UNIVERSITÉ DE LORRAINE | BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES

AVERTISSEMENT
DROIT D'AUTEUR

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document. Toute contrefaçon, plagiat ou reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
34 COURS LÉOPOLD — CS 25233
54052 NANCY CEDEX
TÉL : 03 54 50 54 00
CONTACT@UNIV-LORRAINE.FR
WWW.UNIV-LORRAINE.FR

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

École doctorale IAEM

Acquisition, traitement et analyse des potentiels électriques gastro-intestinaux : application à la maladie de Crohn

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 22 juin 2026
pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Mention : Automatique, Traitement du Signal et des Images, Génie Informatique

par

Martin DOGUET

Membres du jury :

Présidente :	Pr. Fabienne POREE	Professeur des Universités, Université de Rennes, LTSI, Rennes
Rapporteurs :	Dr. Laura BEAR	Chargée de recherche, Université de Bordeaux, IHU Liryc, Bordeaux
	Dr. Julien DE JONCKHEERE	Chargé de recherche, Université de Lille, CIC-IT-1403, Lille
Examinateurs :	Pr. Valérie LOUIS-DORR	Professeur des Universités, Université de Lorraine, CRAN, Nancy
	Pr. Fabienne POREE	Professeur des Universités, Université de Rennes, LTSI, Rennes
Membres invités :	Pr. Valérie LAURENT	Professeur des Universités – Praticien hospitalier, CHRU de Nancy, Nancy
Directeur de thèse :	Dr. Freddy ODILLE	Directeur de Recherche, Université de Lorraine, IADI, Nancy
	Dr. Matthieu DOYEN	Ingénieur de recherche, Université de Lorraine, IADI, Nancy

Laboratoire IADI INSERM-U1254 CHRU de Nancy Brabois Niveau -1, Bâtiment Recherche (IRIS) Rue du Morvan 54511 Vandœuvre-lès-Nancy

“I wake to sleep, and take my waking slow.
I learn by going where I have to go.”
Theodore Roethke

“And the truth is that as a man's real power grows and his knowledge widens, ever the way he can follow grows narrower: until at last he chooses nothing but does only and wholly what he must do….”
Ursula K. Le Guin

Remerciements

Je tiens en premier lieu à remercier mes deux encadrants de thèse : Freddy Odille et Matthieu Doyen. Je te remercie, Freddy, pour la qualité de ton encadrement tout au long de cette thèse ; je te suis reconnaissant pour la liberté de recherche que tu m'as permis d'avoir, pour ton implication dans l'avancement de ce sujet et pour l'avoir défendu à maintes reprises. Je te suis également reconnaissant pour les conseils prodigués concernant l'après-thèse. Matthieu, je te remercie pour les nombreuses discussions scientifiques, pour avoir toujours su trouver le moyen de me soutenir et de m'encadrer dans les moments où j'en avais le plus besoin, sans que j'aie à te le demander. Merci également pour les bons moments hors du labo.

Jacques, je tiens à te remercier premièrement pour ton accueil au laboratoire et pour être à l'origine de l'idée principale de cette thèse. Je te remercie également pour avoir proposé la collaboration CIFRE avec BioSerenity et pour entretenir la bonne ambiance de travail au sein du laboratoire.

Un grand merci également à l'ensemble du personnel BioSerenity qui m'a accompagné lors du développement de l'Entéronaute. Un remerciement particulier à mes trois encadrants : Umar Saleem, Hélène Malka-Mahieu et Julie Oziat. Un très grand merci également à Pierre Prot qui a su me guider/me former sur l'ensemble des tests et documents réglementaires en lien avec le dispositif médical ainsi que pour son aide lors de la reprise de BioSerenity. Merci également à Thomas Doligez-le-Lourec, Chieh-Tsan Wong, Janki Parekh et Paul Durand-Estebe

Je remercie l'ensemble du personnel médical qui a pu rendre possible la mise en place et la réalisation de l'investigation clinique présentée dans cette thèse. Je tiens à remercier particulièrement la professeure Valérie Laurent pour son implication dans l'inclusion des patients. Je remercie également la professeure Bénédicte Caron et le docteur Marine Ferry.

Je souhaite remercier le reste du personnel IADI pour leurs conseils et les discussions scientifiques ou non. Karyna, pour les nombreuses fois où tu as dû supporter mes « Humm, bizarre… » dans le bureau. Pauline pour les nombreuses discussions autour de l'enseignement et du Master IB. Julien, pour les discussions traitement du signal et pour les petits ponts. Nico, pour l'aide et les questions électroniques de début de thèse.

Un grand merci à mes deux binômes de pause-café du matin. Fred, pour ta bonne humeur, pour les galères d'organisation du séminaire, pour le basilic et les soirées Malta. Barbara, pour ta rigueur allemande, les paris sur le nombre de publis dans le monde et pour ton rire communicatif.

Pour l'ensemble du personnel CIC-IT et leurs précieuses aides autour des questions de recherche clinique. Tout d'abord à Guillaume, pour toute l'aide et les galères sur GRELE, pour les soirées tarots, pour les bons moments aux séminaires et pour être un si bon mauvais gagnant (au moins autant que Julien et Matthieu). Merci à Marc pour les nombreux dépannages Docker/Visual Studio Code et Git, pour avoir servi de dépanneuse, pour les soirées jeux, pour ta carte de cantine et pour ta bonne humeur générale. Merci également à Tim, pour les nombreuses aides et questions ayant trait aux statistiques, pour m'avoir initié au five, pour les discussions jeux-vidéo. À tous les autres qui ont eu un impact personnel et/ou professionnel sur cette thèse : Aboubaker, Audrey, Claire B, Damien, Dorine, Emilien, Fabienne, Gabriela, Laetitia, Marine, Matthieu, Mitchelle et Yohan.

À tous les stagiaires, doctorants et post-doctorants croisés au cours de ces années. A Coralie, ma partenaire de bureau du premier jour, pour ta bonne humeur et les nombreux éclats de rire. A Luca, pour les nombreux bons moments (et les esquives) au RU, pour les trajets en voiture, les nombreux mèmes partagés. A Côme, pour les tous les moments passés ensemble, les discussions ciné et les moins sérieuses. A ceux de la team Crohn, Antoine, Auxence, Sarah et Astrée. A Georgia, pour ton rire, et tes diapos de bars. Aux anciens, Jean-Seb, Paul, Nora, Pierre, Robin et Benjamin. Et à Zhongzheng, Bouchra, Clélia, Solal, Mélissa, Rama, Jérémy, Phanie, Lucille, Mously, Walid et Diego.

À tous mes anciens profs de fac, maintenant collègues Pierre, Rémi, Jean-Marc, Stéphane. Un grand remerciement à Bruno pour SISTEAM et les « réunions » à Houdemont. Un grand merci à Laurence et Marie.

A mes amis rencontrés à la fac et toujours présents après ces années. Arthur pour avoir réussi à me supporter en TP et CM à la fac, pour m'avoir supporté à l'ADENIS, pour les deux déménagements (oui, j'ai écrit ces remerciements assez tard). Dr. Heba pour être le meilleur meuble de l'ADENIS, les week-ends meusiens et les soirées eurovision/miss France/BBQ. Dr Guilpin (oui, je t'ai rencontré dès le lycée mais c'était le paragraphe le plus cohérent pour toi), pour les cours de physique-chimie que tu n'as pas beaucoup vus, pour les madeleines cancoillottes et pour les doubles groin-groin. PC, pour être PC. Quentin, pour ta bouteille d'eau au WEI, tes talents de lancer au Mölkky. A Nathan, pour nos restos annuels et nos égalités de fin de soirées à smash. Au Dr Dardare, à Céline, à Soufian et Babacar.

A Fred, pour la terminale et ces années à Nancy pour les dimanches soir, pour nos discussions, nos désaccords et notre amitié. A Tristan, pour cette discussion dans la piscine, pour ton verre mesureur et pour voir en moi ce que je vois chez toi. A Yassir, pour ta culture, ton calme et ta passion commune pour le lancer de cochons.

A mes plus anciens amis, Louis et Aymeric, quelle route depuis les parties de Gameboy dans le bus scolaire. À toute les aventures qui nous sont arrivées ensemble au cours de ces nombreuses années, le WEM, l'Eurofoot, Rarecourt, les 17 ans au Windsor, toutes celles que j'oublie, que je n'ai pas la place de citer et toutes celles à venir. À tous les gens de « Galé et …. », le (Dr) Goepf, Félix, Titou, JB, Juju, Lucas, Martin pieds, Martel, Mehdi, Pratt, Wiwi, Hug.

A mon père, ma mère, ma grand-mère, mon frère et mon grand-père pour leur soutien inconditionnel et indéfectible.

Enfin, Magali, rencontrée grâce à cette thèse, pour nos moments à deux. Je t'aime.

Résumé

L'activité motrice de l'estomac, de l'intestin et du côlon est commandée par des potentiels électriques. Ces potentiels électriques se présentent sous la forme de vagues lentes (SW pour Slow waves) : activité électrique à basse fréquence (3 à 25 cycles par minute), et de pics (SB pour Spike bursts) : activité électrique haute fréquence (1 à 20Hz). L'activité motrice des patients atteints de la maladie de Crohn (MC) est altérée. Cette altération pourrait venir d'une activité électrique anormale sous-jacente. L'acquisition, le traitement et l'analyse de cette activité pourraient donc présenter un intérêt dans le diagnostic, le suivi ou le monitorage de cette maladie. Cependant, mesurer et analyser ces potentiels électriques de manière non-invasive reste actuellement difficile du fait de leurs faibles amplitudes et de la contamination des mesures en surface de l'abdomen par l'activité électrique cardiaque, les bruits respiratoires et de mouvements. Dans cette thèse, nous avons, dans un premier temps, développé et validé un prototype d'acquisition bas bruits (3µVpp), haute fréquence temporelle (250Hz) et spatiale (28 électrodes) de ces potentiels. Nous avons ensuite modifié un simulateur électrostatique de potentiels cardiaques fœtaux et maternels pour lui permettre de générer des potentiels gastro-intestinaux bruités. Nous avons développé en parallèle plusieurs algorithmes de débruitages reposant sur une technique de séparation de source pseudopériodique (*Pseudo periodic component analysis).* Ces algorithmes ont été évalués sur des bases de signaux synthétiques générés par le simulateur et sur données réelles. Puis, une investigation clinique, conçue et menée durant cette thèse, a permis de récolter ces potentiels chez 14 volontaires sains et 11 patients permettant ainsi de proposer un pipeline de traitement et d'analyse de ces potentiels. A l'aide de ce pipeline, deux cas d'étude ont été réalisés : (1) une étude utilisant des modèles linéaires mixtes pour comparer les dynamiques temporelles de ces potentiels entre volontaires sains et patients et ; (2) une tâche de classification sain-pathologique, basée sur une régression logistique. Ces cas d'études permettent de confirmer l'intérêt de l'étude des potentiels gastro-intestinaux pour la maladie de Crohn.

Abstract

The motility of the stomach, intestines, and colon is controlled by electrical potentials. These electrical potentials are slow waves (SW), which are low-frequency electrical activity (3 to 25 cycles per minute), and spike bursts (SB), which are high-frequency electrical activity (1 to 20 Hz). The motility activity of patients with Crohn's disease (CD) is altered. This alteration could be due to underlying abnormal electrical activity. Therefore, acquiring, processing, and analyzing this activity could be useful for diagnosing, monitoring, or tracking this disease. However, measuring and analyzing these electrical potentials noninvasively remains difficult due to their low amplitudes and contamination of surface abdominal measurements by cardiac electrical activity, respiratory and movement noises. In this thesis, we first developed and validated a low-noise (3 μV_{pp}), high temporal (250 Hz) and spatial (28 electrodes) acquisition prototype. Then, we modified an electrostatic simulator of fetal and maternal cardiac potentials to generate noisy gastrointestinal potentials. In parallel, we developed several denoising algorithms based on a pseudoperiodic source separation technique (Pseudo periodic component analysis). These algorithms were evaluated using synthetic signals generated by the simulator and real data. Finally, a clinical investigation designed and conducted during this thesis allowed us to collect these potentials from 14 healthy volunteers and 11 patients, enabling us to propose a pipeline for processing and analyzing these potentials. Using this pipeline, two case studies were carried out: (1) a study using mixed linear models to compare the temporal dynamics of these potentials between healthy volunteers and patients; and (2) a healthy-pathological classification task, based on logistic regression. These case studies confirm the value of studying gastrointestinal potentials in Crohn’s disease.

Table des matières

Remerciements I
Résumé III
Abstract V
Liste des Figures XI
Liste des Tableaux XIX
Liste des annotations XXI
Introduction générale 1
Première partie : Rappels sur la motricité gastro-intestinale, les biopotentiels gastro-intestinaux et maladies associées 1
Chapitre 1 : Anatomie, physiologie et électrophysiologie du système digestif 2
1.A Description anatomique et physiologique 2
1.B Description structurelle 4
1.C Le syncytium SIP 6
1.D Slow Waves, Spike Bursts et activité motrice 7
Chapitre 2 : Atteinte de la motricité gastro-intestinale et maladie de Crohn 12
2.A Généralités et physiopathologie de la MC 12
2.B Évolution de la MC 14
2.C Epidémiologie, facteurs de risques et coûts de la maladie de Crohn 16
2.D Troubles de la motricité dans la maladie de Crohn 18
2.E Atteintes du Syncytium SIP dans la MC 19
2.F Diagnostic et suivi 19
2.G Potentiel des mesures électrophysiologique GI dans la MC 30
Chapitre 3 : Problématiques et objectifs 33
3.A Problématiques liées à l'acquisition, au traitement et à l'analyse des potentiels GI en surface de l'abdomen 33
3.B Objectifs de la thèse 35
Seconde partie : Développement d'un capteur haute fréquence spatiale et temporelle dédié aux potentiels Gastro-Intestinaux 37
Chapitre 1 : Limites des solutions actuelles et cahier des charges 38
1.A Caractéristiques essentielles et problèmes d'acquisition des PGI 38
1.B Quelques rappels d'électronique et d'instrumentation biomédicale 39
1.C Solutions actuelles 42
1.D Cahier des charges 51
Chapitre 2 : Développement du dispositif 53
2.A Premier prototype 53

2.B Dispositif existant 55
2.C Adaptations du dispositif existant 59
Chapitre 3 : Tests de performance du dispositif 66
3.A Conception d'un banc de test 66
3.B Bruits 68
3.C Bande passante 70
3.D Test de Synchronisation 72
3.E Test de diaphonie multivoie 73
3.F Accéléromètre 74
3.G Test de la batterie et des messages d'alarmes. 76
Chapitre 4 : Tests de sécurité du dispositif 77
4.A Sécurité électrique 77
4.B Sécurité électromagnétique 78
4.C Sécurité liée aux échauffements du dispositif 81
Chapitre 5 : Réglementation européenne et autres exigences normatives 83
5.A Le règlement 2017/745 83
5.B Documentation relative au dispositif 83
Chapitre 6 : Discussion et Conclusion de partie 86
Troisième partie : Développement et validation des méthodes de débruitage des signaux GI 90
Chapitre 1 : Solutions actuelles et limites 91
1.A Sources de bruit et caractérisation des signaux d'intérêts 91
1.B Solutions de la littérature et problématiques 93
Chapitre 2 : Développement d'un simulateur de signaux GI 104
2.A La simulation GI dans la littérature 104
2.B FECGSYN 108
2.C Adaptations réalisées 111
Chapitre 3 : Développement et validation des techniques de traitement du signal 116
3.A Constitution de jeux de données de validation des algorithmes de débruitage 116
3.B Développement des algorithmes de débruitage 122
3.C Première évaluation sur le jeu de données n°1 127
3.D Évaluation sur données réelles 131
3.E Évaluation sur le jeu de données simulées n°2 et sur le jeu de données réelles 132
Chapitre 4 : Conclusion et Discussion de partie 139
Quatrième partie : Traitement et analyse des PGI en condition réelle 142
Chapitre 1 : Constitution d'une base de données de PGI 143
1.A Mise en place de l'Investigation clinique GRELE 143
1.B Constitution des populations 143
1.C Déroulement de l'IC 144

1.D Jeu de données acquis 145
Chapitre 2 : Débruitage en condition réelle et extraction de métriques d'intérêts 146
2.A Débruitage en condition réelle 146
2.B Extraction des métriques d'intérêts 150
Chapitre 3 : Dynamiques temporelles des données électrophysiologiques 152
3.A Données cliniques 152
3.B Impact du BMI sur les énergies 154
3.C Impact du placement des électrodes sur les énergies 156
3.D Mise en place de modèles linéaires mixtes 157
3.E Analyse des dynamiques temporelles 158
Chapitre 4 : Potentiel des PGI dans la classification sain-pathologique 168
4.A Réduction dimensionnelle 168
4.B Recherche et validation du modèle de régression logistique 168
4.C Résultats et discussion 169
Chapitre 5 : Discussion et Conclusion de partie 173
Cinquième partie : Conclusion et Discussion générales 176
Annexes XXV
Annexe I XXVII
Annexe II LI
Bibliographie LXV

Liste des Figures

Figure 1-1: Schéma anatomique de l'estomac. Les 5 grandes parties anatomiques de cet organe sont dans le sens oral vers aboral : (1) le cardia, (2) le fundus, (3) le corps, (4) l'antre et (5) le pylore. 2
Figure 1-2: Schéma anatomique de l'intestin et du côlon. Dans le sens oral vers aboral on retrouvera : le duodenum, le jéjunum, l'iléon pour l'intestin et le caecum, le côlon ascendant, le côlon transverse, le côlon descendant et le côlon sigmoïde. Les haustrations du côlon sont bien visibles. Le rectum et l'anus finissent le TGI..... 4
Figure 1-3: Schéma représentant les différentes couches de l'estomac, de l'intestin et du côlon ainsi que certaines cellules et structures caractéristiques d'intérêts. On retrouve la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculeuse et la séreuse. Pour l'estomac on remarque la présence d'une couche de cellule musculaire supplémentaire : les muscles lisses obliques. L'estomac est également caractérisé par la présence de fosses gastriques (1). L'intestin va se différencier notamment par la présence de cryptes (2) et de villosités (4). Finalement, le côlon, à la différence de l'intestin, présente uniquement des cryptes (3). Dans un objectif de représentation et de comparaison, les différentes couches ne sont pas à l'échelle et l'ensemble des éléments caractéristiques de ces couches ne sont pas tous représentés..... 5
Figure 1-4 : Syncytium SIP. En vert une cellule PDGFRα+, en rouge une ICC et en bleu un motoneurone entérique sont entourés de cellules musculaires. Les flèches représentent des jonctions communicantes hormis une flèche présentant une varicosité des motoneurones i.e. des structures contenant des neurotransmetteurs. Issu et modifié de (Blair et al., 2014)..... 6
Figure 1-5: Potentiels électriques intra-musculaire gastriques, intestinaux et coliques chez l'homme, la souris et le chien. La ligne pointillée représente le seuil de dépolarisation. Pour chacun des exemples, 3 SW sont présentes. Lorsque les potentiels dépassent le seuil de dépolarisation, on peut observer des SB se superposer aux SW et particulièrement pour l'intestin et côlon humain. On remarque également que les potentiels gastriques ne présentent pas de SB. Les SB peuvent également apparaitre sans présence de SW. Issu et modifié de (Sanders, 2019). 8
Figure 1-6 : Activité électrique gastrique mesurée à l'aide de 6 électrodes placées à 4mm les unes des autres présentées de haut en bas dans la direction orale vers aborale. On observe sur chacune des électrodes 3 SW ayant une survenue d'environ 3cpm. La propagation de ces SW est explicitée par des flèches. Issu de (T. H.-H. Wang et al., 2018)..... 9
Figure 1-7 : Propagation de SW et SB mesurés sérosalement avec 16 électrodes placées à 4mm les unes des autres sur un intestin porcin. Les électrodes vont du sens oral à aboral. Les croix rouges permettent de visualiser les SW. Ici, les SW et SB ne sont pas couplés. De plus, les SB ne se propagent pas et sont présents simultanément sur un nombre restreint d'électrodes (e.g. électrodes 7 à 12 entre 5 et 10s) que l'on appellera zone. Les zones présentant des SB semblent également alterner entre les électrodes les plus orales (2 à 4), les électrodes centrales (6 à 12) et les électrodes plus aborales (14 à 16), il s'agit donc ici de contractions segmentaires. Issu et modifié de(Kuruppu et al., 2022)..... 9
Figure 1-8 : Activité électrique colique canine (à 4 cm de la jonction iléocolique dans le sens aboral) mesurée à l'aide d'électrodes placées sur la séreuse. Haut : SW avec une fréquence principale de 3.5 cpm ; Bas : SW avec une fréquence principale de 8.7 cpm. Les intervalles rouges présentent des zones où des SB sont présents. Issu et modifié depuis (Sarna et al., 1981)..... 10
Figure 1-9 : Manifestations intra et extra-GI de la MC..... 13
Figure 1-10 : Changement structurel de l'intestin lors de la MC. On observe un épaississement global de la paroi intestinale. Des épaississements locaux de la muscularis propria, de la sous-muqueuse, de la muqueuse, de la graisse sous-sérosale et la présence de graisses sur-sérosale (phénomène de « creeping fat ») sont caractéristiques d'un intestin sténosant. On observe une hypertrophie et hyperplasie des plexus de Meissner et mésentérique. Ces changements sont autant nerveux, vasculaires que gliaux. Une hypertrophie et hyperplasie des couches musculaires lisses longitudinales et circulaires a également lieu. Inspiré de (Alfredsson & Wick, 2020)..... 13

Figure 1-11 : Schéma représentant l'évolution possible de la MC. On observe en bleu des phases de poussées. Lors de ces phases de poussées, les dommages gastrointestinaux vont progresser fortement pouvant amener à des sténoses puis à des fistules et/ou des abcès. Une chirurgie résectrice sera finalement nécessaire. La chirurgie n'est pas curative et de nouvelles poussées pourront subvenir à sa suite. Inspiré de (Torres et al., 2017) 15
Figure 1-12 : Evolution de la MC en fonction de la localisation. On remarque que les MC localisées au niveau de l'iléon vont plus évoluer vers le stade sténosant ou pénétrant. Issu et modifié de (Cosnes et al., 2011). 15
Figure 1-13 : Répartition de l'incidence (A) et de la prévalence (B) de la MC au niveau mondial entre 1990 et 2016. Les pays du Nord i.e. les pays européens, nord-américains et l'Australie ont une incidence et prévalence plus élevées que le reste du monde. Issu de (Ng et al., 2017) 16
Figure 1-14 : Carte de France du ratio standardisé de prévalence de la MC pour la période 2007-2014. On observe des clusters ou les chances de développer la MC sont plus importants que sur le reste du territoire e.g. la zone Nord-Nord-Est ou la région parisienne. Issu de (Genin et al., 2020) 18
Figure 1-15 : Relevé manométrique du CMM chez un volontaire sain (A) et un patient atteint de la MC (B). Les lettres de A1 à A5 représentent 5 capteurs présent dans l'antre gastrique ; D1 à D3, 3 capteurs au niveau du duodénum et J, un capteur au sein du jéjunum. Le début des 2 enregistrements commence par la phase II du CMM. On observe pour les patients bien moins de contractions. Issu de (Annese et al., 1997) 19
Figure 1-16 : Image provenant de coloscopie de patients atteints de MC. (A) Ulcère aphteux identifiable par sa couleur blanchâtre ; (B) Nombreux ulcères aphteux ; (C) Ulcères profond avec présence de pseudo-polypes i.e. les zones intactes entre les ulcères. (D) Aspect en pavé (cobblestone appearance ; (E) Ulcères de tailles variables ; (F) Ulcères longitudinaux. Image issue de (Choudhury et al., 2023). 22
Figure 1-17 : (A) Inflammation discontinue visualisable par la densité variable de neutrophiles entre les cryptes (formations rondes). A gauche une sur-présence est visible. Grandissement x150 (B) Ulcère visible par une absence de la muqueuse. Grandissement x100 (C) Présence d'un granulome au centre de l'image. Grandissement x400. Issu et modifié de (Langner et al., 2014) 23
Figure 1-18 : Temps de relaxation T1 et T2 du liquide céphalorachidien (CSF), de la matière grise (GM) et blanche (WW). On observe que les différents tissus possèdent des courbes de relaxation T1 et T2 propres. La relaxation T1 est plus longue que la relaxation T2. Issu et modifié de (Eierud, 2014) 24
Figure 1-19 : Images pondérées T2. (A) Coupe coronale. Un rétrécissement de la lumière est visible au niveau des flèches. (B) Coupe axiale présentant un hypersignal de la paroi, (C) Coupe similaire pondérée T2 avec suppression de la graisse, l'hypersignal de la paroi est plus visible. On distingue également un hypersignal de la graisse mésentérique .Issu et modifié de (Maccioni et al., 2000) 26
Figure 1-20 : Séquence bSSFP de la MC. On observe au niveau de la flèche le signe du peigne s'expliquant par une hyper-vascularité mésentérique. Juste au-dessus, un rétrécissement de la paroi est visible. Issu de (Sinha et al., 2011) 27
Figure 1-21 : Imageries coronales (A, B, C) et axiales (D, E) pondérées T1 de patients atteints de la MC. (A, B) T1 pré et post injection de produit de contraste. On observe, au niveau de la flèche, une sténose présentant une prise de contraste entre A et B ; (C) Signe du peigne, ce signe est un marqueur d'une hypervascularisation mésentérique ; (D) Epaississement de la paroi (flèche) et prolifération de graisse mésentérique (a) ; (E) Fistule entéro-cutanée. Issu et modifié de Stanley et al., 2016) 28
Figure 1-22 : Coupes axiales d'IRM de diffusion. DWI présentant un hypersignal dans le cadre de la MC (A) ; carte d'ADS correspondante présentant un hyposignal. Image issu de (Stanley et al., 2016). 29
Figure 1-23 : (A) IRM T1 de la MC. Au niveau de la zone fléchée on observe un hypersignal et un épaississement des parois représentatives d'une zone sténosée. (B) Carte de motricité calculée. Les zones hypo et hyper-motrices sont représentées sur une échelle allant du rouge (hypo) au bleu (hyper). La zone sténosée est également hypo-motrice. Issu et modifié de (Hahnemann et al., 2015) 30

Figure 1-24 : (A) Mesure sérosale (interne) et de surface de l'EGG. On observe une forte ressemblance entre les signaux acquis. Issu de (Hamilton et al., 1986) ; (B) Mesure sérosale (interne) et de surface de l'EEnG sur modèle canin. Des similarités sont visibles. Issu de (Garcia-Casado et al., 2005) ; (C) Activité motrice étudiée par manométrie (haut)et activité électrique de surface de l'EColG (bas). On remarque que la zone motrice du côlon sigmoïde et aussi active électriquement. Issu de (Seo et al., 2023). 31
Figure 1-25 : Gammes de fréquences et d'amplitudes des signaux électrophysiologiques d'intérêts (EGG, EColG et EEnG), du bruit ECG ainsi que de la gamme de fréquence du bruit respiratoire (FR). Pour une question de lisibilité les SW et SB ne sont pas séparés sur ce graphique. 34
Figure 2-1 : Gammes de fréquences et d'amplitudes des signaux électrophysiologiques d'intérêts (EGG, EColG et EEnG), du bruit ECG ainsi que celle du bruit respiratoire (FR). Pour une question de lisibilité les SW et SB ne sont pas séparés sur ce graphique. 39
Figure 2-2 : Schéma d'une chaîne d'acquisition de biopotentiels composée de 2 électrodes (E et E_{ref}) ; d'un amplificateur (A) et d'un filtre (F) pour le pré-conditionnement du signal ; d'un Convertisseur Analogique-Numérique (CAN ou ADC en anglais) et d'une mémoire pour la numérisation et enregistrement du signal..... 40
Figure 2-3 : Étapes de fonctionnement d'un CAN. Le signal analogique x(t) entrant dans le CAN va d'abord passer par un échantillonneur-bloqueur, puis un comparateur et finalement un encodeur. Le signal x(n) en résultant sera alors numérisé. 40
Figure 2-4 : CAN ΔΣ. Un signal analogique va passer dans le modulateur qui va numériser le signal à une fréquence f_{mod}. Ensuite, une étape de décimation et de filtrage va permettre d'obtenir un signal numérisé de fréquence f_s. On appellera RD, le ratio de décimation correspondant à f_{mod}/f_s. 41
Figure 2-5 : Comparaison du bruit pour différentes techniques de CAN. En bleu la bande passante d'un signal ; en rouge le bruit, ce bruit est égal pour les 3 techniques. CAN classique (A) ; CAN avec un sur-échantillonnage (B) ; CAN avec du noise shapping (C). En pointillé, filtre passe-bas à utiliser avec le CAN. On remarque que le CAN avec le moins de bruit dans la bande passante est le CAN avec noise-shapping. 42
Figure 2-6 :(A) Premier mapping présenté dans l'article de Zhou (Zhou et al., 1997), (B) Mapping actuel présenté notamment dans la revue technique d'O'Grady et collaborateurs (O'Grady et al., 2023). (C) Placement anatomique utilisé par Wolpert (Wolpert et al., 2020). À droite, placement pour acquisition unipolaire ; à gauche placement pour acquisition bipolaire. Le pourcentage représente la fréquence d'apparition de la fréquence gastrique avec la plus haute amplitude. 44
Figure 2-7 : Gauche : Placement en croix des électrodes de surface pour l'estimation du Laplacien de surface (Prats-Boluda et al., 2007); droite : électrode concentrique (Prats-Boluda, 2007). 44
Figure 2-8 : (A) Placement initial des électrodes (I. Taylor et al., 1975) (B) Placement du premier mapping colique (Erickson et al., 2020) (C) Mapping colique avec patch d'électrodes(Seo et al., 2023). 45
Figure 2-9 : Gauche : Placement des électrodes (Fekete et al., 2014) ; Droite : placement des 3 patchs d'électrodes (Axelrod et al., 2021). 46
Figure 2-10 : Chaîne d'acquisition « standard » des PGI. Elle se compose d'abord d'un mapping d'électrodes ($E_{1,1}$ à $E_{n,n}$) avec une électrode de référence (E_{ref}). Puis pour le pré-conditionnement, des amplificateurs opérationnels ($A_{1,1}$ à $A_{n,n}$) vont amplifier le signal avant des filtres passe-haut ($FPH_{1,1}$ à $FPH_{n,n}$) ayant pour objectif de supprimer la dérive de ligne de base et finalement des filtres passe-bas ($FPB_{1,1}$ à $FPB_{n,n}$) vont supprimer des bruits ECG ou respiratoire. Après un passage dans un multiplexeur, les signaux seront numérisés à travers un CAN avant leurs enregistrements pour des traitements et analyses numériques futures. Seule une partie des fils et composants sont représentés par souci de lisibilité. 49
Figure 2-11 : Bloc diagramme fonctionnel des ADS129X. On note que l'ADS1299 possède 8 voies pouvant être utilisées en mode unipolaire (à une référence commune) ou en bipolaire. Chaque voie est amplifiée par un amplificateur programmable bas bruit (A1 à A8) et numérisée par un CAN ΔΣ (ADC1 à ADC8). 54
Figure 2-12 : Module d'évaluation ADS1299EEG_FE. Deux cartes composent ce module test. La carte

du dessus comprend les connexions pour les différentes voies de l'ADS1299 sur son côté gauche (CH1+ et – à CH8 + et –, REF et RLD). 54
Figure 2-13 : Signal acquis avec le premier prototype. Les électrodes étaient placées horizontalement à 2cm l'une de l'autre sous l'ombilic. fs=250Hz et G=24. 55
Figure 2-14 : Schéma fonctionnel de la carte WEMU-LN 56
Figure 2-15: Représentation 3D de la carte WEMU-LN. Vue avant (Gauche) et arrière (Droite). Sur la face arrière, on observe les 4 ADS1299. Des pogo-pins, jouant le rôle d'interface, sont également présentes sur la face arrière. 56
Figure 0-16 : Schéma des 4 ADS1299 en parallèle. Les résistances mesurent toutes 4.7kΩ et les capacitances 1nF. Les 3 premiers ADS (ADS1, ADS2, ADS3) permettent de brancher chacun 8 voies unipolaires (U_1 à U_8). Le 3ème ADS permet également le branchement à l'électrode RLD. Le 4ème ADS (ADS4) comporte 2 voies bipolaires (B_{1+}/B_{1-} et B_{2+}/B_{2-}) et 4 voies unipolaires (U_1 à U_4). La masse est commune à l'ensemble des ADS et l'électrode de référence des voies unipolaires (REF) est au niveau de ADS4. Les pointillés représentent des voies non représentées par souci de compréhension. 57
Figure 2-17 : Bloc diagramme fonctionnel de l'ICM-20948 [ref]. Les CAN (=ADC) sont de type ΔΣ. On remarque qu'en plus des 3 axes de l'accéléromètre et des 3 axes du gyroscope ; 3 axes d'un compas sont disponibles. Un capteur de température est également présent, il permet de suivre la température pour corriger les erreurs induites par ses variations. 58
Figure 2-18 : Carte d'interfaçage. À gauche, vue de la face avant ; à droite, vue de la face arrière. En bas de la face les pastilles sont prévues pour la connexion à la WEMU-LN. Les pastilles latérales et centrales de la face avant serviront de point de soudure pour les différentes voies. Sur la face arrière, on observe les pastilles pour la connexion de la batterie. 60
Figure 2-19 : Boîtier d'acquisition. (A) Partie basse du boîtier ; (B) Partie Haute. La carte WEMU-LN et la carte d'interfaçage seront placées entre les deux parties de ce boîtier, elles seront maintenues par des vis. En dessous de la partie basse, un emplacement est prévu pour la batterie, un couvercle permet de couvrir la batterie. 60
Figure 2-20 : Ceinture de maintien 61
Figure 2-21 : Spectre fréquentiel des différentes composantes ECG (Thakor, 1984) 62
Figure 2-22: Réponse en amplitude du filtre réjecteur de bande 50Hz (gauche) et 100Hz (Droite). En bleu, la réponse du filtre : en rouge, la limite de -3dB 62
Figure 2-23 : Réponse en amplitude du filtre de Butterworth passe-haut d'ordre 4 et de f_c=0.016Hz. En bleu, la réponse du filtre : en rouge, la limite de -3dB 63
Figure 2-24 : Réponse impulsionnelle du filtre Butterworth passe-haut d'ordre 4 et de f_c=0.016Hz. On observe que lorsque soumis à une impulsion le filtre prendra τ=10s afin de se restabiliser. 63
Figure 2-25 : Interface utilisateur du logiciel permettant le contrôle du dispositif. A gauche, nous pouvons visualiser les 6 voies de l'ADS4. Nous pouvons faire de même, pour les 8 voies de l'ADS 1 à 3 et les 6 voies de l'accéléromètre-gyroscope en sélectionnant l'onglet correspondant au-dessus du panneau de visualisation. A droite, Les boutons « start record » et « stop record » permettent de commencer ou d'arrêter un enregistrement. Le bouton « start upload » permet de récupérer les données sur un ordinateur. « Enable USB » permet d'accéder à la mémoire du dispositif par USB et « format storage » permet de nettoyer la mémoire du dispositif. 64
Figure 2-26 : Architecture fonctionnelle du dispositif. Les flèches vertes représentent le flux des données. Les encadrés verts représentent les parties logicielles. La liaison entre la carte WEMU-LN et l'ordinateur est amovible. 65
Figure 2-27 : Dispositif assemblé. Seul la ceinture de maintien et les électrodes, tous les deux des accessoires, ne sont pas présent sur cette image. 65
Figure 2-28 : Circuit du banc de tests pour le niveau de bruit et pour la bande-passante de la norme NF EN IEC 80601-2-26. (1) G est un générateur de signaux, (2) sont les câbles patients (3) correspond à une source de courant continue (4-5) représentent respectivement une isolation interne et externe, (F) est une voie de connexion à l'enveloppe externe. 66
Figure 2-29 : Patient virtuel. Schéma électrique (Gauche) et réalisation (Droite) 67
Figure 2-30 : Module de l'impédance du circuit RC normatif, erreur normative et du patient virtuel. 68

Figure 2-31 : Bruits d'entrée pic à pic pour chaque dispositif. 69
Figure 2-32 : Bruits pic à pic de SN0001 (Haut) et SN0002 (Bas) pour les 5 essais. 70
Figure 2-33 : Bande passante de l'Enteronaute SN0001 pour l'électrode avec la $f_{c\text{-}3dB}$ la plus basse (Haut) et la plus élevée (Bas). 71
Figure 2-34 : Bande passante de l'Enteronaute SN0002 pour l'électrode avec la fc-3dB la plus basse (Haut) et la plus élevée (Bas). 71
Figure 2-35 : Fréquences de coupure des deux dispositifs. 72
Figure 2-36 : Tests de synchronicité de SN0001. 73
Figure 2-37 : Diaphonie Multivoie de nos deux dispositifs. 74
Figure 2-38 : Bruits moyens (haut) et offset (bas) sur les mesures de l'accéléromètre. 75
Figure 2-39 : (A) Installation du test d'immunité électrostatique ; (B) installation du test d'immunité aux champs électromagnétiques rayonnés aux fréquences radioélectriques ; (C) installation du test d'immunité aux champs magnétiques à la fréquence du réseau. 79
Figure 2-40 : Émission dans le plan vertical du dispositif. Ligne verte : valeurs crêtes mesurées ; Losanges rouges : valeurs quasi-crêtes ; Ligne pointillée rouge : Valeurs maximales quasi-crêtes autorisées. 80
Figure 2-41 : Émission dans le plan horizontal du dispositif. Ligne orange : valeurs crêtes mesurées ; Losanges rouges : valeurs quasi-crêtes ; Ligne pointillée rouge : Valeurs maximales quasi-crêtes autorisées. 81
Figure 2-42 : Mesure de température du dispositif à l'aide d'une caméra thermique. Gauche : mesure avant acquisition ; droite : mesure après acquisition. A gauche de chaque image se trouve un dispositif de référence qui est resté éteint et à droite le DUT. Le cercle blanc correspond à un doublon de la mesure bleue. 82
Figure 2-43 : Modèle d'étiquette présente sur le boitier du dispositif. 84
Figure 2-44 : Chaîne d'acquisition de nos dispositifs. Elle se compose de 28 électrodes (E_1 à E_{28}) organisée en 28 voies unipolaires (par rapport à une référence : REF) pour la mesure des PGI, de 4 électrodes pour l'acquisition des potentiels cardiaques (PC) (C_{1-}, C_{1+}, C_{2-}, C_{2+}) et d'un accéléromètre et gyroscope pour la mesure de la respiration et des mouvements. Une électrode de Biais est également présente (BIAS). Des filtres anti-repliement de 33.8kHz sont implémentés. Les signaux sont amplifiés par un Gain de 24 et numérisé en 24bits à 250Hz. Des filtres numériques sont ensuite présents : un filtre passe-haut d'ordre 4 de f_c=0.016Hz de type Butterworth et deux filtres réjecteurs de bande 50Hz et 100Hz. 87
Figure 3-1 : Gammes de fréquences et d'amplitudes des signaux électrophysiologiques d'intérêts (EGG, EColG et EEnG), du bruit ECG et du bruit respiratoire (FR). 91
Figure 3-2 : Vectogastrographe de 60s à jeun (Gauche) et postprandial (Droite). On observe qu'en postprandial, la propagation en X et Y est plus ample qu'à jeun. Issu de (Prats-Boluda et al., 2024).. 92
Figure 3-3 : Variation d'amplitude de l'EGG. Vers 30 minutes, une prise alimentaire est réalisée (bleu claire). L'intervalle en rouge représente l'intervalle où l'amplitude est maximale. Issu et modifié de (Schamberg et al., 2023). 93
Figure 3-4 : Fonctionnement d'un filtre adaptatif LMS. 94
Figure 3-5 : Résultat d'un filtrage adaptatif sur de l'EEnG canin. Les localisations des complexes QRS sont matérialisées par les traits verticaux pointillés. Issu et modifié de (Garcia-Casado et al., 2006). 95
Figure 3-6 : Fonctionnement de l'estimation de template. De haut en bas : signal ECG, signal EEnG et interférences estimées. Tp et Ta représentent les temps pris avant et après le complexe QRS comme borne de l'intervalle des interférences. Les intervalles sont représentés en rouge sur le signal EEnG. Deux interférences (n=1 et n=13) sont également représentées. On remarque que le moyennage des interférences avec le temps permet d'obtenir un signal ECG cohérent. Issu et modifié de (Garcia-Casado et al., 2006). 96
Figure 3-7 : EMD appliquée sur un signal EGG. Signal EGG (A), IMF et résidu (C_1 à C_9) et signal débruité (B). Les IMF identifiées comme EGG et ayant servi à la reconstruction sont C_2 et C_3. Issu et modifié de (Z. Lin et al., 2000). 97
Figure 3-8 : Application de l'EMD au débruitage de l'EEG. Signal respiratoire de référence (a) et sa

PSD (i), signal EEnG bruité (b) et sa PSD, IMF et résidu (c à g) et PSD correspondant (j à p), signal EEnG débruité (h) et PSD correspondante. DF correspond à la fréquence dominante. On observe que l'IMF (l) est de même fréquence que la respiration, il s'agit donc de bruit qui ne sera pas inclus dans la reconstruction. L'IMF (f) et le résidu (g) sont considérés comme du bruit basse fréquence. Issu et modifié de (Garcia-Casado et al., 2010). 98
Figure 3-9 : EMD appliqué à l'ECG. ECG (a) et IMF correspondantes (b à h). On observe qu'aux localisations des complexes QRS des composantes de l'ECG sont présentes sur l'ensemble des IMF. Issu et modifié de (Kumar et al., 2018). 99
Figure 3-10 : Séparation de sources aveugle de signaux ECG et GI. Les signaux ECG et GI sont mélangés lorsque mesurés au niveau des électrodes E_1 et E_2. En appliquant une ICA, il est possible de séparer ces deux signaux en deux composantes. 100
Figure 3-11 : Composantes séparées par une ICA (a) et par une ICA avec référence (b). La séparation semble avoir mieux réussi à estimer une composante EGG. Issu et modifié de (Peng et al., 2007). . 102
Figure 3-12 EEnG simulé bruité. On observe le sinus de 0.2mV représentant les SW avec des SB superposés entre 3 et 6s. De l'ECG est également présent avec une fréquence d'environ 3Hz. Issu et modifié de (Garcia-Casado et al., 2006). 104
Figure 3-13 : PSD avec les 5 paramètres d'intérêts — μ_DF , σ_, μ_BR , σ_BR et rel_mag_BR (Gauche). Une comparaison entre ce PSD (noir) et un PSD acquis (gris) est également présenté. Comparaison de signaux simulé (Haut droit) et acquis filtré (Bas droit), une similitude est observée entre ces deux signaux. Issu et modifié de(Miljković et al., 2024). 105
Figure 3-14 : Signaux EGG pour les 4 électrodes (EGG A1 à A4) simulés à l'aide de l'équation . Issu et modifié de (Mika et al., 2018). 106
Figure 3-15 : Simulation des potentiels de surface EGG (Du et al., 2013)(gauche) et EEnG (A. S. Lin et al., 2006)(droite). 107
Figure 3-16 : VCG simulés dans les 3 direction de l'espace. Issu et modifié de (Clifford et al., 2010). 109
Figure 3-17 : Bruit blanc centré (bleu) et signal gastrique simulé. Le filtre utilisé a pour bande-passante [2.48-3.18]cpm. 112
Figure 3-18: Réponse précoce (bleu), retardée (orange) et tardive (vert) sur [0 ; 90] minutes pour FFAR =1.6. 114
Figure 3-19 : Fonctionnement et paramètres du framework de simulation. On observe que les signaux de surface peuvent être récupérés avant et après mélange, ils peuvent donc servir de référence pour l'évaluation d'algorithme de débruitage. F_c= fréquence cardiaque, f_s = fréquence d'échantillonnage, f_{res}= fréquence de la respiration et FFAR = ratio d'amplitude (GI) à jeun/ postprandial. 114
Figure 3-20 : Signaux simulés au niveau de l'électrode n°7. On remarque que l'ECG est effectivement bruité par l'activité respiratoire. Les signaux GI ne sont pas fortement bruités par la respiration puisque ne présentant pas de rotation due à celle-ci. 118
Figure 3-21 : Volume conducteur (cylindre), électrodes (carrés bleus numérotés), électrode de référence (carré vert) avec dipôles cardiaque (sphère jaune), gastrique (sphère verte), intestinal (sphère bleue claire) et colique (sphère bleue foncée). 118
Figure 3-22 : Volume conducteur (cylindre), électrodes (carrés bleus numérotés), électrode de référence (carré vert) avec dipôles cardiaque (sphère jaune), gastrique (sphère placée sous le dipôle cardiaque), intestinaux (18 sphères centrale) et coliques (18 sphères entourant les sphères intestinales). 119
Figure 3-23 : Signaux postprandiaux simulés au niveau de l'électrode n°7. 120
Figure 3-24 : Placement des électrodes au niveau de l'abdomen des volontaires. C1- et C1+ représentent les électrodes cardiaques de la voie bipolaire n°1, il en est de même pour C2- et C2+ et la voie bipolaire n°2. Ref est l'électrode référence et Bias l'électrode right leg drive. 121
Figure 3-25 : Signaux de surface de l'électrode n°7 pour : (a) la base de données réelle, (b) la base de données simple et (c) la base de données réaliste. La fréquence ECG est plus rapide sur les bases de données simulées ; l'amplitude ECG est aussi plus élevée sur les signaux simulés. La base de données

réaliste semble également être plus similaire aux données réelles notamment au niveau des SW gastriques/coliques (ligne de base basse fréquence). 122
Figure 3-26 : Étapes principales d'un algorithme de débruitage basé sur une méthode de séparation de sources..... 122
Figure 3-27 : Utilisation de PiCA dans un algorithme de débruitage ECG ou respiratoire. PiCA prend en entrée les données GI bruitées et un apriori de périodicité par le biais de la localisation des pics QRS pour l'ECG ou inspiratoires pour la respiration. Il va ensuite séparer les composantes et nous donner la matrice de mélange correspondante. Après analyse et traitement des composantes, les PGI pourront être reconstruits. n_s = nombre d'échantillons, n_c=nombre de voies. 123
Figure 3-28 : Résumé graphique des algorithmes de débruitage utilisant l'ICA et PiCA. On observe la suppression séquentielle de l'ECG puis de l'activité respiratoire. Deux étapes de sélection des composantes ECG/respiratoires sont également nécessaires. Les flèches pointillées indiquent les données utilisées uniquement pour l'algorithme à base de PiCA. n_s = nombre d'échantillons, n_c=nombre de voies..... 126
Figure 3-29 : Quatre variations autour du débruitage basé sur PiCA. Les algorithmes commencent tous par la suppression de l'activité respiratoire puis de l'ECG. Les différences ont lieu sur la sélection des composantes par SQI ou RR_Corr et sur le traitement des composantes bruitées avec mise à zéro ou filtrage. 127
Figure 3-30 : Comparaison du RMSE des 3 méthodes de débruitage (ICA13, ICA28, PiCA) et de No_Denoising (NO). ****=p<0.0001, ns=non significatif. On observe que toutes méthodes améliorent le RMSE par rapport à No_Denoising. ICA 28 et PiCA présentent les meilleurs résultats avec une médiane plus faible pour PiCA (même si non significatif). 129
Figure 3-31 : Débruitage des PGI par ICA13, ICA28 et PiCA (De haut en bas) pour l'électrode n°6. En bleu les PGI en sortie d'algorithme et en orange le signal de référence. On observe pour ICA13 qu'une ondulation de fréquence environ 15cpm persiste, il s'agit de la respiration. Sur ICA 28 et PiCA, quelques résidus de pics ECG sont présents. 129
Figure 3-32 : Débruitage de données acquises sur volontaire, électrode n°5. En bleu le signal bruité et en rouge le signal en sortie d'algorithme de débruitage. On observe sur le signal débruité qu'un résidu d'ECG persiste et que la fréquence d'environ 3cpm i.e. des SW est supprimée ou tout du moins réduite. 132
Figure 3-33 : Illustration des 28 composantes obtenues après application de PiCA pour la suppression de l'ECG. Pour chaque composante, la localisation des pics ECG de référence et des pics détectés sur la composante sont respectivement représentées par un cercle rouge et un diamant bordeaux. Les valeurs de SQI et de RR_Corr mesurées sont affichées pour chaque composante, une valeur écrite en gras signifie la mise à zéro ou filtrage de la composante..... 134
Figure 3-34 : Débruitage des PGI pour l'électrode n°6. Rouge : signal de référence. (a) Bleu : PGI bruité (b) Bleu : PGI débruité par le filtre passe-bande (c) Bleu : PGI débruité par $PICA_{SQI_filt}$; noir : PGI débruité par $PICA_{SQI_del}$ (d) Bleu : PGI débruité par $PICA_{peaks_filt}$; noir : PGI débruité par $PICA_{peaks_del}$. 135
Figure 3-35 : Débruitage et analyse des PGI réels débruités par $PiCA_{peaks_fil}$. (a) et (b) Signaux temporels bruités (bleus)et débruités (rouges) en pré et postprandial pour l'électrode n°1. (c) et (e) correspondent à l'analyse temps-fréquence sur les hautes (c) et basses (e) fréquence en préprandial. Idem pour (d) et (f) pour la période postprandiale. On observe un débruitage convenable des PGI avec cependant quelques résidus d'ECG en (a) et (b). Une augmentation d'énergie entre les états pré et postprandiaux est observée pour les basses (SW) et hautes (SB) fréquence. 137
Figure 4-1 : Placement du dispositif et des électrodes sur l'abdomen du sujet. C1-, C1+, C2- et C2+ correspondent aux 2 voies bipolaires cardiaques. Ref et Bias aux électrodes de références et RLD. Les 28 autres électrodes sont numérotées et correspondent à nos voies unipolaires. La ceinture est placée au niveau de l'appendice xiphoïde. 144
Figure 4-2 : Déroulement de l'IC 144
Figure 4-3 : Signaux électrophysiologiques bruts (bleu) et données accélérométriques (rouges). (a) Bruit d'origine électronique induit par un mouvement (130 à 140s) acquis sur la voie n°8 du sujet 23. (b) Bruit « hautes fréquences » de basse amplitude (90 à 92s) acquis sur la voie n°5 du sujet 4. 146

