 <sup>k</sup>
Natrémie (mEq/L)	143.7 (4.5)	141.3 (5.0)	143.3 (3.8)	0.12 <sup>k</sup>

TABLE 4.3 – Relation entre les niveaux de réponse au changement de position et différentes variables mesurées. GCS : *Glasgow Coma Score*, SAPSII : *Simplified Acute Physiology Score*, DVE : Dérivation Ventriculaire Externe, DLE : Dérivation Lombaire Externe, VAC : Ventilation Assistée Contrôlée. <sup>k</sup> : *p*-value du test Kruskal-Wallis. <sup>f</sup> : *p*-value du test exact d'indépendance de Fisher.

dispositif de drainage du LCS ne semblent pas impacter la réponse au changement de position.

#### 4.4.1 Structure harmonique des signaux de PIC

L'algorithme d'EEMD est utilisé pour décomposer les signaux de PIC en signaux simples appelés IMFs. Deux descripteurs liés au contenu fréquentiel des IMFs sont utilisés dans le cadre de l'étude, à savoir la moyenne et l'écart type des fréquences instantanées pondérés par les amplitudes instantanées. Chaque IMF couvre une plage de fréquence adaptée au signal décomposé. La distribution des centroïdes des fréquences mesurés sur l'ensemble du jeu de données est présentée figure 4.4. Les IMFS n°1-3 capturent l'information associée aux pulsations cardiaques, avec des centroïdes de fréquences situées au-dessus de 1 Hz. Les composantes respiratoires ainsi que les ondes lentes sont contenues dans les IMFs n°4-7.

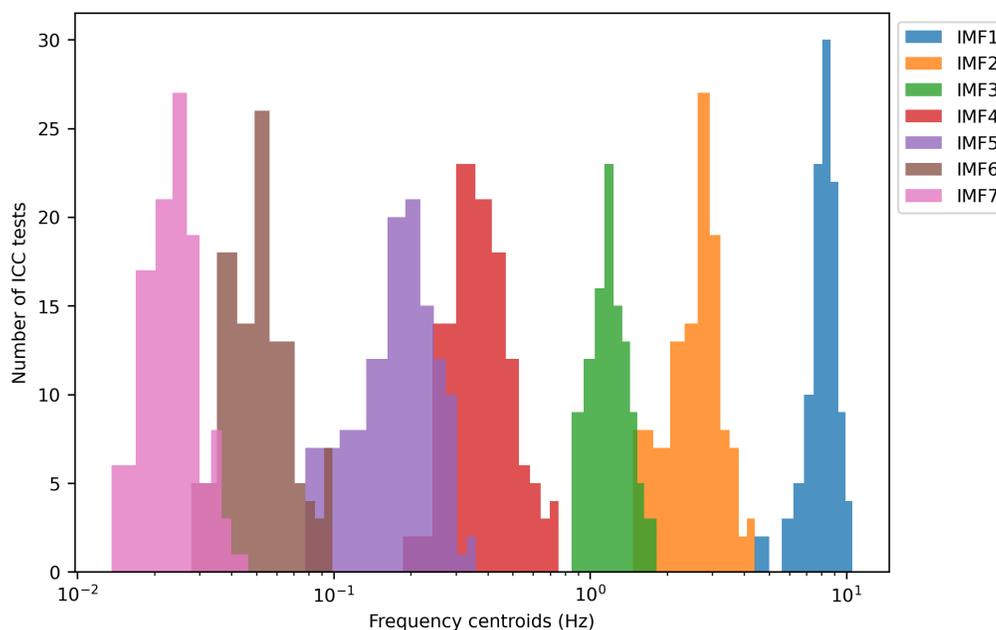


FIGURE 4.4 – Distribution des centroïdes des sept IMFs sur l'ensemble du jeu de données.

#### 4.4.2 Processus de sélection des variables

Les variables utilisées sont classées en fonction des coefficients non-nuls d'un modèle de L1-RL bootstrappé. Par la suite, les variables les mieux classées sont progressivement ajoutées aux entrées des algorithmes de classification jusqu'à ce que l'AUC cesse d'augmenter. Suite à la validée croisée préliminaire, le paramètre de régularisation  $C$  est fixé à 0.2. Les 10 variables les mieux classées sont présentées dans la table 4.4. Ces dernières sont associées avec au moins 54.7% d'itérations avec un coefficient non-nul, contre 29.5% en moyenne (écart type = 21%) sur l'ensemble des 73 variables.

Variable	score (%)	< 7 mmHg	7 mmHg <·< 10 mmHg	< 10 mmHg	$p$ -value
IMF4_hurst	89.7	0.73 ( 0.24)	0.69 (0.25)	0.83 (0.14)	0.31
IMF6_amplitude	78.1	0.48 (0.33)	0.45 (0.29)	0.70 (0.45)	0.01
AMP_médiane	77.6	7.5 (2.9)	6.22 (2.2)	8.83 (4.9)	0.08
IMF2_centroïde	73.6	2.55 (0.53)	2.86 (0.58)	2.80 (0.67)	0.11
IMF2_hurst	67.6	0.27(0.09)	0.24 (0.06)	0.24 (0.07)	0.21
IMF4_centroïde	62.2	0.38 (0.01)	0.44 (0.14)	0.43 (0.11)	0.17
RAP_entropie	62.0	0.79 (0.07)	0.83 (0.07)	0.81 (0.08)	0.02
IMF7_hurst	57.8	0.972 (0.001)	0.973 (0.001)	0.972 (0.001)	0.06
AMP_entropie	55.7	0.82 (0.09)	0.79 (0.10)	0.78 (0.10)	0.34
IMF7_sf	54.7	0.012 (0.004)	0.012 (0.003)	0.011 (0.003)	0.14

TABLE 4.4 – Les dix variables les mieux classées par la procédure de sélection. La  $p$ -value correspond à un test de Kruskal-Wallis. Le score correspond au pourcentage de coefficients non-nuls parmi les 1000 itérations de bootstrap. IMF — fonction de mode intrinsèque, AMP - amplitude des pulsations cardiaques, sf — écart type fréquences instantanées.

Seulement deux des dix variables considérées diffèrent significativement entre les trois classes de compliance cérébrale. En revanche, ces 10 variables n'affichent que des niveaux modérés de corrélation deux à deux, la plus forte corrélation de Spearman calculée étant de -0.60 entre les variables classées n°5 et 6. De plus, le *condition index* calculé entre les dix variables standardisées est de 3.01. La matrice de corrélation complète est présentée figure ???. Les différents algorithmes d'apprentissage peuvent donc être utilisés sans prendre en compte une potentielle multi-colinéarité entre variables. En particulier, les deux variables liées à l'IMF n°2 ne sont pas significativement corrélées au sens de Spearman (corrélation = 0.13,  $p$ -value = 0.17).

#### 4.4.3 Effets de la ventilation et des dispositifs de dérivation du LCS sur la morphologie du signal de PIC

La morphologie du signal de PIC, synthèse des forces de pression s'exerçant sur le système cérébrospinal, peut être modifiée par la mise en place d'un dispositif de dérivation du LCS ou d'une ventilation mécanique. Pour s'assurer que les variables sélectionnées ne sont pas que le reflet de l'un de ces dispositifs, différents tests de Mann-Whitney sont effectués entre les patients bénéficiant de l'un ou l'autre des deux types de ventilation mécaniques utilisés (ventilation assistée contrôlée ou ventilation spontanée assistée), et entre les patients avec ou sans dispositif de drainage du LCS. les résultats sont présentés dans la table 4.5.

Le mode ventilatoire semble n'avoir que peu d'influence sur la morphologie du signal de PIC. Aucune des hypothèses nulles n'a été rejetée. Les variables liées à l'échelle de temps de l'onde respiratoire, c'est-à-dire à l'IMF n°4, ne sont pas mesurées à des niveaux différents pour les patients placés ou non sous ventilation contrôlée assistée. En revanche, les patients bénéficiant d'un dispositif de drainage du LCS ont vu leur signal de PIC modifié dans les basses fréquences, avec une diminution d'un facteur 2 de l'amplitude de l'IMF n°6. Sur l'ensemble du dataset, le centroïde des fréquences de cette IMF est autour de 0.05 Hz. Les autres variables restent comparables entre les patients équipés ou non d'une dérivation du LCS.

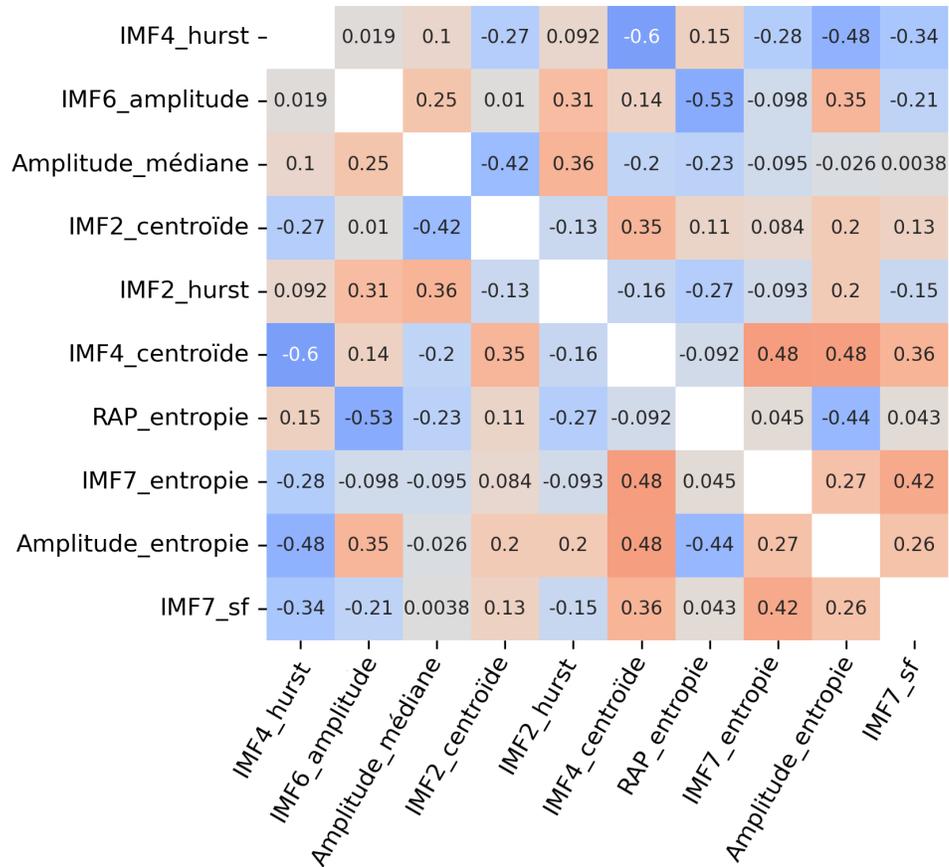


FIGURE 4.5 – Matrice de corrélation des dix variables les mieux classées.

	Drainage du LCS			Ventilation		
	sans	avec	<i>p</i> -value	VSA	VAC	<i>p</i> -value
IMF4_hurst	0.77 (0.20)	0.69 (0.27)	0.29	0.67 (0.25)	0.75 (0.22)	0.08
IMF6_amplitude	0.62 (0.40)	0.34 (0.26)	$< 10^{-4}$	0.52 (0.27)	0.54 (0.40)	0.71
AMP_médiane	7.67 (3.9)	6.95 (3.0)	0.50	8.81 (3.94)	7.75 (3.7)	0.28
IMF2_centroïde	2.76 (0.59)	2.73 (0.64)	0.78	2.59 (0.48)	2.76 (0.62)	0.24
IMF2_hurst	0.26 (0.08)	0.24 (0.07)	0.24	0.26 (0.06)	0.25 (0.07)	0.34
IMF4_centroïde	0.42 (0.12)	0.41 (0.12)	0.64	0.42 (0.09)	0.41 (0.12)	0.58
RAP_entropie	0.80 (0.07)	0.82 (0.07)	0.16	0.78 (0.08)	0.82 (0.07)	0.09
IMF7_hurst	0.97 (0.001)	0.97 (0.001)	0.24	0.97 (0.001)	0.97 (0.001)	0.13
AMP_entropie	0.80 (0.09)	0.79 (0.13)	0.87	0.82 (0.08)	0.77 (0.09)	0.15
IMF7_sf	0.01 (0.003)	0.01 (0.003)	0.09	0.01 (0.003)	0.01 (0.002)	0.72

TABLE 4.5 – Relation entre les dix variables les mieux classées, le monde ventilatoire et les dispositifs de drainage du LCS. Les *p*-values correspondent à des test de Mann-Whitney entre les deux modalités de chaque variable catégorielle. VSA : ventilation spontanée assistée, VAC, ventilation assistée contrôlée.

#### 4.4.4 Effet des variables biologiques sur la morphologie du signal de PIC

Les corrélations de Spearman sont calculées entre différents indicateurs biologiques et les dix variables les mieux classées. La matrice obtenue est présentée figure 4.6.

L'âge des patients présente des corrélations significatives avec différentes caractéristiques du signal de PIC. En particulier, les patients plus âgés tendent à présenter des

IMF4_hurst	-0.1	-0.21	0.00095	-0.029	0.098	0.076	-0.11
IMF6_amplitude	0.096	0.13	0.077	-0.13	-0.064	0.17	0.13
Amplitude_médiane	-0.056	-0.25	-0.0059	0.25	0.38	0.29	0.17
IMF2_centroïde	0.015	0.089	-0.096	-0.17	-0.34	-0.27	0.044
IMF2_hurst	-0.087	-0.12	-0.0046	0.007	0.32	0.2	0.09
IMF4_centroïde	0.12	0.24	-0.045	0.019	-0.28	-0.095	0.07
RAP_entropie	-0.017	-0.024	-0.2	-0.093	-0.039	-0.13	-0.16
IMF7_entropie	-0.083	-0.014	-0.03	0.13	-0.045	0.098	-0.025
Amplitude_entropie	0.074	0.23	0.13	-0.023	-0.14	0.043	0.26
IMF7_sf	0.099	0.072	0.033	0.19	0.0059	0.055	-0.058
	PAM	PPC	Température	Natrémie	Âge	GCS	SAPSII

FIGURE 4.6 – Matrice de corrélation entre les dix variables les mieux classées et différentes variables biologiques.

formes de pulsations cardiaques classiquement associées à une compliance cérébrale dégradée. Ainsi, l'âge des patients est significativement corrélé avec des pulsations de plus grande amplitude (corrélacion = +0.38), et des formes de pulsation davantage triangulaires, décrit par l'exposant de Hurst de l'IMF n°2 (corrélacion = +0.32). La pression artérielle est négativement corrélée (-0.38) avec le centroïde des fréquences de l'IMF2. Les autres corrélacions observées entre variables restent relativement faibles en valeur absolue.

#### 4.4.5 Algorithmes de classification

Les performances des modèles de classification sont comparées en calculant l'aire sous la courbe ROC moyennée sur 40 itérations d'une validation croisée à 5 plis. Comme présenté dans la figure ?? dans le cadre d'une classification binaire, le meilleur compromis entre performance et complexité est atteint pour  $n = 5$ .

Les aires sous la courbe calculées pour chacune des tâches de classification binaire sont présentées dans la table 4.6. Bien que les trois algorithmes de classification présentent des performances comparables, le modèle de régression logistique semble le plus adapté au problème avec une AUROC moyenne de 0.72 (IC à 95% : 0.61 - 0.83) pour les tâches de type un contre un. Ces performances ne sont pas améliorées par l'ajout d'autres variables d'entrée ou l'utilisation de modèles non-linéaires. Parmi les tâches de classifications binaires de type un contre tous, la classe  $> 10mmHg$  est la plus efficacement discriminée (AUROC = 0.80, IC à 95% 0.69 - 0.91).

## 4.5 Discussion

Cette étude compare la pertinence de plusieurs descripteurs de signaux de PIC pour caractériser la compliance cérébrale chez des patients souffrant de lésions cérébrales aiguës. De notre connaissance, il s'agit de la première étude à comparer différents indices de compliance cérébrale avec la réponse à un changement de position du patient. La cohorte

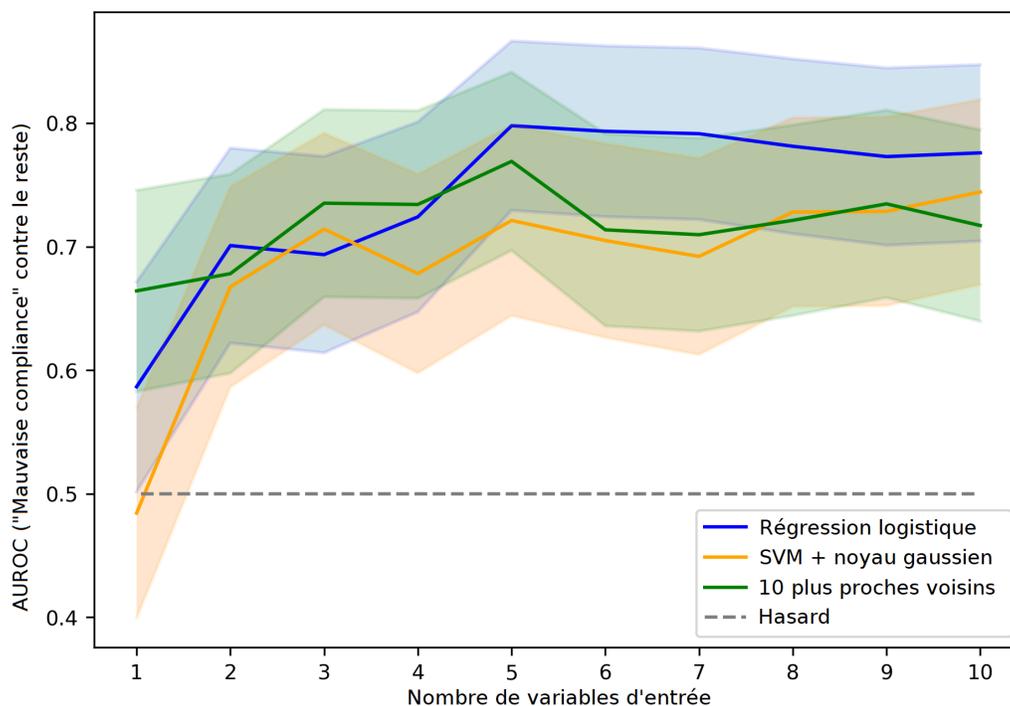


FIGURE 4.7 – Aire sous la courbe ROC des différents algorithmes de classification en fonction du nombre de variables d'entrée.

Algorithme	AUROC (one vs one)	AUROC (poor vs rest)	AUROC (good vs rest)
RL	$0.72 \pm 0.11$	$0.80 \pm 0.07$	$0.69 \pm 0.08$
SVM	$0.63 \pm 0.11$	$0.73 \pm 0.08$	$0.53 \pm 0.09$
KNN	$0.65 \pm 0.11$	$0.77 \pm 0.07$	$0.58 \pm 0.08$

TABLE 4.6 – Aires sous la courbe ROC (AUROC) des trois algorithmes de classification pour  $n = 5$  variables. LR : Logistic Regression. SVM : séparateur à vastes marges doté d'un noyau gaussien. KNN : k plus proches voisins ( $k = 10$ ).

étudiée comporte 54 patients pour un total de 108 enregistrements, dont la plupart ont subi plusieurs épreuves de compliance cérébrale. La population étudiée comprend un large éventail d'âges, de pathologies et de gravité initiale (voir table 4.1). L'élévation de la PIC causée par les changements de position a été utilisée comme critère pour séparer les patients selon trois niveaux de compliance cérébrale en trois classes : "bonne" (élévation  $< 7$  mmHg), "moyenne" ( $7$  mmHg  $<$  élévation  $< 10$  mmHg) ou "mauvaise" (élévation  $> 10$  mmHg). Les signaux de PIC ont été décrits au moyen de six indices classiques de compliance cérébrale et sept IMFs extraites au moyen d'un algorithme d'EEMD. Ces treize séries temporelles (incluant le signal de PIC lui-même) ont été utilisées pour extraire 73 dérivés potentiels de la compliance cérébrale. Après une procédure de sélection des variables basé sur la procédure de BoLasso, trois modèles de classification (RL, SVM et KNN) ont été entraînés en fournissant les  $n$  variables les mieux classées, où  $n$  varie de 1 à 10. Les meilleures performances ont été obtenues pour une combinaison de  $n = 5$  variables.

