

UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE
Faculté de génie
Département de génie mécanique

INDUCTION RAPIDE, CONTRÔLÉE PAR
CAPTEUR DE TEMPÉRATURE
VIRTUEL, D'UNE HYPOTHERMIE EN
VENTILATION LIQUIDIENNE TOTALE

Mémoire de maîtrise
Spécialité : génie mécanique

Mathieu Nadeau

Jury : Philippe Micheau (directeur)
Hervé Walti (codirecteur)
Eve Langelier (rapporteur)
Renaud Tissier (externe)

Sherbrooke (Québec) Canada

Août 2013



Library and Archives
Canada

Published Heritage
Branch

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Direction du
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

ISBN: 978-0-494-96271-8

Our file Notre référence

ISBN: 978-0-494-96271-8

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

Canada

RÉSUMÉ

L'hypothermie thérapeutique modérée (HTM) consiste à abaisser la température corporelle d'un patient entre 32 et 34 °C. Cette méthode a prouvé ses vertus thérapeutiques pour la neuroprotection et la cardioprotection lors d'insultes hypoxiques ou ischémiques en empêchant les cellules touchées d'entrer en apoptose. La ventilation liquidienne totale (VLT) consiste à assurer les échanges gazeux dans les poumons à l'aide d'un liquide, typiquement des perfluorocarbones (PFC). Un ventilateur liquidien se charge ventiler le patient par un renouvellement cyclique de PFC oxygéné et à température contrôlée. La VLT, utilisant les PFC comme fluides caloporteurs et le poumon comme échangeur thermique, permet une induction d'HTM ultra rapide. Cependant, il n'existe encore aucun ventilateur liquidien avec une fonction automatisée d'induction rapide d'HTM par VLT.

L'équipe Inolivent de l'Université de Sherbrooke possède la technologie de respirateur liquidien la plus évoluée au monde. Le but du présent projet est d'équiper le respirateur INOLIVENT-5.0 d'une fonction automatisée d'induction d'HTM et d'un contrôle de la température corporelle.

Un capteur virtuel de la température du patient en fonction de la température du PFC expiré a été développé. Un système d'échangeur de chaleur bidirectionnel permettant de refroidir et de chauffer le PFC a été conçu et implanté. Le système d'échangeur de chaleur et le circuit de PFC ont été modélisés mathématiquement. Deux modèles par compartiments du poumon comme échangeur thermique en VLT sur des agneaux nouveau-nés et des lapins adultes ont pu être développés à l'aide de la littérature et d'expérimentations animales. À la suite de la validation *in vivo* du capteur virtuel de température et des modèles mathématiques, les contrôleurs de températures corporelles ont été conçus. Les contrôles pour l'induction rapide d'HTM par VLT ont été mis en place pour atteindre rapidement l'HTM, tout en assurant que la température du cœur ne descende pas sous 30 °C, prévenant ainsi les arythmies cardiaques. Des contrôles différents ont dû être mis en place dépendamment si l'HTM est induite au départ de la VLT ou lors d'une VLT normotherme. De plus, un régulateur de la température corporelle a été conçu pour permettre des réchauffements progressifs à taux prescrits par l'utilisateur.

Finalement, le capteur virtuel et les différents contrôleurs ont été validés sur 7 agneaux nouveau-nés à l'animalerie du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke (Canada) et sur 7 lapins adultes dans les laboratoires de l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort (France). Le capteur virtuel et les contrôleurs fonctionnent correctement sur le modèle ovin et répondent aux spécifications fixées. Dans le cas du modèle lapin, les fréquences respiratoires et les volumes courants étant plus faibles que sur l'agneau, un biais apparaît au capteur virtuel et l'HTM est plus longue à atteindre, mais plusieurs pistes d'amélioration sont proposées.

Mots-clés : Ventilation liquidienne totale, Respirateur liquidien, Hypothermie thérapeutique modérée, Échanges thermiques, Modèle par compartiments, Capteur virtuel de température

REMERCIEMENTS

Au Professeur Philippe Micheau

Qui a accepté de diriger ce projet de maîtrise,
Pour les nombreuses heures consacrées pour aider à mener à bien ce projet,
De m'avoir initié à la recherche.

Au Docteur Hervé Walti

Qui a accepté de codiriger ce projet,
Pour tout le temps accordé malgré son emploi du temps surchargé,
De m'avoir partagé ses connaissances du domaine médical.

Au Professionnel de recherche Raymond Robert

Qui s'est toujours rendu disponible pour donner un coup de main,
Pour les longues journées se poursuivant trop souvent tard en soirée,
De m'avoir supporté autant techniquement que moralement.

Au Docteur Renaud Tissier

Qui me fait l'honneur de siéger sur le jury de ce mémoire,
Pour m'avoir partagé son expertise dans ce domaine où il est l'expert,
De m'avoir accueilli chaleureusement dans sa merveilleuse équipe de recherche.

À la Professeure Ève Langelier

Qui a gentiment accepté de prendre part à ce jury,
De m'avoir initié à la bio-ingénierie.

Au Docteur Jean-Paul Praud

Qui est membre fondateur et un pilier de l'équipe Inolivent,
Des judicieuses réflexions pour résoudre nos problèmes ou pour redonner la motivation.

Au Professeur Alain Berdeaux

Qui a accepté de m'accueillir dans son laboratoire de recherche.

À Jonathan Vandamme

Qui est si dévoué à aider les autres,
De l'aide et des judicieux conseils de programmation.

À Olivier Avoine et Pamela Samanta Germim

De votre support et vos connaissances lors des expérimentations.

À Mourad Chenoune, Lys Darbera et Matthias Kohlhauer

De l'accueil chaleureux dans votre laboratoire,
De votre appui et vos apports lors des expérimentations.

Aux autres membres Inolivent et membre de l'INSERM Unité 955 équipe 3
Pour les conseils, l'accueil et la gentillesse.

À mes parents

Sans qui je ne me serais jamais rendu où je suis,
De votre support dans toutes les sphères de ma vie.

À Dominique

Ma copine si tolérante et compréhensive,
De me soutenir et m'encourager.

À Catherine

Ma soeur adorée pour son appui.

À mes amis

Pour votre présence et votre amitié.

TABLE DES MATIÈRES

1	INTRODUCTION	1
1.1	Contexte	1
1.1.1	Hypothermie thérapeutique modérée	1
1.1.2	La ventilation liquidienne totale	1
1.2	Définition du problème	3
1.3	Objectifs	3
1.3.1	Objectif principal	3
1.3.2	Objectifs secondaires	3
1.4	Plan du document	4
2	ÉTAT DES CONNAISSANCES	5
2.1	Hypothermie thérapeutique modérée (HTM)	5
2.1.1	Hypothermie thérapeutique modérée en clinique	5
2.1.2	Les limites de l'hypothermie thérapeutiques	5
2.1.3	Méthodes d'inductions d'hypothermie	6
2.2	La ventilation liquidienne	8
2.2.1	Les perfluorocarbones (PFC)	8
2.2.2	Volumes respiratoires et paramètres ventilatoires	10
2.2.3	Courbe pression-volume	12
2.2.4	Analyse de gaz du sang artérielle	12
2.3	HTM induite par la ventilation liquidienne	13
2.3.1	Études sur l'HTM par VLT	13
2.3.2	Étude sur l'HTM par ventilation gaz-liquide	14
2.4	Modèle thermique par compartiments	14
2.4.1	Modèle thermique à un compartiment	14
2.4.2	Modèle thermique à 5 compartiments du poumon contenant du PFC	16
2.5	Respirateur liquidien	17
2.5.1	Description d'INOLIVENT-5.0	17
2.5.2	Unité de traitement de PFC (UTP) d'INOLIVENT-5.0	18
2.5.3	Échangeurs de chaleur utilisés pour la ventilation liquide	19
3	CONCEPTION ET MODÉLISATION	22
3.1	Le capteur virtuel de température du PFC à l'intérieur des poumons	22
3.1.1	Conception	22
3.1.2	Validation <i>in vitro</i>	23
3.2	Unité de traitement de PFC pour l'hypothermie (UTPh)	28
3.2.1	Conception	28
3.3	Modélisations thermiques des systèmes	29
3.3.1	Identification <i>in vitro</i> de l'échangeur de chaleur bidirectionnel	29
3.3.2	Modélisation du bain de circulation	29
3.3.3	Modèles par compartiments des systèmes d'INOLIVENT-5.0	31

3.3.4	Modèle par compartiment d'INOLIVENT-5.0	34
3.3.5	Modélisation du poumon comme échangeur thermique	36
3.3.6	Modélisation thermique des compartiments couplés	42
3.3.7	Implantation dans Matlab Simulink	43
3.4	Conception du contrôleur de température corporelle	44
3.5	Contrôleur pour l'induction rapide d'HTM par VLT au départ de la VLT (HTM 1)	45
3.5.1	Modélisation et validation sur l'agneau	46
3.5.2	Modélisation et validation sur le lapin	50
3.6	Contrôleur pour l'induction rapide d'HTM par VLT lors d'une VLT normotherme (HTM 2)	50
3.6.1	Modélisation et validation sur l'agneau	52
3.6.2	Modélisation et validation sur le lapin	53
3.7	Contrôleur pour un réchauffement lent à vitesse contrôlée (Aug 3 °C/h)	53
3.7.1	Modélisation et validation sur l'agneau	55
3.7.2	Modélisation et validation sur le lapin	56
3.8	Contrôleur pour un réchauffement rapide (Normo)	58
3.8.1	Modélisation et validation sur l'agneau	58
3.8.2	Modélisation et validation sur le lapin	60
4	MATÉRIEL ET MÉTHODES : PROTOCOLES	62
4.1	Protocole d'expérimentation animale	62
4.2	Protocole pour expérimentation sur agneaux nouveau-nés	63
4.3	Protocole pour expérimentation sur lapins adultes	66
5	RÉSULTATS : EXPÉRIMENTATIONS ANIMALES	68
5.1	Description des modèles animaux	68
5.1.1	Agneaux	68
5.1.2	Lapins	68
5.2	Paramètres physiologiques et ventilatoires	69
5.2.1	Agneaux	69
5.2.2	Lapins	71
5.2.3	Comparaison entre les deux modèles animaux	72
5.3	Capteur de température du PFC à l'intérieur des poumons	73
5.3.1	Agneaux	74
5.3.2	Lapins	79
5.3.3	Discussion sur le capteur virtuel de température	84
5.4	Performances du contrôle	85
5.4.1	Induction rapide d'HTM par VLT (HTM 1)	85
5.4.2	Induction rapide d'HTM par VLT (HTM 2)	88
5.4.3	Augmentation graduelle de la température du patient (Aug 3 °C/h)	91
6	CONCLUSION	93
6.1	Sommaire des travaux	93
6.2	Contributions originales	95

6.3	Perspectives, travaux futurs et recommandations	96
A	IMPLANTATION DE LA FONCTION D'HYPOTHERMIE DANS INOLIVENT-	
5.0		105
A.1	Interface utilisateur pour l'hypothermie	105
A.1.1	Fenêtre du bain de circulation	105
A.1.2	Fenêtre hypothermie thérapeutique	106
A.2	Implémentation dans le code temps réel	108
A.2.1	Fenêtre du bain de circulation	109
A.2.2	Fenêtre hypothermie thérapeutique	109
B	Résultats du capteur virtuel de température pour chaque individu	112
B.1	Agneaux nouveau-nés	112
B.2	Lapins adultes	113

LISTE DES FIGURES

1.1	Prototype de respirateur liquidien INOLIVENT-5.0	2
2.1	Propriétés de différents PFC utilisés en VLT (Kaisers2003)	8
2.2	Propriétés du Perfluorooctane (3M Canada)	9
2.3	Propriétés du perfluorodécalin (F2 Chemicals Ltd)	9
2.4	Principaux volumes et pressions lors d'un cycle de VLT	11
2.5	Représentation du volume mort anatomique	11
2.6	Représentation d'une courbe pression-volume	12
2.7	Températures artérielle, veineuse centrale, rectale et tympanique en fonction du temps lors de lavage pulmonaire à l'aide de FC-75 à 4 °C pendant 18 min et pendant le retour à l'équilibre des températures (Harris 2001) . . .	15
2.8	Circuit RC d'un modèle thermique à un compartiment	16
2.9	Modèle thermique par compartiments du chien lors de lavage pulmonaire à l'aide de PFC (Harris2001)	17
2.10	Circuit de PFC du ventilateur liquidien INOLIVENT-5.0	18
2.11	Unité de traitement de PFC (UTP) intégré	20
2.12	Condenseur coiffant l'UTP pour éviter les pertes par évaporations	20
2.13	Échangeur de chaleur de l'équipe de l'INSERM-U955-E3 (Tissier 2007) . .	21
3.1	Pièce en Y instrumentée d'un capteur de température du PFC	23
3.2	Prise de la mesure de température au capteur virtuel selon le cycle ventilatoire	24
3.3	Montage pour validation <i>in vitro</i> du capteur de température virtuel	24
3.4	Résultats <i>in vitro</i> du capteur virtuel de température lors de la première minute de VLT d'un récipient d'eau	25
3.5	Résultats <i>in vitro</i> du capteur virtuel de température lors de la ventilation d'un récipient d'eau à 38,3 °C avec de l'eau à 26,2 °C	26
3.6	Graphiques de Bland-Altman excluant les 35 premières secondes pour évaluer la concordance entre la température du capteur virtuel et la température réelle d'un récipient. Les points bleues représentent la différence de température en fonction de la température à chaque instant, les courbes bleues représentent les limites d'agrément (intervalle de confiance à 95 %) et celles en noir, la moyenne des différences	27
3.7	Unité de traitement de PFC hypothermisante (UTPh) pour le ventilateur liquidien INOLIVENT-5.0	28
3.8	Bain de circulation (Polyscience, modèle 9100)	29
3.9	Courbe typique d'identification de τ_O en démarrant une circulation d'eau dans la double paroi à une température de 40 °C lorsque la température de l'eau dans les oxygénateurs est de 22 °C. Les moyennes et les tendances ont été retirées du signal	30
3.10	Schéma bloc du modèle du bain de circulation	31

3.11	Modèle Simulink du respirateur liquidien avec l'UTPh couplé au bain de circulation	35
3.12	Validation <i>in vitro</i> du modèle du respirateur liquidien avec la consigne de température d'eau du bain de circulation comme entrée	36
3.13	Circuit RC du modèle par compartiment du poumon comme échangeur thermique	37
3.14	Schéma bloc du modèle du poumon comme échangeur thermique en VLT .	41
3.15	Modèle Simulink du respirateur liquidien avec l'UTPh couplé aux poumons	43
3.16	Schéma bloc du contrôleur de température corporelle en ventilation liquidienne totale	45
3.17	Courbes typiques de température corporelle lors d'induction d'HTM par VLT. M représente le dépassement maximal des températures par rapport à la consigne, T_h le temps d'atteinte de l'HTM (34 °C), T_s le temps de stabilisation à 33.5 ± 0.5 °C et e_{ss} l'erreur statique finale	46
3.18	Modèle mathématique simulé et validation expérimentale de l'induction rapide d'HTM en début de VLT sur l'agneau nouveau-né (HTM 1)	47
3.19	Contrôle de la pompe de circulation d'eau lors de l'induction rapide d'HTM	49
3.20	Modèle mathématique simulé et validation expérimentale sur l'induction rapide d'HTM en début de VLT sur le lapin adulte (HTM 1)	51
3.21	Modèle mathématique simulé et validation expérimentale sur l'induction rapide d'HTM lors d'une VLT normotherme sur un agneau nouveau-né (HTM 2)	52
3.22	Modèle mathématique simulé et validation expérimentale sur l'induction rapide d'HTM lors d'une VLT normotherme sur un lapin adulte (HTM 2) .	54
3.23	Modèle mathématique simulé et validation expérimentale sur un réchauffement lent de 3 °C/h sur un agneau nouveau-né (Aug 3 °C/h)	55
3.24	Modèle mathématique simulé et validation expérimentale sur un réchauffement lent de 3 °C/h sur un lapin adulte (Aug 3 °C/h)	57
3.25	Modèle mathématique simulé et validation expérimentale lors d'un réchauffement rapide sur un agneau nouveau-né (Normo)	59
3.26	Modèle mathématique simulé et validation expérimentale lors d'un réchauffement rapide sur un lapin adulte (Normo)	60
4.1	Protocole d'expérimentation animale	63
5.1	Courbes pression-volume typique d'un agneau et d'un lapin en VLTh . . .	73
5.2	Température du capteur virtuel, température artérielle, température oesophagienne et température visée pendant toute la VLT	75
5.3	Graphiques de Bland-Altman pour évaluer la concordance entre la température du capteur virtuel et la température artérielle (figure a), et entre la température au capteur virtuel et la température oesophagienne (figure b) pendant toute la VLT sur tous les agneaux	75
5.4	Températures du capteur virtuel, artérielle et oesophagienne pendant la phase HTM 1 sur l'agneau 10	77

5.5	Graphiques de Bland-Altman pour évaluer la concordance entre la température du capteur virtuel et la température artérielle (figure a), et entre la température au capteur virtuel et la température oesophagienne (figure b) lors de la phase HTM 1 sur tous les agneaux	77
5.6	Températures du capteur virtuel, artérielle et oesophagienne pendant la phase HTM 2 sur l'agneau 6	78
5.7	Graphiques de Bland-Altman pour évaluer la concordance entre la température du capteur virtuel et la température artérielle (figure a), et entre la température au capteur virtuel et la température oesophagienne (figure b) lors de la phase HTM 2 sur tous les agneaux	78
5.8	Température du capteur virtuel, température artérielle, température oesophagienne et température visée pendant toute la VLT sur le lapin 7	80
5.9	Graphiques de Bland-Altman pour évaluer la concordance entre la température du capteur virtuel et la température artérielle (figure a), et entre la température au capteur virtuel et la température oesophagienne (figure b) pendant toute la VLT sur tous les lapins	80
5.10	Températures du capteur virtuel, artérielle et oesophagienne pendant quelques cycles de VLT sur le lapin 3	81
5.11	Températures du capteur virtuel, artérielle et oesophagienne pendant la phase HTM 1 sur le lapin 7	82
5.12	Graphiques de Bland-Altman pour évaluer la concordance entre la température du capteur virtuel et la température artérielle (figure a), et entre la température au capteur virtuel et la température oesophagienne (figure b) lors de la phase HTM 1 sur tous les lapins	82
5.13	Températures du capteur virtuel, artérielle et oesophagienne pendant la phase HTM 2 sur le lapin 7	83
5.14	Graphiques de Bland-Altman pour évaluer la concordance entre la température du capteur virtuel et la température artérielle (figure a), et entre la température au capteur virtuel et la température oesophagienne (figure b) lors de la phase HTM 2 sur tous les lapins	83
A.1	Fenêtre utilisateur pour le contrôle du bain de circulation	106
A.2	Fenêtre utilisateur de la fonction d'hypothermie thérapeutique lors du contrôle de la température de PFC	107
A.3	Fenêtre utilisateur de la fonction d'hypothermie thérapeutique lors de l'induction rapide d'HTM par VLT (HTM 1 et HTM 2)	107
A.4	Fenêtre utilisateur de la fonction d'hypothermie thérapeutique lors de l'augmentation graduelle de température (Aug 3 °C/h et Normo)	108
A.5	Code stateflow d'implantation de la fonction d'induction d'hypothermie thérapeutique à Inolivent-5.0	111

LISTE DES TABLEAUX

2.1	Méthodes d'inductions d'hypothermie thérapeutiques et vitesses de refroidissement chez l'adulte ou le nouveau-né*	7
2.2	Volumes de liquide des différents éléments d'INOLIVENT-5.0	19
3.1	Caractéristiques thermiques des PFC utilisés en VLT ainsi que l'eau à 25 °C (F2 Chemicals Ltd, Fluoromed, L.P.)	31
5.1	Moyenne et écart-type sur certains paramètres de ventilations lors de l'expérimentation sur l'agneau nouveau-né	70
5.2	Moyenne et écart-type sur certains paramètres de ventilation lors de l'expérimentation sur le lapin adulte	72
5.3	Moyenne et écart-type sur certains paramètres lors de l'induction rapide d'HTM en début de VLT sur l'agneau nouveau-né (HTM 1) (T_0 : Température initiale, T_h : Temps d'atteinte de l'HTM, T_s : Temps de stabilisation, M : Dépassement et e_{ss} : Erreur statique)	86
5.4	Moyenne et écart-type sur certains paramètres lors de l'induction rapide d'HTM en début de VLT sur le lapin adulte (HTM 1) (T_0 : Température initiale, T_h : Temps d'atteinte de l'HTM, T_s : Temps de stabilisation, M : Dépassement et e_{ss} : Erreur statique)	87
5.5	Moyennes et écarts-types sur certains paramètres lors de l'induction rapide d'HTM suite à une VLT normotherme sur l'agneau (HTM 2)	89
5.6	Moyenne et écart-type sur certains paramètres lors de l'induction rapide d'HTM suite à une VLT normotherme sur le lapin adulte (HTM 2)	89
5.7	Moyenne et écart-type des pentes réelles lors de la phase d'augmentation graduelle de la température de l'agneau de 3 °C/h pendant 1 heure ($r^2 \geq 0.98$) (Aug 3 °C/h)	91
5.8	Moyenne et écart-type des pentes réelles lors de la phase d'augmentation graduelle de la température du lapin de 3 °C/h pendant 1 heure ($r^2 \geq 0.98$) (Aug 3 °C/h)	92
A.1	Gains et saturation du contrôleur de température en VLTh	109
B.1	Moyennes et écarts types de la différence de température entre le capteur virtuel et le capteur artériel, ainsi qu'entre le capteur virtuel et le capteur à l'oesophage pendant toute la durée de la VLT sur les agneaux nouveau-nés	112
B.2	Moyennes et écarts types de la différence de température entre le capteur virtuel et le capteur artériel, ainsi qu'entre le capteur virtuel et le capteur à l'oesophage pendant les phases d'inductions rapides d'HTM par VLT (HTM 1 et HTM 2) sur les agneaux nouveau-nés	113
B.3	Moyennes et écarts types de la différence de température entre le capteur virtuel et le capteur artériel, ainsi qu'entre le capteur virtuel et le capteur à l'oesophage pendant toute la durée de la VLT sur les lapins adultes	113

B.4 Moyennes et écarts types de la différence de température entre le capteur virtuel et le capteur artériel, ainsi qu'entre le capteur virtuel et le capteur à l'oesophage pendant les phases d'inductions rapides d'HTM par VLT (HTM 1 et HTM 2) sur les lapins adultes 114

LISTE DES SYMBOLES

Symbole	Définition
α_G	Proportion massique du gras et des intestins par rapport à la masse de l'animal
α_M	Proportion massique des muscles par rapport à la masse de l'animal
α_S	Proportion massique du sang par rapport à la masse de l'animal
C	Capacité calorifique
C_O	Capacité calorifique de l'oxygénéateur
C_F	Capacité calorifique du filtre
C_M	Capacité calorifique des muscles
C_{PO}	Capacité calorifique du poumon
C_{pul}	Compliance pulmonaire
C_R	Capacité calorifique du réservoir
C_S	Capacité calorifique de tout le sang du corps
c_p	Capacité thermique massique
c_{pP}	Capacité thermique massique du PFC
c_{pA}	Capacité thermique massique moyenne de l'animal
c_{pS}	Capacité thermique massique du sang
D	Retard pur du bain de circulation
f_r	Fréquence respiratoire
HCO_3	Concentration plasmatique en bicarbonate
K_F	Contribution de T_F à la température de l'oxygénéateur
K_E	Contribution de T_E à la température de l'oxygénéateur
K_G	Contribution de T_G à la température du sang
K_M	Contribution de T_M à la température du sang
K_{PO}	Contribution de T_{PO} à la température du sang
m_A	Masse de l'animal
P	Pression
PaO_2	Pression partielle d'oxygène dans le sang artériel
$PaCO_2$	Pression partielle de dioxyde de carbone dans le sang artériel
$PEEP$	Pression du plateau de fin d'expiration
$PEIP$	Pression de plateau de fin d'inspiration
pH	Logarithme négatif de la concentration en ions H^+
q	Flux de chaleur
Q_P	Débit de PFC
Q_S	Débit sanguin
r^2	Coefficient de détermination
R	Résistance thermique
R_{tot}	Résistance thermique totale
R_{E2O}	Résistance entre l'eau du bain de circulation et l'oxygénéateur
R_{O2F}	Résistance entre l'oxygénéateur et le filtre
R_{PO2R}	Résistance entre les poumons et le PFC inspirée (PFC du réservoir)

Symbole	Définition
R_{PO_2S}	Résistance entre les poumons et le sang
R_{F_2R}	Résistance entre le filtre et le réservoir
R_{R_2O}	Résistance entre le réservoir et l'oxygénateur
R_{S_2G}	Résistance entre le sang et les gras et intestins
R_{S_2M}	Résistance entre le sang et les muscles
ρ	Masse volumique
ρ_P	Masse volumique du PFC
SaO_2	Pourcentage de sites de liaisons de l'hémoglobine contenant une molécule d' O_2
t	Temps
t_0	Constante de temps thermique dans le modèle de Harris
$t_{90\%}$	Temps de réponse à 90 %
t_c	Temps du cycle respiratoire
T	Température
T_{ext}	Température du milieu extérieur
T_{CE}	Température de consigne de l'eau du bain de circulation
T_E	Température de l'eau du bain de circulation
T_F	Température du filtre
T_G	Température des gras et des intestins (température rectale)
T_M	Température des muscles (analogue à la température tympanique)
T_O	Température de l'oxygénateur
T_{PO}	Température du PFC à l'intérieur du poumon (température capteur virtuel)
T_R	Température du réservoir
T_S	Température du sang et des premiers viscères à être refroidies
τ	Constante de temps
τ_F	Constante de temps thermique du filtre
τ_G	Constante de temps thermique des gras et des intestins
τ_M	Constante de temps thermique des muscles
τ_O	Constante de temps thermique de l'oxygénateur sans débit de PFC
τ_{OD}	Constante de temps thermique de l'oxygénateur avec débit de PFC
τ_{PO}	Constante de temps thermique des poumons rempli de liquide PFC
τ_S	Constante de temps thermique de tout le sang du corps
V	Volume
V_{EELV}	Volume résiduel dans les poumons à la fin de l'expiration
V_m	Volume mort (anatomique et mécanique)
V_{min}	Volume minute
V_{mt}	Volume mort thermique
V_F	Volume du filtre
V_O	Volume de l'oxygénateur
V_R	Volume du réservoir tampon
V_t	Volume courant
t_c	Temps de cycle

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

1.1 Contexte

Ce projet de maîtrise s'inscrit dans le cadre du développement et de l'automatisation d'une technique d'induction rapide d'hypothermie thérapeutique.

1.1.1 Hypothermie thérapeutique modérée

Le comité de liaison internationale sur la ressuscitation (ILCOR) recommande depuis plusieurs années l'induction d'une hypothermie thérapeutique modérée (HTM) chez tous les patients adultes inconscients avec circulation spontanée après ressuscitation d'un arrêt cardiaque chocable à l'extérieur de l'hôpital [38, 44]. Cette recommandation a été faite suite à deux larges études cliniques qui ont démontré un effet neuroprotecteur pour de tels patients lorsqu'ils sont soumis à l'HTM pendant 24 h [2, 8]. Chez le nouveau-né à terme, trois larges études cliniques randomisées ont montré les effets neuroprotecteurs et une diminution de la mortalité dans les 18 mois qui suivent l'asphyxie périnatale [6, 21, 50]. Suite à ces études, l'ILCOR recommande depuis 2010 une induction d'hypothermie thérapeutique modérée chez les nouveau-nés à terme ou presque à terme présentant une hypoxie-ischémie modérée à sévère [39, 57].

L'hypothermie thérapeutique consiste à abaisser la température centrale d'un patient [34]. Celle-ci peut être séparée en 4 différents niveaux : faible (34 à 36 °C), modérée (32 à 34 °C), moyenne-profonde (30 à 32 °C) et profonde (< 30 °C) [44]. La température corporelle centrale est définie comme celle des organes situés à l'intérieur des cavités crânienne, thoracique et abdominale [34]. Les températures les plus représentatives de la température centrale sont celles prises à l'artère pulmonaire, à l'oesophage, au rectum et à la membrane tympanique [35].

1.1.2 La ventilation liquidienne totale

La ventilation liquidienne totale (VLT) est une technique de ventilation où les poumons sont complètement remplis de liquide. Un ventilateur liquidien assure les échanges gazeux par un renouvellement d'un volume courant de liquide filtré, oxygéné et à température

contrôlée [36]. Ce type de ventilation mécanique non conventionnelle permet d'éliminer l'interface air-liquide de la ventilation gazeuse en permettant des pressions de ventilations plus faibles [47, 52]. Les perfluorocarbones (PFC) ont été identifiés comme les liquides les plus adaptés pour ventiler les poumons en raison de leur grande solubilité en oxygène et en gaz carbonique [62].

Ce projet est rattaché au groupe Inolivent (INnOvative LIquid VENTilation) de l'Université de Sherbrooke. Cette équipe travaille dans le domaine de la VLT depuis plus de 13 ans et possède le respirateur liquidien le plus évolué au monde (figure 1.1). L'équipe est composée d'étudiants et de professionnels de recherche en médecine et en génie, du professeur-chercheur en génie P. Micheau et de deux chercheurs cliniciens, Dr H. Walti et Dr J-P Praud. Jusqu'à maintenant, l'équipe a testé l'efficacité de la VLT dans différents modèles animaux expérimentaux de détresse respiratoire néonatale incluant le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et le syndrome d'aspiration méconiale (SAM) [4]. L'équipe a pour but ultime d'apporter la VLT dans les unités de soins intensifs d'ici quelques années.

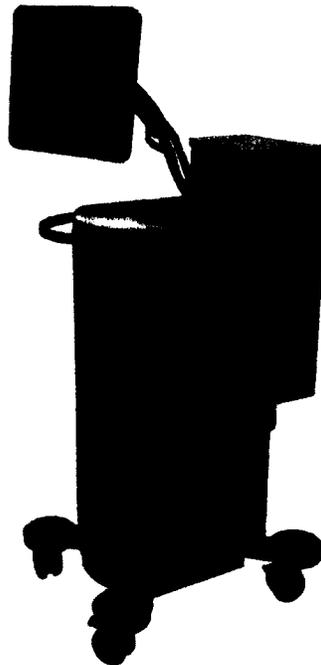


Figure 1.1 Prototype de respirateur liquidien INOLIVENT-5.0

La technologie évoluée des respirateurs liquidien INOLIVENT a intéressé une autre équipe de chercheurs dans le domaine de la VLT, soit l'équipe 3 de l'Unité 955 de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM-U955-E3). Les membres de celle-ci

poursuivent leurs recherches depuis plusieurs années dans le domaine de la ventilation liquidienne hypothermisante (VLTh). Cette technique consiste à utiliser les poumons comme échangeur thermique et le PFC comme vecteur de chaleur pour induire rapidement une hypothermie thérapeutique. Leurs laboratoires sont situés à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort (ENVA), à Créteil, en France. Par différentes publications scientifiques apparues dans les meilleures revues de la spécialité, l'équipe est reconnue internationalement pour ses recherches sur l'HTM par VLT [11, 53].

1.2 Définition du problème

Dans leur devis expérimental, l'équipe de l'INSERM-U955-E3 utilise un prototype de ventilateur liquidien de base et sans système de sécurité pour induire une HTM par VLT [55]. L'équipe a tout de même obtenu des résultats remarquables pour la cardioprotection du myocarde ischémiq, la neuroprotection et la diminution de la mortalité à l'aide de l'HTM induite rapidement par VLT [10].

Une collaboration entre les équipes s'est ainsi formée et Inolivent a décidé d'élargir son champ d'expertise pour consacrer une partie de ses recherches à la VLTh. La problématique à résoudre est qu'il n'existe aucun ventilateur liquidien avec une fonction automatisée d'induction d'HTM par VLT.

1.3 Objectifs

1.3.1 Objectif principal

Le projet est donc d'intégrer au prototype de respirateur INOLIVENT-5.0 un contrôleur de température corporelle permettant une induction d'HTM par VLT rapide et sécuritaire pour le coeur, et de valider celui-ci

1.3.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires à réaliser pour atteindre l'objectif principal sont les suivants :

- Le développement d'un capteur virtuel de la température du PFC dans les poumons pour permettre une rétroaction de la température du patient en VLTh lors de la régulation de température.

- La conception et fabrication d'une unité de traitement de PFC hypothermisante (UTPh) capable de refroidir et de réchauffer la température du PFC inspiré en fonction de la température corporelle du sujet.
- La modélisation thermique d'INOLIVENT-5.0 couplé à la nouvelle UTPh.
- La modélisation thermique des poumons comme échangeurs thermiques en ventilation liquidienne.
- À l'aide des modèles thermiques développés, la conception du contrôleur de la température corporelle.
- La programmation sous forme temps réel du contrôleur de température corporelle dans le prototype de respirateur liquidien.
- L'implémentation, dans l'interface graphique d'INOLIVENT-5.0, d'une fenêtre utilisateur pour la gestion de la fonction d'hypothermie thérapeutique par VLTh.

La finalité du projet est la validation *in vivo* des performances et de la sécurité de l'HTM induite à l'aide du respirateur liquidien sur deux modèles animaux : le modèle ovin nouveau-né à Sherbrooke (Canada) et le modèle lapin adulte à Créteil (France).

1.4 Plan du document

Le présent mémoire débute par un bilan des connaissances qui ont guidées le projet et qui ont aidées à déterminer les spécifications d'ingénieries (chapitre 2). Le chapitre 3 présente la conception, la modélisation et la validation de tous les systèmes et dispositifs touchant à la fonction d'induction d'hypothermie par VLT. Le chapitre 4 qui suit a pour but de présenter en détails les protocoles d'expérimentations animales pour la validation de la fonction d'hypothermie sur un groupe d'agneaux nouveau-nés et de lapins adultes. Le chapitre 5 montre les résultats statistiques des expérimentations animales sur chacun des modèles animaux et pour chacune des phases du protocole. Le mémoire se termine par le chapitre 6 présentant un sommaire des travaux réalisés, les contributions originales et les perspectives futures.

CHAPITRE 2

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Ce chapitre présente l'état des connaissances sur le sujet ainsi que l'étude bibliographique effectuée pour mener à bien le projet. Le chapitre débute par des explications élaborées sur l'HTM. Il y a ensuite une section consacrée à la ventilation liquidienne et ses différents paramètres. Par la suite, quelques études sur l'HTM par VLT sont présentées et commentées. Le chapitre se termine par une description exhaustive du ventilateur liquidien INOLIVENT-5.0 auquel la fonction d'hypothermie et de contrôle de la température corporelle doit être intégrée.

2.1 Hypothermie thérapeutique modérée (HTM)

2.1.1 Hypothermie thérapeutique modérée en clinique

Les mécanismes d'action de l'HTM sont nombreux et complexes, mais principalement, elle aide à préserver les tissus lors de défaillance multiorganique en empêchant les cellules touchées d'entrer en apoptose [16, 29, 56, 57]. Lors de périodes d'ischémies et d'hypoxémies, il y a nécrose et apoptose de certaines cellules dans les heures suivant la reperfusion [41]. Les études font part de deux principales phases suivant la reperfusion soient la phase de latence (durée de 6 à 15 h) et la phase secondaire (durée de 6 h à 3 jours). Pour avoir un bénéfice et limiter la cascade apoptotique, l'HTM doit être atteinte pendant la phase de latence [15, 57]. C'est pourquoi l'ILCOR recommande une atteinte de l'hypothermie dans les 6 heures suivant la naissance des nouveau-nés présentant une hypoxie-ischémie [39].

2.1.2 Les limites de l'hypothermie thérapeutiques

L'hypothermie thérapeutique chez le nouveau-né et l'adulte peut entraîner des complications dont la première est le risque de troubles du rythme cardiaque en dessous de 30 °C, voire un arrêt cardiaque [48, 53]. L'arythmie cardiaque grave est causée par les effets directs de l'hypothermie sur la fonction rythmogène des fibres cardiaques, mais sont rares au-dessus de 30 °C [33, 42].

Chez le nouveau-né et l'adulte, les risques de bradycardie peuvent réduire le débit cardiaque et créer de l'hypotension [29]. Cependant, la sécurité de l'HTM est bien établie et

les effets secondaires de la bradycardie sont réversibles dans les études cliniques publiées [57]. Advenant une bradycardie associée à l'hypotension, il faut relever la température [64]. Par contre, un réchauffement trop rapide de la température cérébrale peut occasionner une augmentation de la pression intracrânienne [41].

2.1.3 Méthodes d'inductions d'hypothermie

Dans les études portant sur une hypoxie-ischémie périnatale, l'hypothermie est induite selon la méthode suivante : les températures rectales ou oesophagiennes sont maintenues à ± 0.5 °C de la valeur cible (33.5 ou 34.5 °C selon les études). Deux méthodes d'induction de l'HTM sont utilisées : 1) un matelas à circulation d'eau à température contrôlée [6, 50], 2) un refroidissement ciblé du cerveau à l'aide d'un casque réfrigérant [21]. Le réchauffement recommandé suite à l'hypothermie est de 0.5 °C/h souvent effectué passivement en stoppant le refroidissement [31].

Le tableau 2.1 décrit les principales méthodes de refroidissement utilisées en clinique, leurs vitesses de refroidissement, ainsi que quelques dispositifs d'induction d'hypothermie. Les vitesses de refroidissement sont pour l'adulte, à l'exception du casque refroidissant et du matelas à circulation d'eau, où la vitesse présentée vaut pour l'adulte et le nouveau-né.

Le problème est que les méthodes d'inductions conventionnelles d'HTM sont trop lentes, trop invasives ou difficilement praticable en soin intensifs. [31, 52, 53]. Les dispositifs de refroidissement de surface utilisés en clinique, comme les couvertures froides, les matelas à circulations d'eau, les matelas avec convection d'air froid ou les sacs de gel froid, ont des faibles taux de refroidissement (-1 à -3 °C/h) [8, 12, 21, 26, 28]. Une HTM est ainsi atteinte en 2 à 6 heures. D'autres techniques de refroidissement moins conventionnelles comme, des dispositifs intravasculaires, des dispositifs intranasaux ou une immersion dans l'eau permettent d'atteindre l'HTM en un peu moins d'une heure [18, 40, 61]. Finalement, une hypothermie induite par circulation extracorporelle est très rapide et l'HTM est atteinte en 20 minutes [35]. Par contre, la circulation extracorporelle est très invasive et requiert des centres spécialisés pour gérer les nombreux effets secondaires [24, 64].

Contrôle de l'HTM

Les différentes études cliniques sur l'induction d'HTM par matelas et couverture à circulation d'eau ne s'entendent pas sur le contrôle de la température de l'eau. Certaines études soulignent que la température de l'eau doit être fixée à la température cible de l'HTM [22, 50]. Dans d'autres études, le contrôle de la température est fait manuellement selon les règles : 1) si la température centrale est plus élevée que la consigne, le clinicien

Tableau 2.1 Méthodes d'inductions d'hypothermie thérapeutiques et vitesses de refroidissement chez l'adulte ou le nouveau-né*

Méthodes	Vitesse (°C/h)	Manufacturier
Sacs de glace [8]	-0,9	-
Casque refroidissant [12, 21]	-1*	Cool care system, Olympic Medical, Seattle, Washington
Couvertures à circulation d'air [26]	-1,25	DeltaTherm, KCI Medicals, Houten, Netherlands TheraKool, Kinetic Concepts, Wareham, Angleterre
Couverture à circulation d'eau [42]	-1,5	Blanketrol II, CSZ Medical, Cincinnati, USA
Matelas à circulation d'eau [6, 22]	-2*	RippleCool, Sussex, Angleterre
Ventilateur [28]	-3	-
Dispositif intranasal [61]	-3,5	RhinoChill, BeneChill, San Diego, USA
Cathéter intravasculaire [13]	-8	Celcius Control, Innercool therapies, San Diego, USA CoolLine ou Coolgard, Alsius, Irvine, USA SetPoint ou Reprieve, Radiant medical, Redwood City, USA
Immersion dans l'eau [40]	-9.7	-
Circulation extracorporelle [35]	-25	Avecor ECMOthem, Avecor Cardiovascular, Plymouth, USA HE-3 et HE-4, Gish Biomedical, Santa Ana, USA D1079, Electromedics, Englewood, USA

*Valeurs chez le nouveau-né et l'adulte

applique un maximum de refroidissement, 2) si la consigne est atteinte, la température de l'eau est augmentée jusqu'à stabilisation de la température centrale et 3) si la température centrale descend sous la consigne, la température de l'eau est augmentée à la température corporelle visée de l'HTM [5, 8].

2.2 La ventilation liquidienne

2.2.1 Les perfluorocarbones (PFC)

Depuis les années 70, les PFC ont été identifiés comme les meilleurs liquides à utiliser pour respirer à cause de leur forte solubilité en oxygène et en gaz carbonique [62]. Les PFC sont des hydrocarbures dont presque tous les atomes d'hydrogène des chaînes carbonées ont été substitués par des atomes de fluor. Ils possèdent une densité 1.5 à 2 fois plus élevée que l'eau [63]. Ils sont lipophiles et s'éliminent rapidement du corps [61]. Des études histologiques montrent même un effet protecteur de certains PFC sur les structures alvéolaires, et ce, même lorsque des PFC froids (4°C) sont utilisés [64]. La figure 2.1 montre les principales caractéristiques des PFC utilisés par les différentes équipes de recherche [30]. Par contre, les différentes propriétés thermiques de ceux-ci se retrouvent difficilement dans les publications, mais elles peuvent souvent être trouvées chez les différents fournisseurs. Les figures 2.2 et 2.3 montrent respectivement les propriétés du perfluorooctane (PFO) (3M Canada) et du perfluorodécalin (PFDEC) (F2 Chemicals Ltd). Ces deux PFC, avec le Perfluorooctyl bromide (PFOB), représentent les PFC présentement utilisés par l'équipe de l'INSERM-U955-E3 et l'équipe Inolivent.

