

Estimation de la concentration sanguine du CO₂ à partir d'une mesure transcutanée par un filtrage de Kalman

MARIA-PAULA DUVAL COMSA¹, RONALD PHLYPO², PIERRE GRANGEAT¹

¹ Univ. Grenoble Alpes, CEA, Leti, MINATEC Campus, F-38000 Grenoble, France

² Univ Grenoble Alpes, CNRS, Grenoble INP, GIPSA-lab, F-38000 Grenoble, France

¹maria-paula.comsa@cea.fr, pierre.grangeat@cea.fr,

²ronald.phlypo@grenoble-inp.fr

Résumé – Ces travaux se placent dans le cadre de l'étude d'un dispositif autonome porté par la personne pour la mesure transcutanée de la concentration du gaz carbonique sanguin au niveau de l'avant-bras. Nous présentons un modèle dynamique de transport du gaz carbonique reposant sur un système d'équations de diffusion –convection à travers trois milieux différents : milieu liquide (sang), membrane (peau), milieu gazeux (air). Ce modèle dynamique définit le problème direct du transport du dioxyde de carbone sous la forme d'un modèle Markovien à états cachés dans le but de générer des données synthétiques. La mise en œuvre d'un filtre de Kalman permet ensuite de calculer à partir des variables observées bruitées, les variables cachées du modèle, et en particulier la concentration dans le sang du gaz carbonique. L'enjeu est (1) de modéliser un profil de concentration-profondeur tenant compte de l'hétérogénéité des coefficients de diffusion et des coefficients de partition d'Henry associés aux trois milieux considérés et (2) de proposer une méthode d'estimation récursive de la concentration sanguine du CO₂ à partir de la mesure transcutanée par un filtrage de Kalman et de rendre stable le problème inverse. L'objectif est de pouvoir réaliser ce traitement de manière embarquée sur le microcontrôleur du dispositif, avec des capacités de stockage et de calcul limitées. Nous analysons l'influence du débit d'air sur l'erreur de quantification et le temps de montée sur la concentration estimée dans le sang.

Abstract – This work takes place within the study of an autonomous device wearable on a person, for the transcutaneous measure of the carbon dioxide concentration within the blood at a forearm position. We describe a dynamic transport model of the carbon dioxide transport based on a system of diffusion-convection equations through three different media: liquid medium (blood), membrane (skin), gaseous medium (air). This dynamic model describes the direct problem of the carbon dioxide transport in the form of a Markovian model with hidden states in order to generate synthetic data. The implementation of a Kalman filter then makes it possible to calculate from the noisy observed variables, the hidden variables of the model, and in particular the blood concentration of carbon dioxide. The challenge is (1) to model a concentration-depth profile taking into account the heterogeneity of the diffusion coefficients and the Henry partition coefficients associated with the three media considered and (2) to design a recursive estimation method of the blood CO₂ concentration from the transcutaneous measurement based on a Kalman filter, and to make the inverse problem stable. The objective is to carry out this processing embedded on the device microcontroller, with limited storage and computation resources. We analyze the influence of the air flow rate on the quantification error and on the rise time for the estimated blood concentration.

1 Introduction

L'environnement fournit les ressources vitales pour maintenir la fonctionnalité du corps humain, tandis que celui-ci, suivant des processus divers et complexes, retourne à l'environnement ce qui est nécessaire à la production des ressources. Un exemple illustratif est l'échange constant de gaz entre l'homme et l'air atmosphérique grâce à la respiration. Le système respiratoire est responsable des échanges gazeux au niveau des poumons : l'apport d'oxygène O₂ et l'élimination du dioxyde de carbone CO₂. L'élimination du CO₂ se fait principalement dans le cadre de la ventilation alvéolaire selon le gradient de pression, mais aussi à travers les tissus cutanés.

Nous étudions un nouveau dispositif appelé CAPNO pour évaluer la concentration sanguine du gaz carbonique sanguin P_{CO_2} à partir d'une mesure transcutanée. Ce dispositif est destiné par exemple au monitoring de maladies chroniques respiratoires au domicile, ou au suivi des patients dans les unités des soins intensifs

[1],[2],[3]. Du fait des variations qui se produisent dans le sang, les concentrations mesurées à la surface de la peau fluctuent dans le temps. Celles-ci indiquent si la ventilation d'un individu est correcte ou insuffisante, en fonction de sa pathologie ou d'éventuelles maladies chroniques. Ce dispositif est placé au niveau de l'avant-bras. Il capte le CO₂ transcutané dans une cellule de collecte afin d'être mesuré. Dans une nouvelle version de ce dispositif, nous proposons d'utiliser dans la cellule de collecte une ventilation mécanique afin d'évacuer le CO₂ diffusé et d'empêcher son accumulation.