Figure 4-4 : Signaux débruités par $PiCA_{peaks_filt}$ (bleu), par le nouvel algorithme (orange) et données accélérométriques filtrées entre les fréquences respiratoires i.e. 12 à 20 cpm (rouge). (a) Données obtenues pour le sujet 14, voie n°6 ; (b) Données obtenues pour le sujet 22, voie n°6. On remarque pour ces deux exemples qu'il ne semble pas rester d'artefacts ECG. La ligne de base des signaux débruités par $PiCA_{peaks_filt}$ semble beaucoup plus proches des données accélérométriques que celles des signaux filtrés par le nouvel algorithme. 147
Figure 4-5 : Corrélation des segments débruités avec l'accéléromètre et la voie ECG. Segments débruités par l'algorithme initial et corrélé avec l'accéléromètre (a) et l'ECG (c). Segments débruités par le second algorithme et corrélé avec l'accéléromètre (b) et l'ECG (d). 149
Figure 4-6 : Subdivision des enregistrements pré et postprandiaux en 6 segments de 30 minutes chacun (T1 à T6). t_{pre} et t_{post} correspondent aux temps pré et postprandiaux limites des 6 segments. 149
Figure 4-7 : Histogramme présentant le score de Nancy étendu de l'iléon terminal des patients atteints de la MC. 153
Figure 4-8 : Histogramme présentant le score de Nancy étendu du grêle distal des patients atteints de la MC. 153
Figure 4-9 : Histogramme présentant le score de Nancy étendu du grêle médial des patients atteints de la MC. 153
Figure 4-10 : Coupes coronales du torse et de l'abdomen du patient n°13. Imagerie post injection de produit de contraste en pondération T1. 154
Figure 4-11: Régression linéaire entre le BMI et E_{2-6} (a), E_{8-12} (b), E_{12-26} (c) et E_{SB} (d) des volontaires sains au niveau de l'électrode 1 en postprandial. 155
Figure 4-12 : Régression linéaire entre E_{2_6} postprandial et le BMI pour chacune des 28 électrodes. Les électrodes sont disposées sur ce schéma comme sur l'abdomen du sujet (voir Figure 4-1). 156
Figure 4-13 : Modèles linéaires mixtes pour E_{2-6} (a), E_{8-12} (b), E_{12-26} (c) et E_{SB} (d). 157
Figure 4-14 : Évolution temporelle de E_{2-6} au sein des deux groupes et pour le patient n°13 (ID13). Les significativités sont représentées par des *. Les étoiles bleues expriment les significativités des SS, les rouges des patients et les noires sont pour les différences inter-groupes. Les * sont placées entre les deux intervalles les concernant. * : p<0.05 ; ** : p<0.001 ; *** : p<0.0001. 160
Figure 4-15 : Évolution temporelle de E_{8-12} au sein des deux groupes et pour le patient n°13 (ID13). Les significativités sont représentées par des *. *. Les étoiles bleues expriment les significativités des SS, les rouges des patients et les noires sont pour les différences inter-groupes. Les * sont placées entre les deux intervalles les concernant. * : p<0.05 ; ** : p<0.001 ; *** : p<0.0001. 162
Figure 4-16 : Évolution temporelle de E_{12-26} au sein des deux groupes et pour le patient n°13 (ID13). Les significativités sont représentées par des *. Les étoiles bleues expriment les significativités des SS, les rouges des patients et les noires sont pour les différences inter-groupes. Les * sont placées entre les deux intervalles les concernant. * : p<0.05 ; ** : p<0.001 ; *** : p<0.0001. 164
Figure 4-17 : Evolution temporelle de E_{SB} au sein des deux groupes et pour le patient n°13 (ID13). Les significativités sont représentées par des *. *. Les étoiles bleues expriment les significativités des SS, les rouges des patients et les noires sont pour les différences inter-groupes. Les * sont placées entre les deux intervalles les concernant ou dessus pour un intervalle unique. * : p<0.05 ; ** : p<0.001 ; *** : p<0.0001. 166
Figure 4-18 : Courbe ROC des modèles uni et bivarié 172

Liste des Tableaux

Tableau 1-I : Activités motrices et activités électriques de chacun des 3 organes du TGI. 11
Tableau 1-II : Comparaison des classifications de Vienne et Montréal. * représente le fait que L4 puisse s'ajouter à L1, L2 et L3 ; ** représente le fait que p puisse s'ajouter à B1, B2 et B3. On remarque la classification de Montréal à plus de classe d'âge et ajoute des modificateurs, L4 et p, respectivement pour la localisation et l'évolution. 14
Tableau 1-III : Calcul du score CDAI. Le nombre de selles, les douleurs abdominales et le bien-être général sont relevés par le patient sur 7 jours. Les autres items sont notés par le médecin. Le pourcentage d'hématocrite demande une prise de sang et est lié à l'anémie observée chez les patients. Ce score demande donc une évaluation subjective du patient (douleurs abdominales et bien-être général) amenant à une variation inter-observateur. Il demande également une préparation certaine (recueil sur 7 jours et prise de sang) et de réaliser un calcul « complexe ». C'est pourquoi ce score est souvent jugé comme peu pratique. 20
Tableau 1-IV : Calcul du score HBI. L'ensemble des items est recueilli sur 1 jour, ne nécessitant donc pas de préparation préalable. Des items subjectifs existent toujours (douleurs abdominales et bien-être) amenant également à une variation inter-observateur. Aucun examen complémentaire n'est nécessaire et le calcul est une simple addition rendant ainsi ce score plus rapide et facile à utiliser. 21
Tableau 1-V : Score de Nancy. Les 6 segments les plus aboraux du tractus digestif sont chacun notés selon 6 critères d'intérêts. On remarque que les parties les plus orales de l'intestin grêle i.e. le jéjunum et duodénum ne sont pas étudiés à travers ce score. 29
Tableau 2-I : Résumé des paramètres standards d'une chaîne d'acquisition des potentiels GI, des problématiques et avantages associés. En gras les avantages et inconvénient les plus importants pour une acquisition multi-potentielle haute fréquence. 50
Tableau 2-II : Caractéristiques de l'ADS1299 53
Tableau 2-III : Caractéristiques d'intérêts de l'ICM-20948 58
Tableau 2-IV : Caractéristiques de bande-passante de l'ADS1299 en fonction du Gain et de la fréquence d'échantillonnage. 62
Tableau 2-V : Caractéristiques principales des électrodes H135SG 64
Tableau 2-VI : Mesure des courants de fuites et valeurs normative. 77
Tableau 2-VII : Résultats des tests de sécurité électriques. 77
Tableau 2-VIII : Immunité électrostatique 78
Tableau 2-IX : Résultats des tests d'immunités 79
Tableau 2-X : Valeurs crêtes à crêtes d'émissions maximales autorisées 80
Tableau 2-XI : Normes et règlements que le dispositif respecte. 88
Tableau 3-I : Paramètres choisis pour la simulation n°1. F_{car}= fréquence cardiaque, f_{SW} = fréquence des SW, f_{SB} = fréquence des SB, f_{res}= fréquence respiratoire, Amp= Amplitude en surface. 116
Tableau 3-II : Paramètres du jeu de données réaliste. On remarque une augmentation de la fréquence gastrique entre les états pré et postprandiaux. Une augmentation d'amplitude de 1.4 entre la phase pré et postprandial est simulée (FFAR=1.4). L'augmentation d'amplitude est « tardive ». Les notations sont les mêmes que dans le Tableau 3-I. 118
Tableau 3-III : RMSE des méthodes de débruitage et de No_Denoising. 130
Tableau 3-IV : Erreurs mesurées après débruitage (Energies et fréquences principales) ; médiane [Q1 ;Q3] 135
Tableau 4-I : Tableau présentant le nombre de segments consécutifs valide. Les numéros d'inclusion avec une étoile représentent les patients MC. 150
Tableau 4-II : Tableau présentant la démographie de l'étude. 152
Tableau 4-III : Coefficients des modèles de régression pour les 4 énergies. 157
Tableau 4-IV: Effets fixes du modèle pour $E_{2\text{-}6}$ 159
Tableau 4-V : Effets aléatoires du modèle pour $E_{2\text{-}6}$ 159

Tableau 4-VI : Résultats significatifs ou quasi-significatifs des analyses post-hoc pour $E_{2\text{-}6}$. 159
Tableau 4-VII : Effets fixes du modèle pour $E_{8\text{-}12}$ 161
Tableau 4-VIII : Effets aléatoires du modèle pour $E_{8\text{-}12}$ 162
Tableau 4-IX : Résultats significatifs ou quasi-significatifs des analyses post-hoc pour $E_{8\text{-}12}$. 162
Tableau 4-X : Effets fixes du modèle pour $E_{12\text{-}26}$ 163
Tableau 4-XI : Effets aléatoires du modèle pour $E_{12\text{-}26}$ 163
Tableau 4-XII : Résultats significatifs ou quasi-significatifs des analyses post-hoc pour $E_{12\text{-}26}$. 164
Tableau 4-XIII : Effets fixes du modèle pour E_{SB} 165
Tableau 4-XIV : Effets fixes du modèle pour ESB 165
Tableau 4-XV : significatifs ou quasi-significatifs des analyses post-hoc pour E_{SB}. 166
Tableau 4-XVI : AICC et poids des 10 meilleurs modèles univariés obtenus par recherche exhaustive. 169
Tableau 4-XVII : Performances de classification du modèle univarié. 170
Tableau 4-XVIII : AICC et poids des 10 meilleurs modèles bivariés obtenus par recherche exhaustive. 170
Tableau 4-XIX : Performances de classification du modèle bivarié 171

Liste des annotations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BLE : *Bluetooth Low Energy*
BSS : *Blind Source Separation*
CAN : Convertisseur Analogique Numérique
CDAI : *Crohn Disease Activity Index*
CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire
CIC-IT : Centre d'Investigation Clinique Innovation Technologique
CMM : Complexe Moteur Migrant
COIIN : Combinaison offset/bruit de fond
CPP : Comité de Protection des Personnes
DEL : Diode ÉlectroLuminescente
DUT : *Device Under Test*
ECCO : *European Crohn's and Colitis Organisation*
ECG : ÉlectroCardioGramme
EColG : ÉlectroColonoGramme
EEG : ÉlectroEncéphaloGramme
EEnG : ÉlectroEnteroGramme
EGG : ÉlectroGastroGramme
EMD : *Empirical Mode Decomposition*
ESGAR : *European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology*
ESPR : *European Society of Paediatric Radiology*
FFAR : *Fed:Fasted Amplitude Ratio*
GEVD : *Generalized EigenValue Decomposition*
GI : GastroIntestinal
HBI : *Harvey Bradshaw Index*
HrQOL : *Health related Quality of Life*
IADI : Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle
IC : Investigation Clinique
ICA : *Independent Component Analysis*
ICC : *Interstitial Cajal Cells*
BMI : *Body Mass Index*
IMF : *Intrinsic Mode Function*
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LdS : Laplacien de Surface
LMS : *Least Mean Square*
MC : Maladie de Crohn
MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'intestin
MRE : *Magnetic Resonance Enterography*
PDGFRα+ : *platelet-derived growth factor receptor α+*
POIC : Pseudo Obstruction Intestinale Chronique
PGI : Potentiel GastroIntestinal
PiCA : *Pseudoperiodic Component Analysis*
PSD : *Power Spectrum Density*
PV : Patient Virtuel

RLD : *Right Leg Drive*
RMSE : *Root Mean Square Error*
SB : *Spike Burst*
SMC : *Smooth Muscle Cell*
SNE : Système Nerveux Entérique
SNR : *Signal Noise Ratio*
SW : *Slow waves*
TFI : Troubles Fonctionnels Gastro-intestinaux
TGI : Tractus GastroIntestinal
TS : *Template Subtraction*
VGG *:* VectoGastroGraphe
VS : Volontaire Sain

Introduction générale

Les organes du tractus gastrointestinal (TGI) i.e. l'estomac, l'intestin et le côlon présentent une activité motrice nécessaire aux processus digestifs. Cette activité à l'instar du cœur et des muscles striés est la résultante de potentiels électriques. Deux phénomènes électriques majeurs se présentent pour ces organes : les vagues lentes ou *slow waves* (SW) et l'activité en pic ou *Spike bursts* (SB). Ces potentiels sont générés et régulés par une unité fonctionnelle appelée le syncytium SIP. L'étude de ces potentiels est possible à l'aide d'électrodes placées à la surface du torse et l'abdomen. Elle a déjà montré un intérêt sur des pathologies digestives telles que certains troubles fonctionnels gastrointestinaux. Un champ d'étude intéressant pour ces biopotentiels semble être la maladie de Crohn. En effet, des troubles moteurs gastrointestinaux et des atteintes du syncytium SIP ont été observés dans cette pathologie. Une première étude a également montré des différences entre les énergies correspondantes aux SW de volontaires sains et de patients atteints de la maladie de Crohn (MC). Les SB en surface, n'ont pas encore été étudiés. L'acquisition, le traitement et l'analyse des potentiels gastro-intestinaux (PGI) constituent néanmoins un véritable défi. En effet, ces PGI sont de faibles amplitudes (~100µV) comparés aux potentiels cardiaques (~1mV) qui les parasitent. D'autres sources de bruits tels que la respiration ou les bruits électroniques vont également parasiter ces PGI. Ces différents bruits présentent des gammes de fréquences similaires à ceux des PGI ; des méthodes de débruitage adaptées doivent donc être appliquées avant toute analyse. L'objectif de cette thèse est de développer un dispositif d'acquisition ainsi que des méthodes de traitement et d'analyse des PGI dans le cadre de la MC.

Les travaux de cette thèse ont été réalisés au laboratoire Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle (IADI). Ce laboratoire est spécialisé dans l'acquisition, le traitement et l'analyse d'image médicale et en particulier d'imagerie par résonance magnétique (IRM). Cette thèse est la première traitant d'électrophysiologie GI au sein du laboratoire mais s'inscrit dans une dynamique locale de recherches portant sur la maladie de Crohn avec, notamment, la création de l'Institut Hospitalo-Universitaire INFINY. Au début de cette thèse, un industriel, Bioserenity, a accompagné cette thèse, alors CIFRE. Cet accompagnement a eu lieu sur les aspects électroniques et la validation pré-investigation clinique du dispositif développé. Suite à une reprise post redressement judiciaire, la partie CIFRE de cette thèse n'a pas continué. Un acteur majeur de cette thèse est le Centre d'Investigation Clinique – Innovation Technologique (CIC-IT) de Nancy, m'ayant accompagné sur la partie réglementaire, la mise en place et la conduite de l'investigation clinique utilisant le dispositif développé.

⁂

La première partie de cette thèse présentera les organes du TGI et les activités motrices et électriques les régissant. Une présentation de la MC avec un focus sur les troubles moteurs et les atteintes du syncytium SIP sera faite. Après une étude des moyens de diagnostics et de suivis de la MC, nous expliquerons pourquoi la mesure des PGI semble présenter un potentiel

clinique pour cette pathologie. Les grandes problématiques d'acquisition, de traitement et d'analyse de ces PGI seront ensuite explicitées. Finalement, les objectifs de cette thèse seront explicités plus profondément que lors de cette introduction.

Dans la deuxième partie, nous nous concentrerons sur le développement d'un capteur permettant l'acquisition à la fois des SW et des SB. Après une étude des dispositifs de mesure des PGI présentés dans la littérature, nous définirons un cahier des charges montrant le besoin d'une acquisition bas-bruit avec des hautes fréquences spatiale et temporelle. La conception du dispositif sera ensuite décrite. Puis, les tests de performances et de sécurités ayant été réalisés sur le dispositif seront décrits et analysés. Une partie dédiée à la présentation du règlement européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux et son lien avec cette thèse sera également présente.

La troisième partie traitera du développement et de la validation d'algorithmes de débruitage des PGI. Nous verrons dans un premier temps les solutions de la littérature pour supprimer les artefacts électrocardiographiques (ECG) et respiratoires. Les moyens de validation de ces algorithmes étant limités, nous proposerons ensuite un framework de simulation de PGI bruités. Différents algorithmes de débruitage se basant sur des techniques de séparation de sources (analyse en composantes indépendantes et analyse en composantes pseudopériodiques) seront ensuite développés. A l'aide de jeux de données synthétiques et d'un jeu de données réelles nous évaluerons et validerons ces algorithmes.

Pour la quatrième partie, nous traiterons de l'acquisition, du traitement et de l'analyse des PGI dans le cadre d'une investigation clinique (IC) conçue, mise en place et réalisée (en partie) durant cette thèse. Après la présentation de l'IC, les difficultés d'acquisition en condition réelle seront présentées. Puis, les adaptations des algorithmes de débruitages seront présentées et évaluées. Nous présenterons également les méthodes d'extractions des premières métriques d'intérêts. Ces métriques serviront ensuite à montrer le potentiel des PGI à travers deux exemples d'analyse :

1. La comparaison des PGI entre volontaires sains et patients atteints de la MC à l'aide d'un modèle linéaire mixte.
2. Une tâche de classification sain-pathologique à l'aide d'une régression logistique.

Finalement, une conclusion générale résumera les développements présentés dans ce travail. Elle sera accompagnée d'une discussion présentant les perspectives de recherches et les futurs développements envisageables après cette thèse.

Liste des publications et communications

Publications

1. **Doguet, M**., Doyen, M., & Odille, F. (2025). Preprandial and Postprandial Body Surface GastroIntestinal Mapping Source Separation based Denoising allows Intestinal Spike Bursts Analysis. 2025 47th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC), 1–7. *To be published*
2. **Doguet, M**., Oster, J., Malka-Mahieu, H., Doyen, M., & Odille, F. (2023). Body Surface Gastrointestinal Potential Mapping: A Simulation Framework to Evaluate Source Separation Algorithms. 2023 45th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC), 1–4.
3. Zamorano, A., Kneib, A., **Doguet, M**., Maury, B., & Varis, P. (2025). Intelligibilité des alarmes critiques au bloc opératoire. IRBM News.
4. He, Z., Lefebvre, P. M., Soullié, P., **Doguet, M**., Ambarki, K., Chen, B., & Odille, F. (2024). Phantom evaluation of electrical conductivity mapping by MRI: Comparison to vector network analyzer measurements and spatial resolution assessment. Magnetic Resonance in Medicine, 91(6), 2374–2390.

Communications orales

1. **Doguet, M**. Non-invasive Exploration of Gastrointestinal Motility by Surface Electrophysiology. Colloque de l'IHU INFINY, Nancy, France, October 2025
2. **Doguet, M.**, Doyen, M., & Odille, F. (2025). Preprandial and Postprandial Body Surface GastroIntestinal Mapping Source Separation based Denoising allows Intestinal Spike Bursts Analysis. 2025 47th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC), 1–7. Copenhagen, Denmark, July 2025
3. **Doguet, M.**, Oster, J., Malka-Mahieu, H., Doyen, M., & Odille, F. (2023). Body Surface Gastrointestinal Potential Mapping: A Simulation Framework to Evaluate Source Separation Algorithms. 2023 45th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC), 1–4. Sydney, Australia, July 2023

Posters

Doguet, M., Doyen, M., & Odille, F.(2024). Preprandial and Postprandial Body Surface Gastrointestinal Potential Mapping: A Simulation Framework to Evaluate Denoising Algorithms. IHU Infiny- Scientific day 2024. Nancy, France, October 2024

Première partie : Rappels sur la motricité gastro-intestinale, les biopotentiels gastro-intestinaux et maladies associées

Chapitre 1 : Anatomie, physiologie et électrophysiologie du système digestif

Dans ce chapitre, nous traiterons des bases anatomiques, physiologiques et électro-physiologiques nécessaires pour la suite de cette thèse. Après une rapide description anatomique et physiologique (1.A), nous détaillerons la structure des parois de l'estomac, de l'intestin et du côlon (1.B). Puis, un focus particulier sur une unité fonctionnelle : le Syncytium SIP sera fait (1.C) afin de pouvoir comprendre le lien entre activité électrique et motrice du tractus gastrointestinal (1.D).

1.A Description anatomique et physiologique

Le système digestif est le regroupement des organes servant à la prise alimentaire, sa digestion, l'ingestion de nutriments et l'expulsion des selles. Au sein de ce système, trois organes principaux nous intéresseront au sein de cette thèse : (1) l'estomac ; (2) l'intestin grêle et (3) le côlon.

1.A.I L'estomac

L'estomac se situe dans le quadrant supérieur droit au sein de la cavité abdominale. C'est un organe creux en forme de "J" pouvant contenir en moyenne 1.5L de liquide. Il se décompose en 5 parties : (1) le cardia, séparé de l'œsophage par le sphincter cardial ; (2) le fundus, partie supérieure de l'estomac ; (3) le corps, inférieur au fundus ; (4) l'antre, inférieur et médial au corps ; (5) Le pylore, dernière partie, médial à l'antre, séparé de l'intestin grêle par le sphincter pylorique. Ces parties sont représentées sur le schéma anatomique de l'estomac Figure 1-1. Les parois médiale et latérale sont appelées respectivement petite et grande courbure. De nombreuses variations de taille, de forme et de position au sein de la cavité abdominale existent (Karnul & Murthy, 2022).

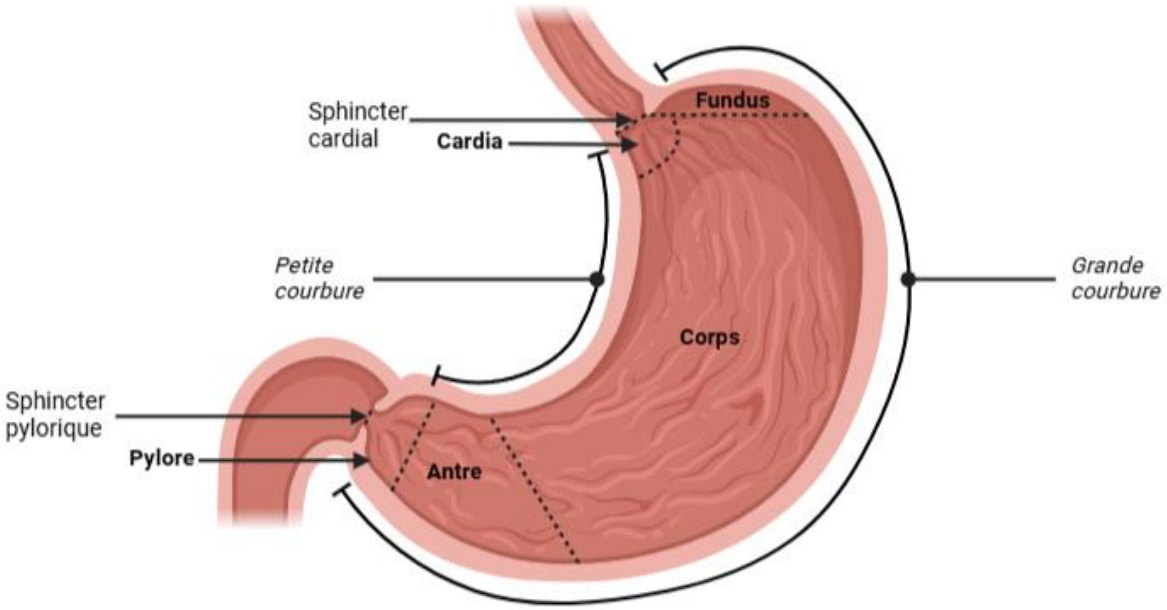


Figure 1-1: Schéma anatomique de l'estomac. Les 5 grandes parties anatomiques de cet organe sont dans le sens oral vers aboral : (1) le cardia, (2) le fundus, (3) le corps, (4) l'antre et (5) le pylore.

Le rôle de l'estomac dans le processus de digestion est de retenir les aliments, de commencer leur digestion à l'aide des sucs gastriques qu'il produit et de faire avancer le bolus alimentaire vers l'intestin. Il possède une activité motrice permettant de réaliser son rôle. Au cours de la digestion, sa taille et son volume vont être modifiés en fonction du bolus alimentaire. Lorsqu'un bolus alimentaire entre dans l'estomac, les muscles du fundus vont se relaxer, amenant une augmentation du volume gastrique (Brandstaeter et al., 2019). Des contractions musculaires vont ensuite permettre la propagation du bolus en direction aborale ainsi que son mélange avec les sucs gastriques. A jeun, un processus, appelé complexe moteur migrant (CMM) a lieu. Il se divise en 4 (ou 3, selon les auteurs) phases distinctes (Deloose et al., 2012) :

1. La phase I : phase avec peu d'activité contractile.
2. La phase II : phase présentant une activité contractile éparse et de faible amplitude.
3. La phase III : phase contractile intense de courte durée.
4. La phase IV : phase de transition entre la phase III et la phase I, avec diminution progressive des contractions en fréquence et en amplitude.

Un cycle entier du CMM suit ces 4 phases et dure en moyenne 130 minutes. Cependant, une forte variation intra et interindividuelle existe pour cette durée. Le temps moyen d'un cycle du CMM peut varier de 113 à 230 minutes inter-individuellement et l'écart-type intra-individuel de ce temps s'étend de 58 à 70 minutes (Dooley et al., 1992).

1.A.II L'intestin

L'intestin se situe directement après l'estomac en direction aborale. Il est généralement localisé dans les régions ombilicale, hypogastrique, lombaires gauche et droite ainsi que les régions iliaques gauche et droite. Il se décompose en 3 parties consécutives : (1) le duodénum se terminant par l'angle de Treitz ; (2) le jéjunum et (3) l'iléon représentées Figure 1-2. In vivo, il mesure en moyenne 5m mais est de taille très variable en fonction des individus et peut donc s'étendre de 2.85m à 8.45m (Teitelbaum et al., 2013). Le sexe, l'âge, la taille et le poids semblent être des facteurs influant sur sa taille (Hounnou et al., 2002; Teitelbaum et al., 2013).

Le rôle de l'intestin est l'absorption des nutriments et d'une partie de l'eau du bolus alimentaire. Il est également le lieu d'une activité motrice forte afin de mixer et de faire avancer le bolus alimentaire. A jeun, le CMM se produit également au niveau intestinal.

1.A.III Le côlon

Finalement, le TGI se termine par le côlon. Il est localisé dans les mêmes régions que l'intestin qu'il entoure. On le décompose en 3 ou 5 parties : (1) le cæcum séparé de l'iléon par la valve iléo-cæcale ; (2) le côlon ascendant ou côlon droit ; (3) le côlon transverse : (4) le côlon descendant ou côlon gauche et (5) le côlon sigmoïde. A sa suite, nous trouverons le rectum puis l'anus. Des structures particulières formant une sorte de sac sont présentes au niveau des côlons ascendant, transverse et droit : les haustrations. Les séparations entre ces haustrations, appelées plis semi-lunaires, semblent être des complexes musculaires fixes i.e. ne se propageant pas (Huizinga, Pervez, et al., 2021). Un schéma présentant les différentes parties du côlon est visible Figure 1-2. In vivo, il mesure en moyenne 114.1cm (Saunders et al., 1995).

Le rôle du côlon est l'absorption de l'eau et des électrolytes du bolus alimentaire amenant à la formation des selles qui seront amenées vers le rectum puis l'anus pour expulsion. Une activité motrice permet également la bonne réalisation de ces phénomènes. A jeun, le

CMM se produit également au niveau colique.

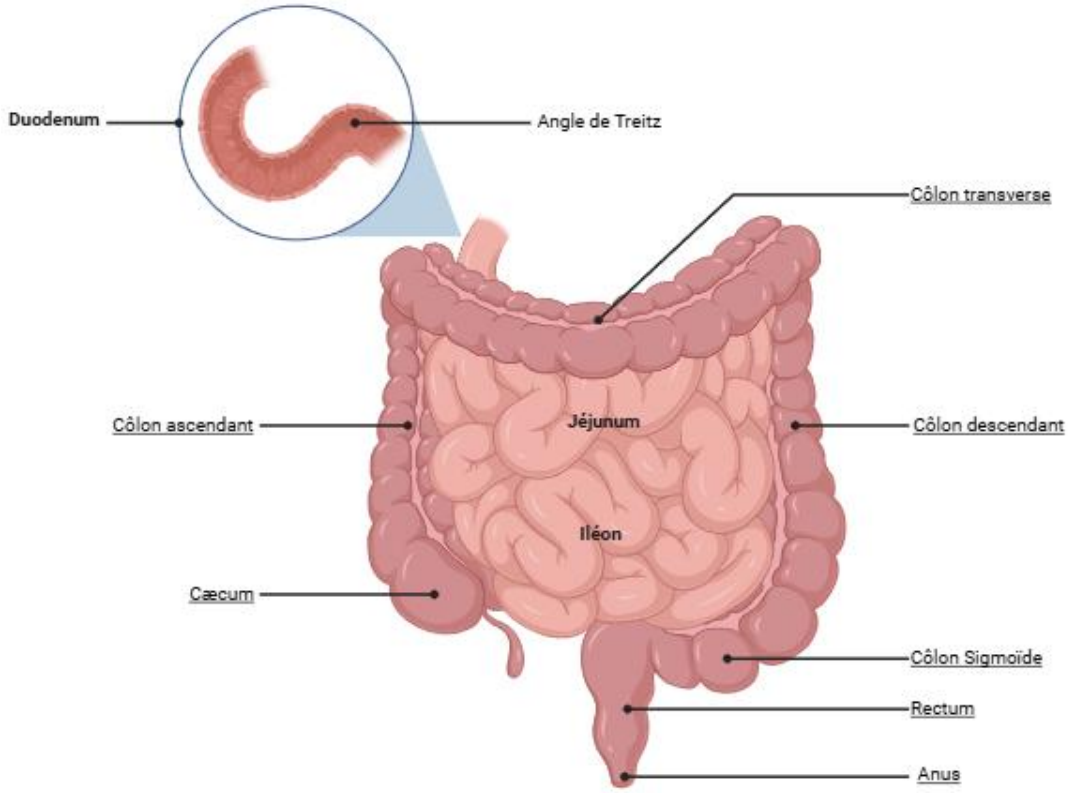


Figure 1-2: Schéma anatomique de l'intestin et du côlon. Dans le sens oral vers aboral on retrouvera : le duodenum, le jéjunum, l'iléon pour l'intestin et le caecum, le côlon ascendant, le côlon transverse, le côlon descendant et le côlon sigmoïde. Les haustrations du côlon sont bien visibles. Le rectum et l'anus finissent le TGI.

L'ensemble des processus moteurs et d'absorptions décrits précédemment est rendus possible par la structure de ces organes.

1.B Description structurelle

Les parois du tractus digestif sont composées de plusieurs couches ayant chacune des fonctions différentes. On retrouvera en partant de la lumière vers la séreuse : (1) la muqueuse ; (2) la sous-muqueuse ; (3) la musculeuse et (4) la séreuse.

La muqueuse est composée de cellules épithéliales et de la lamina propria reposant sur la musculaire muqueuse. Des repliements de cette couche vont former les fosses gastriques, les villosités intestinales et les cryptes gastriques et intestinales. Ces variations structurelles vont permettre à chaque organe de remplir sa fonction. Les fosses gastriques contiennent les glandes gastriques. Ces glandes vont sécréter l'acide gastrique nécessaire pour réguler le pH du bolus alimentaire et favoriser la décomposition des protéines (Forte, 1996). Les villosités intestinales, permettent d'augmenter la surface épithéliale en contact avec la lumière afin d'augmenter l'absorption des nutriments (Gehart & Clevers, 2019). Les cryptes, de par la présence de cellules souches, favorisent la régénération des populations cellulaires épithéliales intestinales qui vont migrer vers les villosités, assurant ainsi leurs fonctions (Pageot et al., 2000). Les cryptes coliques ont la même fonction que les cryptes intestinales aux différences près de

l'absorption. En effet, le côlon absorbe principalement l'eau et les électrolytes (Nguyen et al., 2025).

La sous-muqueuse est un tissu conjonctif, c'est-à-dire qu'il permet de maintenir la muqueuse et la musculeuse ensemble. Elle est fortement vascularisée et innervée favorisant ainsi les échanges sanguins des nutriments, de l'eau et des électrolytes absorbés. Le plexus de Meissner, qui regroupe en réalité plusieurs plexus, est présent en son sein et permet entre autres de réguler l'activité motrice de ces organes (Timmermans et al., 2001).

La musculeuse est la couche constituée des muscles permettant l'activité motrice du TGI. Pour l'intestin et le côlon, deux couches de muscles sont présentes : (1) la couche de muscles lisses circulaires, proches de la sous-muqueuse et (2) la couche de muscles lisses longitudinaux, proches de la séreuse. Entre ces deux couches, on retrouve le plexus myentérique également responsable de l'activité motrice du TGI (Thomson et al., 1998). Au niveau de l'estomac, une couche de muscle supplémentaire, située entre les muscles circulaires et la sous-muqueuse, est présente, il s'agit des muscles lisses obliques. Ces muscles seraient responsables du mélange des aliments au sein de l'estomac (Chaudhry et al., 2024).

La séreuse sert de protection aux organes, elle sert également de support structurel. Elle est entourée de graisses sous et sur-sérosale. Un schéma représentatif de ces différentes couches est présenté Figure 1-3.

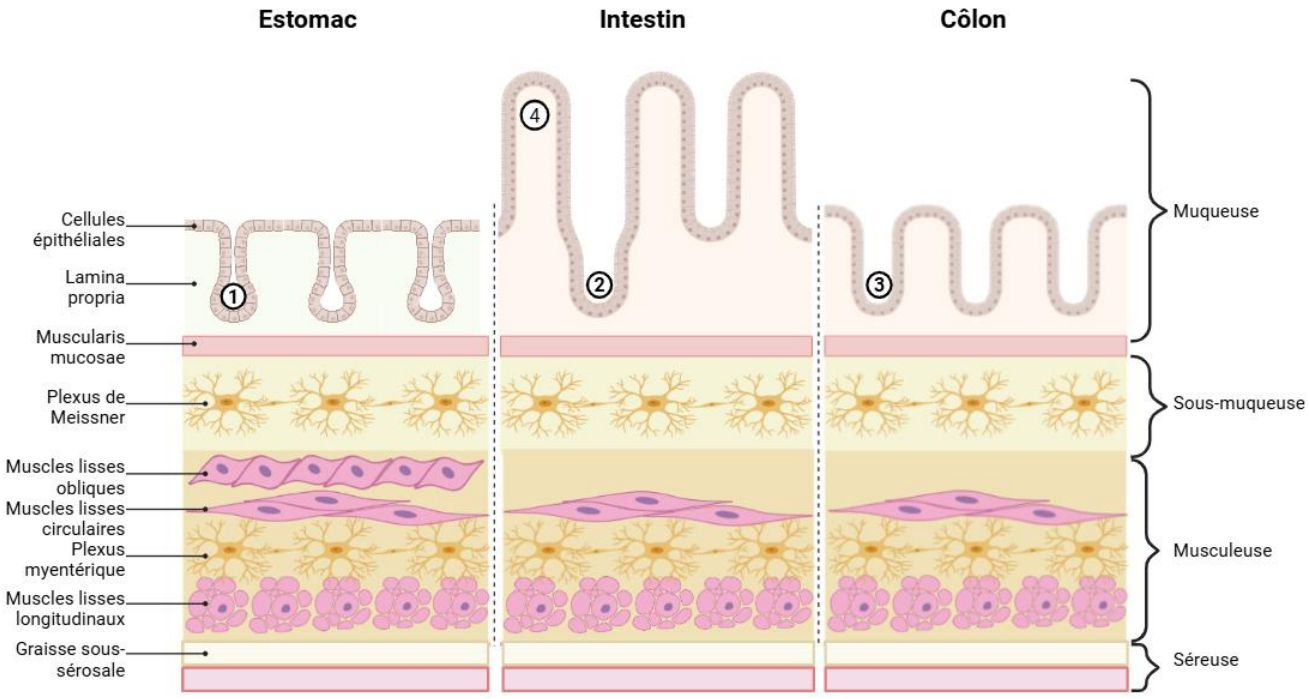


Figure 1-3: Schéma représentant les différentes couches de l'estomac, de l'intestin et du côlon ainsi que certaines cellules et structures caractéristiques d'intérêts. On retrouve la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculeuse et la séreuse. Pour l'estomac on remarque la présence d'une couche de cellule musculaire supplémentaire : les muscles lisses obliques. L'estomac est également caractérisé par la présence de fosses gastriques (1). L'intestin va se différencier notamment par la présence de cryptes (2) et de villosités (4). Finalement, le côlon, à la différence de l'intestin, présente uniquement des cryptes (3). Dans un objectif de représentation et de comparaison, les différentes couches ne sont pas à l'échelle et l'ensemble des éléments caractéristiques de ces couches ne sont pas tous représentés.

Au sein de ces tissus, une unité fonctionnelle à l'origine de la motricité gastrointestinale va particulièrement nous intéresser pour comprendre l'activité motrice de ces organes : le syncytium SIP.

1.C Le syncytium SIP

Le syncytium SIP est constitué de 3 types de cellules : (1) les cellules musculaires lisses – le S de SIP pour *Smooth muscle cells (SMC)* ; (2) les cellules interstitielles de cajal – pour *Interstitial Cajal Cells (ICC)* donnant le I de SIP ; (3) les cellules à PDGFRα+ – donnant le P de SIP et signifiant *platelet-derived growth factor receptor α+*. Ce syncytium est aussi en contact avec le système nerveux entérique (SNE). Un schéma de ce syncytium est présenté Figure 1-4.

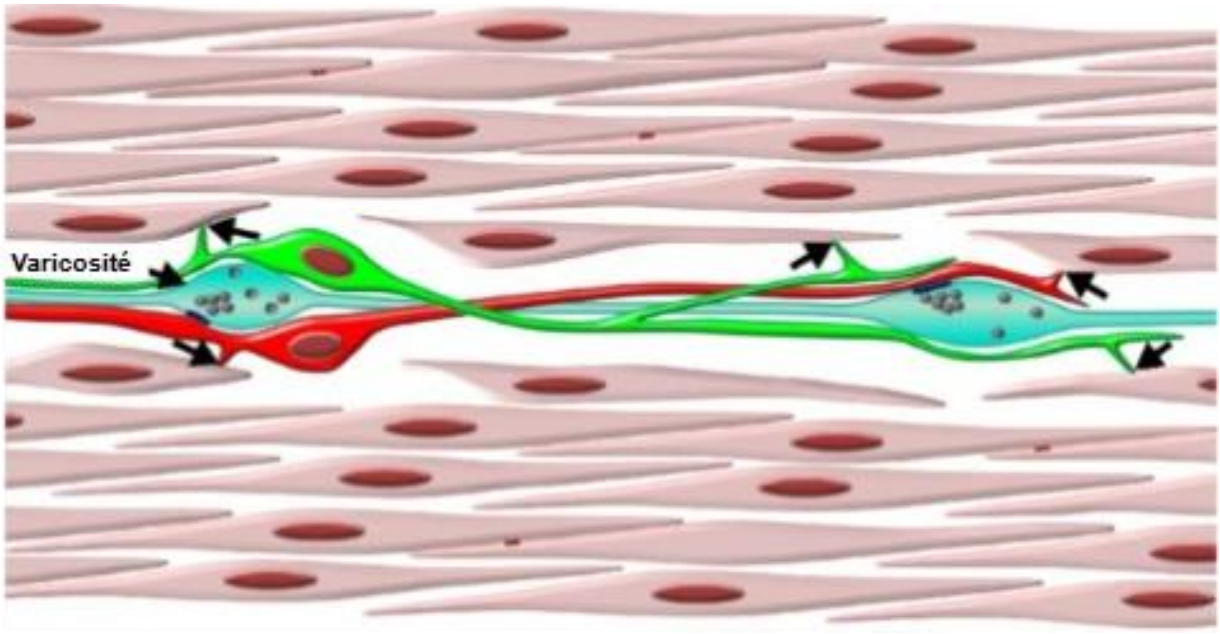


Figure 1-4 : Syncytium SIP. En vert une cellule PDGFRα+, en rouge une ICC et en bleu un motoneurone entérique sont entourés de cellules musculaires. Les flèches représentent des jonctions communicantes hormis une flèche présentant une varicosité des motoneurones i.e. des structures contenant des neurotransmetteurs. Issu et modifié de (Blair et al., 2014)

Le fonctionnement du syncytium SIP est complexe et seuls les grands principes de son fonctionnement seront abordés dans cette thèse. Pour le lecteur intéressé, un chapitre de livre explique en détails ces phénomènes (Sanders, 2020). De notre côté, il est important de retenir que :

- Les cellules des muscles lisses (SMC pour *Smooth muscle cells*) sont les cellules se contractant et pouvant ainsi générer une activité motrice
- Les SMC ont besoin des ICC et des cellules à PDGFRα+ pour générer une activité motrice cohérente
- Le syncytium SIP va générer une activité électrique rythmique appelée Slow Waves (SW) possédant des caractéristiques de fréquence, d'amplitude et de propagation propre à chaque organe. Nous reviendrons plus en détails sur ces caractéristiques dans une partie dédiée.

- Une autre activité électrique appelée Spike Bursts (SB) existe également, elle est généralement couplée aux SW mais peut apparaitre de façon spontanée (Kuruppu et al., 2022). Les caractéristiques des SB sont également propres à chaque organe. Nous reviendrons aussi sur leurs caractéristiques dans une partie dédiée.
- Le syncytium SIP est en contact avec le SNE qui permettra de réguler son activité électromécanique.

Nous allons maintenant voir un peu plus en détails les caractéristiques électriques des SW, des SB et leurs liens avec la motricité gastrointestinale.