Table 1 Properties of some perfluorocarbon liquids. Data on FC-77, FC-75 and FC-3280 are from the manufacturers' data sheets and Shaffer and colleagues;⁶² data on Perfluorodecalin and Perflubron are from Shaffer and colleagues⁶² and Cox and colleagues.⁸ Data on Rimar 101 are from Shaffer and colleagues⁶² and the manufacturer (Miteni, Milan, Italy)

	FC-77	FC-75	FC-3280	Rimar 101	Perfluorodecalin	Perflubron
Chemical formula	50/50 mix of two isomers of C ₈ F ₁₆ O	40/40/20 mix of two isomers of C ₈ F ₁₆ O, and C ₈ F ₁₈	C ₈ F ₁₈	C ₈ F ₁₆ O	C ₁₀ F ₁₈	C ₈ F ₁₇ Br
Molecular weight (Daltons)	Approx. 416	Approx. 420	438	416	462	499
Boiling point (°C)	97	102	102	101	142	143
Density at 25 °C (g cc ⁻¹)	1.78	1.78	1.76	1.77	1.95	1.93
Kinematic viscosity at 25 °C (centi-stokes)	0.80	0.82	0.8	0.82	2.90	1.1
Vapour pressure at 37 °C (mm Hg)	85	63	Approx. 51	64	14	11
Surface tension at 25 °C (dyne cm ⁻¹)	15	15	15	15	15	18
Oxygen solubility at 25 °C (ml gas per 100 ml liquid)	50	52	Approx. 48	52	49	53
Carbon dioxide solubility at 37 °C (ml gas per 100 ml liquid)	198	160	Approx. 176	160	140	210

Figure 2.1 Propriétés de différents PFC utilisés en VLT (Kaisers2003)

Properties	PF-5000
Appearance	Clear, colorless
Average Molecular Weight	438
Boiling Point, 1 atm	101°C
Pour Point	-30°C
Critical Temperature	502 °C
Critical Pressure	1.66 x 10 ⁶ Pa
Vapor Pressure	3.87 x 10 ³ Pa
Heat of Vaporization, (at normal boiling point)	92 J/g
Liquid Density	1.77 g/ml
Viscosity, Kinematic	0.79 centipoise
Liquid Specific Heat	1.05 J g ⁻¹ °C ⁻¹
Liquid Thermal Conductivity	0.064 W m ⁻¹ °C ⁻¹
Coefficient of Expansion	0.0014 °C ⁻¹
Surface Tension	15 dynes/cm
Refractive Index	1.270
Water Solubility	11 ppm
Solubility in Water	<5 ppm

Figure 2.2 Propriétés du Perfluorooctane (3M Canada)

Typical Physical Properties	
Formula	C ₁₀ F ₁₈
Boiling Point, °C	142
Pour Point, °C	-5
Molecular Weight,	462
Density, kg/l	1.917
Viscosity (kinematic), mm ² /s	2.66
Viscosity, (dynamic), mPa s	5.10
Surface Tension, mN/m	
Vapour Pressure, mbar	8.8
Heat of vaporisation at boiling point, kJ/kg	78.7
Specific Heat, kJ/kg °C	1.05
Oxygen solubility, ml per 100 ml	49
Refractive index, n _D ²⁰	1.313

Temperature dependant properties are quoted at 25°C unless otherwise stated.

Figure 2.3 Propriétés du perfluorodécalin (F2 Chemicals Ltd)

2.2.2 Volumes respiratoires et paramètres ventilatoires

Pour effectuer une ventilation liquidienne, il faut connaître les différents volumes et capacités respiratoires. La figure 2.4 montre ceux-ci schématiquement lors d'une ventilation liquidienne totale [20, 36, 59]. Le graphique du haut montre la pression dans les voies respiratoires et le graphique du bas, les volumes durant les différentes phases d'un cycle respiratoire. Voici les définitions des paramètres :

- Le volume courant (V_t) est défini comme le volume échangé lors d'un cycle respiratoire.
- Le volume à la fin de l'expiration ou « end expiratory lung volume » (V_{EELV}) est le volume restant dans les poumons après l'expiration du V_t .
- Le temps de cycle (t_c) est le temps pour effectuer un cycle ventilatoire, soit le temps écoulé du début de l'inspiration jusqu'à la fin de la pause expiratoire.
- La fréquence respiratoire (Fr) est le nombre de cycles de ventilation mécanique par minute.
- Le volume minute (V_{min}) est déterminé par : $V_{min} = FR \cdot V_t$. Il représente le volume inspiré et expiré pendant 1 minute.
- La pression positive de fin d'expiration ($PEEP$) est la pression de plateau lors de la pause expiratoire à la fin de l'expiration.
- La pression de fin d'inspiration ($PEIP$) est la pression de plateau lors de la pause inspiratoire à la fin de l'inspiration.

Il faut noter qu'à cause de la grande viscosité des PFC, la VLT nécessite des pressions négatives dans les voies respiratoires pour arriver à expirer le PFC, contrairement à la ventilation gazeuse où l'expiration se fait passivement [36]. Si cette pression négative à l'expiration devient trop grande, il y a écrasement des voies respiratoires appelé collapsus, ce qui stoppe le débit [46].

Lors de la ventilation gazeuse ou liquidienne, un certain volume mort (V_m) est présent. Celui-ci est un volume ne participant pas à la ventilation. Dans le cas de la ventilation spontanée, le V_m est un espace mort anatomique, soit le volume demeurant dans les voies aériennes de niveau inférieur (1 à 16) trop éloignées des alvéoles pour effectuer des échanges gazeux [58]. Lors de la ventilation mécanique, un volume mort mécanique dû au tube endotrachéal et aux conduits du respirateur vient s'ajouter à ce volume mort anatomique. Le V_m est représenté sous forme schématique à la figure 2.5. La demi-sphère représente la

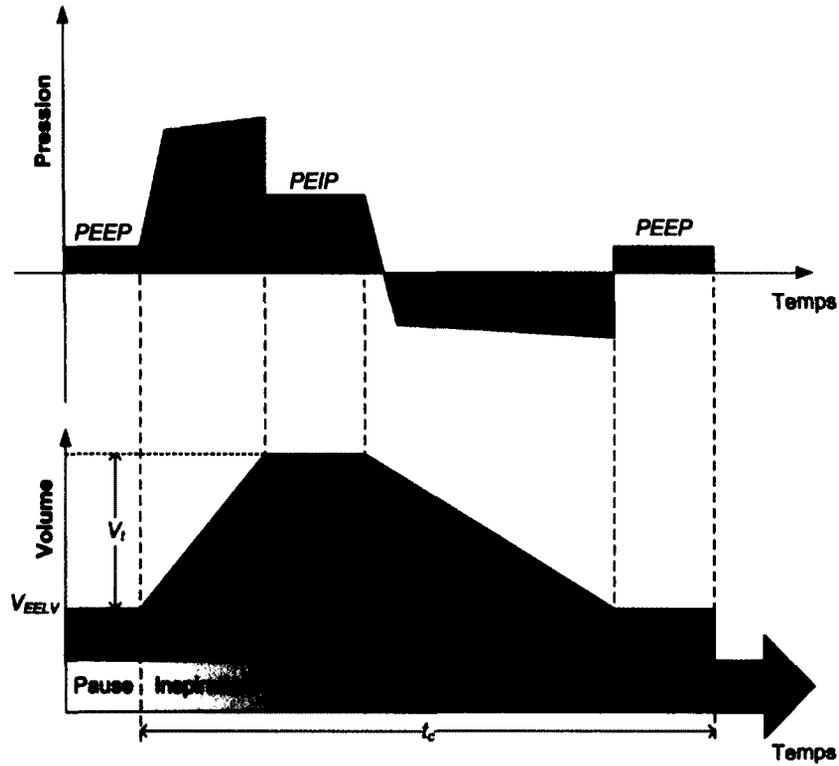


Figure 2.4 Principaux volumes et pressions lors d'un cycle de VLT

ventilation alvéolaire traversée par la circulation sanguine pour oxygéner le sang. L'arrivée de fluide est représenté par un conduit (V_m) loin de la circulation sanguine qui ne participe pas à la ventilation alvéolaire. Dans le cas de l'hypothermie induite par VLTh, on parle de volume mort thermique (V_{mt}) qui est l'équivalent du V_m [24].

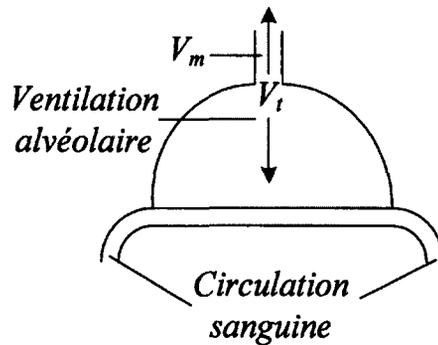


Figure 2.5 Représentation du volume mort anatomique

2.2.3 Courbe pression-volume

La courbe pression-volume (PV) met en relation le volume des poumons en fonction de la pression dans les voies respiratoires (figure 2.6). La pente de la partie linéaire entre les points *A* et *B* est appelée la compliance pulmonaire (C_{pul}) [59].

$$C_{pul} = \frac{\Delta V}{\Delta P} \quad (2.1)$$

Où ΔV et ΔP sont respectivement les différences de volume et de pression dans les poumons.

Le point *A* montre la *PEEP* idéale à fixer lors de la ventilation mécanique et le point *B* représente la pression maximale afin d'éviter une surdistension du poumon [23].

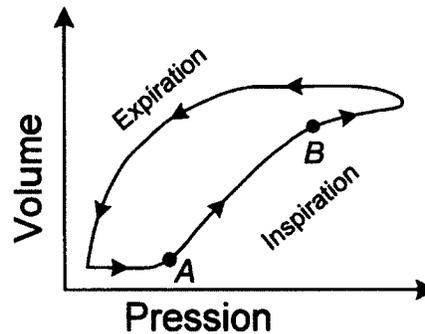


Figure 2.6 Représentation d'une courbe pression-volume

2.2.4 Analyse de gaz du sang artérielle

Voici quelques paramètres à évaluer lors de l'analyse d'un échantillon de sang artériel lors de ventilation assistée ainsi que leurs valeurs usuelles [25]. Il faut noter que l'hypothermie induit une baisse de la consommation d'oxygène et une baisse de la production de dioxyde de carbone, mais les valeurs usuelles visées restent les mêmes [41].

- La PaO_2 est la pression partielle d'oxygène dans le sang artériel (80-100 mmHg).
- La $PaCO_2$ est la pression partielle d'oxygène dans le sang artériel (35-45 mmHg).
- La SaO_2 est le pourcentage de sites de liaisons présents sur l'hémoglobine qui contiennent une molécule d' O_2 , soit la proportion de la capacité de transport d'oxygène utilisé (au-dessus de 90 %).

- Le HCO_3 est la concentration plasmatique en bicarbonate calculée à partir des mesures de $PaCO_2$ et du pH (22-28 mmol/L).
- Le pH est le logarithme négatif de la concentration en ions H^+ (7.35-7.45).

2.3 HTM induite par la ventilation liquidienne

La ventilation liquidienne peut induire un abaissement de température rapide en utilisant la grande surface d'échange des poumons, le fort débit sanguin autour de ceux-ci et le pouvoir calorifique des PFC [1, 45, 54, 64]. Elle permet une diminution très rapide des températures artérielles et oesophagiennes, et les températures tympaniques et rectales suivent plus lentement par la suite [10, 24]. L'oesophage se refroidit rapidement en raison de sa proximité des poumons [53], et le sang, étant vecteur de chaleur dans le corps, se refroidit lors de son passage autour des poumons [24].

2.3.1 Études sur l'HTM par VLT

Peu d'études ont été publiées sur le sujet d'induction d'HTM par VLT. Quelques publications sont parues sur un refroidissement par VLT pendant l'arrêt cardiaque [3, 43, 52] ou en ventilation liquidienne partielle (VLP) [24, 27, 64]. Le but du présent projet est d'effectuer un refroidissement par VLT sur des animaux sains et peu d'études ont été publiées dans ces conditions.

Les expérimentations publiées sur l'induction de l'hypothermie thérapeutique par VLT utilisent plusieurs types de PFC et à différentes températures (-15 à 30 °C) [43, 49]. Par contre, certains se questionnent sur l'utilisation d'un liquide très froid, sous 0 °C, pouvant causer des dommages aux tissus des poumons [52].

L'équipe de l'INSERM-U955-E3 a induit une HTM par VLT sur des lapins adultes avec un PFC de type FC-770 à température non mentionnée[10]. Les paramètres ventilatoires étaient : un volume de remplissage de 10 ml/kg, un volume courant de 10 ml/kg à une fréquence de 6 respirations par minute. La température oesophagienne cible était de 32 °C. Une température de 34 °C était atteinte en moins de 15 minutes à l'oesophage, 20 minutes au tympan et 25 minutes au rectum.

L'équipe de Shaffer et Wolfson a utilisé des PFC (Rimar 101) à 30 , 20 et 10 °C pour effectuer de la VLT pendant 60 minutes [48]. Les expérimentations ont été conduites sur 3 groupes de 3 chats ($2,4 \pm 0,2$ kg). La température du PFC inhalé restait constante tout au long de l'heure de ventilation. Dans cette étude, le volume courant et la fréquence

respiratoire diminuaient en fonction de la température du PFC inspiré. Le volume minute (V_{min}) passe de 95 ml/min/kg à 74 ml/min/kg et à 57 ml/min/kg pour des températures respectives de PFC de 30 °C, 20 °C et 10 °C. Les vitesses de refroidissement étaient respectivement de -0.05 °C/min, -0.09 °C/min et -0.13 °C/min.

La même année, cette équipe a publié sur l'induction d'hypothermie chez l'agneau nouveau-né de $5,2 \pm 1,1$ kg [19]. L'expérimentation animale consistait à induire une VLTh avec du Rimar 101 à 30 °C (groupe 1) et 20 °C (groupe 2). Le V_t était de 15 ml/kg et la fréquence respiratoire de 4,5 par minute ($V_{min} = 68$ ml/min/kg). La température rectale descendait respectivement de $-0,09$ °C/min et $-0,19$ °C/min pendant les premières minutes et atteignait respectivement l'HTM (34 °C) en 61 et 32 minutes. Les vitesses de refroidissement de cette publication sur l'agneau nouveau-né sont plus élevées que dans la dernière sur les chats.

2.3.2 Étude sur l'HTM par ventilation gaz-liquide

Une étude faite par Harris porte sur l'induction d'hypothermie à l'aide de la ventilation gaz-liquide (VGL) sur des chiens adultes (13-26 kg) [24]. La VGL consiste à faire des lavages pulmonaires en continu à l'aide de PFC oxygéné. Même si cette étude n'est pas en VLT, les performances de refroidissement obtenues sont intéressantes. La figure 2.7 montre les températures artérielle, veineuse, rectale et tympanique pour une expérimentation de 18 minutes. Le temps d'infusion du PFC (FC-75) à 4 °C était de 20 secondes et le temps de retrait de 17 secondes pour un volume de lavage (analogue à un V_t) de 8.8 ml/kg. Les expérimentations permettent d'atteindre 34 °C en 10 minutes au tympan et en 18 minutes au rectum.

2.4 Modèle thermique par compartiments

2.4.1 Modèle thermique à un compartiment

Pour arriver à comprendre les phénomènes thermiques en jeu et pour la conception d'un contrôleur pour un système, une modélisation mathématique s'impose. Dans la modélisation d'un système thermique, le modèle par compartiments est souvent utilisé [14].

Un compartiment qui échange avec le milieu extérieur un flux de chaleur $q(t)$ peut être représenté par l'équation : [37]

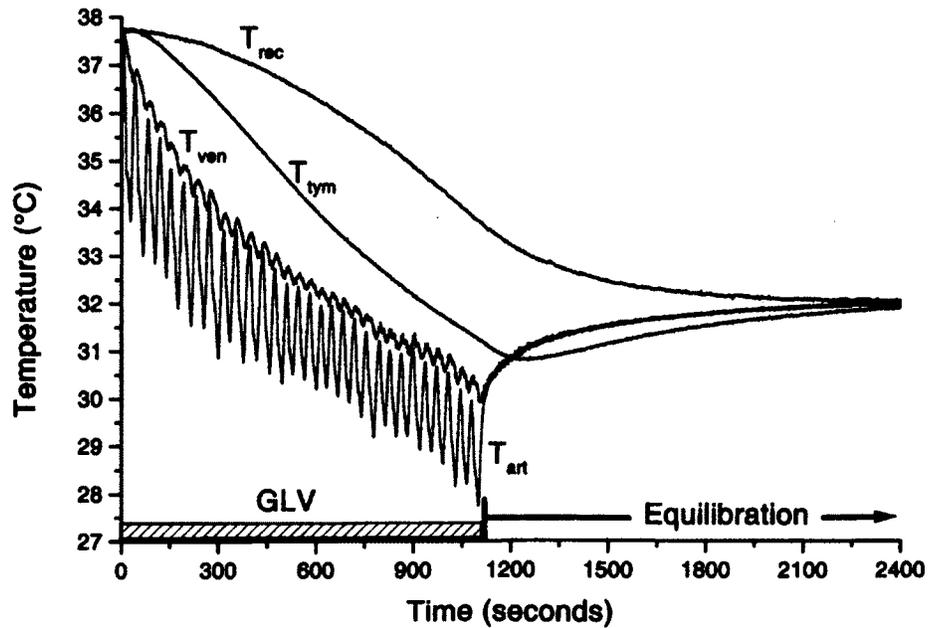


Figure 2.7 Températures artérielle, veineuse centrale, rectale et tympanique en fonction du temps lors de lavage pulmonaire à l'aide de FC-75 à 4 °C pendant 18 min et pendant le retour à l'équilibre des températures (Harris 2001)

$$C \frac{dT}{dt} = q(t) \quad (2.2)$$

Où T est la température et C est la capacité calorifique à volume constant du compartiment

$$C = \rho V c_p \quad (2.3)$$

Dans ce cas, ρ est la masse volumique, V le volume et c_p la capacité thermique massique du compartiment.

Si un transfert thermique se réalise en fonction d'une différence de température entre ce compartiment et l'extérieur, celui-ci sera limité par la résistance thermique totale R_{tot} entre ces systèmes. L'équation pour déterminer le transfert de chaleur entre les systèmes s'écrit :

$$q(t) = \frac{T_{ext}(t) - T(t)}{R_{tot}} \quad (2.4)$$

L'équation 2.2 avec 2.4 devient :

$$\frac{dT}{dt} = \frac{T_{ext}(t) - T(t)}{\tau} \quad (2.5)$$

où $\tau = R_{tot}C$ est la constante de temps thermique, soit le temps nécessaire pour atteindre 63 % de la valeur finale de température du compartiment. La solution à cette équation différentielle est :

$$T(t) = T(0)e^{-t/\tau} + T_{ext}(1 - e^{-t/\tau}) \quad (2.6)$$

où $T(0)$ est la température initiale et T_{ext} est la température du milieu externe avec lequel le compartiment échange.

Ce modèle à un compartiment peut se représenter selon le schéma électrique RC de la figure 2.8.

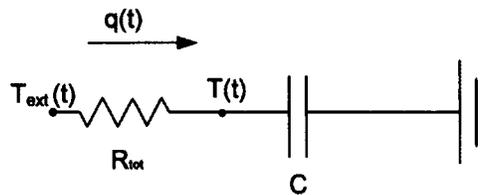


Figure 2.8 Circuit RC d'un modèle thermique à un compartiment

2.4.2 Modèle thermique à 5 compartiments du poumon contenant du PFC

L'équipe de Harris est la seule à avoir proposé un modèle du poumon comme échangeur thermique en ventilation liquidienne [24]. À partir des mesures de leurs expérimentations en VGL et d'un modèle, les auteurs ont pu identifier les constantes de temps entre les divers compartiments par identification paramétrique. La figure 2.9 montre le modèle thermique par compartiments du chien lors de VGL. Le poumon est séparé en 2 compartiments représentant le V_{mt} et le volume de la ventilation alvéolaire. Le corps est subdivisé en 3 compartiments représentant chacun un certain pourcentage de la capacité thermique massique de l'animal. Chaque compartiment possède une différente constante de temps thermique qui le lie aux compartiments qui l'entourent. La constante de temps, notée t_0 dans la représentation de Harris, sera notée τ dans le reste de ce présent mémoire.

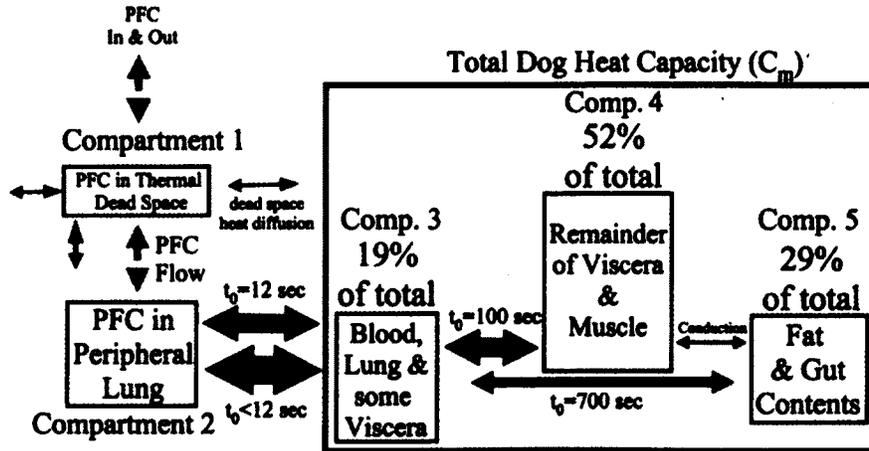


Figure 2.9 Modèle thermique par compartiments du chien lors de lavage pulmonaire à l'aide de PFC (Harris2001)

Lors de l'inspiration, le PFC inspiré se retrouve dans les compartiments 1 et 2 : 1) l'espace mort thermique et, 2) la partie alvéolaire des poumons qui échange avec le débit sanguin pulmonaire. L'espace mort thermique ne participe pas aux échanges thermiques, le PFC qui s'y trouve est situé dans le volume mort anatomique des poumons et du tube endotrachéal. La conductivité thermique lente des PFC couplée à la faible surface d'échange disponible dans les premières voies aériennes rend négligeable la chaleur échangée avec la partie alvéolaire ($t_0 \approx 430$ s).

L'échange thermique entre le compartiment 2 et 3, représente le transfert de chaleur entre le PFC et la masse de sang. Selon l'article, la constante de temps thermique entre ces compartiments est rapide ($t_0 \leq 12$ s). Le sang circulant à travers le corps agit comme fluide caloporteur pour échanger la chaleur avec les compartiments 4 et 5 en parallèle. Le compartiment 4 représente les viscères et les muscles ($t_0 = 100$ s). Le compartiment 5 modélise les graisses et les intestins ($t_0 = 700$ s). La conduction thermique entre les muscles et les graisses est jugée négligeable selon le modèle.

2.5 Respirateur liquidien

2.5.1 Description d'INOLIVENT-5.0

Les expérimentations de VLT de l'équipe Inolivent sont effectuées à l'aide d'INOLIVENT-5.0, un prototype issu de nombreuses années de recherches précliniques (figure 1.1). Le circuit fluide parcouru par le PFC est présenté à la figure 2.10. Le circuit fermé parcouru

par le PFC débute dans l'oxygénateur. Dans celui-ci, le PFC se fait chauffer, oxygéner et le CO₂ en est évacué [7]. Le PFC passe ensuite vers le réservoir tampon par trop-plein, où il demeure avant d'être inspiré. La pompe à piston inspiratoire vient ensuite prendre le PFC du réservoir pour le faire inspirer au patient en passant par la pièce en Y (figure 2.10). Suite à l'inspiration et la pause inspiratoire, le liquide est expiré par la pompe expiratoire. Il retourne par le Y, puis se retrouve dans la pompe expiratoire. Il est finalement filtré à 0.2 micron avant de retourner aux oxygénateurs. Quatre valves à étranglement synchronisées avec le cycle respiratoire sont responsables de guider le PFC selon les étapes présentées [45].

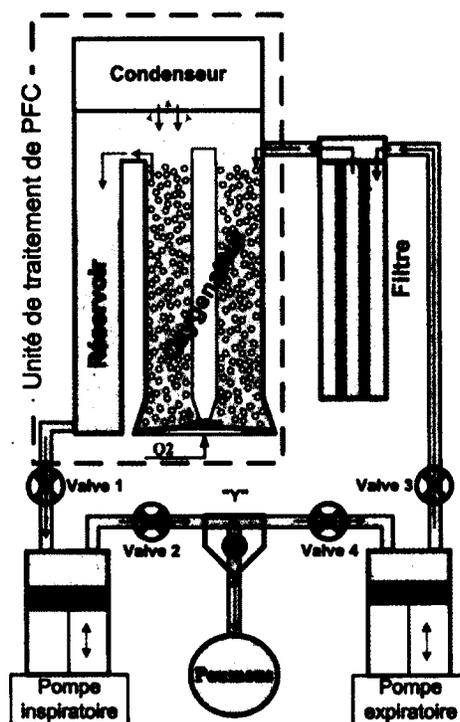


Figure 2.10 Circuit de PFC du ventilateur liquidien INOLIVENT-5.0

Le tableau 2.2 montre les volumes de liquide que contiennent les différents systèmes d'INOLIVENT-5.0. Les volumes sont fixes excepté pour le volume des pompes à piston, qui comprend un volume initial de remplissage de 106 ml et une capacité maximale de 338 ml à la fin de la course du piston.

2.5.2 Unité de traitement de PFC (UTP) d'INOLIVENT-5.0

La figure 2.11 montre l'unité de traitement de PFC (UTP) intégrée au respirateur liquidien INOLIVENT-5.0 [36]. Celle-ci regroupe le réservoir tampon, un oxygénateur bulleur à deux colonnes et le système de chauffage dans une même unité intégrée. Le PFC expiré

Tableau 2.2 Volumes de liquide des différents éléments d'INOLIVENT-5.0

Éléments	Volume ml
Oxygénateur	810
Réservoir	500
Tubes à l'inspiration	130
Pompes*	106 à 338
Tubes à l'expiration	160
Filtre	1100
Total	2806 à 3038

* Volume mort jusqu'au volume maximal

à sa sortie du filtre est poussé dans l'oxygénateur 1. Les colonnes 1 et 2 de l'oxygénateur communiquent par la base. Le même volume de liquide qui entre dans la colonne 1 de l'oxygénateur est poussé vers la colonne 2 et, par trop-plein, il y a débordement du volume de liquide vers le réservoir tampon. Les deux oxygénateurs en série permettent d'augmenter de temps de séjour d'un volume de PFC entrant dans l'UTP. Le gaz, un mélange contrôlé d'oxygène et d'air médical, arrive sous la membrane flexible de Santoprene percée pour créer des bulles de gaz. Les oxygénateurs sont composés de tubes d'acier inoxydable de 0.02 po d'épaisseur chauffés par deux éléments chauffants flexibles de 195 W collés aux parois. Le bullage sert à la diffusion des gaz dans le PFC et créer un brassage qui homogénéise la température, ce qui augmente le flux de chaleur à travers la paroi (équation 2.4) [7]. Cet UTP ne permet que de chauffer le liquide sans permettre d'effectuer de refroidissement actif. Pour limiter les pertes par évaporation du PFC, un condenseur vient coiffer l'UTP. Celui-ci est présenté à la figure 2.12. Le condenseur utilise le principe de thermoélectricité pour refroidir des ailettes, où les vapeurs de PFC se condensent pour retourner dans l'UTP. Sur le côté chaud, un ventilateur couplé à un dissipateur de chaleur est responsable d'évacuer la chaleur produite par le module thermoélectrique.

2.5.3 Échangeurs de chaleur utilisés pour la ventilation liquide

La plupart des équipes ayant effectuées de la VLTh ont fabriqué de façon artisanale leur échangeur de chaleur et donnent peu de détails sur la conception et le contrôle [24, 43, 52, 54].

Dans les deux études du Dr Kerber, le PFC est refroidi à $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ préalablement aux expérimentations et le réservoir est inséré dans un bassin rempli de glace lors de la VLTh [43, 52].

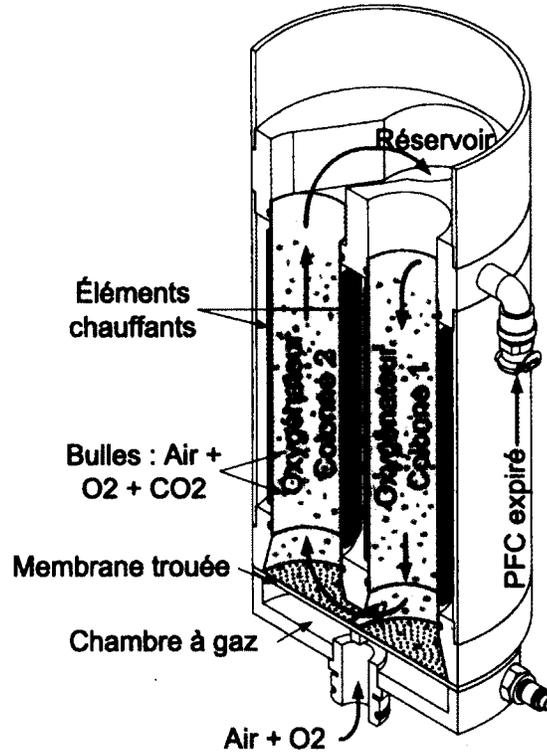


Figure 2.11 Unité de traitement de PFC (UTP) intégré

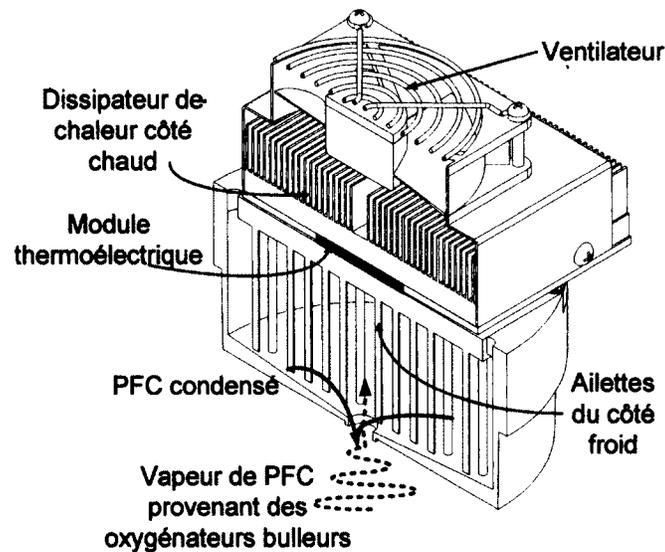


Figure 2.12 Condenseur coiffant l'UTP pour éviter les pertes par évaporations

Lors de la VGL, l'équipe d'Harris utilise deux échangeurs de chaleur en série pour obtenir une température de PFC d'environ 4 °C à l'inspiration [24]. Les deux échangeurs sont traversés par un débit d'eau à ~0 °C, mais aucun contrôle n'est effectué. Le premier

échangeur de chaleur est à tube concentrique et le deuxième est intégré à l'oxygénateur à membrane utilisé pour oxygéner le PFC (SciMed II-SM35, SciMed Life Systems, MN).

L'équipe de l'INSERM-U955-E3 utilise un échangeur de chaleur à tubes concentriques positionné sur le circuit inspiratoire. Celui-ci permet une circulation d'eau à une température d'environ 15 °C (figure 2.13) [10, 54, 55]. Des sacs de glace sont ajoutés ou retirés du réservoir d'eau pour moduler la température du PFC inspiré.

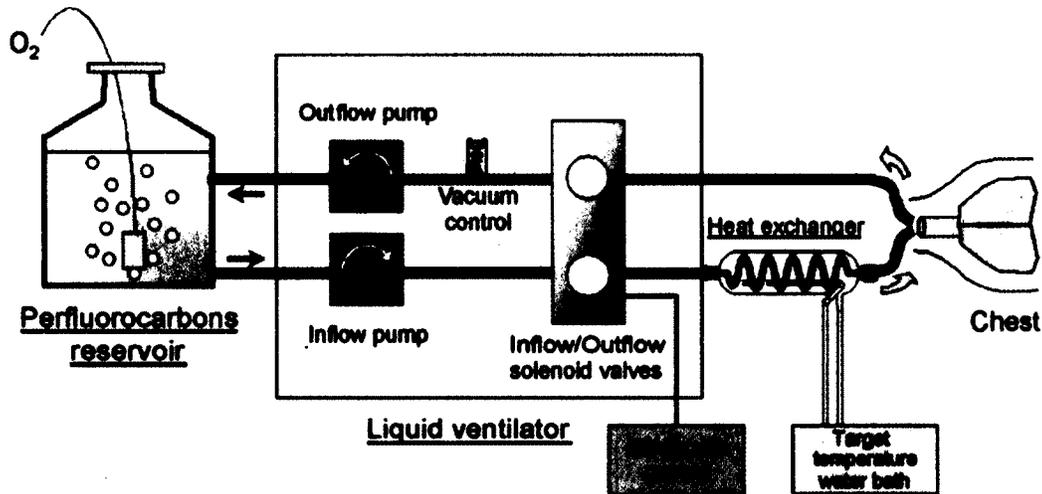


Figure 2.13 Échangeur de chaleur de l'équipe de l'INSERM-U955-E3 (Tissier 2007)

CHAPITRE 3

CONCEPTION ET MODÉLISATION

Le présent chapitre a pour but de décrire en détail la conception et la modélisation effectuée pour intégrer la fonction d'induction automatisée d'HTM par VLT à INOLIVENT-5.0. La première section est consacrée au développement du capteur virtuel de température corporelle. Les sections qui suivent décrivent la conception mécanique, la modélisation et la conception du contrôleur de l'UTPh. Par la suite, un modèle par compartiment du poumon comme échangeur thermique est développé pour l'agneau nouveau-né et pour le lapin adulte. Le chapitre se termine par la validation des modèles et de la fonctionnalité du contrôleur sur les deux modèles animaux.

3.1 Le capteur virtuel de température du PFC à l'intérieur des poumons

3.1.1 Conception

Afin de mesurer la température du patient sans avoir à instrumenter celui-ci d'une façon invasive, un capteur virtuel de température corporelle a été développé. En fait, ce capteur virtuel délivre une mesure de la température du PFC à l'intérieur des poumons à la fin de l'expiration. L'hypothèse est que cette température s'apparente à la température oesophagienne et à la température artérielle du patient. Cette hypothèse sera discutée et validée plus tard lors de la présentation des résultats *in vivo*.

Un capteur de température RTD (GO 1020, Meas Spec, États-Unis) d'un diamètre de 2 mm, d'une longueur de 10 mm et de court temps de réponse ($t_{90\%} < 0.35s$) est installé dans la pièce en Y (figure 3.1). Celui-ci, positionné dans l'écoulement de PFC, permet de mesurer la température du PFC expiré. Un trou de 13/64 po est percé dans le Y pour pouvoir y insérer le capteur de température ainsi que deux joints d'étanchéité qui le fixent en place, le rendent étanche et diminuent la flexion de celui-ci en présence de débit de PFC. Une fois fixé en place à l'aide des joints, le capteur est collé à sa base à l'aide de colle de type époxy pour appareil médical (Loctite 3311, Henkel, Allemagne).

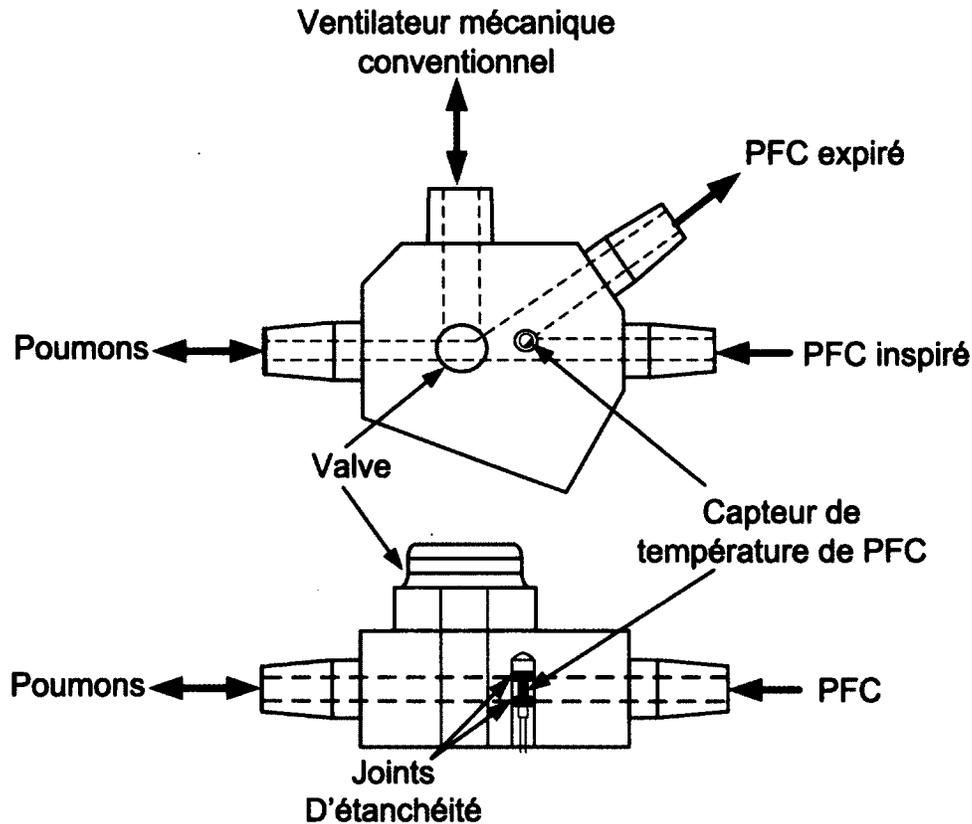


Figure 3.1 Pièce en Y instrumentée d'un capteur de température du PFC

Le schéma de la figure 3.2 présente un cycle respiratoire et explique comment est effectuée la mesure. La lecture de température est effectuée lors de la pause de fin d'expiration et cette température est estimée comme étant celle du PFC dans les poumons. La mesure de température au capteur virtuel est ainsi actualisée seulement une fois par cycle respiratoire lors de la pause de fin d'expiration. Cette méthode d'estimation de la température du PFC dans les poumons pose l'hypothèse que, lorsque le cycle respiratoire arrive à la fin de la pause de fin d'expiration, la température au capteur de température a atteint sa valeur finale. Advenant que la température du capteur n'atteigne pas l'équilibre thermique avec celle du PFC, un algorithme plus évolué que celui présenté à la figure 3.2 devra être considéré.

3.1.2 Validation *in vitro*

Une validation *in vitro* du capteur virtuel de température a été effectuée. Le montage, représenté à la figure 3.3, était constitué d'un tube endotrachéal fixé au fond d'un récipient avec un couvert de polystyrène contenant 3 litres d'eau à 38,3 °C. Un capteur de tempéra-

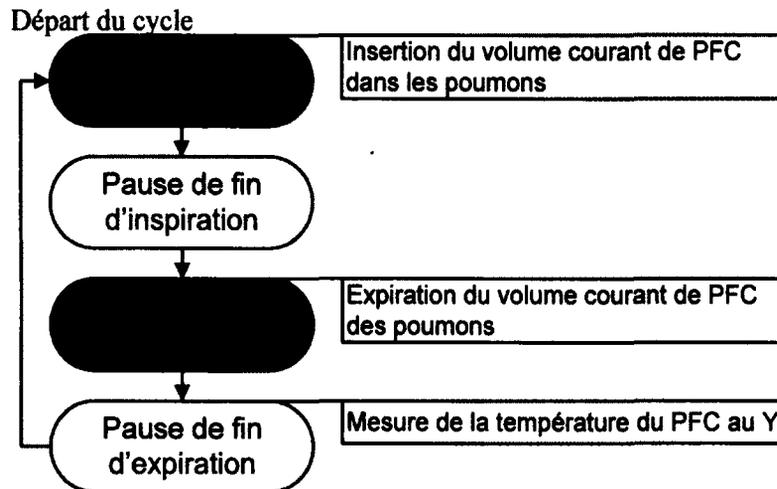


Figure 3.2 Prise de la mesure de température au capteur virtuel selon le cycle ventilatoire

ture pour la validation était positionné dans le récipient à environ 10 cm de l'embouchure du tube endotrachéal et perpendiculaire à celui-ci. Le respirateur était rempli d'eau à 26.2 °C. La VLT a été démarrée avec une fréquence de 6 resp/min et un volume courant de 65 ml.