Dans ce contexte, nous sommes amenés à étudier le processus du transport transdermique du gaz carbonique.

Le processus de transport transdermique a été étudié pour la délivrance locale et systémique des médicaments à l'aide de patchs transdermiques [4],[5],[6]. Une des approches utilisée pour la résolution de l'équation de transport est la transformée de Laplace [5],[6]. Celle-ci fournit une solution en régime permanent. Nous souhaitons pouvoir aussi étudier le régime transitoire.

Dans cet article, nous modéliserons le processus de convection-diffusion des molécules de gaz depuis le milieu sanguin à travers la peau jusqu'à la surface de cette dernière, dans l'air ambiant. Le transport du gaz est décrit par un système d'équations différentielles de transport. Nous introduisons une discrétisation basée sur la méthode des différences finies centrées. Le modèle dynamique est formulé suivant un modèle d'espace-état discret spatialement, qui permet le traitement des observations bruitées à l'aide d'un filtre de Kalman. De plus, cela nous permettra d'obtenir une implémentation sur un microcontrôleur embarqué et d'estimer des concentrations inconnues en *temps réel*, dès que des nouvelles données seront disponibles. Comme les phénomènes physiologiques étudiés sont assez lents, l'approche par fenêtre glissante décrite en [1] nécessite de stocker un grand nombre d'échantillons. Avec l'approche récursive présentée ici, nous souhaitons en particulier réduire la taille de la mémoire nécessaire pour le stockage des échantillons.

Dans la deuxième section, nous donnerons le système d'équations différentielles liées à la désorption de gaz avec les conditions aux bords et aux interfaces associées. Dans la troisième section, nous établirons le lien entre le modèle physique et son implémentation dans un schéma discret. Nous considérerons des points équidistants sur une grille spatiale pour chacun des trois milieux. Dans la quatrième section, nous présenterons une première évaluation des performances de l'estimation des variables cachées par le filtre de Kalman en termes d'erreur de quantification et de temps de montée et nous analyserons l'influence du débit d'air. Dans la cinquième section, nous formulerons nos conclusions et proposerons des perspectives pour la suite de ce travail.

2 Problème physique

Nous étudions le transport du CO₂ du sang à l'air ambiant à travers la peau et le dispositif de mesure.

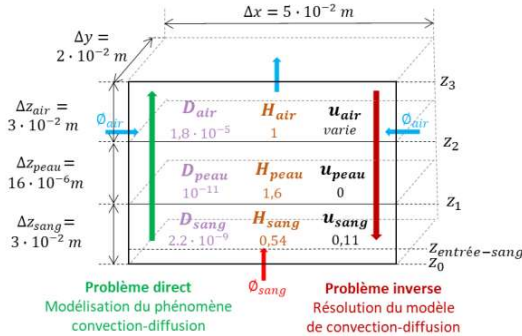


Figure 1 La modélisation du problème direct et le problème inverse associé (voir le Tableau 1 pour les unités des paramètres)

Le processus de diffusion - caractérisé par le coefficient de diffusion D - est présent dans chacun des trois milieux sang, peau, air. La diffusion a un grand impact sur le transport transdermique et la vitesse moyenne de convection, u , des molécules dans la peau est nulle ($u_{peau} = 0$). Le processus de convection au sein de la phase liquide est dû au flux sanguin qui transporte les molécules de CO₂ à travers la zone d'échange. Il est caractérisé par la vitesse u_{sang} . Dans la phase gazeuse, la

convection est produite par une ventilation mécanique afin d'éviter l'accumulation du CO₂ à la surface de la peau. Le tableau 1 résume les paramètres principaux et leur unité de mesure.