#### 4.5.1 Effets du changement de position

Le passage d'une position semi-assise ( $30^\circ$ ) à allongée ( $0^\circ$ ) a causé une augmentation significative de la PIC (8.7 mmHg, écart type = 3.4 mmHg, voir table 4.2). Ces observations sont cohérentes avec de précédentes études impliquant des épreuves comparables chez des patients souffrant de TC [179] [71]. L'élévation de la PIC observée pendant la

manœuvre peut être principalement attribuée à une augmentation du volume de LCS dans le compartiment crânien. Contrairement à la dure-mère autour de l'encéphale, qui adhère à l'os, la dure-mère au niveau de la colonne vertébrale peut se distendre, en particulier dans une direction perpendiculaire [176]. Par conséquent, le volume de LCS contenu dans la colonne vertébrale fluctue en réponse aux changements de position et à la pression abdominale. En position allongée, une partie du volume de LCS contenu dans le sac dural se déplace dans le compartiment crânien [43]. De plus, le volume sanguin cérébral total augmente lorsque le patient est allongé en raison de mécanismes de redistribution vasculaire, notamment le drainage veineux [6]. Les résultats présentés incitent à approfondir les recherches sur la relation entre la position du patient et la morphologie du signal de la PIC. Malgré une élévation significative de la PIC en position allongée, l'AMP est restée constante tout au long de la manœuvre dans la majorité des cas. Cette observation est cohérente avec des études antérieures comparables [146] [65]. En parallèle, la morphologie globale des pulsations d'origine cardiaques est restée inchangée, à l'exception des quelques patients pour lesquels des changements considérables ont pu être observés. Des monitorages additionnels, potentiellement associés à de l'imagerie cérébrales spécifiques, seraient nécessaires pour tirer des conclusions fiables sur les effets secondaires engendrés par le changement de position.

#### 4.5.2 Variables sélectionnées

La combinaison de variables ayant permis les meilleures performances de classification des trois algorithmes est la suivante : { IMF4\_hurst, IMF6\_amplitude, AMP\_médiane, IMF2\_hurst et IMF2\_centroïde }

#### 4.5.3 Effets du changement de position

Le passage d'une position semi-assise (30°) à allongée (0°) a causé une augmentation significative de la PIC (8.7 mmHg, écart type = 3.4 mmHg, voir table 4.2). Ces observations sont cohérentes avec de précédentes études impliquant des épreuves comparables chez des patients souffrant de TC [179] [71]. L'élévation de la PIC observée pendant la manœuvre peut être principalement attribuée à une augmentation du volume de LCS dans le compartiment crânien. Contrairement à la dure-mère autour de l'encéphale, qui adhère à l'os, la dure-mère au niveau de la colonne vertébrale peut se distendre, en particulier dans une direction perpendiculaire [176]. Par conséquent, le volume de LCS contenu dans la colonne vertébrale fluctue en réponse aux changements de position et à la pression abdominale. En position allongée, une partie du volume de LCS contenu dans le sac dural se déplace dans le compartiment crânien [43]. De plus, le volume sanguin cérébral total augmente lorsque le patient est allongé en raison de mécanismes de redistribution vasculaire, notamment le drainage veineux [6]. Les résultats présentés incitent à approfondir les recherches sur la relation entre la position du patient et la morphologie du signal de la PIC. Malgré une élévation significative de la PIC en position allongée, l'AMP est restée constante tout au long de la manœuvre dans la majorité des cas. Cette observation est cohérente avec des études antérieures comparables [146] [65]. En parallèle, la morphologie globale des pulsations d'origine cardiaques est restée inchangée, à l'exception des quelques patients pour lesquels des changements considérables ont pu être observés. Des monitorages additionnels, potentiellement associés à de l'imagerie cérébrales spécifiques, seraient nécessaires pour tirer des conclusions fiables sur les effets secondaires engendrés par le changement de position.

#### 4.5.4 Variables sélectionnées

La combinaison de variables ayant permis les meilleures performances de classification des trois algorithmes est la suivante : (IMF4\_hurst, IMF6\_amplitude, AMP\_médiane, IMF2\_hurst et IMF2\_centroïde). Cet ensemble contient des descriptions du signal de PIC renvoyant à différentes échelles de temps, et donc différents mécanismes physiologiques. Les caractérisations de l'IMF n°2 et la médiane de l'AMP décrivent la forme des

pulsations d'origine cardiaque, l'IMF n°4 capture des informations à l'échelle de l'onde respiratoire, et l'IMF n°6 décrit l'amplitude d'ondes lentes. Parmi ces 5 variables, seule l'AMP n'est pas dérivée de la procédure d'EEMD. L'amplitude des pulsations cardiaques est historiquement le premier indice de compliance cérébrale dérivé du signal de PIC à avoir été étudié [190], et a pu être proposé comme facteur pronostique [70]. Concernant la description de l'allure générale des pulsations cardiaques, le ratio P2/P1, classiquement utilisé pour caractériser la compliance cérébrale, n'a pas été sélectionné parmi les variables d'entrée des modèles. En revanche, celui-ci est très bien corrélé au sens de Spearman avec les deux variables issues de l'IMF n°2, à hauteur de +0.71 pour l'exposant de Hurst et de -0.37 pour le centroïde des fréquences. Ces résultats suggèrent que l'information fournie par le ratio P2/P1 est déjà contenue dans ces deux variables.

Ces résultats démontrent tout l'intérêt d'une décomposition en modes pour l'étude des différentes composantes du signal de PIC, et pour la définition de nouveaux indices de compliance. Les algorithmes de décomposition en modes présentent l'avantage de pouvoir comparer facilement des composantes physiologiques similaires, indépendamment du rythme cardiaque ou de la fréquence respiratoire, pourvu que les plages de fréquences ne sont pas trop différentes. De plus, leur nature non-linéaire est particulièrement adaptée aux mécanismes reflétés par le signal de PIC. De fait, certains indices classiques de compliance cérébrale ont explicitement été développés pour quantifier ces phénomènes non-linéaires [185]. Les cinq variables sélectionnées se répartissent sur les IMFs n°2, 4 et 6. Sur l'ensemble de la cohorte, l'IMF n°2 est associée à un centroïde des fréquences de 2.75 Hz, et décrit donc spécifiquement la forme de pulsations cardiaques. En particulier, un exposant de Hurst proche de 1 est observé pour des formes davantage triangulaires, où  $P2 > P1$ . L'IMF n°4 est associée à l'onde respiratoire, avec un centroïde des fréquences de 0.42 Hz. Son exposant de Hurst peut être interprété comme la régularité de l'onde respiratoire, qui ne semble pas par ailleurs être affectée par le mode ventilatoire (voir table 4.5). Dans la mesure où la composante respiratoire du signal de PIC est probablement causée par des déplacements de volume veineux dus aux changements de pression intrathoracique au cours du cycle respiratoire [73][85], une onde respiratoire prenant la forme d'une sinusoïde régulière peut être interprétée comme le signe des mécanismes de compensation altérés, de la même manière que l'amplitude des pulsations cardiaques. En d'autres termes, les changements de volume sanguin cérébral causés par le cycle respiratoire sont clairement visibles sur le signal de PIC, comme décrit par le modèle de Marmarou [131]. Plus lointain dans le domaine des basses fréquences, l'IMF n°6, de centroïde des fréquences 0.06 Hz, contient également des informations pertinentes pour caractériser la compliance cérébrale. Les signaux de PIC avec une amplitude plus importante de l'IMF n°6 comportent des ondes vasogéniques clairement visibles, dont la fréquence pourrait correspondre aux ondes B [133]. Ces oscillations semblent clairement atténuées par la pose d'un dispositif de drainage du LCS (voir table 4.5). De manière générale, les algorithmes de classification ont affiché de meilleures performances lorsque de l'ensemble d'entrée contenait des variables liées à différentes échelles de temps. Il est intéressant de mentionner que la PIC moyenne n'est absolument pas corrélée à l'élévation de la PIC mesurée (corrélation de Spearman = 0.03). Ce résultat démontre clairement la pertinence d'une analyse avancée du signal de PIC pour tirer parti au maximum de ce monitoring invasif.

#### 4.5.5 Âge et morphologie du signal de PIC

Les patients plus âgés tendent à présenter des formes de pulsations cardiaques davantage pathologiques, avec notamment une amplitude plus élevée (corrélation = 0.34), ainsi qu'une allure générale plus triangulaire (décrite par l'exposant de Hurst de l'IMF n°2, corrélation = 0.32). Pour autant, dans le cadre de cette étude, l'âge des patients n'était ni associé à des status cliniques davantage détériorés ni à des réponses plus prononcées au changement de position. La littérature traitant de l'effet de l'âge sur la compliance cérébrale est partagée. Bien que la résistance à l'écoulement du LCS (encore appelée  $R_{out}$ ) augmente chez les patients âgés de plus de 55 ans [48], le vieillissement ne semble pas affecter la relation pression-volume mesurée à de courtes échelles de temps [192], en particulier dans le cas de patients ne souffrant pas d'hypertension [108]; or, ces deux

conditions (échelle de temps courte, dose de PIC modérée) correspondent au protocole présenté ici. Concernant les paramètres affectant la forme des pulsations cardiaques, des mesures à l'IRM démontrent que l'amortissement de la pulsativité du flux sanguin par les artères cérébrales diminue avec l'âge [212], du fait d'une hausse de la rigidité des parois artérielles [83]. Comme en parallèle, le pic P2 coïncide avec un maximum de volume dans les artères cérébrales [199], il est possible que les ondes de réflexion deviennent naturellement plus marquées avec l'âge, menant à des pulsations cardiaques plus triangulaires sans que la compliance cérébrale ne soit particulièrement altérée. Cet ensemble contient des descriptions du signal de PIC renvoyant à différentes échelles de temps, et donc différents mécanismes physiologiques. Les caractérisations de l'IMF n°2 et la médiane de l'AMP décrivent la forme des pulsations d'origine cardiaque, l'IMF n°4 capture des informations à l'échelle de l'onde respiratoire, et l'IMF n°6 décrit l'amplitude d'ondes lentes. Parmi ces 5 variables, seule l'AMP n'est pas dérivée de la procédure d'EEMD. L'amplitude des pulsations cardiaques est historiquement le premier indice de compliance cérébrale dérivé du signal de PIC à avoir été étudié [190], et a pu être proposé comme facteur pronostique [70]. Concernant la description de l'allure générale des pulsations cardiaques, le ratio P2/P1, classiquement utilisé pour caractériser la compliance cérébrale, n'a pas été sélectionné parmi les variables d'entrée des modèles. En revanche, celui-ci est très bien corrélé au sens de Spearman avec les deux variables issues de l'IMF n°2, à hauteur de +0.71 pour l'exposant de Hurst et de -0.37 pour le centroïde des fréquences. Ces résultats suggèrent que l'information fournie par le ratio P2/P1 est déjà contenue dans ces deux variables.

Ces résultats démontrent tout l'intérêt d'une décomposition en modes pour l'étude des différentes composantes du signal de PIC, et pour la définition de nouveaux indices de compliance. Les algorithmes de décomposition en modes présentent l'avantage de pouvoir comparer facilement des composantes physiologiques similaires, indépendamment du rythme cardiaque ou de la fréquence respiratoire, pourvu que les plages de fréquences ne sont pas trop différentes. De plus, leur nature non-linéaire est particulièrement adaptée aux mécanismes reflétés par le signal de PIC. De fait, certains indices classiques de compliance cérébrale ont explicitement été développés pour quantifier ces phénomènes non-linéaires [185]. Les cinq variables sélectionnées se répartissent sur les IMFs n°2, 4 et 6. Sur l'ensemble de la cohorte, l'IMF n°2 est associée à un centroïde des fréquences de 2.75 Hz, et décrit donc spécifiquement la forme de pulsations cardiaques. En particulier, un exposant de Hurst proche de 1 est observé pour des formes davantage triangulaires, où  $P2 > P1$ . L'IMF n°4 est associée à l'onde respiratoire, avec un centroïde des fréquences de 0.42 Hz. Son exposant de Hurst peut être interprété comme la régularité de l'onde respiratoire, qui ne semble pas par ailleurs être affectée par le mode ventilatoire (voir table 4.5). Dans la mesure où la composante respiratoire du signal de PIC est probablement causée par des déplacements de volume veineux dus aux changements de pression intrathoracique au cours du cycle respiratoire [73][85], une onde respiratoire prenant la forme d'une sinusoïde régulière peut être interprétée comme le signe des mécanismes de compensation altérés, de la même manière que l'amplitude des pulsations cardiaques. En d'autres termes, les changements de volume sanguin cérébral causés par le cycle respiratoire sont clairement visibles sur le signal de PIC, comme décrit par le modèle de Marmarou [131]. Plus lointain dans le domaine des basses fréquences, l'IMF n°6, de centroïde des fréquences 0.06 Hz, contient également des informations pertinentes pour caractériser la compliance cérébrale. Les signaux de PIC avec une amplitude plus importante de l'IMF n°6 comportent des ondes vasogéniques clairement visibles, dont la fréquence pourrait correspondre aux ondes B [133]. Ces oscillations semblent clairement atténuées par la pose d'un dispositif de drainage du LCS (voir table 4.5). De manière générale, les algorithmes de classification ont affiché de meilleures performances lorsque de l'ensemble d'entrée contenait des variables liées à différentes échelles de temps. Il est intéressant de mentionner que la PIC moyenne n'est absolument pas corrélée à l'élévation de la PIC mesurée (corrélation de Spearman = 0.03). Ce résultat démontre clairement la pertinence d'une analyse avancée du signal de PIC pour tirer parti au maximum de ce monitoring invasif.

### 4.5.6 Âge et morphologie du signal de PIC

Les patients plus âgés tendent à présenter des formes de pulsations cardiaques davantage pathologiques, avec notamment une amplitude plus élevée (corrélation = 0.34), ainsi qu'une allure générale plus triangulaire (décrite par l'exposant de Hurst de l'IMF n°2, corrélation = 0.32). Pour autant, dans le cadre de cette étude, l'âge des patients n'était ni associé à des status cliniques davantage détériorés ni à des réponses plus prononcées au changement de position. La littérature traitant de l'effet de l'âge sur la compliance cérébrale est partagée. Bien que la résistance à l'écoulement du LCS (encore appelée  $R_{out}$ ) augmente chez les patients âgés de plus de 55 ans [48], le vieillissement ne semble pas affecter la relation pression-volume mesurée à de courtes échelles de temps [192], en particulier dans le cas de patients ne souffrant pas d'hypertension [108]; or, ces deux conditions (échelle de temps courte, dose de PIC modérée) correspondent au protocole présenté ici. Concernant les paramètres affectant la forme des pulsations cardiaques, des mesures à l'IRM démontrent que l'amortissement de la pulsativité du flux sanguin par les artères cérébrales diminue avec l'âge [212], du fait d'une hausse de la rigidité des parois artérielles [83]. Comme en parallèle, le pic P2 coïncide avec un maximum de volume dans les artères cérébrales [199], il est possible que les ondes de réflexion deviennent naturellement plus marquées avec l'âge, menant à des pulsations cardiaques plus triangulaires sans que la compliance cérébrale ne soit particulièrement altérée.

### 4.5.7 Limites

La principale limite de l'étude réside dans l'imperfection de la méthode d'estimation de la compliance cérébrale. Bien que l'augmentation de la PIC induite par le changement de position dépende principalement de la compliance initiale du patient, il n'est possible d'évaluer les déplacements exacts du LCS et du volume sanguin, spécifiques à la morphologie de chaque patient. D'autres méthodes ont été envisagées pour établir différentes classes de compliance cérébrales, les manipulations directes du LCS n'étant pas réalisables sur une cohorte de patients présentant des lésions aussi conséquentes. La réponse à une compression jugulaire aurait pu être utilisée comme évaluation rapide de la compliance cérébrale [23], mais les résultats de ces manœuvres, très dépendants de l'opérateur, auraient été difficiles à comparer dans le cas d'une étude multi-centrique. Une autre solution aurait été de recourir à l'IRM, mais tous les patients n'auraient pas supporté une position allongée sur la période de temps nécessaire. L'un des principaux avantages de l'approche choisie est son intégration à la routine clinique. En effet, en unité de soins intensifs, les patients sont régulièrement placés en position allongée pendant quelques minutes plusieurs fois par jour, principalement à des fins de soins infirmiers ou d'imagerie. Dans les quatre centres participant à cette étude, cette manœuvre rapide est même utilisée par les cliniciens pour évaluer rapidement la compliance cérébrale du patient et évaluer ainsi la faisabilité d'une imagerie ou d'une intervention chirurgicale.

## 4.6 Conclusion

La morphologie du signal de PIC peut être utilisée pour discriminer les patients avec une compliance cérébrale dégradée, mais cette prise d'information nécessite une analyse mathématique dépassant le calcul de la simple moyenne. Les modèles les plus performants intègrent des descripteurs du signal représentatifs de différentes échelles de temps. Dans cette perspective, l'utilisation d'un algorithme de décomposition en modes est pertinente pour isoler les différentes propriétés du système cérébrospinal reflétées par la morphologie du signal de PIC. Des investigations supplémentaires sont nécessaires pour intégrer un monitoring continu de la compliance cérébrale au lit du patient.

## Chapitre 5

# Compliance cérébrale et solution saline hypertonique

Ce chapitre constitue une ré-analyse de l'étude rétrospective menée par Dias *et al.* [59] portant sur l'injection solution saline hypertonique (SSH) pour le traitement de l'hypertension intracrânienne (HTIC) de patients atteints de traumatisme crânien (TC). L'objectif est d'approfondir les recherches effectuées en se concentrant sur les changements dans la morphologie du signal de PIC, et ainsi d'étudier les effets de l'injection de SSH sur la compliance cérébrale du patient.

### 5.1 Introduction

Les thérapies à base de solutions hyper-osmolaires font partie des solutions cliniques de routine pour le traitement d'hypertension intracrânienne. Les solutions utilisées contiennent généralement du mannitol ou du NaCl en concentration variable, de 1.8% à 23.4% [107]. Si ce dernier traitement ne comporte que peu de risques et permet effectivement une baisse passagère de la PIC [107], aucune association n'a pu être établie avec le devenir neurologique à long terme des patients traités [?]. Les mécanismes d'actions sont pas complètement identifiés, et ne peuvent être résumés au drainage osmotique du liquide interstitiel cérébral dans la circulation sanguine. L'injection de SSH provoque également une augmentation de volume sanguin induisant un déplacement d'eau de l'intérieur vers l'extérieur de la membrane des globules rouges. Le débit sanguin est alors augmenté par la conjonction de trois effets : hémodilution, augmentation du diamètre de la lumière endothéliale et diminution du diamètre des globules rouges [152]. Les mécanismes d'auto-régulation cérébrale sont alors mis en jeu et causent une vasoconstriction réflexe, menant finalement à une baisse du volume sanguin cérébral et donc de la PIC [201]. Ces effets ne sont cependant pas immédiats ; il faut compter 20 à 30 minutes après l'injection de SSH avant la formation du gradient osmotique [152]. Cette modification induite du volume sanguin cérébral constitue donc un contexte utile à l'étude de la compliance cérébrale des patients traités par injection de SSH. L'objectif de la ré-analyse est d'étudier les changements dans la morphologie de la composante cardiaque du signal de PIC lors de l'augmentation des réserves de compliance cérébrale induite par l'injection de SSH. En d'autres termes, la diminution du volume cérébral induite par l'injection de SSH est utilisée comme une épreuve pour identifier les aspects de la compliance cérébrale captés par la morphologie de la composante cardiaque du signal de PIC.