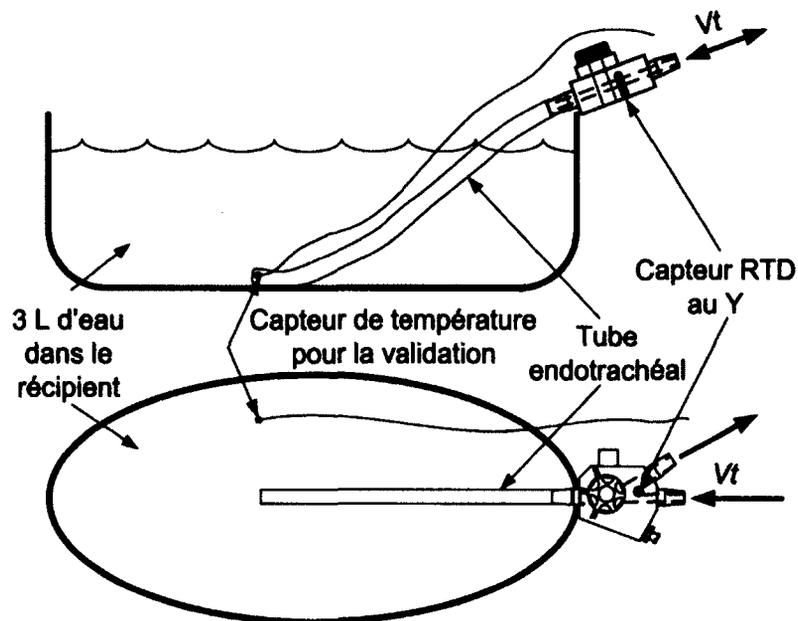


Figure 3.3 Montage pour validation *in vitro* du capteur de température virtuel

La figure 3.4 montre la température du capteur virtuel, la température de l'eau du récipient, la température mesurée au Y et la température du réservoir tampon durant la

première minute de VLT. Les variations de température au Y se comportent comme un modèle thermique de premier ordre.

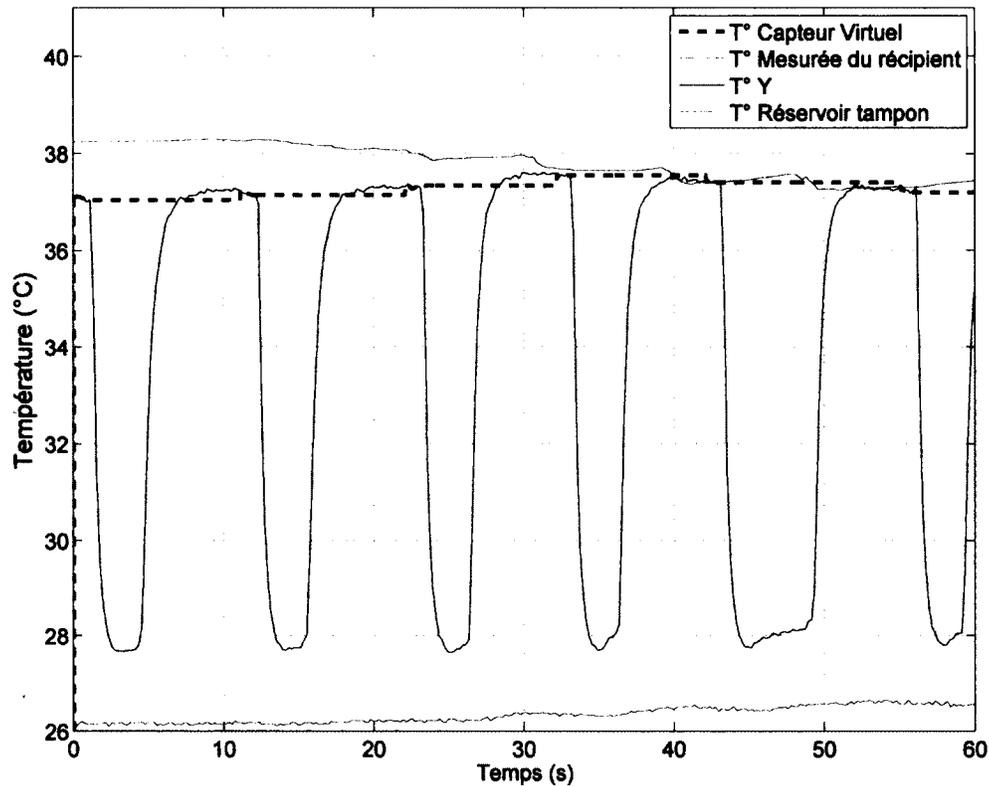


Figure 3.4 Résultats *in vitro* du capteur virtuel de température lors de la première minute de VLT d'un récipient d'eau

La figure débute par l'inspiration. La température au Y est refroidie par le débit de PFC provenant du réservoir tampon. Par contre, la courbe de température au Y n'atteint pas la température du réservoir tampon à la fin de l'inspiration donc elle se trouve toujours dans la partie transitoire. L'expiration débute lorsque la température mesurée au Y augmente. La mesure du capteur de température au Y grimpe, mais cette fois, elle atteint clairement un plateau. Lors des premiers cycles, cette valeur finale ne correspond pas à la température mesurée de l'eau dans le récipient. Il faut environ 3 cycles ou 35 s avant que la mesure du capteur virtuel corresponde à la température mesurée de l'eau. Ce phénomène est probablement dû à un autre phénomène d'équilibrage thermique dans le récipient ou au Y, causé par un régime transitoire lent en début de VLT. Le phénomène n'a pas été étudié, car l'importance de cette zone transitoire au début de la VLT peut être négligée face aux

dynamiques thermiques lentes des autres systèmes comme le respirateur liquidien et le bain de circulation.

La figure 3.5 montre la température du récipient et la température du capteur virtuel sur 20 minutes. Une méthode statistique graphique utilisée pour comparer si deux instruments de mesure concordent est la méthode de Bland-Altman [9]. Pour chaque point de mesure, il s'agit de calculer la moyenne et la différence entre le capteur virtuel de température et la température du récipient. Une fois les moyennes et les différences de la série de données calculées, il est possible de calculer la moyenne et l'écart-type des différences. Finalement, la méthode de Bland-Altman consiste à faire un graphique des différences de températures (axe des ordonnées) en fonction des moyennes (axe des abscisses). La moyenne des différences ainsi que les limites d'agrément (l'intervalle de confiance à 95 %), soit 2 écarts-types de chaque côté de la moyenne des différences, sont ajoutées au graphique. La figure 3.6 présente le graphique de Bland-Altman du capteur virtuel comparé à la température du récipient excluant les 35 premières secondes.

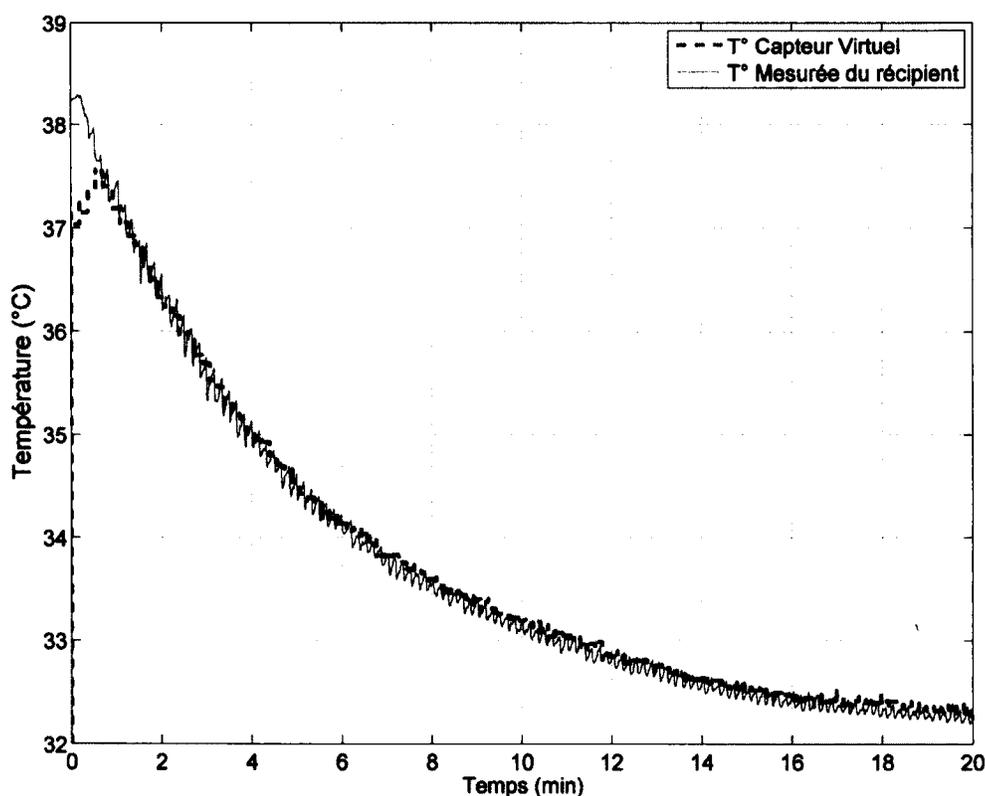


Figure 3.5 Résultats *in vitro* du capteur virtuel de température lors de la ventilation d'un récipient d'eau à 38,3 °C avec de l'eau à 26,2 °C

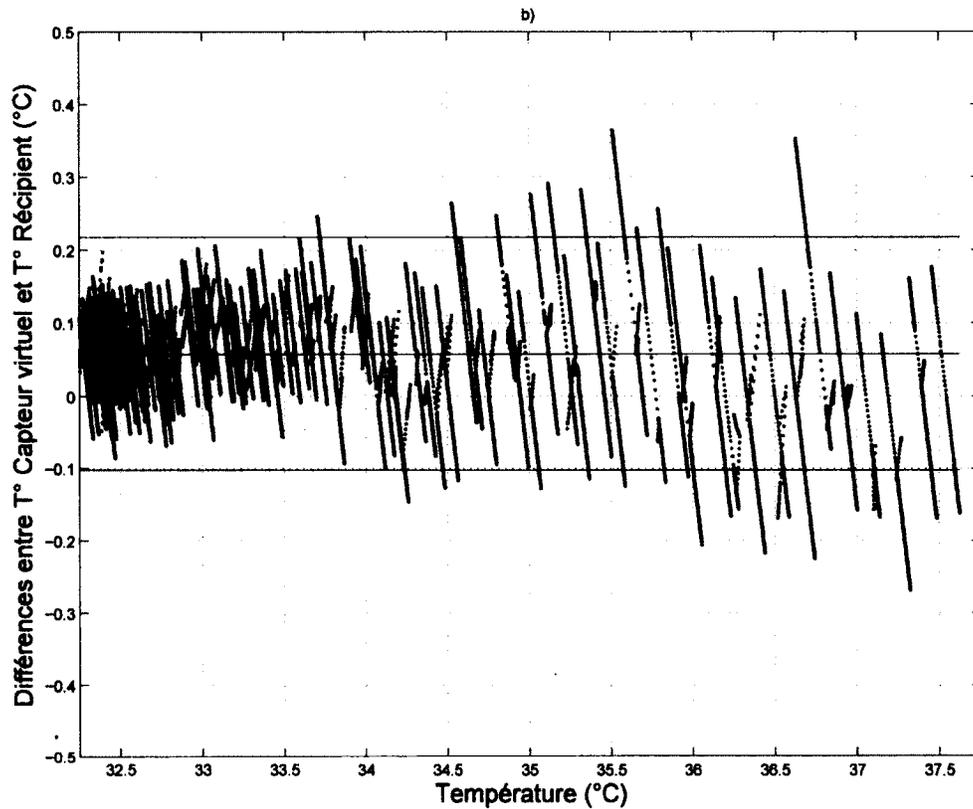


Figure 3.6 Graphiques de Bland-Altman excluant les 35 premières secondes pour évaluer la concordance entre la température du capteur virtuel et la température réelle d'un récipient. Les points bleues représentent la différence de température en fonction de la température à chaque instant, les courbes bleues représentent les limites d'agrément (intervalle de confiance à 95 %) et celles en noir, la moyenne des différences

Sur les 20 minutes entières, la moyenne et l'écart type des différences de température entre les mesures est de 0.03 ± 0.32 °C . En retirant les premières 35 secondes du début, la moyenne et l'écart type des différences deviennent 0.06 ± 0.08 °C (figure 3.6). L'écart type est ainsi diminué de plus de 3 fois en retirant le régime transitoire. Dans le cas où le regime transitoire est retiré, les limites d'agrément ($-0.1 : 0.22$) deviennent négligeables par rapport à l'incertitude liée aux instruments de mesure qui est de ± 0.23 °C. En effet, le conditionneur de signaux possède une incertitude de ± 0.06 °C et le capteur de température RTD une incertitude de ± 0.17 °C. Le capteur virtuel de température semble donc adapté pour estimer la température d'un récipient de liquide recevant un renouvellement de liquide à une fréquence de 6.4 cycles/min et ayant une température variant entre 32 et 39 °C.

3.2 Unité de traitement de PFC pour l'hypothermie (UTPh)

3.2.1 Conception

Le projet requiert la modification du système de chauffage unidirectionnel d'INOLIVENT-5.0 en un système bidirectionnel permettant de chauffer, mais aussi de refroidir le PFC. Les éléments chauffants de l'UTPh sont substitués par une double paroi en polycarbonate. Cette double paroi permet ainsi la circulation d'eau à température contrôlée autour des colonnes de l'oxygénateur (figure 3.7). L'eau circulant autour des colonnes est utilisée comme vecteur de chaleur permettant de moduler la température du PFC.

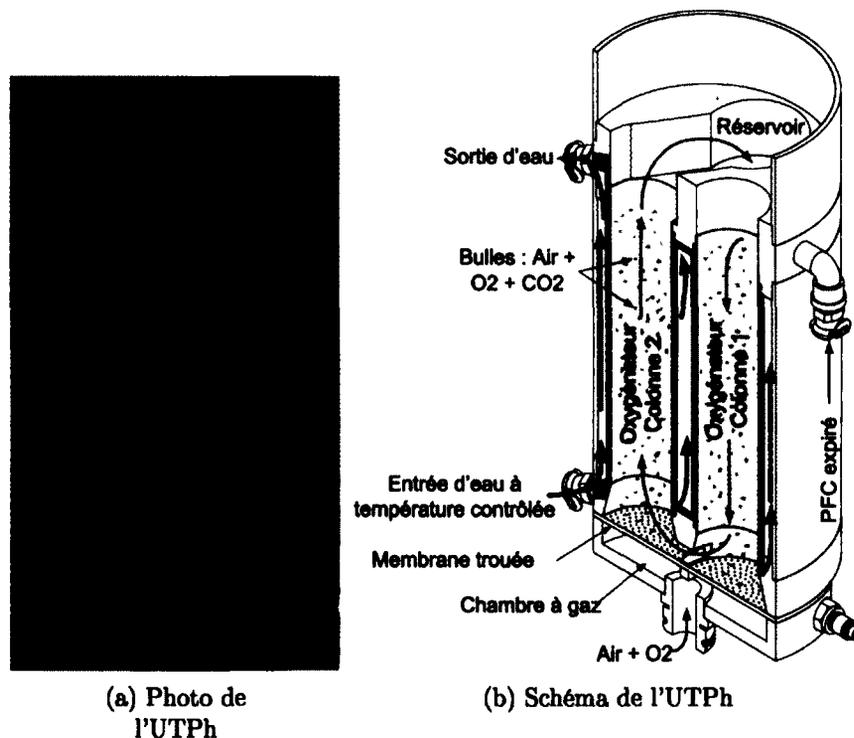


Figure 3.7 Unité de traitement de PFC hypothermisante (UTPh) pour le ventilateur liquidien INOLIVENT-5.0

Le dispositif utilisé pour moduler la température de l'eau est un bain à circulation d'eau (Modèle 9100, PolyScience, Il) (figure 3.8). Celui-ci possède un volume de 6 L, une puissance de refroidissement de 200 W à 20 °C, une puissance de chauffage de 2200 W, un débit variable de la pompe de circulation de 0 à 30 L/min et un contrôleur de température intégré. La température visée de l'eau ainsi que la vitesse de la pompe de circulation sont commandées par INOLIVENT-5.0 à l'aide d'une communication série.



Figure 3.8 Bain de circulation (Polyscience, modèle 9100)

3.3 Modélisations thermiques des systèmes

3.3.1 Identification *in vitro* de l'échangeur de chaleur bidirectionnel

La dynamique d'échange thermique entre l'eau circulant dans les parois et le PFC dans l'oxygénéateur a été caractérisée *in vitro*. La méthode expérimentale utilisée a été de remplir l'oxygénéateur de PFC en coupant la circulation de PFC du ventilateur liquidien, mais en maintenant le bullage à 4 L/min. La température de l'eau autour des colonnes remplies de PFC est ensuite variée et un enregistrement à 5 Hz de la température de l'oxygénéateur et de la température de l'eau circulant autour des colonnes est effectué à l'aide de capteurs RTD. La constante de temps de l'échange thermique PFC-eau a ainsi pu être identifiée à l'aide du System Identification Toolbox de Matlab. En utilisant le *process model* avec un modèle de premier ordre sans zéro, mais avec délai, il a été possible de déterminer que la constante de temps de l'oxygénéateur sans débit de PFC (τ_0) est de 106 s (fit 95.2 %) avec du PFC de type Perflubron (PFOB), et 114 s (fit 96.3 %) si on remplace le PFC par de l'eau. La figure 3.9 montre une courbe typique d'identification de τ_0 en démarrant une circulation d'eau dans la double paroi à une température de 40 °C lorsque la température de l'eau contenue dans les oxygénateurs est de 22 °C. Les moyennes et les tendances ont été retirées du signal pour l'identification.

3.3.2 Modélisation du bain de circulation

Le système thermique du bain étant inconnu, il a été identifié en utilisant le System Identification Toolbox de Matlab avec des consignes de température aléatoires de petites amplitudes pour éviter d'atteindre les saturations. L'entrée était la consigne de tempéra-

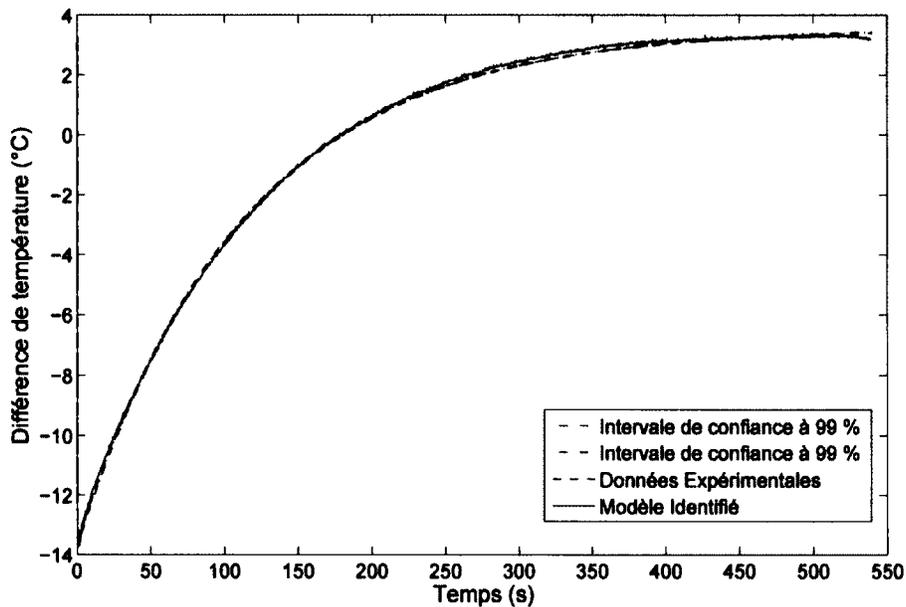


Figure 3.9 Courbe typique d'identification de τ_O en démarrant une circulation d'eau dans la double paroi à une température de 40 °C lorsque la température de l'eau dans les oxygénateurs est de 22 °C. Les moyennes et les tendances ont été retirées du signal

ture et la sortie la température d'eau dans le bain, toutes deux enregistrées à 5 Hz. La meilleure correspondance obtenue (89 %) était en utilisant un système de premier ordre sans zéro, mais avec un retard pur D . La fonction de transfert dans le domaine de Laplace suivante fut déterminée :

$$T_E(s) = \frac{1}{\tau_B s + 1} e^{-Ds} T_{CE}(s) \quad (3.1)$$

Qui équivaut dans le domaine temporel à :

$$\frac{dT_E(t)}{dt} = \frac{-T_E(t)}{\tau_B} + \frac{e^{-Ds}}{\tau_B} T_{CE}(t) \quad (3.2)$$

Où T_E est la température de l'eau, T_{CE} la consigne de température d'eau envoyée au bain de circulation, τ_B la constante de temps du bain de circulation valant 240 s et D représente le retard pur de 100 s. Par contre, le bain possède plusieurs saturations et non-linéarités implantées à son électronique qui ne sont pas mentionnées dans la documentation. Ces non-linéarités causent plusieurs problèmes lorsqu'on tente de modéliser ou de contrôler le système. La figure 3.10 présente le schéma de programmation Simulink

pour la modélisation du bain de circulation. Des saturations, différentes lors du chauffage et du refroidissement, ont été ajoutées. Celles-ci sont fixées à 0.032 °C/s et -0.028 °C/s et ont été déterminées expérimentalement.

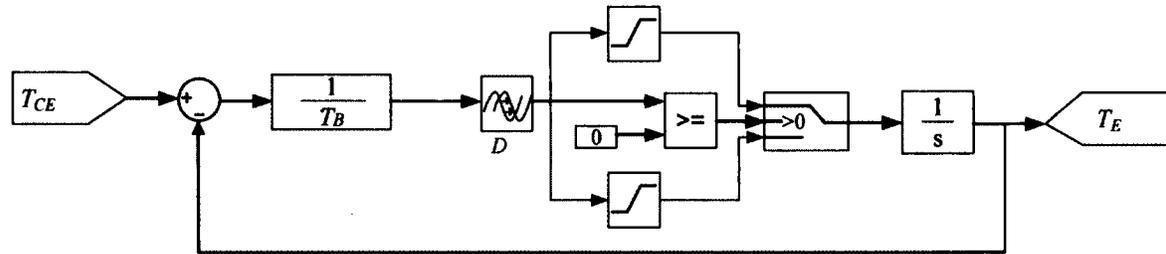


Figure 3.10 Schéma bloc du modèle du bain de circulation

3.3.3 Modèles par compartiments des systèmes d'INOLIVENT-5.0

Le système thermique du ventilateur et de l'UTPh fut ensuite modélisé mathématiquement. Dans ce système, en négligeant les pertes thermiques, les seuls échanges thermiques s'effectuent dans la double paroi de l'oxygénateur et dans le bain de circulation d'eau. Le réservoir et le filtre peuvent être vus comme d'autres compartiments avec différentes constantes de temps qui agissent seulement comme des capacités thermiques. Pour simplifier la modélisation, l'hypothèse de température uniforme à l'intérieur de chacun des 4 compartiments du modèle est faite. De plus, il est estimé que le débit de PFC est continu et identique dans chacun des compartiments. Le débit de PFC est donc calculé selon le volume courant (Vt) et le temps du cycle ventilatoire (t_c) ($Q_P = Vt/t_c$). Les différentes valeurs de volumes des systèmes d'INOLIVENT-5.0 se retrouvent au tableau 2.2 du chapitre précédent. Les propriétés thermiques des différents PFC ont été tirées des figures 2.1, 2.2 et 2.3 et sont résumées au tableau 3.1.

Tableau 3.1 Caractéristiques thermiques des PFC utilisés en VLT ainsi que l'eau à 25 °C (F2 Chemicals Ltd, Fluoromed, L.P.)

	Eau	Perfluorodecalin PFDEC	Perfluorooctane PFO	Perflubron PFOB
ρ_P (g/cm ³)	1	1.92	1.77	1.93
c_{pP} (J/g/°C)	4.18	1.05	1.05	~1.05*

* Valeur estimée, car non retrouvée dans la littérature

Le système peut être représenté par les équations suivantes :

Pour l'oxygénéateur :

$$C_O \frac{dT_O(t)}{dt} = \frac{T_F(t) - T_O(t)}{R_{O2F}} + \frac{T_E(t) - T_O(t)}{R_{E2O}} \quad (3.3)$$

$$\underbrace{\frac{C_O R_{O2F} R_{E2O}}{R_{O2F} + R_{E2O}}}_{\tau_{OD}} \frac{dT_O(t)}{dt} + T_O(t) = \underbrace{\frac{R_{E2O}}{R_{O2F} + R_{E2O}}}_{K_F} T_F(t) + \underbrace{\frac{R_{O2F}}{R_{O2F} + R_{E2O}}}_{K_E} T_E(t) \quad (3.4)$$

Où T_O , T_F et T_E sont respectivement les températures de l'oxygénéateur, du filtre et de l'eau du bain de circulation, C_O est la capacité calorifique de l'oxygénéateur, R_{O2F} la résistance entre l'oxygénéateur et le filtre et R_{E2O} la résistance entre l'eau et l'oxygénéateur. Les paramètres τ_{OD} , K_F et K_E représentent respectivement la constante de temps de l'oxygénéateur lorsqu'il y a circulation de PFC, la contribution de la température du filtre et la contribution de la température de l'eau.

Avec

$$C_O = \rho_P V_O C_{pP} \quad (3.5)$$

$$R_{O2F} = \frac{1}{Q_P \rho_P C_{pP}} \quad (3.6)$$

$$R_{E2O} = \frac{\tau_O}{\rho_P V_O C_{pP}} \quad (3.7)$$

Où ρ_P est la masse volumique du PFC, V_O le volume de l'oxygénéateur, c_{pP} la capacité thermique massique du PFC et τ_O la constante de temps de l'oxygénéateur sans débit.

On obtient ainsi :

$$\underbrace{\frac{V_O \tau_O}{\tau_O Q_P + V_O}}_{\tau_{OD}} \frac{dT_O(t)}{dt} + T_O(t) = \underbrace{\frac{\tau_O Q_P}{\tau_O Q_P + V_O}}_{K_F} T_F(t) + \underbrace{\frac{V_O}{\tau_O Q_P + V_O}}_{K_E} T_E(t) \quad (3.8)$$

Et en passant dans le domaine de Laplace :

$$T_O(s) = \frac{K_F}{1 + \tau_{OD}s} T_F(s) + \frac{K_E}{1 + \tau_{OD}s} T_E(s) = \frac{K_F T_F(s) + K_E T_E(s)}{1 + \tau_{OD}s} \quad (3.9)$$

Deux fonctions de premier ordre gouvernent ainsi la dynamique de l'oxygénéateur lorsqu'il y a débit de PFC. Une première fonction dépendante de la température du PFC du filtre et une autre de la température de l'eau du bain de circulation. La constante de

temps thermique de l'oxygénateur avec débit (τ_{OD}) est dépendante de la constante de temps de l'oxygénateur sans débit (τ_O), mais aussi du débit de PFC (Q_P) et du volume de l'oxygénateur (V_O). Plus le débit de PFC est grand, plus la constante de temps de l'oxygénateur est faible. Aussi, plus le débit de PFC est élevé, plus la température du filtre a de l'influence sur la température de l'oxygénateur. Plus l'oxygénateur est volumineux, plus la température de l'oxygénateur est dépendante de celle de l'eau. Cette dernière déduction est partiellement vraie, car l'augmentation de volume de l'oxygénateur a un effet sur la constante τ_O .

Pour le réservoir : Le réservoir peut être vu comme une capacité thermique reliée à l'oxygénateur par une résistance qui est fonction du débit de PFC. On peut représenter cette relation par l'équation :

$$C_R \frac{dT_R(t)}{dt} = \frac{T_O(t) - T_R(t)}{R_{R2O}} \quad (3.10)$$

$$\underbrace{C_R R_{R2O}}_{\tau_R} \frac{dT_R(t)}{dt} + T_R(t) = T_O(t) \quad (3.11)$$

Dans cette équation, T_R représente la température du réservoir, C_R la capacité calorifique de celui-ci et R_{R2O} la résistance entre le réservoir et l'oxygénateur. Le paramètre τ_R représente la constante de temps du modèle dynamique du réservoir.

Avec

$$C_R = \rho_P V_R C_{pP} \quad (3.12)$$

$$R_{R2O} = \frac{1}{Q_P \rho_P C_{pP}} \quad (3.13)$$

Où V_R est le volume du réservoir. Pour être rigoureux, il faut ajouter au volume du réservoir le volume de PFC dans les tubes à l'inspiration ainsi que le volume mort de la pompe d'inspiration, car ces volumes font techniquement partie de la capacité thermique entre l'oxygénateur et le poumon.

On obtient ainsi :

$$\underbrace{\frac{V_R}{Q_P}}_{\tau_R} \frac{dT_R(t)}{dt} + T_R(t) = T_O(t) \quad (3.14)$$

En passant dans le domaine de Laplace :

$$T_R(s) = \frac{1}{1 + \tau_R s} T_O(s) \quad (3.15)$$

L'équation montre que le réservoir agit comme une simple capacité stockant de l'énergie. Plus le volume du réservoir est grand, plus la constante de temps de celui-ci est élevée et inversement, si le débit de PFC diminue la constante de temps augmente.

Pour le filtre : Le filtre se comporte comme le réservoir et peut être présenté par :

$$C_F \frac{dT_F(t)}{dt} = \frac{T_R(t) - T_F(t)}{R_{F2R}} \quad (3.16)$$

$$\underbrace{C_F R_{F2R}}_{\tau_F} \frac{dT_F(t)}{dt} + T_F(t) = T_R(t) \quad (3.17)$$

Où C_F représente la capacité calorifique du filtre et R_{F2R} la résistance entre le réservoir et le filtre. Le paramètre τ_F montre la constante de temps du modèle dynamique du filtre.

Avec

$$C_F = \rho_P V_F C_{pP} \quad (3.18)$$

$$R_{F2R} = \frac{1}{Q_P \rho_P C_{pP}} \quad (3.19)$$

Où V_F est le volume du filtre. Comme dans le calcul du volume du réservoir, il faut ajouter le volume mort de la pompe expiratoire ainsi que le volume des tubes à l'expiration, car ceux-ci font partie de la capacité thermique entre le poumon et l'oxygénateur.

On obtient ainsi :

$$\underbrace{\frac{V_F}{Q_P}}_{\tau_F} \frac{dT_F(t)}{dt} + T_F(t) = T_R(t) \quad (3.20)$$

En passant dans le domaine de Laplace :

$$\Rightarrow T_F(s) = \frac{1}{1 + \tau_F s} T_R(s) \quad (3.21)$$

3.3.4 Modèle par compartiment d'INOLIVENT-5.0

Il est possible de généraliser l'équation 2.5 pour des systèmes à plusieurs compartiments liés entre eux. Ceux-ci peuvent être présentés sous la forme générale d'un modèle d'état :

$$\dot{x} = Ax + Bu \quad (3.22)$$

dans laquelle x est le vecteur d'état des températures, A la matrice d'évolution (matrice dynamique), B la matrice d'entrée et u le vecteur d'entrée. Cette représentation par modèle d'état permet de faire l'analyse dans le domaine temporel sous forme d'algèbre matricielle. À partir des équations décrivant le fonctionnement du système, les entrées et les conditions initiales, il est possible de déterminer l'évolution temporelle des différents états du système.

En regroupant les équations 3.8, 3.14 et 3.20 sous un modèle d'état avec les conditions initiales nulles, on obtient le modèle du ventilateur en circuit fermé :

$$A = \begin{bmatrix} \frac{-1}{\tau_B} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{K_E}{\tau_{OD}} & \frac{-1}{\tau_{OD}} & 0 & \frac{K_F}{\tau_{OD}} \\ 0 & \frac{1}{\tau_R} & \frac{-1}{\tau_R} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{\tau_F} & \frac{-1}{\tau_F} \end{bmatrix} \quad x = \begin{bmatrix} T_E \\ T_O \\ T_R \\ T_F \end{bmatrix} \quad B = \begin{bmatrix} \frac{1}{\tau_B} e^{-Ds} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad u = [T_{CE}] \quad (3.23)$$

Implantation dans Matlab Simulink

La figure 3.11 montre le schéma bloc programmé sous Simulink pour modéliser le respirateur liquidien, l'UTPh et le bain de circulation couplé. La boîte « Modèle Bain » fait référence au modèle présenté à la figure 3.10.

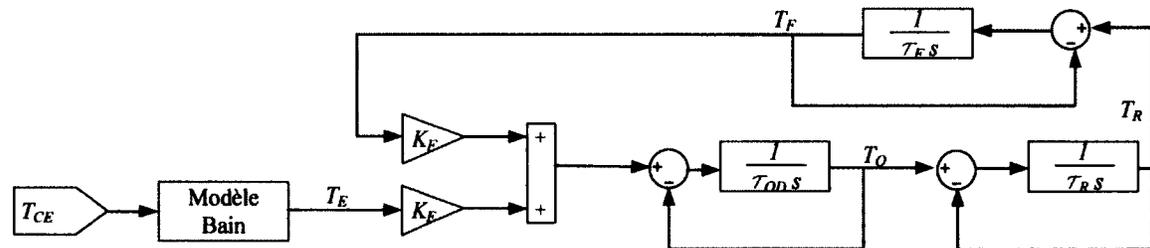


Figure 3.11 Modèle Simulink du respirateur liquidien avec l'UTPh couplé au bain de circulation

Validation *in vitro* du modèle

Après avoir été programmé dans Matlab Simulink, le modèle a été validé par un test *in vitro*. Le respirateur était rempli d'eau et placé en cycle préparatoire. La figure 3.12 montre les températures estimées par le modèle et les températures mesurées lors du test *in vitro*. Les courbes du modèle et celles obtenues expérimentalement sont proches. L'erreur

maximale observée entre la température expérimentale au réservoir tampon et celle du modèle est de 0.6 °C.

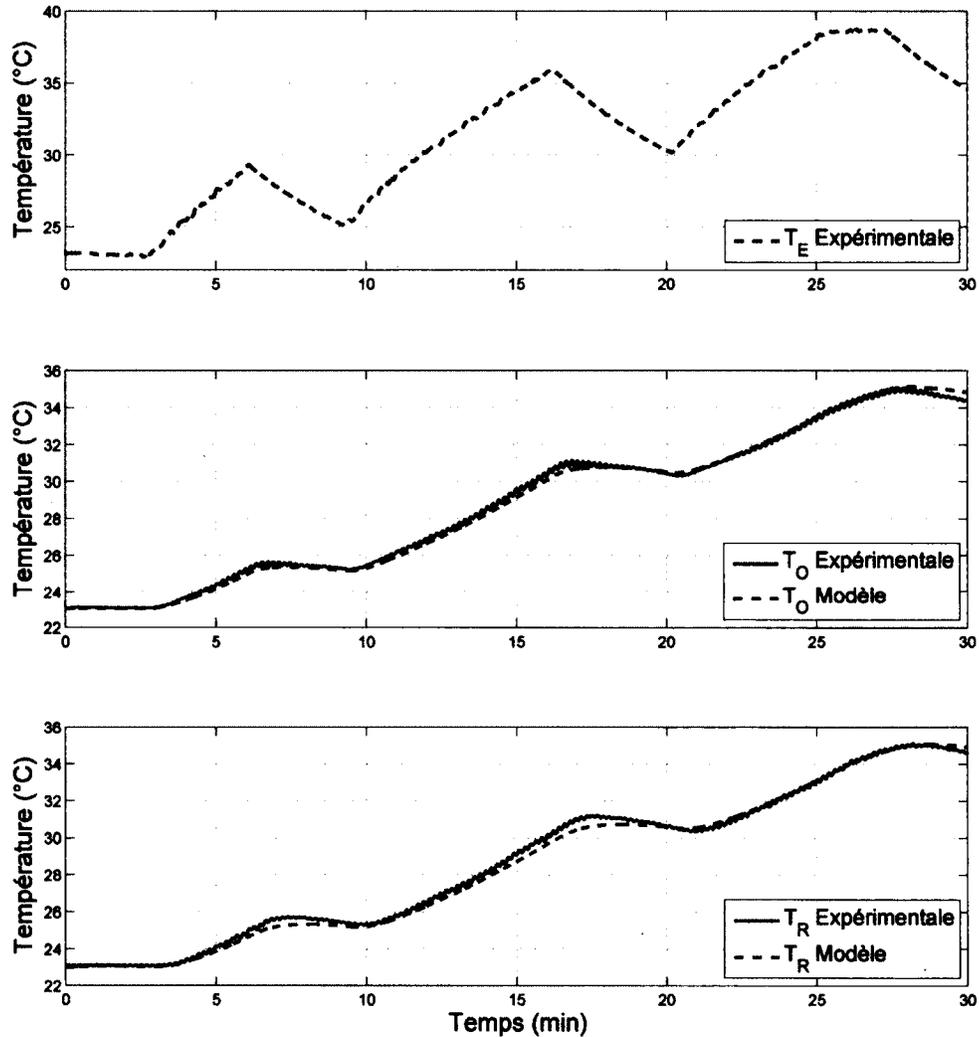


Figure 3.12 Validation *in vitro* du modèle du respirateur liquidien avec la consigne de température d'eau du bain de circulation comme entrée

3.3.5 Modélisation du poumon comme échangeur thermique

Pour modéliser le poumon comme échangeur thermique en VLT, un modèle par compartiment semblable à celui de Harris présenté dans le chapitre précédent est utilisé (figure 2.9). Celui-ci peut être représenté sous forme de circuit RC comme à la figure 3.13. L'hypothèse

de l'homogénéité de la température dans chacun des compartiments est effectuée. Comme pour le ventilateur, chacun des compartiments est développé, commenté et les équations sont présentées.

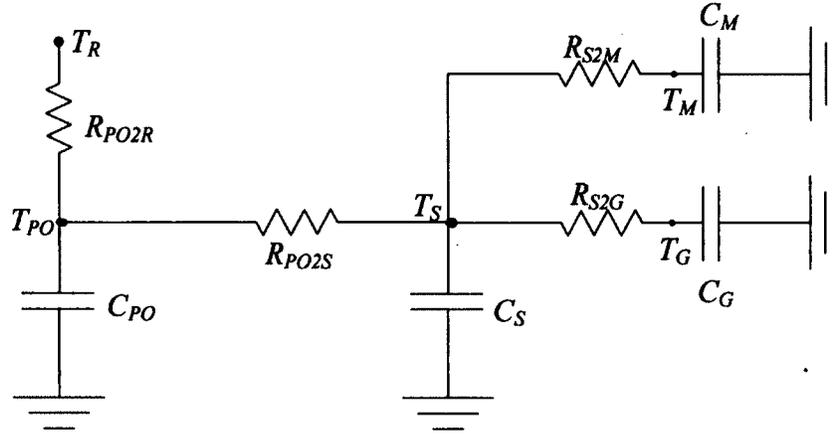


Figure 3.13 Circuit RC du modèle par compartiment du poumon comme échangeur thermique

Pour les poumons :

$$C_{PO} \frac{dT_{PO}(t)}{dt} = \frac{T_R(t) - T_{PO}(t)}{R_{PO2R}} + \frac{T_S(t) - T_{PO}(t)}{R_{PO2S}} \quad (3.24)$$

$$\underbrace{\frac{C_{PO} R_{PO2R} R_{PO2S}}{R_{PO2R} + R_{PO2S}}}_{T_{PO}} \frac{dT_{PO}(t)}{dt} + T_{PO}(t) = \underbrace{\frac{R_{PO2S}}{R_{PO2R} + R_{PO2S}}}_{K_R} T_R(t) + \underbrace{\frac{R_{PO2R}}{R_{PO2R} + R_{PO2S}}}_{K_S} T_S(t) \quad (3.25)$$

Dans cette équation, T_{PO} est la température du PFC dans les poumons, T_S la température du sang, C_{PO} la capacité thermique du poumon. La résistance thermique R_{PO2R} est celle entre le poumon et le PFC inspiré (provenant du réservoir) et R_{PO2S} est la résistance thermique entre le poumon et le sang.

Avec

$$C_{PO} = \rho_P (V_{EELV} + V_t - V_{mt}) c_{pP} \quad (3.26)$$

$$R_{PO2R} = \frac{t_c}{(V_t - V_{mt}) \rho_P c_{pP}} \quad (3.27)$$

$$R_{PO2S} = \frac{1}{Q_S \rho_S c_{pS}} \quad (3.28)$$

Où V_{EELV} est le volume résiduel de PFC dans les poumons après l'expiration, V_{mt} est le volume mort thermique lors de l'inspiration, t_c est le temps du cycle respiratoire, c_{pS} la capacité thermique massique du sang (3800 J/kg/k) [17] et Q_S le débit sanguin. Dans le modèle, le volume mort total sera défini comme représentant 10 % du volume pulmonaire ($V_{mt} = 0.1(Vt + V_{EELV})$) [59].

La résistance entre le poumon et le sang (R_{PO2S}) est calculée à l'aide du débit sanguin à l'équation 3.28. Pour l'agneau, Q_S vaut environ 1 L/min [4] et pour le lapin environ 0.3 L/min [32]. Ces valeurs pourraient éventuellement être ajustées en fonction du modèle animal, de la situation clinique ou de la température du sujet.

On obtient ainsi :

$$\underbrace{\frac{\rho_{PCpP}(V_{EELV} + Vt - V_{mt})t_c}{Q_S\rho_{SCpSt_c} + (Vt - V_{mt})\rho_{PCpP}}}_{\tau_{PO}} \frac{dT_{PO}(t)}{dt} + T_{PO}(t) = \underbrace{\frac{(Vt - V_{mt})\rho_{PCpP}}{Q_S\rho_{SCpSt_c} + (Vt - V_{mt})\rho_{PCpP}}}_{K_R} T_R(t) + \underbrace{\frac{Q_S\rho_{SCpSt_c}}{Q_S\rho_{SCpSt_c} + (Vt - V_{mt})\rho_{PCpP}}}_{K_S} T_S(t) \quad (3.29)$$

En passant dans le domaine de Laplace :

$$T_{PO}(s) = \frac{K_R T_R(s) + K_S T_S(s)}{1 + \tau_{PO} s} \quad (3.30)$$

La température du PFC dans les poumons devrait se rapporter à la température du PFC expiré mesurée par le capteur virtuel de température.