1.D Slow Waves, Spike Bursts et activité motrice

Comme explicité précédemment, l'activité électrique GI est composée de 2 phénomènes distincts : les SW et les SB. Ces deux phénomènes présentent des caractéristiques différentes en fonction des organes d'intérêt. Des exemples de SW et SB intracellulaires provenant de cellules musculaires lisses circulaires des 3 organes du TGI sont présentés Figure 1-5. Dans la suite de cette thèse, les SW et SB ne seront pas nécessairement mesurés intra-cellulairement et pourront donc présenter des morphologies différentes de celles présentées Figure 1-5.

Au niveau de l'estomac, deux mouvements moteurs principaux existent : (1) la distanciation du fundus lors de la prise alimentaire et (2) le péristaltisme permettant de faire avancer le bolus alimentaire dans le sens aboral. Électriquement, des SW sont générées au niveau du corps dans une zone pacemaker située le long de la grande courbure. Elles vont ensuite se propager en direction aborale en formant un anneau autour de l'estomac. Ces SW vont ainsi permettre une synchronisation des contractions le long de l'estomac créant le péristaltisme gastrique (Sanders, 2020), elles sont générées à une fréquence de 3 cycles par minute (cpm). Une figure illustrant la propagation des SW gastriques est présentée en Figure 1-6. Il ne semble pas exister de SB gastriques.

On observe pour l'intestin trois types d'activités motrices différentes : (1) une activité motrice péristaltique ; (2) une activité motrice de segmentation et (3) une activité motrice pendulaire. L'activité motrice péristaltique a la même fonction que pour l'estomac : faire avancer le bolus alimentaire. Les activités de segmentation et pendulaire vont permettre de broyer et mélanger le bolus afin de faciliter son absorption. Afin de générer ces différentes activités motrices, différentes activités électriques existent. Les contractions péristaltiques seront caractérisées par une superposition des SB aux SW. A la façon de l'estomac, ce complexe SW-SB va se propager circonférentiellement le long de l'intestin (Kuruppu et al., 2022). Les SW seront générées à une fréquence diminuant de 12 cpm pour le duodénum jusqu'à 9 cpm pour l'iléon (Angeli et al., 2018). Les contractions segmentaires, de leurs côtés, seront induites dans des zones présentant des SB. Ces SB seront présents sur toute la circonférence intestinale au niveau de la zone contractile. Enfin, l'activité pendulaire sera également générée par des complexes SW-SB se propageant le long de l'intestin. Cependant, contrairement au péristaltisme, les SB ne seront pas présents sur l'ensemble de la circonférence de l'intestin (Kuruppu et al., 2022). Une chose intéressante à noter est que, pour ces deux organes, malgré des activités motrices différentes, le niveau de contraction est corrélé à l'amplitude, la taille et l'énergie des SB (Kuruppu et al., 2022). Les SB ont des fréquences propres supérieures à 1Hz

et pouvant aller jusqu'à 20Hz (mesures réalisées sur modèles canins) (Ye-Lin et al., 2010). Une image montrant la propagation de SW et SB est présentée Figure 1-7.

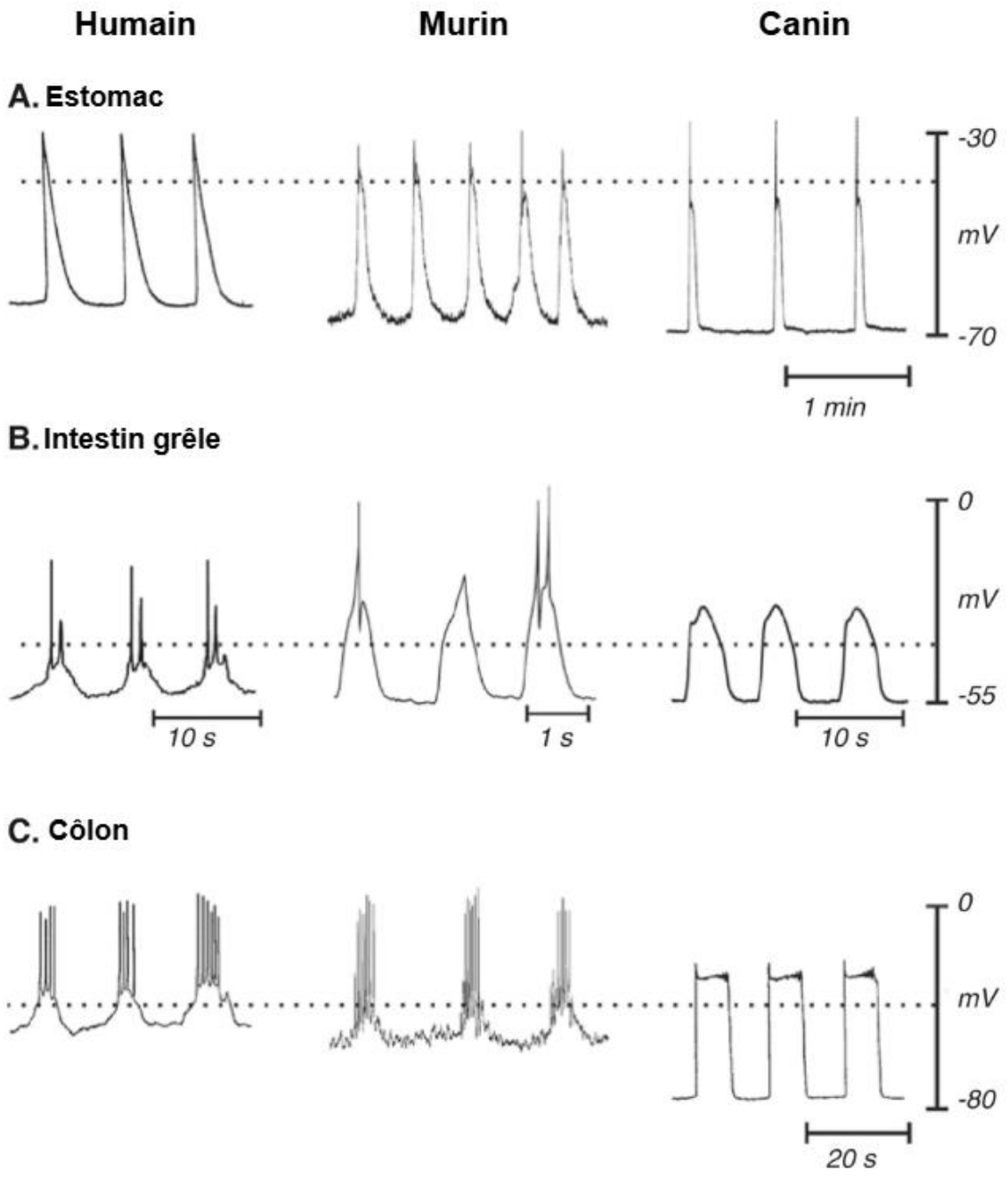


Figure 1-5: Potentiels électriques intra-musculaire gastriques, intestinaux et coliques chez l'homme, la souris et le chien. La ligne pointillée représente le seuil de dépolarisation. Pour chacun des exemples, 3 SW sont présentes. Lorsque les potentiels dépassent le seuil de dépolarisation, on peut observer des SB se superposer aux SW et particulièrement pour l'intestin et côlon humain. On remarque également que les potentiels gastriques ne présentent pas de SB. Les SB peuvent également apparaitre sans présence de SW. Issu et modifié de (Sanders, 2019).

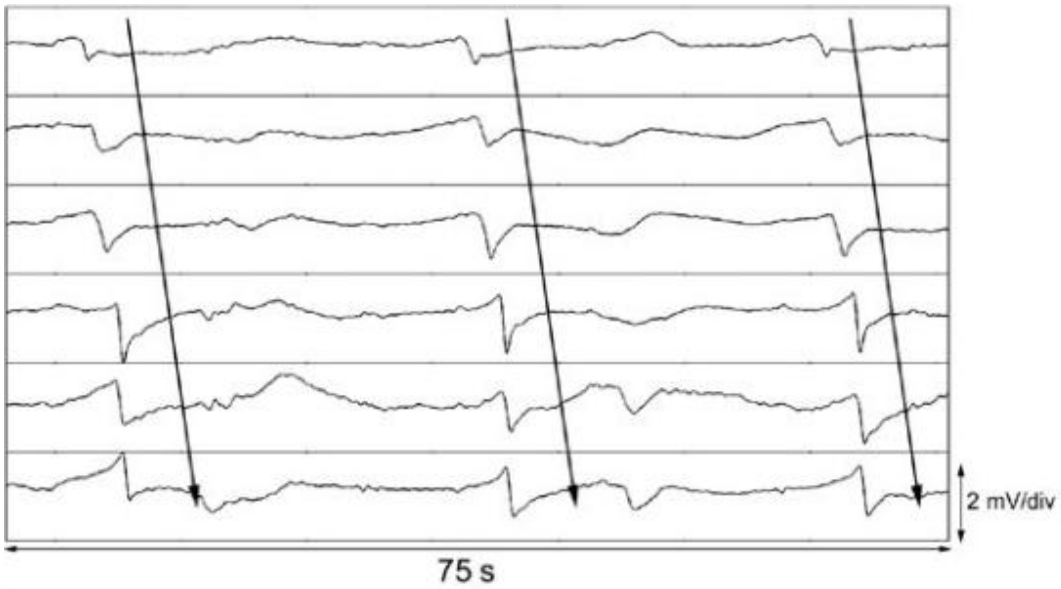


Figure 1-6 : Activité électrique gastrique mesurée à l'aide de 6 électrodes placées à 4mm les unes des autres présentées de haut en bas dans la direction orale vers aborale. On observe sur chacune des électrodes 3 SW ayant une survenue d'environ 3cpm. La propagation de ces SW est explicitée par des flèches. Issu de (T. H.-H. Wang et al., 2018)

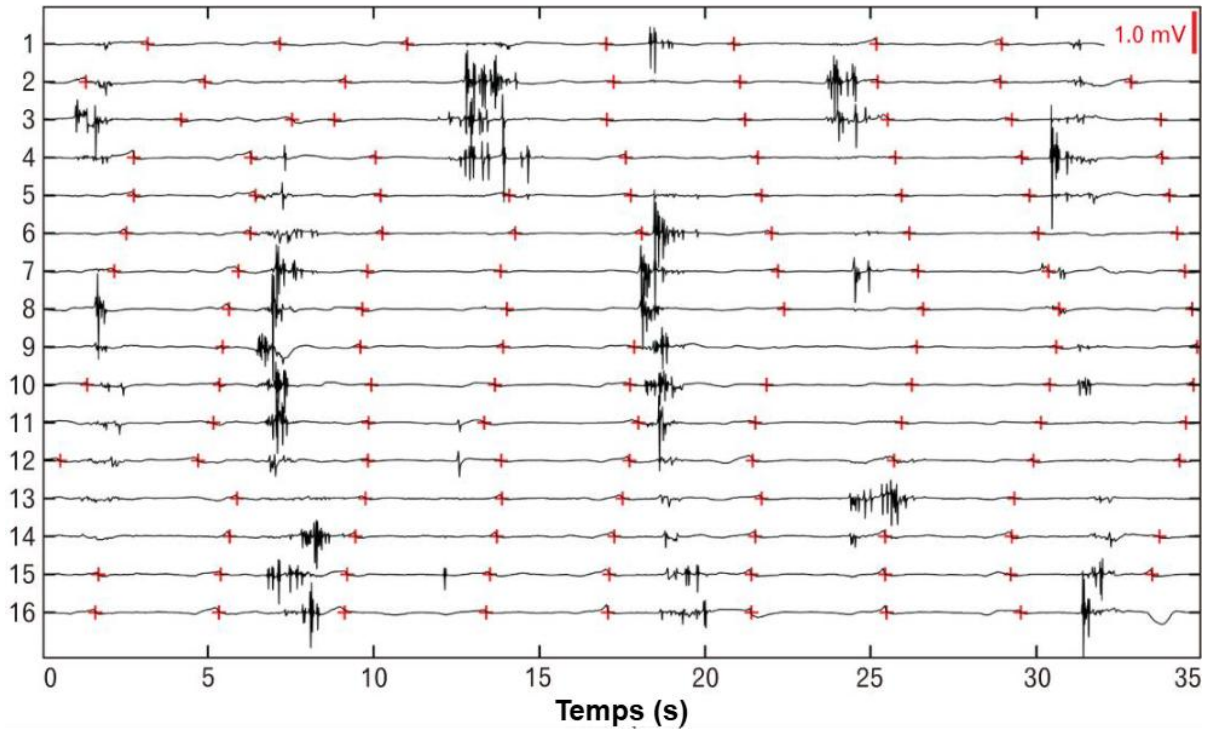


Figure 1-7 : Propagation de SW et SB mesurés sérosalement avec 16 électrodes placées à 4mm les unes des autres sur un intestin porcin. Les électrodes vont du sens oral à aboral. Les croix rouges permettent de visualiser les SW. Ici, les SW et SB ne sont pas couplés. De plus, les SB ne se propagent pas et sont présents simultanément sur un nombre restreint d'électrodes (e.g. électrodes 7 à 12 entre 5 et 10s) que l'on appellera zone. Les zones présentant des SB semblent également alterner entre les électrodes les plus orales (2 à 4), les électrodes centrales (6 à 12) et les électrodes plus aborales (14 à 16), il s'agit donc ici de contractions segmentaires. Issu et modifié de(Kuruppu et al., 2022)

Au niveau colique, nous retrouverons quatre activités motrices majeures : (1) une activité motrice puissante se propageant aboralement à un rythme d'environ 12cpm, générée par des complexes SW-SB ; (2) une activité cyclique motrice lente se propageant en direction majoritairement orale d'environ 3 cpm, déclenchée par des complexes SW-SB ; (3) une activité cyclique motrice rapide, initiée par des complexes SW-SB, se propageant dans les directions orale et aborale allant de 7 à 20 cpm et ; (4) une activité contractile quasi-simultanée de l'ensemble du côlon se propageant en direction aborale (Huizinga, Hussain, et al., 2021) provenant de SB arrivant à des fréquences d'environ 1 cpm. Les fréquences propres des SB ne sont pas encore totalement bien définies mais on retrouve par exemple une première mesure allant de 24 à 42cpm (A. Y. Lin et al., 2021) jusqu'à des fréquences de l'ordre de 5 à 10Hz (mesures réalisées sur modèles canins) (Sarna et al., 1981) . Un exemple d'activité électrique colique est présenté Figure 1-8. L'activité de 12 cpm permet principalement la segmentation et le mélange du bolus. Le rôle des autres activités n'est pas encore totalement connu. Cependant, on sait que l'activité motrice puissante ne se produit que 4 à 23 fois par jour et est plus présente en postprandial (Corsetti et al., 2019). Elle pourrait également être associée à la défécation. L'activité cyclique lente, elle, servirait à « freiner » les selles et serait donc en lien avec la continence. L'activité cyclique rapide aurait un rôle de segmentation et mélange du bolus et/ou des selles (Pervez et al., 2020). Finalement, l'activité simultanée ferait avancer les selles le long du côlon et est donc liée à la défécation. Cette activité peut être induite par un repas, c'est ce qu'on appellera le reflexe gastrocolique.

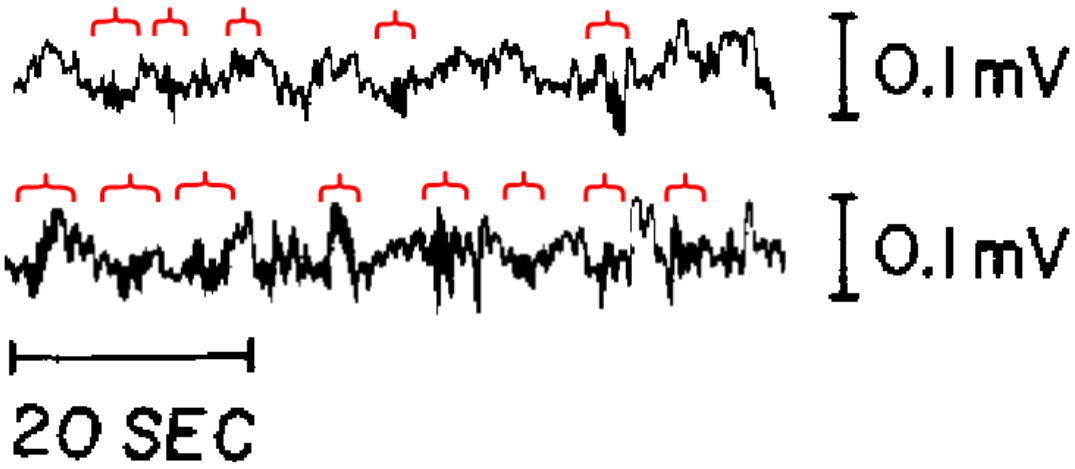


Figure 1-8 : Activité électrique colique canine (à 4 cm de la jonction iléocolique dans le sens aboral) mesurée à l'aide d'électrodes placées sur la séreuse. Haut : SW avec une fréquence principale de 3.5 cpm ; Bas : SW avec une fréquence principale de 8.7 cpm. Les intervalles rouges présentent des zones où des SB sont présents. Issu et modifié depuis (Sarna et al., 1981)

Un résumé des activités motrices ainsi que des activités électriques associées est présenté Tableau 1-I.

Les organes du tractus digestif présentent de nombreux motifs moteurs, ils sont la résultante de différentes activités électriques générées par le syncytium SIP. L'objectif de la partie suivante sera d'expliciter comment les atteintes de ce syncytium peuvent être responsables de la MC.

Tableau 1-I : Activités motrices et activités électriques de chacun des 3 organes du TGI.

Organe	***Activité motrice***	***Activité électrique***
Estomac	Distanciation	N.A
	Contraction péristaltique	SW de 3cpm
Intestin	Contraction péristaltique	Complexe SW/SB de 9 à 12cpm SB de 1 à 20Hz
	Contraction segmentaire	SB de fréquences 1 à 20Hz
	Contraction pendulaire	Complexe SW/SB de 9 à 12cpm SB de 1 à 20Hz
Côlon	Activité motrice puissante	Complexe SW-SB de 12cpm SB de 0.4Hz (24cpm) à 10Hz
	Activité cyclique lente	Complexe SW-SB de 12 cpm SB de 0.4Hz (24cpm) à 10Hz
	Activité cyclique rapide	Complexe SW-SB de 12 cpm SB de 0.4Hz (24cpm) à 10Hz
	Activité simultanée	SB de 0.4Hz (24cpm) à 10Hz

Chapitre 2 : Atteinte de la motricité gastro-intestinale et maladie de Crohn

Dans ce chapitre, nous commencerons par une description générale de la maladie de Crohn (2.A), de son évolution (2.B), de son épidémiologie (2.C). Nous décrirons ensuite plus précisément les troubles de motricités observés dans cette maladie (2.D) et les atteintes du syncytium SIP observées (2.E). Puis nous discuterons des moyens de diagnostic et de suivi de cette maladie (2.F). Un focus particulier sera apporté sur l'utilisation, l'intérêt et les limites de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). Nous verrons ensuite pourquoi la mesure de l'activité électrique à la surface de l'abdomen pourrait présenter un intérêt pour la Maladie de Crohn (2.G).

2.A Généralités et physiopathologie de la MC

La maladie de Crohn est une maladie auto-immune de l'appareil digestif, c'est une Maladie Chronique Inflammatoire de l'Intestin (MICI) au même titre que la rectocolite hémorragique. Elle touche préférentiellement l'intestin grêle et le côlon mais les autres organes du TGI peuvent également être touchés. Sur le plan clinique, plusieurs symptômes sont caractéristiques de cette maladie. Les symptômes gastrointestinaux courants sont des douleurs abdominales, des selles fréquentes et liquides, des ballonnements, des nausées et des constipations. Des symptômes extra-GI tels que l'arthralgie, l'arthrite, l'ostéoporose, l'uvéite, l'iritis, l'épisclérite, l'érythème noueux, le pyoderma gangrenosum ou des aphtes peuvent aussi être présents (Ephgrave, 2007). Une anémie est également observable chez 27% des patients (Filmann et al., 2014). Finalement, ces différents symptômes vont influer sur la vie sociale, professionnelle et personnelle des patients induisant une baisse de la qualité de vie liée à la santé (HrQOL pour *Health related qualtity of life*)(Cohen, 2002). Des symptômes de dépression et d'anxiété peuvent également être présents. Un schéma récapitulatif des symptômes intra et extra-GI est présenté Figure 1-9.

Ces symptômes sont la résultante d'une inflammation chronique des organes du TGI. Cette inflammation est variable au cours du temps, des périodes présentant une forte inflammation, appelées poussées vont advenir. Lors de ces poussées, les symptômes sont exacerbés (Witges et al., 2021). Cette inflammation chronique va également, à terme, causer des dommages aux parois GI. Ces dommages pourront amener à des sténoses, des fistules ou encore des abcès. La sténose se définit comme un rétrécissement de la lumière GI. Ce rétrécissement est causé par une augmentation de la paroi due à : (1) l'apparition de zones fibrotiques, définie par une augmentation du collagène tissulaire, au sein de la sous-muqueuse et de la sous-séreuse ; (2) une hypertrophie et une hyperplasie des muscles lisses circulaires, longitudinaux et des muscles de la muscularis mucosae et (3) une hypertrophie et hyperplasie vasculaire, nerveuse et gliale des plexus de Meissner et myentérique (Alfredsson & Wick, 2020; W. Chen et al., 2017). Les abcès et fistules se caractérisent par une perforation de la paroi intestinale. Ces dommages sont causés par une atteinte initiale des cellules épithéliales causée par l'inflammation (Scharl & Rogler, 2014). On regroupera ces deux atteintes sous le terme d'atteinte pénétrante. Une représentation des atteintes structurelles d'un intestin sain évoluant en intestin sténosé est présentée Figure 1-10.

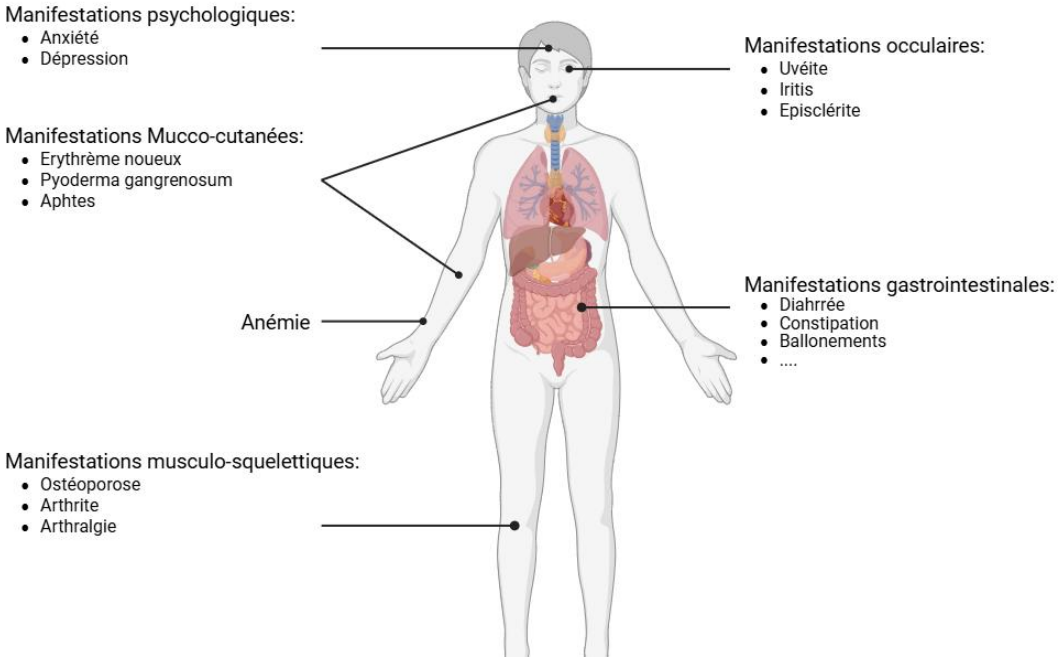


Figure 1-9 : Manifestations intra et extra-GI de la MC.

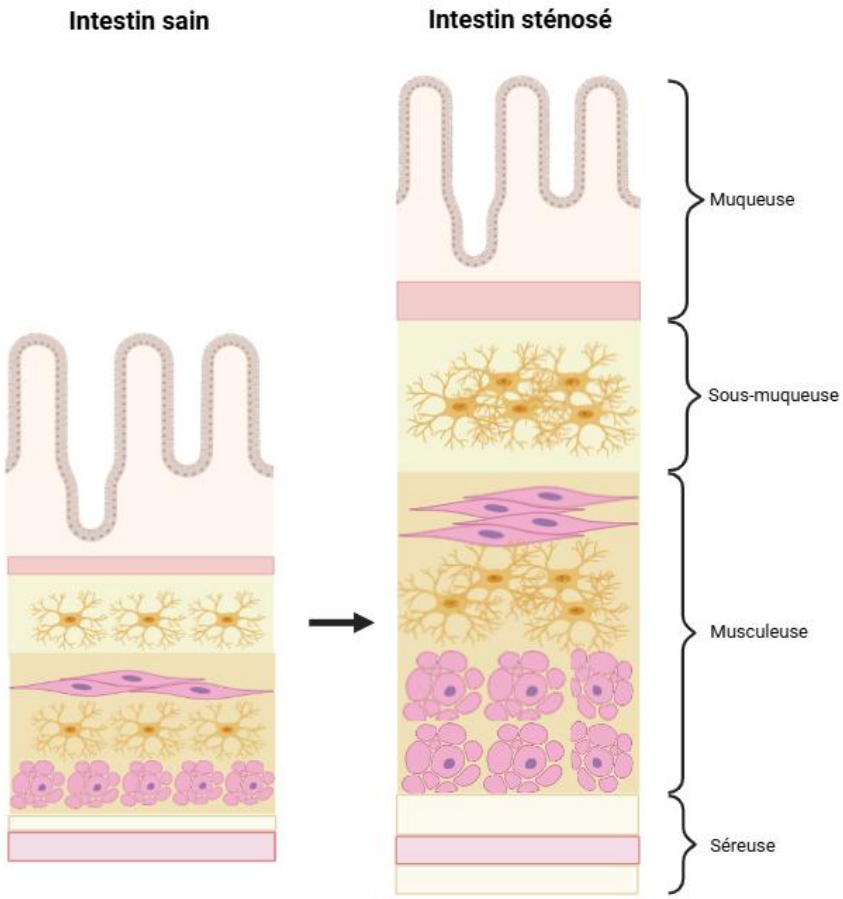


Figure 1-10 : Changement structurel de l'intestin lors de la MC. On observe un épaississement global de la paroi intestinale. Des épaississements locaux de la muscularis propria, de la sous-muqueuse, de la muqueuse, de la graisse sous-sérosale et la présence de graisses sur-sérosale (phénomène de « creeping fat ») sont caractéristiques d'un intestin sténosant. On observe une

hypertrophie et hyperplasie des plexus de Meissner et mésentérique. Ces changements sont autant nerveux, vasculaires que gliaux. Une hypertrophie et hyperplasie des couches musculaires lisses longitudinales et circulaires a également lieu. Inspiré de (Alfredsson & Wick, 2020).

Des classifications ont été développées afin de phénotyper la MC et ainsi pouvoir mieux l'étudier. La première classification proposée est la classification de Vienne (Gasche et al., 2000), elle sera suivie de peu par la classification de Montréal (Silverberg et al., 2005). Un tableau comparatif des deux classifications est présenté Tableau 1-II.

*Tableau 1-II : Comparaison des classifications de Vienne et Montréal. * représente le fait que L4 puisse s'ajouter à L1, L2 et L3 ; ** représente le fait que p puisse s'ajouter à B1, B2 et B3. On remarque la classification de Montréal a plus de classe d'âge et ajoute des modificateurs, L4 et p, respectivement pour la localisation et l'évolution.*

Facteurs cliniques	***Vienne***	***Montréal***
Âge au diagnostic	A1 : < 40ans	A1 : < 17ans
	A2 : ≥ 40ans	A2 : 17-40ans
		A3 : > 40ans
Localisation	L1 : iléon terminal seul	L1 : iléon terminal seul
	L2 : côlon	L2 : côlon seul
	L3 : iléon et colon	L3 : iléon et côlon
	L4 : tube digestif haut	L4 : tube digestif haut*
Évolution	B1 : inflammatoire (Non sténosante et non pénétrante)	B1 : inflammatoire (Non sténosante et non pénétrante)
	B2 : sténosante	B2 : sténosante
	B3 : pénétrante	B3 : pénétrante
		p : maladie périanale**

Entre ces deux classifications, 3 changements sont à noter : (1) la séparation de la tranche d'âge <40ans en deux tranches d'âge ; (2) la localisation tube digestif haut n'est plus exclusive des autres localisations, elle va s'ajouter à celles-ci – une localisation L2L4 par exemple, signifiera une atteinte du côlon seul et du tube digestif haut ; (3) l'ajout de maladie périanale comme modificateur d'évolution de la maladie – une évolution B3p décrira donc une évolution pénétrante avec une maladie périanale. Ces changements permettent un meilleur phénotypage de la MC. Une autre classification, celle de Paris, ajoutant comme facteur clinique les anormalités de croissance et rajoutant des sous catégories d'âges, de localisation et d'évolution, a également été développée pour une meilleure classification des populations pédiatriques (Levine et al., 2011).

2.B Évolution de la MC

Comme explicité précédemment, la MC est une maladie présentant des phases de poussées. Les périodes entre les poussées sont appelées phase de rémission. Lors de ces poussées, les tissus GI subiront des dommages faisant évoluer la maladie vers les stades sténosant ou pénétrant. Pour 39.5% des patients, dans les 10 ans après diagnostics, les atteintes devront être réséquées pour retrouver une fonction digestive suffisante (Tsai et al., 2021).

Cependant, les chirurgies ne sont pas curatives, de nouvelles poussées et de nouvelles atteintes peuvent advenir. Pour 25.5% des patients, dans les 10ans post-chirurgie, une seconde chirurgie sera nécessaire (Tsai et al., 2021). Un résumé graphique du cours de la maladie au cours du temps est présenté Figure 1-11.

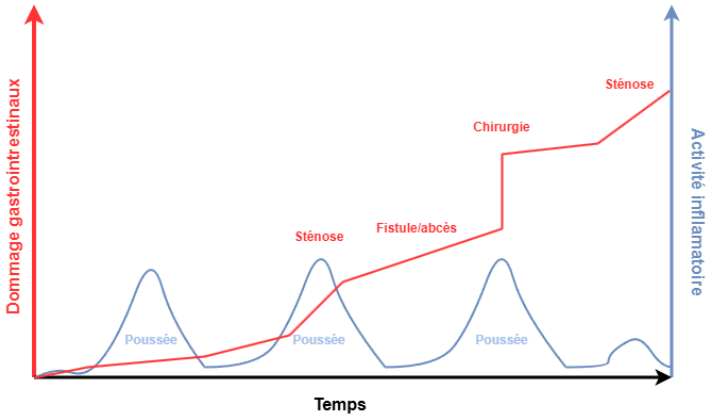


Figure 1-11 : Schéma représentant l'évolution possible de la MC. On observe en bleu des phases de poussées. Lors de ces phases de poussées, les dommages gastrointestinaux vont progresser fortement pouvant amener à des sténoses puis à des fistules et/ou des abcès. Une chirurgie résectrice sera finalement nécessaire. La chirurgie n'est pas curative et de nouvelles poussées pourront subvenir à sa suite. Inspiré de (Torres et al., 2017)

L'ensemble des patients ne va cependant pas forcément suivre ce schéma. Au diagnostic, la maladie est principalement inflammatoire mais va vite se dégrader pour une partie des patients. A 20 ans après le diagnostic, 12% des patients présenteront un phénotype inflammatoire, 18% sténosant et 70% pénétrant (Cosnes et al., 2002). La répartition et l'évolution dans le temps des trois types de phénotypes ont été suivies dans l'étude citée ci-dessus. Une étude continuant ce travail sur 40 ans est présentée par Cosnes et collaborateurs (Cosnes et al., 2011). Cette étude s'intéresse en partie à l'évolution de la maladie en fonction de sa localisation. Un résumé graphique des résultats est présenté Figure 1-12.

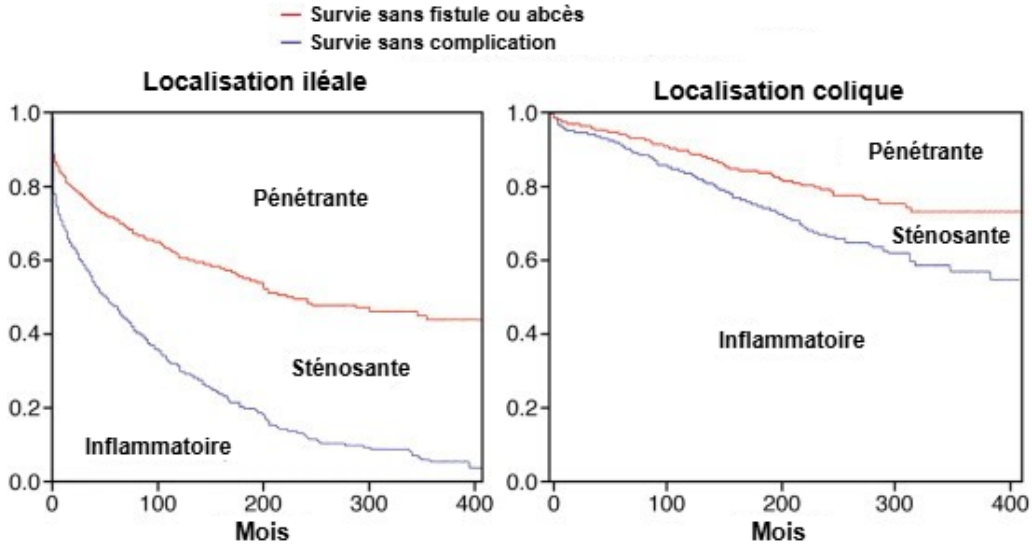


Figure 1-12 : Evolution de la MC en fonction de la localisation. On remarque que les MC localisées au niveau de l'iléon vont plus évoluer vers le stade sténosant ou pénétrant. Issu et modifié de (Cosnes et al., 2011).

2.C Epidémiologie, facteurs de risques et coûts de la maladie de Crohn

Une revue systématique, analysant 147 études datant de 1990 à 2016, de l'incidence et de la prévalence des maladies inflammatoires chronique de l'intestin est publiée en 2017 (Ng et al., 2017). Au niveau mondial, l'incidence et la prévalence de ces maladies sont très variables selon les régions géographiques. La prévalence et l'incidence de la MC sont présentées Figure 1-13.

L'évolution temporelle de l'incidence de la MC est aussi étudiée à l'aide de la variation annuelle en pourcentage (APC pour *annual percentage change* en anglais). Pour les régions nord-américaine et européenne, l'APC est dans la majorité des cas, proche de 0%, indiquant peu d'évolution de l'incidence sur la période 1990 à 2016. Cependant, bien que l'incidence soit stable pour ces régions, la prévalence est en augmentation dû à une faible mortalité et un vieillissement de la population. Pour les pays d'Asie et d'Amérique du Sud nouvellement industrialisés, l'APC est supérieur à 1 voire très supérieur à 1%, par exemple avec 11.1% pour le Brésil, indiquant une forte augmentation de l'incidence dans ces pays. Cette augmentation est probablement liée à l'industrialisation de ces pays, la densification de leurs aires urbaines et une augmentation des diagnostics.

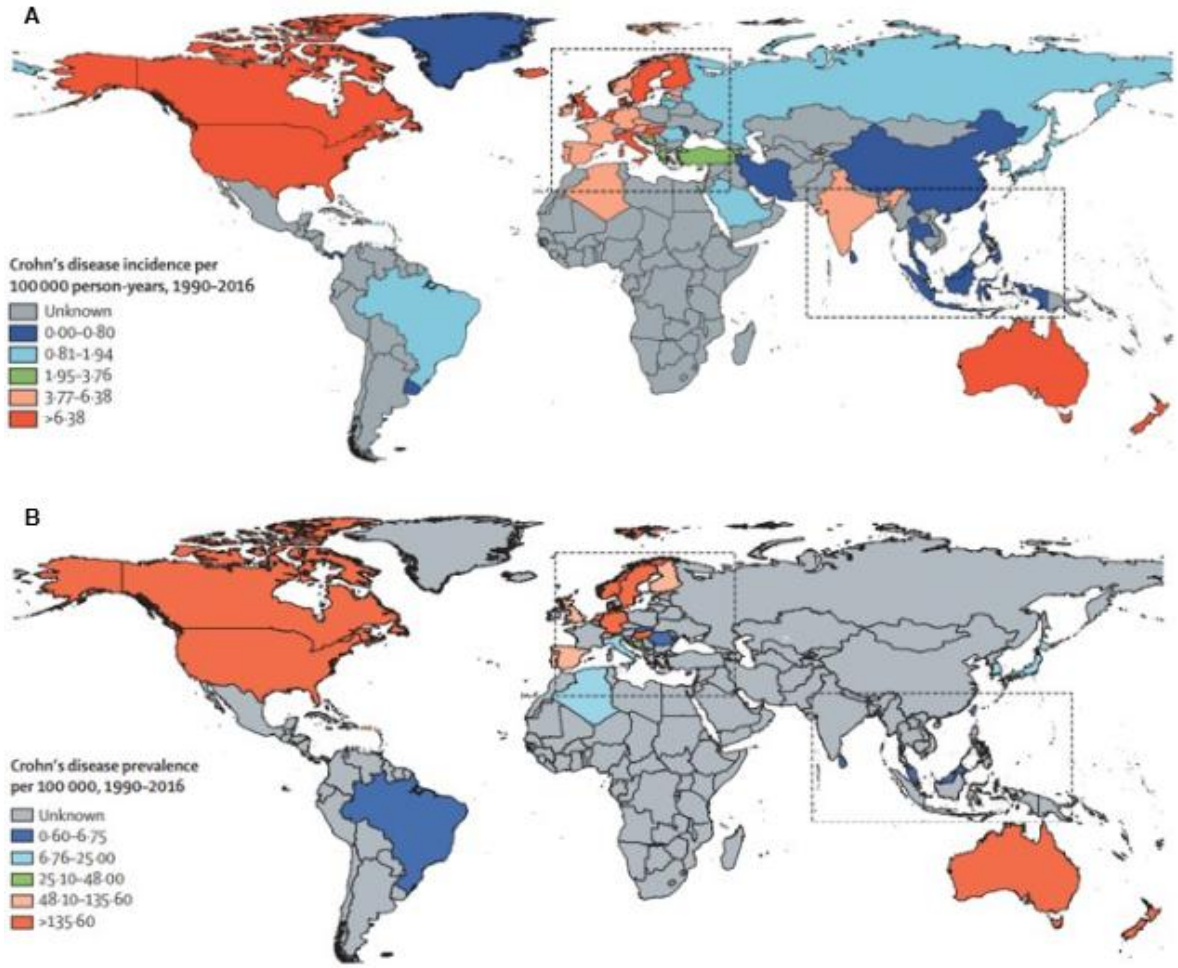


Figure 1-13 : Répartition de l'incidence (A) et de la prévalence (B) de la MC au niveau mondial entre 1990 et 2016. Les pays du Nord i.e. les pays européens, nord-américains et l'Australie ont une incidence et prévalence plus élevées que le reste du monde. Issu de (Ng et al., 2017).

En France, le registre EPIMAD, permet d'étudier les données médicales de patients atteints de la maladie de Crohn dans le Nord-Ouest depuis 1988. Entre 1988 et 2017, l'incidence est de 7.2/100.000 habitants pour la maladie de Crohn dans cette région et la prévalence de 0.31% en 2010 (Sarter et al., 2024). L'incidence est plus élevée chez les femmes avec un ratio du taux d'incidence à 1.25. L'incidence varie également en fonction de l'âge, on retrouve l'incidence la plus élevée dans la tranche d'âge 17-39ans (15.4/100.000). Une autre étude s'intéressant à la période 2007-2014, a étudié ces paramètres sur toute la France à l'aide du programme de médicalisation des systèmes d'information (Genin et al., 2020). Des clusters, présentant des prévalences supérieures aux autres régions de France sont identifiés. Le cluster le plus important s'étend du Nord au Nord Est et englobe les villes de Lille, Amiens, Reims, Metz, Nancy et Strasbourg, et présente un risque relatif d'être atteint de la MC de 1.46. Une carte représentant la prévalence standardisée issu de cette étude est présentée Figure 1-14.

Plusieurs facteurs de risques de survenue de la MC sont rapportés dans la littérature. Ces facteurs de risques vont de facteurs génétiques en passant par des facteurs environnementaux ou de déséquilibre du microbiote GI (Ananthakrishnan, 2015). De nombreuses questions concernant la relation entre ces différents éléments et le développement de la MC restent cependant à élucider.

Une revue s'intéresse aux coûts directs et indirects que la MC engendre (Floyd et al., 2014). Les coûts directs comprennent les dépenses de soins, de diagnostics et d'hospitalisation alors que les coûts indirects comprennent par exemple les pertes de productivités ou les pertes d'emplois en lien avec la MC. Les coûts totaux moyens par patient sont de l'ordre de 25000$ aux Etats-Unis et 15000€ pour l'Europe. Les coûts directs européens représentent 31% des coûts contre 72% pour les Etats-Unis, i.e. respectivement 69% et 28% de coûts indirects. L'augmentation de la sévérité et de l'évolution de la maladie ainsi que les moyens diagnostiques mis en place sont des facteurs augmentant les coûts.

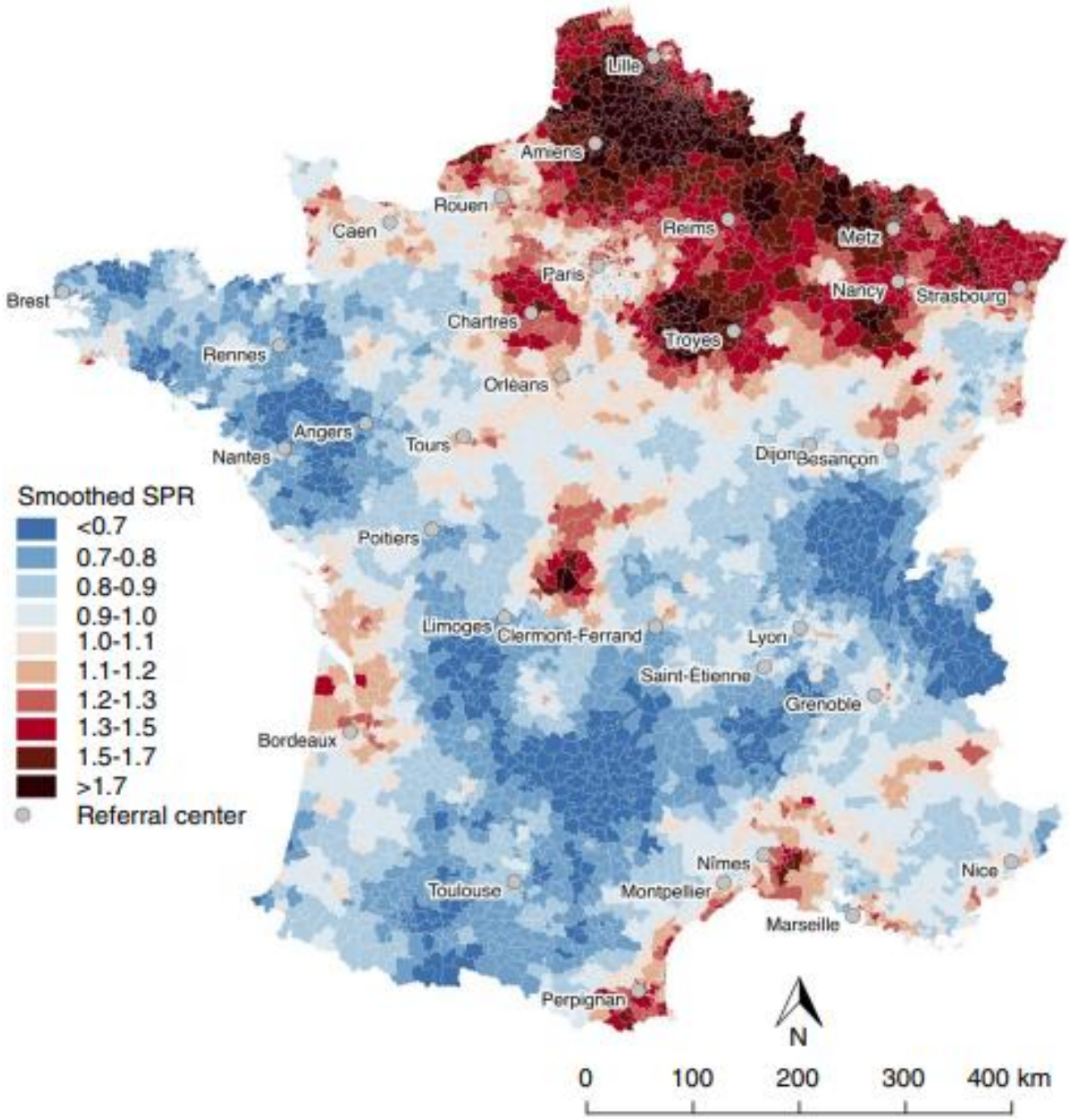


Figure 1-14 : Carte de France du ratio standardisé de prévalence de la MC pour la période 2007-2014. On observe des clusters ou les chances de développer la MC sont plus importants que sur le reste du territoire e.g. la zone Nord-Nord-Est ou la région parisienne. Issu de (Genin et al., 2020)

2.D Troubles de la motricité dans la maladie de Crohn

Dans la MC les troubles moteurs du TGI se caractérisent principalement par hypo-motricité. Dans une étude utilisant la manométrie pour mesurer la motricité, Annese et collaborateurs se sont intéressés à la motricité chez des patients atteints de la MC en phase inactive (Annese et al., 1997). Dans cette étude, ils ont montré que lors du MMC, les patients atteints de la MC présentent une hypo-motricité au niveau de l'antre pylorique, du duodénum

et du jéjunum. Cette hypo-motricité est caractérisée par un nombre de contraction réduit lors de la phase II et la présence de plus de contractions isolées. Ces résultats sont également retrouvés en postprandial. Des relevés manométriques caractéristiques sont présentés Figure 1-15.