Tableau 1 Les paramètres décrivant le phénomène de transport

Abréviation	Paramètre	Unités SI
D	coefficient de diffusion	m^2/s
u	vitesse du flux	ml/min
H	coefficient de partition d'Henry	$adim$
C	concentration	mol/m^3

Nous donnons également les notations utilisées :

Tableau 2 Notations utilisées

indice $i \in [1,3]$	Référence au milieu (1=sang; 2=peau; 3=cellule de collecte/air)
indice k	Instant de temps
\mathbf{x}, \mathbf{X}	Quantité vectorielle, matricielle

Nous considérons l'équation générale de convection-diffusion unidimensionnelle basée sur le principe de conservation de la masse :

$$\frac{\partial C(z,t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial z} [-u(z)C(z,t)] + \frac{\partial}{\partial z} \left[D(z) \frac{\partial C(z,t)}{\partial z} \right] \quad (1)$$

où $C(z,t)$ est la concentration du CO₂ à l'instant t et à la position z suivant la direction perpendiculaire à la peau. Nous considérons les vitesses de convection u_i et les coefficients de diffusion D_i comme constants par rapport au temps et au sein d'un compartiment donné.

Nous déduisons de (1) l'équation de transport unidimensionnelle applicable à l'intérieur strict des compartiments:

$$\frac{\partial C_i(z,t)}{\partial t} = -u_i \frac{\partial C_i(z,t)}{\partial z} + D_i \frac{\partial^2 C_i(z,t)}{\partial z^2} \quad (2)$$

Pour rendre la solution de cette équation unique, nous imposons des conditions de type Robin au bord inférieur et Neumann au bord supérieur de notre système.

- au bord inférieur du premier compartiment sang (voir la figure 1), condition d'un débit nul dû à l'absence de diffusion et de convection :

$$D_1 \frac{\partial C_1(z_0,t)}{\partial z} - u_1 C_1(z_0,t) = 0 \quad (3)$$

- au bord supérieur de la cellule de collecte, condition d'un flux de diffusion nul :

$$\frac{\partial C_3(z_3,t)}{\partial z} = 0 \quad (4)$$

Pour assurer la conservation de la masse de substance à travers les interfaces de coordonnée $z_{i|j}$, nous imposons les conditions suivantes dans ces points:[7]

- continuité du flux:

$$D_i \frac{\partial C_i(z_{i|j},t)}{\partial z} - u_i C_i(z_{i|j},t) = D_j \frac{\partial C_j(z_{i|j},t)}{\partial z} - u_j C_j(z_{i|j},t) \quad (5)$$

- continuité de la pression :

$$\frac{C_i(z_{i|j},t)}{H_i} = \frac{C_j(z_{i|j},t)}{H_j} \stackrel{\text{def}}{=} C_{i|j}(z_{i|j},t) \quad (6)$$

Nous introduisons sur les points d'interface $z_{1|2}$ et $z_{2|3}$ les variables de concentration fictives correspondantes : $C_{1|2}$ et $C_{2|3}$.

3 L'approche numérique

Selon l'axe z de transport perpendiculaire à la peau, nous considérons un total de $N = \sum_{i=1}^3 N_i$ échantillons spatialement équi-espacés, où N_i est le nombre

d'échantillons au sein du compartiment i . La distance entre deux points successifs dans le milieu i est noté δz_i .

Pour résoudre l'équation de transport, nous utilisons une discrétisation des équations par différences finies centrées là où c'est possible. Les conditions aux limites sont implémentées en étendant la grille spatiale de points par reflet aux points $z \in \{z_0, z_{1|2}, z_{2|3}, z_3\}$. $C_{1|2}$ et $C_{2|3}$ vont être éliminées du système par substitution. L'opérateur différentiel spatial est représenté par la matrice F qui regroupe les discrétisations des équations strictement à l'intérieur comme aux bords des milieux. Cet opérateur agit sur le vecteur de concentrations $\mathbf{c}_k \stackrel{\text{def}}{=} \mathbf{c}(t_k)$ pour les lier aux différences finies temporelles.

3.1 Le processus direct de transport

Les données de concentration sont générées à l'aide d'un modèle de signal suivant la relation de récursivité :

$$\mathbf{A}\mathbf{c}_{k+1} = \mathbf{c}_k + \mathbf{G}\mathbf{q}_{k+1} \quad (7)$$

où \mathbf{A} est la matrice de transition obtenue à partir de la discrétisation temporelle implicite

$$\mathbf{A} = \mathbf{I} - \mathbf{F} \cdot \delta t \quad (8)$$

avec \mathbf{I} la matrice d'identité et $\delta t = 1s$ le temps entre deux échantillons successifs dans le domaine temporel. \mathbf{G} est la matrice de contrôle, \mathbf{q} est le vecteur contenant les entrées exogènes dans le système.