Pour l'ensemble du sang :

$$C_S \frac{dT_S(t)}{dt} = \frac{T_{PO}(t) - T_S(t)}{R_{PO2S}} + \frac{T_M(t) - T_S(t)}{R_{S2M}} + \frac{T_G(t) - T_S(t)}{R_{S2G}} \quad (3.31)$$

$$\begin{aligned}
& \frac{\tau_M \tau_G \alpha_S m_{ACpA}}{\tau_M \alpha_G m_{ACpA} + \tau_G \alpha_M m_{ACpA} + \tau_M \tau_G Q_{SPSCpS}} \frac{dT_S(t)}{dt} + T_S(t) \\
= & \frac{\tau_M \tau_G Q_{SPSCpS}}{\tau_M \alpha_G m_{ACpA} + \tau_G \alpha_M m_{ACpA} + \tau_M \tau_G Q_{SPSCpS}} T_{PO}(t) \\
& + \frac{K_{PO}}{\tau_M \alpha_G m_{ACpA} + \tau_G \alpha_M m_{ACpA} + \tau_M \tau_G Q_{SPSCpS}} T_M(t) \\
& + \frac{K_M}{\tau_M \alpha_G m_{ACpA} + \tau_G \alpha_M m_{ACpA} + \tau_M \tau_G Q_{SPSCpS}} T_G(t) \\
& \underbrace{\hspace{10em}}_{K_G}
\end{aligned} \tag{3.36}$$

En passant dans le domaine de Laplace :

$$T_S(s) = \frac{K_{PO} T_{PO}(s) + K_M T_M(s) + K_G T_G(s)}{1 + \tau_S s} \tag{3.37}$$

Le sang, étant le vecteur de chaleur dans le corps, échange avec le PFC dans le poumon ainsi qu'avec les compartiments des muscles et des gras. Plus le débit sanguin est élevé, plus la constante de temps τ_S est faible et moins la contribution de la température des muscles et des gras est importante à la température sanguine. Par contre, il est difficile d'attribuer une mesure physique de température au compartiment du sang. La température de celui-ci se trouve quelque part entre la température artérielle et la température du retour veineux, car le sang est vu comme un mélange du sang veineux et artériel («blood pool») [24].

Pour les muscles :

$$\tau_M \frac{dT_M(t)}{dt} + T_M(t) = T_S(t) \tag{3.38}$$

En passant dans le domaine de Laplace :

$$T_M(s) = \frac{1}{1 + \tau_M s} \tag{3.39}$$

Dans l'article de Harris, les températures tympaniques et artérielles ont servi à identifier la constante de temps représentant les muscles les mieux perfusés. Dans le cas de ce projet, la température T_M des muscles sera ajustée pour correspondre à la température tympanique mesurée.

Pour les gras :

$$\tau_G \frac{dT_G(t)}{dt} + T_G(t) = T_S(t) \quad (3.40)$$

En passant dans le domaine de Laplace :

$$T_G(s) = \frac{1}{1 + \tau_G s} \quad (3.41)$$

La température T_G des gras et des intestins est équivalente à la mesure de la température rectale du sujet.

Le modèle de Harris propose des constantes de temps τ_M et τ_G de 100 et 700 s qui ont été déterminées expérimentalement sur le chien. Selon les courbes de températures corporelles obtenues sur l'agneau nouveau-né, la constante de temps qui se rapporte à la température rectale a dû être ajustée à $\tau_G = 150$ s, mais τ_M , qui correspond à la température tympanique, reste à 100 s. De la même façon, selon les courbes obtenues sur le lapin, les constantes de temps τ_M et τ_G ont été fixées à respectivement 300 s et 1200 s pour respecter la dynamique des échanges thermiques. La validation expérimentale du modèle du poumon comme changeur thermique sera présentée dans la prochaine section lors de la présentation des simulations numériques du contrôleur.

Implantation dans Matlab Simulink

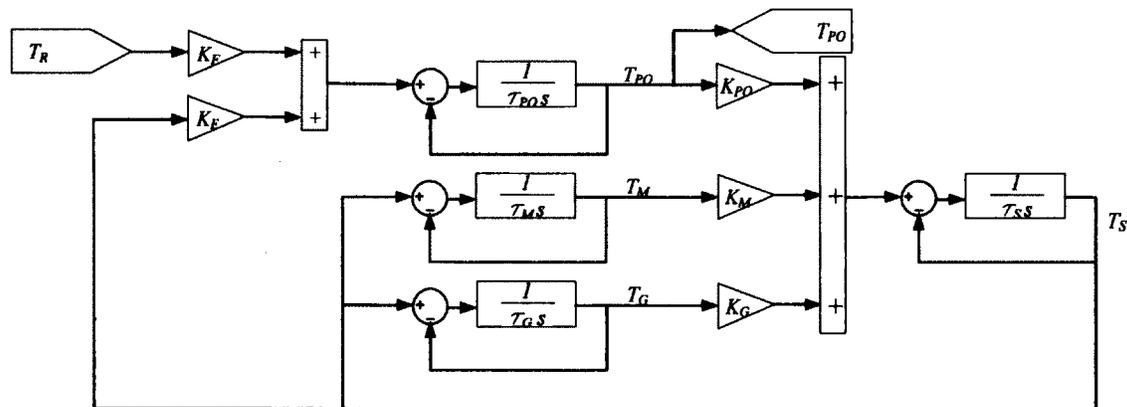


Figure 3.14 Schéma bloc du modèle du poumon comme échangeur thermique en VLT

La figure 3.14 représente le schéma bloc programmé sous Simulink pour modéliser le poumon comme échangeur thermique en VLT. Celui-ci permet de simuler les échanges ther-

miques en fonction du temps dans le poumon et dans le corps du sujet. Les paramètres ont été définis dans les équations 3.25 à 3.41.

3.3.6 Modélisation thermique des compartiments couplés

Le système thermique d'INOLIVENT-5.0 couplé à l'animal peut être représenté à l'aide d'un modèle à 8 compartiments. Il faut par contre redéfinir les équations décrivant les échanges thermiques du filtre de l'équation 3.20. Celui-ci ne reçoit plus le PFC du réservoir, mais reçoit le PFC du poumon et du volume mort thermique. L'équation 3.20 devient ainsi :

$$\Rightarrow \tau_F \frac{dT_F(t)}{dt} + T_F(t) = K_{PO1}T_R(t) + K_{PO2}T_{PO}(t) \quad (3.42)$$

Avec

$$K_{PO1} = \frac{V_{mt}}{Vt} \quad (3.43)$$

$$K_{PO2} = \frac{Vt - V_{mt}}{Vt} \quad (3.44)$$

Dans ces équations, K_{PO1} représente la contribution de la température du volume mort et K_{PO2} celle du volume provenant des poumons. Dans le modèle, on fait l'hypothèse que la température du volume mort thermique est la même que celle du PFC inspiré étant donné qu'aucun échange thermique n'a lieu dans ce compartiment.

Le système complet du respirateur liquidien couplé aux poumons peut maintenant se présenter sous la forme du modèle d'état suivant :

$$A = \begin{bmatrix}
 \frac{-1}{\tau_B} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 \frac{K_E}{\tau_{OD}} & \frac{-1}{\tau_{OD}} & 0 & \frac{K_F}{\tau_{OD}} & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & \frac{1}{\tau_R} & \frac{-1}{\tau_R} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & \frac{K_{PO1}}{\tau_F} & \frac{-1}{\tau_F} & \frac{K_{PO2}}{\tau_F} & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & \frac{K_B}{\tau_{PO}} & 0 & \frac{-1}{\tau_{PO}} & \frac{K_S}{\tau_{PO}} & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{K_{PO}}{\tau_S} & \frac{-1}{\tau_S} & \frac{K_M}{\tau_S} & \frac{K_G}{\tau_S} \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{-1}{\tau_M} & \frac{-1}{\tau_M} & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{\tau_G} & 0 & \frac{-1}{\tau_G}
 \end{bmatrix}
 \quad
 x = \begin{bmatrix}
 T_E \\
 T_O \\
 T_R \\
 T_F \\
 T_{PO} \\
 T_S \\
 T_M \\
 T_G
 \end{bmatrix}$$

$$B = \begin{bmatrix}
 \frac{1}{\tau_B} e^{-Ds} \\
 0 \\
 0 \\
 0 \\
 0 \\
 0 \\
 0 \\
 0
 \end{bmatrix}
 \quad
 u = [T_{CE}]$$

(3.45)

3.3.7 Implantation dans Matlab Simulink

Le schéma bloc du modèle complet est un couplage entre les figures 3.11 et 3.14. Dans le schéma bloc de la figure 3.11 la température au réservoir est l'entrée de la figure 3.14. La figure 3.11 est modifiée pour devenir le schéma la figure 3.15.

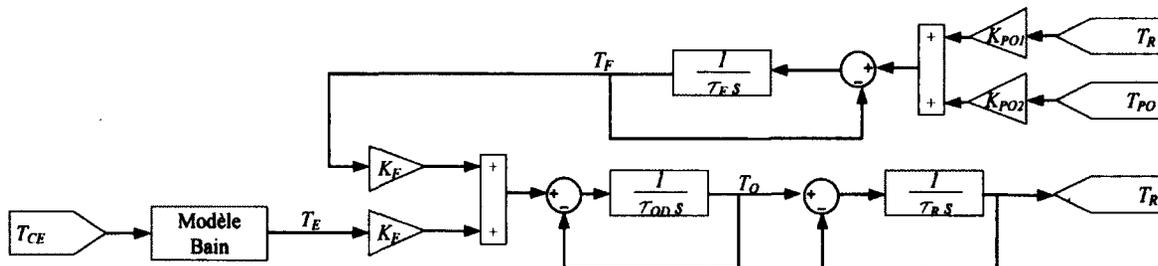


Figure 3.15 Modèle Simulink du respirateur liquidien avec l'UTPh couplé aux poumons

3.4 Conception du contrôleur de température corporelle

Une fois la modélisation du ventilateur liquidien couplé au patient complétée, il est maintenant possible de faire la conception du contrôleur qui sera responsable de gérer la température corporelle. Cette section présente la forme générale du contrôleur conçu par simulation numérique à l'aide des modèles mathématiques développés. Pour plus de détails sur l'implantation du contrôleur dans INOLIVENT-5.0, se référer à l'annexe A.

Suite à la conception des différents contrôleurs, le chapitre se termine par la validation des différents modes de contrôle de l'hypothermie implémentés sur INOLIVENT-5.0. Ceux-ci sont : l'induction rapide d'HTM en début de VLT, l'induction rapide d'HTM lors d'une VLT normotherme, le réchauffement lent et le réchauffement rapide. Les modes sont premièrement présentés et les spécifications sont ensuite définies. Pour chacun des modes, une simulation mathématique est présentée et validée expérimentalement sur un agneau nouveau-né et sur un lapin adulte.

Le contrôle de la température corporelle s'effectue en variant la température de l'eau du bain de circulation avec, comme rétroaction, la température au capteur virtuel de température de PFC ou T_{PO} dans le cas de la simulation numérique.

Les spécifications temporelles visées du contrôleur sont :

- Lors d'une induction rapide d'HTM par VLT, toutes les températures doivent atteindre 33.5 ± 0.5 °C en 20 minutes ou moins.
- En tout temps, la température du coeur doit être supérieure à 30 °C lors de l'induction rapide d'HTM pour éviter les risques d'arythmie cardiaque.
- Une fonction de réchauffement lent, à vitesse fixée par le clinicien, doit être disponible pour un retour à la normothermie.
- Une fonction de réchauffement rapide doit être possible sur demande du clinicien.

L'utilisation d'un dispositif de commande constitué de deux boucles imbriquées et d'une saturation ont été nécessaires (figure 3.16). Tout d'abord, la consigne de température corporelle est comparée à la température du capteur virtuel et l'erreur passe par un régulateur proportionnel-intégral (PI). La consigne de température corporelle, ajoutée en parallèle à la sommation du régulateur PI, est équivalent à l'initialisation de l'intégrateur à la consigne de température corporelle. De cette première partie du contrôleur, on obtient la

consigne de température d'eau du bain de circulation nécessaire pour atteindre la température voulue du patient. Cette consigne de température d'eau est alors comparée à la température mesurée de l'eau du bain et l'erreur est multipliée par un gain proportionnel (Kp_2) afin de surestimer la consigne de température envoyée au bain. De cette façon, il est possible de saturer la commande envoyée au bain pour ainsi diminuer le temps de réponse. Le bloc de saturation à la sortie du contrôleur sert à imposer une limite maximale à la consigne envoyée au bain de circulation.

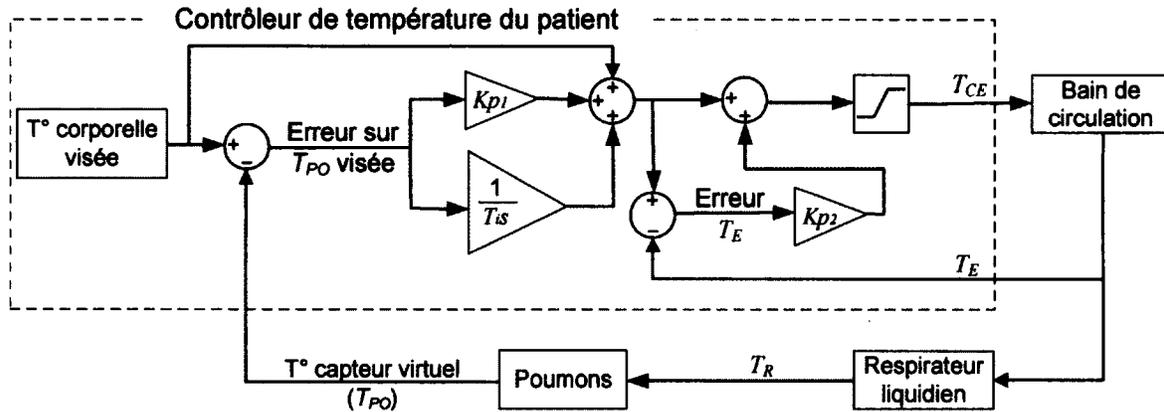


Figure 3.16 Schéma bloc du contrôleur de température corporelle en ventilation liquidienne totale

Un « Anti wind-up », non présenté sur la figure 3.16, est ajouté en série sur la boucle du gain intégrateur. Celui-ci inhibe l'accumulation de l'erreur par l'intégrateur lorsque la température de consigne du bain est hors des limites du bloc de saturation et lorsque la différence entre la température du bain et la consigne du bain est supérieure à $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou inférieure à $-3\text{ }^{\circ}\text{C}$, car dans ces conditions, il a été déterminé expérimentalement que la consigne envoyée par l'électronique du bain de circulation est saturée.

3.5 Contrôleur pour l'induction rapide d'HTM par VLT au départ de la VLT (HTM 1)

Le contrôleur doit être capable de gérer une induction automatisée rapide et sécuritaire d'une HTM au départ d'une VLT. La figure 3.17 montre les performances visées ainsi que les courbes typiques de températures corporelles lors d'une induction d'hypothermie par ventilation liquide pour le lapin et l'agneau. Elle présente les performances visées du contrôleur, les zones dans lesquelles les températures doivent se situer ainsi que les paramètres pour les évaluer. T_0 représente la température initiale en normothermie en VMC

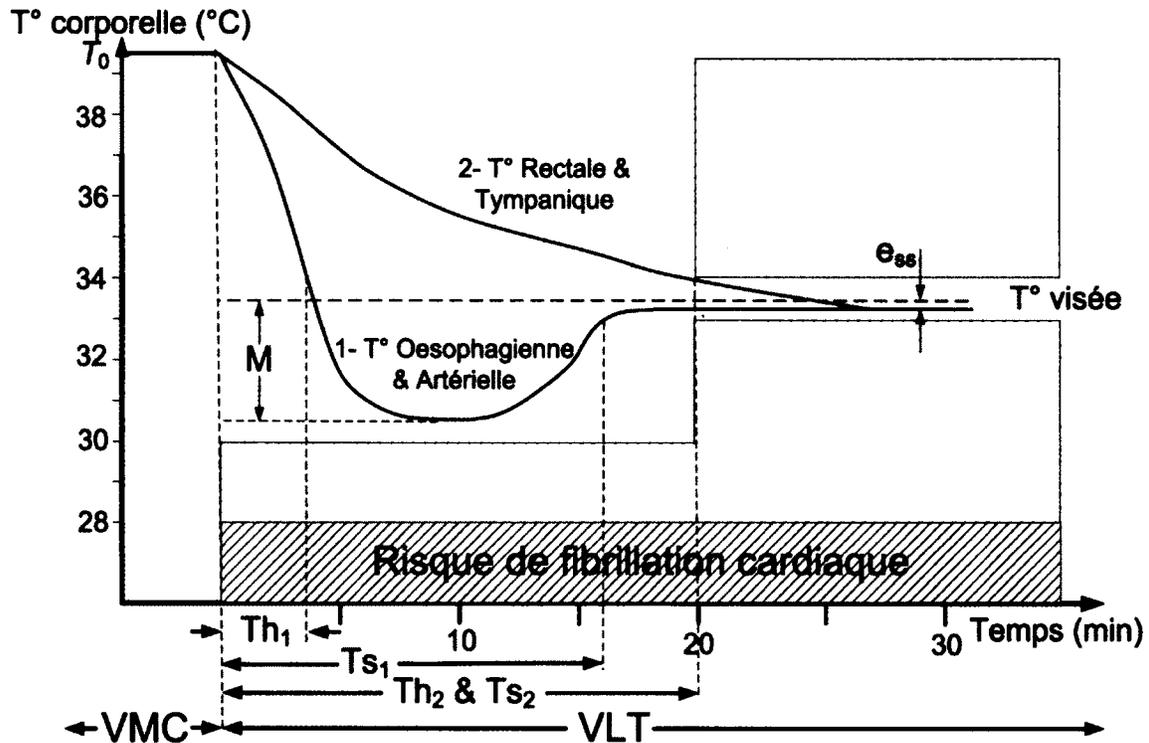


Figure 3.17 Courbes typiques de température corporelle lors d'induction d'HTM par VLT. M représente le dépassement maximal des températures par rapport à la consigne, Th le temps d'atteinte de l'HTM (34 °C), Ts le temps de stabilisation à $33.5 \pm 0.5\text{ °C}$ et e_{ss} l'erreur statique finale

(39 °C dans le cas de l'agneau et du lapin), M le dépassement maximal des températures par rapport à la consigne, Th le temps d'atteinte de l'HTM (34 °C), Ts le temps de stabilisation à $33.5 \pm 0.5\text{ °C}$ et e_{ss} l'erreur statique finale. N'ayant pas la température cardiaque, le dépassement maximal toléré sur les températures corporelles pour rester sécuritaire pour le coeur est de -3.5 °C (température minimale 30 °C). Le temps de stabilisation visé est de 20 minutes maximum.

3.5.1 Modélisation et validation sur l'agneau

La figure 3.18 montre différentes températures du modèle et du système lors de l'induction rapide d'HTM en début de VLT sur l'agneau nouveau-né. Pour plus de détails sur le protocole expérimental, se référer au chapitre suivant. Les figures 3.18 a et b sont présentées pour valider le modèle du poumon comme échangeur thermique et les figures c et d, pour présenter le contrôleur.

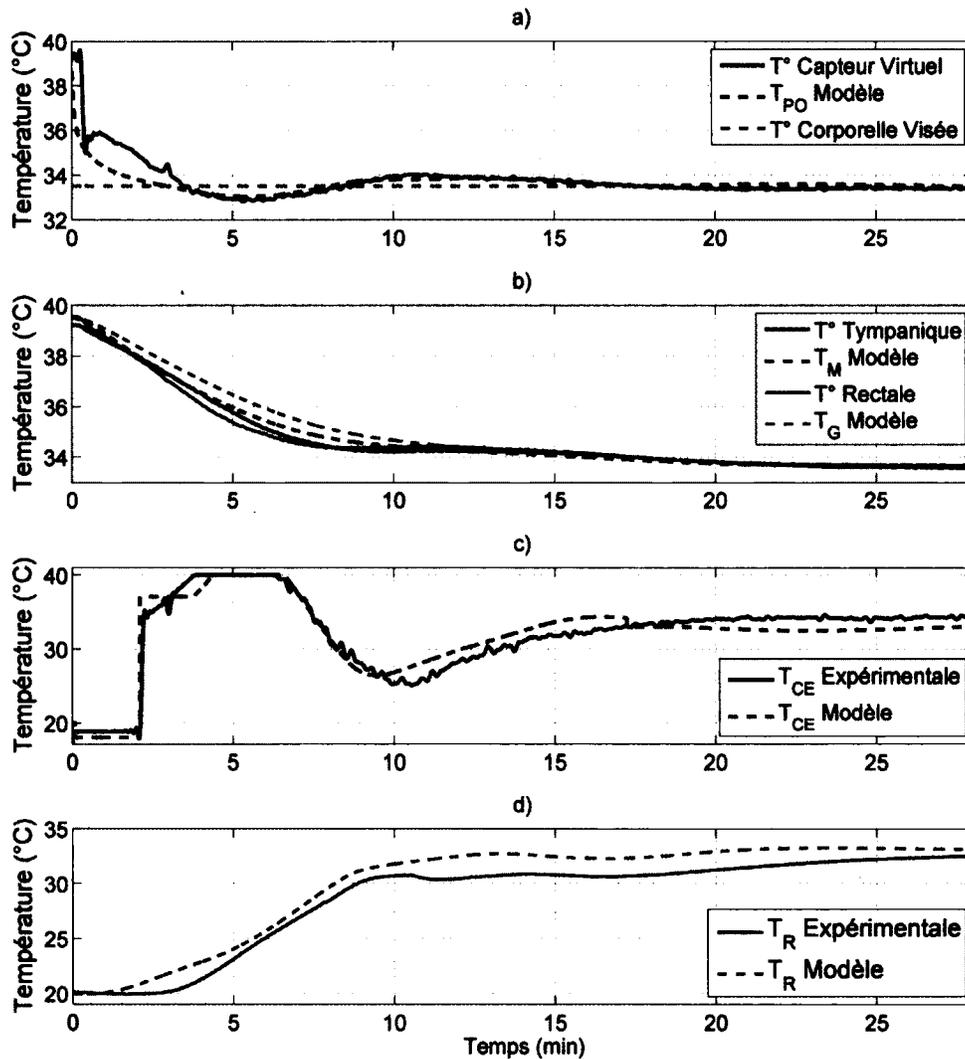


Figure 3.18 Modèle mathématique simulé et validation expérimentale de l'induction rapide d'HTM en début de VLT sur l'agneau nouveau-né (HTM 1)

Les gains du contrôleur ont été déterminés par simulation numérique et ont ensuite été ajustés légèrement lors des premières expérimentations animales pour atteindre de bonnes performances et éviter les oscillations de température. Les gains de contrôleurs déterminés sont : $Kp_1 = 6$, $Ti = 800$ s, $Kp_2 = 1$ et la saturation définie avec des bornes à 5 et 40 °C pour l'induction d'HTM par VLT chez l'agneau nouveau-né.

Sur la figure 3.18 a, la température du capteur virtuel (*in vivo*) et celle du poumon (*simulation*) sont présentées. Comme observé lors de la validation du capteur virtuel, un régime

transitoire est présent au début de la VLT. Celui-ci dure pendant les 2 premières minutes environ et peut être négligé. Par la suite, la température du capteur virtuel colle à la température du modèle. La figure 3.18 b montre les températures tympanique et rectale de l'expérimentation comparées aux températures T_M et T_G du modèle. La température tympanique possède une courbe semblable à T_M pour s'en éloigner d'un maximum de 0.4 °C à 7.5 min. De façon surprenante, la courbe de température rectale semble chuter plus rapidement que celle de la température tympanique. Ce phénomène n'a pas été observé sur les autres agneaux. Une hypothèse pour expliquer ce phénomène est que le capteur de température rectale soit positionner dans des excréments agissant comme isolant thermique à l'intérieur du rectum. Ce phénomène sera discuté au chapitre 5 des résultats expérimentaux. Après 11 minutes, la température rectale vient se superposer à T_G .

La figure 3.18 c montre la consigne de température envoyée au bain de circulation en expérimentation et selon la simulation. L'algorithme de contrôle envoie une consigne de température de 20 °C pendant les 120 premières secondes de l'induction pour éviter de contrôler pendant le régime transitoire du capteur de température virtuel. Après les 120 s d'attente, la consigne de température du bain de circulation monte rapidement, car la température au capteur virtuel diminue et se rapproche de la consigne, en plus de la différence entre T_E et T_{CE} qui croît. La consigne du bain devient ensuite saturée à 40 °C. À ce moment, le PFC inspiré est réchauffé jusqu'à environ 31 °C (3.18 d). Ensuite, la température de consigne du bain de circulation est diminuée rapidement pour tenter de stabiliser la température du capteur virtuel de température, ce qui stabilise la température du PFC inspiré.

Le bain de circulation, avec une constante de temps de 240 s et un retard de 100 s, couplé à l'oxygénateur, qui possède une constante de temps de 106 s, cause un temps de réaction élevé. Ce lent temps de réaction possède l'avantage d'être sécuritaire et de donner à l'utilisateur le temps de réagir en cas de problème. Par contre, celui-ci pose problème lorsqu'il faut obtenir des variations rapides de températures. Lors de l'induction rapide d'hypothermie, il a été testé en simulation et validé en expérimentation qu'on peut pallier ce problème en débutant la VLT à l'aide d'un PFC à 20 °C, ce qui aide à atteindre l'hypothermie rapidement. Le contrôleur se charge ensuite de stabiliser la température au capteur virtuel. L'oscillation sur la figure 3.18 a est causée par l'inertie des muscles et des gras qui se refroidissent plus lentement que la température au poumon. Un certain temps est nécessaire à l'intégrateur du contrôleur pour compenser ce dépassement positif et stabiliser la température. Pour tenter de diminuer ce phénomène de dépassement positif, une condition est ajoutée sur la pompe de circulation d'eau du bain de circulation. La

figure 3.19 présente la condition ajoutée au contrôleur. Ce mode est présent sur les deux modèles animaux lors de l'induction rapide en début de VLT ainsi que lors de l'induction rapide pendant une VLT normotherme. Pour plus de détails, se référer au Stateflow de la figure A.5 de l'annexe A.

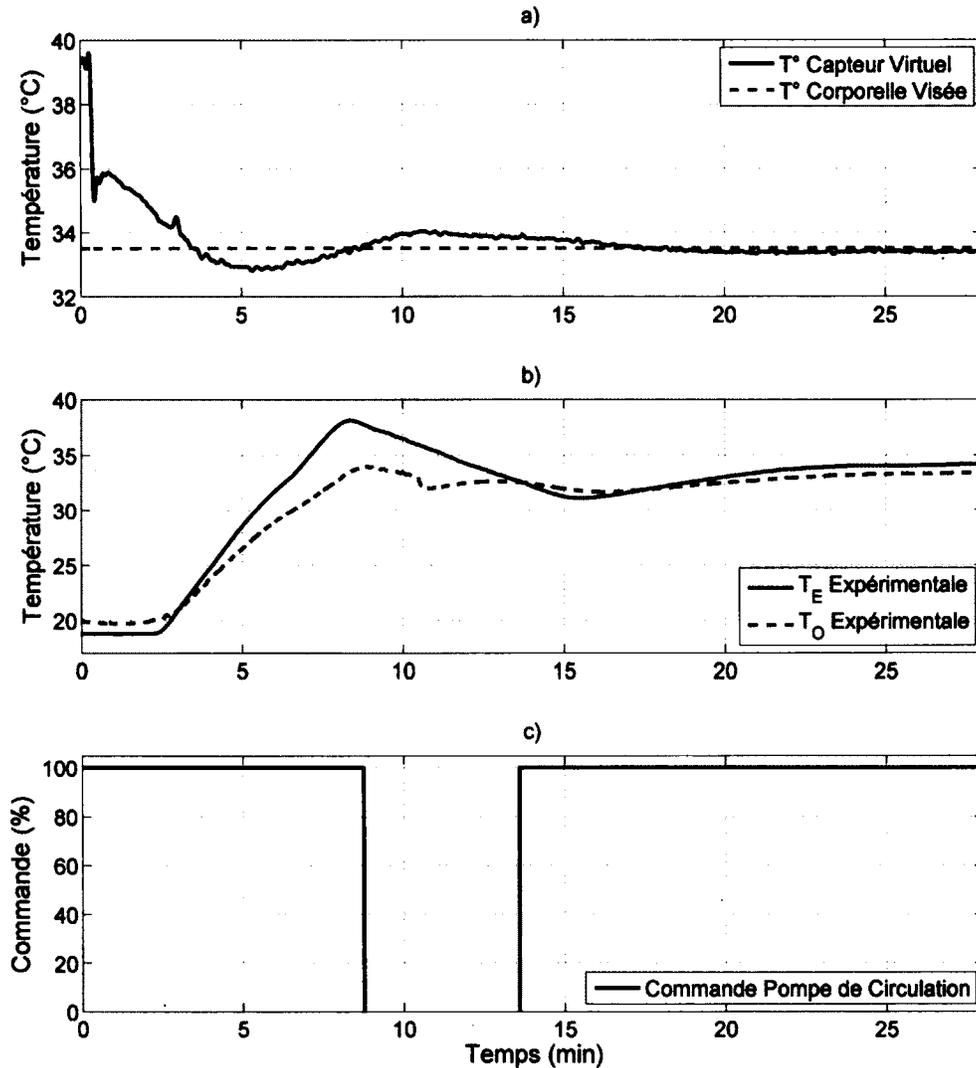


Figure 3.19 Contrôle de la pompe de circulation d'eau lors de l'induction rapide d'HTM

La figure 3.19 a montre la température du capteur virtuel de température ainsi que la température corporelle visée, la figure 3.19 b montre celles de l'eau et de l'oxygénateur, et en c, la commande envoyée à la pompe du bain de circulation. Cette dernière est soit à 0 %,

limite basse où la pompe est stoppée, ou à 100 %, limite haute lorsque la pompe est à son maximum. La pompe est arrêtée si la température au capteur virtuel augmente au-dessus de la consigne de température corporelle, et que l'eau du bain réchauffe les oxygénateurs. Sur la figure 3.19 c, lorsque la température de l'eau devient inférieure à la température de l'oxygénateur, la commande envoyée à la pompe devient à 100 %.

3.5.2 Modélisation et validation sur le lapin

Comme pour l'agneau nouveau-né, les gains Kp_1 , T_i et Kp_2 ont été déterminés en simulation pour ensuite être ajustés légèrement lors des premières expérimentations sur lapin. Pour plus de détails sur le protocole d'expérimentation animale, se référer au chapitre suivant. Les gains du contrôleur sont : $Kp_1 = 4$, $T_i = 1100$ s, $Kp_2 = 0$. Les saturations sont définies à : 5 °C comme borne minimale et 2 °C au-dessus de la consigne de température corporelle comme borne maximale.

La figure 3.20 présente les températures du modèle et de l'expérimentation sur un lapin adulte. Sur la figure 3.20 a, on constate que, outre le régime transitoire du début, la courbe de température au capteur virtuel semble fluctuer rapidement. Ce phénomène est dû à la mesure du capteur virtuel de température qui n'atteint pas l'équilibre thermique. Ce phénomène sera présenté en détail dans la section Résultats mais l'apparition de ce phénomène montre que quelques cycles possèdent des faibles Vt qui pourraient expliquer pourquoi la température tympanique de la figure 3.20 b chute plus lentement que le modèle.

La figure 3.20 c montre la consigne de température envoyée au bain de circulation en expérimentation et selon le modèle en simulation. La température du PFC inspiré est réchauffée et stabilisée à environ 32 °C (3.20 d). On constate une faible oscillation amortie à une fréquence d'environ 8 min (480 s) sur les températures au capteur virtuel, à T_{CE} et T_R . L'amplitude maximale de l'oscillation sur la température au capteur virtuel est de 0.25 °C et une seule oscillation de 0.2 °C est présente au modèle. Dans le modèle, lorsque le poids de l'agneau est augmenté à 3 kg, l'oscillation disparaît sur T_{PO} mais reste perceptible sur T_{CE} .

3.6 Contrôleur pour l'induction rapide d'HTM par VLT lors d'une VLT normotherme (HTM 2)

Le but de cette section est de faire une preuve de faisabilité d'une induction rapide d'HTM lorsque le sujet est déjà en VLT normotherme. Avec l'UTPh développée, la stratégie utilisée

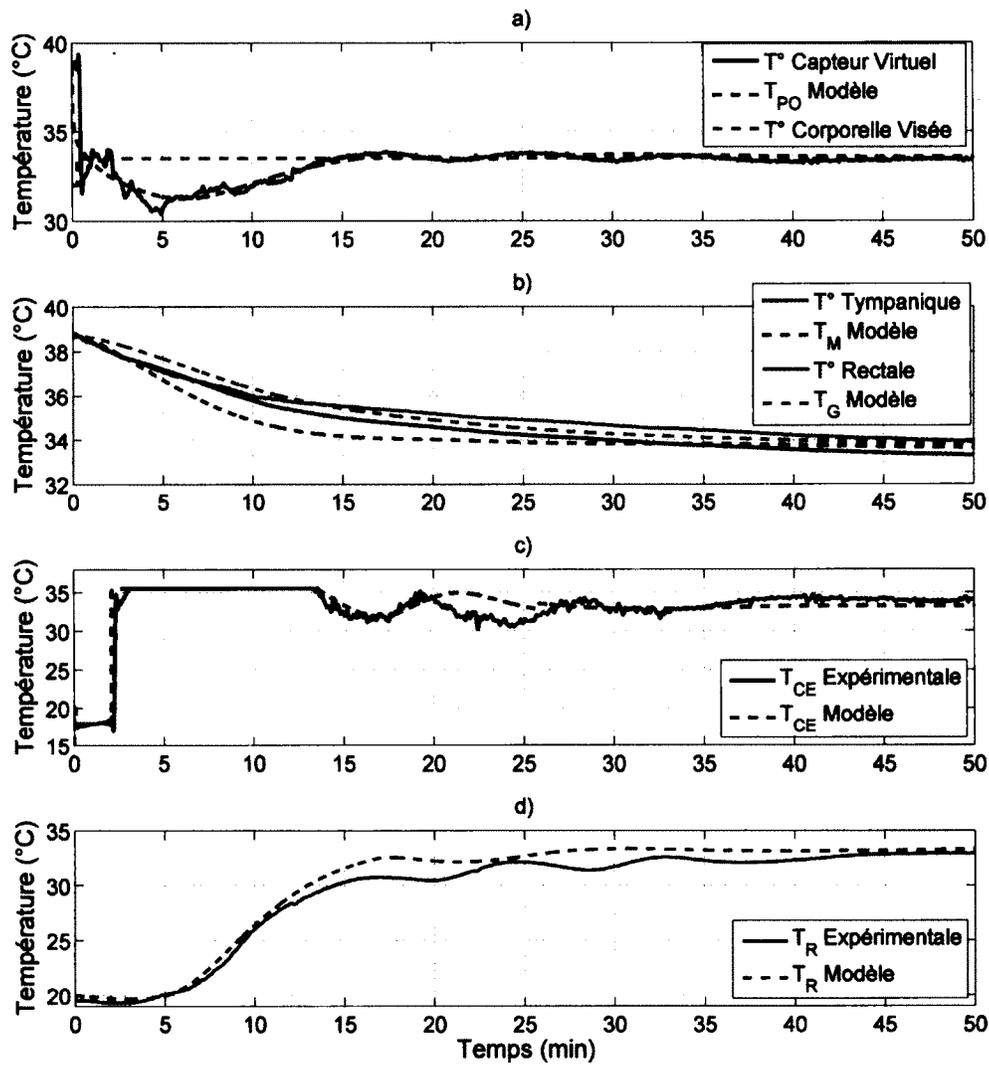


Figure 3.20 Modèle mathématique simulé et validation expérimentale sur l'induction rapide d'HTM en début de VLT sur le lapin adulte (HTM 1)

pour l'induction est de couper la pompe de circulation du bain jusqu'à atteindre une température de 10 °C de l'eau. Ainsi, lorsque la pompe est coupée, il faut s'empresse d'insérer de la glace dans le bain de circulation pour faire chuter rapidement la température de l'eau. La consigne à la pompe de circulation devient à 100 % lorsque la température de l'eau atteint 10 °C. Cette méthode ne sera pas utilisée en clinique. Si Inolivent prend la décision d'inclure cette fonction à sa technologie de respirateur liquidien, il faudra revoir l'échangeur de chaleur pour répondre à ce besoin. Le but ici est seulement de

prouver la faisabilité. Les gains des contrôleurs, pour l'agneau nouveau-né ainsi que pour le lapin adulte sont les mêmes que présentés précédemment pour la phase d'induction rapide d'HTM en début de VLT.

3.6.1 Modélisation et validation sur l'agneau

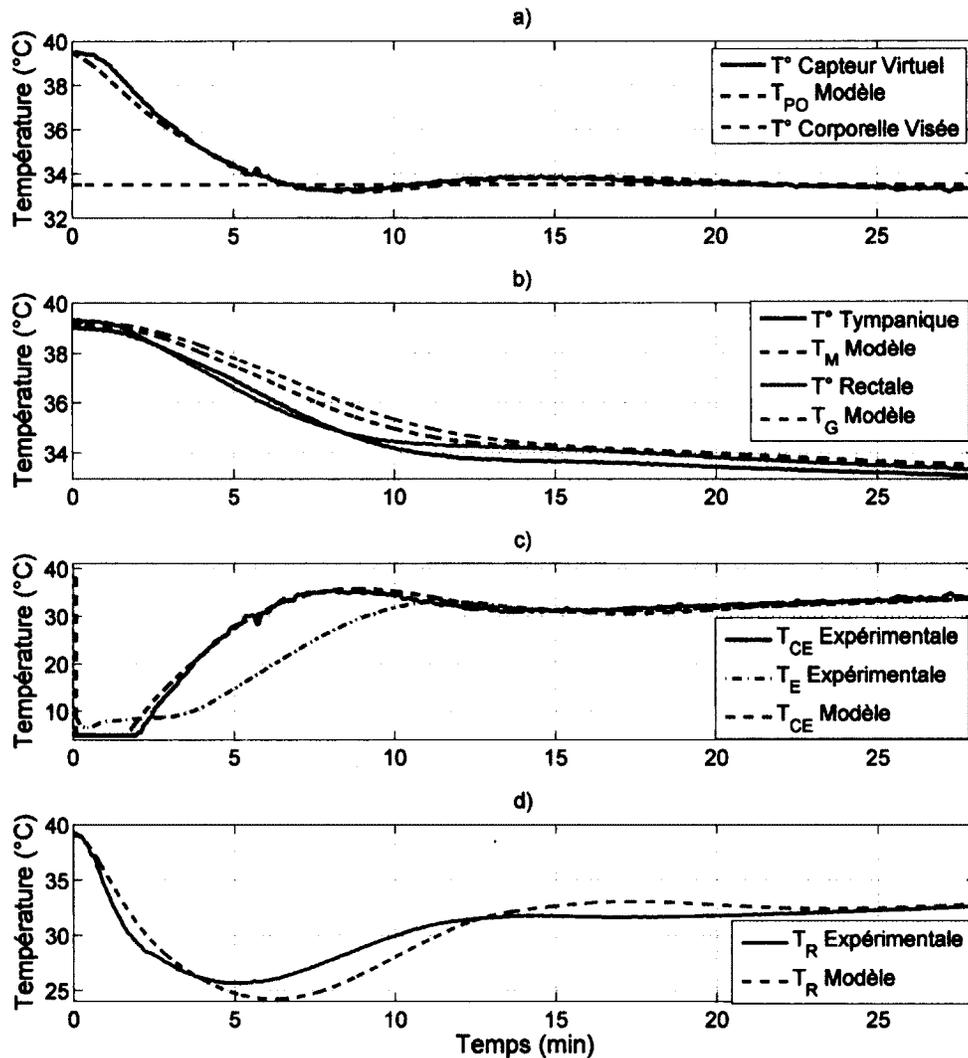


Figure 3.21 Modèle mathématique simulé et validation expérimentale sur l'induction rapide d'HTM lors d'une VLT normotherme sur un agneau nouveau-né (HTM 2)

La figure 3.21 présente les températures du modèle et celles enregistrées lors de l'expérimentation sur un agneau nouveau-né. Contrairement à la phase d'induction d'HTM précédente, la température du réservoir (T_R) démarre près de la température corporelle de l'agneau à cause de la phase de VLT normotherme qui précède l'induction (figure 3.21 d). L'induction débute lorsque la température du bain de circulation atteint 10 °C (figure 3.21 c). À ce moment, la pompe de circulation d'eau démarre, ce qui entraîne une diminution rapide de T_R et le refroidissement de l'agneau.

La température au capteur virtuel se superpose à T_{PO} du modèle sur la figure 3.21 a. Par contre, les températures tympaniques et rectales chutent plus rapidement que ce que la simulation prédit à la figure 3.21 b, et ce, même si la température du PFC inspirée est plus élevée dans l'expérimentation que dans la simulation entre les minutes 5 à 12 de l'expérimentation.