Characteristics	$n$ ou médiane (min - max ; écart interquartile)
$n$	10
Age (années)	40 (20 - 64, 9.5)
Sexe (masculin)	9
Glasgow Coma Score	5.5 (3 -12, 3.75)
SAPS II	43 (32 - 57, 12.75)
Classification de Marshall du premier CT-scanT	II : 3, III : 2, IV : 2, V : 1, VI : 2
Injections de SSH	5.5 (1 - 29, 7)

TABLE 5.1 – Données démographiques des patients inclus

## 5.2 Matériel et méthodes

### 5.2.1 Collecte des données

Les enregistrements de PIC de dix patients adultes atteints de TC, admis en unité de soins intensifs à l'hôpital de São Jão (Porto, Portugal), ont été ré-analysés. Comme décrit dans la publication originale [59], les patients inclus dans l'étude souffraient d'un TC associé à un *Glasgow Coma Scale*  $< 8$  à l'admission en unité de neuro-réanimation. Tout au long du traitement, les patients étaient maintenus en position semi-assise avec une élévation de la tête de  $30^\circ$ . Le niveau de PPC visé était, dans la mesure du possible, défini en cherchant à minimiser le PRx, et maintenu  $> 60$  mmHg sinon. La PIC était monitorée au moyen d'un capteur intraparenchymateux (Codman) à une fréquence d'échantillonnage de 200 Hz. Des épisodes d'HTIC refractaires (PIC  $> 20$  mmHg non diminuée par les traitements de première intention visant le pH sanguin, la ventilation, la PA et la température systémique) ont été observés pour 10 des patients inclus. Ils ont été traités par l'injection d'un bolus de solution saline concentrée à 20%, administré à raison de 0.5 mL/kg durant 30 min. Au total, les monitorages de 89 bolus répartis sur les 10 patients (minimum : 1, maximum : 29, médiane : 5.5) ont pu être ré-analysés. Les données démographiques des patients sont présentées dans la table 5.1. En plus de la PIC elle-même, quatre indicateurs de la forme des pulsations cardiaques sont étudiés ici : l'amplitude des pulsations de PIC (AMP), le ratio P2/P1, le *pulse shape index* (PSI) et le *time-to-peak* (TTP), correspondant au temps en ms entre le début et le maximum d'une pulsation de PIC.

### 5.2.2 Modèles statistiques

La PIC ainsi que les différents descripteurs morphologiques sont moyennés par sections d'un quart d'heure et calculés sur une durée de 5h (1h avant le bolus de SSH et 4h après). Par la suite, on note  $t_0$  la date du début d'injection. De  $t_0$  à  $t_2h$ , les évolutions de la PIC et des quatre descripteurs sont modélisées par des modèles mixtes quadratiques. La variable temps est centrée avant l'élévation au carré de façon à limiter les effets de colinéarité. Les effets aléatoires sont hiérarchisés sur deux niveaux, de façon à considérer l'effet bolus et l'effet patient. La formule générale du modèle est la suivante :

$$Y_{pb} = \beta_{0pb} + \beta_{1pb}X_{pb} + \beta_{2pb}X_{pb}^2 + \epsilon_{pb} \quad (5.1)$$

où  $X_{pb}$  désigne le temps écoulé entre le début du bolus  $b$  attribué au patient  $p$ ,  $Y_{pb}$  la variable suivie pour ce bolus (par exemple la PIC), et  $\epsilon_{pb}$  l'erreur aléatoire gaussienne spécifique au bolus. Les coefficients  $\beta_{kpb}$ ,  $k \in (0, 1, 2)$  peuvent être décomposés de la façon suivante :

$$\beta_{kpb} = \gamma_k + \nu_{kp} + \nu_{kbp} \quad (5.2)$$

où la notation  $\gamma_k$  désigne la part d'effets fixes du coefficient apparent  $\beta_k$ ,  $\nu_{kp}$  les effets aléatoires spécifiques au patient  $p$  et  $\nu_{kbp}$  les effets aléatoires spécifiques au bolus  $b$  attribué au patient  $p$ .

La décision de conserver un effet fixe dans le modèle est prise sur la base d'un *t-test* de non-nullité. Les effets aléatoires sont sélectionnés selon la procédure suivante :

1. Un premier modèle de référence est entraîné en incluant tous les effets aléatoires possibles.
2. Un second modèle est entraîné en retirant un effet aléatoire, en commençant par le niveau le plus bas (bolus). Ses performances sont comparées à celles du premier modèle sur la base d'un test de ratio de vraisemblance (*likelihood ratio test*). Si le second modèle n'est pas significativement moins prédictif que le modèle de référence ( $p\text{-value} < 0.05$ ), celui-ci devient le modèle de référence.
3. L'étape n°2 est répétée jusqu'à ce qu'il ne soit plus possible de retirer d'effet aléatoire sans dégrader les performances du modèle de référence.

Néanmoins, afin simplifier l'interprétation des modèles choisis, pour les modèles incluant le carré du temps comme variable explicative (en effet fixe ou en effet aléatoire), le coefficient correspondant au temps est systématiquement pris en compte dans dans le modèle, quels que soient les résultats des tests statistiques. En d'autres termes, le carré du temps n'est jamais inclus dans les modèles sélectionnés sans que ceux-ci ne contiennent également le temps lui-même.

## 5.3 Résultats

### 5.3.1 Visualisation des modifications induites par l'injection de SSH

Un exemple d'injection de SSH est présenté figure 5.3. Les différents descripteurs du signal de PIC tendent vers des valeurs moins pathologiques une fois la mise en place du gradient osmotique effectuée. Les sections rectilignes dans le monitoring du PSI s'expliquent par le fait que cet indice de morphologie est une moyenne de valeurs discrètes attribuées à chaque pulsation individuellement. Ainsi, celui-ci peut rester constant sur des plages de temps longues si toutes les pulsations sont attribuées à la même classe. Sur cet exemple en particulier, on remarque qu'à 1h30 environ, le ratio P2/P1 passe momentanément en-dessous de 1. Cette baisse coïncide avec une chute brutale du PSI (la classe n°1 étant constituée de pulsations pour lesquelles P1 est supérieure à P2) et du TTP (le temps d'arrivée du maximum de la pulsation se situant alors sur P1 et non plus P2).

L'évolution des différents descripteurs du signal de PIC est présentée figure 5.2. Les effets fixes des modèles retenus sont tracés sur les deux heures suivant l'injection de SSH. Sur cette plage de temps, la PIC décrit une baisse d'environ 11 mmHg et l'amplitude une baisse d'environ 4 mmHg. Les indicateurs morphologiques tendent également vers des valeurs davantage physiologiques, avec une baisse d'environ 0.2 pour le ratio P2/P1 et le PSI, et de 30 ms pour le TTP. Il est notable que dans l'heure précédent l'injection, où la PIC tend à augmenter fortement en franchissant le seuil d'HTIC, le ratio P2/P1 est déjà tendanciellement élevé (environ 1.5 en moyenne).

### 5.3.2 Modélisation mixte quadratique

	effets fixes			aléatoire — individu			aléatoire — bolus		
	intercept	temps	temps <sup>2</sup>	intercept	temps	temps <sup>2</sup>	intercept	temps	temps <sup>2</sup>
PIC (mmHg)	17.28	-0.80	0.42	-	0.26	0.22	7.48	1.38	0.38
Amplitude (mmHg)	7.5	-0.28	0.15	2.04	0.14	0.08	4.16	0.59	0.16
PSI	2.64	-0.0032	0.0012	0.75	-	-	0.56	0.058	0.031
time-to-peak (sec)	0.22	-0.0010	0.0018	0.090	0.0066	0.00055	0.064	0.0088	0.0036
P2/P1	1.38	-0.012	0.016	0.49	-	-	0.32	0.058	0.021

TABLE 5.2 – Modèles mixtes quadratiques retenus. Les effets fixes sont décrits par les coefficients correspondants, les effets aléatoires par les écarts types associés. Les coefficients notés "-" ont été considérés comme nuls dans le modèle.

Les coefficients des modèles retenus sont présentés dans le tableau 5.2. Au niveau des effets fixes, l'évolution de chacun des descripteurs peut être décrite par une trajectoire

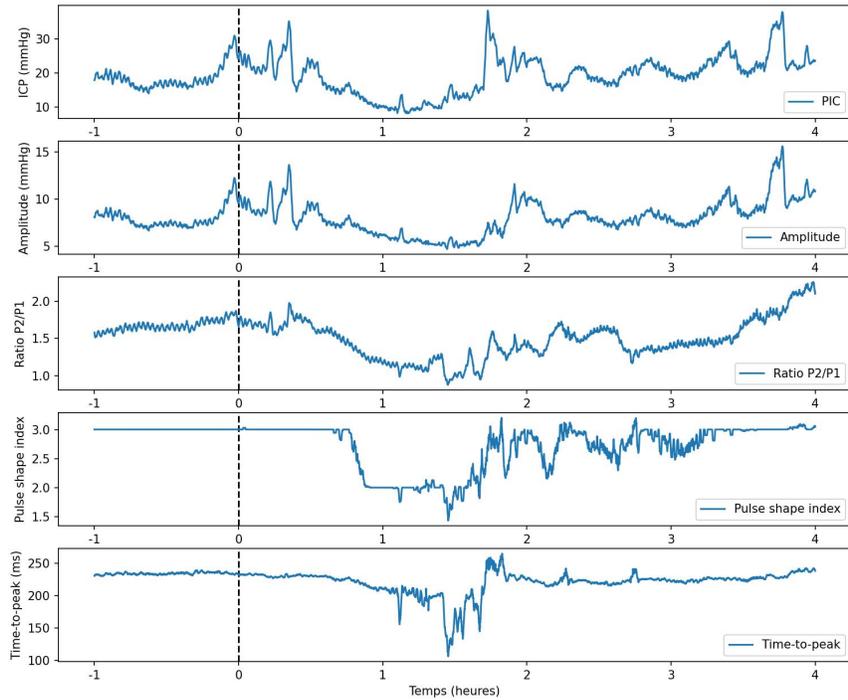


FIGURE 5.1 – Exemple d'évolution du signal de PIC après injection de SSH. Le début de l'injection est effectué à  $t = 0$ .

quadratique, tous les coefficients étant significativement non-nuls au sens du  $t$ -test. Parmi les indicateurs morphologiques, les effets de l'injection de SSH sont en moyenne davantage marqués pour le ratio P2/P1 que pour le PSI et le TTP, en regardant le rapport entre les valeurs absolues des coefficients fixes et celle de l'intercept.

Concernant les effets aléatoires, leur structure hiérarchique en deux niveaux permet de quantifier l'influence du patient sur la réponse au bolus en regardant les écarts types des coefficients liés au temps et à son carré. Ainsi, pour la réponse en PIC et en amplitude, l'effet individuel est peu marqué : les écarts types des effets aléatoires sont de respectivement 0.26 et 0.22 pour le temps et son carré au niveau individu, contre 1.38 et 0.38 au niveau bolus. Il n'est donc pas possible d'identifier des patients intrinsèquement plus sensibles que d'autres aux injections de SSH. Le même raisonnement peut être tenu pour les indicateurs morphologiques, les modèles du PSI et du P2/P1 n'incluant d'ailleurs pas d'effet aléatoire sur la réponse au niveau patient.

En revanche, une dichotomie s'observe sur les variations de ligne de base, captées par les effets aléatoires sur les intercepts. Dans le cas de la PIC, le niveau "individu" ne contient pas d'effet aléatoire sur l'intercept, tandis que celui-ci est petit devant le niveau "bolus" dans le cas de l'amplitude (2.04 contre 4.16 mmHg). Ainsi, des valeurs de PIC et d'amplitudes très différentes peuvent être observés sur les mêmes individus à différents pas de temps, sans qu'une véritable tendance puisse être identifiée pour un individu donné. Au contraire, dans les cas des indicateurs morphologiques (P2/P1, PSI, TTP), l'écart type des effets aléatoires est plus prononcé au niveau de l'individu qu'au niveau du bolus (par exemple, 0.49 contre 0.32 pour le ratio P2/P1). Ainsi, la morphologie des pulsations de PIC tend davantage vers une plage de valeurs propre à chaque patient que le niveau de PIC lui-même.

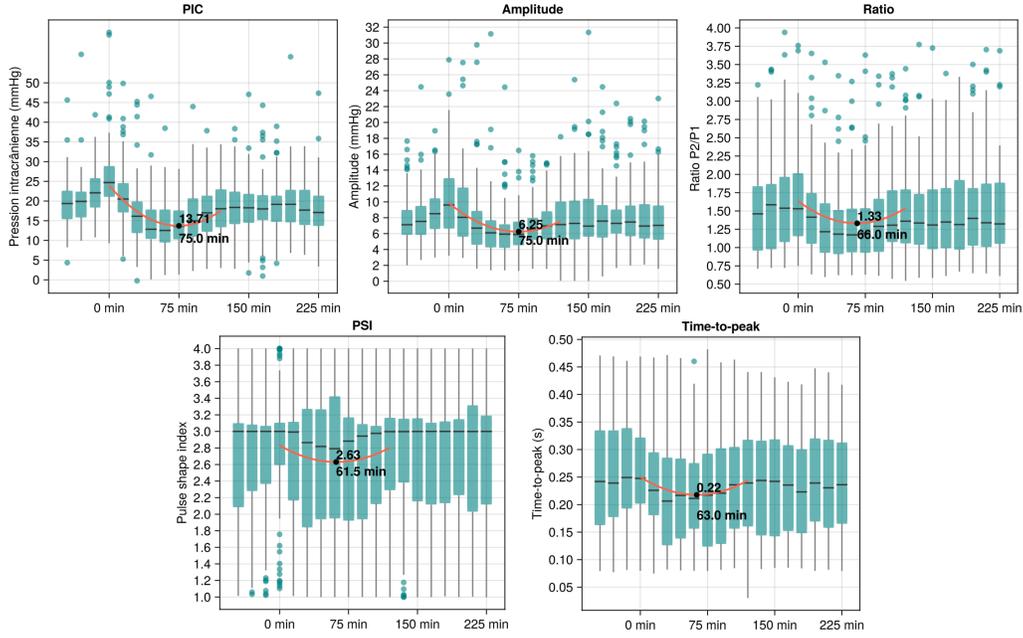


FIGURE 5.2 – Évolution des différents descripteurs du signal de PIC au cours du temps. Le début de l'injection est effectué à  $t = 0$ . PIC — Pression intracrânienne, Amplitude — Amplitude de la composante cardiaque du signal de PIC, Ratio — Ratio P2/P1, PSI — *Pulse shape index*, Time-to-peak — Temps d'arrivée du maximum de PIC au cours d'un cycle cardiaque.

### 5.3.3 Réponses à l'injection de SSH

Les trajectoires quadratiques des différents indicateurs modélisées pour chaque bolus sont utilisées pour quantifier les réponses à l'injection de SSH. On note  $t_{min,x}$  le temps d'arrivée au minimum d'un descripteur  $x$ . Selon les cas, un  $t_{min}$  n'est pas systématiquement identifiable (coefficient quadratique négatif par exemple). Ces proportions sont reportées dans la table 5.3. Probablement du fait de sa nature discrète, le PSI propose le moins de trajectoires exploitables avec seulement 64 minima locaux identifiés suite aux 89 injections.

Descripteur	Minima identifié	Pourcentage	Baisse moyenne (écart type)
PIC (mmHg)	83	93.25 %	13.63 (9.41)
AMP (mmHg)	83	93.25 %	5.00 (4.17)
PSI	64	71.89 %	0.37 (0.45)
Time-to-peak (sec)	69	77.52%	0.054 (0.061)
P2/P1	75	84.27%	0.41 (0.35)

TABLE 5.3 – Proportions des minima locaux identifiés sur les différentes variables.

Pour chaque bolus, la différence entre les  $t_{min}$  des différents indicateurs et  $t_{min,PIC}$  est calculée. Ces différences sont modélisées par un modèle mixte d'intercept aléatoire avec un effet aléatoire sur les patients. Les effets fixes sont reportés dans la table 5.4. Aucune différence significative ne peut être mise en évidence entre le temps d'arrivée du minimum de PIC et le temps d'arrivée du minimum des différents indicateurs, suggérant une cinétique commune dans leur décroissance au cours du temps.

La baisse de la PIC ainsi que des différents indicateurs peut également être étudiée en calculant pour chaque variable la différence observée entre les valeurs observées à  $t_0$  et  $t_{min}$ . La figure 5.3 présente l'exemple des états initiaux et des baisses observées pour la PIC et le ratio P2/P1.

Par inspection visuelle, la relation existant entre les valeurs initiales et minimales

Différence	Effet fixe	$p$ -value
Amplitude - PIC	-1.37	0.40
PSI - PIC	3.08	0.25
TTP - PIC	3.8	0.67
P2/P1 - PIC	0.5	0.81

TABLE 5.4 – Différence entre le temps d’arrivée du minimum de PIC et des différents indicateurs de compliance cérébrale. PSI — *Pulse shape index*, TTP — *Time-to-peak*

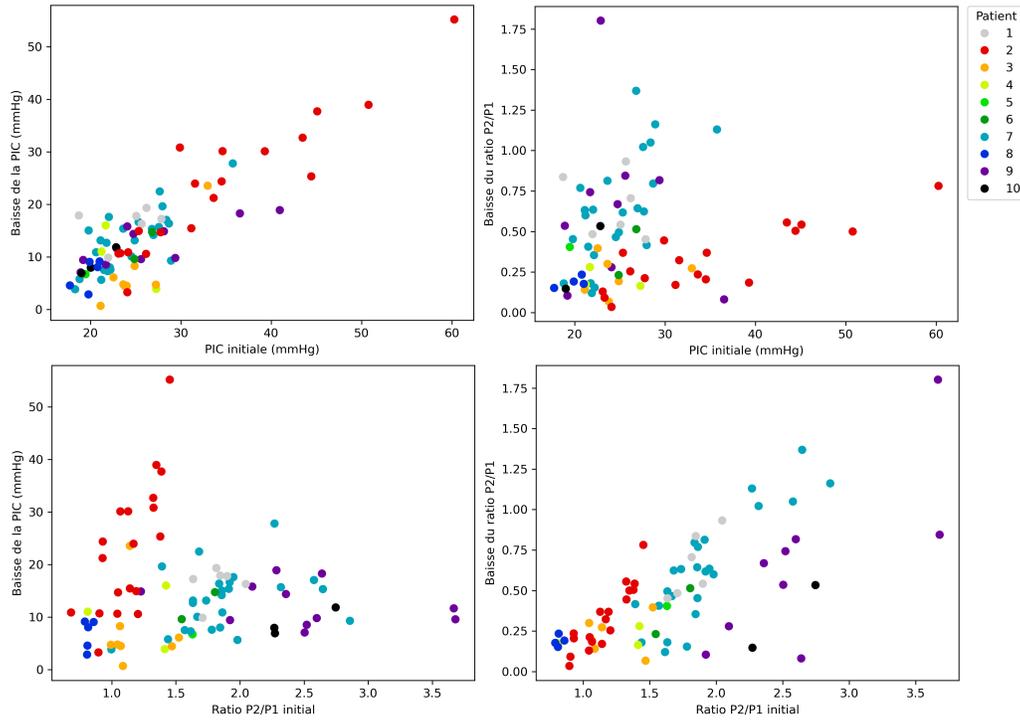


FIGURE 5.3 – Réponse de la PIC moyenne et du ratio P2/P1 à l’injection de SSH, en fonction des niveaux de PIC et des ratios P2/P1 initiaux.

de PIC et de ratio P2/P1 dépend grandement des individus concernés. La matrice de corrélation incluant chaque paire d’indicateurs est présentée figure 5.4. Lors du calcul des différentes corrélations, l’influence des différences inter-patients est corrigée en utilisant la méthode des corrélations de mesures répétées (*repeated measures correlation*, *rmcorr*). Celle-ci consiste à utiliser un modèle d’ANCOVA [12] pour estimer un coefficient de corrélation moyen parmi les différents patients. Les baisses de PIC, d’amplitude et de ratio P2/P1 sont sensiblement proportionnelles à leurs niveaux initiaux respectifs, affichant des corrélations de 0.83, 0.9 et 0.79, comme décrit graphiquement sur la figure 5.3. L’amplitude et la PIC suivent des trajectoires très similaires, avec des corrélations très élevées ( $> 0.8$ ) entre leurs niveaux initiaux et leurs baisses respectives. Une séparation s’observe entre les descripteurs purement morphologiques (PSI, P2/P1, TTP) et les valeurs en mmHg (PIC, amplitude) au niveau des lignes de base. Il convient de mentionner que la PIC initiale est un relativement bon prédicteur des changements de morphologie observés sur le PSI, le ratio P2/P1 et le TTP (les corrélations respectives sont de 0.54, 0.37 et 0.19), tandis que la morphologie initiale du signal de PIC est un indicateur beaucoup moins fiable de la baisse de la PIC (les corrélations respectives sont de 0.14, 0.21 et - 0.04). Le même raisonnement peut être tenu en considérant l’amplitude au lieu de la PIC moyenne.