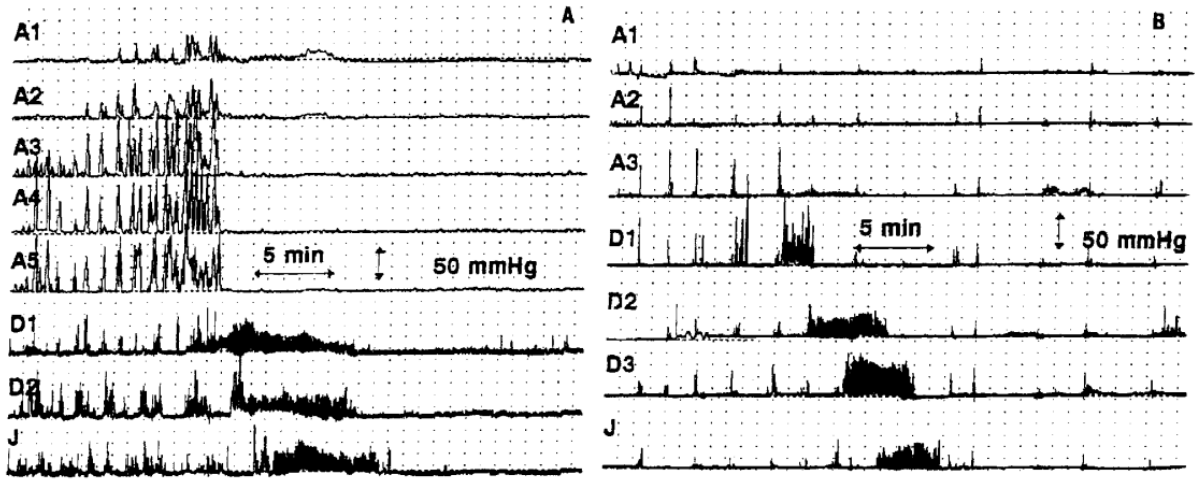


Figure 1-15 : Relevé manométrique du CMM chez un volontaire sain (A) et un patient atteint de la MC (B). Les lettres de A1 à A5 représentent 5 capteurs présent dans l'antre gastrique ; D1 à D3, 3 capteurs au niveau du duodénum et J, un capteur au sein du jéjunum. Le début des 2 enregistrements commence par la phase II du CMM. On observe pour les patients bien moins de contractions. Issu de (Annese et al., 1997)

2.E Atteintes du Syncytium SIP dans la MC

Concernant l'origine de ces troubles, plusieurs facteurs pourraient rentrer en jeu. L'unité motrice principale est le syncytium SIP, on pourrait donc penser à des atteintes des différents éléments de ce syncytium i.e. des atteintes des ICC, des muscles lisses, des cellules PDGFRα+ ou du SNE régulant la motricité GI. Une réduction du nombre ainsi que des atteintes structurelles ont été observées au niveau des ICC dans la MC (Kaji & Hori, 2023; Wang et al., 2007). Il a également été montré sur des modèles animaux que des changements au niveau des ICC pouvaient amener à une activité électrique anormale de ces cellules (Huizinga et al., 1995; G. Lu et al., 1997). Concernant les muscles lisses, bien qu'une hyperplasie et hypertrophie soit représentative des zones sténosées, il semble que les muscles présents dans ces zones soient moins différenciés et puissent donc présenter un phénotype moins contractile que des muscles présents dans des zones saines (Alfredsson & Wick, 2020). Pour le SNE, une hypertrophie, une hyperplasie et des atteintes des cellules nerveuses ainsi qu'une hyperplasie des cellules gliales ont pu être observées (Geboes & Collins, 1998). De plus, il a été montré sur modèle murin qu'une motricité anormale pouvait être provoquée par une atteinte des cellules à PDGFRα+ (C. Lu et al., 2024).

Les atteintes motrices dans la MC sont donc liées, en partie, à des atteintes du syncytium SIP. Comme vu précédemment, ce syncytium est l'unité responsable du couplage électromécanique du tractus digestif. On peut donc se demander si la mesure de l'activité électrique gastrointestinale pourrait présenter un intérêt dans la MC

2.F Diagnostic et suivi

Le diagnostic et le suivi de la MC sont multimodaux. Les sociétés ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*) et ESGAR (*European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology*) ont publié en 2019 des recommandations à ce sujet (Maaser et al., 2019; Sturm et al., 2019). Les outils principaux sont l'étiologie, l'analyse des selles, l'endoscopie, l'analyse de marqueurs biologiques, l'histologie et l'imagerie.

2.F.I Etiologie et analyse des selles

Nous avons précédemment parlé des symptômes intra et extra-GI de la MC. Plusieurs scores, combinant l'analyse de ces symptômes et des selles permettent d'étudier et d'évaluer l'activité de la maladie. Ces scores servent souvent de référence dans les études. Le plus utilisé est le *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) (Best et al., 1976). Ce score demande un recueil de données sur 7 jours réalisé par le patient avant notation du médecin. Il est important de rappeler que ce score n'est pas un indicateur de qualité de vie, ni d'activité inflammatoire bien que des corrélations entre ces 3 éléments existent (Sands & Ooi, 2005). De plus, une variation inter-observateur dans la notation de ce score existe même chez des experts (de Dombal & Softley, 1987). Les différents items de ce score sont présentés dans le Tableau 1-III.Ce score étant peu pratique à utiliser, un autre score, le Harvey-Bradshaw Index, du nom de ses créateurs a été développé (Harvey & Bradshaw, 1980). Ce score est plus facile et rapide à calculer et ne demande pas de recueil de données par le patient sur 7 jours. Il est fortement corrélé au CDAI mais présente néanmoins le même problème de variation inter-observateur (de Dombal & Softley, 1987). Ce score est présenté

Tableau 1-IV. Ces scores sont de bons indicateurs de l'activité clinique de la maladie. Cependant, ils ne reflètent en rien la localisation ou l'évolution de la maladie. C'est pourquoi l'utilisation d'autres modalités, comme l'endoscopie, est nécessaire pour le bon diagnostic ou suivi de la MC.

Tableau 1-III : Calcul du score CDAI. Le nombre de selles, les douleurs abdominales et le bien-être général sont relevés par le patient sur 7 jours. Les autres items sont notés par le médecin. Le pourcentage d'hématocrite demande une prise de sang et est lié à l'anémie observée chez les patients. Ce score demande donc une évaluation subjective du patient (douleurs abdominales et bien-être général) amenant à une variation inter-observateur. Il demande également une préparation certaine (recueil sur 7 jours et prise de sang) et de réaliser un calcul « complexe ». C'est pourquoi ce score est souvent jugé comme peu pratique.

Items	***Scores***	***Facteurs multiplicateurs***
Nombres de selles liquides ou très molles	Nombres	×2
Douleurs abdominales	0 : aucune 1 : légères 2 : moyennes 3 : intenses	×5
Bien être général	0 : bon 1 : moyen 2 : médiocre	×7

	3 : mauvais 4 : très mauvais	
Eléments extra-digestif	+1 par item : Arthrite, arthralgie, uvéite, iritis, ulcère buccal, érythème noueux, pyoderma gangrenosum, fissure, fistule anale, abcès anal ou péri-rectal, autre fistule, fièvre > 38° dans la dernière semaine	×20
Prise d'antidiarrhéiques	0 : Non 1 : Oui	×4
Masse abdominale	0 : non 2 : douteuse 5 : certaine	×20
Pourcentage d'hématocrite (x)	Homme : 47-x Femme : 42-x	×6
Variation du poids (x en %)	x × 100	×1
Total	Somme de tous les items multipliés	

Tableau 1-IV : Calcul du score HBI. L'ensemble des items est recueilli sur 1 jour, ne nécessitant donc pas de préparation préalable. Des items subjectifs existent toujours (douleurs abdominales et bien-être) amenant également à une variation inter-observateur. Aucun examen complémentaire n'est nécessaire et le calcul est une simple addition rendant ainsi ce score plus rapide et facile à utiliser.

Items	***Scores***
Nombres de selles liquides ou très molles	Nombres
Douleurs abdominales	0 : aucune 1 : légères 2 : moyennes 3 : intenses
Bien être général	0 : bon 1 : moyen 2 : médiocre 3 : mauvais 4 : très mauvais
Masse abdominale	0 : non 1 : douteuse 2 : certaine 3 : certaine et douloureuse
Eléments extra-digestif	+1 par item : Arthralgie, uvéite, ulcère buccal, érythème noueux, pyoderma gangrenosum, fissure anale, fistule, abcès
Total	Addition des scores

2.F.II Endoscopie

L'endoscopie est considérée comme *Gold Standard* pour le suivi de la MC. Elle permet d'évaluer les atteintes mucosales de l'appareil digestif haut, du côlon et de la partie aborale de

l'iléon. Plusieurs caractéristiques peuvent être identifiées de par cette modalité : (1) la présence d'ulcères circulaires ou longitudinaux ; (2) la présence d'ulcères aphteux ; (3) la présence d'atteintes régionales (*skip-lesion* en anglais) et (4) la présence de zone à l'aspect pavé (*cobblestoning appearance* en anglais) (Sharma, 2020). Une image présentant certaines de ces observations est présentée Figure 1-16.

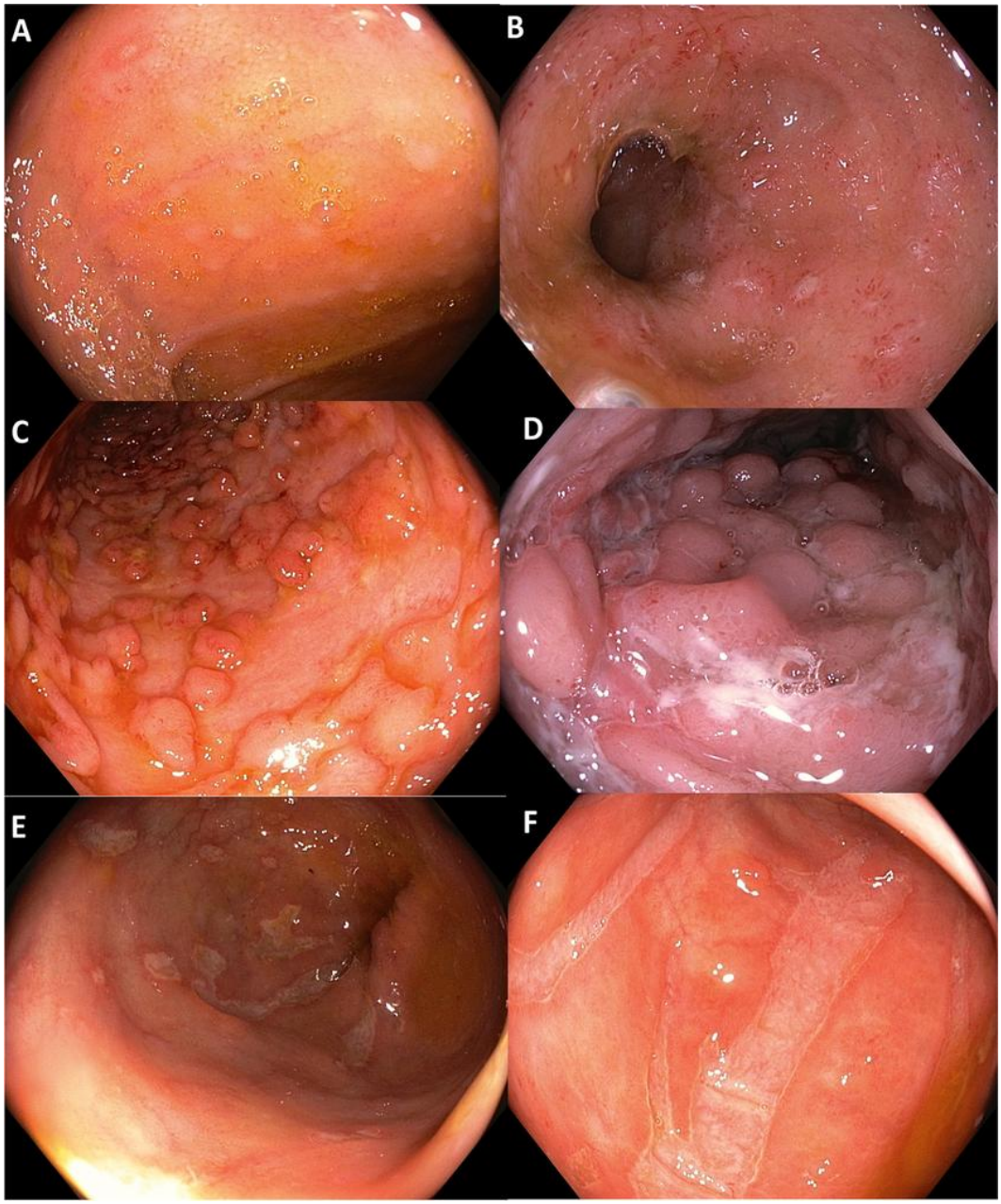


Figure 1-16 : Image provenant de coloscopie de patients atteints de MC. (A) Ulcère aphteux identifiable par sa couleur blanchâtre ; (B) Nombreux ulcères aphteux ; (C) Ulcères profond avec présence de pseudo-polypes i.e. les zones intactes entre les ulcères. (D) Aspect en pavé (cobblestone appearance ; (E) Ulcères de tailles variables ; (F) Ulcères longitudinaux. Image issue de (Choudhury et al., 2023).

L'endoscopie pose cependant plusieurs problématiques. Une première est son caractère invasif et les risques associés. Ces risques vont des risques anesthésiques jusqu'au risque de perforation du TGI qui s'élèverait à 18.91 patients sur 10000 (Mukewar et al., 2014).

Cependant, un avantage majeur de l'endoscopie est qu'elle permet également de récupérer des échantillons de paroi gastrointestinale dans le but de réaliser des analyses histologiques.

2.F.III Histologie

Plusieurs des atteintes structurelles de la MC citées précédemment sont visibles par étude histologique. Une atteinte structurelle facilement identifiable est la présence d'ulcères. Les cryptes seront également altérées, elles pourront être de forme anormale. Les marqueurs structurels que sont l'hypertrophie et l'hyperplasie musculaires et neurales sont également visibles. L'épaississement des parois est également visible. Un dernier marqueur structurel visible est la présence de *skip-lésions.*

L'histologie permet également de visualiser des marqueurs auto-immuns et d'inflammations. On retrouvera par exemple une sur-présence de cellules neutrophiles i.e. des cellules immunes dans l'ensemble des couches GI (Fournier & Parkos, 2012). Un autre marqueur est le granulome, il s'agit d'un amas de macrophages, de cellules épithélioïdes et de lymphocytes i.e. de cellules immunitaires. Une inflammation discontinue à la manière des *skip-lésions* est également visible. Une partie de ces marqueurs histologiques est visible Figure 1-17.

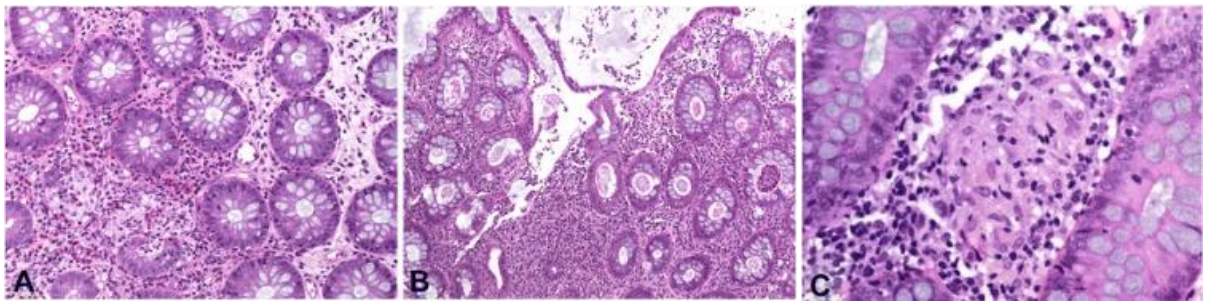


Figure 1-17 : (A) Inflammation discontinue visualisable par la densité variable de neutrophiles entre les cryptes (formations rondes). A gauche une sur-présence est visible. Grandissement x150 (B) Ulcère visible par une absence de la muqueuse. Grandissement x100 (C) Présence d'un granulome au centre de l'image. Grandissement x400. Issu et modifié de (Langner et al., 2014)

Ces marqueurs pourront être associés à l'étude de marqueurs sanguins et fécaux afin de mieux caractériser la MC.

2.F.IV Marqueurs biologiques

Plusieurs marqueurs biologiques sont présents dans le sang ou dans les selles. Un des marqueurs sanguins utilisé dans la MC est la ferritine. Il s'agit d'un marqueur représentant l'anémie. Ce n'est cependant en aucun cas un marqueur d'activité de la maladie (Bartels et al., 1978). Un autre marqueur sanguin d'intérêt est la protéine-C-réactive (CRP pour *C-reactive protein*). Il s'agit d'un marqueur général d'activité inflammatoire utilisé également dans d'autres pathologies. La spécificité de la CRP lorsque comparée aux dommages endoscopiques est haute (0.92) mais elle présente une faible sensibilité (0.49) (Mosli et al., 2015). Un marqueur présent dans les selles est la calprotectine fécale. Elle présente une sensibilité plus haute que la CRP (0.87) mais une spécificité plus faible (0.67) (Mosli et al., 2015). Une des problématiques de ces marqueurs est cependant qu'ils ne donnent pas d'indications sur la localisation ou l'évolution de la maladie.

2.F.V Imagerie

Pour le diagnostic et suivi de la MC, plusieurs modalités d'imagerie sont utilisées : (1) l'imagerie par résonance magnétique ; (2) l'échographie et (3) le CT-scan. Nous nous concentrerons ici sur l'IRM car nous utiliserons cette modalité comme référence dans la suite de cette thèse.

2.F.V.i Rappel général sur le fonctionnement de l'IRM

L'IRM est une technique d'imagerie reposant sur le principe de résonance magnétique nucléaire. Ce phénomène se produit lorsque des atomes, possédant un moment magnétique non nul, placés au sein d'un champ magnétique sont soumis à un rayonnement électromagnétique. Pour l'IRM, l'atome généralement étudié est l'hydrogène. Un champ magnétique constant, appelé B_0, est généré par l'IRM, en clinique B_0 vaut généralement 1.5T ou 3T. B_0 est l'axe longitudinal. Au sein de ce champ magnétique, les atomes d'hydrogène vont s'aligner dans le sens de B_0 ou en sens inverse. La somme de ces moments magnétiques est appelée aimantation résultante *M*. Afin d'exciter les atomes d'hydrogène, un champ radio fréquence B_1 sera appliqué perpendiculairement à B_0 i.e. dans l'axe transversal avec une fréquence proportionnelle au champ B_0. B_1 sera respectivement d'environ 64MHz ou 128MHz pour des IRM de 1.5T ou 3T. Lors de l'application de ce champ, les atomes d'hydrogène vont s'aligner avec lui. L'aimantation résultante sera dite transverse. Une fois l'arrêt de B_1, les atomes d'hydrogènes vont se réorienter dans l'axe B_0. A ce moment la magnétisation longitudinale va augmenter et la magnétisation transverse va diminuer. Pour chaque tissu, les vitesses auxquelles ces deux phénomènes se produisent sont différentes. Pour la relaxation longitudinale on parlera de relaxation T1 et pour la relaxation transversale, de relaxation T2. Un exemple de ces relaxations en fonction de différents tissus est présenté Figure 1-18.

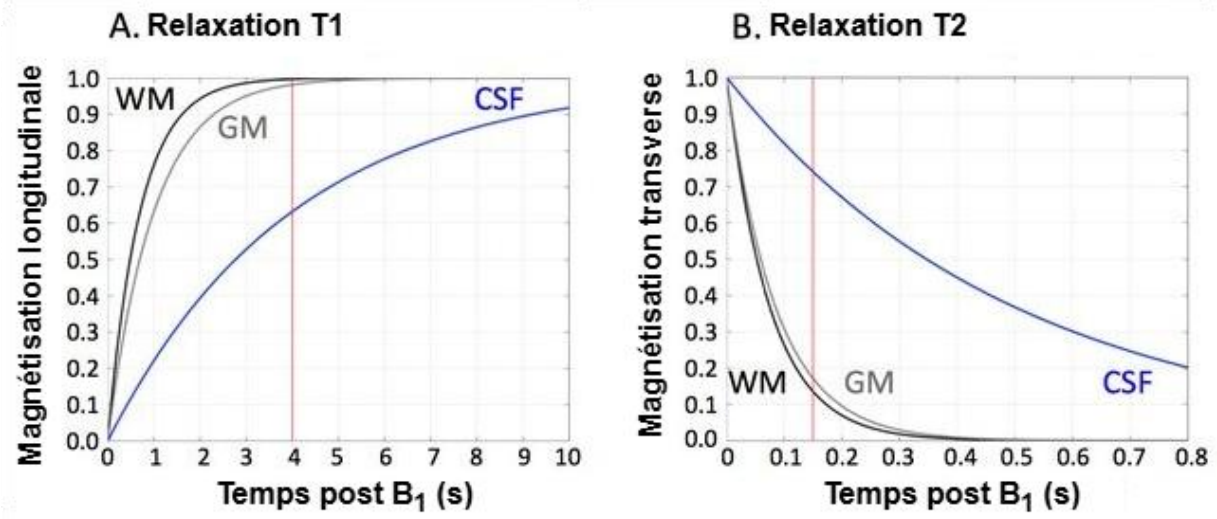


Figure 1-18 : Temps de relaxation T1 et T2 du liquide céphalorachidien (CSF), de la matière grise (GM) et blanche (WW). On observe que les différents tissus possèdent des courbes de relaxation T1 et T2 propres. La relaxation T1 est plus longue que la relaxation T2. Issu et modifié de (Eierud, 2014)

En mesurant ces moments de relaxation à des temps bien définis, à l'aide d'une antenne réceptrice, il est donc possible de différencier les différents tissus entre eux afin d'obtenir des images anatomiques. Selon l'orientation d'intérêt on obtiendra des images que l'on appelle en

pondération T1 ou T2. Ces pondérations sont importantes car elles présenteront des contrastes différents entre les tissus.

Dans les faits, beaucoup d'autres phénomènes physiques sont impliqués pour l'obtention d'une image IRM. Pour ce travail, il est important de retenir que :

- L'entièreté du processus amenant à la mesure de la magnétisation est appelé séquence.
- Différentes séquences présenteront des contrastes différents et serviront donc à étudier des phénomènes différents.
- La résolution de l'image dépend de la séquence choisie et de l'IRM (1.5T vs 3T).
- Une séquence peut être rapide ou lente. La résolution spatiale est généralement le compromis à cette rapidité.

Pour la suite de ce travail, lorsque nous parlerons d'une nouvelle séquence, un rapide descriptif de celle-ci sera réalisé.

2.F.V.ii L'IRM dans la MC

Dans la MC, l'IRM est utilisée afin d'évaluer les atteintes structurelles et inflammatoires du côlon et de l'intestin. L'IRM dans le cadre de la MC est appelée MRE pour *Magnetic Resonance Enterography.* Comme décrit précédemment, de nombreuses séquences existent. Afin d'harmoniser les examens de MRE, ESGAR a publié avec l'*European Society of Paediatric Radiology* (ESPR) une déclaration de consensus (S. A. Taylor et al., 2017). Cette déclaration, bien qu'antérieure, complète et précise les recommandations ECCO/ESGAR précédemment citées.

Une part importante dans la MRE est la préparation du patient. En effet, pour réaliser un examen d'entérographie par résonance magnétique, le patient doit être à jeun depuis au moins 6h (S. A. Taylor et al., 2017). Cela permet à l'intestin et au côlon d'être vide. Il faudra également boire un produit de contraste permettant de visualiser la lumière des organes. Un produit de contraste souvent utilisé est le mannitol pour son effet hyperosmolaire évitant ainsi son absorption par le côlon. Une solution aqueuse contenant le produit de contraste de 1.5 à 2L doit être ingérée 45min avant le début de l'examen. Le patient sera ensuite installé en position de décubitus ventral à l'intérieur du tunnel de l'IRM.

Concernant les séquences recommandées, on retrouve : (1) des séquences pondérées T2, (2) des séquences bSSFP et (3) des séquences pondérées T1 avec injection de produit de contraste. D'autres séquences optionnelles pourront être utilisées. On retrouve par exemple l'usage de l'imagerie de diffusion ou de séquences de type « cine ».

2.F.V.ii.i Séquences pondérées T2

Une séquence T2 peut durer seulement une vingtaine de secondes, cela permet de réaliser des séquences en apnée afin d'éviter les artefacts de mouvement respiratoire (Maccioni et al., 2012). Ces séquences permettent de visualiser : un épaississement des parois, un changement de structure des repliements, la présence d'ulcérations, la présence d'œdèmes pariétaux et la présence de fluides extra-luminaux (Mantarro et al., 2017). L'épaississement des parois est un bon marqueur de sévérité de la maladie. Un hypersignal des parois en T2 semble être caractéristique de la présence d'œdèmes pariétaux alors qu'un hyposignal est corrélé avec une atteinte de type fibreuse (Fiorino et al., 2012). Des IRM en contraste T2 représentatives de la MC sont présentées Figure 1-19.

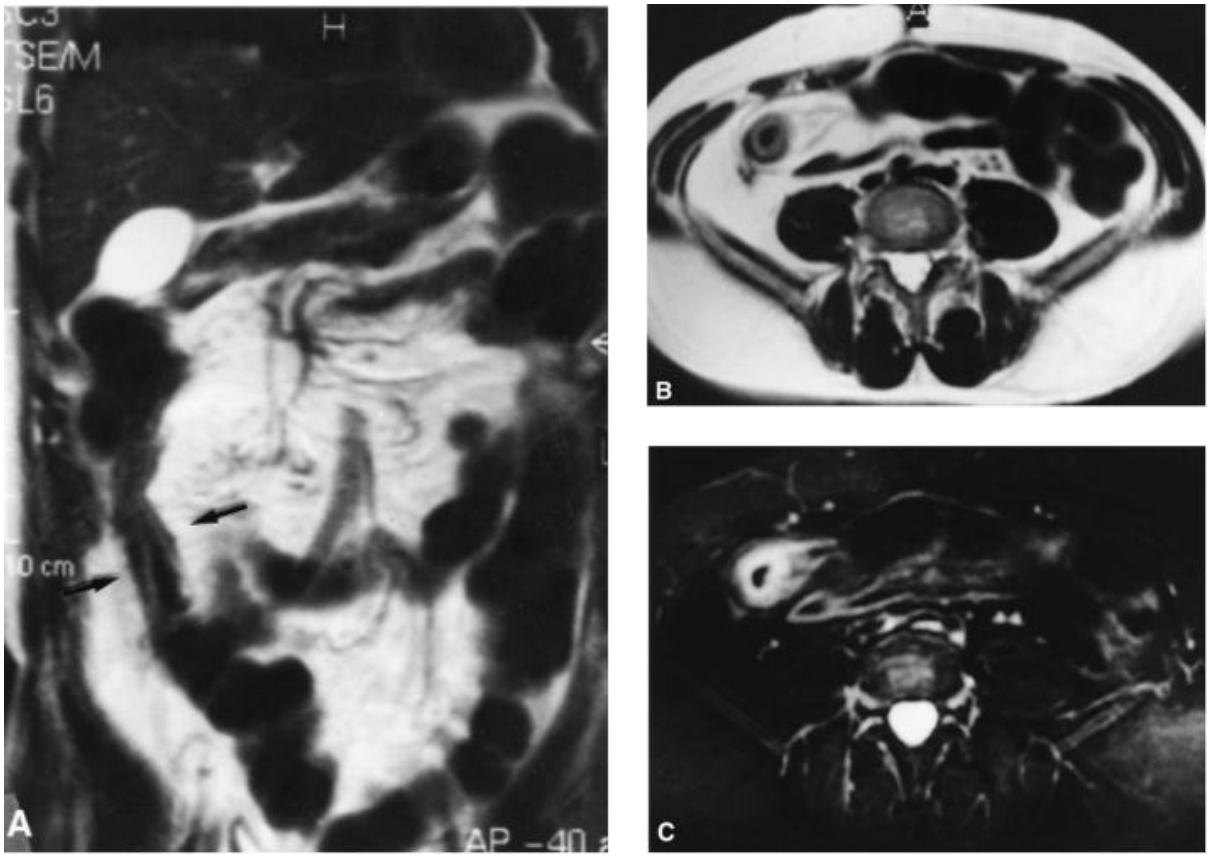


Figure 1-19 : Images pondérées T2. (A) Coupe coronale. Un rétrécissement de la lumière est visible au niveau des flèches. (B) Coupe axiale présentant un hypersignal de la paroi, (C) Coupe similaire pondérée T2 avec suppression de la graisse, l'hypersignal de la paroi est plus visible. On distingue également un hypersignal de la graisse mésentérique .Issu et modifié de (Maccioni et al., 2000)

2.F.V.ii.ii Séquences bSSFP

Les séquences bSSFP (*Balanced steady-state free precession*) présentent un contraste mixte entre T1 et T2. Elles permettent, entre autres, de visualiser les structures vasculaires, lymphatiques et la présence de graisse mésentérique (Prassopoulos et al., 2001). Une structure vasculaire particulière, appelée signe du peigne, est retrouvée dans la MC. Cette structure est due à une hyper-vascularité mésentérique. Des ganglions lymphatiques mésentériques ainsi qu'un excès de graisse mésentérique sont aussi des marqueurs de la maladie visibles avec ces séquences (Figure 1-20). Ces séquences sont extrêmement rapides et permettent de réaliser des séquences dites « cine », un paragraphe leur sera dédié.



Figure 1-20 : Séquence bSSFP de la MC. On observe au niveau de la flèche le signe du peigne s'expliquant par une hyper-vascularité mésentérique. Juste au-dessus, un rétrécissement de la paroi est visible. Issu de (Sinha et al., 2011)

2.F.V.ii.iii Séquences injectées pondérées T1

Concernant les séquences injectées pondérées en T1, il a été montré qu'une prise de contraste de la paroi intestinale et/ou colique était un bon marqueur de sévérité de la MC (Rimola et al., 2011). On pourra également observer un épaississement de la paroi, la présence de graisse mésentérique, d'abcès et de fistules. Certaines de ces caractéristiques sont visibles Figure 1-21.

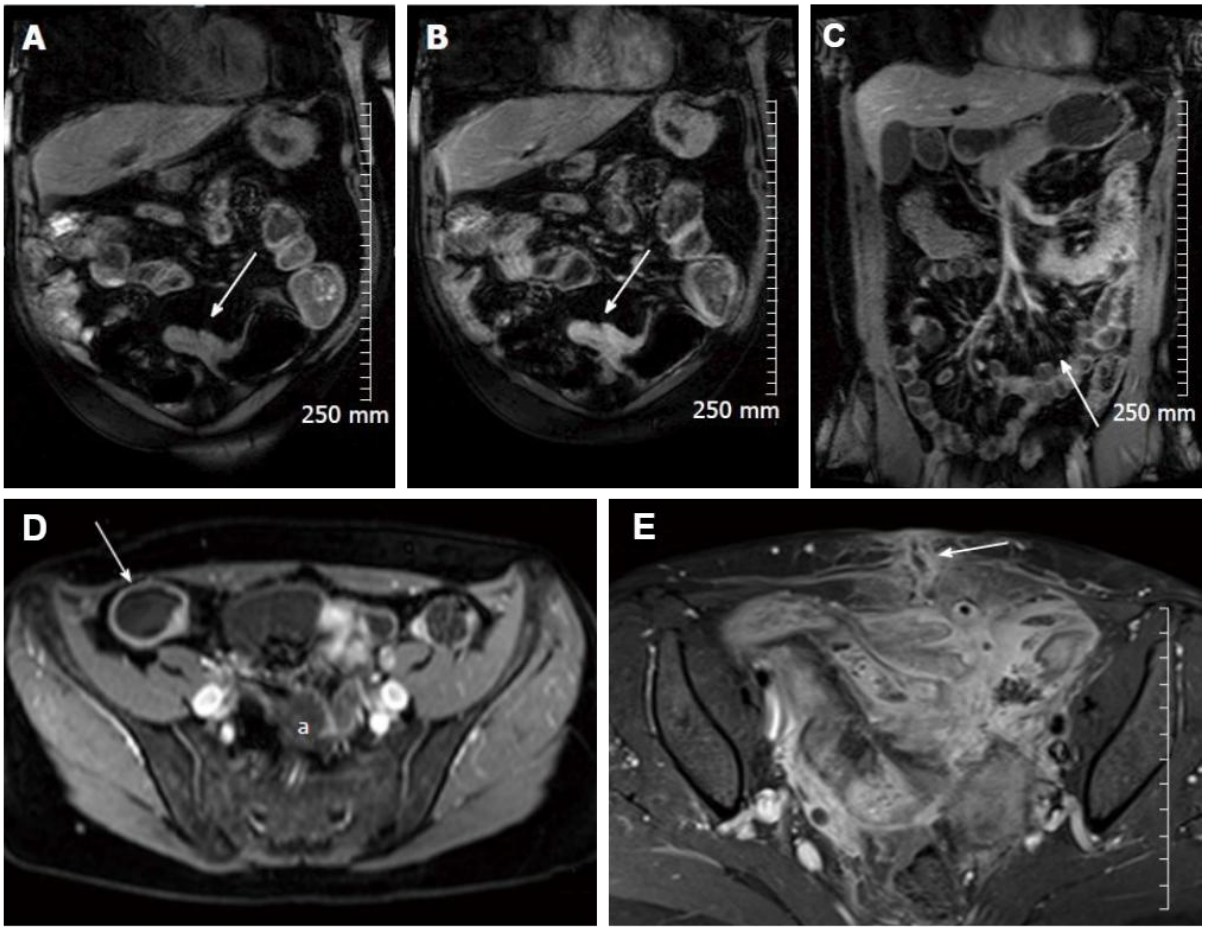


Figure 1-21 : Imageries coronales (A, B, C) et axiales (D, E) pondérées T1 de patients atteints de la MC. (A, B) T1 pré et post injection de produit de contraste. On observe, au niveau de la flèche, une sténose présentant une prise de contraste entre A et B ; (C) Signe du peigne, ce signe est un marqueur d'une hypervascularisation mésentérique ; (D) Epaississement de la paroi (flèche) et prolifération de graisse mésentérique (a) ; (E) Fistule entéro-cutanée. Issu et modifié de Stanley et al., 2016)

2.F.V.ii.iv Séquences de diffusion

L'imagerie de diffusion repose sur la mesure de la diffusion dans les tissus, elle permet d'obtenir différents contrastes. Des images pondérées en diffusion (DWI) ou des cartes du coefficient de diffusion apparent – ADC en anglais – peuvent être acquises. Nous ne rentrerons pas dans la théorie d'acquisition de ces séquences. Il faut cependant retenir que les images DWI dépendent d'un paramètre appelé b-value et que ce paramètre changera la pondération de l'image. La carte d'ADC est une carte paramétrique obtenue en testant plusieurs b-value, elle permet de donner des valeurs quantitatives de diffusion et s'exprime en mm^2/s. Dans la MC, les images DWI présenteront un hypersignal des zones atteintes, un hyposignal sera présent sur les cartes d'ADC. Ces deux observations indiquent une baisse de la diffusion dans les zones atteintes (Dohan et al., 2016). Ces caractéristiques peuvent être visualisées Figure 1-22.

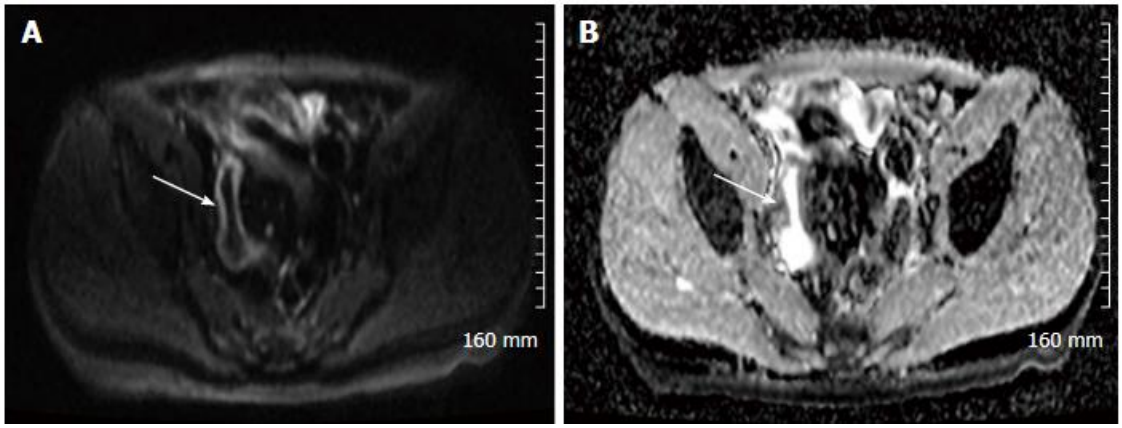


Figure 1-22 : Coupes axiales d'IRM de diffusion. DWI présentant un hypersignal dans le cadre de la MC (A) ; carte d'ADS correspondante présentant un hyposignal. Image issu de (Stanley et al., 2016).

Plusieurs scores radiologiques intègrent cette information, on pourra citer le score de Nancy (Oussalah et al., 2010) ou le score de Clermont (Buisson et al., 2013) . Le score de Nancy est présenté Tableau 1-V.

Tableau 1-V : Score de Nancy. Les 6 segments les plus aboraux du tractus digestif sont chacun notés selon 6 critères d'intérêts. On remarque que les parties les plus orales de l'intestin grêle i.e. le jéjunum et duodénum ne sont pas étudiés à travers ce score.

	Rectum	*Sigmoïde*	*Côlon ascendant*	*Côlon transverse*	*Côlon descendant*	*Iléon terminal*	*Score de Nancy total*
Hypersignal de diffusion	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 à 6
Différenciation du complexe muqueuse sous-muqueuse de la muscularis propria	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 à 6
Œdème pariétal	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 à 6
Épaississement pariétal > 5 mm	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 à 6
Ulcérations	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 à 6
Prise de contraste majeure	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 à 6
Score de Nancy par segment	0 à 6	0 à 6	0 à 6	0 à 6	0 à 6	0 à 6	0 à 36

2.F.V.ii.v Séquences ciné

Récemment, l'utilisation de séquences dites « cine » i.e. des séquences très rapides permettant de réaliser une succession d'image avec une résolution temporelle faible (de l'ordre de 1s) a permis de réaliser des imageries dynamiques. Ces imageries dynamiques associées à

l'œil du clinicien ou à de nouveaux algorithmes ont permis de visualiser et/ou quantifier la motricité gastrointestinale (Odille et al., 2012; Hahnemann et al., 2015). Ces séquences ne font pour le moment pas partie des recommandations des sociétés savantes mais pourraient présenter un intérêt majeur pour l'étude de la MC. En effet, un des premiers articles s'intéressant à la question a permis de montrer une baisse de motricité dans des zones sténosées (Menys et al., 2013; Lambrou et al., 2019). Un exemple de carte de motricité est présenté Figure 1-23.

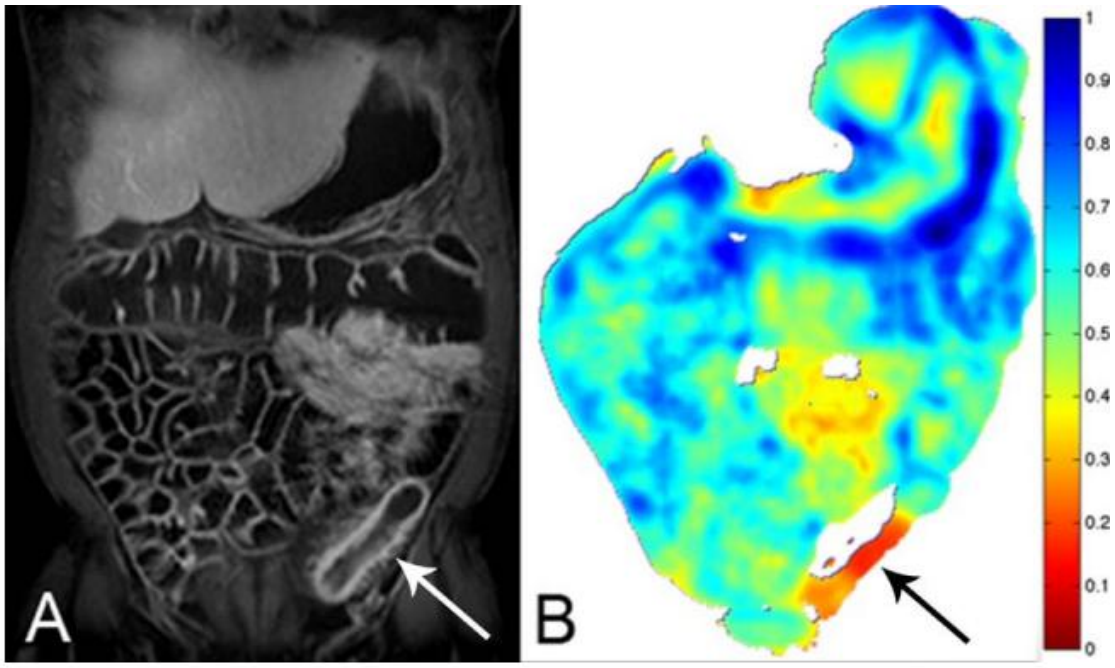


Figure 1-23 : (A) IRM T1 de la MC. Au niveau de la zone fléchée on observe un hypersignal et un épaississement des parois représentatives d'une zone sténosée. (B) Carte de motricité calculée. Les zones hypo et hyper-motrices sont représentées sur une échelle allant du rouge (hypo) au bleu (hyper). La zone sténosée est également hypo-motrice. Issu et modifié de (Hahnemann et al., 2015)

L'IRM est donc une modalité permettant de visualiser de nombreuses atteintes gastrointestinales de la MC. Elle est non invasive et non ionisante. Elle est très utile dans le diagnostic et le suivi de la MC. Cependant, certaines problématiques liées à son utilisation existent. Une des premières concerne le confort patient. En effet, l'ingestion d'un produit de contraste par voie orale amène un inconfort du patient, voire des diarrhées ou des maux de ventre (Miles et al., 2019) . Cela peut se traduire par une mauvaise compliance à l'ingestion du produit amenant à une ingestion partielle ou une non-ingestion. Les images ainsi acquises seront donc de moins bonne qualité et pourront diminuer leur valeur diagnostique.

2.G Potentiel des mesures électrophysiologique GI dans la MC.

L'ensemble des méthodes de diagnostic et de suivi précédemment présentées ne semblent pas s'intéresser à la motricité sur le temps long. En effet, ces examens s'intéressent à l'impact structurel, tissulaire ou moléculaire de la MC sur l'organisme. Cependant, nous savons qu'une grande partie des fonctions GI sont liées à la motricité du TGI. Aucune des modalités précédemment citées ne permet d'étudier cette motricité sur un temps correspondant aux

processus digestifs tel que le MMC ou la digestion i.e. sur un temps de 1h30 à 8h. Nous avons également vu que de nombreuses atteintes du syncytium SIP existaient pour cette pathologie. C'est pourquoi nous pensons que la mesure de l'activité électrophysiologique, reflet de la motricité, pourrait permettre cette étude.

2.G.I Mesures électrophysiologiques de surface et lien avec la motricité

Cette activité électrique peut se mesurer à l'aide d'électrodes placées sur le torse et l'abdomen. On parlera d'ElectroGastroGramme (EGG), d'ElectroEnteroGramme et d'ElectroColonoGramme (EColG) respectivement pour l'estomac, l'intestin et le côlon. Différentes études ont montré que ces mesures représentent bien l'activité électrique ou motrice sous-jacente. Pour l'estomac, Hamilton et collaborateurs ont mesuré l'activité électrique gastrique à la surface de l'abdomen en simultané d'une mesure interne au niveau de la muqueuse gastrique chez 20 porcs (Hamilton et al., 1986). Ils ont montré que les signaux internes et externes se ressemblent tant sur le plan temporel que fréquentiel. Pour l'intestin, sur 5 modèles canins, des corrélations entre signaux en surface de l'abdomen et signaux obtenues à l'aide d'électrodes internes, placées sur la séreuse, ont été montrées. L'activité motrice est également corrélée avec l'énergie du signal de surface dans la bande de fréquence des SB (Garcia-Casado et al., 2005). Au niveau colique, une étude montre une bonne corrélation entre l'activité motrice, évaluée par manométrie, et l'électrophysiologie de surface (Seo et al., 2023). Une partie des résultats de ces articles est présentée *Figure 1-24*.