3.6.2 Modélisation et validation sur le lapin

Sur la figure 3.22 sont présentées les températures d'une expérimentation sur lapin adulte et les températures de la simulation lors de l'induction d'HTM suite à une VLT normotherme. Contrairement aux résultats chez l'agneau nouveau-né, la température au capteur virtuel ne colle pas exactement sur la température de l'animal lors des 25 premières minutes (figure 3.22 a). Les dynamiques thermiques des différents compartiments du lapin ne sont probablement pas tout à fait les mêmes lors de la deuxième induction d'hypothermie. La dynamique expérimentale semble plus rapide que celle estimée par le modèle. Il faudrait améliorer le modèle biophysique du poumon comme échangeur thermique pour analyser les causes du phénomène. Cependant, il est possible d'observer le même phénomène de diminution de la température tympanique et rectale plus rapidement que les températures du modèle à la figure 3.22 b. De plus, comme sur l'agneau, la température T_R du modèle effectue un dépassement de celle mesurée expérimentalement durant les minutes 5 à 16 de la figure 3.22 d.

3.7 Contrôleur pour un réchauffement lent à vitesse contrôlée (Aug 3 °C/h)

Suite à l'induction rapide et au maintien de l'hypothermie, l'utilisateur doit pouvoir effectuer un réchauffement lent à vitesse contrôlée du sujet. Dans ce mode de contrôle, l'utilisateur demande une vitesse de réchauffement et une température corporelle à atteindre

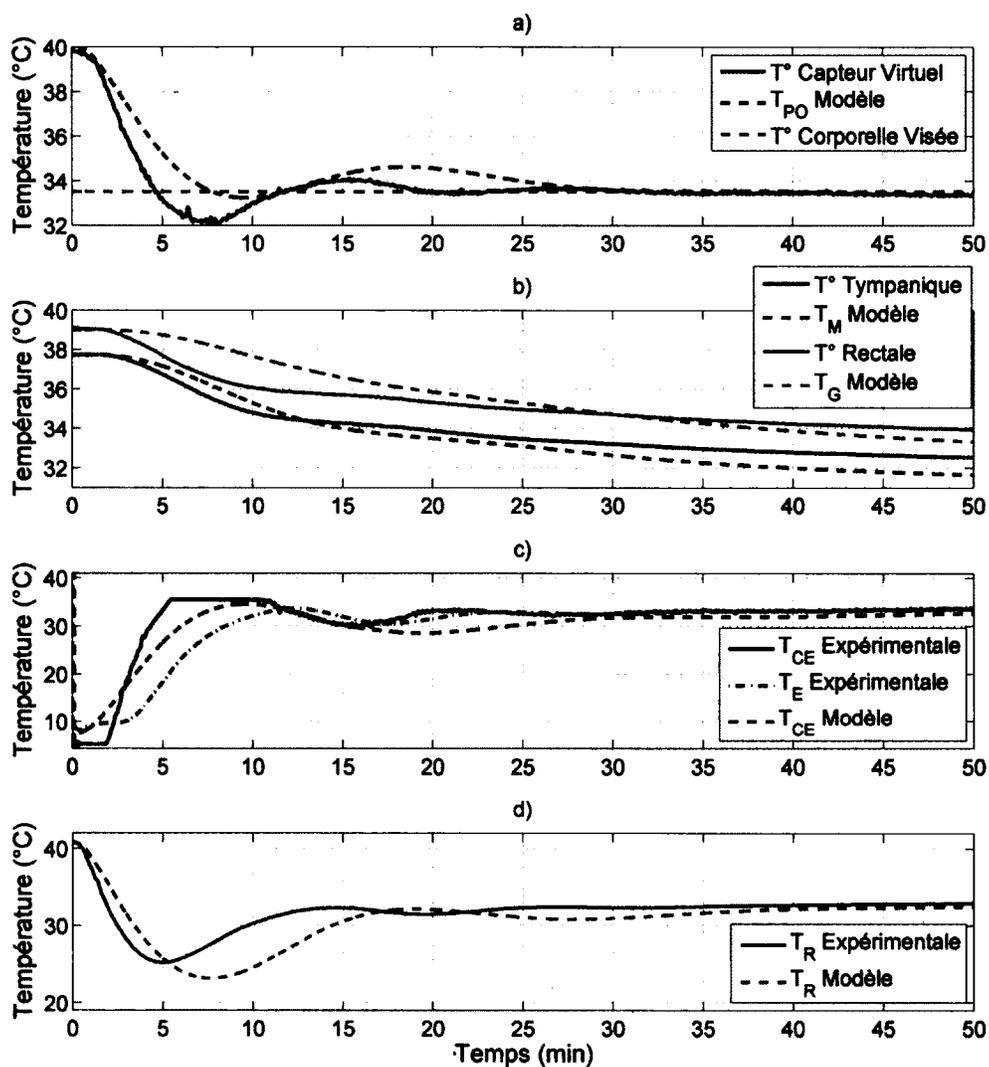


Figure 3.22 Modèle mathématique simulé et validation expérimentale sur l'induction rapide d'HTM lors d'une VLT normotherme sur un lapin adulte (HTM 2)

à INOLIVENT-5.0. Les taux de réchauffement recommandés en clinique sont entre 0.2 et 0.5 °C/h [31, 44]. Par contre, la validation du modèle et du contrôleur se fera à un taux de 3 °C/h pendant 1 heure pour limiter le temps de l'expérimentation animale.

3.7.1 Modélisation et validation sur l'agneau

La figure 3.23 montre les températures corporelles et les températures du système pour une augmentation graduelle de 3 °C/h de 33.5 à 36.5 °C de l'agneau nouveau-né. Pour ce mode, les gains du contrôleur sont : $Kp_1 = 7$, $Ti = 800\text{ s}$, $Kp_2 = 0$ et la saturation définie avec des bornes à 5 et 50 °C .

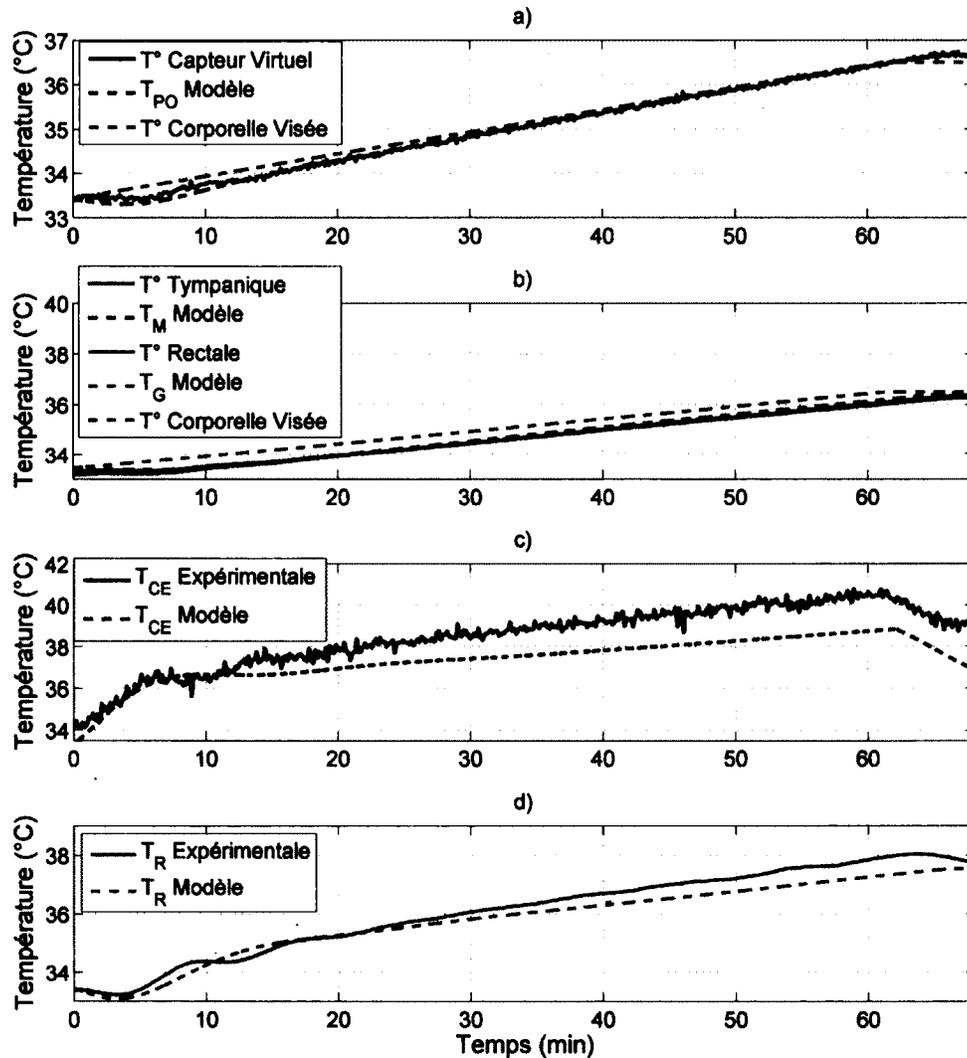


Figure 3.23 Modèle mathématique simulé et validation expérimentale sur un réchauffement lent de 3 °C/h sur un agneau nouveau-né (Aug 3 °C/h)

Sur la figure 3.23 a et b, les courbes expérimentales de la température au capteur virtuel, tympanique et rectale se superposent aux modèles. Par contre, la modélisation des tempé-

ratures T_{CE} et T_R semble sous-estimer les valeurs expérimentales dans les figures 3.23 c et d. Ce phénomène peut s'expliquer par les pertes thermiques du ventilateur qui ne sont pas modélisées. Plus la température augmente, plus il y a de pertes thermiques et plus le biais est grand entre le modèle et l'expérimentation. L'effet n'est pas visible sur la température au capteur virtuel, car le contrôleur comprenant un intégrateur permet de compenser les pertes thermiques (figure 3.23 a).

Lors du début de la montée en température, une faible oscillation de T_{CE} et T_R est présente (3.23 c et d). Par contre, cette oscillation est presque invisible sur les températures corporelles (3.23 b).

Vu la forme du contrôleur comprenant seulement un intégrateur, il existe un certain temps de décollage avant que la température de contrôle au capteur virtuel débute sa montée. Ainsi, une erreur de poursuite apparaît entre la température corporelle visée et les températures réelles. Dans l'expérimentation, le décalage maximal est de -0.4 °C au capteur de température virtuel et de -0.5 °C pour les températures tympaniques et rectales.

En simulation avec un réchauffement de 0.5 °C/h, l'erreur de poursuite sur T_{PO} serait de -0.00 °C, sur T_M de -0.03 °C et sur T_G de -0.05 °C. Vu les faibles taux d'augmentation de température recommandés en clinique, cette différence sera invisible aux yeux de l'utilisateur qui ne voit pas la courbe de température corporelle visée tel que présenté sur les graphiques 3.23 a et b.

3.7.2 Modélisation et validation sur le lapin

Les graphiques 3.24 présentent les températures corporelles et du système lors de l'augmentation de 3 °C/h de 33.5 à 36.5 °C de la température corporelle du lapin adulte. Dans le cas du lapin, les gains de contrôleur déterminés sont : $Kp_1 = 4$, $Ti = 1100$ s, $Kp_2 = 0$ et la saturation définie avec des bornes à 5 et 50 °C.

Les courbes expérimentales de la température au capteur virtuel et de T_{PO} sont superposées sur la figure 3.24 a. Les courbes de la température tympanique et de la température rectale ont des erreurs maximales de respectivement -0.1 et -0.2 °C en comparaison au modèle (figure 3.24 b). Comme pour l'agneau, la température T_{CE} du modèle semble sous-estimer la valeur expérimentale dans la figure 3.24 c. Par contre, vu l'écart de T_{CE} expérimentale et son modèle, il est étonnant de voir que la température T_R colle aussi bien au modèle. Comme pour l'agneau, il serait attendu de voir une erreur due aux pertes thermiques non modélisées.

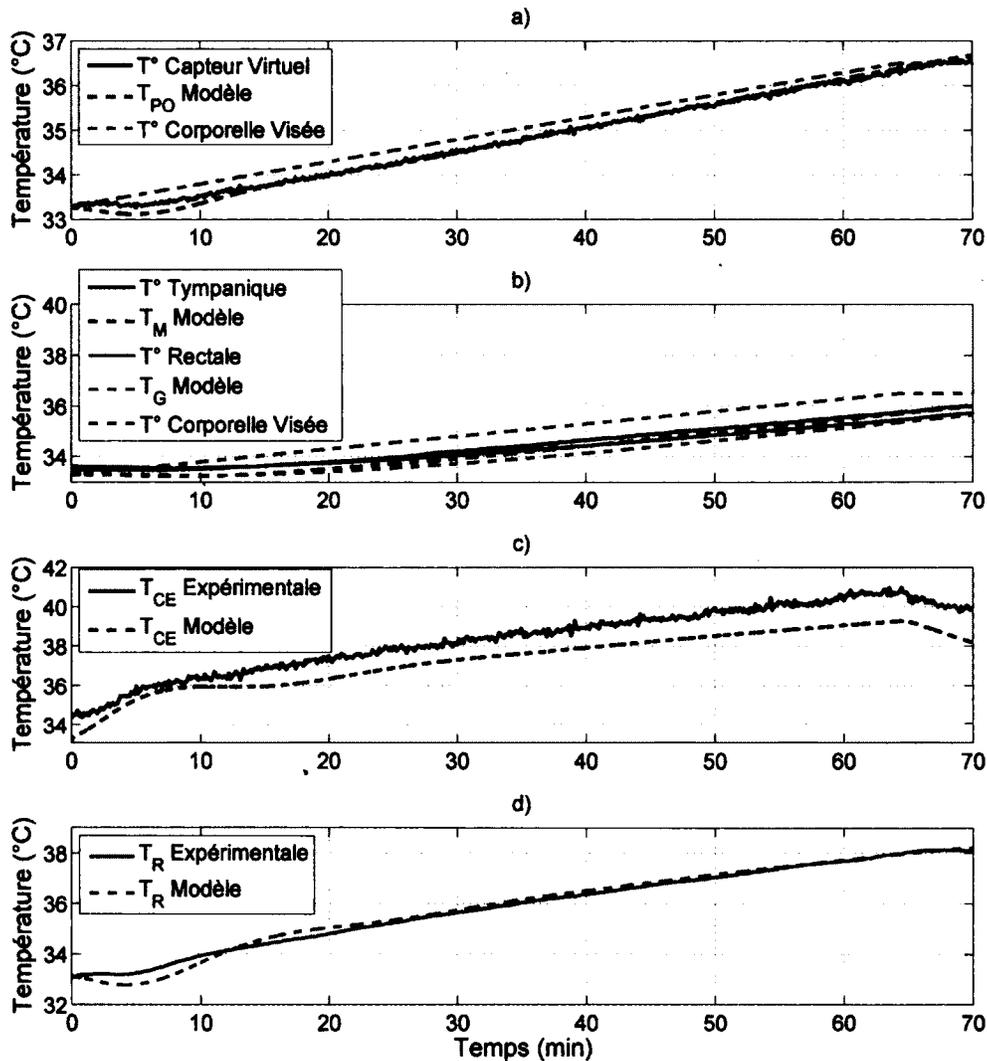


Figure 3.24 Modèle mathématique simulé et validation expérimentale sur un réchauffement lent de 3 °C/h sur un lapin adulte (Aug 3 °C/h)

Comme sur l'agneau nouveau-né, la phase de décollage et l'erreur de poursuite sont présentes chez le lapin. Vu les constantes de temps τ_M et τ_G plus élevées chez le lapin que chez l'agneau, l'erreur de poursuite s'en retrouve amplifiée pour les températures tympaniques et rectales. Le décalage maximal est de -0.4 °C au capteur de température virtuel, -1.0 °C pour la température tympanique et -1.2 °C à la température rectale.

À l'aide du modèle en simulation, il est possible de déterminer qu'avec un taux de variation à 0.5 °C/h, l'erreur de poursuite sur T_{PO} serait de 0.02 °C, sur T_M de 0.13 °C et sur T_G de

0.21 °C. Ce sont des erreurs de poursuites plus élevées que chez l'agneau qui occasionnent un décalage de moins de 26 min sur la durée totale d'un réchauffement de 0.5 °C/h. Un tel décalage serait négligeable par rapport à la durée d'un réchauffement d'une durée de plus de 8 heures qui serait effectué en clinique.

3.8 Contrôleur pour un réchauffement rapide (Normo)

Une fonction de réchauffement rapide est implémentée en cas où il faut réchauffer rapidement le patient. Par contre, les réchauffements rapides sont contre indiqués dans la plupart des cas cliniques [41, 44]. Pour le présent mémoire, le but est simplement de valider que le réchauffement rapide en VLT à l'aide d'INOLIVENT-5.0 est fonctionnel sans faire d'analyse exhaustive. Un réchauffement de 36.5 °C jusqu'à 40 °C est effectué.

3.8.1 Modélisation et validation sur l'agneau

La figure 3.25 montre les températures du système pendant une augmentation rapide de la température corporelle lors d'une VLT chez l'agneau nouveau-né. Dans ce cas, les gains de contrôleur sont : $Kp_1 = 6$, $Ti = 800$ s, $Kp_2 = 1$ et la saturation définie avec des bornes à 5 et 40 °C, pour ensuite basculer avec les mêmes gains de contrôleurs que la phase de réchauffement lent pour une stabilisation plus douce suite à la montée. Pour plus de détails, se référer au Stateflow à la figure A.5 de l'annexe A.

La figure 3.25 c montre que T_{CE} est saturée à 50 °C pour des questions de sécurité et pour limiter les effets indésirables liés aux non-linéarités du contrôleur de température du bain de circulation. En effet, on constate sur le même graphique, lors de la descente de T_E entre 10 et 20 min, que la courbe possède deux différentes pentes : une pente douce de 10 à 18 min et une pente plus raide de 18 à 23 min. Ce phénomène s'explique par le compresseur de refroidissement du bain de circulation qui s'éteint lorsqu'une augmentation rapide de température est demandée. Ce phénomène n'est pas mentionné dans la documentation du bain de circulation et est inconnu du fournisseur. Lors de cette expérimentation, le compresseur prend plus de 10 min à redémarrer à partir du moment où T_{CE} devient inférieur à T_E .

Sur la figure 3.25 a, la température au capteur virtuel est proche de T_{PO} pendant les 23 premières minutes et pendant les 15 dernières. Entre 23 et 35 min, la température au capteur virtuel diminue, car le PFC inspiré devient trop froid. Le phénomène s'explique par la non-linéarité du bain de circulation expliquée précédemment.

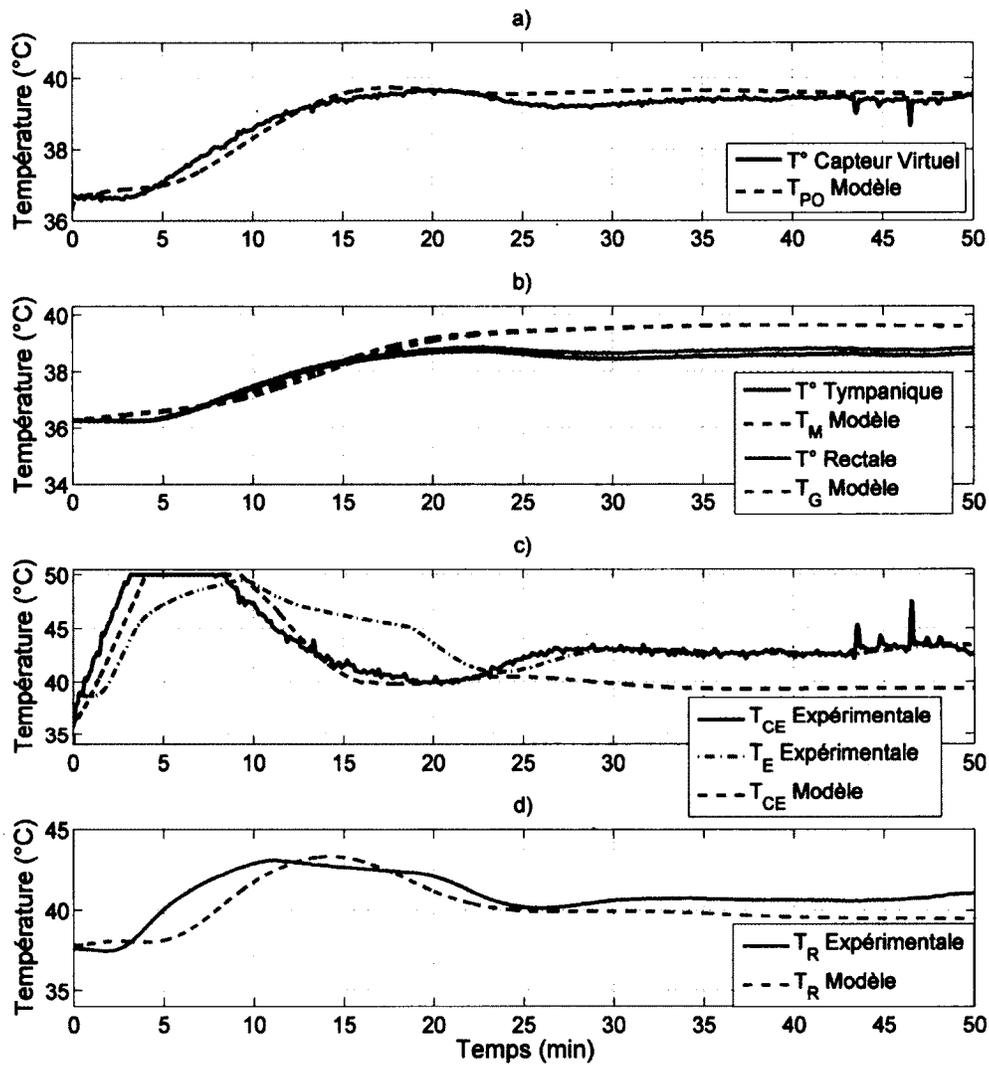


Figure 3.25 Modèle mathématique simulé et validation expérimentale lors d'un réchauffement rapide sur un agneau nouveau-né (Normo)

Comme décrit précédemment, dans les phases d'augmentation lente de température, les erreurs de modèles sur T_{CE} et T_R sont dues aux pertes thermiques non modélisées. De plus, les erreurs de modèles sur les températures tympaniques et rectales devraient s'expliquer de la même manière. Si la température au capteur virtuel se stabilise à 39.5 °C, les températures tympaniques et rectales devraient s'y stabiliser aussi, excepté s'il y a des pertes d'énergies entre le compartiment des poumons (T_{PO}) et les compartiments de T_M et T_G ou que les compartiments de T_M et T_G perdent de l'énergie vers l'extérieur.

3.8.2 Modélisation et validation sur le lapin

Sur la figure 3.26 sont présentées les températures lors d'une augmentation rapide de température corporelle chez le lapin. Les gains du contrôleur lors de la phase de montée rapide de température sont : $Kp_1 = 4$, $Ti = 1100$ s, $Kp_2 = 0$ et les saturations sont définies à : 5 °C comme borne minimale et 50 °C comme maximum. Comme pour l'agneau, suite à la phase de montée, les gains deviennent les mêmes que pour la phase d'augmentation lente de température pour obtenir une stabilisation douce.

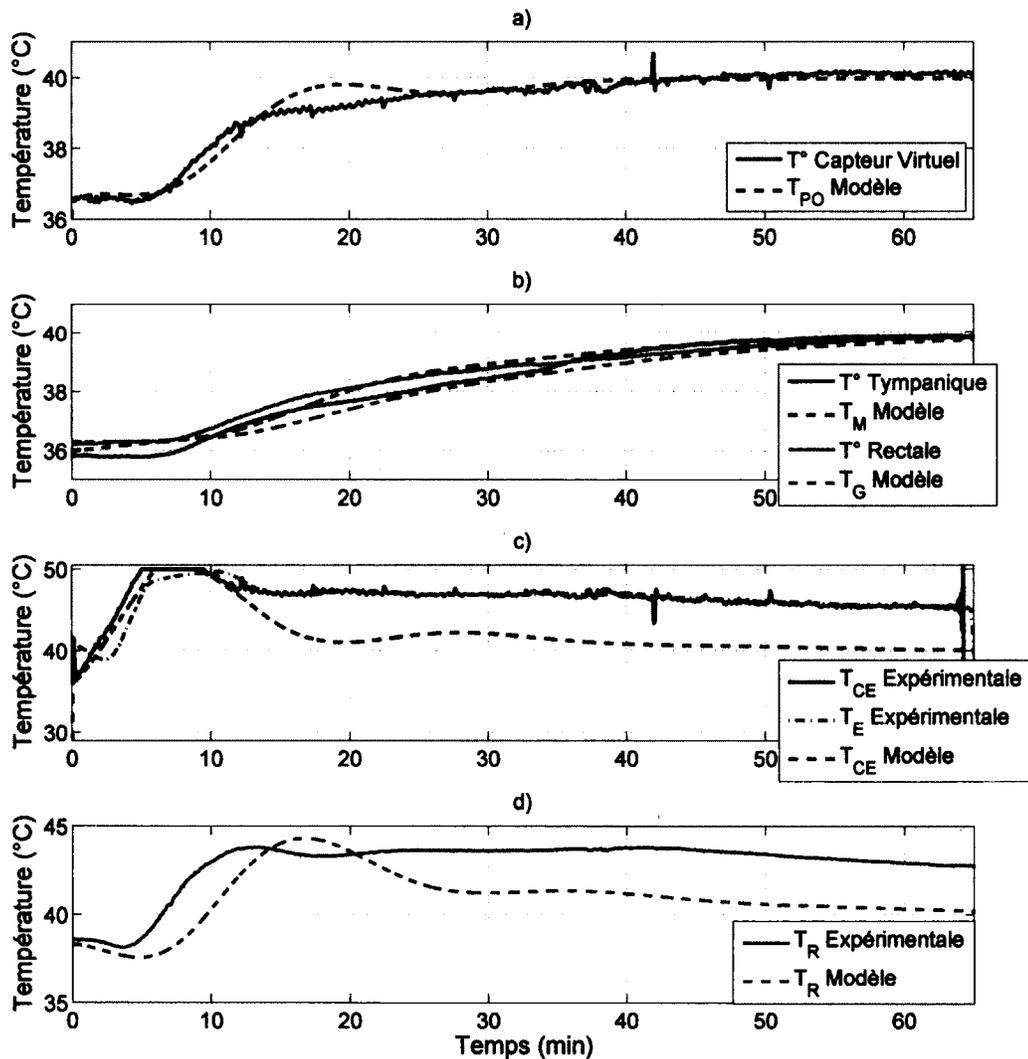


Figure 3.26 Modèle mathématique simulé et validation expérimentale lors d'un réchauffement rapide sur un lapin adulte (Normo)

La figure 3.26 a montre la température au capteur virtuel et la température pulmonaire selon le modèle. Les courbes sont semblables excepté pour un faible dépassement qui est présent dans le modèle, mais pas dans les résultats expérimentaux. Contrairement aux résultats sur l'agneau nouveau-né, les températures tympaniques et rectales ne possèdent pas de décalage entre elles et T_M et T_G (figure 3.26 b). De plus, les températures tympaniques et rectales tendent à la même température que celle du capteur virtuel.

Sur la figure 3.26 c, la température de l'eau ne semble pas posséder de changement de pente comme observé chez l'agneau, même si dans ce cas-ci, le compresseur de réfrigération a aussi stoppé. Le changement de pente n'est pas observé, car la température du bain de circulation reste au-dessus de 47 °C pour diminuer tranquillement jusqu'à 45.5 °C, contrairement à l'agneau où le bain devait diminuer rapidement de température pour freiner la montée de température du capteur virtuel. Comme chez l'agneau, les températures T_{CE} et T_R du modèle sont sous-estimées, car elles ne prennent pas en compte les pertes (figure 3.26 c et d).

Pour tous les modes de contrôle présentés précédemment, le modèle semble être satisfaisant pour représenter les dynamiques thermiques en jeu. Certains biais apparaissent lorsque les pertes thermiques deviennent importantes ou que le débit de PFC est modifié à cause d'une mauvaise ventilation, mais le modèle est tout de même adapté pour effectuer la conception des contrôleurs.

CHAPITRE 4

MATÉRIEL ET MÉTHODES : PROTOCOLES

Le chapitre présente en détail les différents protocoles d'expérimentation animale effectués sur le modèle ovin nouveau-né et sur le modèle lapin adulte dans le cadre de ce projet. La première section présente les étapes de l'hypothermie commune aux deux expérimentations. Les sections suivantes décrivent les détails de chacun des protocoles d'expérimentation animale pour l'agneau nouveau-né et le lapin adulte.

4.1 Protocole d'expérimentation animale

Le but du protocole d'expérimentation animale est de valider les différentes fonctions du nouveau dispositif d'induction de l'hypothermie et de contrôle de la température corporelle par VLT. Le protocole a été effectué sur deux modèles animaux soient : l'agneau nouveau-né et le lapin New Zealand adulte. Le protocole veut valider l'induction rapide d'HTM en début de VLT, le réchauffement lent, le réchauffement rapide ainsi que l'induction rapide d'HTM pendant une VLT normotherme. Une représentation graphique des variations de température du protocole ainsi que la nomenclature de chacune des phases sont présentées à la figure 4.1. Les différents modes de contrôle du respirateur liquidien mentionnés dans le protocole sont décrits à l'annexe A. Les différentes phases de changement de température sont les suivantes :

1. HTM 1 : La phase d'induction rapide d'HTM par VLT en début de VLT en mode *FastCooling*. Le PFC du respirateur liquidien est à 20 °C au début. Après le départ en VLT, la température du PFC inspiré est modulée par le contrôleur afin d'atteindre une mesure au capteur virtuel de température de 33.5 °C.
2. Aug 3 °C/h : Un réchauffement progressif de 3 °C/heure de la température corporelle est effectué pendant 1 heure en mode *BodyCtrl*. Cette pente de réchauffement est fixée pour limiter la durée de l'expérimentation même si, en clinique, des taux de variation de 0.2 à 0.5 °C/h sont conseillés. Si les performances du contrôle permettent de suivre une pente aussi élevée que 3 °C/h, le contrôleur n'aura aucune difficulté à suivre des pentes plus faibles.

3. Normo : Un réchauffement rapide est effectué de 36.5 à 39.5 °C en mode *BodyCtrl* avec une pente de 30 °C/h. Le contrôleur régule la température du PFC inspiré pour atteindre une température au capteur virtuel correspondant à la normothermie de l'animal le plus rapidement possible.
4. HTM 2 : La phase d'induction rapide d'HTM par VLT pendant une VLT normotherme en mode *FastCooling*. L'animal est replongé rapidement en hypothermie à 33.5 °C par l'algorithme de contrôle suite à une VLT s'effectuant en normothermie.

Tout au long de la VLTh, la température du PFC inspiré est modulée par l'algorithme de commande avec, comme rétroaction, la mesure de température corporelle du capteur virtuel de température. Des mesures hémodynamiques, de fréquence cardiaque et de gaz du sang sont effectuées à la fin des phases HTM 1, Normo et HTM 2 lorsque les paramètres ventilatoires ainsi que toutes les températures corporelles sont stabilisés.

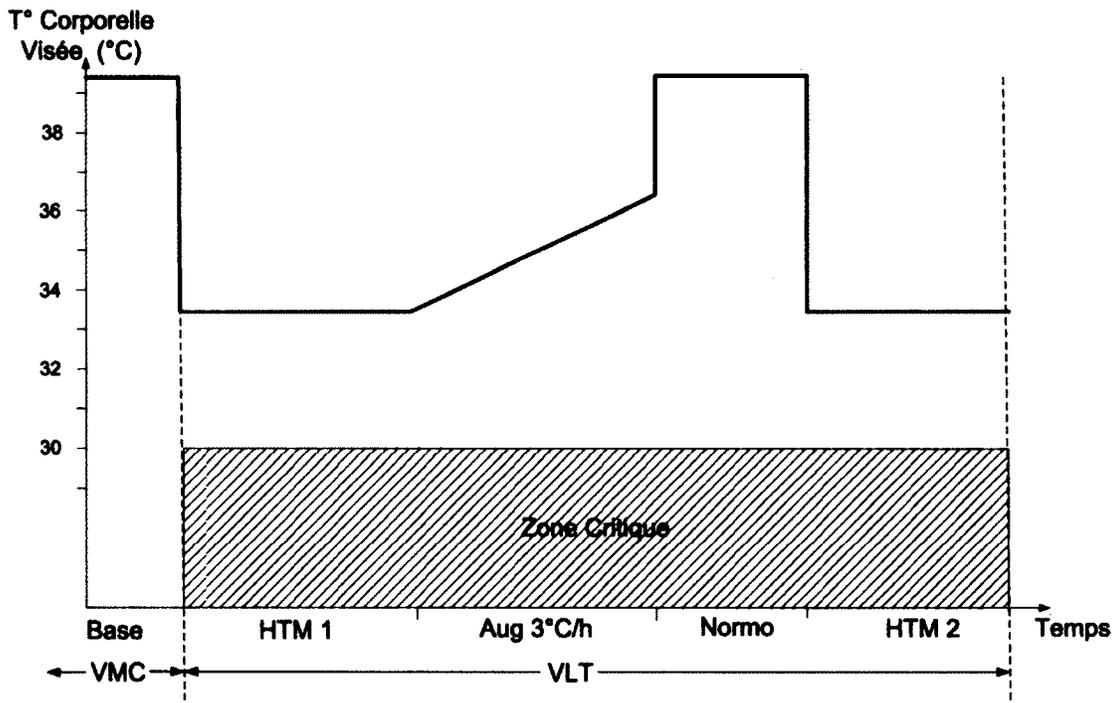


Figure 4.1 Protocole d'expérimentation animale

4.2 Protocole pour expérimentation sur agneaux nouveaux-nés

Le protocole d'expérimentation animale ici présenté a préalablement été approuvé par le comité d'éthique de l'expérimentation animale de l'Université de Sherbrooke. La validation

par expérimentations animales sur l'agneau nouveau-né a eu lieu dans les laboratoires de l'Équipe universitaire de Recherche Périnatale sur les Ovins (ERPO), au CHUS. La préparation chirurgicale a été effectuée par les membres INOLIVENT du côté médecine et l'expérimentation a été réalisée par l'étudiant à la maîtrise.. Dix agneaux nouveau-nés mâles ou femelles de moins de 8 jours de vie (2-7 kg) ont été soumis à une HTM à l'aide d'INOLIVENT-5.0. Les agneaux nouveau-nés ont été livrés à l'animalerie, accompagnés de la brebis. Celle-ci a été retournée à la bergerie suite au retrait du nouveau-né pour les expérimentations.

Phase 1- Préparation chirurgicale

1. Prémédication : Atropine 0.1 mg/kg intramusculaire (IM)
2. Induction : Kétamine 10 mg/kg IM.
3. Anesthésie par une dose de charges de Propofol (3 mg/kg) par voie intraveineuse (IV).
4. Installation de l'animal, sur une table chirurgicale radiante, en décubitus dorsal ; surveillance non invasive de la fréquence cardiaque (Fc) et de la saturation artérielle en oxygène par oxymétrie de pouls (SaO_2).
5. Intubation orotrachéale (sonde 4.5-5.5 French avec ballonnet) et ventilation gazeuse (SERVO-300) en mode de ventilation contrôlée à régulation de pression (VCRP) avec un volume courant (V_t) de 11 ml/kg, une fréquence respiratoire (F_r) de 55 cycles/min, une pression de fin d'expiration ($PEEP$) de 4 cmH₂O, un temps d'inspiration (T_i) de 0.3 s ($I/E = 1/2$) et une fraction partielle d'oxygène inspirée (F_iO_2) pour obtenir une SaO_2 de 95 % (normale).
6. Installation d'une voie veineuse jugulaire droite (4 French).
7. Entretien de l'anesthésie par une dose de Propofol (3.5 mg/kg/h IV en continu) et Kétamine (10 mg/kg/h IV en continu). Curarisation (Vecuronium 0.1 mg/kg IV en bolus répété au besoin).
8. Besoins d'entretien assurés par une solution de glucose à 10 % (4 ml/kg/h) sur la veine jugulaire.
9. Pose d'un cathéter artériel fémoral droit 4 French/ 1.3 mm (pour mesure des gaz du sang et surveillance hémodynamique de base).
10. Cathétérisme de l'artère pulmonaire par voie jugulaire (Swan Ganz, 5 French).

11. Pose d'un cathéter de pression oesophagienne pour permettre de suivre les paramètres de mécanique ventilatoire.
12. Antibiotiques Pénicilline (Duplocilline) (0.05 ml/kg IM + gentamicine 5 mg/kg IM).
13. Insertion d'un capteur de température oesophagien au niveau de l'atrium.
14. Insertion d'un capteur de température tympanique. La position du capteur tympanique est validée lorsque sa mesure diffère de moins de 0.5 °C de la mesure de la température rectale.
15. Insertion d'un capteur de température rectale à environ 5 cm dans le rectum.

Phase 2 - Référence de base

1. Phase de récupération postchirurgicale de 30 minutes.
2. F_iO_2 à 1.
3. Gaz du sang artériel en ventilation gazeuse.
4. Mesures de l'hémodynamique et de la mécanique pulmonaire en ventilation gazeuse.

Phase 3 - Expérimentation (Induction d'HTM par VLTh)

Instillation par la sonde endotrachéale de 25 ml/kg de PFOB (Perfluoro-octyl bromide, Exflur, USA) préoxygéné ($F_iO_2 = 1$) sous contrôle en pression et à température de 20 °C. Branchement en VLTh avec INOLIVENT-5.0 et réglage des constantes de ventilation pour maintenir une V_{min} de 140 ml/kg/min (V_t de 22 ml/kg, F_r de 6.4/min et $PEEP$ entre 1 et 5 cm H₂O).

Phase 4 - Euthanasie et nécropsie

1. Euthanasie des animaux en fin d'expérience : Pentobarbital 90 mg/kg IV.
2. Réalisation d'une courbe PV en VLT sur les poumons. Des bolus de 5 ml de PFC sont inspirés jusqu'à l'atteinte d'une pression supérieure à 40 cmH₂O. Par la suite, des bolus de 5 ml de PFC sont expirés du poumon jusqu'à l'atteinte de la PEEP initiale. Des pauses de 3 s sont effectuées entre chaque incrément pour obtenir la pression statique dans les poumons.
3. Examen macroscopique des poumons et des cavités pleurales à la recherche d'anomalies de type atélectasie des alvéoles non ventilées ou affaissées ou pour déterminer la présence d'un perfluorothorax.

4.3 Protocole pour expérimentation sur lapins adultes

Les expériences ont été menées conformément à la législation française régissant l'expérimentation animale. Ce protocole a été réalisé dans les laboratoires de l'INSERM-U955-E3 à l'ENVA à Créteil, France. La préparation chirurgicale a été effectuée par les membres de l'INSERM-U955-E3 et l'expérimentation a été réalisée par l'étudiant à la maîtrise. L'ensemble des procédures proposées dans ce projet a été approuvé par le comité d'éthique. Dans cette étude, 7 lapins mâles de race New Zealand et de poids évoluant entre 2,5 et 3,5 kg ont été utilisés. Une période d'adaptation minimale de 5 jours a été respectée entre l'arrivée des animaux et leur mise en expérience.

Phase 1- Préparation chirurgicale

1. Pose d'un cathéter artériel et d'un cathéter veineux à l'oreille gauche.
2. Anesthésie induite par l'administration d'un mélange de zolazépam (25 mg/kg IV), tilétamine (25 mg/kg IV) et de pentobarbital sodique (25 mg/kg IV).
3. Intubation endotrachéale et ventilation artificielle par un respirateur adapté (SAR-830 P, CWE Inc., Ardmore, États-Unis). Ventilation à l'aide d'un mélange d'azote et de dioxygène ($F_iO_2 = 30\%$; $V_t = 11$ ml/kg, $Fr = 26$ cycles/min).
4. Installation de l'animal, sur une table chirurgicale en décubitus dorsal; surveillance non invasive à l'aide d'une sonde de capnographie reliée à la sonde endotrachéale et une sonde d'oxymétrie de pouls placée sur les testicules.
5. Pression artérielle moyenne (PAm) mesurée grâce à un cathéter introduit dans l'artère de l'oreille droite et connecté à un capteur de pression (Statham P23ID, Statham Instruments, Oxnard, CA, États-Unis). Signaux de pression artérielle visualisés, enregistrés et analysés à l'aide du logiciel HEM v3.5 (Notocord Systems, Croissy-sur-Seine, France).
6. Pose d'un capteur de température thermocouple inséré à environ 8 cm dans l'artère fémorale droite pour la mesure de la température artérielle (52-1732 type T, Harvard Apparatus, États-Unis).
7. Curarisation par l'administration de vécuronium (0.2 mg/kg IV)
8. Insertion d'un capteur de température oesophagien au niveau de l'atrium.

9. Insertion d'un capteur de température tympanique. La position du capteur tympanique est validée lorsque sa mesure diffère de moins de 1 °C de la mesure de la température rectale.
10. Insertion d'un capteur de température rectale à environ 5 cm dans le rectum.

Phase 2 - Référence de base

1. Phase de récupération postchirurgicale de 30 minutes.
2. F_iO_2 à 0.3.
3. Gaz du sang artériel en ventilation gazeuse.
4. Mesures de l'hémodynamique et de la mécanique pulmonaire en ventilation gazeuse.

Phase 3 - Expérimentation (Induction d'HTM par VLTh)

Instillation par la sonde endotrachéale de 10 ml/kg de PFO préoxygéné ($F_iO_2 = 1$) sous contrôle en volume et à température de 20 °C. Le contrôle de la VLT sera passé en pression après quelques cycles lorsqu'il y a stabilisation des pressions dans les voies aériennes. Branchement en VLTh avec INOLIVENT-5.0 et réglage des constantes de ventilation pour maintenir une V_{min} de 100 ml/kg/min (V_t de 12.5 ml/kg, Fr de 8/min et $PEEP$ entre 1 et 5 cm H₂O).