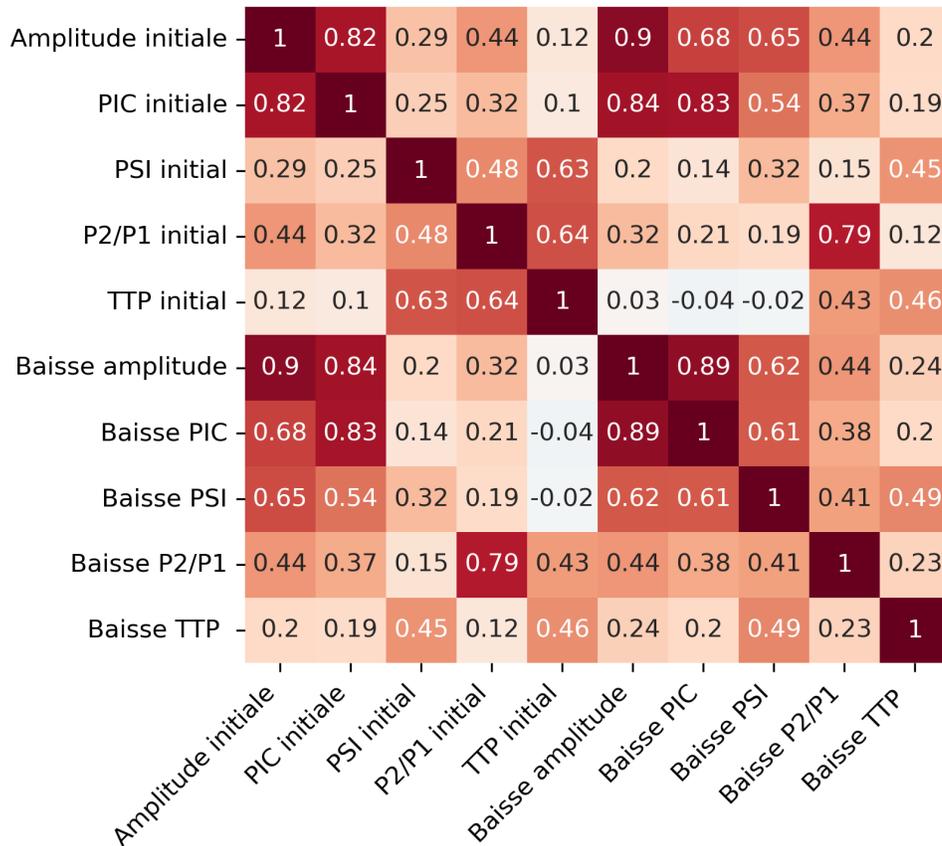


FIGURE 5.4 – Matrice de corrélation entre les réponses des différents indicateurs à l’injection de HTS, en fonction des niveaux initiaux observés. Les corrélations sont calculées en corrigeant les effets individuels.

## 5.4 Discussion

L’étude initiale avait pu mettre en évidence différents effets de l’injection de SSH : baisse de la PIC (moyenne = 6,2 mmHg), augmentation de la PPC (moyenne = 3,1 mmHg), augmentation du débit sanguin cérébral (moyenne = 7,8 mL/min/100g). De plus, des effets bénéfiques sur l’autorégulation avaient été observés sur des indices de corrélation tels que le PRx. Concernant la compliance cérébrale, des modifications de ratio P2/P1 et d’amplitude avaient été mentionnés, sans pour autant faire l’objet d’études quantitatives. Pour compléter l’étude morphologique du signal de PIC, deux indicateurs ont été ajoutés : le PSI et le TTP.

### 5.4.1 Signification clinique de la morphologie du signal de PIC

Le signal de PIC ainsi que des quatre indicateurs morphologiques suivent une trajectoire quadratique au cours des deux heures suivant le début de l’injection de SSH. La baisse de la PIC est observable dès la première demi-heure, alors que le gradient osmotique est encore en train de s’établir et que la dose de SSH est encore incomplète. En plus de la baisse de la PIC, les quatre indicateurs morphologiques tendent également vers des valeurs plus physiologiques, avec des minima atteints entre une heure et une heure et quart. Cette première observation pourrait s’expliquer par la libération de réserves de compliance provoquée par l’injection de SSH, menant à une diminution du volume sanguin cérébral.

Pour les cinq séries temporelles, la variance des trajectoires observées est principalement captée par les effets aléatoires au niveau du bolus, suggérant une forte hétérogénéité

intra-patient de la réponse à l’injection de SSH. En revanche, en regardant les effets aléatoires sur les intercepts, une séparation peut être effectuée entre la PIC et l’amplitude d’un côté, et le PSI, le TTP et le P2/P1 de l’autre. En effet, dans le premier groupe, la variance est surtout captée à l’échelle du bolus (le modèle de la PIC n’intégrant d’ailleurs pas d’intercept aléatoire au niveau ”patient”). En revanche, dans le second groupe, la variance des intercepts aléatoires est davantage captée à l’échelle de l’individu. Par exemple dans le cas du ratio P2/P1, l’écart type des intercepts aléatoires est de 0.49 au niveau individuel et de 0.32 au niveau bolus. Cela suggère qu’indépendamment du temps, le signal de PIC tend vers certaines morphologies propres à chaque patient. Une des hypothèses serait de considérer que la morphologie du signal de PIC, quantifiée par le ratio P2/P1, est largement influencée par certaines propriétés mécaniques de l’arbre vasculaire cérébral, et en particulier l’élastance des artères cérébrales [62]. Au contraire, l’amplitude est principalement liée aux réserves de volume disponibles [104].

Cette interprétation peut être confirmée en s’appuyant sur la relation existant entre les niveaux initiaux des différents indicateurs et leurs baisses causées par le bolus de SSH. En particulier, l’injection provoque une baisse de PIC proportionnelle au niveau initial observé. En revanche, les effets individuels sont davantage marqués lorsque la modification de la morphologie est tracée en fonction de la PIC initiale (voir figure 5.3). Ainsi, la morphologie du signal de PIC doit être interprétée en regard de ses deux déterminants : l’effet volume, expliquant que le ratio P2/P1 peut être utilisé comme marqueur d’HTIC [13], et l’effet de propriétés mécanique des artères cérébrales propres à chaque patient. Ainsi, les niveaux initiaux de PIC (ou d’amplitude) sont des bons prédicteurs de l’ampleur des changements observés sur le PSI (corrélation = 0.54) ou le ratio P2/P1 (corrélation = 0.37) après injection de SSH (voir figure 5.4), dans la mesure où le soulagement d’une forte HTIC libère des espaces de compliance et impacte donc la morphologie de la PIC en jouant sur son déterminant volumique. En revanche, les niveaux initiaux du PSI et du ratio P2/P1 ne sont que faiblement prédictifs de la baisse de la PIC observés, avec des corrélations respectives de 0.14 et 0.21. En effet, des valeurs élevées peuvent autant être dues à des réserves volumiques épuisées qu’à une forte élastance des artères cérébrales.

### 5.4.2 Limites

La principale limite de cette étude réside dans le faible nombre de patients ( $n=10$ ) et dans la forte hétérogénéité du nombre de bolus de SSH administrés. Les hypothèses posées dans la discussion sont limitées d’une part par la compréhension partielle des mécanismes d’action de l’injection de HTS, et d’une autre par l’impossibilité de suivre les changements volumiques au cours des deux heures d’analyse. Les résultats présentés ici doivent être validés sur une plus grande cohorte en séparant les déterminants volumiques et mécaniques de la morphologie du signal de PIC.

### 5.4.3 Conclusion

La diminution du volume cérébral induite par l’injection de SSH permet d’étudier les différents aspects de la compliance cérébrale captés par la morphologie du signal de PIC. Cette dernière est un faible prédicteur de la baisse de PIC causée par l’osmothérapie. Le PSI et le ratio P2/P1 intègrent une première composante liée aux propriétés mécaniques des parois vasculaires cérébrales, et une seconde liée au volume de réserve. En revanche, l’amplitude, dont la trajectoire suit largement celle de la PIC, intègre principalement la composante liée au volume de réserve.

## Chapitre 6

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

### 6.1 Introduction

En 1959, Niels Lassen formalise le concept d'autorégulation cérébrale [117] (AC), mécanisme de protection permettant d'assurer un débit sanguin cérébral (DSC) approximativement constant sur une certaine plage de valeurs de pression de perfusion cérébrale (PPC). La limite inférieure de ce plateau d'AC est nommée *Lower Limit of Autoregulation* (LLA). La valeur de LLA en mmHg est variable selon les patients et les pathologies ; toutefois, les recommandations internationales consistent à maintenir la PPC du patient atteint de traumatisme crânien (TC) entre 60 et 70 mmHg ???. En unité de soins intensifs, les capacités d'autorégulation sont classiquement étudiées dans le domaine temporel au moyen d'indices de corrélation entre la PPC et un dérivé du DSC, notamment la vitesse moyenne du sang dans une artère cérébrale ( $V_m$ ) ou la pression intracrânienne (PIC) (voir section 2.3). Ces méthodes, soutenues par un volume de littérature important, permettant d'ajuster la consigne initiale de 60 à 70 mmHg à un patient donné. Toutefois, celles-ci nécessitent des temps de monitoring longs (au minimum 4h [20]) pour identifier une LLA. Plus rare en médecine du TC, la caractérisation de l'AC se fait également dans le domaine fréquentiel par l'étude de la fonction de transfert entre un signal d'entrée (la PPC ou la pression artérielle (PA)) et un signal de sortie (généralement la  $V_m$ ). L'analyse dans le domaine fréquentiel consiste à calculer un gain, décrivant l'amortissement des variations du signal d'entrée par les mécanismes d'AC, et un déphasage, décrivant la synchronisation entre les deux signaux. Toutefois, ces méthodes supposent à la fois une stationnarité des signaux et une relation linéaire les reliant. De plus, il n'existe pas de littérature quand à l'identification d'une limite inférieure de la LLA à partir de l'étude de la fonction de transfert. Le protocole présenté dans cette étude consiste à induire une variation importante de PPC ( $> 15$  mmHg) chez le patient atteint de TC de façon à identifier le franchissement de la LLA. Si le principal outil utilisé à cette fin est la construction d'un portrait de phase entre la PPC et la  $V_m$ , différentes variables sont également suivies en parallèle pour confirmer la prise de décision.

### 6.2 Matériel et méthodes

#### 6.2.1 Collecte des données

Vingt-six patients atteints de TC admis en unité de réanimation dans les CHU de Saint-Étienne, Clermont-Ferrand ou Rennes entre avril 2023 et juillet 2025 ont été inclus dans l'étude. Au cours de leur séjour en réanimation, ces patients ont bénéficié d'une prise

	Début épreuve	Reprise NAD	Fin épreuve
Temps (min)	0	6.3 (4.0 - 12.3)	17.1 (13.0 - 26.29)
PAM (mmHg)	93.7 (86.1 - 104.8)	65.2 (56.6 - 72.1)	91.3 (85.3 - 97.0)
PIC (mmHg)	7.0 (3.7 - 10.9)	8.6 (5.3 - 13.8)	5.6 (3.9 - 10.0)
PPC (mmHg)	86.6 (77.5 - 97.8)	53.9 (48.7 - 61.3)	84.2 (75.4 - 90.9)
Vm (cm/s)	59.3 (48.6 - 76.3)	51.2 (34.6 - 56.3)	58.9 (46.7 - 76.7)

TABLE 6.1 – Caractéristiques des 31 épreuves étudiées. PAM — Pression artérielle moyenne, PIC — Pression intracrânienne, PPC — Pression Perfusion Optimale, Vm — Vitesse moyenne, NAD — Noradrénaline. Les données sont présentées au format Médiane (1er quartile - 3ème quartile).

en charge conforme aux recommandations internationales quant au traitement du TC ??.

Le consentement éclairé oral a été obtenu et documenté en même temps que les données cliniques. Si le patient n'était pas en mesure de donner son consentement, le clinicien a obtenu le consentement oral des membres de sa famille ou de ses proches. Avant d'obtenir le consentement, une notice d'information, comprenant les coordonnées de contact pour le retrait, a été fournie. Le protocole des épreuves consiste à diminuer temporairement le débit de perfusion de noradrénaline (NAD) de façon à provoquer une baisse passagère de PA (et donc de la PPC). Une épreuve complète est constituée d'une phase de baisse progressive de la PA, et d'une phase de remontée au niveau initial après le passage par une valeur minimale. Selon la réponse du patient à la baisse du débit de NAD, les épreuves étudiées durent entre 10 et 30 min, pour une variation de PPC (estimée par la relation PAM - PIC) d'au moins 15 mmHg. Le détail des épreuves est présenté dans la table 6.1. Les épreuves ont été réalisées dans les dix premiers jours de traitement. Dans le cas de cinq patients, deux épreuves ont été réalisées, avec un espacement minimum de 24h, portant à 31 le total d'épreuves étudiées. Durant ces épreuves, les patients bénéficiaient d'un monitoring de PIC au moyen d'un capteur intraparenchymateux (Pressio, Sophysa, France) et d'un monitoring invasif de la PA par un cathéter placé au niveau du tragus de de l'oreille. De plus, la vitesse moyenne du sang passant dans l'artère cérébrale médiane était suivie au moyen d'un Doppler transcrânien équipée d'une sonde robotisée et émettant des ultrasons de fréquence 2MHz (Waki, Atys, France).

Les trajectoires de PPC détaillées sont présentées dans la figure 6.1.

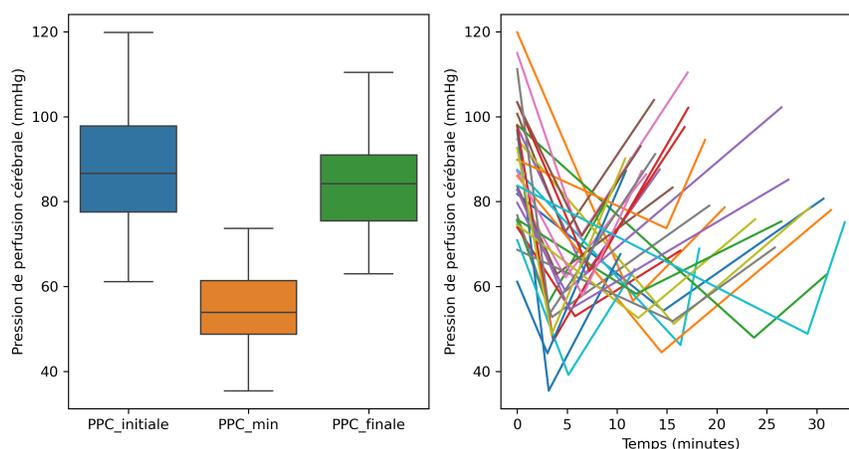


FIGURE 6.1 – Évolution détaillée de la pression de perfusion cérébrale au cours des épreuves.

Lors d'une épreuve, les signaux de PIC, de PA et de Vm sont moyennés au cours des cycles cardiaques, interpolés linéairement et ré-échantillonnés à une fréquence de 0.5 Hz

(c'est-à-dire à la limite du domaine d'AC [38]). Différents indicateurs calculés à l'échelle d'un cycle cardiaque sont également suivis :

- L'indice de pulsatilité (IP) sur le signal de Vm, correspondant à la différence (systole - diastole) divisée par la vitesse moyenne.
- Le ratio F2/F1, calculé sur le signal de Vm au moyen de l'algorithme ICP-SWAN.
- Le ratio P2/P1, calculé sur le signal de PIC au moyen de l'algorithme ICP-SWAN.
- L'amplitude systole-diastole du signal de PIC (AMP) divisée par l'amplitude systole-diastole du signal de PA. La normalisation de l'AMP est effectuée de façon à prendre en compte les variations du volume de sang systolique transmis au cerveau dues aux variations du débit de noradrénaline. Cette AMP normalisée est notée AMP\* par la suite.

## 6.2.2 Détermination de la LLA au cours des épreuves

En abaissant momentanément la PPC, l'objectif est de franchir la limite basse du plateau d'AC du patient, ou LLA. Une fois cette transition passée, les variations de PPC sont transmises passivement au débit sanguin cérébral estimé par la Vm mesurée dans l'artère cérébrale moyenne. La LLA est déterminée à partir des signaux de Vm et de PPC (estimée par la relation PA - Vm). Pour ce faire, la Vm est tracée en fonction de la PPC. Une modélisation en ligne brisée est implémentée en R 4.5.0 au moyen de la bibliothèque *segmented* [142]. Cette régression par morceaux consiste en deux droites jointes en un point de rupture. Plus formellement, le modèle estimé est le suivant :

$$PPC = \beta_0 + \beta_1 PPC + \delta(PPC - LLA)_+ + \epsilon \quad (6.1)$$

où  $\delta(PPC - LLA)_+ = \delta(PPC - LLA)$  si  $PPC > LLA$ , 0 sinon, et où  $\epsilon$  désigne un bruit gaussien. Le paramètre  $\delta$  correspond donc au changement de pente observé après le point de cassure correspondant à la LLA. Une valeur de LLA est considérée comme valide si elle satisfait les conditions suivantes :

- La pente de la droite située en-dessous de la LLA ( $\beta_1$ ) est positive.
- La pente est plus prononcée sur le plateau qu'en-dessous de la LLA ( $\delta < 0$ ).
- L'existence d'un point de rupture est significative ( $p$ -value  $< 0.05$ ) au sens du test du  $p$ -score [141].

La même modélisation est réalisée en traçant l'IP et l'AMP\* en fonction de la CPP. Les critères de validité de LLA concernant le signe des pentes sont cependant inversés, dans la mesure où l'évolution de l'IP et de l'AMP\* se fait dans un sens contraire à la Vm. Un exemple d'épreuve associée aux trois modélisations est présentée figure 6.2.

## 6.2.3 Modélisation des différentes réponses à l'échelle de la population

Les différentes réponses à l'épreuve d'hypotension (Vm, IP, AMP\*, F2/F1, P2/P1) sont modélisées à l'échelle de la population en combinant les différentes épreuves sur des modèles communs de régression par morceaux. Des effets aléatoires sont ajoutés sur les différents coefficients au niveau des épreuves. Le modèle de l'équation 6.1 devient alors [140] :

$$PPC_p = (\beta_{0,p} + b_{0,p}) + (\beta_{1,p} + b_{1,p})PPC + (\delta_0 + d_p)(PPC - (LLA_0 + l_p))_+ + \epsilon_p \quad (6.2)$$

où  $b_{0,p}, b_{1,p}, d_p$  et  $l_p$  désignent les effets aléatoires ajustés au patient  $p$ . Cette approche s'inscrit dans une visée plus descriptive, où l'objectif est également de suivre l'évolution des ratios F2/F1 et P2/P1, pour lesquels certaines séries temporelles individuelles contiennent une grande proportion de valeurs manquantes.