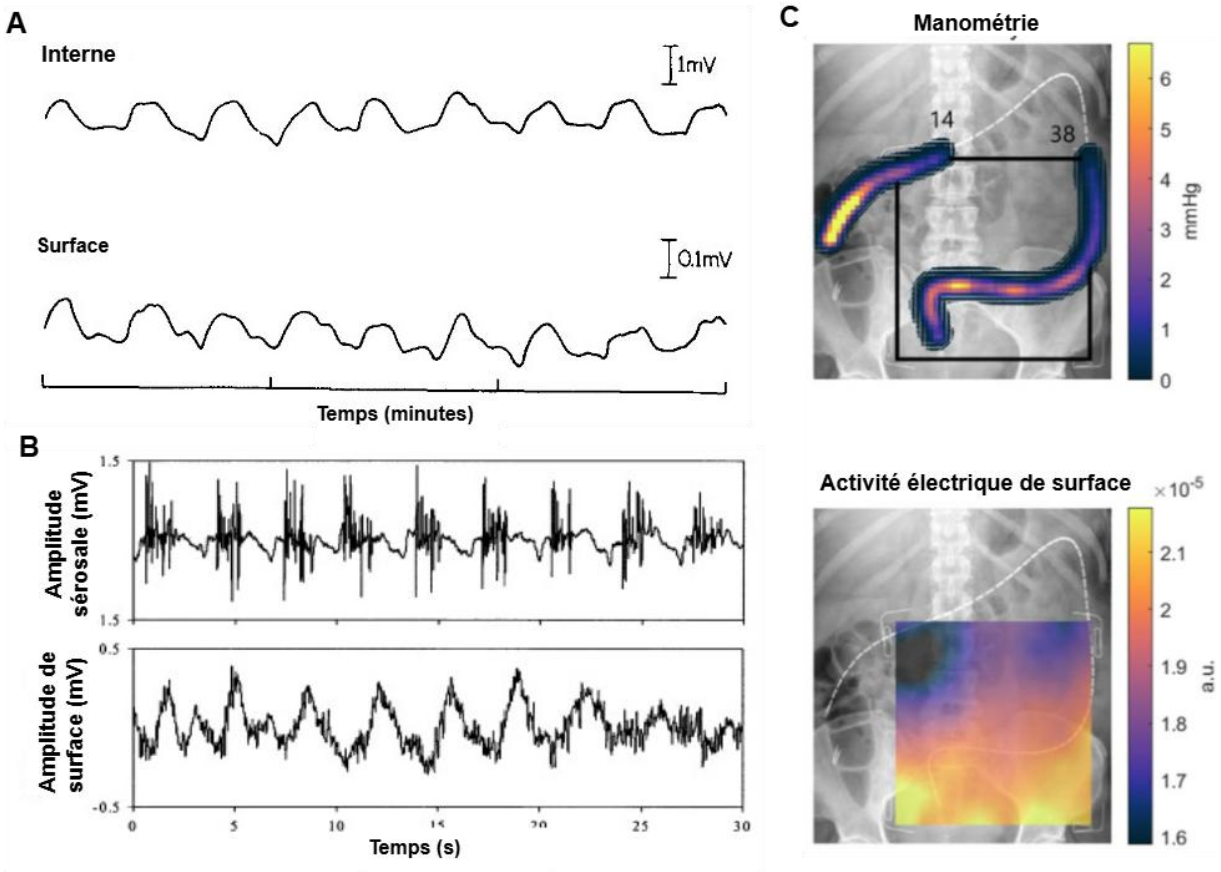


Figure 1-24 : (A) Mesure sérosale (interne) et de surface de l'EGG. On observe une forte ressemblance entre les signaux acquis. Issu de (Hamilton et al., 1986) ; (B) Mesure sérosale (interne) et de surface de l'EEnG sur modèle canin. Des similarités sont visibles. Issu de (Garcia-

Casado et al., 2005) ; (C) Activité motrice étudiée par manométrie (haut)et activité électrique de surface de l'EColG (bas). On remarque que la zone motrice du côlon sigmoïde et aussi active électriquement. Issu de (Seo et al., 2023).

2.G.II Mesure électrophysiologique dans différentes pathologies GI

Les PGI ont pu être étudiés dans plusieurs pathologies GI. C'est le cas par exemple de la gastroparésie. Cette maladie se caractérise par un temps de présence des aliments dans l'estomac bien supérieur à la moyenne. Des mesures invasives de l'activité électrique d'estomacs pathologiques ont donc été réalisées. Des propagations anormales des SWs ou la présence de sites pacemakers anormaux ont été observés (O'Grady et al., 2012). Des études postérieures sur animaux ont cherché à rétablir une propagation normale des SWs gastriques en réalisant une ablation des zones pacemakers ectopiques. Cette intervention a permis de retrouver une propagation normale (Aghababaie et al., 2022).

Dans la MC, quelques rares études ont mesuré l'activité électrique GI de surface. Dans un papier de conférence, Axelrod et collaborateurs, vont mesurer sur 3j les basses fréquences i.e. les SW de l'EGG, l'EEnG et l'EColG de surface chez des volontaires sains et chez des patients en poussée ou en rémission. Ils montrent que les énergies dans les gammes de fréquence gastrique et colique sont différentes entre les patients en rémission et en poussée (Axelrod et al., 2023). Ce résultat semble se confirmer dans un autre article de conférence dans lequel l'activité électrique colique est plus faible en fonction de la sévérité de la maladie ou lors de poussées (Axelrod et al., 2025).

De nombreux paramètres temporels, fréquentiels, temps-fréquence et spatiales de ces signaux restent cependant à étudier. Des paramètres haute-fréquences i.e. représentant l'activité des SB et donc de la motricité sembleraient particulièrement d'intérêt dans la MC. C'est pourquoi dans cette thèse nous essaierons d'analyser plus précisément ces paramètres. Cependant, de nombreuses problématiques liées à l'acquisition, au traitement ou l'analyse des signaux électrique GI de surface à haute fréquence existent

Chapitre 3 : Problématiques et objectifs

Dans ce chapitre nous verrons d'abord les problématiques liées à l'acquisition, au traitement et à l'analyse des PGI de surface (3.A). Cette partie sera relativement succincte car chaque problématique sera traitée en profondeur dans une partie dédiée. Les objectifs de cette thèse seront finalement explicités (3.B).

3.A Problématiques liées à l'acquisition, au traitement et à l'analyse des potentiels GI en surface de l'abdomen

La mesure des potentiels GI en surface est possible. Cependant, elle est complexe. Dans une revue sur l'EGG, Yin et collaborateurs expliquent une partie des difficultés liées à l'acquisition de ce signal (Yin & Chen, 2013) . Une des premières difficultés relevées est liée à l'acquisition de ces signaux et plus particulièrement à leurs amplitudes. En effet, leur amplitude est généralement comprise entre 50 et 500µV, une chaine d'acquisition bas bruit et permettant une amplification suffisante est donc nécessaire. Cette problématique est identique pour l'EEnG et l'EColG présentant respectivement des amplitudes allant de 50 à 200 µV et de 50 à 150 µV (J. D. Z. Chen et al., 1993; Erickson et al., 2020). Cette réduction de l'amplitude par rapport aux enregistrements sérosaux est due à la propagation de ces signaux à travers l'abdomen. En effet, la présence de graisse abdominale va amener une diminution de l'amplitude (Bradshaw, 1997). Ce phénomène est également observable lors des mesures de l'amplitude des pics QRS de l'ECG (Kurisu et al., 2015).

La paroi abdominale va également amener une complication sur le plan fréquentiel. Cette paroi va agir comme filtre passe-bas et particulièrement pour les « hautes fréquences » i.e. les fréquences supérieures à 2Hz qui seront fortement filtrées (Garcia-Casado et al., 2003). Ce filtrage va fortement réduire l'amplitude des SB intestinaux qui ne seront pas détectables sur les signaux temporels de surface. Sur des modèles canins, l'énergie dans les bandes de fréquences des SB intestinaux est plus élevée lorsque l'intestin présente une activité contractile montrant ainsi qu'une partie de l'information liée à ces SB est mesurable sur des enregistrements de surface (Ye-Lin et al., 2010). Concernant les SB coliques, aucune étude n'a montré qu'il était possible de les mesurer à l'aide d'électrodes en surface. Cependant, ces SB présentent des caractéristiques de fréquence similaires et des amplitudes supérieures aux SB intestinaux, il se pourrait qu'ils soient également en partie mesurable par des électrodes de surface.

Une autre difficulté survient à cause des nombreux artefacts physiologiques et non physiologiques bruitant nos signaux d'intérêts. Un des premiers artefacts perturbant nos signaux est l'Électrocardiogramme (ECG). En effet, celui-ci sera présent sur l'ensemble du torse et de l'abdomen lorsque nous voudrons réaliser des acquisitions des PGI de surface. Il pose particulièrement problème de par son amplitude de l'ordre du mV et de par sa gamme de fréquence allant de 0.1 à 35Hz. Les fréquences de l'ECG sont donc les mêmes que celles des SB qui s'étendent au-delà de 2Hz (Ye-Lin et al., 2010). Des techniques classiques de filtrage ne pourront donc pas être appliquées. A contrario, l'ECG ne parasitera que peu les SW gastriques, intestinales et coliques ayant pour gamme de fréquence respective d'environ 3cpm (0.05Hz), 9cpm à 12cpm (0.015Hz à 0.2Hz), 2cpm à 6cpm et 7cpm à 20cpm (0.03Hz à 0.1Hz

et 0.15Hz à 0.33Hz). Cependant, un autre artefact d'origine physiologique perturbera les SW. Il s'agit des modulations induites par la respiration. Elles sont causées par les mouvements thoraciques, le changement d'impédance des poumons et la rotation des organes (Bailón et al., 2006). Ces modulations vont se caractériser par une dérive de la ligne de base dans les gammes de fréquences respiratoires i.e. de 12cpm à 20cpm (0.2Hz à 0.33Hz). Une représentation d'un signal de surface bruité ainsi que l'ensemble des gammes d'amplitudes et de fréquences de nos signaux d'intérêts ainsi que des ces deux artefacts sont représentés Figure 1-25.

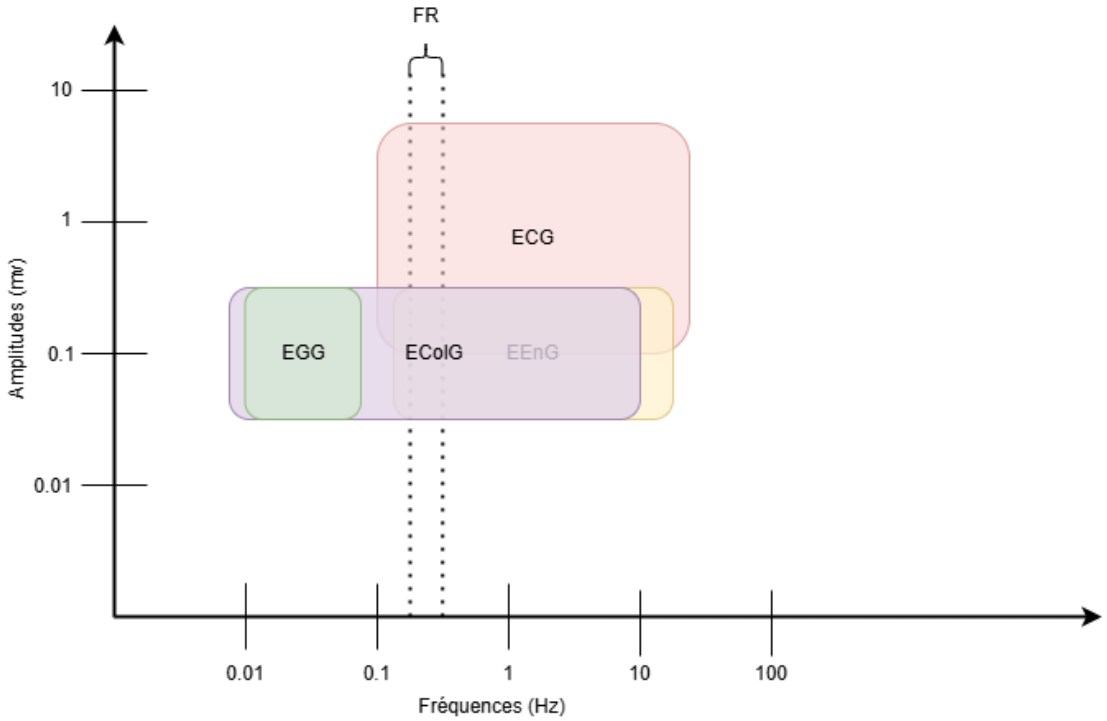


Figure 1-25 : Gammes de fréquences et d'amplitudes des signaux électrophysiologiques d'intérêts (EGG, EColG et EEnG), du bruit ECG ainsi que de la gamme de fréquence du bruit respiratoire (FR). Pour une question de lisibilité les SW et SB ne sont pas séparés sur ce graphique.

D'autres artefacts, tels que les artefacts de mouvements ou les artefacts de ligne de base vont également compliquer l'acquisition, le traitement et l'analyse des signaux GI.

De nombreux algorithmes de débruitage ont pu être proposés(Prats-Boluda et al., 2007; Ye et al., 2008; Komorowski & Mika, 2018a). Cependant, aucun de ces algorithmes n'a pour but le débruitage des SW et des SB de l'EEG, de l'EEnG et de l'EColG en simultané. De plus, une problématique liée à ces algorithmes est le manque de moyen d'évaluation. En effet, afin d'évaluer un algorithme de débruitage plusieurs solutions sont possibles : (1) posséder une mesure du signal débruité (ou du bruit) comme gold standard ; (2) réaliser des simulations de signaux bruités et non bruités. Quelques études utilisant des signaux GI gold standards existent. Elles comparent généralement les signaux GI sérosaux contre les signaux de surface (Garcia-Casado et al., 2005). Cependant, ces mesures sont invasives, difficilement réalisables chez l'homme et seraient donc peu adaptées au développement de nouveau algorithme de débruitage. Quelques simulations de signaux GI pour le débruitage existent, on pourra citer par exemple (J. Chen et al., 1990; Miljković et al., 2024) pour l'EGG. Ces simulations, bien que présentant un réel intérêt ne prennent cependant pas en compte les SB et ne s'intéressent pas à la propagation

spatiale des PGI qui sont des potentiels marqueurs d'intérêts. D'autres moyens d'évaluation, comme l'estimation des artefacts ECG (Ye et al., 2008) ou l'évaluation de l'énergie dans des gammes de fréquences précises (Komorowski & Mika, 2018a) ont pu être utilisée. Ces méthodes sont cependant plus imprécises que les méthodes citées précisément et ne permettent pas d'évaluer le débruitage lorsque les signaux d'intérêt sont bruités par des signaux possédant des fréquences communes.

Finalement, hormis les papiers d'Axelrod et collaborateurs, l'analyse des signaux GI de surface dans la MC n'est pas abordé dans la littérature. La caractérisation de ces signaux i.e. l'extraction de marqueurs électrophysiologiques d'intérêt devra donc être guidée uniquement par des hypothèses provenant d'étude soit sur animal soit invasive soit provenant de la physiopathologie de la MC.

3.B Objectifs de la thèse

Les objectifs de la thèse sont donc les suivants :

(1) Développer un dispositif permettant l'acquisition bas bruit, haute fréquence spatiale et temporelle permettant ainsi l'enregistrement de l'entièreté des PGI i.e. les composantes basses fréquences représentant les SW et les composantes hautes fréquences représentant les SB de l'EGG, de l'EEnG et de l'EColG.
(2) Proposer et évaluer des méthodes de débruitage de l'entièreté des PGI par les artefacts ECG et respiratoires.
(3) Proposer des méthodes d'analyse de l'entièreté des PGI après débruitage
(4) Concevoir une base de données de PGI permettant d'appliquer les méthodes de débruitage et d'analyse précédemment développées dans un cadre clinique i.e. avec des patients et des volontaires sains.

L'objectif 1 sera traité dans la deuxième partie de cette thèse. L'objectif 2 dans la troisième partie et les objectifs 3 et 4 dans la 4ème partie.

Seconde partie : Développement d'un capteur haute fréquence spatiale et temporelle dédié aux potentiels Gastro-Intestinaux

Chapitre 1 : Limites des solutions actuelles et cahier des charges

Nous avons vu dans la première partie que la mesure en surface de l'activité électrique des organes du tractus digestif est possible et que l'analyse de cette même activité permet d'étudier des états physiologiques ou pathologiques divers. Cependant, la plupart des systèmes d'acquisition dédiés ne permettent que la mesure des potentiels d'un seul organe à la fois et considèrent les autres potentiels comme du bruit. De plus, une immense majorité de ces systèmes ne s'intéresse pas aux SB qui jouent pourtant un rôle essentiel dans la motricité gastrointestinale. C'est pourquoi dans ce chapitre, nous présenterons la conception d'un dispositif pouvant réaliser des acquisitions multi-potentiels haute fréquence. Dans un premier temps, les caractéristiques essentielles de nos PGI seront exposées (1.A). Un rappel d'électronique et d'instrumentation biomédicale suivra (1.B). Une étude des solutions trouvées dans la littérature (1.C) servira ensuite de base de réflexion pour amener à un cahier des charges du système d'acquisition « idéal » (1.D).

1.A Caractéristiques essentielles et problèmes d'acquisition des PGI

La mesure des potentiels GI en surface est possible. Cependant, elle est complexe. Dans une revue sur l'EGG, Yin et collaborateurs expliquent une partie des difficultés liées à l'acquisition de ce signal (Yin & Chen, 2013) . Une des premières difficultés relevées est liée à leurs amplitudes. En effet, leurs amplitudes sont généralement comprises entre 50 et 500µV, une chaîne d'acquisition bas bruit et permettant une amplification suffisante est donc nécessaire. Cette problématique est identique pour l'EEnG et l'EColG présentant respectivement des amplitudes allant de 50 à 200 µV et de 50 à 150 µV (J. D. Z. Chen et al., 1993; Erickson et al., 2020). Cette réduction de l'amplitude par rapport aux enregistrements sérosaux est dû à la propagation de ces signaux à travers l'abdomen. En effet, la présence de graisse abdominale va amener une diminution de l'amplitude (Bradshaw, 1997). Ce phénomène est également observable lors des mesures de l'amplitude des pics QRS de l'ECG (Kurisu et al., 2015).

Une autre difficulté survient à cause des nombreux artefacts physiologiques et non physiologiques bruitant nos signaux d'intérêts. Un des premiers artefacts perturbant nos signaux est l'ECG. En effet, celui-ci sera présent sur l'ensemble du torse et de l'abdomen lorsque nous voudrons réaliser des acquisitions des PGI de surface. Il pose particulièrement problème de par son amplitude de l'ordre du mV et de par sa gamme de fréquence allant de 0.1 à 35Hz. Les fréquences de l'ECG sont donc les mêmes que celles des SB qui s'étendent au-delà de 2Hz (Ye-Lin et al., 2010). Des techniques classiques de filtrage ne pourront donc pas être appliquées. A contrario, l'ECG ne parasitera que peu les SW gastriques, intestinales et coliques ayant pour gamme de fréquence respective, 9cpm à 12cpm (0.015Hz à 0.2Hz), 2cpm à 6cpm et 7cpm à 20cpm (0.03Hz à 0.1Hz et 0.15Hz à 0.33Hz). Cependant, un autre artefact d'origine physiologique perturbera les SW. Il s'agit des modulations induites par la respiration. Elles sont causées par les mouvements thoraciques, le changement d'impédance des poumons et la rotation des organes (Bailón et al., 2006). Ces modulations vont se caractériser entre autres

par une dérive de la ligne de base dans les gammes de fréquences respiratoires i.e. de 12cpm à 20cpm (0.2Hz à 0.33Hz). L'ensemble des gammes d'amplitudes et de fréquences de nos signaux d'intérêts ainsi que des ces deux artefacts sont représentés Figure 2-1.

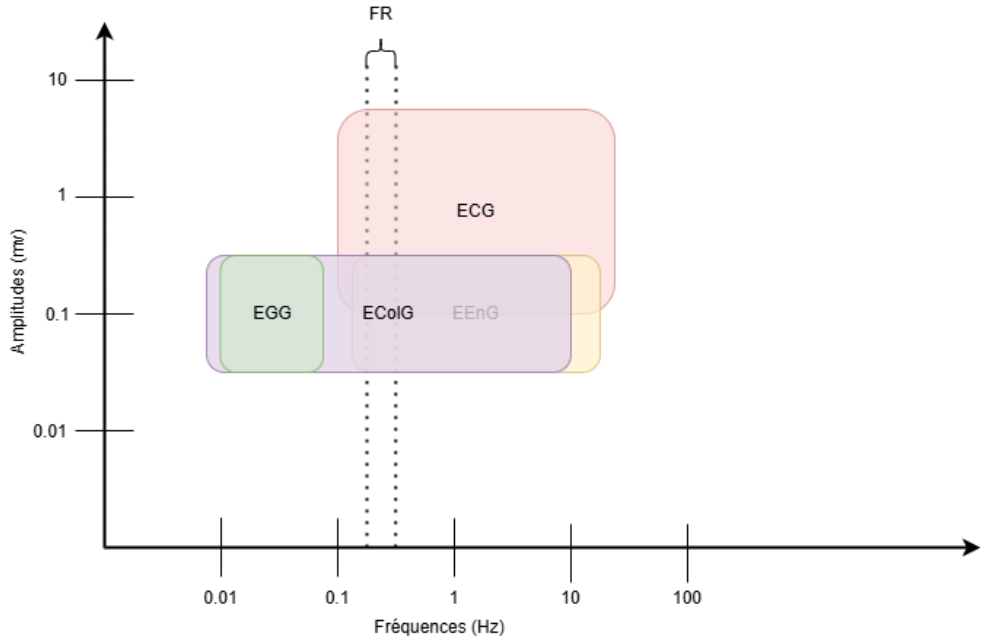


Figure 2-1 : Gammes de fréquences et d'amplitudes des signaux électrophysiologiques d'intérêts (EGG, EColG et EEnG), du bruit ECG ainsi que celle du bruit respiratoire (FR). Pour une question de lisibilité les SW et SB ne sont pas séparés sur ce graphique.

D'autres artefacts, tels que ceux de mouvements ou de ligne de base vont également compliquer l'acquisition, le traitement et l'analyse des signaux GI. Les informations concernant ces différents bruits sont importantes à prendre en compte afin de pouvoir adapter les solutions de débruitage de nos potentiels, qu'elles soient électroniques ou numériques. Ces méthodes peuvent nécessiter par exemple d'avoir des capteurs de natures différentes ou un nombre important de capteurs, il faudra donc concevoir notre dispositif en prenant en compte ces aspects.

Un autre challenge est la faible connaissance de nos potentiels d'intérêt. Peu de littérature existe sur les potentiels GI et particulièrement ceux de l'intestin et du côlon. La position optimale du capteur, les méthodes de débruitage ou d'analyse adéquates sont autant d'éléments qui ne sont pas clairement définis et qui demandent d'être investigués avec le plus grand soin.

1.B Quelques rappels d'électronique et d'instrumentation biomédicale

L'instrumentation biomédicale est une discipline s'intéressant aux « techniques d'ingénieries permettant la construction d'appareil permettant la mesure, l'évaluation ou le traitement de système biologique » (Paul et al., 2022). L'électronique occupe une part importante de cette discipline et particulièrement pour l'acquisition de signaux électrophysiologiques. Dans cette partie, nous rappellerons les bases d'électronique nécessaires pour la bonne compréhension et pour la définition d'un cahier des charges et des tests de validation du système d'acquisition multi-potentiel voulu. Une chaîne d'acquisition de signaux

électrophysiologiques classique se compose : d'un ou plusieurs capteurs : des électrodes ; d'une chaîne de pré-conditionnement souvent composée d'amplificateurs et de filtres ; et d'un convertisseur analogique-numérique (CAN) servant à la numérisation du signal. Un exemple d'une telle chaîne est présenté Figure 2-2.

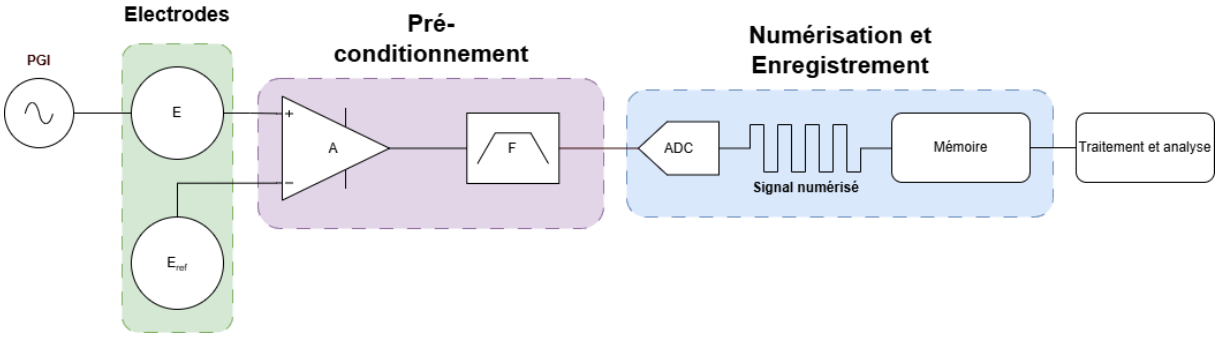


Figure 2-2 : Schéma d'une chaîne d'acquisition de biopotentiels composée de 2 électrodes (E et E_{ref}) ; d'un amplificateur (A) et d'un filtre (F) pour le pré-conditionnement du signal ; d'un Convertisseur Analogique-Numérique (CAN ou ADC en anglais) et d'une mémoire pour la numérisation et enregistrement du signal.

1.B.I CAN

Le CAN est le composant permettant de passer de signaux analogiques, d'origines physiologiques, à des signaux numériques, utilisables par un ordinateur pour du stockage, de l'affichage ou du traitement. La conversion analogique-numérique se décompose en 3 étapes : (1) l'échantillonnage, (2) la quantification et (3) l'encodage. Ces trois étapes sont résumées Figure 2-3.

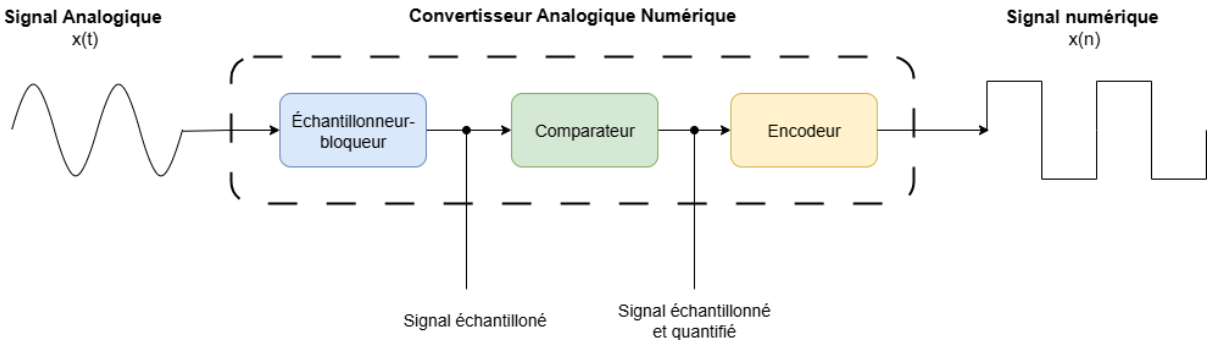


Figure 2-3 : Étapes de fonctionnement d'un CAN. Le signal analogique x(t) entrant dans le CAN va d'abord passer par un échantillonneur-bloqueur, puis un comparateur et finalement un encodeur. Le signal x(n) en résultant sera alors numérisé.

1.B.II Le CAN ΔΣ

Un type particulier de CAN, le CAN ΔΣ, permet de réaliser de *l'oversampling* et du *noise shapping*. Un bloc diagramme fonctionnel de ce CAN est présenté Figure 2-4. Un CAN ΔΣ possède deux fréquences importantes pour sa numérisation : la fréquence du modulateur (f_{mod}) et la fréquence d'échantillonnage (f_s). Ces deux fréquences permettent, dans un premier temps, un suréchantillonnage du signal puis, dans un second temps, d'appliquer le *noise shapping* lors de sa numérisation.

Le signal analogique arrivant dans le CAN ΔΣ sera numérisé par un modulateur ΔΣ de fréquence f_{mod} puis décimé pour atteindre f_s — c'est le suréchantillonnage. Au sein du

modulateur, un circuit intégrateur est présent. Cet intégrateur se présente comme un filtre passe bas avec une fonction de transfert H(f)=1/f. Pour un ΔΣ d'ordre 1, la tension en sortie de cet intégrateur est donc modélisée par l'équation :

$$Y = \frac{1}{f}(X - Y) + Q \quad (1)$$

Équivalent à :

$$Y = \frac{X}{f+1} + \frac{Q * f}{f+1} \quad (2)$$

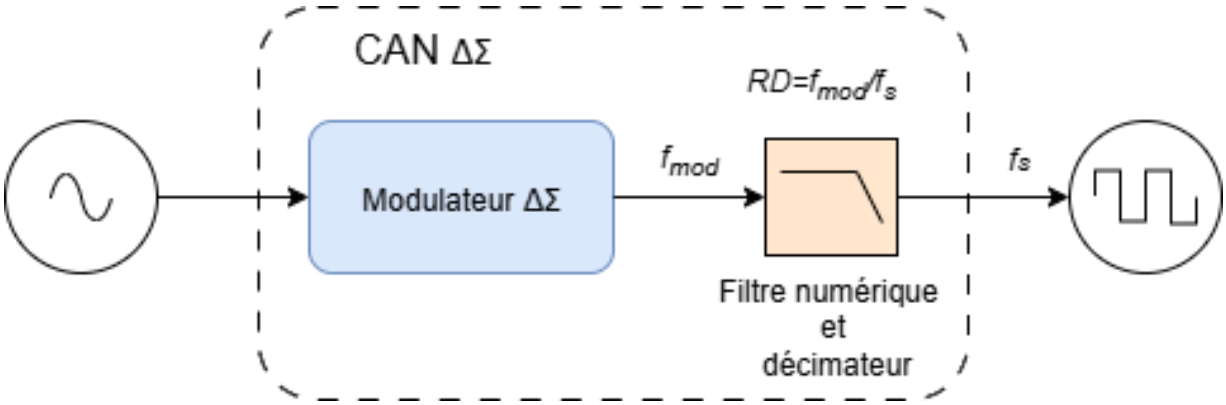


Figure 2-4 : CAN ΔΣ. Un signal analogique va passer dans le modulateur qui va numériser le signal à une fréquence f_{mod}. Ensuite, une étape de décimation et de filtrage va permettre d'obtenir un signal numérisé de fréquence f_s. On appellera RD, le ratio de décimation correspondant à f_{mod}/f_s.

L'ordre du ΔΣ fait varier la réponse fréquentielle du convertisseur ; plus l'ordre est élevé, plus le bruit basse fréquence est faible. On peut aussi voir sur la Figure 2-5 que le bruit de quantification présent dans la bande passante est bien plus faible qu'avec un simple sur-échantillonnage. Cependant, dans les hautes fréquences un bruit important est présent. C'est pourquoi, un filtre numérique et un décimateur font suite au modulateur ΔΣ.

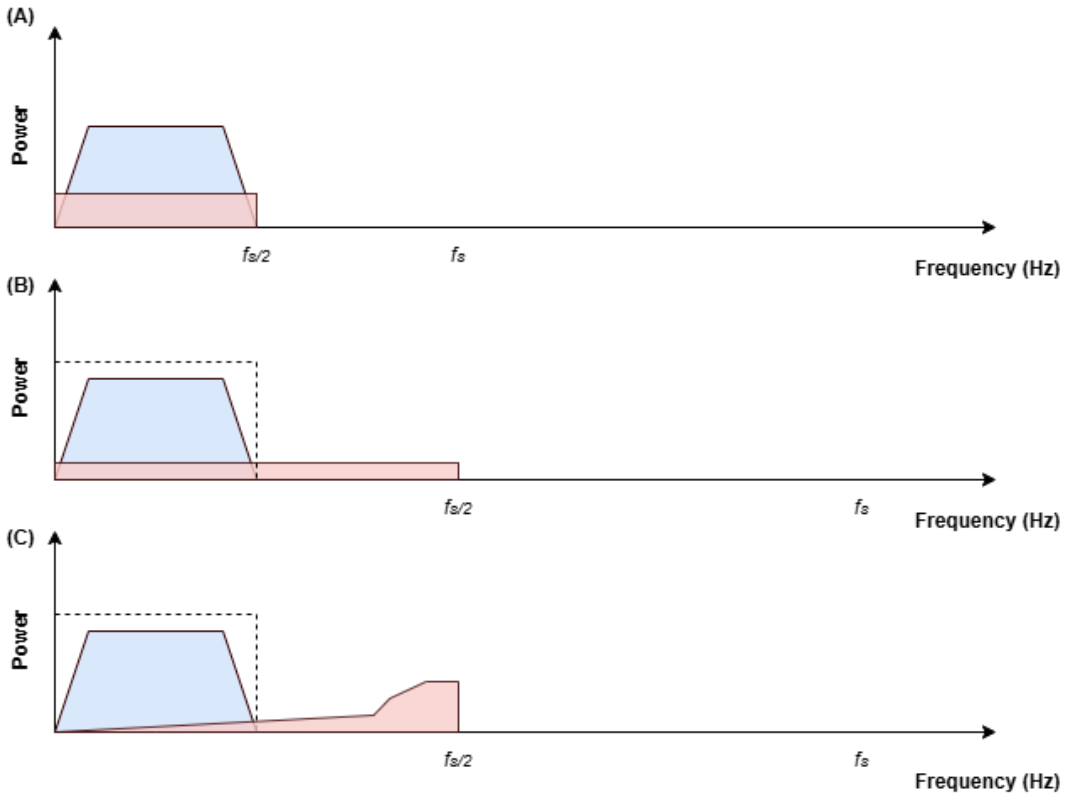


Figure 2-5 : Comparaison du bruit pour différentes techniques de CAN. En bleu la bande passante d'un signal ; en rouge le bruit, ce bruit est égal pour les 3 techniques. CAN classique (A) ; CAN avec un sur-échantillonnage (B) ; CAN avec du noise shapping (C). En pointillé, filtre passe-bas à utiliser avec le CAN. On remarque que le CAN avec le moins de bruit dans la bande passante est le CAN avec noise-shapping.

1.C Solutions actuelles

Nous allons voir dans cette partie les choix faits dans la littérature pour la mesure des PGI. Ces choix seront analysés en prenant en compte l'objectif d'une mesure simultané de l'activité « basse » et « haute » fréquence de l'estomac, de l'intestin et du côlon.

1.C.I Électrodes

Depuis l'article séminal d'Alvarez décrivant le premier EGG de surface chez l'humain (Alvarez, 1922), de nombreuses propositions ont été faites afin de déterminer la position, le nombre ou le type optimal d'électrodes à utiliser dans différents cas d'études. Dans ce travail, en cherchant à détecter les SW gastriques en surface de l'abdomen, Alvarez utilise deux électrodes placées sous l'ombilic afin de créer une dérivation bipolaire. Un signal électrique d'une fréquence de 3cpm correspondant au SW gastrique est détecté. De plus, lorsqu'Alvarez déplace les électrodes de part et d'autre de l'ombilic, il observe, en superposition du signal gastrique, un signal de 11/12cpm que l'on pourrait aujourd'hui analyser comme provenant de l'intestin. Ce premier exemple explicite l'importance du placement des électrodes. Dans un papier de 1991 (J. Chen & McCallum, 1991), se basant sur des travaux de simulation (Mirizzi, 1983), Chen et collaborateurs proposent de placer les électrodes au regard de l'antre. Il propose d'utiliser un échographe pour vérifier la position de l'estomac et ainsi placer les électrodes de manière optimale, et ce pour plusieurs raisons :

1. Réduire les artefacts ECG, respiratoires et de mouvements ;
2. Détecter uniquement l'activité gastrique pour une analyse simplifiée ;
3. Limiter les variations liées à la grande variabilité interpersonnelle anatomique de l'estomac ;
4. Permettre la détection de la direction de propagation des SW.

Bien qu'étant une solution avantageuse, la localisation en amont de la position de l'estomac par un examen complémentaire ajoute un surcoût à un examen se voulant économique. En 1988, dans une revue de l'état de l'art sur l'EGG, Abell et Malagelada identifient également ces problèmes (Abell & Malagelada, 1988). Ils proposent plusieurs solutions. L'une d'elle consiste en l'ajout de capteurs afin de mesurer la respiration de façon à la supprimer lors de l'analyse de l'EGG. Une autre solution proposée est le mapping à haute densité d'électrodes, i.e. en plaçant un grand nombre d'électrodes sur la zone d'analyse d'intérêt. C'est en se basant sur ce constat qu'en 1997, Zhou propose le premier mapping gastrique de surface à l'aide d'une matrice de 25 électrodes (Zhou et al., 1997). Ces premiers résultats montrent le potentiel de la technique, Zhou prouve qu'il est ainsi possible de détecter la propagation des SW tout en réduisant les problématiques liées au positionnement des électrodes ainsi qu'aux bruits. L'intérêt de cette méthode va se confirmer par la suite avec des développements méthodologiques et cliniques importants. En 2023, un groupe composé d'experts du mapping gastrique écrit une revue technique (O'Grady et al., 2023) dans laquelle le mapping est proposé comme solution aux problèmes de localisation et de variabilité biologique de l'estomac, du manque d'analyse spatiale et du faible SNR (*Signal Noise Ratio*) du signal gastrique. Les auteurs expliquent que le mapping permet, grâce à la combinaison de plusieurs électrodes, de compenser la diminution du signal par les couches de peau et de graisse abdominale et d'augmenter ainsi le SNR. L'accumulation des électrodes sur l'abdomen permet également d'avoir au moins une ou plusieurs électrodes positionnées de façon optimale pour capter les signaux gastriques, permettant ainsi d'éviter un examen d'imagerie de localisation préalable (Zhou et al., 1997). De plus, des algorithmes permettant de détecter la vitesse et la direction de propagation des SW ont pu être développés grâce au mapping. Ces avancées techniques ont mené à une méthode d'enregistrement et d'analyse permettant, en corrélant les symptômes de patients aux signaux gastriques, de phénotyper plus précisément des patients atteints de TFI (Humphrey et al., 2025). D'autres placements, se basant sur des positions anatomiques, ont aussi pu être proposés. Un exemple de ces placements est présenté par Wolpert et collaborateurs (Wolpert et al., 2020). Différents placements discutés dans ce paragraphe sont présentés Figure 2-6.

Concernant l'EEnG, il existe très peu de littérature. Un développement méthodologique intéressant provient d'une équipe espagnole qui dans un premier papier, va développer les bases de l'acquisition Laplacienne de surface pour l'EEnG (Prats-Boluda et al., 2007). En positionnant les électrodes en croix, cette équipe va pouvoir estimer le Laplacien de surface à partir de la méthode de Hjort (Hjorth, 1975) (Voir Figure 2-7). Cette estimation va permettre de réduire l'effet de volume conducteur de l'abdomen en donnant une importance plus forte à l'activité électrique sous-jacente à l'électrode centrale de la croix, et également de réduire les bruits liés à la respiration et à l'ECG. Suite à ce papier, le développement d'une électrode concentrique pour l'enregistrement Laplacien a été mené (Prats-Boluda, 2007), et là encore, cette électrode a montré un intérêt pour la réduction des bruits ECG et respiratoires.

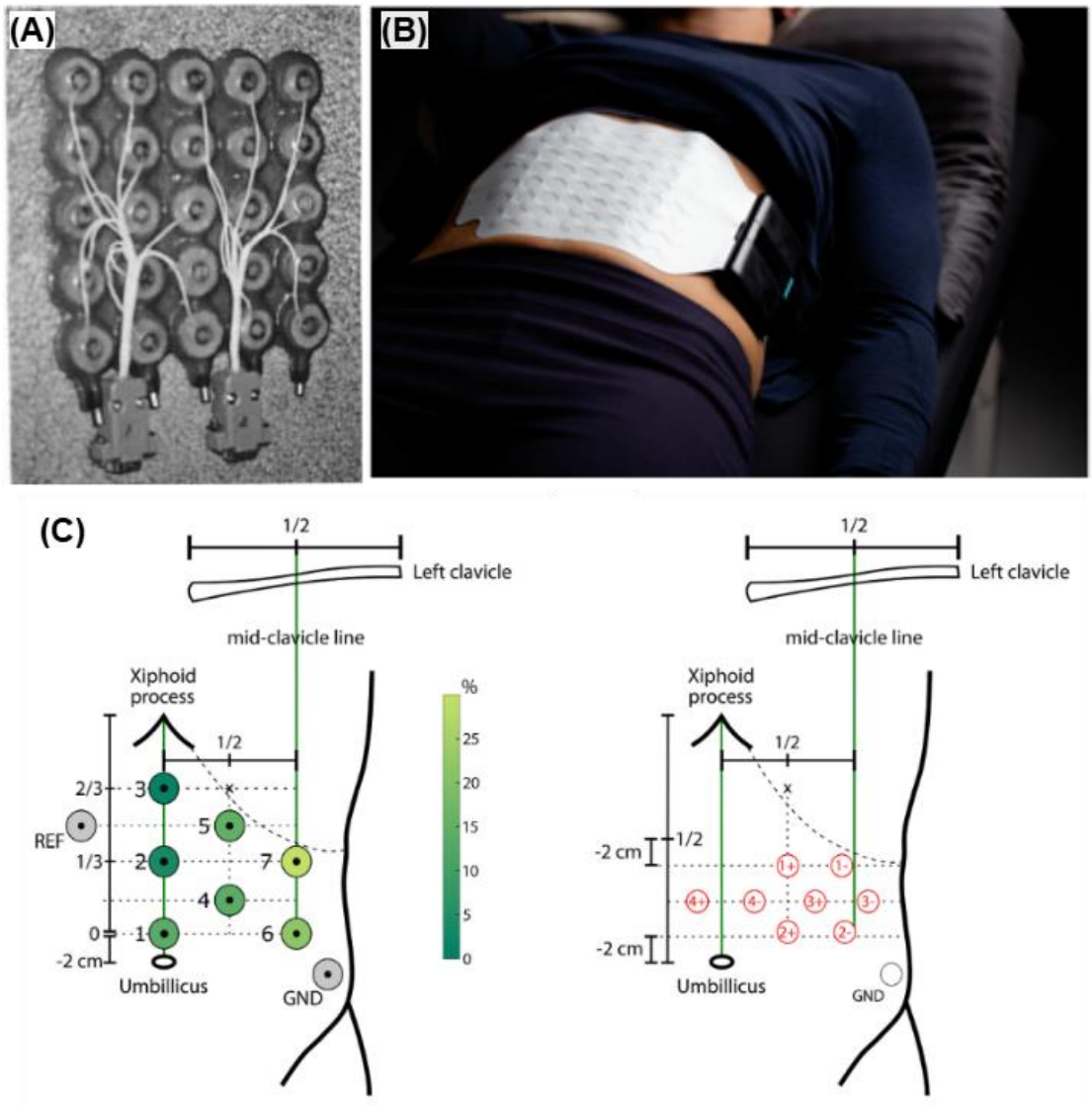


Figure 2-6 :(A) Premier mapping présenté dans l'article de Zhou (Zhou et al., 1997), (B) Mapping actuel présenté notamment dans la revue technique d'O'Grady et collaborateurs (O'Grady et al., 2023). (C) Placement anatomique utilisé par Wolpert (Wolpert et al., 2020). À droite, placement pour acquisition unipolaire ; à gauche placement pour acquisition bipolaire. Le pourcentage représente la fréquence d'apparition de la fréquence gastrique avec la plus haute amplitude.

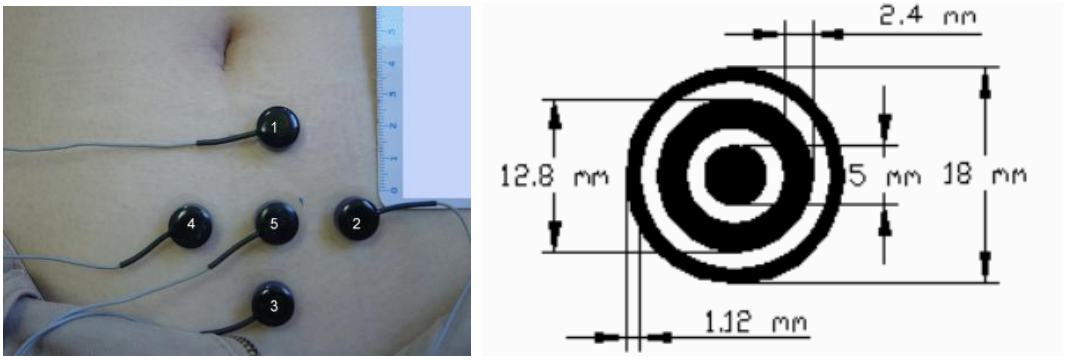


Figure 2-7 : Gauche : Placement en croix des électrodes de surface pour l'estimation du Laplacien de surface (Prats-Boluda et al., 2007); droite : électrode concentrique (Prats-Boluda, 2007).

Pour l'EColG, dans un premier article Taylor et collaborateur utilisent 2 voies bipolaires placées au regard du côlon ascendant et descendant (I. Taylor et al., 1975). Erickson et collaborateur vont eux utiliser un mapping composé de 32 électrodes afin d'identifier les fréquences coliques (Erickson et al., 2020). Cette méthode, avec un changement des électrodes en un patch unique, sera reprise dans un autre article et sera comparée à la manométrie haute-résolution pour l'étude de la motricité colique (Seo et al., 2023). Une corrélation modérée entre un indice de motricité en manométrie et un indice de motricité en électrophysiologie sera aussi montrée. Les résultats de cet article sont cependant à nuancer pour deux raisons : (1) la population étudiée est faible (n=7) et, (2) les méthodes de traitement et d'analyse des signaux EColG ont été optimisées individuellement pour obtenir les meilleures corrélations possibles. Les différents placements discutés dans ce paragraphe sont visibles Figure 2-8.