Une de ces entrées exogènes est la concentration initiale introduite dans le système dans la phase liquide. Ceci est équivalent à une source compensatoire afin de suivre sur le point $z_{\text{entrée-sang}}$ la concentration de commande $C_{\text{sang-entrée}}$. Nous considérons des variations autour d'une concentration moyenne ($\mu = 1.09 \text{ mol/m}^3$) du CO_2 dans le sang pour définir respectivement les niveaux d'hypercapnie ou d'hypocapnie ($\mu \pm 0.27 \text{ mol/m}^3$).

Nous employons un modèle de Markov à espace - états discret spatialement, afin de modéliser le système physique dynamique en utilisant uniquement l'état présent afin de prédire l'état suivant. Pour calculer les données, l'équation d'évolution (7) permettant de calculer la concentration en sortie C_{col3} ne contient pas de terme de bruit. Un bruit blanc gaussien lié à la mesure est rajouté ensuite sur le signal de sortie. Ce signal bruité sera utilisé comme la quantité observable pour l'inversion du modèle de transport. Nous devons toutefois nous assurer qu'en ajoutant la réalisation d'une variable aléatoire au signal de sortie C_{col3} , la concentration restera positive. Ceci est fait par un seuillage à zéro.

3.2 Le problème inverse

Contrairement au modèle déterministe direct, nous choisissons pour le processus de transport inverse un cadre probabiliste afin d'étudier la dynamique du système. Notre objectif est d'inférer récursivement la concentration en CO_2 dans la phase liquide, au fur et à mesure que des mesures de concentrations en CO_2 dans la phase gazeuse nous seront accessibles. Hormis les observations, toutes les concentrations correspondant aux points sur le maillage spatial sont des variables cachées du système. Dans ce contexte, un outil approprié

est le filtre de Kalman qui permet l'estimation de la dynamique d'état d'un système. Nous considérons l'équation d'état vectoriel (9) dérivée des lois du système physique et l'équation d'observation scalaire (10).

$$\mathbf{A}\mathbf{c}_{k+1} = \mathbf{c}_k + \mathbf{G}\mathbf{q}_{k+1} + \mathbf{w}_{k+1} \quad (9)$$

$$\tilde{c}_k = \mathbf{h}^t \mathbf{c}_k + v_k \quad (10)$$

où $w[k] \sim \mathcal{N}(0, \sigma_w^2)$ est le bruit qui intègre les erreurs liées au modèle et $v[k] \sim \mathcal{N}(0, \sigma_v^2)$ décrit le bruit sur les valeurs fournies par le capteur. Nous supposons $w[k]$ et $v[k]$ blancs et mutuellement indépendants. $\mathbf{h} = [1, 0, \dots, 0]$ est le vecteur d'observation qui définit la mesure. Le vecteur d'état \mathbf{c}_k contient la concentration correspondante pour les différentes couches du modèle. Le vecteur d'état est initialisé avec la solution stationnaire donnée par le vecteur propre de \mathbf{F} (et donc de \mathbf{A}) dans lequel tous les éléments ont le même signe, correspondant à la valeur propre maximale de \mathbf{F} (minimale de \mathbf{A}). Pour un système stable, cette valeur propre se doit d'être négative pour \mathbf{F} (et donc supérieure à un pour \mathbf{A}) [10].

4 Résultats

Dans l'estimation de la concentration de CO_2 sanguin interviennent les paramètres caractéristiques à chaque individu, tels que l'épaisseur de la peau, le débit sanguin. Nous utiliserons les valeurs standards publiées dans la littérature. La variabilité inter-individu sera prise en compte dans notre modèle par le niveau de bruit sur le modèle considéré dans l'algorithme d'inversion. Un autre paramètre important dans l'estimation est le débit d'air nécessaire pour la convection forcée à la surface de la peau. Celui-ci contribue à la diminution du temps de réponse du système mais en contrepartie dilue la concentration absolue dans la cellule de collecte et donc le niveau du signal. En pratique, ce débit d'air est créé à l'aide d'une pompe et sa valeur est connue.