## 6.2.4 Détermination de la LLA au moyen d'indices de corrélation

En comparaison du point de rupture déterminé par l'épreuve, un enregistrement d'une heure à compter du début de l'épreuve est utilisé pour calculer une PPC optimale (PP-Copt) et une LLA au moyen d'indices de corrélation classiques. Les deux indices utilisés

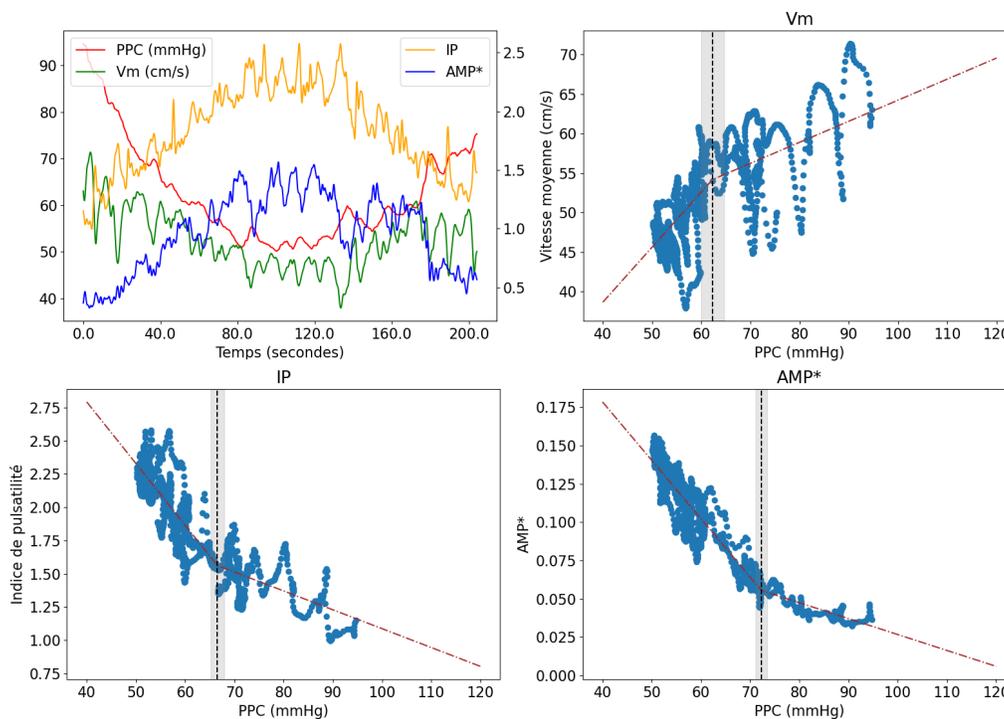


FIGURE 6.2 – Recherche de la limite inférieure du plateau d'autorégulation cérébrale au cours d'une épreuve. PPC — pression de perfusion cérébrale, Vm — vitesse moyenne, IP — indice de pulsatilité, AMP\* — amplitude normalisée de la composante cardiaque pression intracrânienne. La zone grisée autour du point de rupture correspond à un intervalle de confiance à 95%.

sont le Mx (corrélation glissante entre la Vm et la PPC) et le PRx (corrélation glissante entre la PA et la PIC). Les corrélations glissantes sont calculées sur des signaux ré-échantillonnés à 0.1 Hz, sur une fenêtre glissante de 5 minutes actualisée toutes les 10 secondes. Une fenêtre de calcul contient donc une série de 30 points. La même fenêtre glissante est utilisée pour calculer la PPC correspondant à chaque mesure de Mx et de PRx. La procédure de détermination de la LLA et de la PPCopt est calquée sur le fonctionnement du logiciel ICM+ (Cambridge Enterprise, Royaume-Uni) et est davantage détaillée dans la section 2.3.1. En résumé, les étapes de détermination de la LLA et de la PPCopt à partir du Mx (ou du PRx) sont les suivantes :

1. Le Mx est tracé en fonction de la PPC. Les valeurs de Mx sont regroupés par intervalles de 5 mmHg de CPP, allant de 40-45 mmHg à 115-120 mmHg. Les intervalles représentant moins de 3% des valeurs de Mx sont ignorés.
2. La relation entre Mx et CPP est modélisée par une courbe quadratique, après application de la transformée de Fisher (fonction arctangente hyperbolique) sur les valeurs de Mx.
3. La valeur de PPCopt correspond au minimum de la courbe quadratique.
4. La valeur de LLA correspond au croisement de la courbe quadratique avec la droite d'équation  $y = 0.3$ , à gauche de la PPCopt. Le chiffre 0.3 correspond au seuil pathologique choisi pour le Mx et pour le PRx.

Les valeurs de PPCopt et de LLA sont considérées comme valides si le coefficient quadratique est supérieur à 0, si les valeurs de l'indice d'AC considéré (Mx ou PRx) couvrent une étendue d'au moins 0.2, si le  $R^2$  de la modélisation quadratique excède 0.2 et si les valeurs obtenues sont dans la plage des valeurs de PPC observées. Un exemple de détermination de la PPCopt et de la LLA est présenté figure 6.3.

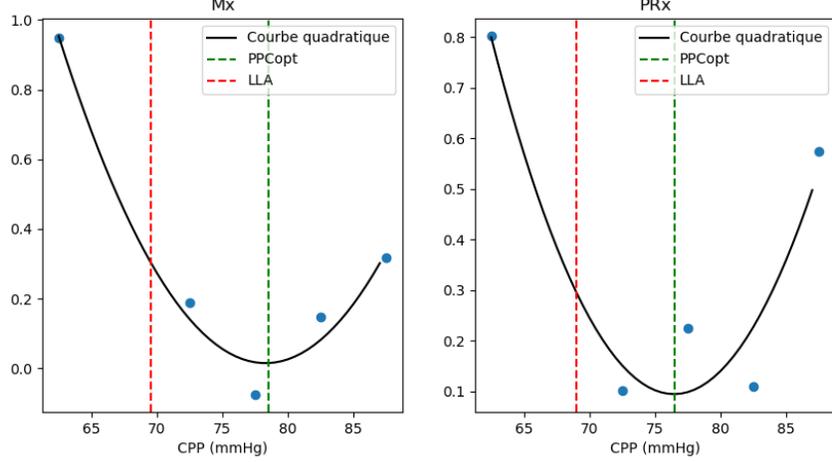


FIGURE 6.3 – Détermination de la LLA et de la PPCopt à partir des indices de corrélation glissante. Mx — corrélation glissante entre vitesse moyenne et pression de perfusion cérébrale. PRx — corrélation glissante entre pression artérielle et pression intracrânienne.

### Phase et gains instantanés

L'objectif est d'obtenir des équivalents de la phase et du gain tels que décrits dans le domaine fréquentiel en s'affranchissant de l'hypothèse de stationnarité imposée par la transformée de Fourier, impossible à satisfaire au cours de l'épreuve. Un gain faible et une phase élevée sont associés à une AC fonctionnelle [39]. Différentes propositions dans la littérature consistent à utiliser une décomposition en modes adjointe à la transformée de Hilbert pour calculer un déphasage instantané entre les deux signaux [89][147]. Cependant, l'utilisation de la décomposition empirique en modes (EMD), ayant le statut de référence pour cette méthode [114], est associée à un coût calculatoire élevé, en plus de ne pas garantir l'alignement de fréquences entre les IMFs. Pour contourner ces difficultés, les différents signaux sont décomposés en fonctions de modes intrinsèques (IMFs) moyen de l'algorithme de filtrage itératif rapide multivarié (MFIF). La version multivariée de l'algorithme de décomposition permet de garantir que pour tout  $n$ , toutes les IMFs extraites à la  $n$ -ème itération de l'algorithme couvrent les mêmes fréquences. Pour chaque IMF dont la fréquence moyenne est comprise dans la bande de fréquence de l'AC (de 0.02 à 0.5 Hz), l'amplitude et la phase instantanée sont calculées au moyen de la transformée de Hilbert, pour obtenir un signal analytique (complexe) de la forme  $Z : t \rightarrow s(t) + i\mathcal{H}(s)(t) = a(t)e^{i\theta(t)}$  où  $\mathcal{H}(s)$  désigne la transformée de Hilbert du signal  $s$ ,  $a$  l'amplitude instantanée et  $\theta$  la phase instantanée. Le gain instantané  $G_{inst}$  est alors défini pour une bande de fréquence  $B$  tel que :

$$G_{inst}(X, Y)(t) = \frac{1}{\|B\|} \sum_{i \in B} \frac{a_{i,Y}(t)}{a_{i,X}(t)} \quad (6.3)$$

où  $a_{i,X}$  désigne l'amplitude instantanée de la  $i$ -ème IMF extraite du signal  $X$ . Le déphase instantané  $\Phi_{inst}$  est, lui, défini tel que

$$\Phi_{inst}(X, Y)(t) = \frac{1}{\|B\|} \sum_{i \in B} (\|\theta_{i,X} - \theta_{i,Y}\|) \quad (6.4)$$

où  $a = \theta_{i,X}$  désigne l'amplitude instantanée de la  $i$ -ème IMF extraite du signal  $X$ .

Par soucis d'homogénéité avec les autres indices d'AC, le gain et la phase instantanés sont ré-échantillonnés à 0.5 Hz pour l'étude de la réponse à l'épreuve.

### 6.2.5 Coefficient de concordance de Lin

Les différents points de rupture (LLA) obtenus selon les méthodes de calcul sont comparées au moyen du coefficient de concordance de Lin [118]. Pour deux séries de mesures  $x$  et  $y$ , la concordance  $\rho_c$  est estimée telle que :

$$\hat{\rho}_c = \frac{2rS_xS_y}{S_x^2 + S_y^2 + (\bar{x} - \bar{y})^2} \quad (6.5)$$

où  $r$  désigne la corrélation de Pearson entre  $x$  et  $y$ ,  $S_x$  l'écart type empirique de  $x$ , et  $\bar{x}$  sa moyenne.  $\rho_c$  est compris entre -1 et 1, où 1 désigne une concordance parfaite entre deux variables. En pratique, les valeurs "satisfaisantes" de  $\rho_c$  varient selon les auteurs. Certains considèrent qu'une bonne concordance est atteinte à partir de 0.7 [161], 0.8 ou 0.9 [5]. Les études de propriétés numériques de  $\rho_c$  (incluant le papier original) considèrent généralement des tailles d'échantillon supérieures ou égales à 10 [111].

## 6.3 Résultats

### 6.3.1 Réponses à l'épreuve d'hypotension

Les coefficients des modèles mixtes en ligne brisée décrivant les différentes réponses (Vm, IP, P2/P1, F2/F1, AMP, AMP\*) sont présentés dans la table 6.2.

	Effets fixes				Ecart types des effets aléatoires			
	Intercept	Pente	Diff. pente	Rupture	Intercept	Pente	Diff. pente	Rupture
Vm (cm/s)	7.35	0.81	-0.35	59.88	15.50	0.45	0.38	11.75
IP	2.851	-0.024	0.020	69.12	0.900	0.001	0.010	12.10
F2/F1	1.995	0.007	0	69.57	0.38	0.006	0.009	6.85
P2/P1	0.689	0.007	-0.002	70.56	0.85	0.016	0.024	9.95
AMP*	0.224	-0.002	0.001	65.88	0.150	0.002	0.003	1.17
$G_{inst}(PA, PIC)$	-0.568	0.028	-0.063	66.19	0.870	0.021	0.066	9.81
$G_{inst}(PPC, Vm)$	5.593	-0.022	0.063	64.79	4.634	0.057	0.164	8.35
$\Phi_{inst}(PA, PIC)$	-0.080	0.024	-0.026	67.95	1.077	0.018	0.034	10.11
$\Phi_{inst}(PPC, Vm)$	0.282	0.025	-0.024	66.31	0.934	0.015	0.024	7.52

TABLE 6.2 – Coefficients des modèles mixtes en ligne brisée. Vm — Vitesse moyenne, IP — Index de pulsativité, LLA - *Lower limit of autoregulation*, PIC— Pression intracrânienne, AMP\* — amplitude de la composante cardiaque du signal de PIC normalisée par l'amplitude du signal de pression artérielle

Le point de rupture moyen du modèle de Vm est situé en-dessous de tous les autres modèles (environ 60 mmHg contre au minimum 65 mmHg pour les autres réponses). Les ratios F2/F1 et P2/P1 décroissent avec la PPC, mais aucun point de rupture n'est visible à l'échelle de la population. L'écart type sur l'effet aléatoire du point de rupture est d'environ 10 mmHg pour chacun des modèles, à l'exception du modèle de l'AMP\* (1.17 mmHg). Le point de rupture de la relation AMP\* / CPP est donc très similaire d'une épreuve à l'autre. Les effets fixes des modèles présentés sont tracés figure 6.4.

La réponse en gain instantané est difficilement lisible avec un comportement moyen inversé entre  $G_{inst}(PA, PIC)$  et  $G_{inst}(PPC, Vm)$ . De plus, pour ces deux modèles, les écarts types des effets aléatoires sur les pentes et différences de pentes sont très prononcés par rapport aux valeurs absolues des effets fixes, suggérant des trajectoires très variables d'une épreuve à l'autre. En revanche, la réponse pour les déphasages instantanés  $\Phi_{inst}(PA, PIC)$  et  $\Phi_{inst}(PPC, Vm)$  est consistante, avec une diminution marquée au-delà d'un point de rupture situé autour de 66 mmHg. Par la suite, les gains instantanés ne sont donc pas utilisés pour déterminer une LLA.

### 6.3.2 Comparaison des LLA obtenues au cours des épreuves

Les LLA obtenues au cours des épreuves d'hypotension sont comparées selon la variable de sortie utilisée (Vm, IP, AMP\*). Les différences de LLA obtenues en ne prenant

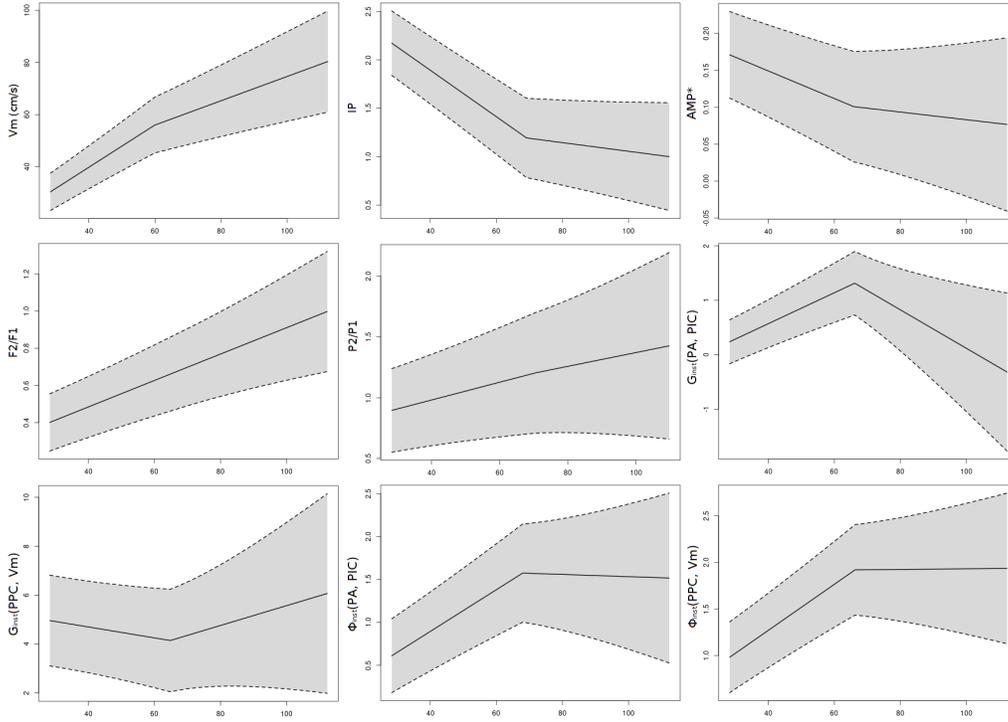


FIGURE 6.4 – Effets fixes des modélisations mixtes des réponses aux épreuves d’hypotension. Vm – Vitesse moyenne, IP — Index de pulsativité, AMP — amplitude de la composante cardiaque du signal de pression intracrânienne, AMP\* — AMP normalisée par l’amplitude du signal de pression artérielle, PPC — Pression de perfusion cérébrale,  $G_{inst}(X, Y)$  — gain instantané entre un signal d’entrée  $X$  et un signal de sortie  $Y$ ,  $\Phi_{inst}(X, Y)$  — déphasage instantané entre un signal d’entrée  $X$  et un signal de sortie  $Y$ . La zone grisée autour du point de rupture correspond à un intervalle de confiance à 95%.

en compte que la partie "montée" ou la partie "descente" sont également mesurées. Toutes les combinaisons d’épreuves et de variables ne permettent pas d’identifier systématiquement un point de rupture. Les nombres de LLA identifiés sont regroupés dans la table 6.3. À titre de comparaison, le calcul du PRx sur une heure de monitoring incluant l’épreuve a permis d’identifier 5 LLAs pour 11 PPCopt, tandis que le calcul du Mx a permis d’identifier 8 LLAs pour 12 PPCopts.

	Vm (cm/s)	IP	AMP*	$\Phi_{inst}(PA, PIC)$	$\Phi_{inst}(PPC, Vm)$
Épreuve complète	19	28	20	17	18
Descente	18	16	20	19	23
Montée	20	28	15	13	16

TABLE 6.3 – Nombre de points de rupture identifiés parmi les 31 épreuves selon la méthode utilisée. Vm — Vitesse moyenne, IP — Index de pulsativité, LLA - *Lower limit of autoregulation*, PIC— Pression intracrânienne, PA — Pression artérielle, AMP\* — amplitude de la composante cardiaque du signal de PIC normalisée par l’amplitude du signal de pression artérielle,  $\Phi_{inst}(X, Y)$  — déphasage instantané entre un signal d’entrée  $X$  et un signal de sortie  $Y$

Pour environ deux tiers des épreuves, une LLA peut être déterminée en suivant l’évolution du signal de Vm. Le calcul de l’IP permet d’identifier une LLA dans la quasi-totalité des épreuves (28/31). Les différences dans les LLA obtenues sont présentées sur des graphiques de Bland et Altman, figure 6.5.