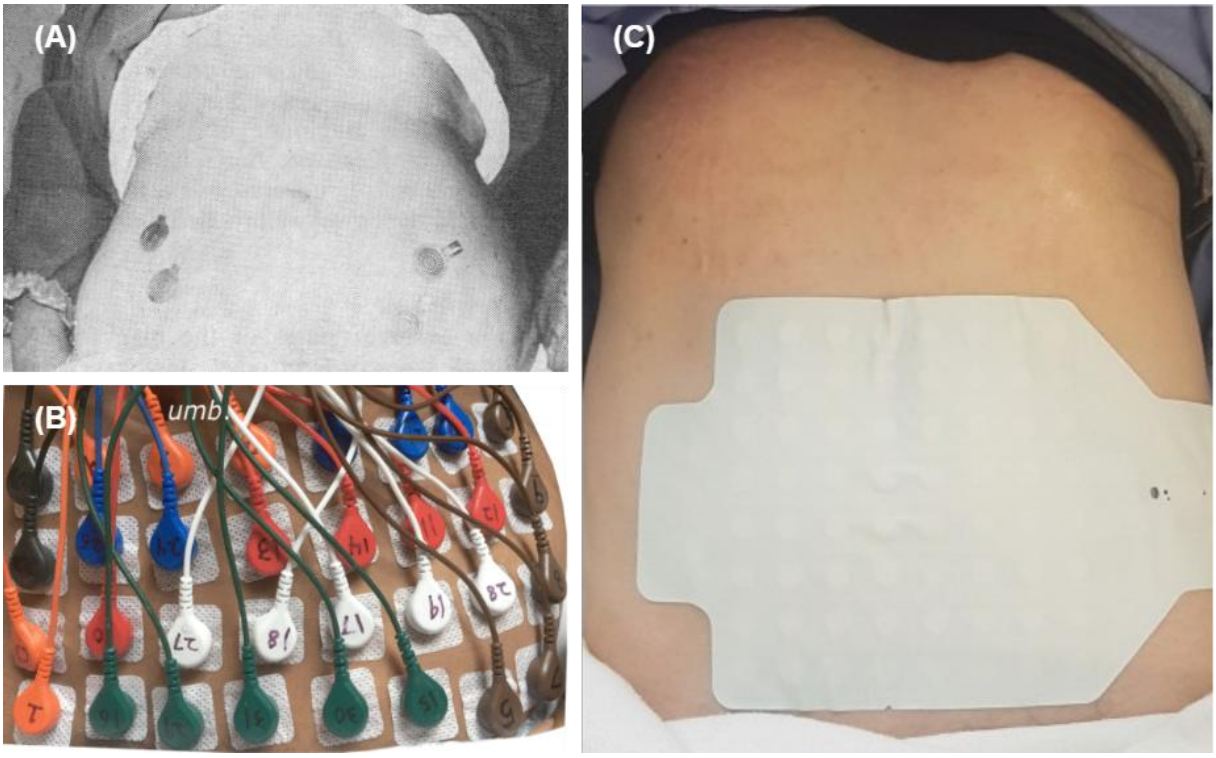


Figure 2-8 : (A) Placement initial des électrodes (I. Taylor et al., 1975) (B) Placement du premier mapping colique (Erickson et al., 2020) (C) Mapping colique avec patch d'électrodes(Seo et al., 2023).

Finalement, sur le placement des électrodes, il ne semble y avoir que deux équipes s'intéressant à l'acquisition simultanée des trois organes du tractus digestif. La première utilise 4 voies unipolaires rendant possible une identification des fréquences dominantes de chaque organe du tractus digestif (Fekete et al., 2014). La seconde utilise 3 patchs de 4 voies bipolaires chacun, un par organe, et s'intéresse à plusieurs états physiologiques ou pathologies (Axelrod et al., 2021) dont la maladie de Crohn (Axelrod et al., 2023). Les méthodes de traitement et d'analyse des signaux pour cette équipe sont cependant très peu décrits. Une image du placement des électrodes pour ces deux équipes est présentée Figure 2-9.

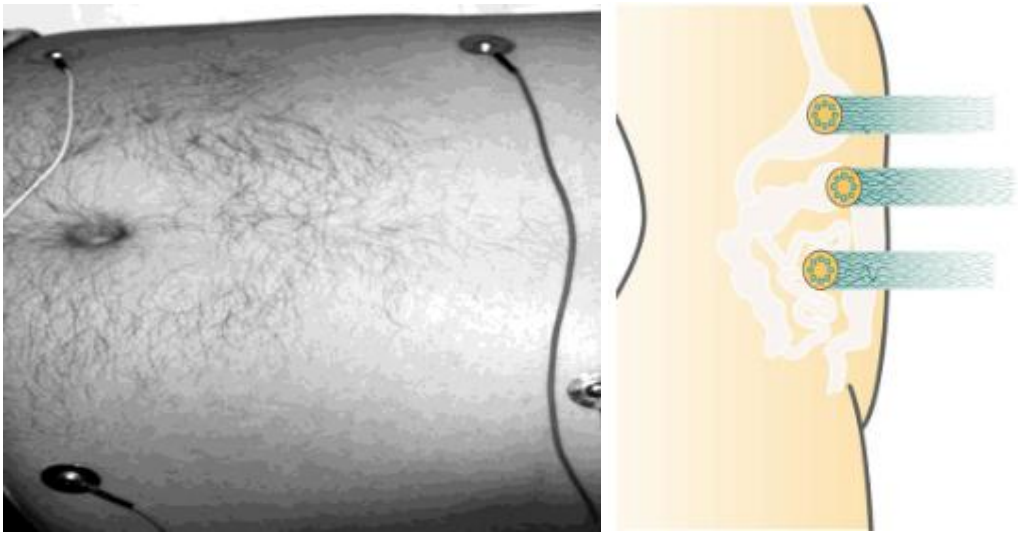


Figure 2-9 : Gauche : Placement des électrodes (Fekete et al., 2014) ; Droite : placement des 3 patchs d'électrodes (Axelrod et al., 2021).

Concernant le type d'électrode, la plupart des équipes utilisent des électrodes Ag/AgCl standard utilisées pour l'ECG par exemple. Ces électrodes ont une faible impédance, un faible offset et un faible COIIN (Combinaison offset/bruit de fond). Une étude s'est intéressée à la comparaison entre électrodes sèches et humides pour l'acquisition des PGI (Erickson et al., s. d.). Il est montré un SNR similaire entre ces deux types d'électrodes. Cependant, les électrodes sèches sont plus difficiles à installer. Elles limitent néanmoins les irritations causées par les électrodes humides.

1.C.II Pré-conditionnement

Dans la littérature, les systèmes électroniques utilisés pour l'acquisition des PGI sont souvent peu décrits (Yin & Chen, 2013). De ce fait, la question de l'amplification du signal est rarement abordée. On en trouve cependant quelques occurrences dans la littérature. En 1975, Brown et collaborateur décrivent l'une des premières chaînes d'acquisition EEnG analogique-numérique en utilisant une amplification de 100 (Brown et al., 1975). Plus récemment, un gain de 1000 est également trouvé dans la littérature (Gruden et al., 2021). La première de ces deux chaînes d'acquisition n'étant pas totalement décrite, il est difficile de l'analyser ou de la critiquer. Pour la deuxième, nous décrirons, par la suite, ses autres caractéristiques et calculerons son SNR théorique.

Concernant le filtrage, il est utilisé pour plusieurs raisons :

- Supprimer la dérive de la ligne base.
- Supprimer les bruits respiratoires, ECG, EMG ou de ligne électrique.
- Éviter le repliement fréquentiel du signal.

Afin de supprimer la ligne de base, des filtres passe-haut sont le plus souvent utilisés. Le choix de la fréquence de coupure, l'ordre du filtre et son type vont devoir être choisis avec soin afin de ne pas détériorer le signal d'intérêt en supprimant la dérive. Une fréquence de coupure f_c de 0.016Hz (≈1cpm) est le plus souvent utilisé (Parkman et al., 2003). On trouve aussi des f_c à 0.0083Hz (≈0.5cpm) (Vujic et al., 2020) ou 0.03Hz (=1.8cpm) (Miljković et al., 2024) .Ces fréquences permettent de réduire efficacement la dérive tout en conservant les fréquences des SW gastriques. Il faudra tout de même garder à l'esprit que des fréquences

proches de ces f_c ont pu être observées dans des cas de bradygastries (Zhao et al., 2010). Le filtre de Butterworth sera préféré pour son gain constant dans la bande passante (Widmann et al., 2015) et son ordre variera de 4 à 6. Des auteurs ont aussi proposé d'autres filtres tel que le filtre médian afin de supprimer cette ligne de base (Erickson et al., 2020). Les filtres précédemment cités peuvent être analogiques ou numériques. Cependant le filtre numérique sera préféré car non dépendant des composants et n'induisant pas de bruit supplémentaire.

Pour supprimer les fréquences liées à la respiration, à l'ECG, à l'EMG ou aux autres signaux GI de nombreux systèmes d'acquisitions utilisent des filtres passe-bas. La plupart des f_c de la littérature se retrouvent autour de 0.5Hz pour l'EGG (J. Chen & McCallum, 1991), 0.5Hz pour l'EEnG (Garcia-Casado et al., 2014) et 0.16Hz pour l'EColG (Erickson et al., 2020). Des fréquences plus basses sont parfois utilisées pour supprimer la respiration. Cependant, il est clair que ces fréquences ne sont pas adaptées si nous nous intéressons aux SB possédant des fréquences bien supérieures ou si nous voulons une acquisition multi-organes. Un article utilisant un filtre adaptatif pour supprimer les composantes ECG et respiratoire d'un signal EGG a permis de montrer que le filtrage passe-bas supprime une partie des composantes fréquentielles d'intérêt et également des composantes potentiellement appartenant à l'intestin et au côlon (Komorowski et al., 2015). Le système d'acquisition multi-potentiels composé de patchs présenté précédemment utilise un spectre fréquentiel allant jusqu'à 25cpm ($\simeq$0.41Hz) mais aucune information additionnelle n'est disponible sur le système d'acquisition (Dua et al., 2018). De plus, certaines méthodes de débruitage, tel que le filtrage adaptatif, demanderont d'avoir un signal ECG de référence de bonne qualité et donc avec des filtres dimensionnés sur les fréquences ECG.

Une grande partie des filtres anti-repliement sont en réalité les filtres passe-bas cités précédemment. Cependant, comme le démontre Mintchev, un passe-bas à 0.5Hz, utilisé en EGG va amener un repliement spectral de l'ECG (Mintchev et al., 2000). Il proposera alors un passe-bas à 0.2Hz (=12cpm) afin de régler ce problème. D'autres auteurs ont fait le choix d'augmenter les fréquences d'acquisition et ont ainsi pu augmenter la f_c du filtre anti-repliement. On retrouve par exemple un filtre avec un f_c de 12.8Hz (Mirizzi, 1983) ou de 50Hz (Espinosa-Espejel et al., 2018).

Cependant, bien qu'étant des informations utiles à la caractérisation du système d'acquisition, le gain et les filtres seuls ne sont pas suffisants. Les caractéristiques du CAN choisi ont aussi une importance pour la qualité des mesures.

1.C.III Conversion Numérique Analogique.

Le choix du CAN va influer sur la taille des données ainsi que sur l'erreur de quantification. Peu de données sont disponibles sur les CAN utilisés dans la littérature et sur les raisons de leurs choix. Trois principaux CAN sont trouvés : (1) l'ADuC834 (Li et al., 2008) en 16bits sur une plage de ±2.5V, (2) l'ADS1299 en 24bits (Gharibans et al., 2018) fonctionnant sur une plage de 4.5V et (3) Le MP150 de MonolithicPower que nous décrirons plus tard (Gruden et al., 2021). Pour les deux premiers CAN, le gain n'étant pas précisé, il n'est pas possible de calculer un SNR. Il est cependant intéressant de noter que ces deux CAN sont de types $\Delta\Sigma$ permettant ainsi de supprimer facilement les artefacts de repliement et d'obtenir un bruit plus faible qu'avec un CAN classique.

Les f_S sont les paramètres des CAN que l'on retrouve le plus souvent dans la littérature

et dont le choix est discuté. Les f_s trouvées vont de 1Hz (Chang et al., 2007, p. 200; Riezzo et al., 2013) à 100Hz (Erickson et al., 2020) en passant par 2Hz (Gruden et al., 2021), 4Hz (McNearney et al., 2002) et 10Hz (Amaris et al., 2002). Les fréquences choisies sont donc principalement de l'ordre du Hz. Ce choix est important car si l'on souhaite respecter le théorème de Shannon-Nyquist, il faut choisir une fréquence au moins deux fois supérieure à la fréquence maximum d'intérêt pour pouvoir mesurer le signal d'intérêt. Or si une fréquence de l'ordre du Hz est choisie, on ne pourra pas mesurer correctement les fréquences des SB (2 à 20Hz). De plus, comme le rappelle Wolpert, il peut être intéressant d'augmenter cette fréquence afin de mesurer différents artefacts afin de pouvoir les supprimer (Wolpert et al., 2020).

1.C.IV Mémoire

La mémoire disponible de notre dispositif va conditionner la quantité de données que nous pourrons récolter en une acquisition, il est donc important de bien la dimensionner. Ce dimensionnement dépendra entre autres de la *fs*, du nombre de capteurs, de la résolution (nombre de bits) du CAN et du temps d'acquisition maximum souhaité.

Les volumes mémoires alloués aux données ne sont pas mentionnés dans la littérature. Cependant, en fonction des cas d'usage, nous pouvons identifier les temps d'acquisitions préconisés. Un grand nombre d'études acquièrent les PGI pendant 30 à 60 minutes en postprandial et en préprandial. De notre côté, nous souhaitons pouvoir réaliser des acquisitions d'au moins 1h30 en pré et 1h30 en postprandial, la justification de ce besoin sera donnée lors d'une partie traitant de la conception d'une investigation clinique (Voir Premier.1.A).

1.C.V Conclusion

Bien que les chaînes d'acquisitions des PGI utilisées dans la littérature soient toutes différentes, on retrouve un certain nombre de choix partagés par les auteurs. Un schéma récapitulatif d'une chaîne d'acquisition constituée de ces choix partagés est présenté *Figure 2-10*. Le Tableau 2-I accompagne cette image avec les paramètres des différents composants, les avantages et les problématiques associées pour une acquisition multi-potentiels.

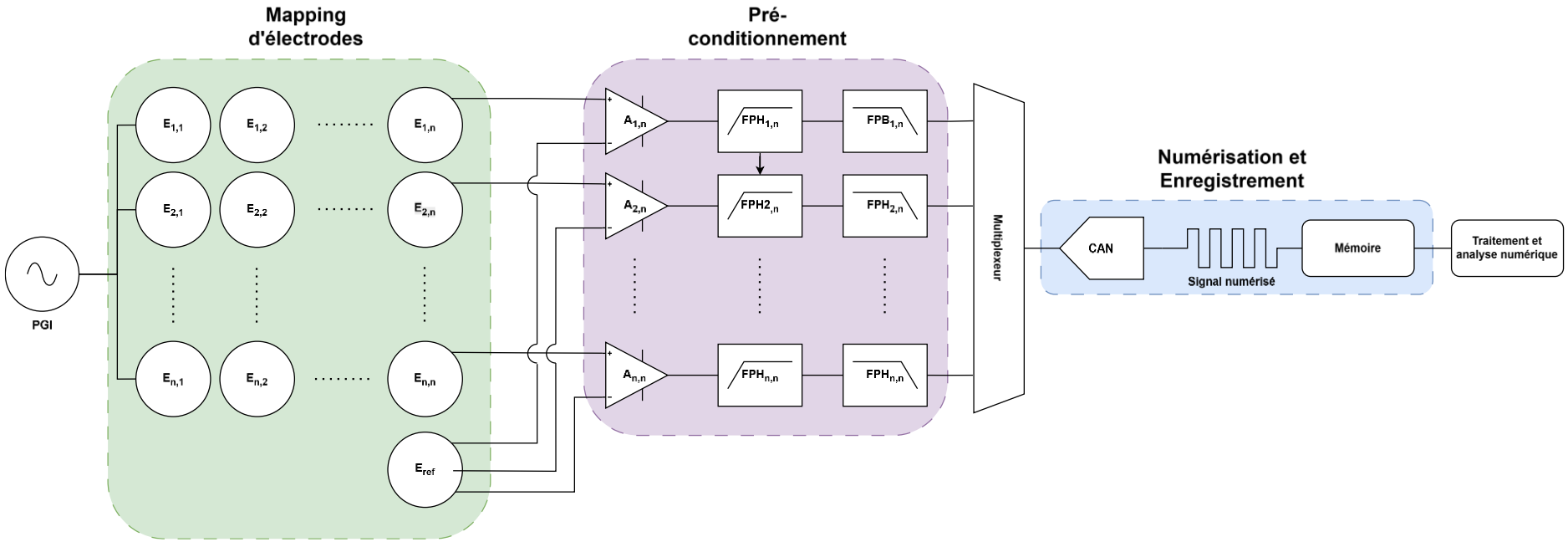


Figure 2-10 : Chaîne d'acquisition « standard » des PGI. Elle se compose d'abord d'un mapping d'électrodes ($E_{1,1}$ à $E_{n,n}$) avec une électrode de référence (E_{ref}). Puis pour le pré-conditionnement, des amplificateurs opérationnels ($A_{1,1}$ à $A_{n,n}$) vont amplifier le signal avant des filtres passe-haut ($FPH_{1,1}$ à $FPH_{n,n}$) ayant pour objectif de supprimer la dérive de ligne de base et finalement des filtres passe-bas ($FPB_{1,1}$ à $FPB_{n,n}$) vont supprimer des bruits ECG ou respiratoire. Après un passage dans un multiplexeur, les signaux seront numérisés à travers un CAN avant leurs enregistrements pour des traitements et analyses numériques futures. Seule une partie des fils et composants sont représentés par souci de lisibilité.

Tableau 2-I : Résumé des paramètres standards d'une chaîne d'acquisition des potentiels GI, des problématiques et avantages associés. En gras les avantages et inconvénient les plus importants pour une acquisition multi-potentielle haute fréquence.

Parties	*Composants*	*Problèmes identifiés et/ou restant*	*Avantages identifiés*
Mapping d'électrodes	20 à 64 Electrodes Ag/AgCl	- Irritation - Installation pouvant être complexe	**-Permet une analyse spatiale des potentiels GI** **-Permet de limiter très fortement les problématiques liées aux variations anatomiques de taille, de forme et d'orientation des organes GI** **-Permet des techniques de débruitage nécessitant plusieurs électrodes** -Permet une augmentation du SNR
Pré-conditionnement	Amplificateur avec un gain de 100 à 1000	- N.A.	-Permet d'augmenter le SNR par une réduction de la proportion de bruit électronique
	Filtre de Butterworth passe-haut d'ordre 4 à 5 avec un fc de 0.016Hz	- N.A.	-Suppression de la ligne de base
	Filtre de Butterworth passe-bas d'ordre 3 avec un fc de 0.5Hz	**-Suppression de la respiration insuffisante** -Repliement spectral **-Suppression des fréquences des SB**	-Suppression des fréquences ECG, EMG et des bruits de ligne commune
Numérisation et enregistrement	CAN de 16bits, fs =2Hz,	**-f_s faible ne permettant pas un enregistrement des fréquences de SB**	-Peu d'erreur de quantification
	Mémoire pour une acquisition de 2 fois 1h	**-Ne permet pas d'obtenir ni l'ensemble du CMM ni des variations des PGI en postprandial**	-Permet des acquisitions longues représentant correctement les processus de motricité au cours du cycle digestif

1.D Cahier des charges

Dans la partie précédente nous avons vu les choix faits par différentes équipes pour le recueil des PGI. Nous allons maintenant proposer un cahier des charges prenant en compte l'ensemble des points vus précédemment.

1.D.I Électrodes et capteurs

Le dispositif devra pouvoir réaliser un mapping des PGI. Pour ce faire, il devra posséder assez de voies unipolaires utilisant des électrodes Ag/AgCl.

Contrairement aux dispositifs actuels, le dispositif devra pouvoir permettre de mesurer l'activité cardiaque, l'activité respiratoire et les mouvements fortuits par des capteurs supplémentaires. Ces capteurs serviront de référence afin de pouvoir supprimer les bruits liés à ces phénomènes. Pour l'ECG, le dispositif devra posséder au moins une voie ECG bipolaire. Pour la respiration et le mouvement, il devra, au minimum, posséder un accéléromètre.

1.D.II Pré-conditionnement

Une première étape du pré-conditionnement consistera à supprimer la dérive de ligne de base. Pour ce faire un filtre devra pouvoir être implémenté. Ce filtre pourra être analogique ou numérique. Ce filtre sera préférentiellement le filtre de Butterworth passe-haut d'ordre 4 avec une *fc* de 0.016Hz validé dans la littérature.

Une seconde étape devra consister en un filtre passe-bas anti-repliement spectral dimensionné en accord avec les caractéristiques d'échantillonnage du CAN et les caractéristiques des PGI. Il devra être analogique. La *fc* de ce filtre ne devra pas être trop basse afin de ne pas supprimer les fréquences des SB intestinaux.

Une troisième étape pourra consister à la suppression des bruits de ligne commune (50Hz) et bruits associés.

Finalement, une étape d'amplification permettant de limiter la proportion de bruit devra être implémentée. L'amplification ne devra pas être trop importante pour éviter les phénomènes de saturation liés aux grandes amplitudes du complexe QRS de l'ECG.

1.D.III Conversion Numérique Analogique.

La conversion analogique numérique devra être réfléchie de façon à limiter les bruits inhérents à ce processus. La fréquence d'échantillonnage devra être choisie pour permettre un enregistrement des PGI en respectant le théorème de Nyquist, i.e. elle devra être supérieure ou égale à 40Hz. Si possible, elle devra permettre la même chose pour le signal ECG et donc être supérieure ou égale à 70Hz.

La résolution devra être adaptée à l'amplitude des PGI et de l'ECG. L'ordre de grandeur des PGI étant en µv, il faudra un nombre de bits suffisant pour limiter l'erreur de quantification. Nous souhaitons de plus, avoir des performances au moins équivalentes aux dispositifs cités précédemment et donc avoir un nombre de bits d'au moins 16.

Finalement, la plage de fonctionnement devra permettre la pleine mesure des PGI et de l'ECG en évitant les problématiques de saturation et en étant maximale pour réduire le bruit de quantification.

1.D.IV Mémoire

Les temps d'acquisitions nécessaires pour l'étude de la maladie de Crohn et des troubles fonctionnels gastro-intestinaux n'étant pas connus, nous nous baserons sur le temps des processus de digestion. Le CMM migrant dure 1h30 et il a été montré des variations des signaux gastriques, intestinaux et coliques pendant au moins 1h30 après la digestion. Nous souhaitons donc pouvoir réaliser des acquisitions d'un minimum de 4h — pour permettre une prise alimentaire entre une acquisition pré et postprandiale et avoir encore une marge de confort.

1.D.V Fonctionnalité

Finalement, certaines fonctionnalités dont nous n'avons pas parlé lors des précédents chapitres seront nécessaires à la bonne utilisation du dispositif.

Le dispositif devra pouvoir être commandé facilement, à distance et en temps direct. Cette fonctionnalité permettra de faciliter les acquisitions. En plus de cela, nous souhaitons des indicateurs, sonores ou lumineux, permettant de vérifier le bon fonctionnement du dispositif en direct.

Nous voulons de plus, pouvoir visualiser sur une application bureautique les signaux acquis en temps direct. Cette visualisation nous permettra de vérifier le bon branchement des électrodes tout au long d'une acquisition.

Dernièrement, le dispositif devra permettre de récupérer les données enregistrées et de les convertir dans un format permettant de réaliser, par la suite, l'ensemble des étapes de traitement et d'analyse jugées nécessaires.

Chapitre 2 : Développement du dispositif

2.A Premier prototype

Une première version simplifiée mais fonctionnelle du dispositif a été développée en binôme lors d'un projet de master 2. L'objectif de ce prototype était de réaliser des premières acquisitions afin de confirmer la possibilité d'acquérir l'EEnG. Ce prototype ne prenait pas en compte l'ensemble du cahier des charges. Pour les électrodes, nous nous étions basés sur les articles traitant des acquisitions Laplaciennes de l'EEnG (Prats-Boluda et al., 2007). Nous cherchions donc à pouvoir placer 5 électrodes en croix (+ une électrode de référence et une électrode *Right Leg Drive* (RLD)) avec une chaîne d'acquisition générant un bruit minimal.

Lors de nos recherches de composants, nous avions identifié l'ADS1299 comme CAN d'intérêt, celui-ci permet une amplification et une fréquence d'échantillonnage programmable en plus d'avoir un bruit faible. Les caractéristiques principales de ce CAN sont présentées dans le Tableau 2-II.

Tableau 2-II : Caractéristiques de l'ADS1299.

CARACTERISTIQUES	VALEURS DE REFERENCE
Plage de fonctionnement	0 V à 5.2 V
Température de fonctionnement	-40°C à +85°C
Gain programmable	1 à 24
Fréquence du modulateur	1024MHz
f_s programmable	250Hz à 16kHz
Bruit pour une f_s de 250hz et gain de 24	$0.98\mu V_{pp}$
Nombre de voies	8
CMMR	–110 dB

Plusieurs ADS1299 peuvent être mis en cascade augmentant ainsi le nombre de voies possible.

Un autre avantage de l'ADS1299 est qu'il utilise des CAN de type ΔΣ (Voir le bloc diagramme fonctionnel Figure 2-11).

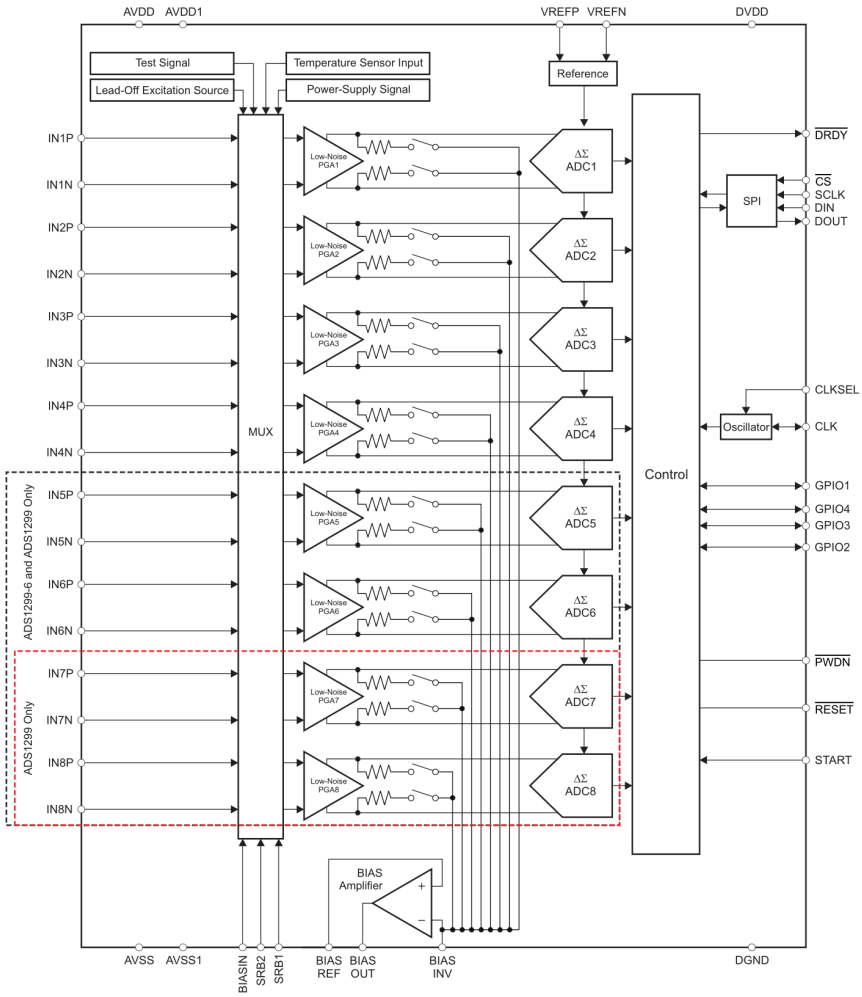


Figure 2-11 : Bloc diagramme fonctionnel des ADS129X. On note que l'ADS1299 possède 8 voies pouvant être utilisées en mode unipolaire (à une référence commune) ou en bipolaire. Chaque voie est amplifiée par un amplificateur programmable bas bruit (A1 à A8) et numérisée par un CAN ΔΣ (ADC1 à ADC8).

Un module test de l'ADS1299, l'ADS1299EEGFE-PDK (Voir Figure 2-12) étant disponible, nous avons fait le choix de réaliser notre prototype avec celui-ci.

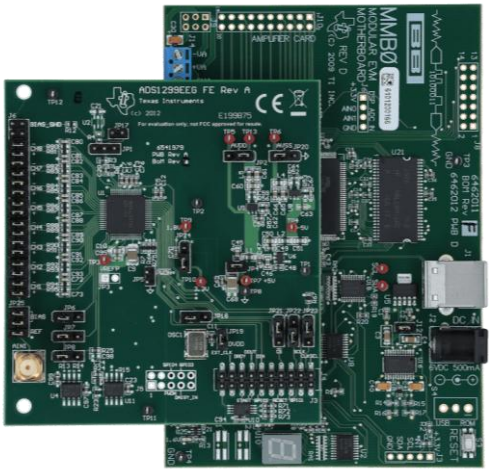


Figure 2-12 : Module d'évaluation ADS1299EEG_FE. Deux cartes composent ce module test. La carte du dessus comprend les connexions pour les différentes voies de l'ADS1299 sur son

côté gauche (CH1+ et – à CH8 + et –, REF et RLD).

Des premières acquisitions tests ont pu être réalisées à l'aide de ce module. Cinq électrodes étaient placées en croix comme dans l'article introduisant le LdS. Le gain était réglé sur 24 et fs à 250Hz. Un filtre réjecteur de 50Hz et un filtre passe-haut de fc=0.01Hz permettaient de supprimer le bruit de ligne de base et le bruit de mode commun. Un exemple de signal acquis est représenté Figure 2-13.

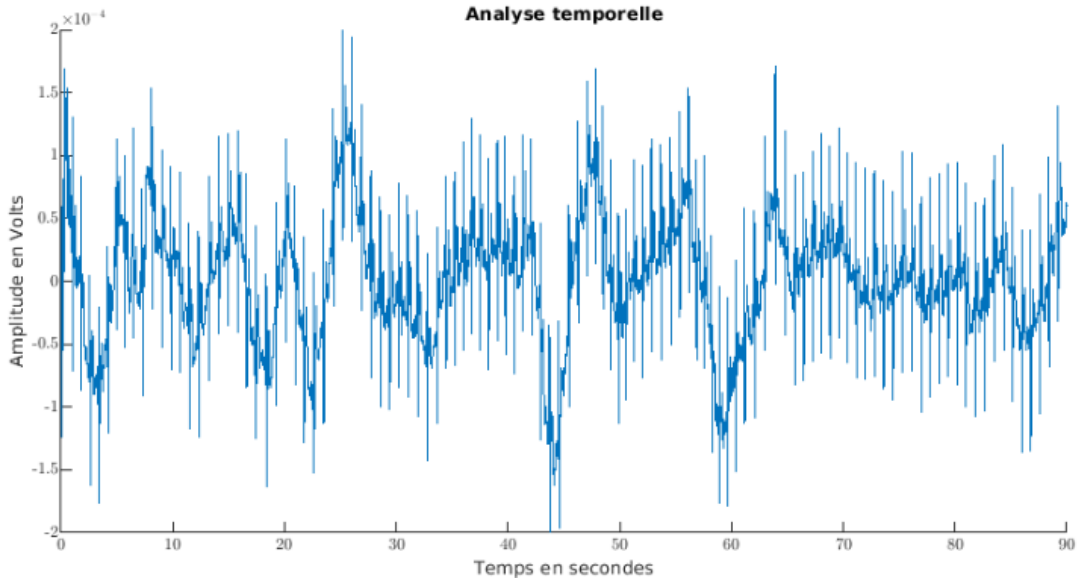


Figure 2-13 : Signal acquis avec le premier prototype. Les électrodes étaient placées horizontalement à 2cm l'une de l'autre sous l'ombilic. fs=250Hz et G=24.

Ces premières acquisitions nous ont permis de détecter les fréquences gastriques, intestinales et coliques attendues. Elles nous ont aussi permis de visualiser pour la première fois, les bruits ECG et respiratoires décrits dans la littérature.

Suite à ce projet, nous avons cherché à développer un dispositif utilisable dans le cadre d'une investigation clinique et permettant de mesurer plus de 8 voies. C'est dans cet objectif que nous avons contacté Bioserenity pour réaliser un capteur d'acquisition multi-potentiels en combinant l'expérience de ce stage, du laboratoire et de cette entreprise dans le cadre d'une thèse CIFRE.

2.B Dispositif existant

2.B.I Architecture générale

Bioserenity est un constructeur de dispositifs médicaux spécialisé dans les dispositifs EEG. Une de leurs cartes d'acquisition, le WEMU-LN, est composée de 4 ADS1299 en parallèle. Cette carte d'acquisition possède en plus, un module accéléromètre-gyroscope, un module WIFI, un module BLE (*Bluetooth low energy*), un module mémoire et divers connecteurs et LED, le tout commandé par un STM32. Le schéma d'architecture électronique est présenté Figure 2-14. Une visualisation en 3D de la carte est également présentée Figure 2-15.

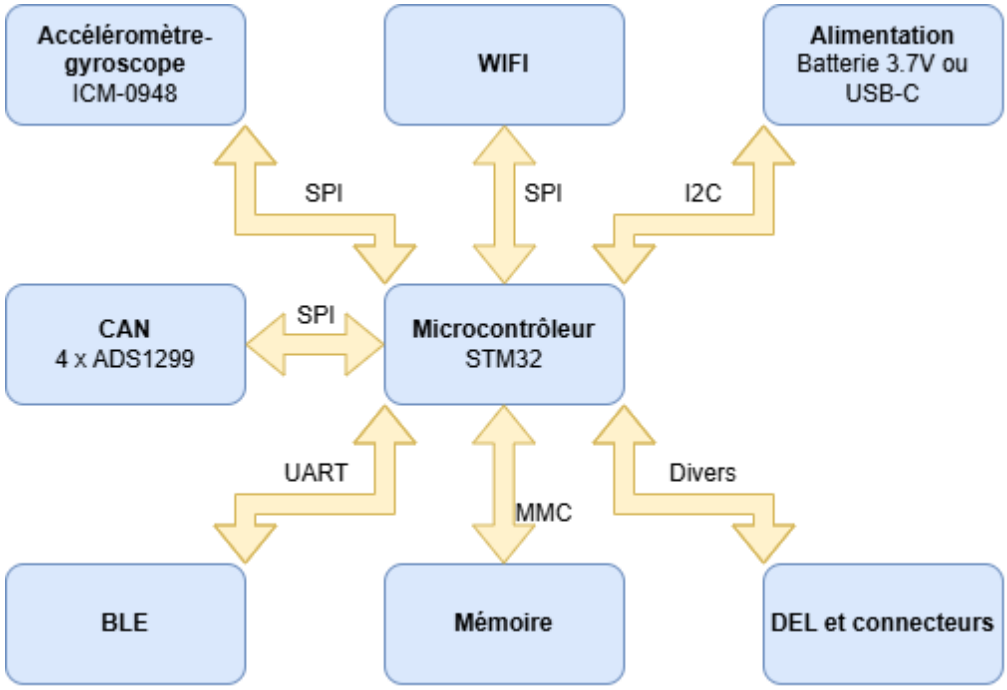


Figure 2-14 : Schéma fonctionnel de la carte WEMU-LN

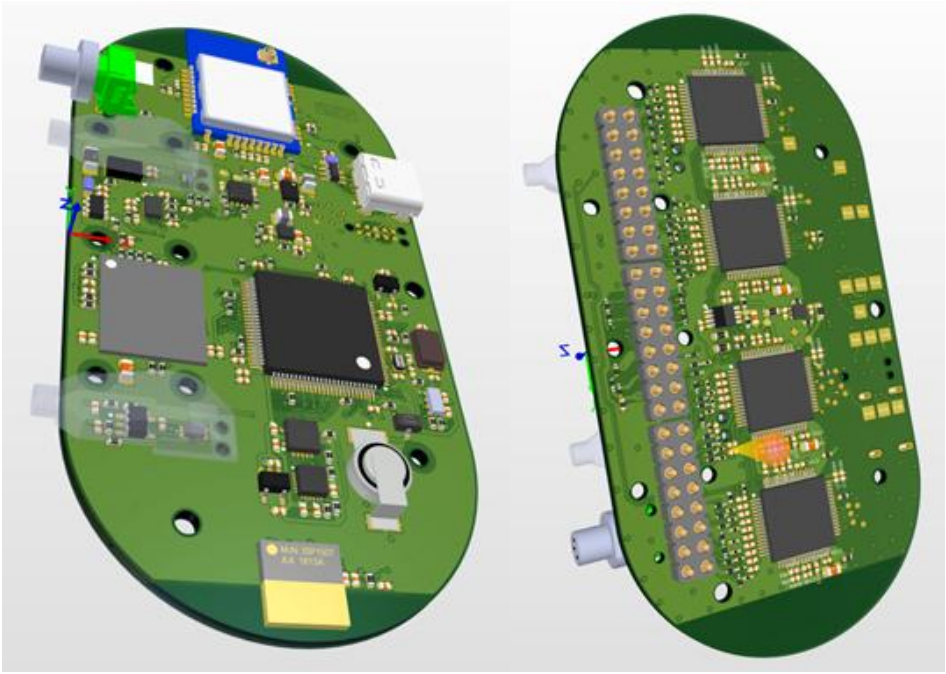


Figure 2-15: Représentation 3D de la carte WEMU-LN. Vue avant (Gauche) et arrière (Droite). Sur la face arrière, on observe les 4 ADS1299. Des pogo-pins, jouant le rôle d'interface, sont également présentes sur la face arrière.

Pour les différentes utilisations de cette carte d'acquisition, un autre PCB que nous appellerons carte d'interfaçage, lui est adjoint. Ce PCB sert d'interface pour la batterie et les voies. Finalement, le tout est placé dans un boîtier dédié à chaque dispositif.

2.B.II ADS1299, branchements et filtre anti-repliement

Le circuit électrique des 4ADS en parallèle est présenté Figure 0-16. L'ensemble des

ADS1299 de cette carte permettent d'acquérir 28 voies unipolaires, 2 voies bipolaires, 1 voie pour la référence et 1 voie pour l'électrode RLD. L'électrode RLD permet, avec le circuit associé, de réaliser une technique appelée *right leg drive.* Cette technique consiste à mesurer le bruit de mode commun afin de le réinjecter en inverse dans le corps, diminuant ainsi ce bruit.

Nous avons vu précédemment dans la partie 2.A et par son utilisation dans d'autres articles, que l'ADS1299, répond parfaitement aux objectifs de mesure des PGI. Cependant, il nécessite un filtre anti-repliement pour profiter pleinement de la technologie ΔΣ. Pour chaque voie du WEMU-LN, un filtre anti-repliement composé d'une résistance de 4.7kΩ et d'une capacitance de 1nF est implémenté (Voir Figure 0-16). La f_c de ce filtre est donc de :

$$f_c = \frac{1}{2\pi RC} = \frac{1}{2\pi \times 4.7e3 \times 1e-9} = 33.8kHz \quad (3)$$

f_{mod} étant de 1024MHz, nous sommes bien inférieurs à deux fois f_{mod} — il n'y aura pas de repliement spectral. De plus, nos fréquences d'intérêts ayant un maximum de 35Hz, il n'y aura pas de perte du signal d'intérêt.

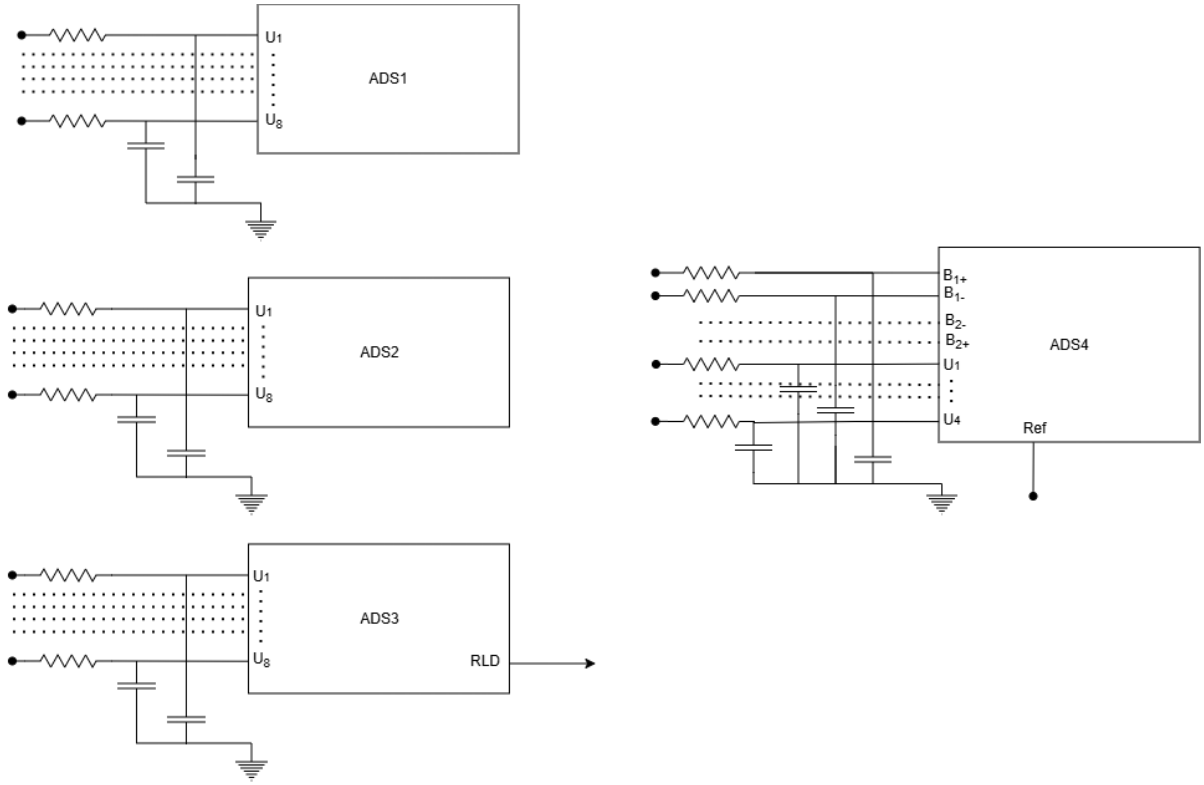


Figure 0-16 : Schéma des 4 ADS1299 en parallèle. Les résistances mesurent toutes 4.7kΩ et les capacitances 1nF. Les 3 premiers ADS (ADS1, ADS2, ADS3) permettent de brancher chacun 8 voies unipolaires (U_1 à U_8). Le 3ème ADS permet également le branchement à l'électrode RLD. Le 4ème ADS (ADS4) comporte 2 voies bipolaires (B_{1+}/B_{1-} et B_{2+}/B_{2-}) et 4 voies unipolaires (U_1 à U_4). La masse est commune à l'ensemble des ADS et l'électrode de référence des voies unipolaires (REF) est au niveau de ADS4. Les pointillés représentent des voies non représentées par souci de compréhension.

2.B.III Accéléromètre et gyroscope

L'accéléromètre et le gyroscope présent dans cette carte d'acquisition, serviront à mesurer les mouvements involontaires ou respiratoire d'un volontaire. Le module intégré est un ICM-20948. Ces caractéristiques principales sont détaillées dans le Tableau 2-III.

Tableau 2-III : Caractéristiques d'intérêts de l'ICM-2094.

CARACTERISTIQUES	VALEURS DE REFERENCE
Tension d'alimentation	1.8V
Plage de fonctionnement	-40°C à 85°C
Plage de pleine échelle de l'accéléromètre	±2g, ±4g, ±8g, ±16g
Nombre de bits du CAN de l'accéléromètre	16
f_s de l'accéléromètre	4.5 à 562.5Hz
Tolérance de l'accéléromètre	0.5%
Plage de pleine échelle du gyroscope	±250dps, ±500dps, ±1000dps, ±2000dps
Nombre de bits du CAN gyroscope	16
Tolérance gyroscope	1.5%
f_s du gyroscope	100Hz

L'amplitude du mouvement respiratoire est de l'ordre de 3 à 5mm (De Groote et al., 1997) et sa fréquence de 12 à 20 cpm. Les mouvements respiratoires, mesurés respectivement par un accéléromètre et un gyroscope sont de l'ordre de 0.1g et 0.1dps (Yoon et al., 2014). Les caractéristiques du module ICM-20948 sont donc compatibles avec la mesure du mouvement respiratoire.

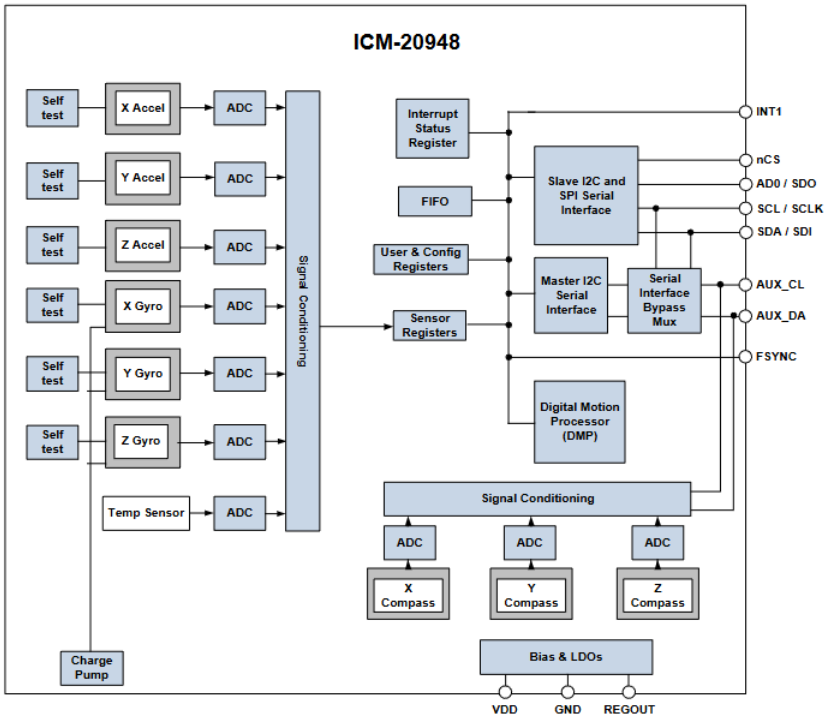


Figure 2-17 : Bloc diagramme fonctionnel de l'ICM-20948 [ref]. Les CAN (=ADC) sont de type ΔΣ. On remarque qu'en plus des 3 axes de l'accéléromètre et des 3 axes du gyroscope ; 3 axes

d'un compas sont disponibles. Un capteur de température est également présent, il permet de suivre la température pour corriger les erreurs induites par ses variations.