Afin de garantir la stabilité du système, un débit d'air minimal de 0.02 ml/min s'avère nécessaire. C'est pourquoi nous avons cherché à trouver un débit qui réalise un bon compromis entre la minimisation de la racine carrée de l'écart quadratique moyen (REQM) entre $C_{\text{sang-entrée}}$ et $\hat{C}_{\text{sang-entrée}}$ et le temps de montée sur la réponse à un créneau sur le signal d'entrée entre la concentration moyenne et un palier d'hypercapnie.

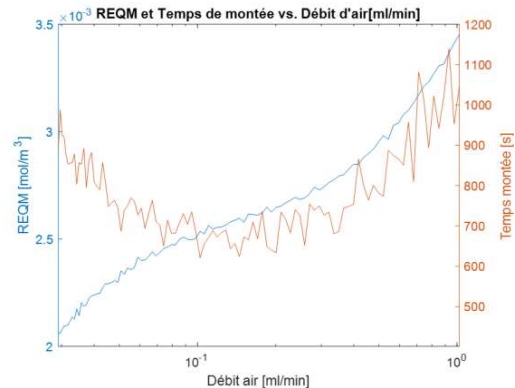


Figure 2 Evolution de la racine carrée de l'écart quadratique moyen (REQM) (axe gauche et courbe en bleu) et du temps de montée (axe droit et courbe en rouge) en fonction du débit d'air

Nous avons fait varier le débit d'air sur l'intervalle délimité par $[0.02, 1.02]$ ml/min . Les résultats sont montrés sur la figure 4 pour un niveau de bruit avec une variance de $10^{-5} (mol/m^3)^2$ sur le modèle et de $10^{-3} (mol/m^3)^2$ sur l'observation. Pour chaque valeur considérée de débit d'air, nous évaluons le REQM et le temps de montée moyen pour 20 réalisations du bruit d'observation. Nous observons que le REQM a une tendance à la hausse quand le débit d'air augmente, car le même niveau de bruit est rajouté sur des concentrations de plus en plus diluées. Le temps de montée calculé pour $\hat{C}_{sang-entrée}$ passe par un minimum. Dans la première partie de la courbe, c'est l'effet de la convection sur le temps de montée qui est prépondérant. Le temps de montée décroît avec l'augmentation du débit d'air. Dans la deuxième partie de la figure 2, c'est l'effet sur le rapport signal à bruit qui est prépondérant. L'augmentation du débit d'air dégrade le rapport signal à bruit, ce qui entraîne une régularisation plus forte par le filtre Kalman et une augmentation du temps de montée.

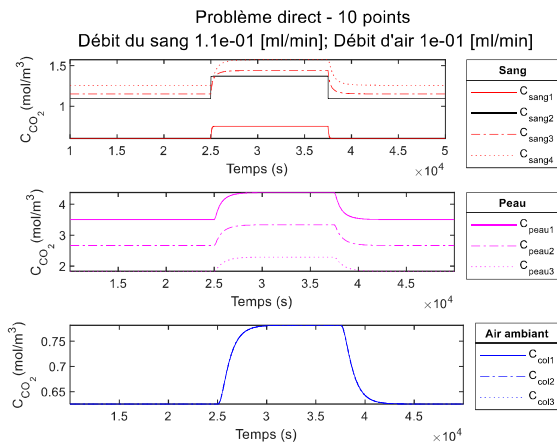


Figure 3 La simulation du problème direct de transport

Sur la figure 3 sont illustrés les résultats obtenus pour le modèle direct de transport pour un nombre de $N = 10$ points : 4 dans le milieu sanguin, 3 dans la peau, et 3 dans phase gazeuse. La concentration dans la cellule de collecte est obtenue en utilisant des valeurs de 0.11 ml/min pour le débit sanguin et 0.1 ml/min pour le débit d'air. L'apport de CO_2 dans le sang est associé au point $Z_{sang-entrée} = Z_{sang2}$.