La LLA obtenue tend à varier de manière conséquente selon la méthode utilisée. Des

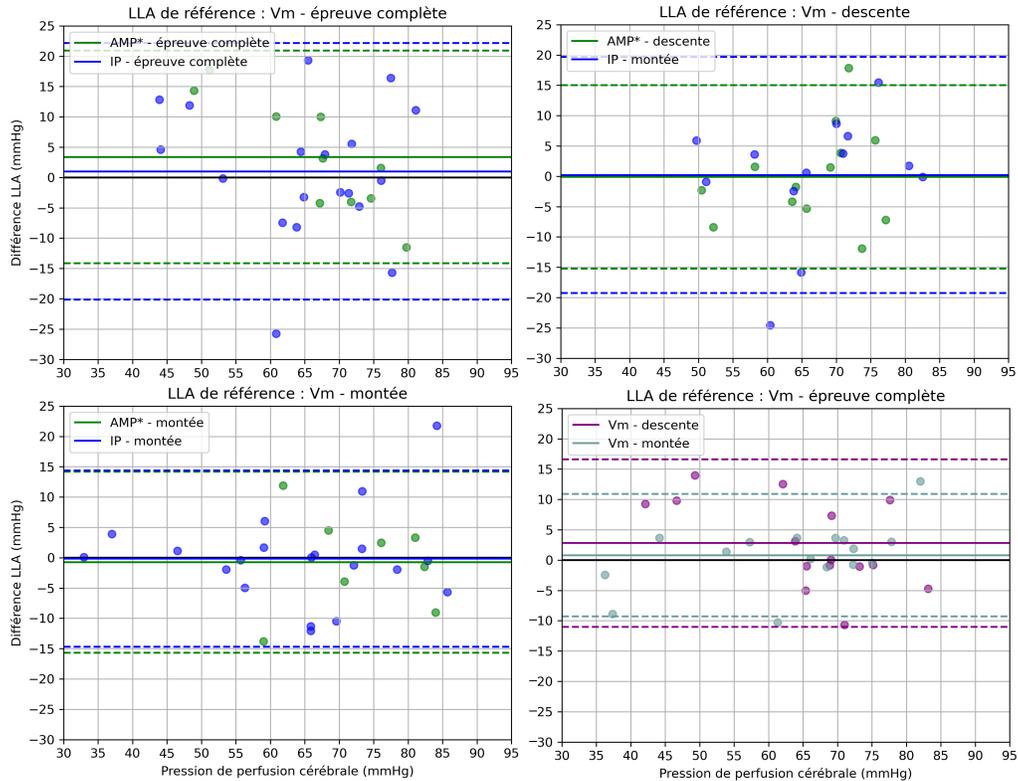


FIGURE 6.5 – Graphiques de Bland et Altman des LLAs obtenues à partir des épreuves d’hypotension. LLA — *Lower Limit of Autoregulation*

différences de 10 mmHg peut être observées selon le sens d’évolution de la PPC (montée, descente, épreuve entière). Les résultats de la montée tendent à être légèrement plus en accord avec l’épreuve complète, avec un intervalle à 95% de la différence compris en -10 et +10 mmHg, contre -10 à +15 mmHg pour la descente. Les mesures de LLA à partir de l’AMP\* semblent légèrement plus en accord avec la méthode de référence (Vm) que les mesures à partir de l’IP, en particulier dans la phase de descente. Toutefois, moins de LLAs ont pu être identifiées à partir de l’AMP\* que de l’IP (par exemple, 20 contre 28 sur l’épreuve complète).

Les LLAs obtenues sur l’épreuve complète à partir de la Vm sont également comparées avec les LLAs déterminées à partir des indices de corrélation Mx et PRx sur une heure d’enregistrement incluant l’épreuve. Les résultats sont présentés sous la forme de graphiques de Bland et Altman figure 6.6.

Malgré le peu de PPCopts et LLAs obtenues, les valeurs déterminées par épreuve et au bout d’une heure de monitoring sont relativement cohérentes. Les écarts de mesure de LLA restent faibles (< 10 mmHg), bien que le Mx tendent à sur-estimer légèrement la LLA déterminée par épreuve. Les PPCopts identifiées sont en moyenne 10 mmHg au-dessus de la LLA obtenue au moyen de l’épreuve. En comparaison, les graphiques de Bland et Altman obtenus pour les LLA déterminés à partir des déphasages instantanés sont présentés figure 6.7.

Les différents graphiques traduisent une grande disparité des mesures entre les LLAs obtenues par Vm ou par déphasage instantané. Sur la phase de montée, les ruptures dans les déphasages interviennent 5 mmHg au-dessus de la rupture obtenue par Vm. Cependant, les mesures sont davantage concordantes dans la phase de montée, en particulier entre la Vm et le  $\Phi_{inst}(PPC, Vm)$  où 11 des 13 mesures communes diffèrent de moins de 10 mmHg. La synthèse des résultats obtenus est présentée figure 6.8. Dans cette matrice, les coefficients correspondent au coefficient de concordance de Lin. Ceux-ci ne sont calculés que pour des tailles d’échantillons supérieures ou égales à 10, excluant de fait les LLA

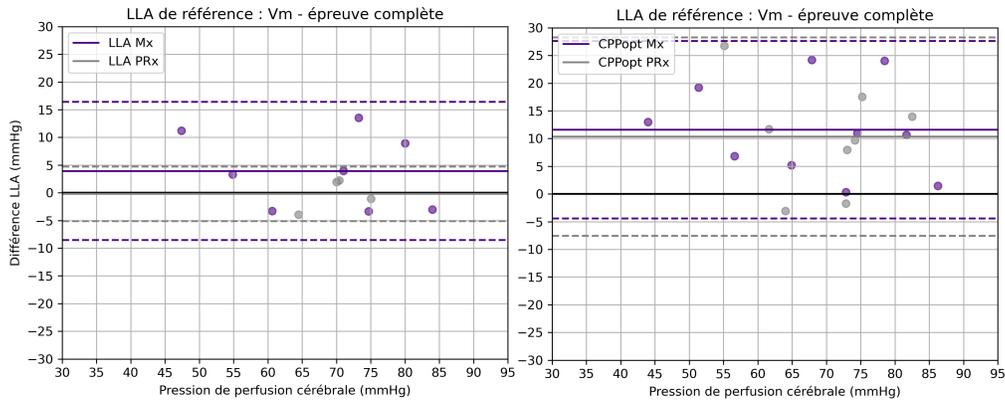


FIGURE 6.6 – Graphiques de Bland et Altman comparant les LLAs obtenues avec l'épreuve d'hypertension. LLA — *Lower Limit of Autoregulation*

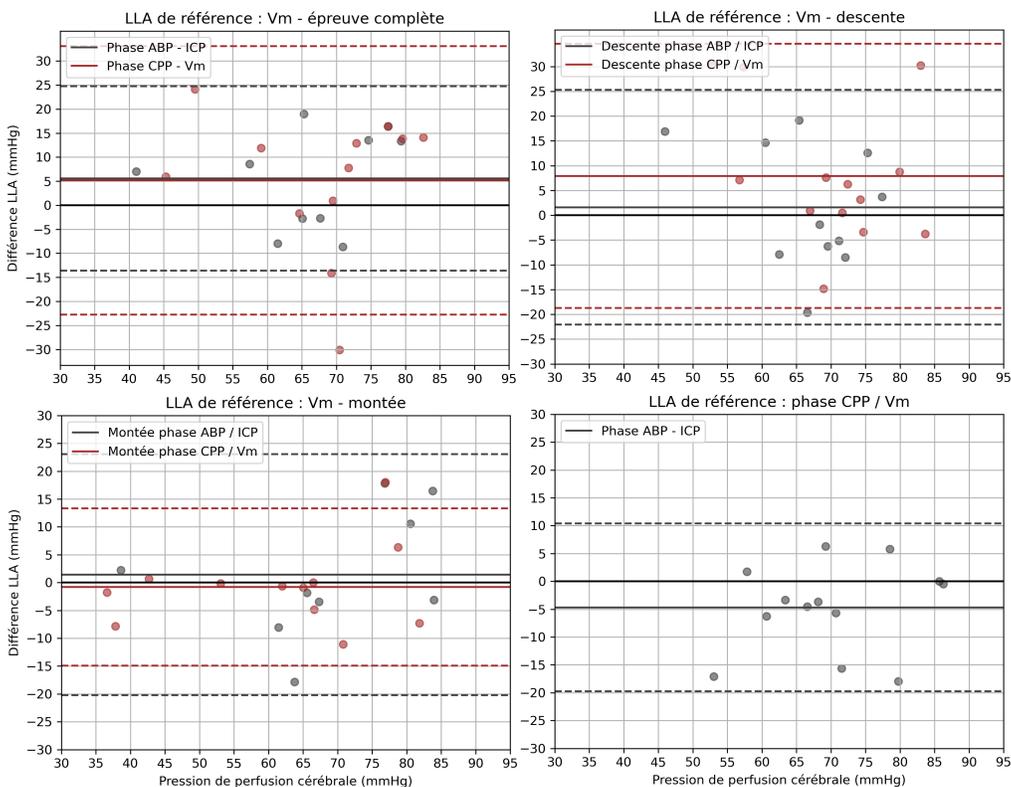


FIGURE 6.7 – Graphiques de Bland et Altman comparant les LLAs obtenues avec l'épreuve d'hypertension au moyen du signal de Vm ou de déphasages instantanés. LLA — *Lower Limit of Autoregulation*

calculées au moyen du Mx et du PRx.

La matrice des coefficients de concordance de Lin résume les grandes disparités existant entre les différentes méthodes de calcul de la LLA. Cependant, les mesures prises lors de la phase de montée semblent davantage concordantes, avec des  $\rho_c$  supérieurs à 0.8 entre des indicateurs tels que la Vm, l'IP ou encore le déphasage instantané entre la PIC et la Vm. Les méthodes se passant du signal de Doppler pour se concentrer sur la relation existant entre la PIC et la PA (*i.e.*, l'AMP\* et le  $\Phi PA, PIC$ ) ne montrent au mieux qu'un accord modéré ( $0.5 < \rho_c < 0.7$ ) avec les méthodes utilisant la Vm. Enfin, les valeurs de LLA mesurées à différents moments de l'épreuve (montée, descente, épreuve entière) avec

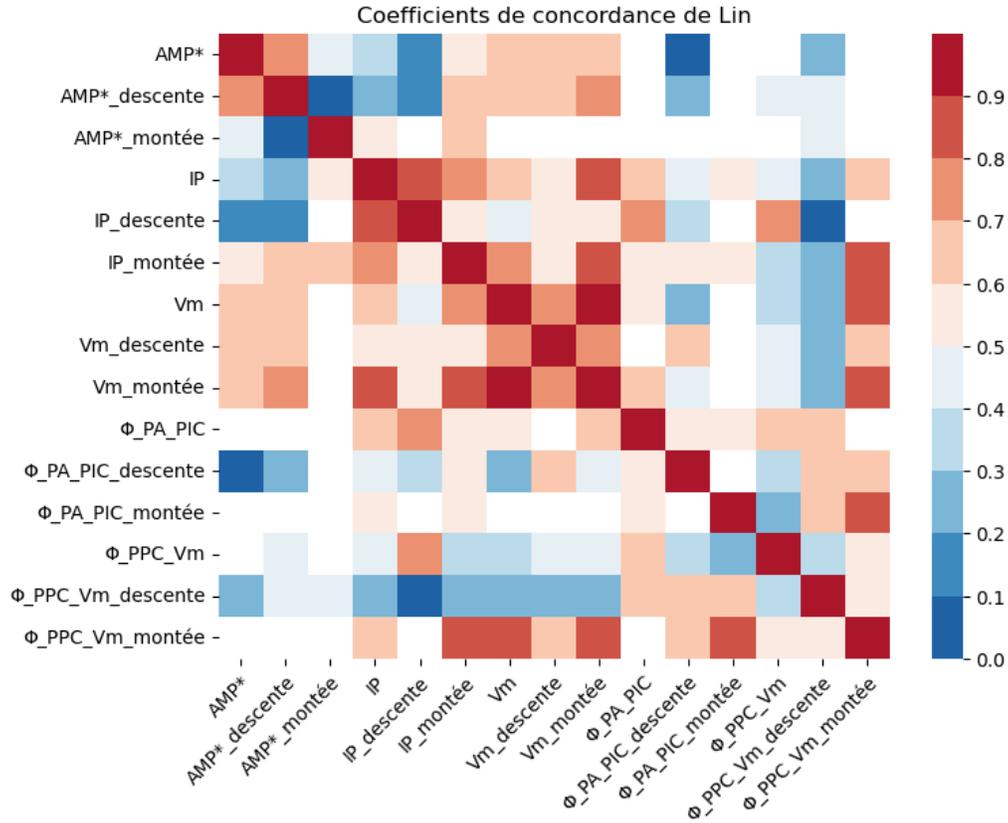


FIGURE 6.8 – Matrice des coefficients de concordance de Lin entre les différentes méthodes de calcul de la LLA. Vm — Vitesse moyenne, IP — Index de pulsatilité, LLA - *Lower limit of autoregulation*, PIC— Pression intracrânienne, PA — Pression artérielle, AMP\* — amplitude de la composante cardiaque du signal de PIC normalisée par l’amplitude du signal de pression artérielle,  $\Phi_{inst}(X, Y)$  — déphasage instantané entre un signal d’entrée  $X$  et un signal de sortie  $Y$

une même variable peuvent présenter des écarts non-négligeables. Des tests de rangs de Wilcoxon sont donc effectués entre les LLAs mesurées en montée et en descente pour chacune des variables utilisées. Les résultats sont présentés dans le tableau 6.4.

	Vm	IP	AMP*	$\Phi_{inst}(PA, PIC)$	$\Phi_{inst}(PPC, Vm)$
Montée - Descente (moyenne)	-1.69	-8.99	1.87	-4.64	-7.20
$n$	12	14	11	9	13
$p$ -value	0.68	0.02	0.28	0.20	0.07

TABLE 6.4 – Comparaison des points de ruptures obtenus selon la partie de l’épreuve étudiée. Vm — Vitesse moyenne, IP — Index de pulsatilité, LLA - *Lower limit of autoregulation*, PIC— Pression intracrânienne, PA — Pression artérielle, AMP\* — amplitude de la composante cardiaque du signal de PIC normalisée par l’amplitude du signal de pression artérielle,  $\Phi_{inst}(X, Y)$  — déphasage instantané entre un signal d’entrée  $X$  et un signal de sortie  $Y$

Si les valeurs de LLA sont influencées par la partie de l’épreuve prise en compte, le bruit de mesure se semble être asymétrique que dans le cas de l’IP (et potentiellement dans le cas du déphasage entre la PPC et la Vm). Pour ces deux variables, les ruptures tendent à être observées à des valeurs plus élevées de PPC dans la descente que dans la montée.

## 6.4 Discussion

Dans cette étude, 31 épreuves d'hypotension réparties sur 24 patients ont été effectuées pour identifier la limite basse du plateau d'autorégulation cérébrale, ou LLA. En-deçà de celle-ci, la baisse de pression de perfusion cérébrale n'est plus compensée par des mécanismes de vasodilatation des artères cérébrales. En situation physiologique, l'AC agit comme un filtre passe-haut atténuant des variations de PPC ?? dans un domaine fréquentiel classiquement étudié entre 0.02 et 0.5 Hz [151]. Ainsi, une baisse de PPC durant les quelques minutes de l'épreuve d'hypotension est suffisante pour étudier la réponse du système à une perturbation passagère. Les analyses faites du portrait de phase entre la  $V_m$  et la PPC au cours de l'épreuve se basent sur la courbe de Lassen (voir section 2.3). Sur celle-ci, la LLA correspond à une rupture de la pente entre la PPC et la  $V_m$ , décrivant ainsi une transmission passive des variations de PPC au DSC. Les mesures de DSC n'étant par directement accessibles, le débit est approximé à partir de dérivés tels que la vitesse du sang dans l'artère cérébrale moyenne mesurée par un dispositif de Doppler transcrânien. La cinétique et l'amplitude des variations de PPC étant difficiles à reproduire d'un patient à un autre en raison des réponses différentes au débit de NAD, différentes variables calculées sont suivies en parallèle de la  $V_m$  pour chercher une confirmation dans les valeurs obtenues. En pratique clinique, l'IP est souvent utilisé en parallèle de la valeur directe de  $V_m$  en raison de son indépendance à l'angle d'insonation. De plus, le seul pathologique de 1.4 est généralement admis dans la littérature, et correspond à une gêne de l'écoulement du sang dans l'arbre vasculaire cérébral [162]. Sur le signal de PIC, les variations d'amplitude de la composante cardiaque ont déjà été étudiées comme le reflet de changements de résistance à l'écoulement du sang [130]. Enfin, dans le domaine fréquentiel, le gain et la phase de la fonction de transfert entre PPC et  $V_m$  sont des indicateurs largement utilisés dans la communauté scientifique (voir section 2.3). Cependant, l'utilisation de la transformée de Fourier suppose à la fois une stationnarité des deux signaux et une linéarité de la réponse, hypothèses non-respectées au cours de l'épreuve. Pour contourner ces problèmes, le calcul d'un gain et d'un déphasage instantanés sont proposés à partir des IMFs obtenues au moyen de l'algorithme de MFIF.

### 6.4.1 Réponses du système à l'épreuve d'hypotension

Les modèles mixtes de régression en ligne brisée permettent de mettre en évidence une réponse générale du système à l'échelle de la population étudiée en fonction de la PPC atteinte (figure 6.4). Sur le signal de  $V_m$ , une rupture est nettement visible autour de 60 mmHg, en-deçà de laquelle la pente PPC /  $V_m$  augmente : les mécanismes d'AC deviennent progressivement inopérants ; les variations de PPC sont transmises passivement au DSC, et donc à la  $V_m$ . L'écart type autour de la position de rupture moyenne est de 11.75 mmHg, traduisant une certaine variabilité de la LLA en fonction des patients, et donc l'intérêt de préciser individuellement la plage générale conseillée pour le TC (de 60 à 70 mmHg [29]). En confirmation, l'IP augmente de façon plus marquée au-delà de cette rupture, traduisant une gêne de l'écoulement du sang dans l'arbre vasculaire cérébral. Différents marqueurs convergent également vers une baisse de volume sanguin cérébral : les ratios P2/P1 et F2/F1, causés par l'onde de réflexion de l'arrivée du sang systolique au cerveau, tendent à baisser, bien qu'aucune rupture ne soit observée dans leur relation avec la PPC. La baisse de ces ratios peut traduire une réflexion amortie par des parois artérielles vasodilatées et un important volume de réserve. Concernant les réponses dans le domaine fréquentiel, l'interprétation classique consiste à considérer un gain élevé comme un signe d'AC dysfonctionnelle, dans la mesure où les variations dans le signal d'entrée ne sont pas amorties sur le signal de sortie. Au contraire, un déphasage élevé est associé à des mécanismes d'AC intacts, cette désynchronisation étant due à un retour rapide du signal de sortie à son état initial. Dans le cas présent, les réponses en gain sont difficilement interprétables du fait des grandes disparités existant dans la réponse des patients (par exemple, l'écart type des effets aléatoires sur la différence de pente du gain PA/PIC est près de trois fois plus important que la différence de pente moyenne, voir tableau 6.2). En revanche, la réponse au changement de  $V_m$  est nettement marquée sur le déphasage

instantané, entre la PPC et la Vm comme entre la PA et la PIC. En-deçà de la LLA, une synchronisation s'opère entre le signal de sortie et le signal d'entrée, traduisant un épuisement des mécanismes d'AC.

## 6.4.2 Détermination de la LLA

Les valeurs de LLA obtenues sont grandement influencées par la variable utilisée et par la phase de l'épreuve étudiée (montée, descente, épreuve entière). Concernant ce dernier paramètre, la concordance entre les différentes méthodologies est plus prononcée dans la phase de montée (voir figures 6.5 et 6.8) que pendant la descente, ou même en considérant l'épreuve complète. Cette observation peut s'expliquer par une différence mécanique existant entre les deux phases de l'épreuve. Lors de la remontée, les artérioles sont entièrement dilatées et le système reçoit passivement un débit sanguin subitement ré-augmenté. La réponse est donc plus immédiate et synchronisée, là où lors de la descente, la baisse de débit provoque un dé-recrutement progressif de différentes régions de l'arbre vasculaire cérébral. Cette interprétation est corroborée par la différence observée sur les LLAs calculées entre la descente et la montée de PPC (voir tableau 6.4), où les valeurs obtenues tendent à être plus élevée dans la première phase, en particulier lorsque calculées sur l'IP. Quoiqu'il en soit, les valeurs de LLA obtenues restent assez disparates, d'autant plus qu'aucune des méthodes n'a permis l'identification systématique d'une valeur de LLA (voir tableau 6.3). En revanche, l'accord entre les valeurs de LLA et de PPCopt déterminées par une heure de monitoring du Mx et du PRx sont plutôt cohérentes avec les valeurs de LLA déterminée par l'épreuve d'hypotension. En particulier, les valeurs de PPCopt, obtenues avec le Mx comme avec le PRx, sont situées en moyenne autour de 10 mmHg au-dessus de la LLA déterminée par l'épreuve. Celles-ci nécessitent cependant une grande durée de monitoring, une heure (incluant une l'épreuve) n'ayant permis d'identifier une PPCopt que dans un tiers des épreuves. L'utilisation d'une épreuve d'hypotension peut effectivement permettre de placer rapidement le patient à une valeur de PPC optimale dont la pertinence peut être ré-évaluée par la suite au moyen d'indices de corrélation comme le Mx et le PRx. Du fait des disparités observées, la détermination de la LLA au moyen de l'épreuve d'hypotension doit être appuyée graphiquement par le portrait de phase de l'épreuve, et de préférence validé par différentes variables. Combiner différents indices doit également permettre d'identifier une LLA dans davantage de situations qu'en ne considérant que la Vm en fonction de la PPC.