Phase 4 - Euthanasie et nécropsie

1. Euthanasie des animaux en fin d'expérience.
2. Réalisation d'une courbe PV en VLT sur les poumons. Des bolus de 3 ml de PFC sont inspirés jusqu'à l'atteinte d'une pression supérieure à 20 cmH₂O. Par la suite, des bolus de 3 ml de PFC sont expirés du poumon jusqu'à l'atteinte de la PEEP initiale. Des pauses de 3 s sont effectuées entre chaque incrément pour obtenir la pression statique dans les poumons.
3. Examen macroscopique des poumons et des cavités pleurales à la recherche d'anomalies de type atélectasie des alvéoles non ventilées ou affaissées ou pour déterminer la présence d'un perfluorothorax.

CHAPITRE 5

RÉSULTATS : EXPÉRIMENTATIONS ANI-MALES

Ce chapitre présente les résultats des expérimentations animales sur le groupe d'agneaux nouveau-nés ainsi que sur le groupe de lapins adultes. Il débute par une section sur la description des échantillons d'animaux. La section suivante est destinée à décrire les différents paramètres physiologiques et ventilatoires des différentes phases du protocole. Par la suite, le capteur virtuel de température est validé sur les deux modèles animaux. Le chapitre se termine en présentant les performances de contrôle obtenues pour chacune des phases du protocole défini dans le chapitre 4. Chaque section débute par les résultats sur l'agneau suivis d'une discussion. Par la suite, les résultats sur le lapin sont présentés et discutés. Les sections se terminent par un bilan et une comparaison des deux modèles.

5.1 Description des modèles animaux

5.1.1 Agneaux

Les résultats de 7 des 10 agneaux nouveau-nés sont présentés. Les agneaux 1 et 2 ont été retirés, car ceux-ci ont été utilisés pour ajuster les paramètres du modèle et valider la méthode. Seulement les agneaux 3 à 10 ont subi un protocole commun, avec le même algorithme de contrôle. L'agneau 9 a été retiré en raison d'une hypokaliémie sévère présente avant la chirurgie ($K^+ = 1.5 \text{ mmol/L}$). Celui-ci est mort d'une arythmie cardiaque lors de la phase d'augmentation graduelle de température « Aug 3°C/h ». Les agneaux analysés pesaient entre 2.8 et 5.8 kg avec une moyenne de $4.2 \pm 1.0 \text{ kg}$, et mesuraient entre 51 et 65 cm avec une moyenne de $59 \pm 5 \text{ cm}$ du museau jusqu'au bout de la queue. Lors de l'examen macroscopique des poumons et des cavités pleurales en fin d'expérimentation, aucune anomalie n'a été notée.

5.1.2 Lapins

Les résultats des 7 lapins utilisés dans les laboratoires de l'INSERM-U955-E2 à l'ENVA sont présentés. Par contre, il faut mentionner que le lapin 1 évacuait mal le CO_2 lors

de la chirurgie. Le capnographe indiquait un CO_2 expiré d'environ 30 mmHg tandis que l'échantillon de sang mesurait une PaCO_2 de 58.9 mmHg lors de la chirurgie. Suite à l'euthanasie, il a été constaté que celui-ci possédait une infection pulmonaire. De plus, le lapin 5 est mort lors de la phase « Aug 3 °C/h » à cause d'un problème technique de mauvaise estimation de la PEEP qui a induit la surdistension du poumon en VLT. Celui-ci fait tout de même partie des analyses jusqu'à sa mort. Ce lapin a été le seul à présenter une anomalie lors de l'examen macroscopique des cavités pleurales en fin de protocole. Une certaine quantité de PFC a été retrouvée dans la cage thoracique de ce lapin (perfluorothorax). Les lapins avaient une masse de 2.2 à 2.9 kg (moyenne de 2.7 ± 0.3) et mesuraient de 53 à 58 cm (moyenne de 56 ± 2 cm).

5.2 Paramètres physiologiques et ventilatoires

Cette section présente les résultats des différents paramètres physiologiques et ventilatoires lors des expérimentations animales. Cette analyse des différents paramètres physiologiques et ventilatoires permet de mieux comprendre les résultats du capteur virtuel de température et des performances de l'hypothermie par VLT.

Un enregistrement de base est réalisé au moins 30 minutes après la chirurgie avant le départ en VLT. Par la suite, une acquisition des paramètres est effectuée à la fin de chaque phase du protocole (figure 4.1), lorsqu'il y a stabilisation de toutes les températures. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne et d'écart-type sur tous les animaux. Les valeurs obtenues sont comparées aux valeurs normales présentées à la section 2.2.4. Les phases présentées sont : Base, HTM 1, HTM 2 et Normo. Cependant, les résultats de gaz du sang chez le lapin n'ont pas été effectués pour la phase HTM 2 à cause de raisons budgétaires.

Les tests statistiques sont effectués à l'aide du «Statistics Toolbox» de Matlab (Mathworks, É.-U.). Le test de Shapiro-Wilk est premièrement utilisé pour vérifier la normalité des échantillons et le T-test apparié de Student pour déterminer s'il y a une différence significative entre les échantillons. L'hypothèse de différence statistique est validée si $p < 0.05$. Les tests de différences significatives sont effectués entre les données en VLT normotherme (normo) et en VLT hypotherme (HTM 1 et HTM 2) ainsi qu'entre HTM 1 et HTM 2.

5.2.1 Agneaux

Le tableau 5.1 montre les différents paramètres ventilatoires et les résultats de gaz du sang sur l'agneau nouveau-né. L'agneau 5 a été retiré des résultats de PaO_2 et de PaCO_2 , car

ses valeurs étaient plus de 3 fois à l'extérieur de l'écart-type des autres agneaux donc il représentaient une donnée éloignée.

Tableau 5.1 Moyenne et écart-type sur certains paramètres de ventilations lors de l'expérimentation sur l'agneau nouveau-né

Paramètres	Phases de l'expérimentation			
	Base	HTM 1	HTM 2	Normo
<i>Fr</i> (resp/min)	55.3 ± 0.8	6.4 ± 0.1	6.5 ± 0.2	6.4 ± 0.1
<i>Vt</i> (ml/kg)	12.8 ± 0.4	19.9 ± 0.4	20.1 ± 0.7	19.8 ± 0.5
<i>Vmin</i> (ml/min/kg)	705 ± 26	128 ± 3	131 ± 8	127 ± 3
<i>PEEP</i> (cmH ₂ O)	4	3.9 ± 1.0	3.9 ± 1.6	4.2 ± 1.2
<i>PEIP</i> (cmH ₂ O)	18.2 ± 2.4	13.5 ± 1.8	13.5 ± 2.9	13.3 ± 2.5
<i>C_{pul}</i> (ml/cmH ₂ O/kg)	0.9 ± 0.2	2.1 ± 0.3	2.2 ± 0.4	2.2 ± 0.4
<i>FiO₂</i> (%)	36 ± 2	100 ^{††}	88 ± 9 [†]	83 ± 6
<i>PaO₂</i> (mmHg)	118 ± 22	235 ± 24 ^{††}	195 ± 30 [†] *	145 ± 27
<i>PaO₂/FiO₂</i> (mmHg)	333 ± 70	236 ± 24 [†]	228 ± 37 [†] *	175 ± 26
<i>PaCO₂</i> (mmHg)	35.5 ± 6.2	30.7 ± 4.6 [†]	34.4 ± 4.4 [†] *	49.9 ± 7.8
<i>HCO₃</i> (mmol/l)	17.1 ± 3.3	16.4 ± 2.4	17.8 ± 1.8	17.2 ± 2.4
<i>pH</i>	7.29 ± 0.11	7.37 ± 0.07 [†]	7.33 ± 0.10 [†]	7.17 ± 0.08
<i>Fc</i> (batt/min)	214 ± 26	137 ± 18 [†]	150 ± 25 [†]	196 ± 28

* Valeur de l'agneau 5 retirée, car plus de 3 fois à l'extérieur de l'écart-type

† Différence significative entre VLT normotherme et hypotherme

‡ Différence significative entre HTM 1 et HTM 2

Lors des expérimentations, la fréquence respiratoire diminue grandement entre la ventilation gazeuse et la ventilation liquidienne. De plus, la compliance pulmonaire, calculée à partir de la *PEEP*, la *PEIP* et le *Vt*, est multiplié approximativement par 2 lors du passage en VLT. Par contre, les *Vmin* diminues d'un facteur 5 en ventilant à l'aide d'un liquide. C'est effets sont mentionnés par d'autres études dans la littérature [60]. Il faut mentionner que la saturation d'oxygène dans le sang artérielle reste toujours au-dessus de 97 % pour tous les agneaux tout au long du protocole.

Comme mentionné dans la description du protocole d'expérimentation animale, la *FiO₂* est à 100 % au départ de la VLT (HTM 1) et celle-ci est ajustée par la suite selon les gaz du sang. C'est pourquoi il y a une différence significative sur la *FiO₂* et la *PaO₂* entre les valeurs HTM 1 et HTM 2. La *FiO₂* et la *PaO₂* ont tout de même été insérées au tableau à titre indicatif, mais pour l'analyse de l'oxygénation, il faut considérer l'indice de

PaO_2/FiO_2 . Celui-ci possède une différence significative entre les valeurs en hypothermie et celle en normothermie.

En ce référant aux valeurs normales, la $PaCO_2$ est basse pendant HTM 1, normale à HTM 2 et haute en normothermie. Il y a une différence significative entre l'hypothermie et la normothermie mais pas entre les deux phases d'hypothermie. Tout au long du protocole, la concentration en bicarbonate est faible, mais reste stable. La valeur du pH se situe dans les valeurs normales pendant les phases d'hypothermie, mais diminue de façon significative pendant la phase normotherme pour créer une faible acidose respiratoire. Comme mentionné dans la plupart des études en hypothermie, il y a abaissement significatif de la fréquence cardiaque lors de la diminution de la température corporelle.

Les résultats montrent qu'il est plus facile d'obtenir de bons gaz du sang lors d'une VLT hypotherme que lors d'une VLT normotherme sur l'agneau nouveau-né, et ce, même si les paramètres ventilatoires restent les mêmes. Ce phénomène est probablement dû à la diminution du métabolisme lors de l'hypothermie.

5.2.2 Lapins

Le tableau 5.2 présente les résultats sur le groupe de lapins adultes. Les résultats d'HTM 2 et de Normo sont présentés avec seulement 6 lapins à cause du décès du lapin 5.

Lors du passage de la ventilation gazeuse à la VLT, les Fr et les V_{min} diminuent, mais la $PEEP$ est augmentée par l'utilisateur car cela permet d'augmenter la fréquence respiratoire et d'éviter les collapsus. Contrairement à celle de l'agneau nouveau-né, la C_{pul} du lapin augmente très peu lors du passage en VLT. Tout au long du protocole sur les lapins, la saturation en oxygène de chacun des gaz du sang reste au-dessus de 94 %.

La FiO_2 étant à 100 % au départ de la VLT, la PaO_2 est haute lors de la phase HTM 1. La valeur de PaO_2/FiO_2 lors de HTM 1 est significativement plus haute que celle en normothermie. La $PaCO_2$ est supérieure aux valeurs normales tout au long de la VLT, mais possède tout de même une valeur significativement plus basse lors de l'hypothermie. La valeur de HCO_3 se trouve à une valeur normale lors de la ventilation gazeuse, mais augmente hors des valeurs normales en VLT pour rester stable. Le pH diminue significativement lors de la phase en normothermie et sort des valeurs de normales.

Lors de la VLT sur le lapin, l'oxygénation n'est pas un problème, mais le CO_2 est difficile à éliminer. Comme sur l'agneau, l'HTM semble aider à obtenir de bons résultats de gaz

Tableau 5.2 Moyenne et écart-type sur certains paramètres de ventilation lors de l'expérimentation sur le lapin adulte

Paramètres	Phases de l'expérimentation			
	Base	HTM 1	HTM 2*	Normo*
<i>Fr</i> (resp/min)	25.4 ± 1.5	8.3 ± 0.4	8.0 ± 0.3	8.0 ± 0.1
<i>Vt</i> (ml/kg)	10.1 ± 2.8	10.6 ± 1.9	10.9 ± 2.3	11.8 ± 1.3
<i>Vmin</i> (ml/min/kg)	258 ± 76	87 ± 14	87 ± 18	94 ± 11
<i>PEEP</i> (cmH ₂ O)	0.0	3.1 ± 1.0	4.0 ± 0.8	3.7 ± 1.0
<i>PEIP</i> (cmH ₂ O)	11.2 ± 1.3	12.3 ± 1.4	13.3 ± 1.0	12.5 ± 1.4
<i>Cpul</i> (ml/cmH ₂ O/kg)	0.9 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.3 ± 0.1
<i>FiO₂</i> (%)	30 ± 0	100 ^{††}	90 ± 5	89 ± 6
<i>PaO₂</i> (mmHg)	171 ± 37	306 ± 77	-	100 ± 18
<i>PaO₂/FiO₂</i> (mmHg)	558 ± 115	306 ± 77 [†]	-	113 ± 24
<i>PaCO₂</i> (mmHg)	41.4 ± 10.5	51.5 ± 8.5 [†]	-	71.5 ± 11.7
<i>HCO₃</i> (mmol/l)	25.8 ± 4.4	30.6 ± 1.4	-	31.4 ± 3.9
<i>pH</i>	7.43 ± 0.06	7.37 ± 0.07 [†]	-	7.26 ± 0.07
<i>Fc</i> (batt/min)	242 ± 27	187 ± 19 [†]	181 ± 17 [†]	270 ± 27

* Résultats avec seulement 6 lapins

† Différence significative entre VLT normotherme et hypotherme

‡ Différence significative entre HTM 1 et HTM 2

du sang. Par contre, vu le manque des valeurs de gaz du sang à la phase HTM 2, l'effet temporel du protocole pourrait aussi expliquer en partie la dégradation des paramètres.

5.2.3 Comparaison entre les deux modèles animaux

Le CO₂ semble plus facile à éliminer chez l'agneau nouveau-né que chez le lapin adulte en VLT. Le phénomène peut être lié à une diminution de la ventilation alvéolaire ou de la perfusion alvéolaire chez le lapin. En comparant les résultats des deux modèles animaux, le problème d'élimination du CO₂ est probablement lié à la faible *Vmin* chez le lapin adulte qui est d'environ 1.8 fois plus petite que sur l'agneau nouveau-né.

Contrairement à l'agneau nouveau-né, la compliance du lapin adulte n'augmente pas de façon significative en VLT (tableau 5.2). La figure 5.1 montre les courbes pressions-volumes typiques d'un agneau et d'un lapin en VLT. La différence de compliance y est évidente. La zone de surdistension des poumons chez le lapin est atteinte à des pressions autour de

20 cm H₂O pour des volumes d'environ 20 ml/kg, contrairement à l'agneau où, pour une même pression, les V_t sont près de 40 ml/kg. Les V_t ne peuvent donc pas être du même ordre chez le lapin adulte et chez l'agneau nouveau-né. À PEIP de 20 cmH₂O et PEEP proche de 0 cmH₂O, le volume courant admissible est deux fois plus faible sur le lapin adulte en comparaison à l'agneau nouveau-né.

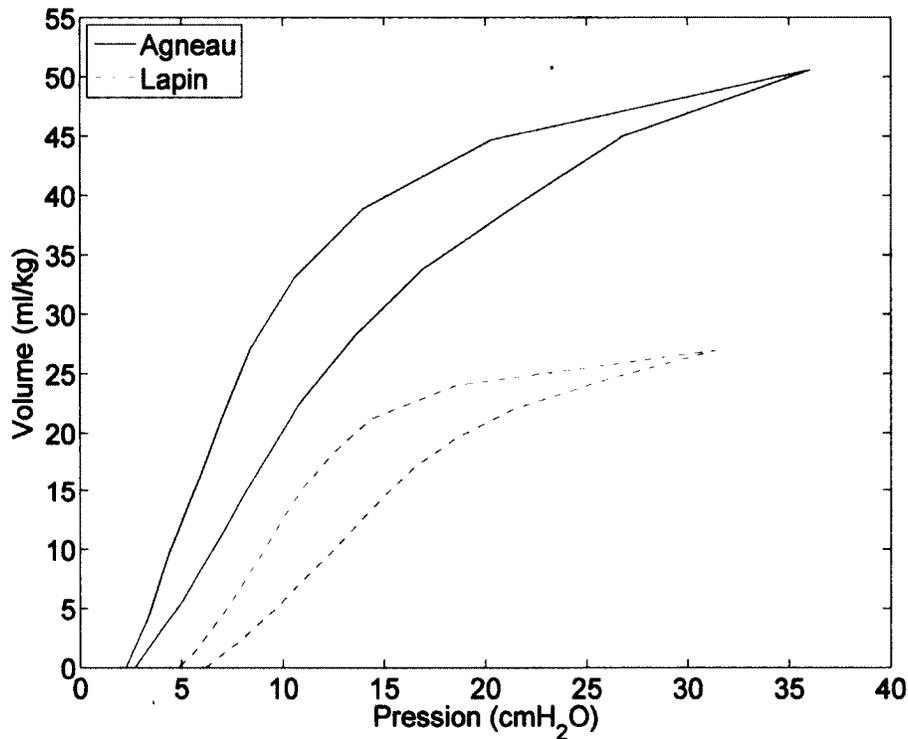


Figure 5.1 Courbes pression-volume typique d'un agneau et d'un lapin en VLTh

Il est intéressant de constater qu'il n'y a pas de différences significatives entre les V_{min} lors des phases HTM et de la phase Normo. Contrairement aux résultats qu'avait obtenus l'équipe de Shaffer et Wolfson sur le chat, la température du PFC inspirée ne semble pas avoir d'effet sur les V_t et les Fr [49].

5.3 Capteur de température du PFC à l'intérieur des poumons

Cette section présente les résultats *in vivo* du capteur de température virtuel. Les courbes typiques de température sont présentées et décrites. Par la suite, la méthode de Bland-

Altman est utilisée pour le calcul des moyennes, des écarts-types et des limites d'agrément des différences à 95 %. Pour les détails de chacun des individus, des tableaux récapitulatifs sont présentés à l'annexe B.

5.3.1 Agneaux

La figure 5.2 montre une courbe typique des températures oesophagienne, artérielle et virtuelle tout au long de la VLT sur l'agneau. Les pics sous 32 °C de la température artérielle sont dus à l'injection de liquide physiologique pour vider le cathéter suite aux prélèvements de sang artérielle. Ces pics ont été retirés lors des analyses de Bland-Altman. Les pics plus faibles de variation des températures virtuelle et artérielle sont causés par l'injection de bolus froid lors des tests de thermodilution.

La figure 5.3 montre le graphique de Bland-Altman pour les résultats sur tous les agneaux pour toute la durée de la VLT. La moyenne des différences de température entre la température au capteur virtuel et la température artérielle est de 0.13 °C et possède un intervalle de confiance à 95 % entre (-0.37 : 0.63) °C. Ce qui veut dire qu'avec les résultats sur les 7 agneaux, il est possible de garantir à 95 % que l'erreur entre la température du capteur virtuel et la température artérielle sera entre (-0.37 : 0.63) °C centrée à 0.13 °C sur toute la durée de la VLT. De même, on peut garantir à 95 % que l'erreur avec la température oesophagienne sera entre (-0.21 : 0.59) °C centré à 0.19 °C en moyenne sur toute la VLT.

L'application la plus prometteuse de l'HTM par VLT étant l'induction rapide d'hypothermie thérapeutique, il faut s'assurer que le capteur virtuel puisse suivre les variations rapides de température lors de l'induction, soit aux phases HTM 1 et HTM 2. La figure 5.4 montre une courbe typique de la phase HTM 1 et la figure 5.6 de la phase HTM 2.

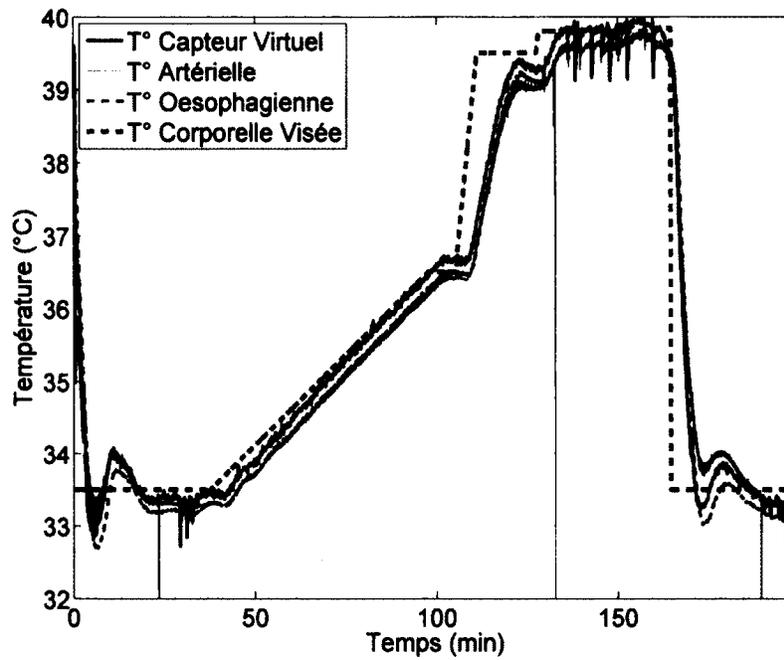


Figure 5.2 Température du capteur virtuel, température artérielle, température oesophagienne et température visée pendant toute la VLT

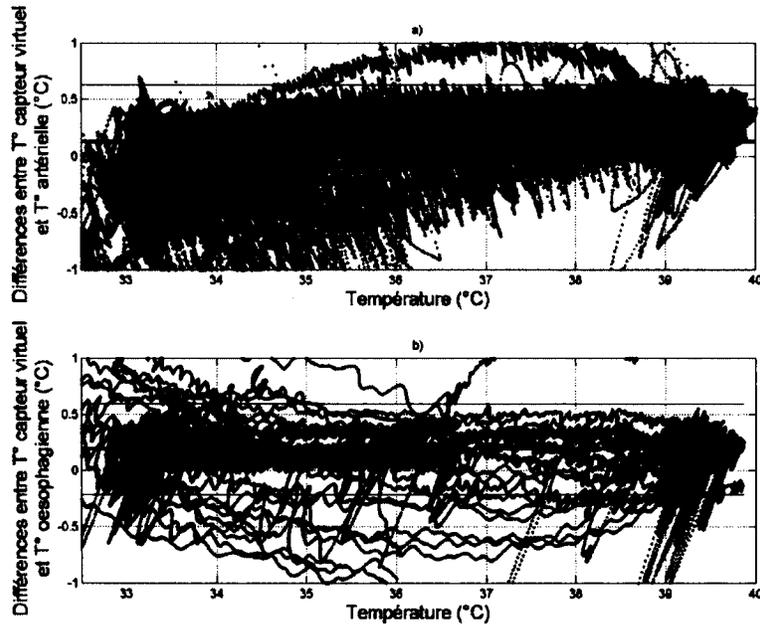


Figure 5.3 Graphiques de Bland-Altman pour évaluer la concordance entre la température du capteur virtuel et la température artérielle (figure a), et entre la température au capteur virtuel et la température oesophagienne (figure b) pendant toute la VLT sur tous les agneaux

Au début de la phase HTM 1 (figure 5.4), on retrouve la phase transitoire de la température du capteur virtuel comme observé dans les résultats *in vitro*. De plus, une oscillation périodique allant jusqu'à ± 0.7 °C de la température artérielle est présente lors des 8 premières minutes. Celle-ci est à la même fréquence que la fréquence respiratoire de la VLT. Ce phénomène est dû à l'inspiration du PFC à basse température qui refroidit le PFC dans les poumons et le sang circulant autour de ceux-ci. Lorsque l'inspiration est terminée et pendant l'expiration, le volume de PFC restant dans les poumons se fait réchauffer par le retour sanguin veineux qui a été réchauffé par les organes perfusés. Le même phénomène est observable dans les résultats de Harris sur la figure 2.7 [24].

Sur la figure 5.4, après les 2 premières minutes, la température au capteur virtuel semble bien suivre les valeurs minimales atteintes par la température artérielle. Par contre, il semble y avoir une certaine dynamique entre la température oesophagienne et les températures au capteur virtuel et artérielle. Cette dynamique semble être simplement un retard pur d'environ 40 s dans le cas présent, mais varie selon les différents agneaux.

La figure 5.5 montre le graphique de Bland-Altman de la différence entre la température au capteur virtuel et la température artérielle (figure 5.5 a) et celle entre le capteur virtuel et la température oesophagienne (figure 5.5 b). Les 2 premières minutes de la phase HTM 1 ont été retirées des analyses de Bland-Altman. Le capteur virtuel a tendance à sous-estimer la température artérielle de peu soit de -0.07 °C et offre une limite d'agrément sur l'erreur entre $(-0.65 : 0.51)$ °C. Pour la température oesophagienne, le capteur virtuel tend à surestimer sa valeur de 0.17 °C en moyenne dans une limite d'agrément de $(-0.30 : 0.65)$ °C.

Au début de la phase HTM 2 (figure 5.6), il n'y a aucune phase transitoire présente, car l'agneau se trouve déjà en VLT avant l'induction d'hypothermie. L'oscillation périodique sur la température artérielle est toujours notable, mais possède de plus petites amplitudes que lors de la phase HTM 1. La raison est que la température du PFC inspiré diminue graduellement lors de la phase HTM 2 au lieu de débiter à 20 °C. Comme lors de la phase HTM 1, la température à l'oesophage semble posséder une dynamique différente de la température artérielle.

Les graphiques de Bland-Altman pour la phase HTM 2 sont présentés à la figure 5.7. Le capteur virtuel sous-estime en moyenne la température artérielle de -0.06 °C dans une limite d'agrément de $(-0.63 : 0.50)$ °C. La température oesophagienne est encore surestimée comme lors de la phase précédente, avec une erreur moyenne de 0.19 °C et une limite d'agrément de $(-0.27 : 0.67)$ °C.

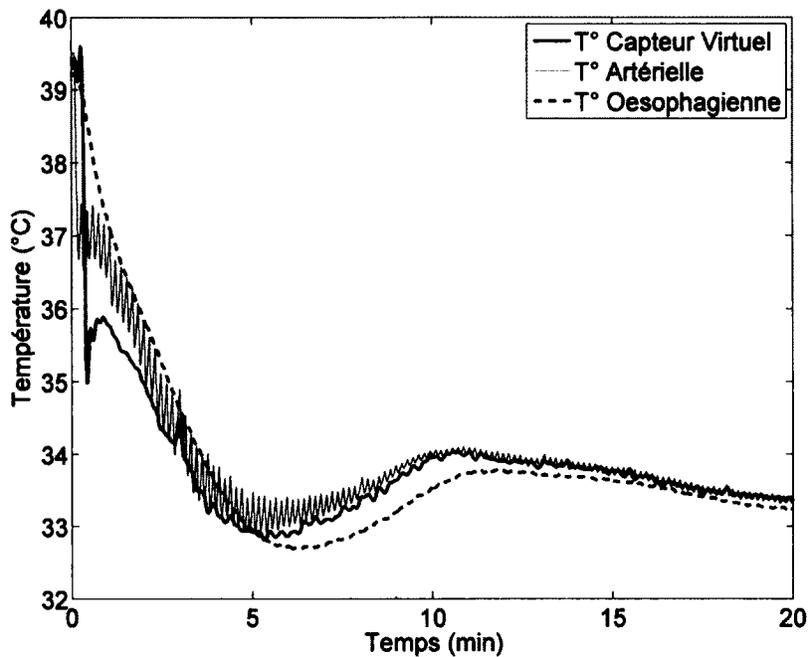


Figure 5.4 Températures du capteur virtuel, artérielle et oesophagienne pendant la phase HTM 1 sur l'agneau 10

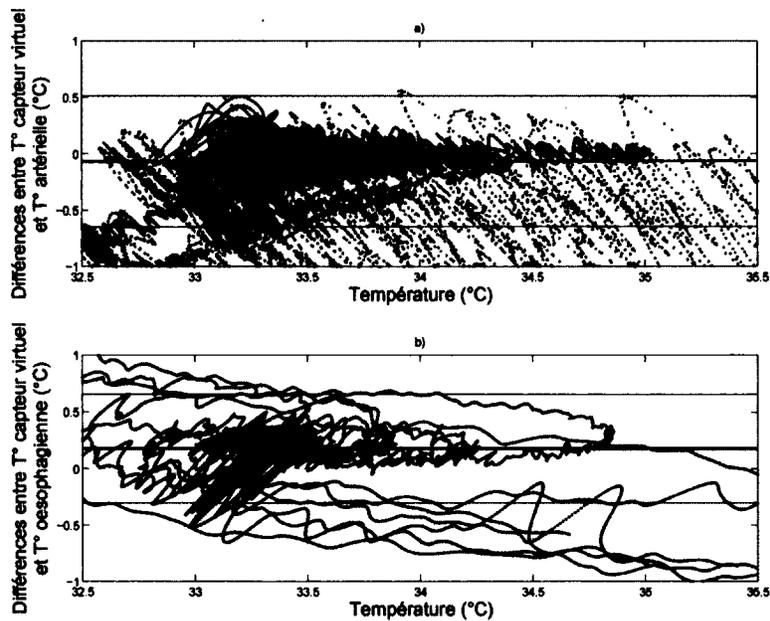


Figure 5.5 Graphiques de Bland-Altman pour évaluer la concordance entre la température du capteur virtuel et la température artérielle (figure a), et entre la température au capteur virtuel et la température oesophagienne (figure b) lors de la phase HTM 1 sur tous les agneaux

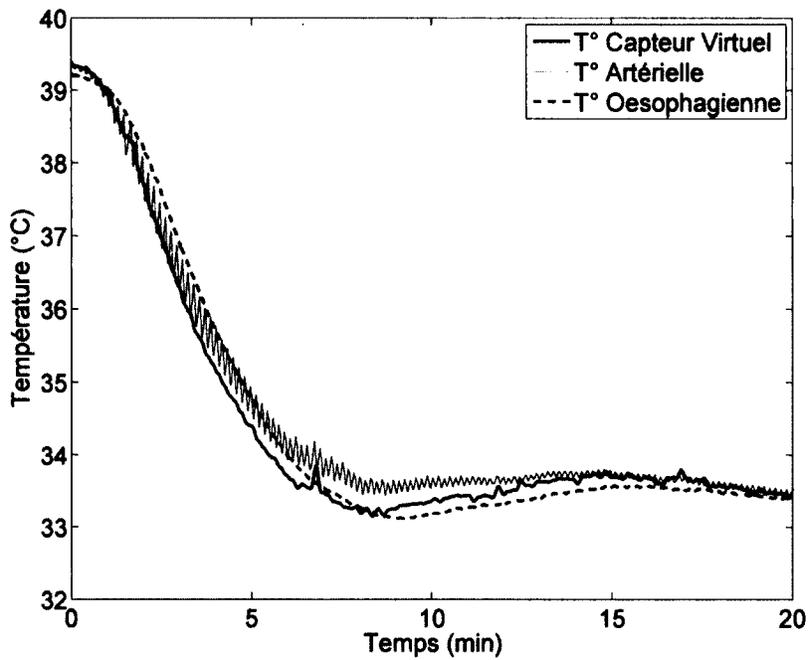


Figure 5.6 Températures du capteur virtuel, artérielle et oesophagienne pendant la phase HTM 2 sur l'agneau 6

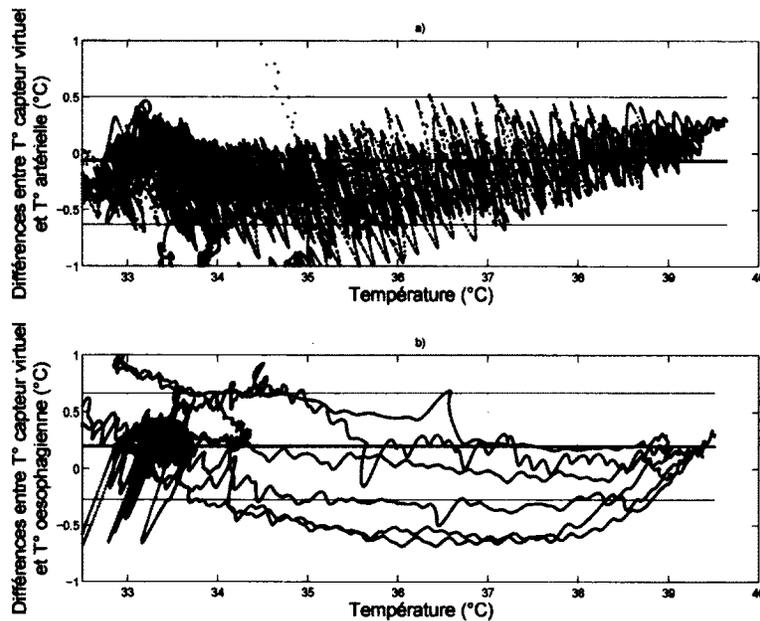


Figure 5.7 Graphiques de Bland-Altman pour évaluer la concordance entre la température du capteur virtuel et la température artérielle (figure a), et entre la température au capteur virtuel et la température oesophagienne (figure b) lors de la phase HTM 2 sur tous les agneaux

5.3.2 Lapins

Sur la figure 5.8 sont présentées les courbes typiques des températures artérielle, oesophagienne et au capteur de température virtuel tout au long de la VLT sur le lapin 7. Les écarts entre la température du capteur virtuel et les températures artérielles et oesophagiennes sont supérieurs à ceux de l'agneau. Les graphiques de Bland-Altman des différences pour les 7 lapins sont présentés à la figure 5.9.

La figure 5.9 a montre la différence entre le capteur virtuel et la température artérielle. La moyenne des différences se trouve à -0.1 °C pour un agrément à 95 % dans l'intervalle $(-1.50 : 1.29)$ °C. Dans le cas de la différence de température entre le capteur virtuel et la température oesophagienne (figure 5.9 b), la moyenne des différences est de -0.17 avec un agrément dans l'intervalle $(-2.09 : 1.74)$ °C.

Les moyennes sont presque centrées, mais les écarts-types sont élevés, ce qui donne un agrément aux bornes étendues. La principale cause de ces différences importantes est le non-respect de l'hypothèse de base de l'algorithme gouvernant le capteur virtuel de température. Cette hypothèse était que la température du capteur atteint l'équilibre thermique avec celle du PFC à la fin de l'expiration. La figure 5.10 montre un cadrage sur quelques cycles de VLT. La courbe de température au Y n'atteint pas un plateau comme lors de la validation *in vitro* du capteur virtuel présentée à la figure 3.4. L'algorithme d'estimation de la température du poumon, qui consiste à prendre la mesure de température lors de la pause de fin d'expiration, ne semble pas juste dans le cas du lapin.

En regardant seulement les phases où il y a variation rapide des températures soient, les phases HTM 1 et HTM 2, les agréments possèdent des intervalles encore plus étendus et les différences ne sont plus centrées près de 0 mais constamment négatives. La figure 5.11 montre des courbes typiques de température de la phase HTM 1. La phase transitoire du début est toujours présente, mais semble supérieure à 2 min dans plusieurs lapins. Ce transitoire plus long sur le lapin peut être expliqué par les faibles V_t au départ de la VLT. Contrairement à l'agneau, il est plus difficile d'augmenter rapidement les V_t sur le lapin, car celui-ci tend à faire des collapsus expiratoires. Seulement les 2 premières minutes ont été retirées de l'analyse de Bland-Altman pour rester en concordance avec l'analyse effectuée chez l'agneau nouveau-né.

La figure 5.12 présente les graphiques de Bland-Altman de cette phase. Pour la température artérielle, la moyenne de l'erreur est de -0.92 °C avec un intervalle d'agrément de $(-2.63 : 1.53)$ °C. Pour la température oesophagienne, la moyenne des différences est de -1.23 °C avec un intervalle de $(-3.06 : 1.71)$ °C.

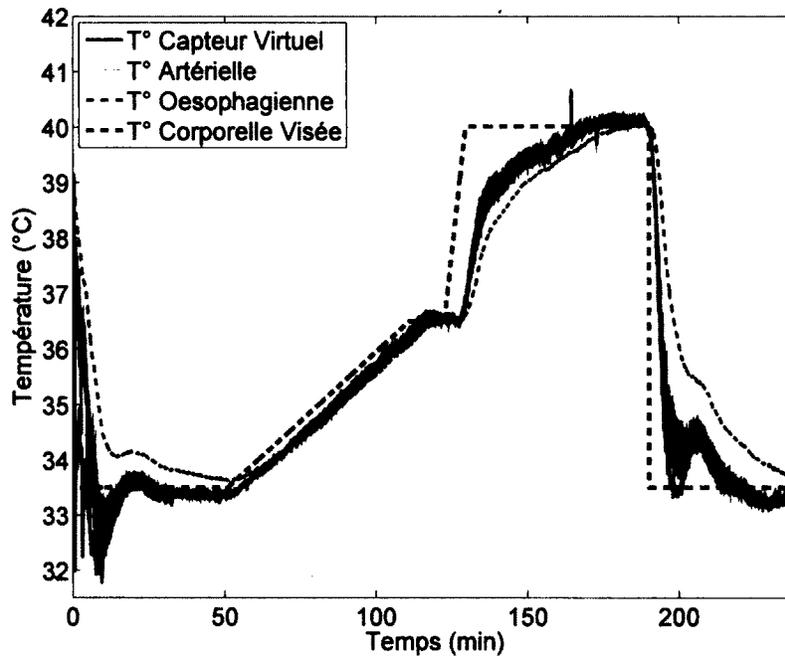


Figure 5.8 Température du capteur virtuel, température artérielle, température oesophagienne et température visée pendant toute la VLT sur le lapin 7

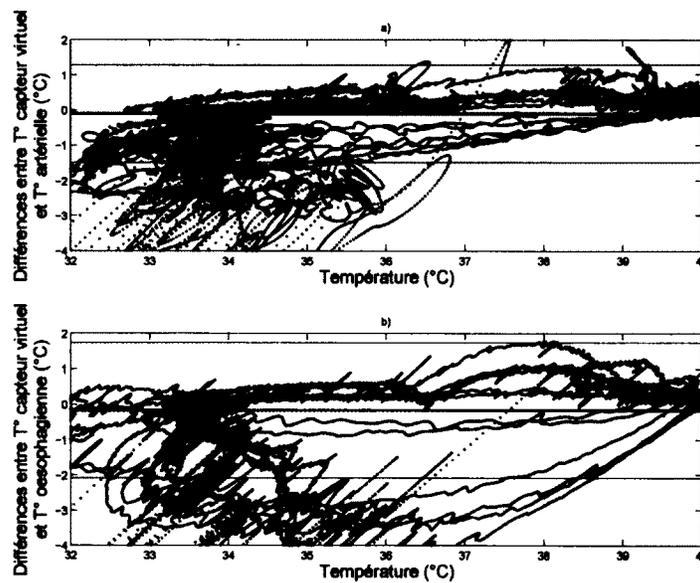


Figure 5.9 Graphiques de Bland-Altman pour évaluer la concordance entre la température du capteur virtuel et la température artérielle (figure a), et entre la température au capteur virtuel et la température oesophagienne (figure b) pendant toute la VLT sur tous les lapins

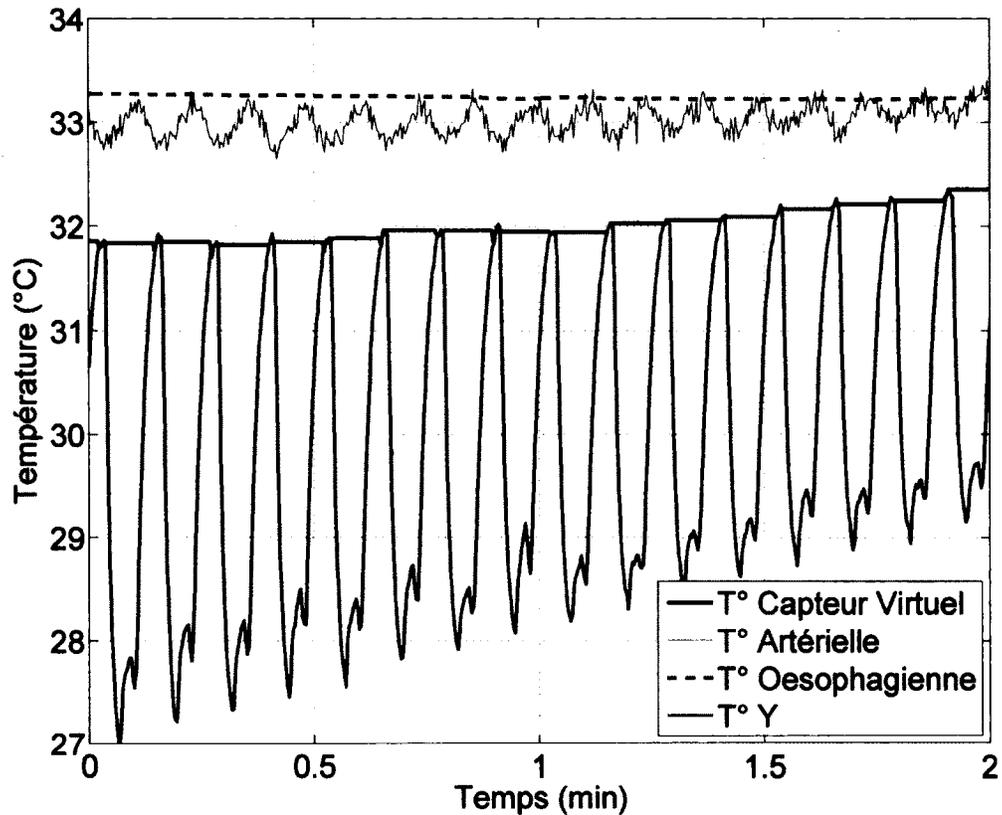


Figure 5.10 Températures du capteur virtuel, artérielle et oesophagienne pendant quelques cycles de VLT sur le lapin 3

La figure 5.13 présente les courbes de température de la phase HTM 2 sur un lapin. Comme lors de la phase HTM 1, le capteur virtuel sous-estime les températures artérielle et oesophagienne. Il est à noter que dans le cas de ce lapin, la température oesophagienne semble avoir une dynamique aussi lente que la température rectale. C'est-à-dire que la courbe de température oesophagienne est plus près de la température rectale que de la température artérielle.