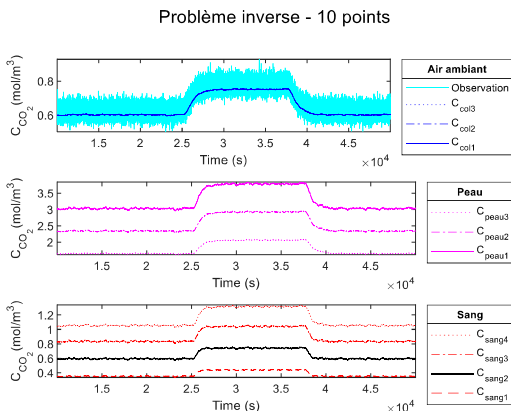


Figure 4 Estimation de la concentration de CO_2 sanguine par le filtrage de Kalman à partir du signal dans la cellule de collecte

Le temps de montée pour le dernier signal généré dans la cellule de collecte C_{col3} est d'environ 2160s.

L'inversion du modèle de transport et l'estimation des états cachés est fait en gardant le même nombre de points que pour la génération des données et les mêmes débits. Les niveaux de bruit considérés sont les mêmes que ceux utilisés pour obtenir les résultats de la figure 2.

Pour le cas présenté sur la Figure 4, nous avons calculé une REQM de $25 \cdot 10^{-4} mol/m^3$ et un temps de montée d'environ 690 s pour $\hat{C}_{sang-entrée}$.

5 Perspectives

Pour la suite, nous souhaitons développer un modèle de transport en deux dimensions spatiales, l'une parallèle à la peau, et l'autre transverse à la peau. Ce modèle permettra notamment de décrire des flux convectifs parallèles à la peau dans le sang et dans l'air.

Nous souhaitons aussi générer des données synthétiques qui permettront d'étudier la robustesse de la méthode d'estimation par rapport au bruit de mesure et à la variabilité interindividuelle. Nous prévoyons également une comparaison des modèles 1D et 2D aux données expérimentales.

6 Remerciements

Nous remercions Ph. Fernandez et F. Stocard de L3Medical et l'IRT Nanoelec pour le financement du projet CAPNO2. La thèse de Maria-Paula Duval Comsa est soutenue par le programme CEA Numerics, qui a reçu un financement du programme de recherche et d'innovation Horizon 2020 de l'union européenne dans le cadre de la convention de subvention no. 800945 Marie Sklodowska-Curie.

7 Références

- [1] P. Grangeat, S. Gharbi, M. Accensi, et H. Grateau, "Etude d'un modèle linéaire quadratique appliqué à la mesure optique infrarouge du gaz carbonique sanguin émis par la peau", XXVII^{ème} Colloque GRETSI, 26-29 août 2019, Lille, France
- [2] P. Grangeat *et al.*, « Evaluation in Healthy Subjects of a Transcutaneous Carbon Dioxide Monitoring Wristband during Hypo and Hypercapnia Conditions », 2020 42nd IEEE EMBC Conference, Montreal, QC, Canada, p. 4640-4643. doi: 10.1109/EMBC44109.2020.9175876.
- [3] P. Grangeat *et al.* « First Evaluation of a Transcutaneous Carbon Dioxide Monitoring Wristband Device during a Cardiopulmonary Exercise Test », 2019 41st IEEE EMBC Conference, Berlin, Germany, p. 3352-3355. doi: 10.1109/EMBC.2019.8857020.
- [4] A. Couto *et al.*, « Dermic diffusion and stratum corneum: A state of the art review of mathematical models », *J. Controlled Release*, vol. 177, p. 74-83, mars 2014, doi: 10.1016/j.jconrel.2013.12.005.
- [5] Y. G. Anissimov *et al.*, « Mathematical and pharmacokinetic modelling of epidermal and dermal transport processes », *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 65, n° 2, p. 169-190, févr. 2013, doi: 10.1016/j.addr.2012.04.009.
- [6] S. Mitragotri *et al.*, « Mathematical models of skin permeability: An overview », *Int. J. Pharm.*, vol. 418, n° 1, p. 115-129, oct. 2011, doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.02.023.
- [7] D. S. Vaidya et J. M. Nitsche, « Convection-diffusion of solutes in media with piecewise constant transport properties », p. 14.
- [8] J. Crank, *The mathematics of diffusion*, 2d ed. Oxford, [Eng]: Clarendon Press, 1975.
- [9] S. S. Haykin, *Adaptive filter theory*, Fifth edition, International edition. Upper Saddle River Boston Columbus San Francisco New York: Pearson, 2014.
- [10] MP Duval Comsa *et al.*, « Inverting the diffusion-convection equation for gas desorption through an homogenous membrane by Kalman filtering », 2022, 30th EUSIPCO Conference, Belgrade, Serbia,