## 6.4.3 Limites et perspectives

La première limite réside dans le nombre limité d'épreuves à disposition, encore réduit par le fait que toutes les épreuves ne permettent pas systématiquement d'identifier une LLA. Une possibilité serait de comparer les décisions de différents experts sur la base des graphiques produits, de façon à tirer parti des différentes mesures effectuées automatiquement. Cette solution permettrait également de tester la possibilité de se passer du signal de doppler transcrânien, et de ne se baser que sur les indices explorant la relation entre PIC et PA pour déterminer une LLA. Les mesures d'autorégulation basées sur l'évolution du PRx prouvent qu'il est possible sur le temps long d'identifier une LLA de manière fiable de cette façon ; les données des épreuves montrent uniquement que les indices se passant du Doppler ne se suffisent pas à eux-mêmes lorsqu'utilisés individuellement et sans visualisation graphique. Un autre questionnement réside dans la cinétique des épreuves, de durées assez variables (de quelques minutes à pratiquement une demi-heure), ainsi que dans l'asymétrie de certaines études. Cependant, malgré la difficulté de produire une étude standardisée par patient du fait de la réponse variable au débit de NAD, les différences des résultats entre montée et descente de PPC montrent toute l'importance d'étudier la réponse du système dans ces deux configurations. Enfin, le déphasage instantané mesuré entre la PPC et la Vm, comme entre la PA et la PIC, offre des perspectives intéressantes en tant qu'outil de monitoring continu de l'AC. En effet, cet indice réagit de façon interprétable à l'épreuve d'hypotension, tout en présentant l'intérêt de ne nécessiter aucun paramètre d'entrée, si ce n'est la plage de fréquences étudiée, bien

identifiée dans la littérature. De plus, celui-ci est soutenu par une littérature abondante sur l'autorégulation cérébrale, tout en contournant les principales limitations de l'analyse de Fourier (linéarité, stationnarité). Une évolution potentielle serait de contourner la nécessité de la transformée de Hilbert pour le calcul de la phase instantanée, pouvant être sujette à certains artefacts numériques, notamment dans le cas de discontinuités du signal [182].

## 6.5 Conclusion

La détermination d'une LLA à partir d'une épreuve d'hypotension est possible, et relativement consistante avec les résultats obtenus sur un temps long de monitoring à partir d'indices de corrélation. Toutefois, la manœuvre reste opérateur-dépendant. La décision doit être prise par le clinicien sur la base du portrait de phase PPC-Vm, confirmée par différentes variables telles que l'IP ou le déphasage instantané entre la PPC et la Vm. Prendre en considération les différences de réponse du patient lors d'une montée ou d'une baisse de PPC permet également d'affiner la limite du plateau d'autorégulation.

# Conclusion et perspectives

# Bibliographie

- [1] Rashid Afkhami, Rachel Wong, Saadallah Ramadan, Frederick Rohan Walker, and Sarah Johnson. Indexing cerebrovascular health using transcranial doppler ultrasound. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 47(4) :919–927, 2021.
- [2] 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.
- [3] Omar S Akbik, Andrew P Carlson, and Howard Yonas. The roles of ventricular and parenchymal intracranial pressure monitoring. *Curr. Neurobiol*, 7 :1–6, 2016.
- [4] 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.
- [5] Haldun Akoglu. User’s guide to correlation coefficients. *Turkish journal of emergency medicine*, 18(3) :91–93, 2018.
- [6] Noam Alperin, Sang H Lee, Anusha Sivaramakrishnan, and Stephen G Hushek. Quantifying the effect of posture on intracranial physiology in humans by mri flow studies. *Journal of Magnetic Resonance Imaging : An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 22(5) :591–596, 2005.
- [7] Marcel JH Aries, Marek Czosnyka, Karol P Budohoski, Angelos G Kolias, Danila K Radolovich, Andrea Lavinio, John D Pickard, and Peter Smielewski. Continuous monitoring of cerebrovascular reactivity using pulse waveform of intracranial pressure. *Neurocritical care*, 17 :67–76, 2012.
- [8] Julianne W Ashby and Julia J Mack. Endothelial control of cerebral blood flow. *The American Journal of Pathology*, 191(11) :1906–1916, 2021.
- [9] Cees Avezaat and Johannes Hubertus Marcellianus van Eijndhoven. *Cerebrospinal fluid pulse pressure and craniospinal dynamics : a theoretical, clinical and experimental study*. 1984.
- [10] Timothée Ayasse, Jacques Duranteau, Anatole Harrois, and Jonas Pochard. Cerebral autoregulation : every step counts. *Critical Care*, 27(1) :311, 2023.
- [11] Francis R Bach. Bolasso : model consistent lasso estimation through the bootstrap. In *Proceedings of the 25th international conference on Machine learning*, pages 33–40, 2008.
- [12] Jonathan Z Bakdash and Laura R Marusich. Repeated measures correlation. *Frontiers in psychology*, 8 :456, 2017.
- [13] Matheus Ballester, Celeste Dias, Inês Catarina Neves Gomes, Luca Soares Grisi, Rodrigo Augusto Monteiro Cardoso, Edson Luis Zucoloto Júnior, and Ricardo Santos de Oliveira. Can a new noninvasive method for assessment of intracranial pressure predict intracranial hypertension and prognosis? *Acta Neurochirurgica*, 165(6) :1495–1503, 2023.
- [14] 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.

- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Andrew E Beaudin, Sara E Hartmann, Matiram Pun, and Marc J Poulin. Human cerebral blood flow control during hypoxia : focus on chronic pulmonary obstructive disease and obstructive sleep apnea. *Journal of Applied Physiology*, 123(5) :1350–1361, 2017.
- [18] 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.
- [19] Erta Beqiri, Marek Czosnyka, Afroditi D Lalou, Frederick A Zeiler, Marta Fedriga, Luzius A Steiner, Arturo Chierigato, and Peter Smielewski. Influence of mild-moderate hypocapnia on intracranial pressure slow waves activity in tbi. *Acta neurochirurgica*, 162 :345–356, 2020.
- [20] Erta Beqiri, Ari Ercole, Marcel J Aries, Manuel Cabeleira, Andras Czighler, Annalisa Liberti, Jeanette Tas, Joseph Donnelly, Xiuyun Liu, Marta Fedriga, et al. *Optimal cerebral perfusion pressure assessed with a multi-window weighted approach adapted for prospective use : a validation study*. Springer, 2021.
- [21] 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.
- [22] Stefan Yu Bögli, Ihsane Olakorede, Erta Beqiri, Xuhang Chen, Andrea Lavinio, Peter Hutchinson, and Peter Smielewski. Cerebral perfusion pressure targets after traumatic brain injury : a reappraisal. *Critical Care*, 29(1) :1–14, 2025.
- [23] Sérgio Brasil, Davi Jorge Fontoura Solla, Ricardo de Carvalho Nogueira, Manoel Jacobsen Teixeira, Luiz Marcelo Sá Malbouisson, and Wellingson Silva Paiva. Intracranial compliance assessed by intracranial pressure pulse waveform. *Brain Sciences*, 11(8) :971, 2021.
- [24] 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.
- [25] Karol P Budohoski, Matthias Reinhard, Marcel JH Aries, Zofia Czosnyka, Peter Smielewski, John D Pickard, Peter J Kirkpatrick, and Marek Czosnyka. Monitoring cerebral autoregulation after head injury. which component of transcranial doppler flow velocity is optimal? *Neurocritical care*, 17 :211–218, 2012.
- [26] Joel S Burma, Lauren N Miutz, Kailey T Newel, Lawrence Labrecque, Audrey Drapeau, Patrice Brassard, Paige Copeland, Alannah Macaulay, and Jonathan D Smirl. What recording duration is required to provide physiologically valid and reliable dynamic cerebral autoregulation transfer functional analysis estimates? *Physiological Measurement*, 42(4) :044002, 2021.
- [27] Joel S Burma, Marc-Antoine Roy, Courtney M Kennedy, Lawrence Labrecque, Patrice Brassard, and Jonathan D Smirl. A systematic review, meta-analysis and meta-regression amalgamating the driven approaches used to quantify dynamic cerebral autoregulation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 44(8) :1271–1297, 2024.
- [28] 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.

- [29] 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.
- [30] Emmanuel Carrera, Dong-Joo Kim, Gianluca Castellani, Christian Zweifel, Zofia Czosnyka, Magdalena Kasprowicz, Peter Smielewski, John D Pickard, and Marek Czosnyka. What shapes pulse amplitude of intracranial pressure? *Journal of neurotrauma*, 27(2) :317–324, 2010.
- [31] Gianluca Castellani, Christian Zweifel, Dong-Joo Kim, Emmanuel Carrera, Danyla 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.
- [32] Baojia Chen, Qiurui Li, Xueliang Chen, Zhichao Hai, Bin Zhou, Fafa Chen, Wenrong Xiao, Nengqi Xiao, Qiang Liu, Wenlong Fu, et al. Filter bank property of direct fast iterative filtering and its applications. *Mechanical Systems and Signal Processing*, 204 :110755, 2023.
- [33] 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.
- [34] Antonio Cicone and Pietro Dell'Acqua. Study of boundary conditions in the iterative filtering method for the decomposition of nonstationary signals. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 373 :112248, 2020.
- [35] Antonio Cicone, Wing Suet Li, and Haomin Zhou. New theoretical insights in the decomposition and time-frequency representation of nonstationary signals : the infogram algorithm. *Applied and Computational Harmonic Analysis*, 71 :101634, 2024.
- [36] Antonio Cicone and Enza Pellegrino. Multivariate fast iterative filtering for the decomposition of nonstationary signals. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 70 :1521–1531, 2022.
- [37] Antonio Cicone and Haomin Zhou. Numerical analysis for iterative filtering with new efficient implementations based on fft. *Numerische Mathematik*, 147 :1–28, 2021.
- [38] Jurgen AHR Claassen, Aisha SS Meel-van den Abeelen, David M Simpson, Ronney B Panerai, and International Cerebral Autoregulation Research Network (CAR-Net). Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation : a white paper from the international cerebral autoregulation research network. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 36(4) :665–680, 2016.
- [39] Jurgen AHR Claassen, Dick HJ Thijssen, Ronney B Panerai, and Frank M Faraci. Regulation of cerebral blood flow in humans : physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiological reviews*, 101(4) :1487–1559, 2021.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] 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.

- [43] M Czosnyka, E Guazzo, M Whitehouse, P Smielewski, Z Czosnyka, P Kirkpatrick, S Piechnik, and JD Pickard. Significance of intracranial pressure waveform analysis after head injury. *Acta neurochirurgica*, 138 :531–542, 1996.
- [44] M Czosnyka, L Steiner, M Balestreri, 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.
- [45] 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.
- [46] Marek Czosnyka and Zofia Czosnyka. Origin of intracranial pressure pulse waveform. *Acta Neurochirurgica*, 162 :1815–1817, 2020.
- [47] 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.
- [48] Marek Czosnyka, Zofia H Czosnyka, Peter C Whitfield, Tim Donovan, and John D Pickard. Age dependence of cerebrospinal pressure—volume compensation in patients with hydrocephalus. *Journal of neurosurgery*, 94(3) :482–486, 2001.
- [49] Marek Czosnyka and John D Pickard. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(6) :813–821, 2004.
- [50] Marek Czosnyka, Thomas Santarius, Joseph Donnelly, Rokus EC van den Dool, and Nicolaas H Sperna Weiland. Pro-con debate : the clinical (ir) relevance of the lower limit of cerebral autoregulation for anesthesiologists. *Anesthesia & Analgesia*, 135(4) :734–743, 2022.
- [51] 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.
- [52] Marek Czosnyka, Piotr Smielewski, Peter Kirkpatrick, Rodney J Laing, David Menon, and John D Pickard. Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury. *Neurosurgery*, 41(1) :11–19, 1997.
- [53] Marek Czosnyka, Piotr Smielewski, Peter Kirkpatrick, David K Menon, and John D Pickard. Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. *Stroke*, 27(10) :1829–1834, 1996.
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] Mantas Deimantavicius, Edvinas Chaleckas, Katherine Boere, Vilma Putnynaite, Tomas Tamosuitis, Arimantas Tamasauskas, Mindaugas Kavaliauskas, Saulius Rocka, Aidanas Preiksaitis, Saulius Vosylius, et al. Feasibility of the optimal cerebral perfusion pressure value identification without a delay that is too long. *Scientific Reports*, 12(1) :17724, 2022.
- [57] B Depreitere, G Citerio, M Smith, P David Adelson, MJ Aries, TP Bleck, Pierre Bouzat, R Chesnut, V De Sloovere, M Diringer, et al. Cerebrovascular autoregulation monitoring in the management of adult severe traumatic brain injury : a delphi consensus of clinicians. *Neurocritical care*, 34 :731–738, 2021.
- [58] 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.

- [59] Celeste Dias, Maria Joao Silva, Eduarda Pereira, Sofia Silva, António Cerejo, Peter Smielewski, Ana Paula Rocha, A Rita Gaio, José-Artur Paiva, and Marek Czosnyka. Post-traumatic multimodal brain monitoring : response to hypertonic saline. *Journal of neurotrauma*, 31(22) :1872–1880, 2014.
- [60] Sofie Dietvorst, Veerle Desloovere, Geert Meyfroidt, and Bart Depreitere. Development of a piglet model for cerebrovascular autoregulation assessment with altered paco<sub>2</sub>. *Brain and Spine*, 4 :102833, 2024.
- [61] 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.
- [62] 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.
- [63] Joseph Donnelly, Marek Czosnyka, Hadie Adams, Chiara Robba, Luzius A Steiner, Danilo Cardim, Brenno Cabella, Xiuyun Liu, Ari Ercole, Peter John Hutchinson, et al. Individualizing thresholds of cerebral perfusion pressure using estimated limits of autoregulation. *Critical care medicine*, 45(9) :1464–1471, 2017.
- [64] 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.
- [65] Linda D’Antona, Claudia Louise Craven, Fion Bremner, Manjit Singh Matharu, Lewis Thorne, Laurence Dale Watkins, and Ahmed Kassem Toma. Effect of position on intracranial pressure and compliance : a cross-sectional study including 101 patients. *Journal of Neurosurgery*, 136(6) :1781–1789, 2021.
- [66] Stanlies D’Souza. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 27(3) :222–240, 2015.
- [67] 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.
- [68] 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.
- [69] 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.
- [70] PK Eide and W Sorteberg. Association among intracranial compliance, intracranial pulse pressure amplitude and intracranial pressure in patients with intracranial bleeds. *Neurological research*, 29(8) :798–802, 2007.
- [71] Jun-Yu Fan. Effect of backrest position on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in individuals with brain injury : a systematic review. *Journal of Neuroscience Nursing*, 36(5) :278–288, 2004.
- [72] 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.

- [73] 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.
- [74] 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.
- [75] Hengqing Ge, Guibin Chen, Haichun Yu, Huabao Chen, and Fengping An. Theoretical analysis of empirical mode decomposition. *Symmetry*, 10(11) :623, 2018.
- [76] Laurent Gergelé and Romain Manet. Postural regulation of intracranial pressure : a critical review of the literature. *Intracranial Pressure and Neuromonitoring XVII*, pages 339–342, 2021.
- [77] Karin Germon. Intracranial pressure monitoring in the 1990s. *Critical Care Nursing Quarterly*, 17(1) :21–32, 1994.
- [78] 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.
- [79] Jonathan R Gomez, Bhagyashri U Bhende, Rohan Mathur, L Fernando Gonzalez, and Vishank A Shah. Individualized autoregulation-guided arterial blood pressure management in neurocritical care. *Neurotherapeutics*, page e00526, 2025.
- [80] William Halpern, George Osol, and George S Coy. Mechanical behavior of pressurized in vitro prearteriolar vessels determined with a video system. *Annals of biomedical engineering*, 12 :463–479, 1984.
- [81] JW Hamner and Can Ozan Tan. Relative contributions of sympathetic, cholinergic, and myogenic mechanisms to cerebral autoregulation. *Stroke*, 45(6) :1771–1777, 2014.
- [82] Catherine E Hassett, S Pinar Uysal, Robert Butler, Nina Z Moore, Danilo Cardim, and Joao A Gomes. Assessment of cerebral autoregulation using invasive and noninvasive methods of intracranial pressure monitoring. *Neurocritical Care*, 38(3) :591–599, 2023.
- [83] K Hayashi, H Handa, S Nagasawa, A Okumura, and K Moritake. Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. *Journal of biomechanics*, 13(2) :175–184, 1980.
- [84] Rachel Heutz, Jurgen Claassen, Sanne Feiner, Aaron Davies, Dewakar Gurung, Ronney B Panerai, Rianne de Heus, and Lucy C Beishon. Dynamic cerebral autoregulation in alzheimer’s disease and mild cognitive impairment : A systematic review. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 43(8) :1223–1236, 2023.
- [85] 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.
- [86] 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.
- [87] Erik Hong, Logan Froese, Emeli Pontén, Alexander Fletcher-Sandersjö, Charles Tatter, Emma Hammarlund, Cecilia AI Åkerlund, Jonathan Tjerkaski, Peter Alpkvist, Jiri Bartek Jr, et al. Critical thresholds of long-pressure reactivity index and impact of intracranial pressure monitoring methods in traumatic brain injury. *Critical Care*, 28(1) :256, 2024.
- [88] Timothy Howells, Anders Hånell, Teodor Svedung Wettervik, and Per Enblad. Vasomotion and cerebral blood flow in patients with traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage : Cerebrovascular autoregulation versus autonomic control. *Journal of Neurotrauma*, 42(7-8) :700–713, 2025.

- [89] Kun Hu, CK Peng, Marek Czosnyka, Peng Zhao, and Vera Novak. Nonlinear assessment of cerebral autoregulation from spontaneous blood pressure and cerebral blood flow fluctuations. *Cardiovascular Engineering*, 8(1) :60–71, 2008.
- [90] 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.
- [91] 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.
- [92] 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.
- [93] 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.
- [94] Kannakorn Intharakham, Lucy Beishon, Ronney B Panerai, Victoria J Haunton, and Thompson G Robinson. Assessment of cerebral autoregulation in stroke : a systematic review and meta-analysis of studies at rest. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 39(11) :2105–2116, 2019.
- [95] Abrar Islam, Logan Froese, Tobias Bergmann, Alwyn Gomez, Amanjyot 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.
- [96] William F Jackson. Arteriolar oxygen reactivity : where is the sensor and what is the mechanism of action? *The Journal of Physiology*, 594(18) :5055–5077, 2016.
- [97] William F Jackson. Calcium-dependent ion channels and the regulation of arteriolar myogenic tone. *Frontiers in physiology*, 12 :770450, 2021.
- [98] Claude Julien. The enigma of mayer waves : facts and models. *Cardiovascular research*, 70(1) :12–21, 2006.
- [99] 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.
- [100] 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.
- [101] 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.
- [102] Madhivanan Karthigeyan, Sunil Kumar Gupta, Pravin Salunke, Sivashanmugam Dhandapani, Lomesh Shankarrao Wankhede, Anurodh Kumar, Apinderpreet Singh, Sushanta Kumar Sahoo, Manjul Tripathi, Chandrashekhhar 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.