La figure 5.14 montre les graphiques de Bland-Altman de la phase HTM 2 sur tous les lapins. L'écart entre la température au capteur virtuel et la température artérielle est de -0.48 °C en moyenne avec des limites d'agrément de $(-1.28 : 0.75)$ °C. La moyenne des différences entre le capteur virtuel de température et la température oesophagienne est de -0.96 °C avec un agrément de $(-2.73 : 1.68)$ °C.

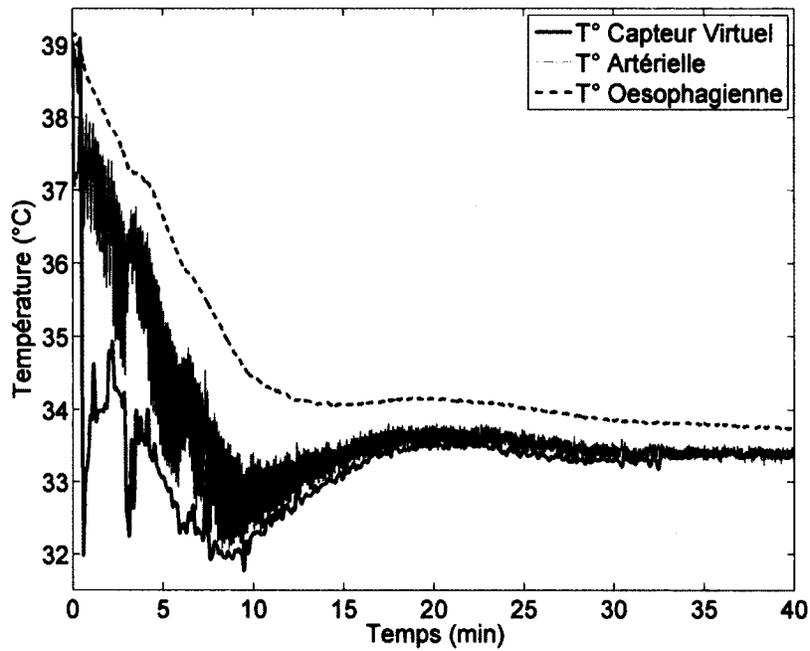


Figure 5.11 Températures du capteur virtuel, artérielle et oesophagienne pendant la phase HTM 1 sur le lapin 7

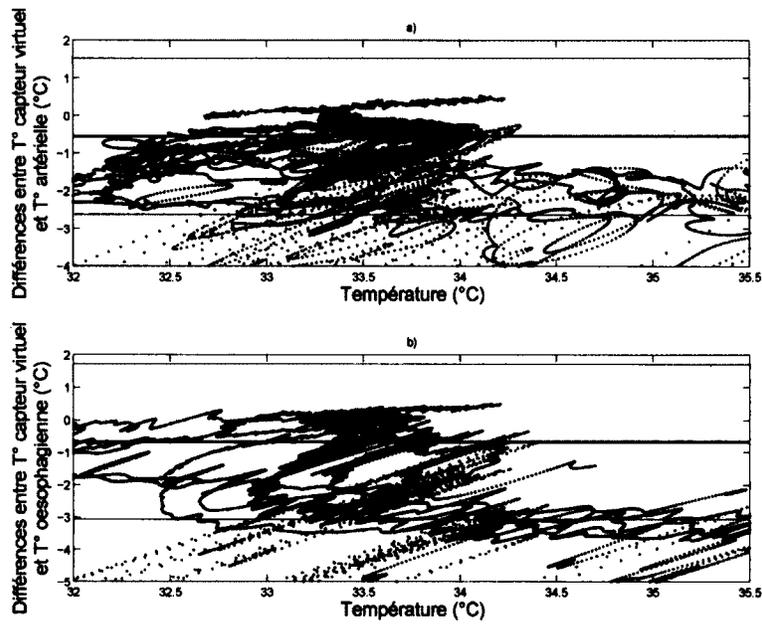


Figure 5.12 Graphiques de Bland-Altman pour évaluer la concordance entre la température du capteur virtuel et la température artérielle (figure a), et entre la température au capteur virtuel et la température oesophagienne (figure b) lors de la phase HTM 1 sur tous les lapins

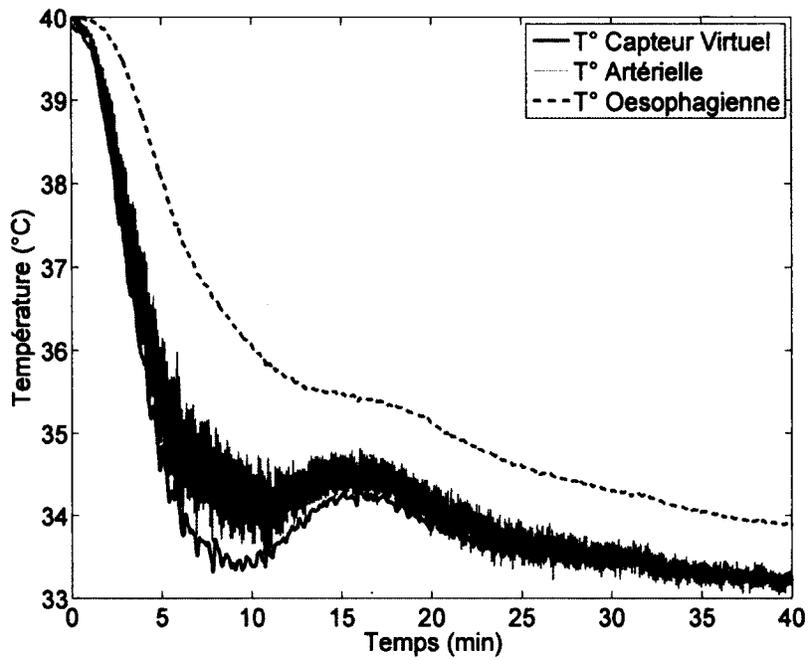


Figure 5.13 Températures du capteur virtuel, artérielle et oesophagienne pendant la phase HTM 2 sur le lapin 7

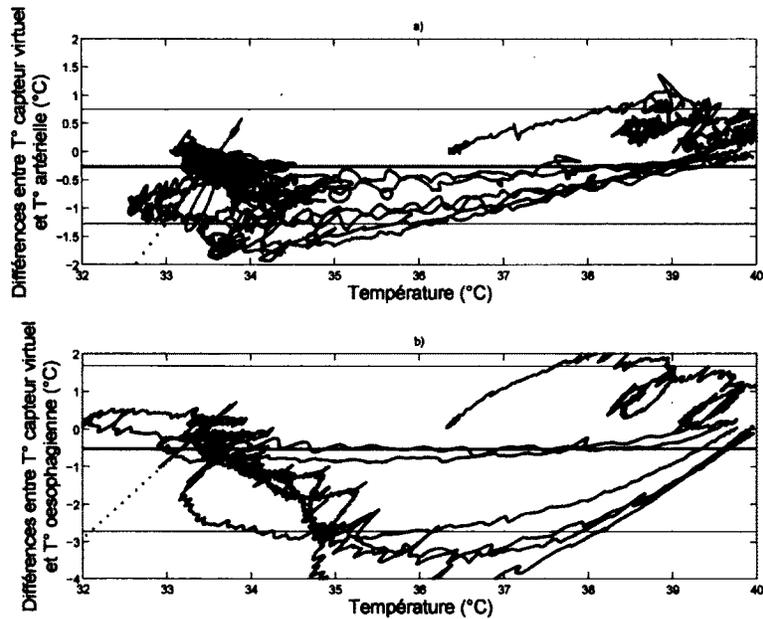


Figure 5.14 Graphiques de Bland-Altman pour évaluer la concordance entre la température du capteur virtuel et la température artérielle (figure a), et entre la température au capteur virtuel et la température oesophagienne (figure b) lors de la phase HTM 2 sur tous les lapins

5.3.3 Discussion sur le capteur virtuel de température

Le capteur virtuel de température suit sans délai ou presque les variations de température artérielle, qui est la première température à varier lors de changement rapide de température. Étant la température la plus rapide à fluctuer, elle représente la température la plus critique à connaître en tout temps lors d'HTM par VLT.

Une certaine dynamique, différente pour chaque individu, est observable entre la température oesophagienne et la température artérielle. Lors de variations de température chez l'humain, cette dynamique, vu comme un retard entre la température du sang et la température oesophagienne est documentée [51]. Si l'oesophage est vu comme un modèle à 1 compartiment, la dynamique peut être dépendante de la position du capteur oesophagien, du volume de PFC dans la cage thoracique et du débit sanguin. De plus, sur certains lapins, la dynamique de la température oesophagienne varie grandement. Certains lapins ont une température oesophagienne qui varie au même rythme que la température artérielle et d'autres dont la température oesophagienne varie comme la température rectale. Ce phénomène peut s'expliquer par de grandes variations du débit sanguin entre les individus ou par un mauvais positionnement du capteur oesophagien. Ces différentes observations renforcent l'importance d'avoir un capteur virtuel de température installé au respirateur liquidien pour effectuer le contrôle de température.

Le capteur virtuel de température semble fonctionner chez l'agneau nouveau-né pour estimer la température artérielle. Dans tous les cas traités, le capteur virtuel de température possède une différence avec la température artérielle dans un intervalle d'agrément à 95 % de $(-0.65 : 0.67)$.

Sur le lapin, le capteur virtuel avec son algorithme tel que présenté ne semble pas être une bonne solution pour estimer la température artérielle. L'algorithme d'estimation de la température du poumon, qui consiste à prendre la mesure de température lors de la pause de fin d'expiration, ne semble pas juste dans le cas du lapin. Le Vt étant plus petit d'un facteur 2 à celui de la validation *in vitro* et la fréquence respiratoire augmentée d'un facteur 1.5 causent que le système thermique se retrouve toujours dans le régime transitoire lors de la pause de fin d'expiration. La raison pour laquelle la température du capteur virtuel reste presque centrée lors de l'analyse sur toute la VLT est que le protocole comprend grossièrement 2 heures de refroidissement et 2 heures de réchauffement. Lors du refroidissement, le capteur virtuel sous-estime les températures artérielle et oesophagienne, et lors du réchauffement les surestime. Le fait de sous-estimer lors de refroidissement et

de surestimer lors de réchauffement, augmente la marge de sécurité sur la méthode, mais diminue les performances de la méthode.

Une solution au problème du capteur virtuel de température lors de petits Vt et de grandes Fr serait d'utiliser un algorithme d'estimation de température plus évolué. Par exemple, une estimation en ligne à l'aide de la méthode des moindres carrés permettrait d'améliorer l'algorithme. Cette méthode consisterait à modéliser le capteur de température au Y comme un modèle à 1 compartiment, soit un premier ordre. En prenant les mesures de température durant l'expiration en temps réel, il serait possible d'identifier le modèle de premier ordre du système et de déterminer mathématiquement qu'elle serait la valeur finale de température atteinte à l'équilibre thermique.

5.4 Performances du contrôle

Cette section vise à présenter les résultats des différents modes de contrôle de l'hypothermie implantés dans INOLIVENT-5.0. Les résultats de chacun des modes de contrôle décrits précédemment seront présentés, excepté le mode d'augmentation rapide de température. Les modèles de l'agneau nouveau-né et du lapin adulte seront, encore ici, présentés séparément. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm écart-types pour chacun des modèles animaux. Les résultats présentés seront pour les phases : HTM 1, HTM 2 et Aug 3 °C/h. Pour plus de détails sur l'implantation, la programmation et le fonctionnement de ces modes, se référer à l'annexe A.

5.4.1 Induction rapide d'HTM par VLT (HTM 1)

Les résultats de cette section font référence aux paramètres définis préalablement à la figure 3.17 de la page 46. Même si ceux-ci n'étaient pas décrits à la figure 3.17, les résultats du capteur de température virtuel sont présentés, car le contrôle de température est effectué à partir de cette mesure.

Agneaux HTM 1

Le tableau 5.3 présente les moyennes et écarts-types des différentes performances obtenues sur l'agneau nouveau-né. L'HTM est atteinte très rapidement à l'oesophage et à l'artère fémorale soit en respectivement 3.6 et 3.5 min. Le temps d'établissement (t_s) des températures artérielle et oesophagienne est environ 3 fois plus élevé que leur temps pour atteindre l'hypothermie (t_h) respectif à cause des dépassements (M) et des oscillations présentes avant la stabilisation. La température tympanique atteint l'hypothermie

en seulement 6.6 min, ce qui est plus rapide que les résultats publiés dans les autres études de VLTh jusqu'à maintenant. La température rectale possède le t_h le plus lent soit 15.3 min, moment auquel on peut estimer que le corps entier a atteint l'HTM. La performance visée était d'atteindre celui-ci en moins de 20 min.

Tableau 5.3 Moyenne et écart-type sur certains paramètres lors de l'induction rapide d'HTM en début de VLT sur l'agneau nouveau-né (HTM 1) (T_0 : Température initiale, T_h : Temps d'atteinte de l'HTM, T_s : Temps de stabilisation, M : Dépassement et e_{ss} : Erreur statique)

Capteur	T_0 (°C)	t_h (min)	t_s (min)	M (°C)	e_{ss} (°C)
Virtuel	NA	3.2 ± 0.6	13.7 ± 4.1	-1.0 ± 0.4	-0.1 ± 0.1
Artériel	38.9 ± 1.8	3.6 ± 0.4	12.7 ± 5.4	-0.5 ± 0.3	-0.2 ± 0.1
Oesophagien	39.3 ± 0.4	3.5 ± 0.6	12.8 ± 4.1	-1.3 ± 0.6	-0.2 ± 0.1
Tympanique	39.0 ± 0.4	6.6 ± 0.7	8.7 ± 5.5	NA	-0.4 ± 0.1
Rectal	39.3 ± 0.3	15.3 ± 5.8	15.3 ± 5.8	NA	-0.2 ± 0.1

Les températures minimales atteintes liées aux dépassements M sont toutes au-dessus de 32.7 °C à l'artère fémorale et de 31.7 °C à l'oesophage. Celles-ci sont au-dessus des performances visées et ne devraient causer aucune arythmie cardiaque.

L'erreur statique se situe entre -0.1 et -0.4 °C dépendamment des températures, ce qui se situe dans les bornes de ± 0.5 °C visées.

Lapins HTM 1

Dans le tableau 5.4 sont présentés les moyennes et écarts-types des performances obtenues sur le lapin adulte. Contrairement aux résultats sur l'agneau, les températures artérielle et oesophagienne chutent plus lentement que celle au capteur virtuel et les écarts-types montrent une grande variabilité entre les individus. L'hypothermie modérée à la température rectale est atteinte en 32.2 ± 11.5 min, ce qui est plus élevé que la performance de 20 min visées.

La méthode reste sécuritaire, car la plus basse température enregistrée est la température oesophagienne sur le lapin 2, qui atteint 31.5 °C. Dans les autres cas, les dépassements sont très faibles et les températures minimales artérielles et oesophagiennes atteignent rarement 33.0 °C.

L'erreur statique se situe dans les bornes de ± 0.5 °C, sauf pour la température tympanique où $e_{ss} = -1.3 \pm 0.3$ °C. La température tympanique est difficile à interpréter sur le

Tableau 5.4 Moyenne et écart-type sur certains paramètres lors de l'induction rapide d'HTM en début de VLT sur le lapin adulte (HTM 1) (T_0 : Température initiale, T_h : Temps d'atteinte de l'HTM, T_s : Temps de stabilisation, M : Dépassement et e_{ss} : Erreur statique)

Capteur	T_0 (°C)	t_h (min)	t_s (min)	M (°C)	e_{ss} (°C)
Virtuel	NA	2.7 ± 0.6	14.4 ± 1.8	-2.3 ± 0.6	-0.1 ± 0.1
Artériel	39.2 ± 0.3	11.3 ± 10.7	21.0 ± 5.5	-0.5 ± 0.4	-0.0 ± 0.2
Oesophagien	38.9 ± 0.2	17.1 ± 14.6	19.3 ± 12.6	-0.7 ± 0.9	-0.0 ± 0.3
Tympanique	37.6 ± 0.7	10.2 ± 3.7	NA	NA	-1.1 ± 0.3
Rectal	38.8 ± 0.1	32.1 ± 11.5	32.1 ± 11.5	NA	0.2 ± 0.2

lapin, car celle-ci se trouve en moyenne 1 °C sous les autres températures tout au long de l'expérimentation. Vu l'erreur e_{ss} sur la température tympanique inférieure à -0.5 °C, le temps t_s ne peut pas être calculé.

Discussions sur les performances du contrôle lors de l'induction rapide d'HTM (HTM 1)

Sur l'agneau, l'atteinte de l'hypothermie thérapeutique modérée se fait en moins de 15 min pour le corps entier et la température tympanique l'atteint en seulement 6.6 minutes ce qui est plus rapide que dans les autres études publiées en VLTh et qui semble prometteur pour la neuroprotection. Sur le lapin, le contrôleur n'atteint pas les performances visées de 20 min pour t_h et t_s . Il est clair que les constantes de temps thermiques sont plus lentes sur le lapin que sur l'agneau. Les V_{min} et les débits cardiaques plus faibles entraînent des taux de refroidissement diminués par rapport à l'agneau.

L'HTM était induite plus rapidement dans les études antérieures publiées par l'équipe de l'INSERM-U955-E3 [10]. Deux raisons principales expliquent ce phénomène. Premièrement, l'équipe française vise une température d'HTM de 32 °C contrairement à 33.5 °C comme dans ce projet. Les températures artérielles et oesophagiennes se maintiennent plus basses (32 °C) pour refroidir plus rapidement le reste du corps. Deuxièmement, comme mentionné précédemment, le biais du capteur virtuel sous-estime la température artérielle.

De plus, quelques mesures de température sont critiquables sur le lapin. Par exemple, la température oesophagienne semble biaisée sur les lapins 1, 6 et 7, car elle diminue plus lentement que la température rectale. De plus, lors des expérimentations sur l'agneau et le lapin, il a été remarqué que la température rectale peut varier de ± 0.5 °C si la sonde de température est déplacée de 1-2 cm seulement. Une hypothèse à ce phénomène est que le

temps de réponse de la sonde est modifié par son environnement. Par exemple, si le capteur de température se retrouve au milieu d'excréments qui agissent comme isolant thermique. De même, les conduits auditifs de l'agneau et du lapin étant différents, celui du lapin semble apporter une dynamique différente, voire un biais à la température tympanique mesurée.

Les erreurs statiques sur toutes les températures, excepté la température tympanique chez le lapin, se trouvent dans les bornes visées de ± 0.5 °C. De plus, aucune température corporelle ne descend sous 30 °C donc la méthode reste sécuritaire pour le coeur.

La conception du contrôleur selon une démarche sécuritaire a été d'optimiser les saturations et les gains du contrôleur pour répondre rapidement aux perturbations et éviter de diminuer les dépassements trop importants de température. Un utilisateur averti pourrait décider d'entrer une température corporelle de consigne inférieure à la température réelle visée lors des premières minutes de VLT pour accélérer les chutes de température tympanique et rectale. Il pourrait ensuite remonter la consigne de température corporelle à la valeur réelle qu'il veut viser. Cette méthode serait plus performante en vitesse d'induction, mais moins sécuritaire pour le coeur.

5.4.2 Induction rapide d'HTM par VLT (HTM 2)

Les résultats présentés ici font référence aux paramètres définis préalablement à la phase HTM 2, soit à l'induction rapide d'HTM lors d'une VLT normotherme (figure 4.1, page 63). Pour cette induction rapide, les performances visées sont les mêmes que pour la phase HTM 1 et sont présentées à la figure 3.17 de la page 46.

Agneaux HTM 2

Le tableau 5.5 montre les performances du contrôleur pour les 7 agneaux. L'HTM est atteinte rapidement à la température artérielle et à l'oesophage en respectivement 7.7 et 6.0 min. Le temps t_s est atteint en 11.8 min à l'artère fémorale et en 12.4 min à l'oesophage. Les températures tympaniques et rectales atteignent l'HTM et t_s en respectivement 9.8 et 16.9 min. Une hypothermie thérapeutique modérée à 33.5 ± 0.5 °C est donc atteinte en 16.9 min, ce qui atteint les performances visées.

En comparaison avec la phase HTM 1 sur l'agneau, les temps t_h pour la température artérielle et oesophagienne sont plus élevés d'un facteur 2, mais les temps t_s restent semblables entre HTM 1 et HTM 2. Les temps de stabilisation t_s à la température tympanique et

Tableau 5.5 Moyennes et écarts-types sur certains paramètres lors de l'induction rapide d'HTM suite à une VLT normotherme sur l'agneau (HTM 2)

Capteur	T_0 (°C)	t_h (min)	t_s (min)	M (°C)	e_{ss} (°C)
Virtuel	39.4 ± 0.3	6.5 ± 2.2	8.7 ± 5.2	-0.4 ± 0.4	-0.1 ± 0.1
Artériel	39.3 ± 0.0	7.7 ± 2.0	11.8 ± 5.8	-0.4 ± 0.0	-0.2 ± 0.0
Oesophagien	39.2 ± 0.2	6.0 ± 1.3	12.4 ± 9.5	-0.8 ± 0.4	-0.3 ± 0.1
Tympanique	38.9 ± 0.3	9.8 ± 1.6	9.8 ± 1.6	NA	-0.4 ± 0.1
Rectal	39.2 ± 0.1	16.9 ± 4.2	16.9 ± 4.2	NA	-0.2 ± 0.1

rectale restent similaires soient respectivement : 8.7 min et 15.3 min pour HTM 1, et 9.8 et 16.9 min pour HTM 2.

Les dépassements maximaux se retrouvent diminués par rapport à la phase HTM 1 en moyenne. Une température artérielle de 30.7 °C est atteinte sur l'agneau 8, ce qui reste supérieure à la borne minimale de 30 °C fixée pour rester sécuritaire pour le coeur.

Les erreurs statiques restent dans le même ordre que lors de la phase HTM 1 et varie entre -0.1 et -0.4 °C, ce qui se situe dans les tolérances visées.

Lapins HTM 2

Le tableau 5.6 montre les performances du contrôle sur les 6 lapins New Zealand adultes. Cependant, t_h et t_s pour la température rectale ont été calculées sur seulement 5 lapins, car le lapin 1, atteint d'une infection pulmonaire, n'atteint pas 34 °C. Les temps d'atteinte de l'hypothermie et de stabilisations de la température sont tous plus élevés lors de la phase HTM 2 que lors de la phase HTM 1 sur le lapin.

Tableau 5.6 Moyenne et écart-type sur certains paramètres lors de l'induction rapide d'HTM suite à une VLT normotherme sur le lapin adulte (HTM 2)

Capteur	T_0 (°C)	t_h (min)	t_s (min)	M (°C)	e_{ss} (°C)
Virtuel	39.8 ± 0.1	5.8 ± 1.0	15.9 ± 5.4	-0.8 ± 0.5	-0.2 ± 0.1
Artériel	39.3 ± 0.4	8.1 ± 2.2	23.1 ± 6.5	-0.2 ± 0.2	-0.1 ± 0.2
Oesophagien	39.8 ± 0.2	21.2 ± 16.1	28.1 ± 11.8	-0.3 ± 0.7	-0.0 ± 0.2
Tympanique	38.7 ± 0.8	19.5 ± 5.4	19.5 ± 5.4	NA	-0.9 ± 0.3
Rectal	39.3 ± 0.4	40.7 ± 9.2*	40.7 ± 9.2*	NA	0.3 ± 0.2

* Résultats sur seulement 5 lapins, car le lapin 1 n'atteint pas 34 °C

Les dépassements M sont améliorés pour toutes les températures, comme observés dans le cas de l'agneau. La température corporelle minimale atteinte est de 31.9 °C à l'oesophage sur le lapin 2, ce qui reste sécuritaire pour le coeur.

Les erreurs e_{ss} sont constantes avec celles observées lors de la phase HTM 1. Elles varient de -0.9 °C à la température tympanique jusqu'à 0.3 °C pour la température rectale. Comme pour la phase HTM 1, la température tympanique est la seule à ne pas respecter les performances visées sur e_{ss} mais comme pour la phase HTM 1, celle-ci a une température initiale T_0 inférieure aux autres de plus de 0.6 °C.

Discussion sur les performances lors de l'induction rapide d'HTM (HTM 2)

Il est possible d'induire une hypothermie thérapeutique ultra-rapide à l'aide de la VLT même si le sujet se trouve déjà en VLT normotherme. Pour l'agneau nouveau-né, la méthode permet d'atteindre une HTM aussi rapidement que lors de l'induction en début de VLT (HTM 1). Pour le lapin, les performances semblent inférieures lorsque l'animal est déjà en VLT normotherme.

Le phénomène s'explique par le faible V_{min} sur le lapin. Le V_{min} étant proportionnel au débit de PFC (Q_P) circulant dans le respirateur liquidien :

$$Q_P = \frac{V_{min}}{Fr \cdot t_c} \quad (5.1)$$

Le volume de PFC dans le réservoir (V_R) est le même pour l'agneau et le lapin. Vu le V_{min} diminué de plus de 30 % par rapport à l'agneau (tableaux 5.1 et 5.2), la constante de temps thermique du réservoir (τ_R) est augmentée de 30 % selon l'équation 3.14. Comme vu sur les figures 3.21 et 3.22 de la section 3.6, la température inspirée décroît plus lentement sur le lapin que sur l'agneau. Pour obtenir des performances semblables entre HTM 1 et HTM 2 sur le lapin, il faudrait diminuer le volume de PFC du respirateur liquidien de 30 %. Une autre option serait de diminuer la température de l'eau circulant dans l'oxygénateur.

Il est donc possible d'induire une hypothermie rapide lorsque le patient se trouve déjà en VLT. La méthode d'arrêter la circulation d'eau dans la double paroi pour ensuite insérer de la glace au bain de circulation n'est pas envisageable pour la clinique. Si cette forme d'induction doit être disponible sur la technologie de respirateur INOLIVENT, il faudra revoir le dispositif de refroidissement et la méthode.

5.4.3 Augmentation graduelle de la température du patient (Aug 3 °C/h)

Les résultats de cette sous-section font référence à la phase d'augmentation graduelle de température de 3 °C/h, soit la phase Aug 3 °C/h de la figure 4.1 à la page 63. Cette section veut prouver que le contrôleur est capable d'effectuer un réchauffement de 3.0 °C/h pendant 1 h. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm écart-type sur tous les individus de chaque modèle animal.

Agneaux (Aug 3 °C/h)

Le tableau 5.7 ci-dessous montre les pentes réelles obtenues en estimant les différentes variations de température comme une simple régression linéaire. Les pentes sont d'environ 3 °C/h avec un faible écart-type. Les coefficients de détermination r^2 pour les estimations linéaires sont tous au-dessus de 0.98, ce qui montre que la corrélation est forte.

Tableau 5.7 Moyenne et écart-type des pentes réelles lors de la phase d'augmentation graduelle de la température de l'agneau de 3 °C/h pendant 1 heure ($r^2 \geq 0.98$) (Aug 3 °C/h)

Capteur	Pente réelle °C/h
Virtuel	3.1 \pm 0.1
Artériel	3.1 \pm 0.1
Oesophagien	3.1 \pm 0.1
Tympanique	3.0 \pm 0.0
Rectal	3.0 \pm 0.1

Cette partie du protocole prouve qu'INOLIVENT-5.0 est capable d'effectuer un réchauffement graduel de la température corporelle selon une pente déterminée par l'utilisateur. La pente de 3 °C/h choisie pour avoir une augmentation notable de température pendant une courte période a pu être suivie à ± 0.1 °C/h. Une pente plus faible pourrait donc être suivie avec une précision semblable ou meilleure.

Lapins (Aug 3 °C/h)

Les résultats sur le lapin sont présentés sur seulement 6 individus. Comme mentionné au début du chapitre, le lapin numéro 5 est mort lors de cette phase. Il n'a donc pas été compilé dans les résultats. Comme pour l'agneau, le contrôleur permet de suivre la consigne sur la pente au capteur virtuel, soit de 3.1 \pm 0.1 °C/h. Cependant, la pente s'éloigne de la consigne de 3 °C/h plus on descend vers le bas du tableau même si le coefficient de détermination reste au-dessus de 0.98. Le phénomène s'explique par les constantes de temps

entre les compartiments qui sont beaucoup plus élevées chez le lapin que chez l'agneau et la montée de température qui ne dure qu'une heure. Les températures tympaniques et rectales passent ainsi la majeure partie du temps dans leur zone de décollage, comme décrit lors de la validation du contrôleur à la section 3.7.

Tableau 5.8 Moyenne et écart-type des pentes réelles lors de la phase d'augmentation graduelle de la température du lapin de 3 °C/h pendant 1 heure ($r^2 \geq 0.98$) (Aug 3 °C/h)

Capteur	Pente réelle °C/h
Virtuel	3.1 ± 0.1
Artériel	2.8 ± 0.1
Oesophagien	2.8 ± 0.2
Tympanique	2.4 ± 0.2
Rectal	2.1 ± 0.3

Ces résultats sont consistants avec la validation du modèle et du contrôleur à la section 3.7.2. Il a été possible de déterminer avec le modèle en simulation qu'avec un taux de variation à 0.5 °C/h, l'erreur de poursuite serait de moins de 0.25 °C/h, occasionnant ainsi un faible décalage sur la durée totale d'un réchauffement à 0.5 °C/h.

Discussion sur la pente de température (Aug 3 °C/h)

Lors de l'augmentation lente de température, l'agneau atteint une pente de 3 °C/h stable dans tout le corps en moins d'une heure. Il en est tout autrement pour le lapin. Pour arriver à des résultats semblable à l'agneau, il aurait fallu prolonger la phase de réchauffement sur quelques heures pour passer la phase de décollage.

Pour l'agneau, il ne fait aucun doute que le contrôleur pourra maintenir précisément une consigne de réchauffement demandée par l'utilisateur de 3 °C/h et moins. Pour le lapin, les mêmes conclusions auraient été obtenues si la durée de la phase Aug 3 °C/h avait été prolongée de quelques heures. En effet, le contrôleur peut maintenir la consigne de température au capteur virtuel de 3 °C/h avec une même précision que sur l'agneau, ce qui montre que le contrôleur fonctionne et répond aux performances.

CHAPITRE 6

CONCLUSION

6.1 Sommaire des travaux

L'équipe Inolivent de l'Université de Sherbrooke possède une large expertise dans l'utilisation de la VLT à des fins de lavages pulmonaires. Cette équipe multidisciplinaire est reconnue mondialement pour sa technologie de respirateur liquidien des plus évolués. Depuis peu, Inolivent a décidé d'explorer une nouvelle branche de la ventilation liquidienne soit l'HTM induite par VLT en utilisant les poumons comme échangeurs de chaleur et le liquide comme vecteur de chaleur. Pour se faire, une synergie s'est créée avec une équipe reconnue mondialement pour son expertise dans l'HTM par VLT, l'équipe de l'INSERM-U955-E3 de Créteil, France. Le projet présenté dans ce mémoire avait ainsi comme objectif principal d'intégrer la fonction d'induction automatisée d'HTM par VLT au prototype de respirateur liquidien de l'équipe INOLIVENT-5.0.

Voici le sommaire des résultats et les principaux constats :

- Un capteur virtuel de température corporelle a été développé pour permettre une mesure fiable, intégrée au respirateur et indépendante de l'utilisateur pour la rétroaction du contrôleur de température corporelle. Le capteur virtuel a pu être validé *in vitro*, et *in vivo* sur l'agneau nouveau-né et le lapin adulte. Le capteur virtuel fonctionne pour des fréquences respiratoires et des Vt comme ceux nécessaires à une bonne ventilation chez l'agneau nouveau-né. Par contre, un biais non négligeable apparaît lors de faibles volumes expirés et de temps d'expiration plus courts comme observés lors de la VLT chez le lapin adulte.
- Une UTPh avec échangeur de chaleur bidirectionnelle permettant de chauffer et de refroidir le PFC a pu être conçue, modélisée et validée. Le système peut être représenté par un modèle de premier ordre sans retard pur avec une constante de temps de 106 s lorsqu'il est utilisé avec du PFOB.
- Un bain de circulation d'eau (Modèle 9100, Polyscience, II) a été utilisé pour moduler la température de l'eau circulant autour des colonnes de l'UTPh selon les consignes envoyées par INOLIVENT-5.0. Celui-ci a été modélisé comme un premier ordre ($\tau = 240$ s) avec un retard pur de 100 s et possède des saturations de chauffage

et de refroidissement de respectivement $0.032 \text{ }^\circ\text{C/s}$ et $-0.028 \text{ }^\circ\text{C/s}$. Ce retard, les saturations, ainsi que des non-linéarités de l'électronique du bain ont causé quelques problèmes à la mise en place du système. De plus, l'utilisation d'un bain de circulation non intégré au respirateur rend celui-ci encombrant. L'inertie thermique de l'eau limite les temps de réponse en régime transitoire, mais aide à la stabilisation du système en régime permanent.

- Les autres composantes du circuit de PFC d'INOLIVENT-5.0 ont pu être modélisées mathématiquement pour permettre de simuler sous Matlab Simulink le comportement thermique du système.
- Un modèle mathématique par compartiment du poumon comme échangeur thermique a pu être développé et validé expérimentalement. Le corps fut séparé en 4 différents compartiments avec leur température respective soient la température du poumon rempli de PFC, celle de l'ensemble du sang du corps, la température tympanique et la température rectale. Les constantes de temps thermiques chez l'agneau nouveau-né sont plus faibles que celles chez le lapin adulte. La constante de temps de la température tympanique est de l'ordre de 100 s chez l'agneau comparé à 300 s chez le lapin et pour la température rectale, 150 s pour l'agneau et 1200 s pour le lapin.
- Le contrôleur d'induction automatisé d'hypothermie par VLT ainsi que les différents contrôleurs de température corporelle ont été conçus en simulation à l'aide des modèles développés. Une validation expérimentale sur le modèle ovin nouveau-né et lapin adulte s'en ait suivi.

Ce qui est ressorti de la validation par expérimentation animale :

- La courbe PV du lapin adulte est différente de celle de l'agneau nouveau-né ce qui réduit de moitié les Vt admissibles, diminue les V_{min} et réduit ainsi les vitesses de refroidissement du lapin comparé à l'agneau.
- Il est possible d'induire rapidement une HTM par VLT au départ de la VLT et pendant une VLT normotherme.
- L'HTM permet d'obtenir de meilleurs gaz du sang lors de la VLT grâce au ralentissement du métabolisme.
- L'inertie thermique d'un PFC à $20 \text{ }^\circ\text{C}$ au départ de VLT (HTM 1) aide à l'induction rapide de l'hypothermie.

- L'HTM en début de VLT est atteinte et stable à 33.5 ± 0.5 °C en 15.3 min chez le groupe d'agneaux nouveau-nés et en 32.1 min chez celui des lapins adultes.
- Sur les agneaux et sur les lapins, aucune température n'est descendue sous la température critique de 30 °C. La température minimale atteinte étant de 31.5 °C à l'oesophage chez le lapin 2.
- Lors de l'induction d'HTM pendant une VLT normotherme (HTM 2), la pompe du bain de circulation d'eau doit être stoppée le temps de diminuer la température de l'eau à moins de 10 °C pour obtenir une induction rapide d'HTM.
- Chez l'agneau nouveau-né et chez le lapin adulte, en excluant la température tympanique, la consigne est atteinte avec une erreur statique de maximum -0.3 °C.
- Chez l'agneau nouveau-né, il est possible d'effectuer un réchauffement précis à un taux de 3.1 ± 0.1 °C/h. Chez le lapin adulte, le réchauffement a aussi pu être effectué à un taux de 3.1 ± 0.1 °C/h à la température de contrôle (capteur virtuel), mais la durée de 60 min d'augmentation graduelle de température est trop courte pour passer la phase de décollage sur les autres points de mesures de températures corporelles.

6.2 Contributions originales

Suite à ce projet, INOLIVENT-5.0 est le premier respirateur liquidien avec un contrôle de la température corporelle. Le contrôle de la température corporelle est effectué à l'aide d'un capteur de température virtuel de la température du PFC dans les poumon, qui coïncide avec la température artérielle. Ce dispositif de capteur virtuel de température est une innovation importante dans le domaine de l'HTM par VLT et permettra de sécuriser la méthode. De plus, ce respirateur liquidien est devenu le premier respirateur liquidien avec une fonction automatisée d'induction rapide d'HTM par VLT.

Un modèle par compartiments du poumon comme échangeur thermique a pu être développé pour le modèle ovin nouveau-né et pour le modèle lapin adulte. Ces modèles permettront de valider en simulation numérique tous changements effectués à INOLIVENT-5.0 ou tous ajustements du contrôleur de température.

Le projet a permis de créer une synergie entre l'équipe de l'INSERM-U955-E3 et l'équipe Inolivent. INOLIVENT-5.0, avec la fonction d'induction d'hypothermie, se trouve main-

tenant dans les laboratoires de l'INSERM-U955-E3 à l'ENVA où plusieurs HTM par VLT sont effectuées chaque semaine. L'équipe Inolivent peut ainsi bénéficier de l'expérience en matière d'induction d'HTM de l'équipe de l'INSERM-U955-E3 tout en contribuant à transmettre ses développements technologiques.

6.3 Perspectives, travaux futurs et recommandations

Le présent projet a prouvé le concept d'induction automatisée ultra-rapide d'HTM par VLT et le contrôle de la température corporelle à l'aide d'un respirateur liquidien. Lors de prochaines études, les éléments suivants devraient être considérés :

- L'algorithme d'estimation de la température au capteur virtuel devrait être optimisé pour que la lecture soit tout aussi valable pour des Fr élevées et des faibles Vt .
- Les dynamiques entre la température au capteur virtuel et les températures artérielle et oesophagienne devraient être analysées. La méthode statistique de Bland-Altman utilisée pour caractériser les biais entre les différentes mesures ne tient pas compte de la dynamique entre les deux mesures mais considèrent celles-ci comme devant être identiques.
- L'échangeur de chaleur bidirectionnel devrait être revu pour pouvoir être intégré complètement au respirateur liquidien. L'utilisation d'un bain de circulation comme celui présenté nécessite de placer celui-ci par terre près du ventilateur ce qui est encombrant.
- L'utilisation d'un bain de circulation avec sa propre électronique intégrée pour moduler la température de l'eau s'est avérée compliquée. Il faudrait envisager un autre concept ou simplement l'utilisation d'un bain de circulation conçu entièrement pour les besoins du projet où le respirateur liquidien piloterait la puissance de chauffage, la puissance de refroidissement et la pompe de circulation sans passer par de l'électronique intermédiaire.
- Il serait intéressant d'ajouter les pertes thermiques au modèle du respirateur liquidien pour augmenter la fidélité des températures du modèle face à celles mesurées expérimentalement.
- Le modèle thermique du poumon comme échangeur thermique en VLT, développé dans le présent mémoire, a permis de réaliser la conception des contrôleurs. Cependant, celui-ci devrait être raffiné pour y inclure plus de détails face à la physiologie

et aux connaissances bio-physiques des différents sujets pour permettre d'analyser l'effet de différentes pathologies sur le contrôle de la température corporelle par VLT.

- La température initiale du PFC possède une grande influence lors de l'induction rapide d'HTM par VLT (HTM 1). Il serait intéressant d'optimiser le contrôleur d'induction d'HTM par VLT pour que celui-ci suggère une température initiale de PFC en fonction du type de sujet, de son poids, du type de PFC et de la température corporelle visée.
- Si la fonction d'induction d'HTM lors de VLT normotherme (HTM 2) se voit une application clinique prometteuse, il faut revoir la méthode d'induction de celle-ci pour nécessiter peu d'interaction de l'utilisateur et éviter l'ajout de glace au bain de circulation.

La technologie de respirateur liquidien Inolivent a démontré qu'elle pouvait induire une HTM par VLT rapidement et sécuritairement pour le coeur. Les travaux futurs de l'équipe Inolivent en collaboration avec l'INSERM-U955-E3 consistent maintenant à valider, à l'aide de la technologie INOLIVENT, les effets neuroprotecteurs de l'induction ultra-rapide d'HTM par VLT sur un modèle lapin d'arrêt cardiaque non-choquable ainsi que sur un modèle ovin nouveau-né d'ischémie-anoxie.