2.B.IV Logiciel de commande et de visualisation

Un logiciel associé au dispositif permet de commander la carte et visualiser les signaux en temps réel. L'ensemble des signaux de l'ADS1299 et de l'accéléromètre-gyroscope sont enregistrés au format .bcp. »

2.C Adaptations du dispositif existant

Pour les différentes utilisations de la carte WEMU-LN existante avant cette thèse, aucun ne nécessitait l'utilisation des pleines capacités de cette carte d'acquisition, i.e. l'utilisation en parallèle des 4 ADS et de l'accéléromètre. Pour remplir notre cahier des charges, l'utilisation en parallèle de tous ces composants est essentielle pour : (1) obtenir un nombre d'électrodes important pour réaliser une cartographie gastro-intestinale, (2) avoir un ECG et une mesure de l'activité respiratoire de référence. Les microprogrammes du WEMU-LN, les cartes d'interfaçages, le logiciel de contrôle et visualisation ainsi que le boîtier n'étaient donc pas adaptés à l'acquisition multi-potentiels désirée.

Les adaptations que j'ai réalisées sont les suivantes :

- Conception de la carte d'interfaçage dédié pour une mesure de 28 voies unipolaires et de 2 voies bipolaires.
- Modification d'un boîtier 3D existant afin de permettre une connexion de l'ensemble des voies.
- Modification du microprogramme STM32 du WEMU-LN pour une utilisation en parallèle des 4 ADS et du module accéléromètre-gyroscope. Choix des paramètres programmables des ADS1299 et de l'ICM-20948.
- Modification du logiciel pour une visualisation de l'ensemble des voies et des signaux d'accélération et gyroscopique.
- Définition et conception des filtres 50Hz, 100Hz et passe-haut.
- Choix des électrodes utilisables avec le dispositif

2.C.I Conception de la carte d'interfaçage

La modification de la carte d'interfaçage avait pour but de permettre de raccorder l'ensemble des voies et le connecteur batterie sur une même carte qui servira de liaison avec la WEMU-LN. La carte d'interfaçage est présentée Figure 2-18. Les pastilles présentes en bas de la face avant de la carte servent à faire l'interfaçage avec des pogo-pins de la WEMU-LN tandis que ceux latéraux et centraux servent à souder les câbles des différentes voies. A l'arrière, un connecteur sera soudé pour connecter la batterie

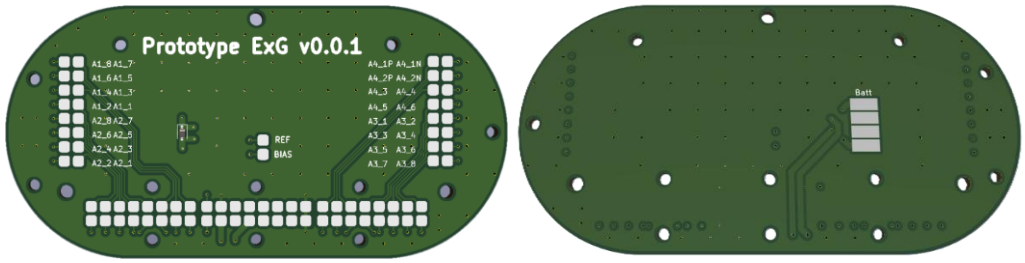


Figure 2-18 : Carte d'interfaçage. À gauche, vue de la face avant ; à droite, vue de la face arrière. En bas de la face les pastilles sont prévues pour la connexion à la WEMU-LN. Les pastilles latérales et centrales de la face avant serviront de point de soudure pour les différentes voies. Sur la face arrière, on observe les pastilles pour la connexion de la batterie.

2.C.II Modification du boîtier 3D

Le boîtier 3D précédent était adapté aux autres dispositifs utilisant le WEMU-LN. Il n'y avait donc pas d'espace pour permettre aux différentes voies de sortir du boîtier. Des vues de la version modifiée de l'impression 3D sont présentes Figure 2-19.

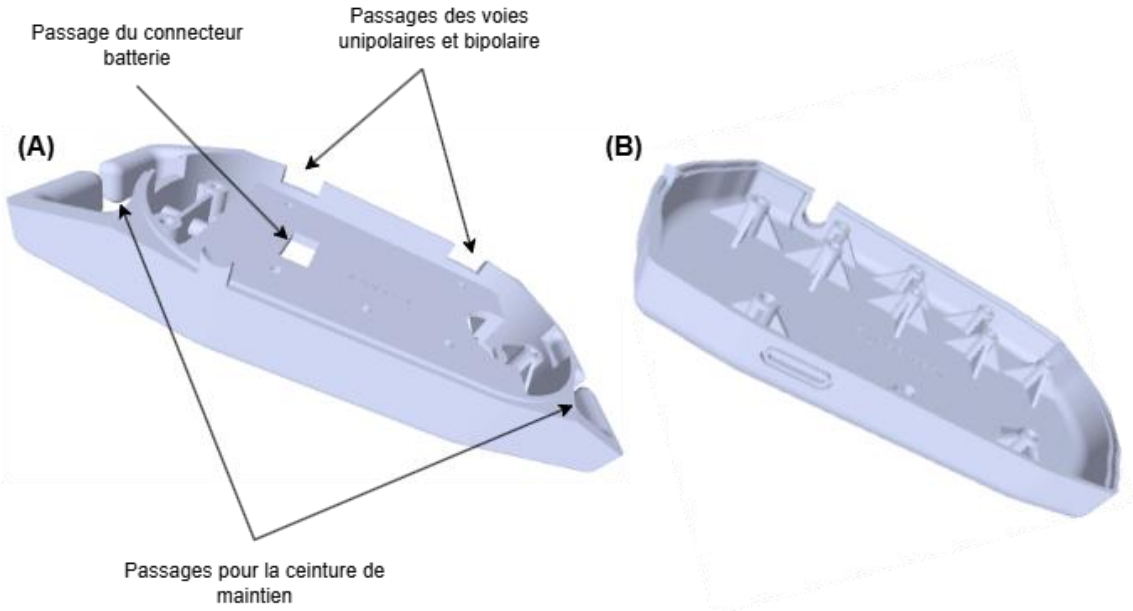


Figure 2-19 : Boîtier d'acquisition. (A) Partie basse du boîtier ; (B) Partie Haute. La carte WEMU-LN et la carte d'interfaçage seront placées entre les deux parties de ce boîtier, elles seront maintenues par des vis. En dessous de la partie basse, un emplacement est prévu pour la batterie, un couvercle permet de couvrir la batterie.

L'impression a été réalisée par une société extérieure, 3D PROD par frittage de poudre de polyamide nylon. Ce matériau a été choisi car pour une utilisation de 4h, en application sur la peau, il est jugé comme biocompatible par la norme ISO:10993, i.e. jugé non dangereux concernant la cytotoxicité, la sensibilisation et les irritations ou réactions cutanées.

Afin de maintenir le dispositif au niveau du torse, une ceinture de maintien réglable et biocompatible développée par Bioserenity sera utilisée. Cette ceinture est présentée Figure 2-20.



Figure 2-20 : Ceinture de maintien

2.C.III Choix de la fréquence d'échantillonnage et du gain

Comme expliqué précédemment, le gain et la fréquence d'échantillonnage de l'ADS1299 sont programmables. Pour le gain, on remarque dans la notice technique de l'ADS1299, que plus le gain est élevé plus le bruit est faible — ce qui est en accord avec les principes de fonctionnement d'un CAN. Nous avons donc choisi un gain de 24. Le gain choisi est faible au regard des PGI. Après amplification, les plus grands potentiels (500µV) mesureront 12mV. Ces 12mV ne couvrent pas l'entièreté de la plage de fonctionnement de la plage du CAN. Il y a donc une perte de SNR. Il serait possible de rajouter un amplificateur en amont pour combler ce problème. Cependant, cela rajouterait également du bruit thermique et du bruit supplémentaire lié aux erreurs de gain, d'offset ou de linéarité. Il a donc été décidé de ne pas en rajouter.

Le choix d'une f_s demande de faire un compromis entre la bande passante et le bruit induit — ces deux paramètres étant inversement proportionnels (voir Tableau 2-IV). Nous avons décidé de limiter le bruit au maximum en échange d'une réduction de la bande passante. En effet, nos signaux étant de très faibles amplitudes, nous ne voulions pas un bruit trop important. Nous avons donc choisi une f_s de 250Hz. La bande passante ira de 0 à 65Hz, ce qui est suffisant pour les PGI dont la fréquence de Nyquist est de 40Hz. Cependant, pour l'ECG, dont la gamme de fréquence s'étend jusqu'à 35Hz, il faudrait une fréquence d'acquisition d'au moins 70Hz. Néanmoins, l'énergie de l'ECG dans la gamme de fréquence allant de 32.5Hz (65 ÷ 2) à 35Hz étant faible (Voir Figure 2-21), nous acceptons ce compromis qui va engendrer une légère diminution de la qualité du signal ECG.

2.C.I Filtres numériques

Concernant les filtres réjecteurs de 50Hz, 100Hz et le filtre passe-haut anti « baseline wander » de la littérature, nous avons fait le choix de les implémenter numériquement plutôt qu'analogiquement. Ce choix nous permettra de les activer ou désactiver plus facilement. Il permettra également de limiter le bruit thermique induit par l'ajout de composants et évitera les incertitudes liées à la tolérance des composants. Les réponses en gain des filtres sont présentées Figure 2-22 et Figure 2-23. La réponse impulsionnelle du filtre passe-haut est également représentée Figure 2-24. Le filtre 50Hz a pour caractéristique un facteur de qualité de 100,

correspondant à une réjection d'au moins -3dB sur l'intervalle [49.75 ;50.25]Hz avec un pic à -14.3dB. Il en est de même pour le filtre 100Hz sur l'intervalle [99.75 ;100.25]Hz. Pour le filtre passe-haut, il est implémenté selon les caractéristiques de la littérature, i.e. un filtre Butterworth passe-haut d'ordre 4 et de f_c=0.016Hz. Le filtre passe-haut possède une constante de temps τ = 10s, il faudra donc en tenir compte lorsque des artefacts de mouvements auront lieu. Ce phénomène sera compensé en partie par l'électrode RLD.

Tableau 2-IV : Caractéristiques de bande-passante de l'ADS1299 en fonction du Gain et de la fréquence d'échantillonnage.

DR BITS OF CONFIG1 REGISTER	OUTPUT DATA RATE (SPS)	–3-dB BANDWIDTH (Hz)	PGA GAIN = 24				
			μV_{RMS}	μV_{PP}	DYNAMIC RANGE (dB)	NOISE-FREE BITS	ENOB
000	16000	4193	1.66	11.64	98.0	14.98	16.28
001	8000	2096	0.80	5.57	104.4	16.04	17.35
010	4000	1048	0.56	3.94	107.4	16.54	17.84
011	2000	524	0.40	2.79	110.4	17.04	18.35
100	1000	262	0.28	1.97	113.5	17.54	18.85
101	500	131	0.20	1.39	116.5	18.04	19.35
110	250	65	0.14	0.98	119.5	18.54	19.85
111	n/a	n/a	—	—	—	—	—

(1) At least 1000 consecutive readings were used to calculate the RMS and peak-to-peak noise values in this table.

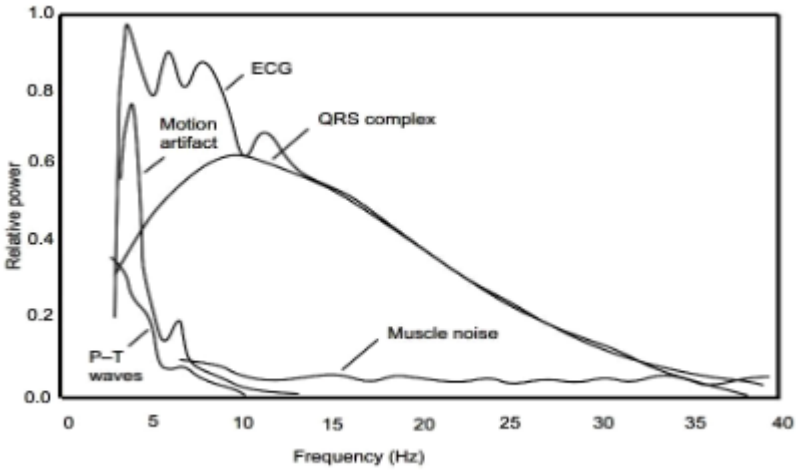


Figure 2-21 : Spectre fréquentiel des différentes composantes ECG (Thakor, 1984)

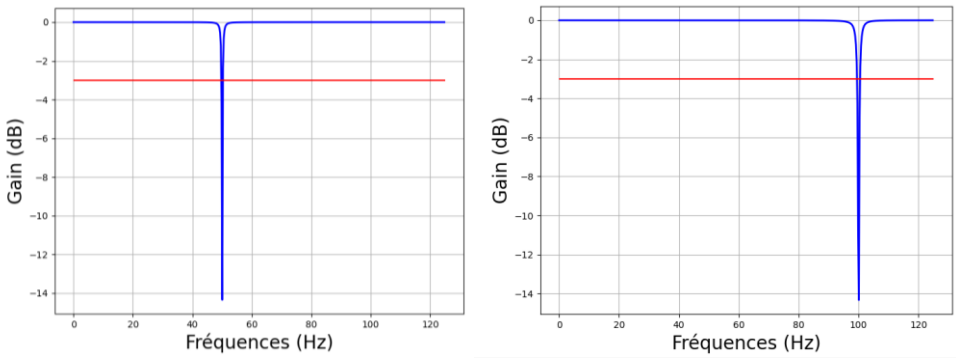


Figure 2-22: Réponse en amplitude du filtre réjecteur de bande 50Hz (gauche) et 100Hz (Droite). En bleu, la réponse du filtre : en rouge, la limite de -3dB

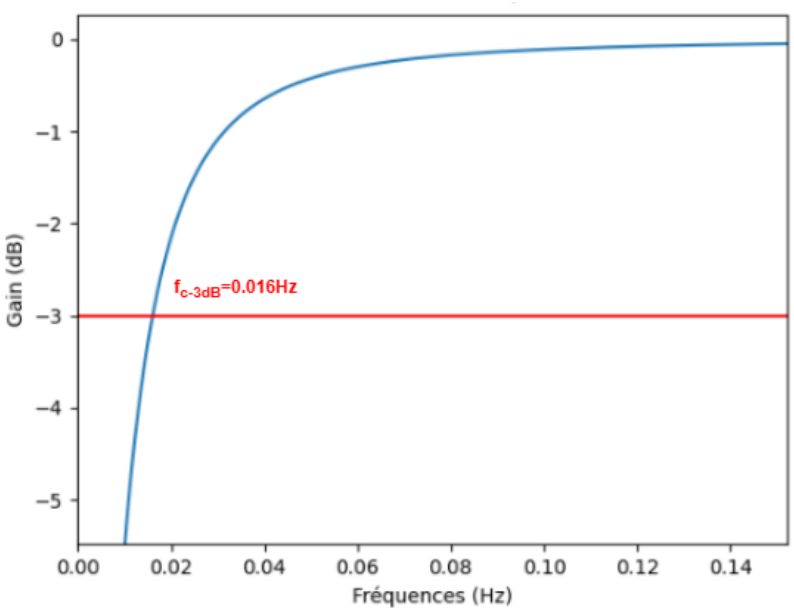


Figure 2-23 : Réponse en amplitude du filtre de Butterworth passe-haut d'ordre 4 et de f_c=0.016Hz. En bleu, la réponse du filtre : en rouge, la limite de -3dB

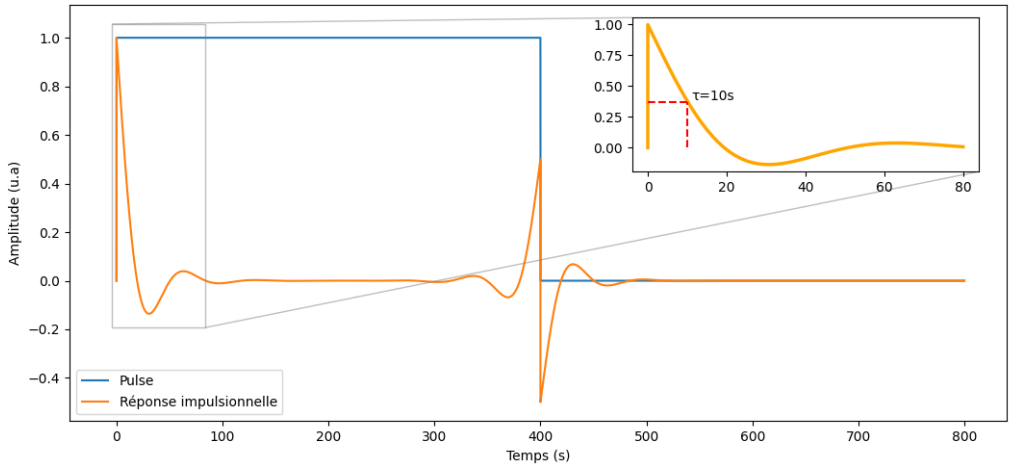


Figure 2-24 : Réponse impulsionnelle du filtre Butterworth passe-haut d'ordre 4 et de f_c=0.016Hz. On observe que lorsque soumis à une impulsion le filtre prendra τ=10s afin de se restabiliser.

2.C.II Software

Le logiciel permettant de commander le dispositif et de visualiser les signaux en temps réel est une adaptation d'un logiciel utilisé par BioSerenity pour un autre de ces dispositifs. L'interface utilisateur du dispositif est présentée Figure 2-25.

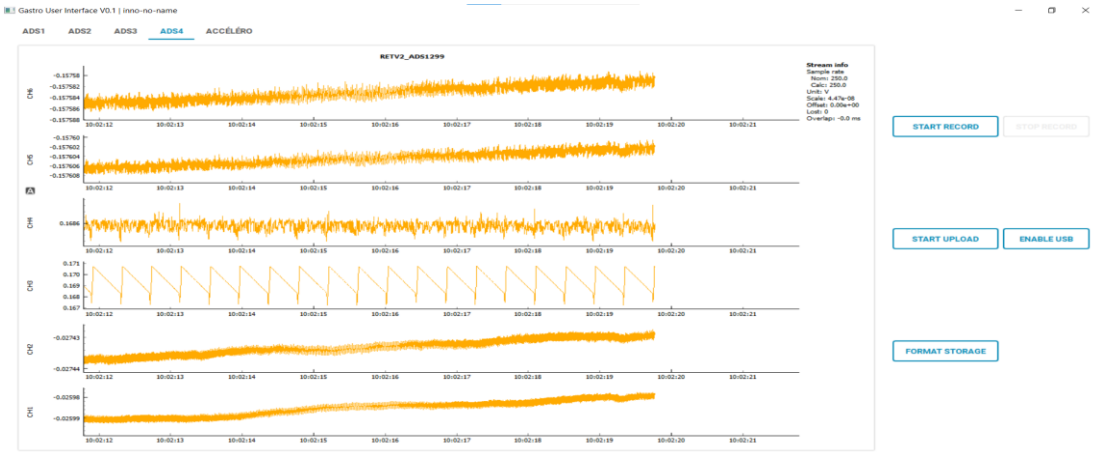


Figure 2-25 : Interface utilisateur du logiciel permettant le contrôle du dispositif. A gauche, nous pouvons visualiser les 6 voies de l'ADS4. Nous pouvons faire de même, pour les 8 voies de l'ADS 1 à 3 et les 6 voies de l'accéléromètre-gyroscope en sélectionnant l'onglet correspondant au-dessus du panneau de visualisation. A droite, Les boutons « start record » et « stop record » permettent de commencer ou d'arrêter un enregistrement. Le bouton « start upload » permet de récupérer les données sur un ordinateur. « Enable USB » permet d'accéder à la mémoire du dispositif par USB et « format storage » permet de nettoyer la mémoire du dispositif.

2.C.III Électrodes et câbles

Pour le choix des électrodes, nous avons décidé d'utiliser des électrodes Ag/AgCl classique du commerce. Nous avons choisi les électrodes H135SG de Kendall™. Les caractéristiques principales de celles-ci sont présentées dans le Tableau 2-V.

Tableau 2-V : Caractéristiques principales des électrodes H135SG

Caractéristiques	*Valeurs*
ACZ impédance	200Ω
DC Tension offset	0.2mV
Combinaison offset/bruit de fond	4µV

Les électrodes seront reliées à la carte d'acquisition par des câbles avec bouton pressoir. Ces câbles sont des dispositifs médicaux et sont biocompatibles, ils proviennent de la société M.E.I. Médical Equipement International.

2.C.IV Bilan

Un prototype complètement assemblé ainsi que son architecture fonctionnelle sont présentés Figure 2-26 et Figure 2-27.

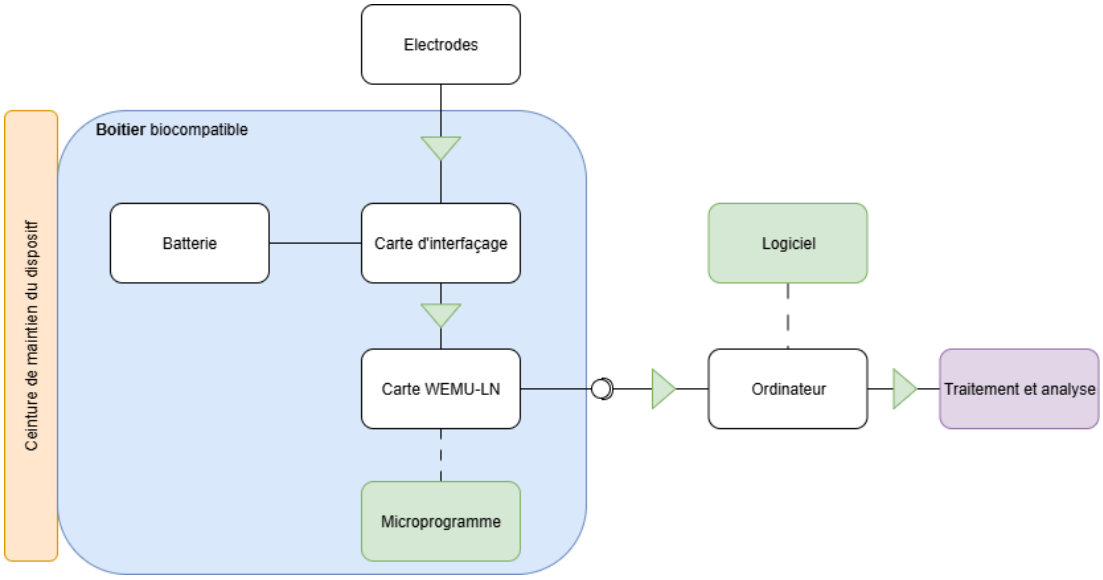


Figure 2-26 : Architecture fonctionnelle du dispositif. Les flèches vertes représentent le flux des données. Les encadrés verts représentent les parties logicielles. La liaison entre la carte WEMU-LN et l'ordinateur est amovible.



Figure 2-27 : Dispositif assemblé. Seul la ceinture de maintien et les électrodes, tous les deux des accessoires, ne sont pas présent sur cette image.

Deux dispositifs identiques ont été réalisés dans le cadre de cette thèse. Ils seront appelés SN0001 et SN0002. Les tests et acquisitions de la suite de cette thèse ont été réalisés sur ces deux dispositifs.

Chapitre 3 : Tests de performance du dispositif

Dans ce chapitre, les tests de performance du dispositif, ainsi que les moyens développés pour les réaliser, seront décrits. Il n'existe actuellement pas de bonnes pratiques, méthodologies de références ou normes pour les tests de performance des dispositifs de mesure multi-potentiels des PGI. Cependant, nous pouvons nous inspirer des normes concernant d'autres biopotentiels : l'ECG et l'EEG. Nous citerons par exemple la norme « Diagnostic electrocardiographic devices ANSI/AAMI EC11:1991/(R)2001/(R)2007 » ou la norme NF EN IEC 80601-2-26.

Les PGI sont, en termes de fréquence et d'amplitude, plus proche des signaux EEG que ECG. Pour la plupart des tests nous nous baserons donc sur la norme associée, les exceptions seront soulignées.

Dans un premier temps, un banc de test correspondant aux exigences des normes sera réalisé. Nous réaliserons ensuite un test de caractérisation du bruit, un test de caractérisation de la bande passante, un test de synchronicité, un test de diaphonie multivoie. Enfin, des tests de la batterie et de l'accéléromètre seront réalisés.

3.A Conception d'un banc de test

Dans les 2 normes citées précédemment, différents bancs de tests sont présentés. Les bancs de tests nous intéressant sont ceux permettant de mesurer, le bruit, la bande passante, la synchronicité et la diaphonie multivoie. Le circuit permettant de réaliser ces tests pour l'EEG est présenté Figure 2-28, le circuit pour l'ECG est quasi-identique, seules les valeurs des différents composants et du nombre de voies vont changer. Les composants variants entre ces deux circuits sont les résistances R et capacitances C. Elles valent respectivement 47nF et 10kΩ pour l'EEG et 47nF et 51kΩ pour l'ECG. Ces valeurs permettent de simuler l'impédance de l'interface peau-électrode pour des électrodes Ag/AgCl.

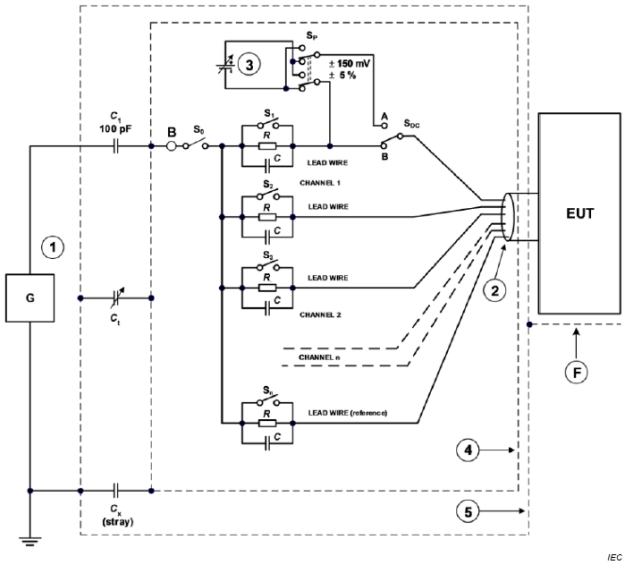


Figure 2-28 : Circuit du banc de tests pour le niveau de bruit et pour la bande-passante de la norme NF EN IEC 80601-2-26. (1) G est un générateur de signaux, (2) sont les câbles patients (3) correspond à une source de courant continue (4-5) représentent respectivement une

isolation interne et externe, (F) est une voie de connexion à l'enveloppe externe.

Nous utiliserons les valeurs de la norme ECG pour ces composants du fait du placement voulu de nos électrodes sur le torse et l'abdomen. En collaboration avec BioSerenity, le circuit présenté Figure 2-29 a été réalisé. Il s'agit d'une simplification du circuit référence des normes sans les isolations extérieures car elles ne rentrent pas directement en compte dans l'évaluation des performances du dispositif.

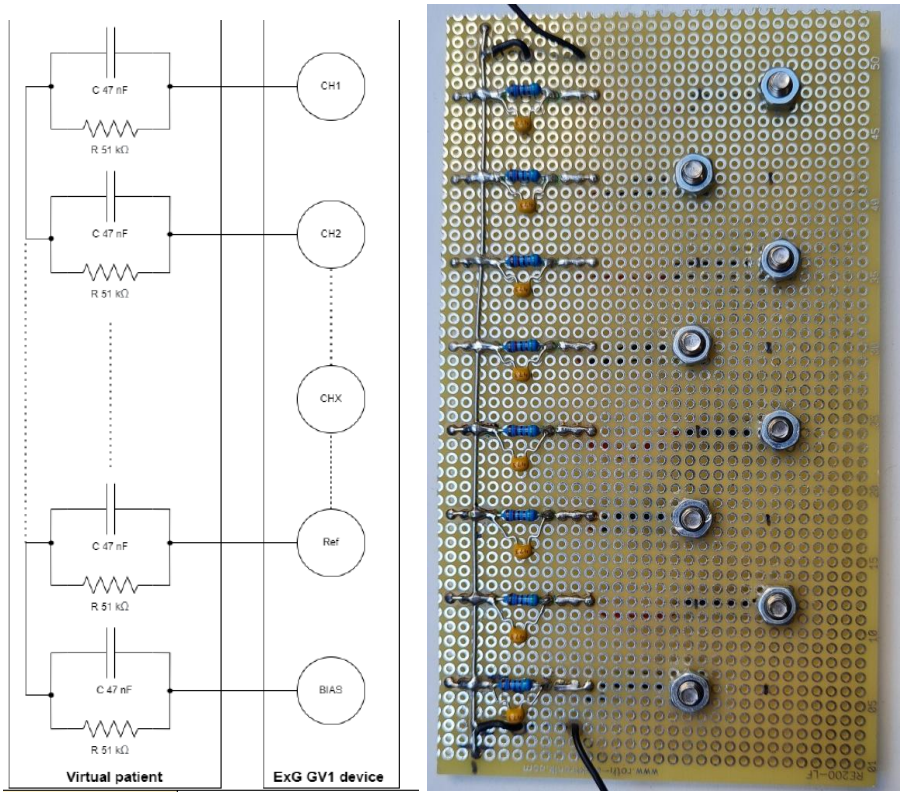


Figure 2-29 : Patient virtuel. Schéma électrique (Gauche) et réalisation (Droite)

Afin de s'assurer de la conformité du patient virtuel (PV) et donc des mesures réalisées par la suite avec celui-ci, nous avons testé tous ses composants. Les résistances et les capacitances ont été mesurées avec un multimètre Keysight 34461A étalonné dont les erreurs de mesures sont respectivement de ±0.0025Ω et ±0.5nF. Pour respecter la norme, les résistances doivent se trouver dans la plage de ±1% et les capacitances de ±10%. Nous déciderons cependant de repousser respectivement ces plages à ±10% et ±30% pour des raisons économiques. L'erreur maximale d'impédance passera alors de 1% à 10% sur l'intervalle [0 ;125]Hz (Voir Figure 2-30). Cela induira une erreur maximale de 10% à prendre en compte pour le test de bruit

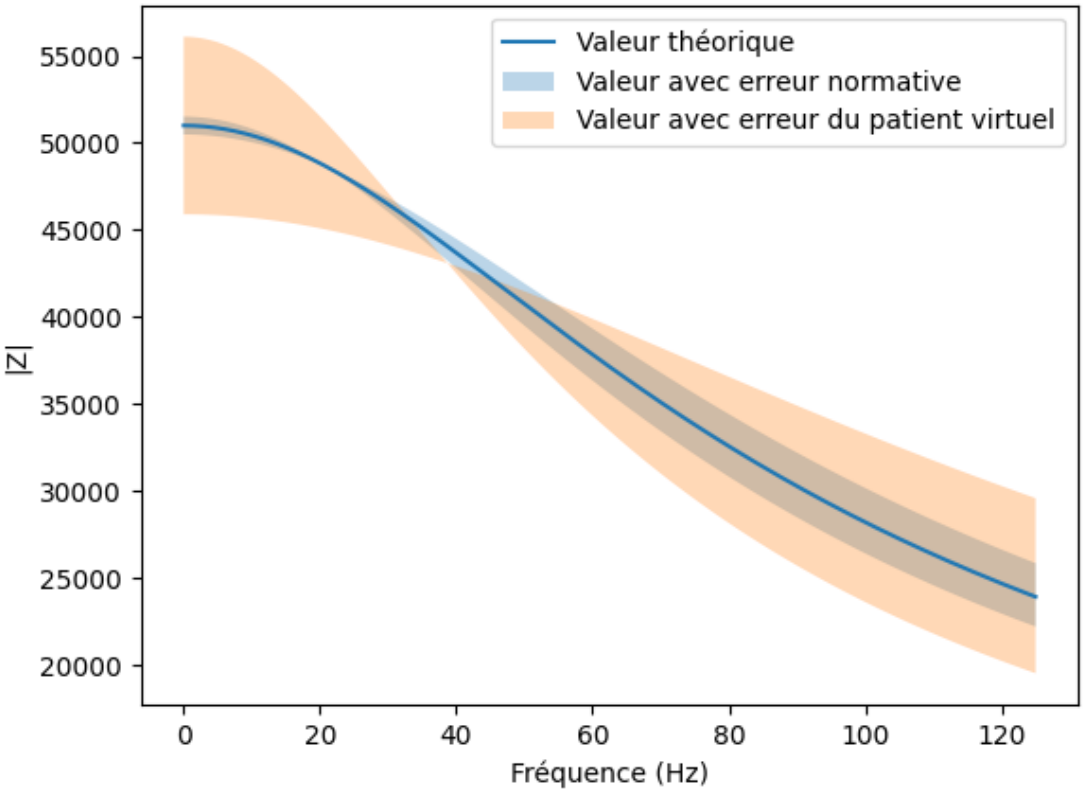


Figure 2-30 : Module de l'impédance du circuit RC normatif, erreur normative et du patient virtuel.

3.B Bruits

L'amplitude des PGI étant proche des amplitudes de signaux EEG, nous pouvons nous baser sur la norme NF EN IEC 80601-2-26 pour la mesure du bruit en entrée. Il est recommandé un bruit inférieur à $6\mu V_{pp}$. La plus petite amplitude de nos signaux d'intérêt étant de $50\mu V_{pp}$, nous avons décidé de valider le dispositif uniquement si le bruit est inférieur à $5\mu V_{pp}$ (10% de $50\mu V_{pp}$) donnant ainsi un SNR de :

$$SNR = 20\log\left(\frac{A_s}{A_n}\right) = 10\,log_{10}\left(\frac{50 * 24}{5}\right) = 23.8dB \quad (4)$$

Pour mesurer le bruit en entrée des deux DUT (dispositifs testés de l'anglais *Device Under Test*), nous commençons par relier l'ensemble des voies du DUT au PV, puis nous court-circuitons l'ensemble des voies à REF. Pour chaque DUT, nous réalisons 5 enregistrements de 10s en éteignant et rallumant les DUT entre chaque mesure puis nous mesurons l'amplitude pic à pic et RMS pour chaque enregistrement.

Après un test de normalité (Shapiro-Wilcoxon), nous avons comparé le bruit pic à pic de nos deux dispositifs à l'aide d'un test-t de Student. Nous avons également comparé les 5 enregistrements de chacun des dispositifs à l'aide d'un test de Mann-Whitney.

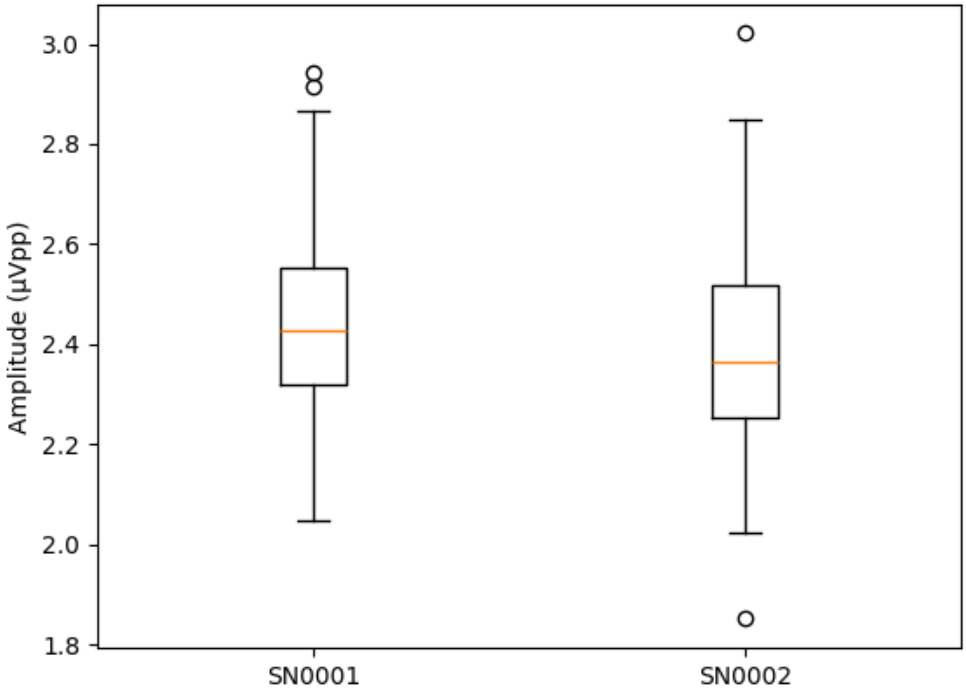


Figure 2-31 : Bruits d'entrée pic à pic pour chaque dispositif.

Le bruit moyen d'entrée pic à pic de SN0001 et SN0002 est respectivement de 2.44±0.18µVpp et 2.39±0.19µVpp (Voir Figure 2-31). Le bruit médian RMS de SN0001 et SN0002 est respectivement de 1.82µVrms [IQR=1.81µVrms ; 1.82µVrms] et 1.90µVrms [IQR=1.86µVrms ; 1.95µVrms]. En prenant en compte nos incertitudes de 10% d'impédance liée au PV, nous pouvons considérer notre bruit d'entrée maximal comme étant de l'ordre de 2.7µVpp et 2.1µVrms. Le bruit est 2 à 3 fois plus élevé que le bruit d'entrée indiqué dans la documentation technique, i.e. 0.98µVpp. La différence peut être due au PV et aux filtres présents sur la carte WEMU-LN. En effet, la mesure du bruit d'entrée est réalisée en court-circuitant les entrées de l'ADS1299 entre elles, ces deux entités ne sont donc pas présentes dans la mesure du bruit faite dans la notice technique. Un bruit thermique — également appelé bruit de Johnson-Nyquist — causé par l'ajout de ces deux parties est donc possiblement responsable de cette différence. Le bruit étant inférieur à $5\mu V_{pp}$, les deux DUT sont conformes au cahier des charges.

Les distributions du bruit pic à pic des 2 DUT sont statistiquement différentes ($p<0.05$). La différence est néanmoins minime (0.05µVpp), l'utilisation d'un dispositif ou l'autre ne devrait pas entraîner de différences sur la mesure des PGI.

Pour les deux DUT, il existe une différence du bruit pic à pic entre les différents essais ($p<0.05$) (Voir Figure 2-32). Cette différence pourrait s'expliquer par des changements de la tension d'alimentation ou bien une position différente des câbles suite à la manipulation d'éteinte et de rallumage du DUT. Cependant, sur les 5 essais, pour les 2 DUT, le bruit maximum est de $3.02\mu V_{pp}$ et la différence maximale entre les moyennes des 5 essais est de $0.17\mu V_{pp}$. On peut donc considérer nos dispositifs comme ayant un bruit d'entrée pic à pic répétable.

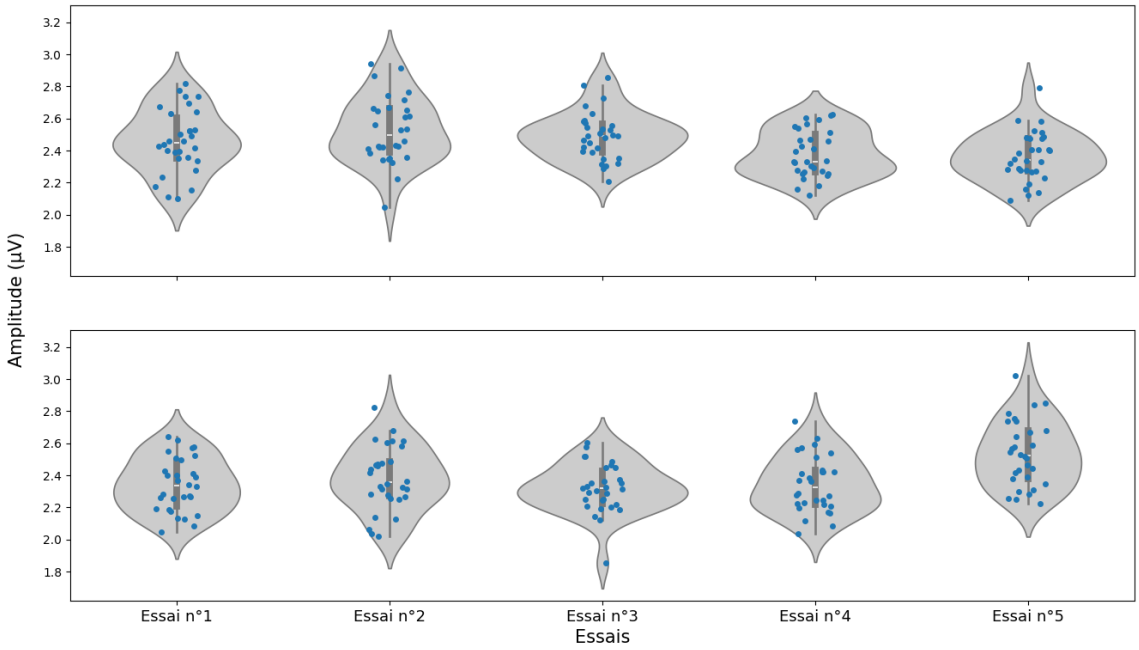


Figure 2-32 : Bruits pic à pic de SN0001 (Haut) et SN0002 (Bas) pour les 5 essais.

3.C Bande passante

L'EEG doit avoir une réponse en fréquence (largeur de bande) d'au moins 0.5 Hz à 50 Hz lorsqu'il est soumis à l'essai avec des signaux d'entrée sinusoïdaux. Pour des signaux sinusoïdaux de 0.5 à 50 Hz injectés, les signaux en sorties de la chaîne d'acquisition doivent se situer dans les 71 % à 110 % d'amplitude initiale. La bande fréquence d'intérêt de nos signaux est cependant beaucoup plus importante que celle des signaux EEG. Nous souhaitons avoir une bande passante allant jusqu'à 70Hz.

Pour réaliser les mesures de bande passante de chaque voie unipolaire des deux DUT, nous commençons par relier l'ensemble des voies du DUT, hormis REF, au PV. Nous branchons ensuite le pôle + d'un GBF (RSDG 6022X de chez RS(+-3.5ppm)) au PV et le pôle – sur la voie REF. Nous générerons alors des sinus d'amplitude 0.1Vaux fréquences suivantes : 0.01Hz, 0.02Hz, 0.05Hz, 0.1Hz, 0.2Hz, 0.5Hz, 1Hz, 2Hz, 5Hz, 10Hz, 20Hz, 49Hz, 60Hz, 70Hz, 80Hz, 90Hz, 100Hz, 110Hz, 120Hz et 124.9Hz. Un enregistrement d'une durée au moins supérieure à deux périodes du signal généré est alors réalisé. Les amplitudes aux différentes fréquences sont mesurées. On calcule finalement le gain de chaque voie aux différentes fréquences comme indiqué par l'équation :

$$G(dB) = 20log_{10}\left(\frac{A_m}{0.1}\right) \quad (5)$$

Une interpolation linéaire est réalisée pour estimer la $f_{c\text{-}3dB}$. L'ensemble de ce test est réalisé dans des conditions de température et d'hygrométrie identique. Après un test de normalité (Shapiro-Wilcoxon), nous avons utilisé un test de Wilcoxon-Mann-Whitney pour comparer les distributions de $f_{c\text{-}3dB}$ de nos deux DUT.

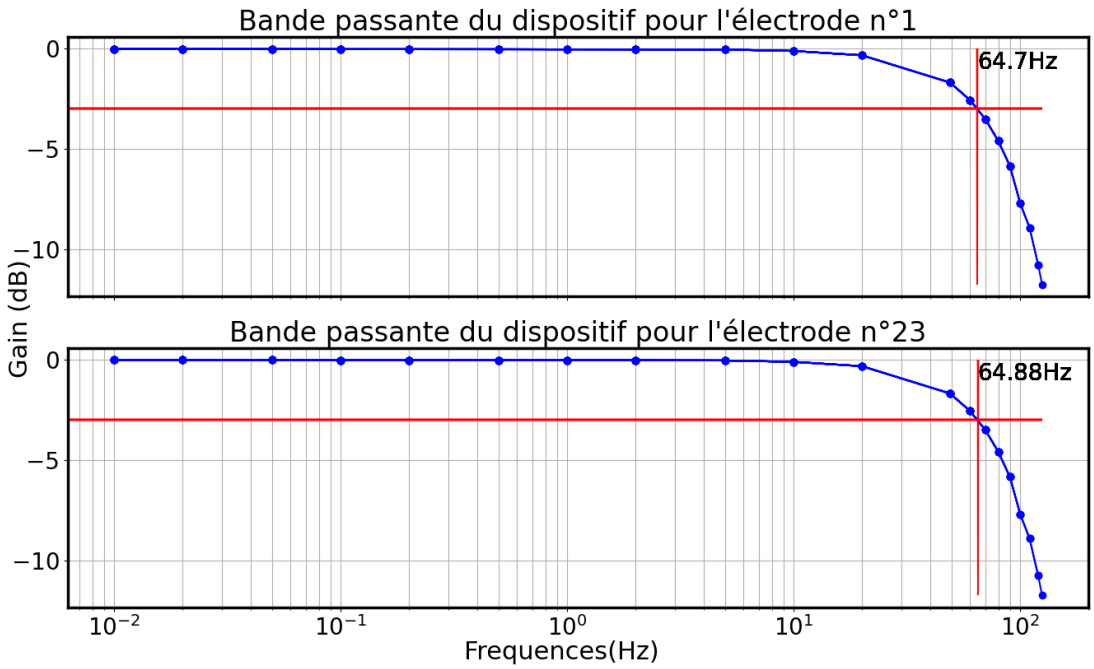


Figure 2-33 : Bande passante de l'Enteronaute SN0001 pour l'électrode avec la $f_{c\text{-}3dB}$ la plus basse (Haut) et la plus élevée (Bas).