- [103] Magdalena Kasprowicz, Marvin Bergsneider, Marek Czosnyka, and Xiao Hu. *Association between ICP pulse waveform morphology and ICP B waves*. Springer, 2012.
- [104] Magdalena Kasprowicz, Cyprian Mataczyński, Agnieszka Uryga, Adam I Pelah, Eric Schmidt, Marek Czosnyka, and Agnieszka Kazimierska. Impact of age and mean intracranial pressure on the morphology of intracranial pressure waveform and its association with mortality in traumatic brain injury. *Critical Care*, 29(1) :1–12, 2025.
- [105] Agnieszka Kazimierska, Magdalena Kasprowicz, Marek Czosnyka, Michał M Placek, Olivier Baledent, Peter Smielewski, and Zofia Czosnyka. Compliance of the cerebrospinal space : comparison of three methods. *Acta neurochirurgica*, 163 :1979–1989, 2021.
- [106] 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.
- [107] Farid Khasiyev, Abdullah Hakoun, Kara Christopher, James Braun, and Fajun Wang. Safety and effect on intracranial pressure of 3% hypertonic saline bolus via peripheral intravenous catheter for neurological emergencies. *Neurocritical Care*, 41(1) :202–207, 2024.
- [108] KL Kiening, W Schoening, AW Unterberg, JF Stover, G Citerio, Per Enblad, Pelle Nilsson, and Brain-IT Group. Assessment of the relationship between age and continuous intracranial compliance. In *Intracranial Pressure and Brain Monitoring XII*, pages 293–297. Springer, 2005.
- [109] 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.
- [110] Sunghan Kim, Xiao Hu, David McArthur, Robert Hamilton, Marvin Bergsneider, Thomas Glenn, Neil Martin, and Paul Vespa. Inter-subject correlation exists between morphological metrics of cerebral blood flow velocity and intracranial pressure pulses. *Neurocritical care*, 14(2) :229–237, 2011.
- [111] Tonya S King and Vernon M Chinchilli. Robust estimators of the concordance correlation coefficient. *Journal of biopharmaceutical statistics*, 11(3) :83–105, 2001.
- [112] Johannes Köster and Sven Rahmann. Snakemake—a scalable bioinformatics workflow engine. *Bioinformatics*, 28(19) :2520–2522, 2012.
- [113] Kyriaki Kostoglou, Felipe Bello-Robles, Patrice Brassard, Max Chacon, Jurgen AHR Claassen, Marek Czosnyka, Jan-Willem Elting, Kun Hu, Lawrence Labrecque, Jia Liu, et al. Time-domain methods for quantifying dynamic cerebral blood flow autoregulation : Review and recommendations. a white paper from the cerebrovascular research network (carnet). *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 44(9) :1480–1514, 2024.
- [114] Kyriaki Kostoglou, Felipe Bello-Robles, Patrice Brassard, Max Chacon, Jurgen AHR Claassen, Marek Czosnyka, Jan-Willem Elting, Kun Hu, Lawrence Labrecque, Jia Liu, Vasilis Z Marmarelis, Stephen J Payne, Dae Cheol Shin, David Simpson, Jonathan Smirl, Ronney B Panerai, and Georgios D Mitsis. Time-domain methods for quantifying dynamic cerebral blood flow autoregulation : Review and recommendations. a white paper from the cerebrovascular research network (carnet). *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 44(9) :1480–1514, 2024.
- [115] Andreas H Kramer, Philippe L Couillard, David A Zygun, Marcel J Aries, and Clare N Gallagher. Continuous assessment of “optimal” cerebral perfusion pressure in traumatic brain injury : a cohort study of feasibility, reliability, and relation to outcome. *Neurocritical care*, 30 :51–61, 2019.

- [116] EW Lang, HM Mehdorn, NWC Dorsch, and Marek Czosnyka. Continuous monitoring of cerebrovascular autoregulation : a validation study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 72(5) :583–586, 2002.
- [117] Niels A Lassen. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiological reviews*, 39(2) :183–238, 1959.
- [118] I Lawrence and Kuei Lin. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics*, pages 255–268, 1989.
- [119] 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.
- [120] Samuel Lenell, Teodor Svedung Wettervik, Timothy Howells, Anders Hånell, Anders Lewén, and Per Enblad. Cerebrovascular reactivity (prx) and optimal cerebral perfusion pressure in elderly with traumatic brain injury. *Acta Neurochirurgica*, 166(1) :62, 2024.
- [121] Darcy Lidington, Jeffrey T Kroetsch, and Steffen-Sebastian Bolz. Cerebral artery myogenic reactivity : the next frontier in developing effective interventions for subarachnoid hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 38(1) :17–37, 2018.
- [122] Luan Lin, Yang Wang, and Haomin Zhou. Iterative filtering as an alternative algorithm for empirical mode decomposition. *Advances in Adaptive Data Analysis*, 1(04) :543–560, 2009.
- [123] Xiuyun Liu, Marek Czosnyka, Joseph Donnelly, Karol P Budohoski, Georgios V Varsos, Nathalie Nasr, Ken M Brady, Matthias Reinhard, Peter J Hutchinson, and Peter Smielewski. Comparison of frequency and time domain methods of assessment of cerebral autoregulation in traumatic brain injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 35(2) :248–256, 2015.
- [124] Xiuyun Liu, Joseph Donnelly, Marek Czosnyka, Marcel JH Aries, Ken Brady, Danilo Cardim, Chiara Robba, Manuel Cabeleira, Dong-Joo Kim, Christina Haubrich, et al. Cerebrovascular pressure reactivity monitoring using wavelet analysis in traumatic brain injury patients : a retrospective study. *PLoS medicine*, 14(7) :e1002348, 2017.
- [125] Men-Tzung Lo, Kun Hu, Yanhui Liu, C-K Peng, and Vera Novak. Multimodal pressure-flow analysis : Application of hilbert huang transform in cerebral blood flow regulation. *EURASIP journal on advances in signal processing*, 2008 :1–15, 2008.
- [126] Nils Lundberg. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Neurol Scand*, 36 :1–193, 1960.
- [127] 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.
- [128] 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.
- [129] Bjørn Magnæs. Body position and cerebrospinal fluid pressure : Part 1 : Clinical studies on the effect of rapid postural changes. *Journal of neurosurgery*, 44(6) :687–697, 1976.
- [130] Felix Mahfoud, Jürgen Beck, and Andreas Raabe. Intracranial pressure pulse amplitude during changes in head elevation : a new parameter for determining optimum cerebral perfusion pressure? *Acta neurochirurgica*, 152(3) :443–450, 2010.
- [131] 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.

- [132] 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.
- [133] 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.
- [134] 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.
- [135] Cyprian Mataczyński, Agnieszka Kazimierska, Agnieszka Uryga, Małgorzata Burzyńska, Andrzej Rusiecki, and Magdalena Kasprowicz. 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.
- [136] 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.
- [137] 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.
- [138] Murad Meghani, Kalijah Terilli, Soon Bin Kwon, Daniel Nametz, Bennett Weierman, 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.
- [139] 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.
- [140] Vito MR Muggeo. Segmented mixed models with random changepoints in r. *Palermo : Università di Palermo*, 2016.
- [141] Vito MR Muggeo. Testing with a nuisance parameter present only under the alternative : a score-based approach with application to segmented modelling. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, 86(15) :3059–3067, 2016.
- [142] Vito MR Muggeo and MVM Muggeo. Package ‘segmented’. *Biometrika*, 58(525-534) :516, 2017.
- [143] 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.
- [144] Edward Needham, Charles McFadyen, Virginia Newcombe, Anneliese J Synnot, Marek Czosnyka, and David Menon. Cerebral perfusion pressure targets individualized to pressure-reactivity index in moderate to severe traumatic brain injury : a systematic review. *Journal of neurotrauma*, 34(5) :963–970, 2017.
- [145] David W Newell, Maïken Nedergaard, and Rune Aaslid. Physiological mechanisms and significance of intracranial b waves. *Frontiers in neurology*, 13 :872701, 2022.
- [146] Nicolas Hernandez Norager, Markus Harboe Olsen, Casper Schwartz Riedel, and Marianne Juhler. Changes in intracranial pressure and pulse wave amplitude during postural shifts. *Acta Neurochirurgica*, 162 :2983–2989, 2020.

- [147] Vera Novak, Albert CC Yang, Lukas Lepicovsky, Ary L Goldberger, Lewis A Lipsitz, and Chung-Kang Peng. Multimodal pressure-flow method to assess dynamics of cerebral autoregulation in stroke and hypertension. *BioMedical Engineering OnLine*, 3(1) :39, 2004.
- [148] Carlotta Ginevra Nucci, Pasquale De Bonis, Annunziato Mangiola, Pietro Santini, Marco Sciandrone, Arnaldo Risi, and Carmelo Anile. Intracranial pressure wave morphological classification : automated analysis and clinical validation. *Acta neurochirurgica*, 158 :581–588, 2016.
- [149] 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.
- [150] Markus Harboe Olsen, Christian Gunge Riberholt, Jesper Mehlsen, Ronan MG Berg, and Kirsten Møller. Reliability and validity of the mean flow index (mx) for assessing cerebral autoregulation in humans : a systematic review of the methodology. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 42(1) :27–38, 2022.
- [151] Ronney B Panerai, Patrice Brassard, Joel S Burma, Pedro Castro, Jurgen AHR Claassen, Johannes J van Lieshout, Jia Liu, Samuel JE Lucas, Jatinder S Minhas, Georgios D Mitsis, et al. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation : a carnet white paper 2022 update. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 43(1) :3–25, 2023.
- [152] Moowan Park, Youngbo Shim, Yoon-Hee Choo, Hye Seon Kim, Jungook Kim, and Eun Jin Ha. Should hypertonic saline be considered for the treatment of intracranial hypertension? a review of current evidence and clinical practices. *Korean journal of neurotrauma*, 20(3) :146, 2024.
- [153] OB Paulson, S Strandgaard, and L Edvinsson. Cerebral autoregulation. *Cerebrovascular and brain metabolism reviews*, 2(2) :161–192, 1990.
- [154] Fabian Pedregosa, Gaël Varoquaux, Alexandre Gramfort, Vincent Michel, Bertrand Thirion, Olivier Grisel, Mathieu Blondel, Peter Prettenhofer, Ron Weiss, Vincent Dubourg, et al. Scikit-learn : Machine learning in python. *the Journal of machine Learning research*, 12 :2825–2830, 2011.
- [155] 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.
- [156] Aaron A Phillips, Franco HN Chan, Mei Mu Zi Zheng, Andrei V Krassioukov, and Philip N Ainslie. Neurovascular coupling in humans : physiology, methodological advances and clinical implications. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 36(4) :647–664, 2016.
- [157] 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.
- [158] Guillaume Plourde, François Martin Carrier, Philippe Bijlenga, and Hervé Quintard. Variations in autoregulation-based optimal cerebral perfusion pressure determination using two integrated neuromonitoring platforms in a trauma patient. *Neurocritical Care*, 41 :386–392, 2024.
- [159] Fernando Pose, Nicolas Ciarrocchi, Carlos Videla, and Francisco O Redelico. Permutation entropy analysis to intracranial hypertension from a porcine model. *Entropy*, 25(2) :267, 2023.
- [160] William J Powers, Robert L Grubb Jr, Danielle Darriet, and Marcus E Raichle. Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 5(4) :600–608, 1985.

- [161] Christina Quinn, Michael J Haber, and Yi Pan. Use of the concordance correlation coefficient when examining agreement in dyadic research. *Nursing research*, 58(5) :368–373, 2009.
- [162] 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.
- [163] 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.
- [164] 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.
- [165] 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.
- [166] Casper Schwartz Riedel, Isabel Martinez-Tejada, Morten Andresen, Jens E Wilhelm, 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.
- [167] 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.
- [168] Lennart Riemann, Erta Beqiri, Peter Smielewski, Marek Czosnyka, Nino Stocchetti, Oliver Sakowitz, Klaus Zweckberger, Andreas Unterberg, and Alexander Younsi. Low-resolution pressure reactivity index and its derived optimal cerebral perfusion pressure in adult traumatic brain injury : a center-tbi study. *Critical care*, 24 :1–12, 2020.
- [169] Gabriel Rilling and Patrick Flandrin. One or two frequencies? the empirical mode decomposition answers. *IEEE transactions on signal processing*, 56(1) :85–95, 2007.
- [170] Lucia Rivera-Lara, Andres Zorrilla-Vaca, Romergryko G Geocadin, Ryan J Healy, Wendy Ziai, and Marek A Mirski. Cerebral autoregulation-oriented therapy at the bedside. *Anesthesiology*, 126(6) :1187–1199, 2017.
- [171] 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.
- [172] 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.
- [173] 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.
- [174] 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.
- [175] 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.

- [176] Marius R Schmid, Gerold Stucki, S Duewell, S Wildermuth, B Romanowski, and J Hodler. Changes in cross-sectional measurements of the spinal canal and intervertebral foramina as a function of body position : in vivo studies on an open-configuration mr system. *AJR. American journal of roentgenology*, 172(4) :1095–1102, 1999.
- [177] Bernhard Schmidt, Matthias Reinhard, Vesna Lezaic, Damian D McLeod, Marco Weinhold, Heinz Mattes, and Jürgen Klingelhöfer. Autoregulation monitoring and outcome prediction in neurocritical care patients : Does one index fit all? *Journal of clinical monitoring and computing*, 30 :367–375, 2016.
- [178] Eric A Schmidt, Stefan K Piechnik, Piotr Smielewski, Andreas Raabe, Basil F Matta, and Marek Czosnyka. Symmetry of cerebral hemodynamic indices derived from bilateral transcranial doppler. *Journal of Neuroimaging*, 13(3) :248–254, 2003.
- [179] G-H Schneider, A v Helden, R Franke, WR Lanksch, and A Unterberg. Influence of body position on jugular venous oxygen saturation, intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Monitoring of Cerebral Blood Flow and Metabolism in Intensive Care*, pages 107–112, 1993.
- [180] Anna-Li Schönenberg-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.
- [181] 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.
- [182] Robert C Sharpley and Vesselin Vatchev. Analysis of the intrinsic mode functions. *Constructive Approximation*, 24(1) :17–47, 2006.
- [183] 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.
- [184] 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.
- [185] 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.
- [186] Andreas Spiegelberg, Matthias Preuß, and Vartan Kurtcuoglu. B-waves revisited. *Interdisciplinary Neurosurgery*, 6 :13–17, 2016.
- [187] 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.
- [188] Teodor Svedung Wettervik, Anders Hånell, Timothy Howells, Anders Lewén, and Per Enblad. Autoregulatory management in traumatic brain injury : the role of absolute pressure reactivity index values and optimal cerebral perfusion pressure curve shape. *Journal of Neurotrauma*, 40(21-22) :2341–2352, 2023.
- [189] Teodor Svedung Wettervik, Anders Hånell, Anders Lewén, and Per Enblad. Should patients with traumatic brain injury with significant contusions be treated with different neurointensive care targets? *Neurocritical Care*, 41(2) :511–522, 2024.

- [190] 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.
- [191] 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.
- [192] Joseph TJ Tans and Dick CJ Poortvliet. Relationship between compliance and resistance to outflow of csf in adult hydrocephalus. *Journal of neurosurgery*, 71(1) :59–62, 1989.
- [193] Jeanette Tas, Erta Beqiri, Ruud C van Kaam, Marek Czosnyka, Joseph Donnelly, Roel H Haeren, Iwan CC van der Horst, Peter J Hutchinson, Sander MJ van Kuijk, Analisa L Liberti, et al. Targeting autoregulation-guided cerebral perfusion pressure after traumatic brain injury (cogitate) : a feasibility randomized controlled clinical trial. *Journal of neurotrauma*, 38(20) :2790–2800, 2021.
- [194] 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.
- [195] 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.
- [196] Reena Tiwari, Ravindra Kumar, Sujata Malik, Tilak Raj, and Punit Kumar. Analysis of heart rate variability and implication of different factors on heart rate variability. *Current cardiology reviews*, 17(5), 2021.
- [197] Valeriia Trukhan, Lenka Horakova, Josef Skola, and Martin Rozanek. Effect of pressure reactivity index calculation settings on the range of the optimal cerebral perfusion pressure. In *2022 E-Health and Bioengineering Conference (EHB)*, pages 1–4. IEEE, 2022.
- [198] Zac A Tsigras, Mark Weeden, Robert McNamara, Toby Jeffcote, Andrew A Udy, James Anstey, Mark Plummer, Judith Bellapart, Andrew Chow, Anthony Delaney, et al. The pressure reactivity index as a measure of cerebral autoregulation and its application in traumatic brain injury management. *Critical Care and Resuscitation*, 25(4) :229–236, 2023.
- [199] 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.
- [200] Agnieszka Uryga, Arkadiusz Ziółkowski, Agnieszka Kazimierska, Agata Pudełko, Cyprian Mataczyński, Erhard W. Lang, Marek Czosnyka, Magdalena Kasprowicz, Audny Anke, Ronny Beer, Bo-Michael Bellander, Erta Beqiri, Andras Buki, Manuel Cabeleira, Marco Carbonara, Arturo Chierigato, 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.
- [201] Renaud Vialet, Jacques Albanèse, Laurent Thomachot, François Antonini, Aurélie Bourgoign, Bernard Alliez, and Claude Martin. Isovolumetric hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension : 2 ml/kg 7.5% saline is more effective than 2 ml/kg 20% mannitol. *Critical care medicine*, 31(6) :1683–1687, 2003.

- [202] Jeffrey R Vitt, Nicholas E Loper, and Shraddha Mainali. Multimodal and autoregulation monitoring in the neurointensive care unit. *Frontiers in neurology*, 14 :1155986, 2023.
- [203] 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.
- [204] 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.
- [205] Lewis H Weed. Some limitations of the monro-kellie hypothesis. *Archives of Surgery*, 18(4) :1049–1068, 1929.
- [206] LR Williams and RW Leggett. Reference values for resting blood flow to organs of man. *Clinical Physics and Physiological Measurement*, 10(3) :187, 1989.
- [207] Christopher K Willie, Yu-Chieh Tzeng, Joseph A Fisher, and Philip N Ainslie. Integrative regulation of human brain blood flow. *The Journal of physiology*, 592(5) :841–859, 2014.
- [208] 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.
- [209] 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.
- [210] Agnieszka P. Zakrzewska, Michał M. Placek, Marek Czosnyka, Magdalena Kaspro-wicz, and Erhard W. Lang. Intracranial pulse pressure waveform analysis using the higher harmonics centroid. *Acta Neurochirurgica*, 163(12) :3249–3258, December 2021.
- [211] 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.
- [212] Laleh Zarrinkoob, Khalid Ambarki, Anders Wåhlin, Richard Birgander, Bo Carl-berg, Anders Eklund, and Jan Malm. Aging alters the dampening of pulsatile blood flow in cerebral arteries. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 36(9) :1519–1527, 2016.
- [213] 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.
- [214] Frederick A Zeiler, Jennifer K Lee, Peter Smielewski, Marek Czosnyka, and Ken Brady. Validation of intracranial pressure-derived cerebrovascular reactivity indices against the lower limit of autoregulation, part ii : experimental model of arterial hypotension. *Journal of neurotrauma*, 35(23) :2812–2819, 2018.
- [215] 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.
- [216] Arkadiusz Ziółkowski, Agata Pudelko, Agnieszka Kazimierska, Zofia Czosnyka, Marek Czosnyka, and Magdalena Kaspro-wicz. Analysis of relative changes in pulse shapes of intracranial pressure and cerebral blood flow velocity. *Physiological Measurement*, 42(12) :125004, 2021.
- [217] Arkadiusz Ziółkowski, Agata Pudelko, Agnieszka Kazimierska, Agnieszka Uryga, Zofia Czosnyka, Magdalena Kaspro-wicz, and Marek Czosnyka. Peak appearance

time in pulse waveforms of intracranial pressure and cerebral blood flow velocity. *Frontiers in Physiology*, 13 :1077966, 2023.

- [218] 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.