LISTE DES RÉFÉRENCES

- [1] 3M (2002). *FAQ : Fluorochemicals in heat transfert applications* (Rapport technique). 1–27 p.
- [2] after Cardiac Arrest Study Group, H. (2002). Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*, volume 346, numéro 8, p. 549–556.
- [3] Albaghdadi, A. S., Brooks, L. A., Pretorius, A. M. et Kerber, R. E. (2010). Perfluorocarbon induced intra-arrest hypothermia does not improve survival in a swine model of asphyxial cardiac arrest. *Resuscitation*, volume 81, numéro 3, p. 353–358.
- [4] Avoine, O., Bosse, D., Beaudry, B., Beaulieu, A., Albadine, R., Praud, J.-P., Robert, R., Micheau, P. et Walti, H. (2011). Total liquid ventilation efficacy in an ovine model of severe meconium aspiration syndrome. *Crit Care Med*, volume 39, numéro 5, p. 1097–1103.
- [5] Azzopardi, D., Brocklehurst, P., Edwards, D., Halliday, H., Levene, M., Thoresen, M., Whitelaw, A. et Group, T. O. B. Y. S. (2008). The toby study. whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy : a randomised controlled trial. *BMC Pediatr*, volume 8, p. 17.
- [6] Azzopardi, D. V., Strohm, B., Edwards, A. D., Dyet, L., Halliday, H. L., Juszczak, E., Kapellou, O., Levene, M., Marlow, N., Porter, E., Thoresen, M., Whitelaw, A., Brocklehurst, P. et Group, T. O. B. Y. S. (2009). Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med*, volume 361, numéro 14, p. 1349–1358.
- [7] Beaudry, B. (2009). *L'évaluation et l'optimisation des échanges gazeux dans un oxygénéateur de respirateur liquidien*. Mémoire de maîtrise, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, CA, – p.
- [8] Bernard, S. A., Gray, T. W., Buist, M. D., Jones, B. M., Silvester, W., Gutteridge, G. et Smith, K. (2002). Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*, volume 346, numéro 8, p. 557–563.
- [9] Bland, J. M. et Altman, D. G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, volume 1, numéro 8476, p. 307–310.

- [10] Chenoune, M., Lidouren, F., Adam, C., Pons, S., Darbera, L., Bruneval, P., Ghaleh, B., Zini, R., Dubois-Rande, J.-L., Carli, P., Vivien, B., Ricard, J.-D., Berdeaux, A. et Tissier, R. (2011). Ultrafast and whole-body cooling with total liquid ventilation induces favorable neurological and cardiac outcomes after cardiac arrest in rabbits. *Circulation*.
- [11] Chenoune, M., Lidouren, F., Ghaleh, B., Couvreur, N., Dubois-Rande, J.-L., Berdeaux, A. et Tissier, R. (2010). Rapid cooling of the heart with total liquid ventilation prevents transmural myocardial infarction following prolonged ischemia in rabbits. *Resuscitation*, volume 81, numéro 3, p. 359–362.
- [12] Christian, E., Zada, G., Sung, G. et Giannotta, S. L. (2008). A review of selective hypothermia in the management of traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*, volume 25, numéro 4, p. E9.
- [13] Dae, M. W., Gao, D. W., Sessler, D. I., Chair, K. et Stillson, C. A. (2002). Effect of endovascular cooling on myocardial temperature, infarct size, and cardiac output in human-sized pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, volume 282, numéro 5, p. H1584–H1591.
- [14] de Larminat, P. (1993). *Automatique : Commande des systemes lineaires*. Traite des nouvelles technologies, 324 p.
- [15] Drury, P. P., Bennet, L. et Gunn, A. J. (2010). Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Semin Fetal Neonatal Med*, volume 15, numéro 5, p. 287–292.
- [16] Edwards, A. D. et Mehmet, H. (1996). Apoptosis in perinatal hypoxic-ischaemic cerebral damage. *Neuropathol Appl Neurobiol*, volume 22, numéro 6, p. 494–498.
- [17] Faber, P. et Garby, L. (1995). Fat content affects heat capacity : a study in mice. *Acta Physiol Scand*, volume 153, numéro 2, p. 185–187.
- [18] Flint, A. C., Hemphill, J. C. et Bonovich, D. C. (2007). Therapeutic hypothermia after cardiac arrest : performance characteristics and safety of surface cooling with or without endovascular cooling. *Neurocrit Care*, volume 7, numéro 2, p. 109–118.
- [19] Forman, D. L., Bhutani, V. K., Tran, N. et Shaffer, T. H. (1986). A new approach to induced hypothermia. *J Surg Res*, volume 40, numéro 1, p. 36–42.
- [20] Gagne, E. (2006). *Ventilation Mecanique : Principes et applications*. Centre collegial de developpement de materiel didactique, 441 p.

- [21] Gluckman, P. D., Wyatt, J. S., Azzopardi, D., Ballard, R., Edwards, A. D., Ferriero, D. M., Polin, R. A., Robertson, C. M., Thoresen, M., Whitelaw, A. et Gunn, A. J. (2005). Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy : multicentre randomised trial. *Lancet*, volume 365, numéro 9460, p. 663–670.
- [22] Hall, N. J., Eaton, S., Peters, M. J., Hiorns, M. P., Alexander, N., Azzopardi, D. V. et Pierro, A. (2010). Mild controlled hypothermia in preterm neonates with advanced necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*, volume 125, numéro 2, p. e300–e308.
- [23] Harris, R. S. (2005). Pressure-volume curves of the respiratory system. *Respir Care*, volume 50, numéro 1, p. 78–98 ; discussion 98–9.
- [24] Harris, S. B., Darwin, M. G., Russell, S. R., O'Farrell, J. M., Fletcher, M. et Wowk, B. (2001). Rapid (0.5 degrees c/min) minimally invasive induction of hypothermia using cold perfluorochemical lung lavage in dogs. *Resuscitation*, volume 50, numéro 2, p. 189–204.
- [25] Hennessey, I. A. M. et Japp, A. G. (2010). *Gaz du sang facile*. Elsevier, 152 p.
- [26] Holzer, M. (2008). Devices for rapid induction of hypothermia. *Eur J Anaesthesiol Suppl*, volume 42, p. 31–38.
- [27] Hong, S.-B., Koh, Y., Shim, T.-S., Lee, S. D., Kim, W. S., Kim, D. S., Kim, W. D. et Lim, C.-M. (2002). Physiologic characteristics of cold perfluorocarbon-induced hypothermia during partial liquid ventilation in normal rabbits. *Anesth Analg*, volume 94, numéro 1, p. 157–62, table of contents.
- [28] Horn, A., Thompson, C., Woods, D., Nel, A., Bekker, A., Rhoda, N. et Pieper, C. (2009). Induced hypothermia for infants with hypoxic- ischemic encephalopathy using a servo-controlled fan : an exploratory pilot study. *Pediatrics*, volume 123, numéro 6, p. e1090–e1098.
- [29] Jacobs, S. E. et Tarnow-Mordi, W. O. (2010). Therapeutic hypothermia for newborn infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *J Paediatr Child Health*, volume 46, numéro 10, p. 568–576.
- [30] Kaisers, U., Kelly, K. P. et Busch, T. (2003). Liquid ventilation. *Br J Anaesth*, volume 91, numéro 1, p. 143–151.

- [31] Kobr, J., Pizingerova, K., Sasek, L., Fremuth, J. et Fikrlova, S. (2011). Induced therapeutic hypothermia following cardiac arrest in children. *Bratisl Lek Listy*, volume 112, numéro 2, p. 92–96.
- [32] Kohlhauser, M. Q. (2012). *Ventilation liquide totale hypothermisante au decours d'un arret cardiaque : Etude Experimentale*. Thèse de doctorat, Ecole Nationale Veterinaire d'Alfort.
- [33] MAPAR (2004). *Comment realiser une hypothermie therapeutique en reanimation*.
- [34] Marieb, E. N. (1999). *Anatomie et physiologie humaines*. DeBoeck Universite.
- [35] Mayer, S. A. (2005). *Therapeutic Hypothermia*. Library of Congress.
- [36] Micheau, P., Robert, R., Beaudry, B., Beaulieu, A., Nadeau, M., Avoine, O., Rochon, M.-E., Praud, J.-P. et H., W. (2011). *Progress in Molecular and Environmental Bioengineering - From Analysis and Modeling to Technology Applications*, chapitre A Liquid Ventilator Prototype for Total Liquid Ventilation Preclinical Studies. Intech, p. 646.
- [37] Moran, M. J., Shapiro, H. N., Munson, B. R. et DeWitt, D. P. (2003). *Introduction to Thermal Engineering*. John Wiley and Sons, Inc, Danvers, MA, 562– p.
- [38] Nolan, J. P., Morley, P. T., Hoek, T. L. V., Hickey, R. W. et support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation, A. L. (2003). Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. an advisory statement by the advancement life support task force of the international liaison committee on resuscitation. *Resuscitation*, volume 57, numéro 3, p. 231–235.
- [39] Perlman, J. M., Wyllie, J., Kattwinkel, J., Atkins, D. L., Chameides, L., Goldsmith, J. P., Guinsburg, R., Hazinski, M. F., Morley, C., Richmond, S., Simon, W. M., Singhal, N., Szyld, E., Tamura, M., Velaphi, S. et , N. R. C. C. (2010). Part 11 : Neonatal resuscitation : 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation*, volume 122, numéro 16 Suppl 2, p. S516–S538.
- [40] Plattner, O., Kurz, A., Sessler, D. I., Ikeda, T., Christensen, R., Marder, D. et Clough, D. (1997). Efficacy of intraoperative cooling methods. *Anesthesiology*, volume 87, numéro 5, p. 1089–1095.

- [41] Polderman, K. H. (2004). Application of therapeutic hypothermia in the icu : opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. part 1 : Indications and evidence. *Intensive Care Med*, volume 30, numéro 4, p. 556–575.
- [42] Polderman, K. H. (2004). Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. opportunities and pitfalls of a promising treatment modality–part 2 : Practical aspects and side effects. *Intensive Care Med*, volume 30, numéro 5, p. 757–769.
- [43] Riter, H. G., Brooks, L. A., Pretorius, A. M., Ackermann, L. W. et Kerber, R. E. (2009). Intra-arrest hypothermia : both cold liquid ventilation with perfluorocarbons and cold intravenous saline rapidly achieve hypothermia, but only cold liquid ventilation improves resumption of spontaneous circulation. *Resuscitation*, volume 80, numéro 5, p. 561–566.
- [44] Rivera-Lara, L., Zhang, J. et Muehlschlegel, S. (2012). Therapeutic hypothermia for acute neurological injuries. *Neurotherapeutics*, volume 9, numéro 1, p. 73–86.
- [45] Robert, R. (2003). *Optimisation d'un ventilateur liquidien*. Mémoire de maîtrise, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, CA, – p.
- [46] Robert, R. (2007). *Modélisation numérique et stratégies de commande du débit expiratoire pour éviter le collapsus des voies respiratoires en ventilation liquidienne totale*. Thèse de doctorat, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, CA, – p.
- [47] Robert, R., Micheau, P. et Walti, H. (2009). Optimal expiratory volume profile in tidal liquid ventilation under steady state conditions, based on a symmetrical lung model. *ASAIO Journal*, volume 55, numéro 1, p. 63–72 10.1097/MAT.0b013e3181911821.
- [48] Shaffer, T. H., Forman, D. L. et Wolfson, M. R. (1984). Physiological effects of ventilation with liquid fluorocarbon at controlled temperatures. *Undersea Biomed Res*, volume 11, numéro 3, p. 287–298.
- [49] Shaffer, T. H., Lowe, C. A., Bhutani, V. K. et Douglas, P. R. (1984). Liquid ventilation : effects on pulmonary function in distressed meconium-stained lambs. *Pediatr.Res.*, volume 18, numéro 1, p. 47–52.
- [50] Shankaran, S., Laptook, A. R., Ehrenkranz, R. A., Tyson, J. E., McDonald, S. A., Donovan, E. F., Fanaroff, A. A., Poole, W. K., Wright, L. L., Higgins, R. D., Finer, N. N., Carlo, W. A., Duara, S., Oh, W., Cotten, C. M., Stevenson, D. K., Stoll, B. J., Lemons, J. A., Guillet, R., Jobe, A. H., of Child Health, N. I. et Network, H. D. N. R.

- (2005). Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*, volume 353, numéro 15, p. 1574–1584.
- [51] Shiraki, K., Konda, N. et Sagawa, S. (1986). Esophageal and tympanic temperature responses to core blood temperature changes during hyperthermia. *J Appl Physiol*, volume 61, numéro 1, p. 98–102.
- [52] Staffey, K. S., Dendi, R., Brooks, L. A., Pretorius, A. M., Ackermann, L. W., Zamba, K. D., Dickson, E. et Kerber, R. E. (2008). Liquid ventilation with perfluorocarbons facilitates resumption of spontaneous circulation in a swine cardiac arrest model. *Resuscitation*, volume 78, numéro 1, p. 77–84.
- [53] Tissier, R., Chenoune, M., Ghaleh, B., Cohen, M. V., Downey, J. M. et Berdeaux, A. (2010). The small chill : mild hypothermia for cardioprotection ? *Cardiovasc Res*, volume 88, numéro 3, p. 406–414.
- [54] Tissier, R., Couvreur, N., Ghaleh, B., Bruneval, P., Lidouren, F., Morin, D., Zini, R., Bize, A., Chenoune, M., Belair, M.-F., Mandet, C., Douheret, M., Dubois-Rande, J.-L., Parker, J. C., Cohen, M. V., Downey, J. M. et Berdeaux, A. (2009). Rapid cooling preserves the ischaemic myocardium against mitochondrial damage and left ventricular dysfunction. *Cardiovasc Res*, volume 83, numéro 2, p. 345–353.
- [55] Tissier, R., Hamanaka, K., Kuno, A., Parker, J. C., Cohen, M. V. et Downey, J. M. (2007). Total liquid ventilation provides ultra-fast cardioprotective cooling. *J Am Coll Cardiol*, volume 49, numéro 5, p. 601–605.
- [56] Varon, J. et Acosta, P. (2008). Therapeutic hypothermia : past, present, and future. *Chest*, volume 133, numéro 5, p. 1267–1274.
- [57] Wachtel, E. V. et Hendricks-Munoz, K. D. (2011). Current management of the infant who presents with neonatal encephalopathy. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, volume 41, numéro 5, p. 132–153.
- [58] Weibel, E. R. (1963). *Morphometry of the human lung*. Springer, Berlin, Germany, 151– p.
- [59] West, J. B. (2008). *Respiratory Physiology The Essentials*, 8^e édition. Library of Congress, 192 p.
- [60] Wolfson, M. R., Greenspan, J. S., Deoras, K. S., Rubenstein, S. D. et Shaffer, T. H. (1992). Comparison of gas and liquid ventilation : Clinical, physiological and histological correlates. *JAP*, volume 72, numéro 3, p. 1024–1031.

- [61] Wolfson, M. R., Malone, D. J., Wu, J., Hoffman, J., Rozenberg, A., Shaffer, T. H. et Barbut, D. (2008). Intranasal perfluorochemical spray for preferential brain cooling in sheep. *Neurocrit Care*, volume 8, numéro 3, p. 437–447.
- [62] Wolfson, M. R. et Shaffer, T. H. (2005). Pulmonary applications of perfluorochemical liquids : Ventilation and beyond. *Paediatric respiratory reviews*, volume 6, numéro 2, p. 117–127.
- [63] Wolfson, M. R. et Shaffer, T. H. (2005). Pulmonary applications of perfluorochemical liquids : Ventilation and beyond. *Paediatric Respiratory Reviews*, volume 6, numéro 2, p. 117–127.
- [64] Yang, S. S., Jeng, M. J., McShane, R., Chen, C. Y., Wolfson, M. R. et Shaffer, T. H. (2005). Cold perfluorochemical-induced hypothermia protects lung integrity in normal rabbits. *Biol. Neonate*, volume 87, p. 60–65.

ANNEXE A

IMPLANTATION DE LA FONCTION D'HYPOTHERMIE DANS INOLIVENT-5.0

Différentes fonctions du contrôle de la température ont été mises en place sur INOLIVENT-5.0. Ceux-ci permettent à l'utilisateur de décider s'il veut gérer manuellement la température de l'eau du bain de circulation, envoyer une consigne de température de PFC ou laisser le respirateur gérer entièrement le contrôle de la température corporelle du sujet. L'implantation dans INOLIVENT-5.0 permet ainsi à l'utilisateur de choisir le niveau d'autonomie désiré.

L'implantation de la fonction d'hypothermie se décompose en deux grandes tâches s'effectuant en parallèle soit la programmation de l'interface graphique responsable de dialoguer avec l'utilisateur, et l'implémentation des contrôleurs dans le code temps réel. La présente annexe débute par la description de l'implantation de la fonction d'hypothermie à l'interface utilisateur et est suivie par la description de la programmation du code temps réel.

A.1 Interface utilisateur pour l'hypothermie

Les modes de gestion manuels où les contrôles du respirateur n'interviennent pas ou peu seront présentés rapidement et n'ont pas été validés explicitement dans ce mémoire. Ces modes plus manuels comprennent le mode de gestion manuel de la température de l'eau du bain de circulation et le mode de gestion de la température de PFC. Par contre, il faut comprendre que même si la validation de ces modes n'est pas présentée explicitement, ceux-ci ont été validés préalablement. Sans consigne de température envoyée au bain de circulation, on ne peut contrôler la température du PFC, et sans contrôle précis de la température du PFC dans les oxygénateurs, il n'est pas possible de contrôler la température corporelle.

A.1.1 Fenêtre du bain de circulation

Contrôle du bain de circulation

La figure A.1 montre la fenêtre pour le contrôle du bain de circulation d'eau. Celle-ci se trouve dans le menu *Systems*. Par défaut, lorsque le respirateur est démarré, le bain de circulation se trouve en mode automatique (*Auto*) avec les paramètres *Set point* et *Pump speed* verrouillés. Il n'est donc pas nécessaire d'aller dans cette fenêtre pour utiliser les fonctions automatisées de l'hypothermie. Cette fenêtre ne sert que si l'utilisateur veut désactiver le mode automatique pour piloter directement le bain de circulation (*Manual*) ou s'il veut stopper le bain (*Stop*).

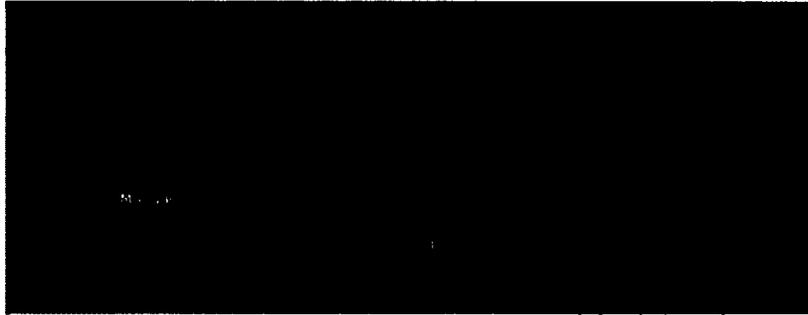


Figure A.1 Fenêtre utilisateur pour le contrôle du bain de circulation

A.1.2 Fenêtre hypothermie thérapeutique

Les figures A.3, A.4 et A.2 montrent la fenêtre utilisateur (*TH*) selon les 3 différents modes de contrôle de la fonction d'hypothermie thérapeutique. Cette fenêtre se trouve dans le menu *Special Procedures* de l'interface utilisateur du respirateur liquidien. À gauche se trouvent les 3 boutons permettant de choisir le mode de contrôle soit : un refroidissement rapide (*Fast cooling*), le contrôle de la température du corps (*Body Ctrl*) ou le contrôle de la température de PFC (*PFC Ctrl*). À droite des modes de contrôle se trouvent les différents paramètres pouvant être modifiés, soit la température corporelle visée (*Body T°*), la pente d'augmentation ou de diminution de température corporelle en °C/h (*Rate*), la température de consigne du PFC (*PFC T°*) et la température initiale de PFC (*Init T°*). Au bas de la fenêtre d'hypothermie sont présents plusieurs affichages. À gauche, on peut voir les températures des capteurs oesophagien, tympanique et rectal en plus du capteur virtuel de température (*Patient T°*). À droite sont affichées la température dans le réservoir tampon (*PFC T°*), celle dans l'oxygénateur, celle dans le bain de circulation, la consigne de température envoyée au bain et la vitesse de la pompe en pourcentage.

Contrôle de la température du PFC

Sur la figure A.2, en mode de régulation de la température du PFC (*PFC Ctrl*), l'utilisateur doit entrer la température désirée du PFC qui sera régulée selon une boucle de rétroaction sur la température du PFC dans l'oxygénateur.

Contrôle lors des phases d'induction rapide d'HTM par VLT

Lorsqu'INOLIVENT-5.0 est en mode *Fast cooling* (figure A.3), il est possible de modifier les paramètres de consigne de température corporelle et de température initiale. Si la ventilation liquide est en cycle préparatoire, donc que l'utilisateur veut effectuer une induction rapide d'HTM par VLT en début de VLT (HTM 1), la température initiale demandée est la température de préparation du PFC. Si la VLT est déjà en route et que l'utilisateur appuie sur *Fast cooling*, la pompe de circulation d'eau du bain est stoppée tant que la température de l'eau n'aura pas atteint la valeur de *Init T°*. Cette option sera décrite en détail dans la prochaine section (HTM 2).



Figure A.2 Fenêtre utilisateur de la fonction d'hypothermie thérapeutique lors du contrôle de la température de PFC



Figure A.3 Fenêtre utilisateur de la fonction d'hypothermie thérapeutique lors de l'induction rapide d'HTM par VLT (HTM 1 et HTM 2)

Contrôle selon une pente de la température corporelle

Lorsque le respirateur liquidien est en mode de contrôle de température corporelle ou *Body Ctrl* (figure A.4), il est possible de modifier la température corporelle visée et la pente de température (*Rate*). Ce mode est conçu pour être utilisé pour des réchauffements ou refroidissements graduels du patient. Il faut définir la température cible dans *Body T°*

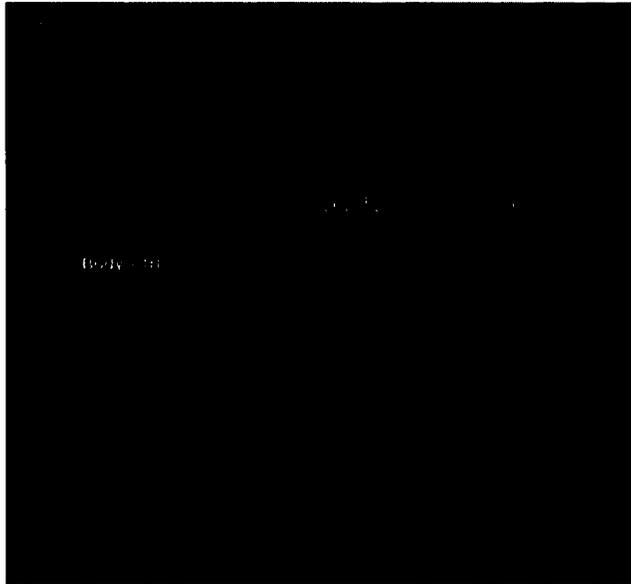


Figure A.4 Fenêtre utilisateur de la fonction d'hypothermie thérapeutique lors de l'augmentation graduelle de température (Aug 3 °C/h et Normo)

qui sera atteint à la vitesse de *Rate*. La pente demandée peut varier de -30 à 30 °C/h avec incrément de 0.1 °C/h. L'utilisateur est responsable d'entrer un taux de variation sécuritaire pour le patient.

A.2 Implémentation dans le code temps réel

Non présenté dans la section précédente, un bouton *Hypothermia* fut aussi ajouté à l'écran d'accueil de l'interface graphique d'INOLIVENT-5.0. Si le bouton *Hypothermia* est enfoncé, il y a détection de l'UTPh et une alarme est déclenchée si celui-ci n'est pas détecté. Si le bouton n'est pas enfoncé, il affiche *Normothermia* indiquant que l'UTP doit être utilisé et une alarme se déclenche si l'UTPh est détecté. Lorsque l'écran d'accueil est quitté pour passer en cycle préparatoire, le bain de circulation se met en marche, mais la pompe de circulation d'eau reste éteinte. Lorsque le volume dans le réservoir tampon atteint 250 ml, la pompe de circulation d'eau démarre et le contrôle de la température du PFC débute.

La figure A.5 montre le Stateflow d'implantation de la fonction d'induction d'hypothermie thérapeutique dans le respirateur liquidien. Après l'étape d'initialisation avec le bouton *Hypothermia*, le Stateflow peut être séparé en 4 grandes sections soit le contrôle manuel du bain de circulation en haut à gauche, l'induction automatisée d'HTM par VLT à gauche, la variation de température selon un certain *Rate* au centre, et le contrôle de la température du PFC dans l'oxygénateur à droite. Les différents gains et saturations des différentes phases sont présentés dans le tableau A.1. Pour modifier le type d'animal (agneau nouveau-né ou lapin adulte), il faut ajuster la constante *Subject-Types* dans le code temps réel.

Tableau A.1 Gains et saturation du contrôleur de température en VLTh

Phase		Agneaux	Lapins
1. Contrôle de la température du PFC dans l'oxygénateur pendant la VLT	Gains	$Kp_1 = 0.8$ $Ti = 750$ $Kp_2 = 0$	$Kp_1 = 0.8$ $Ti = 750$ $Kp_2 = 0$
	Saturations	$max = 50$ $min = 5$	$max = 50$ $min = 5$
2. Contrôle de la température du patient lors de variation lente de température ou de phase de stabilisation	Gains	$Kp_1 = 6$ $Ti = 800$ $Kp_2 = 0$	$Kp_1 = 4$ $Ti = 1100$ $Kp_2 = 0$
	Saturations	$max = 50$ $min = 5$	$max = 50$ $min = 5$
3. Contrôle de la température du patient lors de variation lente de température	Gains	$Kp_1 = 7$ $Ti = 800$ $Kp_2 = 0$	$Kp_1 = 4$ $Ti = 1100$ $Kp_2 = 0$
	Saturations	$max = 50$ $min = 5$	$max = 50$ $min = 5$
4. Contrôle de la température du patient lors de l'induction rapide d'HTM par VLT	Gains	$Kp_1 = 6$ $Ti = 800$ $Kp_2 = 1$	$Kp_1 = 4$ $Ti = 1100$ $Kp_2 = 0$
	Saturations	$max = 40$ $min = 5$	$max = consigne + 2$ $min = 5$
5. Contrôle de la température du PFC dans l'oxygénateur pendant le cycle préparatoire	Gains	$Kp_1 = 1$ $Ti = 200$ $Kp_2 = 0$	$Kp_1 = 1$ $Ti = 200$ $Kp_2 = 0$
	Saturations	$max = 50$ $min = 5$	$max = 50$ $min = 5$

A.2.1 Fenêtre du bain de circulation

Contrôle du bain de circulation

Le contrôle manuel (*Manual*) du bain est géré par l'utilisateur à l'aide de la fenêtre représenté à la figure A.1. Le code temps réel ne fait que prendre les valeurs des paramètres *Set point* et *Pump speed* entrés par l'utilisateur pour les envoyer au bain de circulation.

A.2.2 Fenêtre hypothermie thérapeutique

Contrôle de la température du PFC

La partie droite du Stateflow montre le mode pour le contrôle de la température du PFC. La rétroaction se fait sur la température du PFC dans l'oxygénateur et les gains sont ajustés dépendamment si le système est en cycle préparatoire (phase 5) ou en VLT (phase 1).

Contrôle lors des phases d'induction rapide d'HTM par VLT

La partie gauche du Stateflow montre les détails de l'induction automatisée d'HTM par VLT (*Fast Cooling*). Lors de l'induction automatisée d'HTM en début de VLT (HTM 1), la stratégie utilisée est la suivante : La température du PFC en cycle préparatoire est réglée à la température *init PFC T*. Lorsqu'il y a départ de la VLT, il y a une attente de 120 s avant de débiter le contrôle de la température. Cette attente permet de passer la zone transitoire d'équilibrage thermique. Par la suite, le contrôle de la température corporelle débute avec un contrôle agressif (phase 4). Lorsque la température au capteur virtuel croise la consigne une première fois, le contrôle continue, mais le Stateflow change d'étape et devient en attente de stabilisation de la température ou d'un dépassement positif de température. En effet, vu la grande constante de temps du bain de circulation, il arrive parfois que celui-ci soit trop lent à diminuer la température de l'eau ce qui peut causer des rebonds. Pour gérer ces cas, si un dépassement positif supérieur à 0.1 °C du capteur virtuel survient, et que la température de l'eau est supérieure de plus de 0.3 °C à celle de l'oxygénateur, la pompe de circulation d'eau stoppe. Lorsque la température du capteur virtuel redescend sous la consigne ou que la température du bain devient inférieure à la température de l'oxygénateur, la pompe redémarre. Après 720 s sans arrêt de pompe, les gains de contrôle sont modifiés pour devenir moins agressifs (phase 2) pour la stabilisation des températures.

La stratégie utilisée lors d'une induction rapide d'HTM quand le sujet est déjà en VLT est de couper la pompe du bain de circulation jusqu'à atteindre la température visée de l'eau (*init PFC T*) (figure A.3). Lorsque la température de l'eau est atteinte, la consigne de la pompe passe de 0 à 100 % et le contrôle débute en utilisant la température du capteur virtuel (phase 3). Par la suite, le cheminement devient le même que lors de l'induction rapide d'HTM en début de VLT décrit précédemment.

Contrôle selon une pente de la température corporelle

La partie centrale du Stateflow représente le mode *Body Ctrl* (figure A.4). Si la VLT débute dans ce mode de contrôle, l'attente de 120 s sera effectuée comme lors de l'induction rapide d'HTM en début de VLT. Par la suite, dépendamment si la pente demandée est abrupte ou douce des gains plus (phase 3) ou moins (phase 2) agressifs seront utilisés pour le contrôle. Une température cible est définie (*Body T*) ainsi que la pente désirée pour l'atteinte de cette température (*Rate*). Lorsque la température cible est atteinte, la température au capteur virtuel se stabilise à cette température cible. Il faut noter que système se retrouvera saturé si la pente demandée est trop abrupte par rapport aux performances du système.

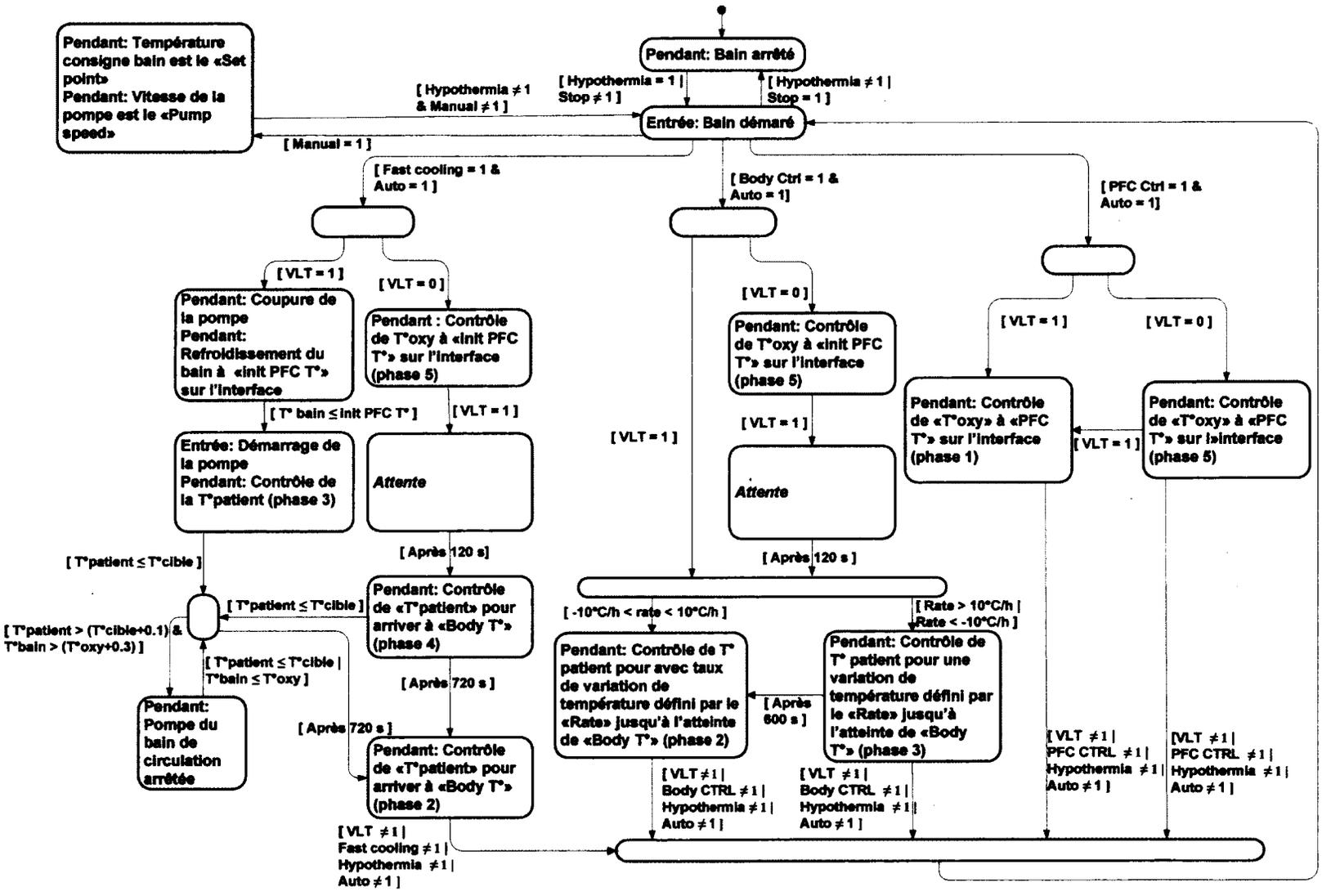


Figure A.5 Code stateflow d'implantation de la fonction d'induction d'hypothermie thérapeutique à Inolivent-5.0

ANNEXE B

Résultats du capteur virtuel de température pour chaque individu

Cette section présente les résultats *in vivo* du capteur de température virtuel pour chacune des expérimentations. La méthode de Bland-Altman est utilisée pour le calcul des moyennes et écarts-types. La limite d'agrément (intervalle de confiance à 95 %) se trouve à 2 fois l'écart-type de chaque côté de la moyenne des différences (ΔT°).

B.1 Agneaux nouveau-nés

Tableau B.1 Moyennes et écarts types de la différence de température entre le capteur virtuel et le capteur artériel, ainsi qu'entre le capteur virtuel et le capteur à l'oesophage pendant toute la durée de la VLT sur les agneaux nouveau-nés

No Agneau	VLT	
	ΔT°_{art}	ΔT°_{oeso}
10	$0.15 \pm 0.20^\circ\text{C}$	$0.18 \pm 0.15^\circ\text{C}$
8	$0.16 \pm 0.38^\circ\text{C}$	$0.29 \pm 0.32^\circ\text{C}^*$
7	$0.09 \pm 0.24^\circ\text{C}$	$0.12 \pm 0.12^\circ\text{C}$
6	$0.04 \pm 0.13^\circ\text{C}$	$0.14 \pm 0.17^\circ\text{C}$
5	$0.23 \pm 0.15^\circ\text{C}$	$0.29 \pm 0.15^\circ\text{C}$
4	$0.10 \pm 0.32^\circ\text{C}$	$0.17 \pm 0.22^\circ\text{C}$
3	$0.07 \pm 0.16^\circ\text{C}$	$0.11 \pm 0.19^\circ\text{C}$
Tous	$0.13 \pm 0.25^\circ\text{C}$	$0.19 \pm 0.20^\circ\text{C}$

* 19 minutes retirées des résultats
car capteur sorti de l'oesophage

Tableau B.2 Moyennes et écarts types de la différence de température entre le capteur virtuel et le capteur artériel, ainsi qu'entre le capteur virtuel et le capteur à l'oesophage pendant les phases d'inductions rapides d'HTM par VLT (HTM 1 et HTM 2) sur les agneaux nouveau-nés

No Agneau	HTM 1		HTM 2	
	ΔT°_{art}	ΔT°_{oeso}	ΔT°_{art}	ΔT°_{oeso}
10	$-0.10 \pm 0.15^{\circ}\text{C}$	$0.12 \pm 0.23^{\circ}\text{C}$	$-0.18 \pm 0.23^{\circ}\text{C}$	$0.09 \pm 0.25^{\circ}\text{C}$
8	$-0.21 \pm 0.40^{\circ}\text{C}$	$0.22 \pm 0.29^{\circ}\text{C}$	$-0.07 \pm 0.38^{\circ}\text{C}$	N/A*
7	$-0.18 \pm 0.37^{\circ}\text{C}$	$0.15 \pm 0.15^{\circ}\text{C}$	$-0.04 \pm 0.19^{\circ}\text{C}$	$0.16 \pm 0.15^{\circ}\text{C}$
6	$-0.18 \pm 0.32^{\circ}\text{C}$	$0.07 \pm 0.49^{\circ}\text{C}$	$-0.04 \pm 0.18^{\circ}\text{C}$	$0.04 \pm 0.21^{\circ}\text{C}$
5	$-0.05 \pm 0.16^{\circ}\text{C}$	$0.08 \pm 0.22^{\circ}\text{C}$	$0.12 \pm 0.15^{\circ}\text{C}$	$0.23 \pm 0.21^{\circ}\text{C}$
4	$0.09 \pm 0.24^{\circ}\text{C}$	$0.17 \pm 0.26^{\circ}\text{C}$	$-0.18 \pm 0.33^{\circ}\text{C}$	$0.30 \pm 0.23^{\circ}\text{C}$
3	$0.02 \pm 0.15^{\circ}\text{C}$	$0.15 \pm 0.18^{\circ}\text{C}$	$-0.03 \pm 0.19^{\circ}\text{C}$	$0.30 \pm 0.21^{\circ}\text{C}$
Tous	$-0.07 \pm 0.29^{\circ}\text{C}$	$0.17 \pm 0.24^{\circ}\text{C}$	$-0.06 \pm 0.28^{\circ}\text{C}$	$0.19 \pm 0.23^{\circ}\text{C}$

* Capteur de température oesophagienne sorti de la bouche

B.2 Lapins adultes

Tableau B.3 Moyennes et écarts types de la différence de température entre le capteur virtuel et le capteur artériel, ainsi qu'entre le capteur virtuel et le capteur à l'oesophage pendant toute la durée de la VLT sur les lapins adultes

No Agneau	VLT	
	ΔT°_{art}	ΔT°_{oeso}
7	$-0.06 \pm 0.34^{\circ}\text{C}$	$-0.33 \pm 0.94^{\circ}\text{C}$
6	$-0.01 \pm 0.93^{\circ}\text{C}$	$-0.35 \pm 1.41^{\circ}\text{C}$
5*	N/A	N/A
4	$-0.17 \pm 0.64^{\circ}\text{C}$	$-0.06 \pm 0.45^{\circ}\text{C}$
3	$-0.12 \pm 0.31^{\circ}\text{C}$	$-0.14 \pm 0.80^{\circ}\text{C}$
2	$-0.05 \pm 0.43^{\circ}\text{C}$	$0.17 \pm 0.26^{\circ}\text{C}$
1	$-0.15 \pm 1.10^{\circ}\text{C}$	$-0.29 \pm 1.25^{\circ}\text{C}$
Tous	$-0.10 \pm 0.70^{\circ}\text{C}$	$-0.17 \pm 0.96^{\circ}\text{C}$

* Mort avant la fin du protocole

Tableau B.4 Moyennes et écarts types de la différence de température entre le capteur virtuel et le capteur artériel, ainsi qu'entre le capteur virtuel et le capteur à l'oesophage pendant les phases d'inductions rapides d'HTM par VLT (HTM 1 et HTM 2) sur les lapins adultes

No Lapin	HTM 1		HTM 2	
	ΔT_{art}°	ΔT_{oeso}°	ΔT_{art}°	ΔT_{oeso}°
7	$-0.35 \pm 0.58^{\circ}\text{C}$	$-1.1 \pm 1.07^{\circ}\text{C}$	$-0.21 \pm 0.27^{\circ}\text{C}$	$-1.25 \pm 0.84^{\circ}\text{C}$
6	$-1.37 \pm 1.29^{\circ}\text{C}$	$-2.22 \pm 1.66^{\circ}\text{C}$	$-0.63 \pm 0.59^{\circ}\text{C}$	$-1.48 \pm 1.12^{\circ}\text{C}$
5	$-0.44 \pm 0.68^{\circ}\text{C}$	$-0.69 \pm 0.95^{\circ}\text{C}$	N/A*	N/A*
4	$-0.88 \pm 0.81^{\circ}\text{C}$	$-0.57 \pm 0.77^{\circ}\text{C}$	$-0.67 \pm 0.42^{\circ}\text{C}$	$-0.26 \pm 0.22^{\circ}\text{C}$
3	$-0.63 \pm 0.50^{\circ}\text{C}$	$-0.79 \pm 0.96^{\circ}\text{C}$	$-0.11 \pm 0.18^{\circ}\text{C}$	$-1.00 \pm 0.97^{\circ}\text{C}$
2	$-0.50 \pm 0.64^{\circ}\text{C}$	$-0.07 \pm 0.48^{\circ}\text{C}$	$-0.27 \pm 0.31^{\circ}\text{C}$	$0.16 \pm 0.18^{\circ}\text{C}$
1	$-0.92 \pm 1.80^{\circ}\text{C}$	$-1.23 \pm 1.81^{\circ}\text{C}$	$-0.48 \pm 0.32^{\circ}\text{C}$	$-0.96 \pm 0.77^{\circ}\text{C}$

* Mort avant la fin du protocole