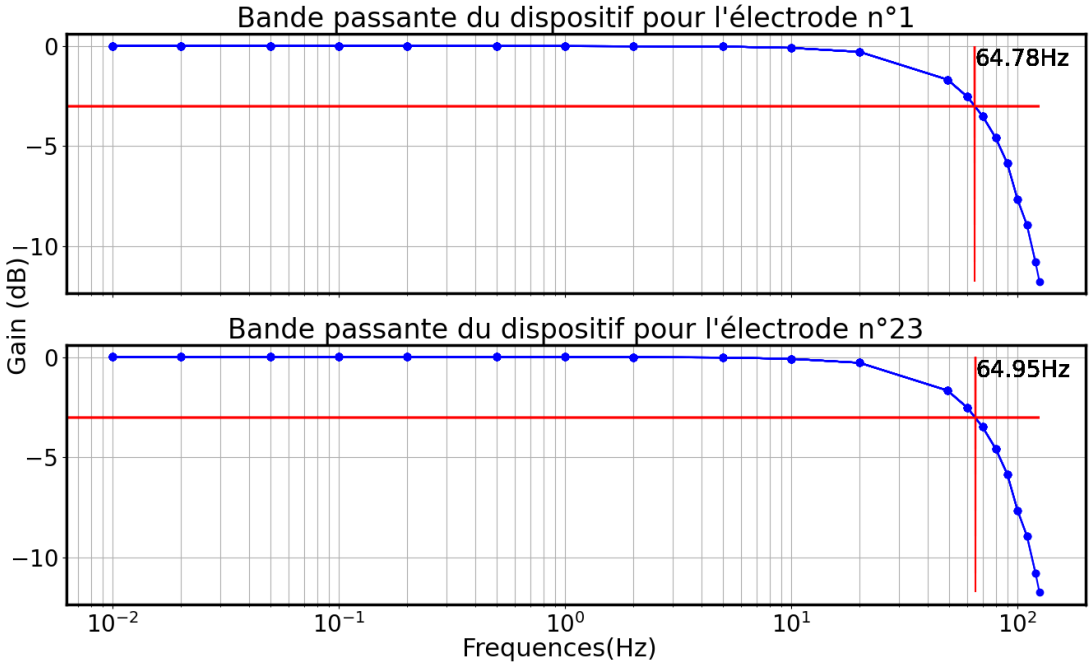


Figure 2-34 : Bande passante de l'Enteronaute SN0002 pour l'électrode avec la fc-3dB la plus basse (Haut) et la plus élevée (Bas).

Les *fc* moyennes de SN0001 et SN0002 sont respectivement de 64.79±0.05Hz et de 64.87± 0.05 (Voir Figure 2-35). Les distributions des *fc* sont statistiquement différentes ($p<0.05$). Cependant, au vu des faibles énergies de nos signaux d'intérêt présentes à ce niveau, une différence de 0.05Hz n'induira qu'une différence négligeable lors d'un enregistrement. On considérera donc nos dispositifs comme égaux en termes d'échantillonnage. Dans la notice

technique, pour un gain de 24 et une fréquence d'échantillonnage de 250, la bande passante et de 65Hz. On peut donc considérer nos DUT comme conforme à la notice. Les dispositifs ayant des f_c>40Hz, ils répondent donc au cahier des charges.

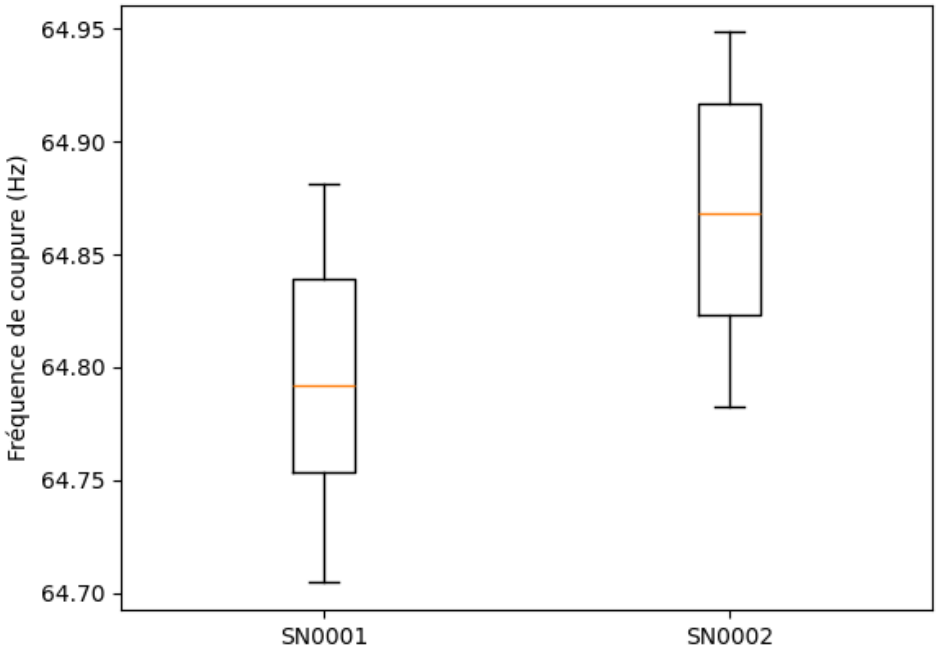


Figure 2-35 : Fréquences de coupure des deux dispositifs.

3.D Test de Synchronisation

La synchronisation consiste à vérifier que les dispositifs échantillonnent le même signal au même moment. L'utilisation de 4 ADS1299, possédant de 4 à 8 voies pourrait créer un décalage temporel dans l'échantillonnage. Nous décidons donc de tester si l'échantillonnage à bien lieu en parallèle. Il n'existe pas, à notre connaissance, de test spécifique pour mesurer la synchronisation.

Pour réaliser les mesures de synchronisation des voies unipolaires des deux DUT, nous commençons par relier l'ensemble des voies du DUT, hormis REF, au PV. Nous branchons ensuite le pôle + d'un GBF au PV et le pôle – sur la voie REF. Nous générerons alors des signaux carrés d'amplitude 100mV à une fréquence de 10Hz. Un enregistrement d'une durée de 10s est alors réalisé. Nous vérifions alors que les fronts montants et descendants des signaux carrés se situent sur le même échantillon pour chaque voie.

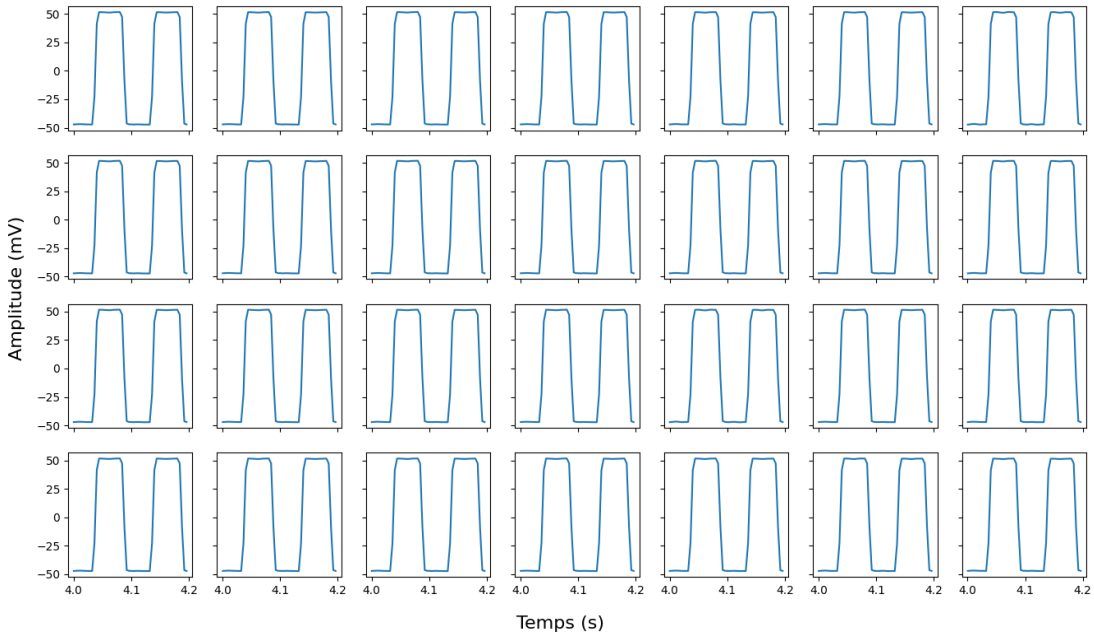


Figure 2-36 : Tests de synchronicité de SN0001.

On remarque Figure 2-36 que les fronts montants et descendants sont bien synchronisés. Pour SN0001 et SN0002, l'ensemble des fronts des enregistrements sont synchronisés. Nos deux dispositifs ne créé donc pas décalage entre les voies unipolaires.

3.E Test de diaphonie multivoie

La diaphonie multivoie — ou *cross-talk* en anglais —est un phénomène qui se caractérise par la présence d'une interférence provenant d'une voie sur une autre voie. Ce phénomène dépend de plusieurs paramètres et en particulier de la taille des câbles. Pour réduire ce phénomène, l'enroulement des câbles entre eux ou le blindage des câbles est possible (Venkatachalam et al., 2011). Des tests de diaphonies multivoies sont seulement présentés dans la norme ECG bien qu'afin d'obtenir un signal EEG de grande qualité, un haut rejet de la diaphonie multivoie soit nécessaire (Usakli, 2010). La valeur limite acceptable normative est de 5%.

Pour réaliser les mesures de diaphonie multivoie, nous commençons par relier l'électrode 1 au pôle + du GBF et REF au pôle -. Les autres voies sont connectées au PV. Un signal triangulaire d'amplitude 0.1V et de fréquence 5Hz est généré. Un enregistrement de 10s est réalisé. Les filtres réjecteurs de bande sont actifs. L'amplitude du bruit sur l'ensemble des voies (hormis la voie 1) est alors mesurée. Ce processus est répété pour l'ensemble des voies. L'ensemble de ce test est réalisé dans des conditions de température et d'hygrométrie identique. Une mesure de l'amplitude du bruit pic à pic sur les voies autres que la voie injectée est réalisée. On calcule ensuite la diaphonie multivoie en suivant l'équation ci-dessous :

$$Dia(\%) = \frac{A_{max}}{0.1} \times 100 \qquad (6)$$

Après un test de normalité (Shapiro-Wilcoxon), nous comparons la diaphonie multivoie de nos deux dispositifs à l'aide d'un test de Mann-Whitney-u. Les résultats sont présentés

Figure 2-37.

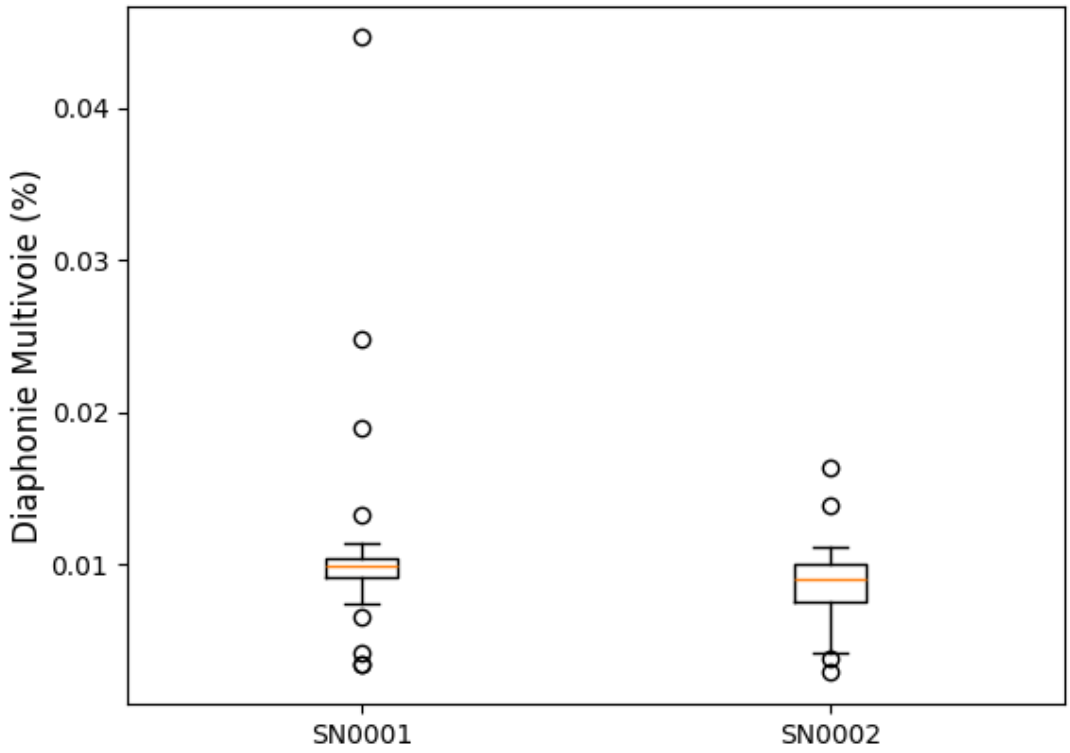


Figure 2-37 : Diaphonie Multivoie de nos deux dispositifs.

La médiane de la diaphonie multivoie est pour SN0001 et SN0002, respectivement, de 0.009% [IQR=0.009% ; 0.010%] et de 0.009% [IQR=0.008% ; 0.010%]. Les distributions sont statistiquement identiques ($p>0.05$). On observe cependant pour SN0001, une valeur outlier importante. Cette valeur correspond au bruit induit par C1- sur C2-. Cette diaphonie ayant lieu sur les voies ECG bipolaires, nous la considérons comme acceptable. Considérons maintenant une mesure des PGI de 30µV, l'erreur liée à la diaphonie multivoie sera de 0.003µV. Nous considérons cette erreur comme acceptable. De plus, les diaphonies multivoies de nos dispositifs sont bien inférieures à la valeur normative.

3.F Accéléromètre

Il n'existe pas de normes pour nous guider sur la validation de l'ICM-20948. Nous avons donc conçu nos propres tests. L'objectif de ces tests est de s'assurer que l'accéléromètre correspond à ses caractéristiques techniques et permet donc la mesure du mouvement respiratoire.

Nous commençons par placer le dispositif à plat sur une surface plane parallèle au sol. L'axe *z* du dispositif est donc perpendiculaire au sol. Un premier enregistrement de 10s est réalisé. Puis nous orientons le dispositif de sorte que l'axe *y* soit perpendiculaire au sol. Un autre enregistrement de 10s est réalisé. Finalement, nous faisons de même pour l'axe *x*. On mesurera, pour chaque enregistrement, l'amplitude pic à pic de chaque axe pour quantifier le bruit. Des mesures de l'offset par rapport à 0g ou 1g seront également réalisée Les méthodes de tests et de présentations des résultats de ces tests sont présentés dans d'autres normes. Après

des tests de normalité, nous avons comparé le bruit moyen et l'offset de nos deux dispositifs à l'aide de test de Mann-Whitney.

Les bruits moyens de SN0001 et SN0002 sont respectivement de 6.5±1.6mg et de 6.0±1.5mg (Voir Figure 2-38). Ce bruit est identique pour les deux dispositifs ($p>0.05$). Le mouvement respiratoire étant de l'ordre de 0.1g, ce bruit n'empêchera pas la mesure de ce mouvement.

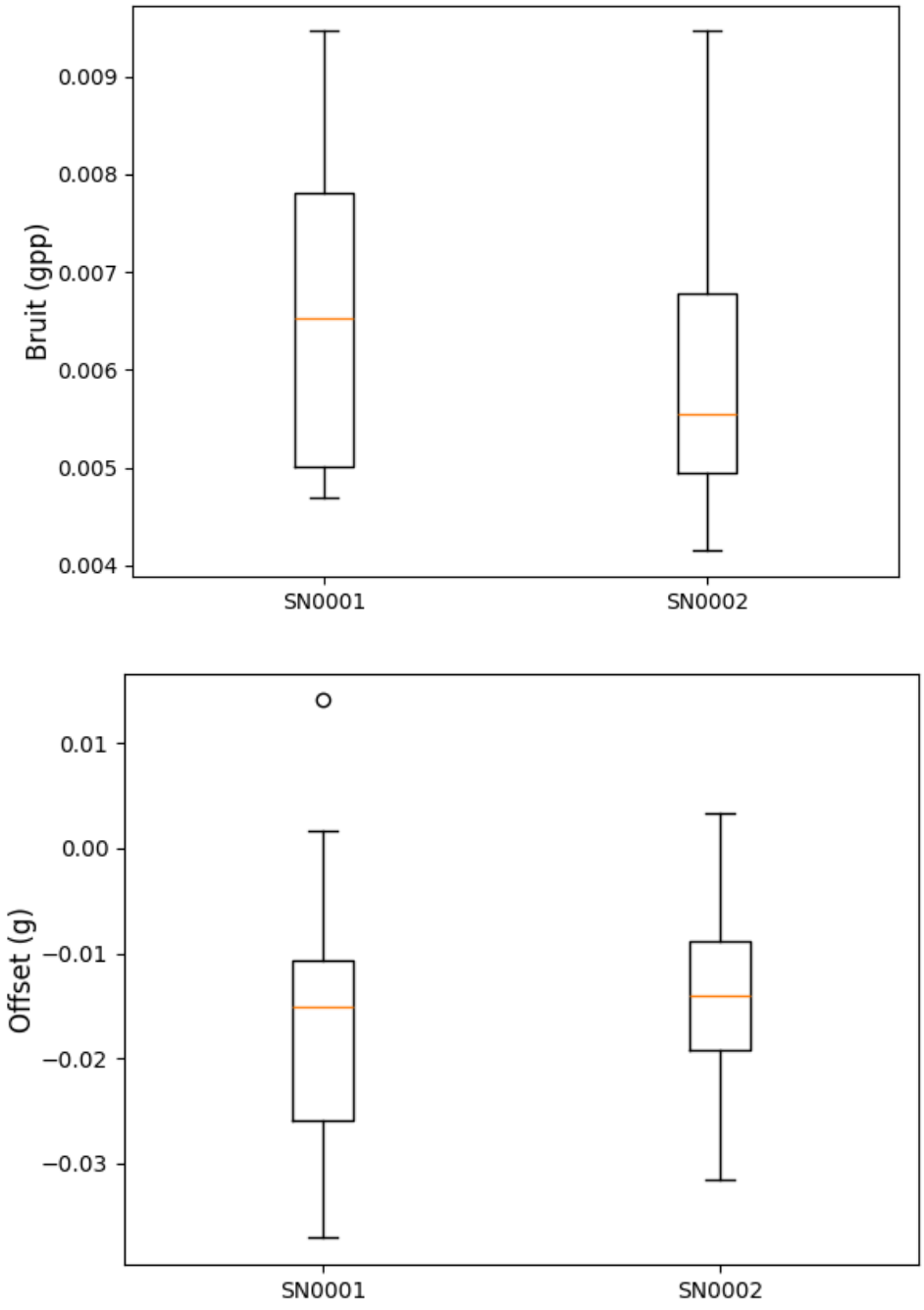


Figure 2-38 : Bruits moyens (haut) et offset (bas) sur les mesures de l'accéléromètre.

Les offsets moyens sont eux de -14.8±14.8mg et de -13.5±11.0mg. Cet offset est identique pour les deux dispositifs ($p>0.05$).

3.G Test de la batterie et des messages d'alarmes.

Les derniers tests pertinents pour quantifier les performances du dispositif sont les tests de la batterie et des indicateurs visuels.

Pour tester la batterie, nous avons utilisé le dispositif en condition semi-réelle i.e. nous avons réalisé un enregistrement de 4h avec visualisation en temps direct des signaux sur l'application. Le dispositif était branché au PV. Nous avons réalisé ce test 5 fois avec une recharge de la batterie entre chaque essai. L'essai était considéré comme valide si l'enregistrement et la visualisation des signaux ont pu être réalisés sans erreur.

Concernant le test des indicateurs visuels, nous avons induit différentes erreurs (déconnexion BLE, arrêt du dispositif…) afin de vérifier que les bons messages d'erreurs et DEL (Diode électroluminescente) correspondantes s'allumaient.

L'ensemble de ces tests a été validé par les deux dispositifs.

Chapitre 4 : Tests de sécurité du dispositif

Avant de pouvoir utiliser le dispositif sur une population humaine, des tests concernant la sécurité du dispositif ont été réalisés. Afin de définir les tests à réaliser, les risques pour le sujet ont été identifiés et notés à l'aide d'une analyse de risque puis, des tests issus de normes ont été identifiés afin de démontrer l'innocuité du dispositif sur les risques identifiés. Dans ce chapitre, les tests les plus importants et leurs résultats sont présentés.

4.A Sécurité électrique

L'utilisation d'appareils électriques peut entraîner des courants de fuite ou des courants auxiliaires. Ces courants de fuite peuvent causer des risques d'électrisation voire d'électrocution. Les courants de fuite sont dangereux car pouvant causer une tachycardie ventriculaire ou une fibrillation ventriculaire (Swerdlow et al., 1999). La norme IEC 60601-1 propose des tests à réaliser en fonction de la classe d'isolement du dispositif.

La première étape consiste à déterminer la classe électrique du dispositif. Notre dispositif, étant relié au patient par des parties conductrices (câbles et électrodes) sera de type BF pour body floating en anglais. Les mesures à faire sur notre dispositif ainsi que les valeurs limites normatives sont présentées dans le Tableau 2-VI.

Tableau 2-VI : Mesure des courants de fuites et valeurs normative.

Courant	*Alternatif/continu*	*Valeur limite*
Courant de fuite patient, parties appliquées	Continu	10µA
	Alternatif	100µA
Courant de fuite patient, parties accessibles	Continu	10µA
	Alternatif	100µA

Pour mesurer ces courants, nous avons utilisé un multimètre Keysight 34461A étalonné. Le dispositif est allumé, en fonctionnement normal. Pour les parties appliquées, le courant est mesuré en mode alternatif et continu entre chaque paire de câbles d'électrode. Pour les parties accessibles, le courant est mesuré à l'aide de connecteurs banane de 4mm en mode alternatif et continu entre chaque partie accessible i.e. le boîtier, la ceinture, les passages de câbles et le port USB-C. Les résultats maximums de ces mesures sont présentés dans le Tableau 2-VII.

Tableau 2-VII : Résultats des tests de sécurité électriques.

Courant	*Alternatif/continu*	*Valeur limite*	*Valeur maximale mesurée*
Courant de fuite patient, parties appliquées	Continu	10µA	0.1µA
	Alternatif	100µA	0.2µA
Courant de fuite patient, parties accessibles	Continu	10µA	0.1µA
	Alternatif	100µA	0.4µA

L'ensemble des mesures réalisées est en dessous des valeurs normatives. On considérera donc nos dispositifs comme sûrs électriquement.

4.B Sécurité électromagnétique

La sécurité et les performances essentielles électromagnétiques sont définies en partie dans la norme CEI 60601-1-2 (2016). Dans cette norme, il est considéré deux aspects de la sécurité électromagnétique : (1) l'immunité aux perturbations électromagnétiques et (2) les émissions électromagnétiques émises par le DUT. Les méthodes de tests et de présentations des résultats de ces test sont présentés dans d'autre normes. Dans notre cas d'usage du dispositif, nous nous intéresserons à l'immunité aux décharges électrostatiques (NF EN 61000-4-2), l'immunité aux champs électromagnétiques rayonnés aux fréquences radioélectriques (NF EN 61000-4-3), l'immunité aux champs magnétiques à la fréquence du réseau (50Hz) et au respect des seuils d'émissions de perturbations radioélectriques (NF EN 55011).

Nous n'avons pas testé directement notre dispositif mais un dispositif similaire (même batterie, utilisation d'un WEMU-LN, carte d'interfaçage proche de celle de l'Enteronaute). En raison de cette similarité, nous considérons les résultats comme transposables d'un dispositif à l'autre. Les tests ont tous été réalisés par le Cetim (Centre technique des industries mécaniques) avec du matériel respectant les recommandations des normes.

Tests d'immunités

Concernant les tests d'immunités, ils consistent à émettre une décharge électrostatique ou un champ électromagnétique à proximité ou proche du dispositif et de vérifier que le dispositif continue de fonctionner totalement, partiellement ou non. Les caractéristiques précises des décharges ou des champs sont présentées Tableau 2-VIII. Les champs peuvent être appliqués selon plusieurs directions. Des photos présentant les différents tests sont présentées Figure 2-39. Le fonctionnement est considéré comme total si la DEL reste allumée lors du test, la communication BLE est fonctionnelle et les données sont bien enregistrées ; le fonctionnement est partiel si la DEL ou le BLE s'arrêtent lors du test mais il n'y a pas de perte de données ; le non-fonctionnement correspond à un incident nécessitant une opération extérieure après le test pour retrouver le fonctionnement total du dispositif — un redémarrage du dispositif par exemple. Pour les tests présentés dans cette partie, plus de détails, tels que le matériel utilisé ou les conditions de tests, sont présentés en Annexe I. Les résultats sont présentés Tableau 2-IX.

Tableau 2-VIII : Immunité électrostatique

Immunité testée	***Valeur normative***
Immunité aux décharges électrostatiques	± 8kV en contact ±2kV à ±15kV dans l'air
Immunité aux champs électromagnétiques rayonnés aux fréquences radioélectriques	3 V/m
Immunité aux champs magnétiques à la fréquence du réseau	30 A/m à 50Hz



Figure 2-39 : (A) Installation du test d'immunité électrostatique ; (B) installation du test d'immunité aux champs électromagnétiques rayonnés aux fréquences radioélectriques ; (C) installation du test d'immunité aux champs magnétiques à la fréquence du réseau.

Tableau 2-IX : Résultats des tests d'immunités.

Immunité testée	***Fonctionnement (Total, partiel ou Non)***
Immunité aux décharges électrostatiques	Total
Immunité aux champs électromagnétiques rayonnés aux fréquences radioélectriques	Partiel
Immunité aux champs magnétiques à la fréquence du réseau	Total

Le dispositif continue de fonctionner normalement lorsque soumis à des décharges

électrostatiques ou à des champs magnétiques à la fréquence du réseau mais il ne fonctionne que partiellement lorsque soumis à des champs électromagnétiques rayonnés aux fréquences radioélectriques. Le fonctionnement partiel observé correspond à une perte de la connexion BLE et donc une perte de l'affichage en direct des données ou à une perte de certaines données affichées pour des champs émis de fréquences 2.2 à 2.45GHz.

Pour notre utilisation du dispositif, le fonctionnement partiel ne posera pas de problème majeur. En effet, les données continuent d'être enregistrées lors du dysfonctionnement. De plus, le retour à un fonctionnement total a lieu après la soumission aux champs. Nous pourrons donc utiliser notre dispositif sans risquer une perte de données. Un opérateur restera tout de même à proximité lors des enregistrements.

Test de rayonnements émis

Pour les rayonnements électromagnétiques émis par notre dispositif, les limites d'émissions quasi-crête sont présentées dans le Tableau 2-X. Pour réaliser ces mesures, une antenne est placée à 3m du DUT et est reliée à un analyseur de spectre. L'antenne utilisée mesure les composantes verticale et horizontale des émissions. Pour les tests présentés dans cette partie, plus de détails, tels que le matériel utilisé ou les conditions de tests, sont présentés en Annexe I. Une partie des résultats est présentée Figure 2-40 et Figure 2-41.

Tableau 2-X : Valeurs crêtes à crêtes d'émissions maximales autorisées.

Plage de fréquence (MHz)	*Mesure quasi-crête maximale à 3m*
30-230	40
230-1000	47

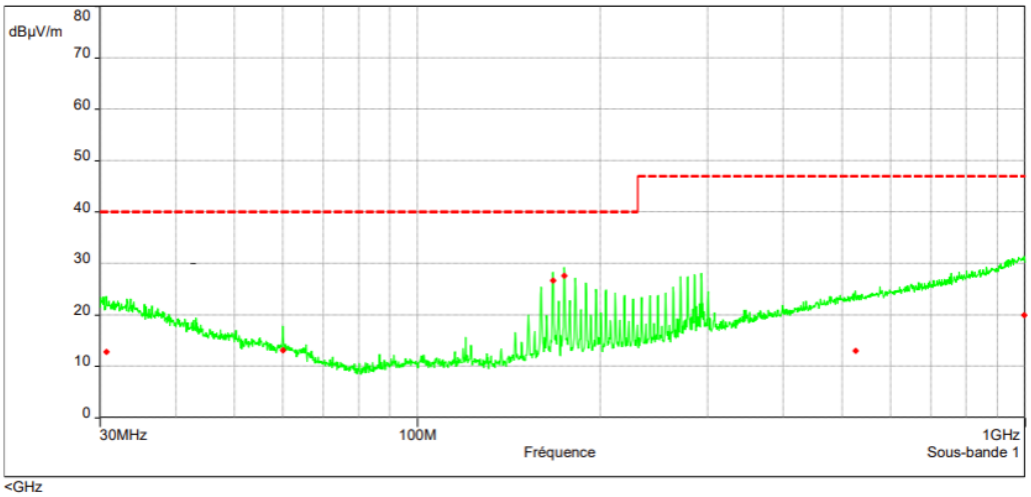


Figure 2-40 : Émission dans le plan vertical du dispositif. Ligne verte : valeurs crêtes mesurées ; Losanges rouges : valeurs quasi-crêtes ; Ligne pointillée rouge : Valeurs maximales quasi-crêtes autorisées.

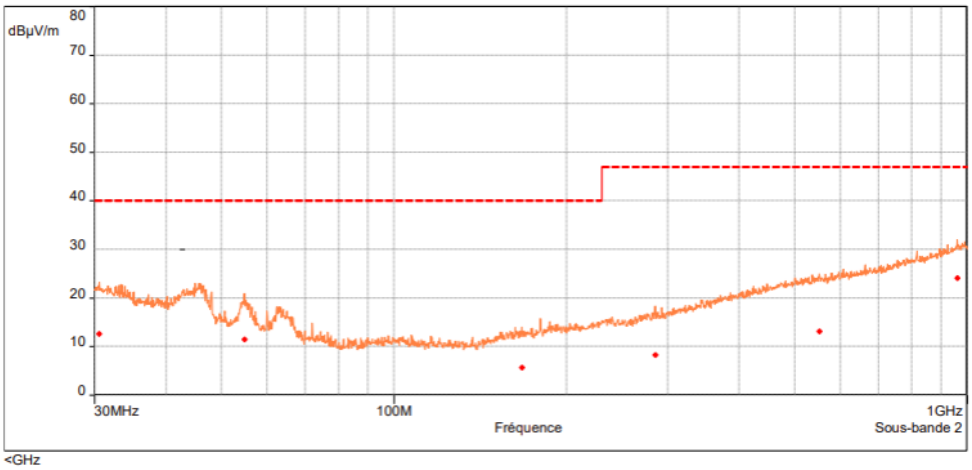


Figure 2-41 : Émission dans le plan horizontal du dispositif. Ligne orange : valeurs crêtes mesurées ; Losanges rouges : valeurs quasi-crêtes ; Ligne pointillée rouge : Valeurs maximales quasi-crêtes autorisées.

On observe que dans la gamme de fréquence [30-1000]MHz, les valeurs quasi-pics ne dépassent jamais les recommandations de la norme. Notre dispositif ne perturbera donc pas les autres dispositifs à proximité. On remarque également un champ émis horizontal plus élevé que le champ vertical. Les fréquences concernées sont comprises entre 150 et 300MHz. Ce phénomène pourrait être causé par les câbles reliés aux PCB et se comportant en antennes (Hockanson et al., 1996).

On peut donc considérer que dans les conditions d'utilisations souhaitées, notre dispositif possède une sécurité et des performances électromagnétiques répondant aux exigences de la norme IEC 60601-1-2.

4.C Sécurité liée aux échauffements du dispositif

Dans la section 11 de la norme 60601-1, des valeurs de température maximales que le dispositif ou ses parties appliquées en état de marche ne doivent pas dépasser sont définies. Ces valeurs sont pour une peau d'adulte et servent à éviter des brûlures cutanées. Pour un temps de contact de plus de 10 minutes, il est recommandé de ne pas dépasser 43°C. En effet, dans un article Moritz montre que le risque de brûlure cutanée en dessous de 44°C est inexistant, mais qu'au-delà, ce risque double à chaque degré additionnel (Moritz & Henriques, 1947).

Afin de tester l'élévation de température de notre dispositif, nous avons utilisé une caméra thermique (FLIR C3-X) avec une précision de ±3°C. Une première acquisition de deux températures a été réalisée : (1-cercle bleu) une mesure sur un dispositif éteint ; (2- cercle rouge) une mesure d'un dispositif en fonctionnement normal venant d'être allumé. Puis, nous avons lancé une acquisition du dispositif avec un affichage en temps réel des données sur l'application bureautique pendant 1h. Au bout d'1h, les deux mêmes mesures ont été réalisées. Ce test a été réalisé à température ambiante, i.e. autour de 25°C, température optimale d'utilisation du dispositif.

Les résultats de ces mesures sont présentés Figure 2-42. Sur les mesures avant acquisition, le dispositif éteint a une température de 23.8°C contre 27.1°C pour le dispositif en fonctionnement. Une heure plus tard, la mesure du dispositif éteint est de 23.3°C contre 27.1°C pour le dispositif en fonctionnement. On remarque dans un premier temps que la température

du dispositif éteint n'a presque pas changé (au regard de la précision). On peut en conclure que la température de la pièce de test n'a pas perturbée nos mesures d'échauffement. On constate également une élévation d'environ 4°C de l'appareil en marche contre l'appareil éteint avant ou après acquisition. On peut en conclure que ces 4°C sont donc l'élévation de température maximale de notre dispositif. Dans des conditions normales d'utilisation, notre dispositif ne dépassera donc pas la valeur seuil. On peut donc conclure que notre dispositif ne possède pas de risque de brûlure lié à des échauffement dans des conditions normales d'utilisation ou sur des plus longues durées.

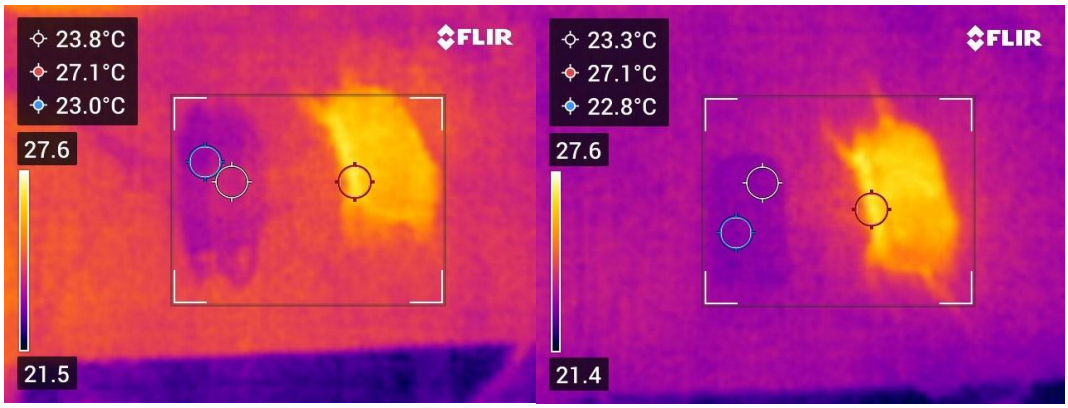


Figure 2-42 : Mesure de température du dispositif à l'aide d'une caméra thermique. Gauche : mesure avant acquisition ; droite : mesure après acquisition. A gauche de chaque image se trouve un dispositif de référence qui est resté éteint et à droite le DUT. Le cercle blanc correspond à un doublon de la mesure bleue.

Chapitre 5 : Réglementation européenne et autres exigences normatives

Afin de pouvoir utiliser notre prototype sur l'homme, nous devons nous conformer à différents règlements, normes ou exigences. Le plus important est le règlement 2017/745 de l'UE. Il va définir les exigences de performances et de sécurité que nous devons respecter. Dans ce chapitre nous verrons comment notre dispositif s'inscrit dans ce règlement. Puis, nous verrons comment ce règlement a guidé le développement, la validation et la documentation dudit dispositif.

5.A Le règlement 2017/745

Le Règlement (UE) 2017/745 du parlement européen et du conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux est un règlement établissant les "règles concernant la mise à disposition sur le marché ou la mise en service de dispositifs médicaux à usage humain et de leurs accessoires dans l'Union. Il s'applique également aux investigations cliniques concernant ces dispositifs médicaux et leurs accessoires effectuées dans l'Union. Il va donc, pour les parties nous intéressants, définir les grandes lignes nécessaires afin de pouvoir réaliser une investigation clinique sur un dispositif médical. D'autres règlements et/ou normes le complètent, l'enrichissent ou permettent de répondre à ses exigences.

Un dispositif médical est : "*tout instrument, appareil, équipement, logiciel [...] destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales suivantes : diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie, [...] investigation [...] d'un processus ou état physiologique ou pathologique,*". Son utilisation est prévue par ce qu'on appelle la destination. Cette destination est définie par le constructeur dans la documentation dudit dispositif et permet de savoir si le dispositif est réglementairement un dispositif médical. La destination de notre dispositif est la suivante : *« L'ENTERONAUTE permettra l'enregistrement et l'affichage des biopotentiels captés au niveau du torse et de l'abdomen à l'aide d'une gamme d'électrodes cutanées sur des patients atteints de la maladie de Crohn ou de troubles fonctionnels gastro-intestinaux ou sur des volontaires sains. Usage dans un environnement médicalisé ou de recherche clinique et sous la supervision d'un professionnel entrainé.* ». Notre dispositif est donc destiné à l'investigation d'un état physiologique ou pathologique, il s'agit donc bien d'un dispositif médical au sens du règlement européen. Afin de pouvoir mener une investigation clinique à l'aide d'un DM, le règlement exige une documentation permettant de prouver que la balance bénéfice/risque d'utilisation du dispositif.

5.B Documentation relative au dispositif

La documentation technique a pour but de démontrer la conformité du dispositif aux exigences générales de sécurité et de performance. Ces exigences sont présentes en Annexe I du règlement. Elles traitent de différents sujets allant de la sécurité biologique, à la sécurité électrique en passant par les informations et documentations à fournir avec le dispositif.

Afin de démontrer ces exigences, il faut se baser sur une analyse de risque reposant sur

les principes de l'ISO 14971. Cette analyse de risque sera supportée par plusieurs documents :

- Un ou des documents expliquant les spécifications du dispositif et de ses accessoires.
- Un ou des documents contenant les informations fournies par le fabricant avec le dispositif telles que la notice d'utilisation ou les étiquettes. Un exemple d'étiquette présente sur le dispositif est présenté Figure 2-43.
- Un ou des documents expliquant les moyens et procédés de conception et de fabrication du dispositif
- Un ou des documents traitant des moyens de vérification et validation du produit, tels que les résultats d'anciennes études cliniques ou des essais de validation

J'ai réalisé lors de cette thèse, avec l'aide des équipes de Bioserenity et du CIC-IT de Nancy, l'ensemble de cette documentation.

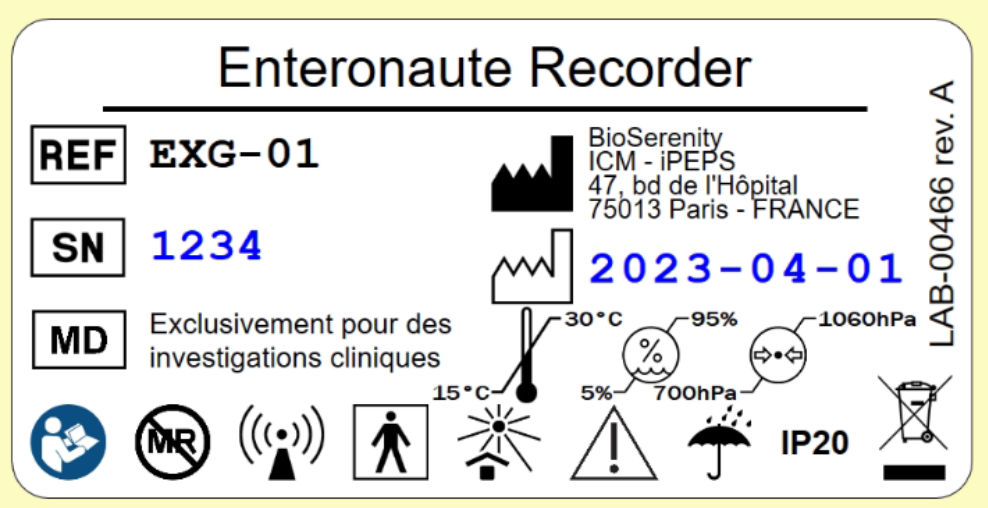


Figure 2-43 : Modèle d'étiquette présente sur le boitier du dispositif.

Les risques résiduels, présentés entre autre dans la brochure investigateurs, du dispositif sont : (1) un risque de réaction aux composants des électrodes, (2) un risque de brûlure arrivant suite à un enflammement de la ceinture de maintien (3) un risque d'étranglement causé par les câbles des électrodes, (4) un risque de brûlure ou de blessure cutanée arrivant suite à une explosion de la batterie et (5) un risque d'électrocution pouvant survenir si le dispositif est utilisé lorsque branché à un ordinateur présentant un défaut d'isolement. Les bénéfices attendus du dispositif, également présentés dans la brochure investigateur, sont les suivants :

- L'utilisation de ce produit dans le cadre de recherches, permettra une meilleure compréhension des biopotentiels gastro-intestinaux
- Ce dispositif permettra la constitution de bases de données permettant de développer une méthodologie innovante d'analyse des signaux électrophysiologiques du torse et de l'abdomen enregistrés chez des volontaires sains et des patients atteints soit de la maladie de Crohn, soit de troubles fonctionnels gastrointestinaux.
- A long terme, le développement du dispositif pourrait aboutir à une technique non-invasive de diagnostic des maladies gastrointestinales
- A long terme, le dispositif pourra être plus confortable et rassurant que les examens

gastro-intestinaux actuels (IRM, endoscopie)

- Ce dispositif permettra, à long terme, le développement d'une technique d'examen peu coûteuse, pouvant réduire le délai diagnostique et permettant un gain de temps dans la prise en charge des patients.

L'ensemble de cette documentation technique, la balance bénéfice-risque et la documentation spécifique aux investigations cliniques ont été soumises à l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) et à un CPP (Comité de protection des personnes) pour évaluation. Ces deux entités ont autorisé que le dispositif soit utilisé sur l'humain dans le cadre d'une investigation clinique.

Chapitre 6 : Discussion et Conclusion de partie

Les deux dispositifs conçus, comprennent 28 voies unipolaires et 2 voies unipolaires pour la mesure simultanée des PGI et de l'ECG. Le bruit maximum observé est de $3.02\mu V_{pp}$. Ce bruit est considéré comme identique entre les 2 dispositifs et ce bruit est répétable. Une faible diaphonie multivoie, de l'ordre de 0.01% existe pour nos deux dispositifs. La mesure des bipotentiels gastriques ou cardiaques sur l'ensemble des voies ne sera que très peu bruitée. De plus, on retrouve dans la littérature des performances au moins équivalentes pour des dispositifs partageant le but de mesurer les PGI. Les bandes passantes de nos dispositifs s'étendent de 0 à 64.8Hz. Ces bandes passantes sont suffisantes pour la mesure des PGI. Une perte d'information des fréquences les plus hautes de l'ECG sera à noter. Cette perte ne causera cependant pas de problème majeur car elle concerne une proportion minime de l'information ECG.

Un accéléromètre et gyroscope sont également présents dans le dispositif. L'accéléromètre possède un offset de l'ordre de 10mg et un bruit proche de 6mg. Ces caractéristiques permettront une mesure des mouvements respiratoires ou involontaires.

Notre capteur est simple d'utilisation avec des électrodes Ag/AgCl du commerce. Nous avons choisi les électrodes H135SG possédant une impédance de 200Ω, une tension d'offset de 0.2mV et un COIIN de 4µV.

Pour le pré-conditionnement du signal, les filtres anti-repliements, passe-haut de $f_{c\text{-}3dB}$ à 0.016Hz, réjecteur de bande 50Hz et 100Hz ont bien été intégrés. Le gain du système a été fixé à 24. En accord avec ces choix, la fréquence d'échantillonnage choisie est de 250Hz sur un CAN de 24bits, limitant ainsi le bruit.

Une mémoire de 32GB ainsi qu'une batterie de 1200mAh, permettent des enregistrements de 4h. Les enregistrements sont au format .bcp et peuvent être facilement convertis en .csv ou .h5.

L'ensemble du dispositif est commandé par un logiciel. Ce logiciel permet également de visualiser en temps réel les signaux acquis grâce à une transmission par BLE. Des alertes visuelles (DEL et messages utilisateur sur le logiciel) permettent d'identifier les dysfonctionnements potentiels.

Le cahier des charges fixé est donc rempli et notre dispositif permettra donc de pouvoir réaliser des acquisitions multi-potentiels de l'abdomen à haute fréquence spatiale et temporelle. Un schéma de notre dispositif résumant ces principales caractéristiques est présenté Figure 2-44.

De plus, notre dispositif répond aux différentes exigences de sécurité biologique, électrique et électromagnétique. Le Tableau 2-XI met en évidence les normes de sécurité et de performance auxquelles répond notre dispositif.

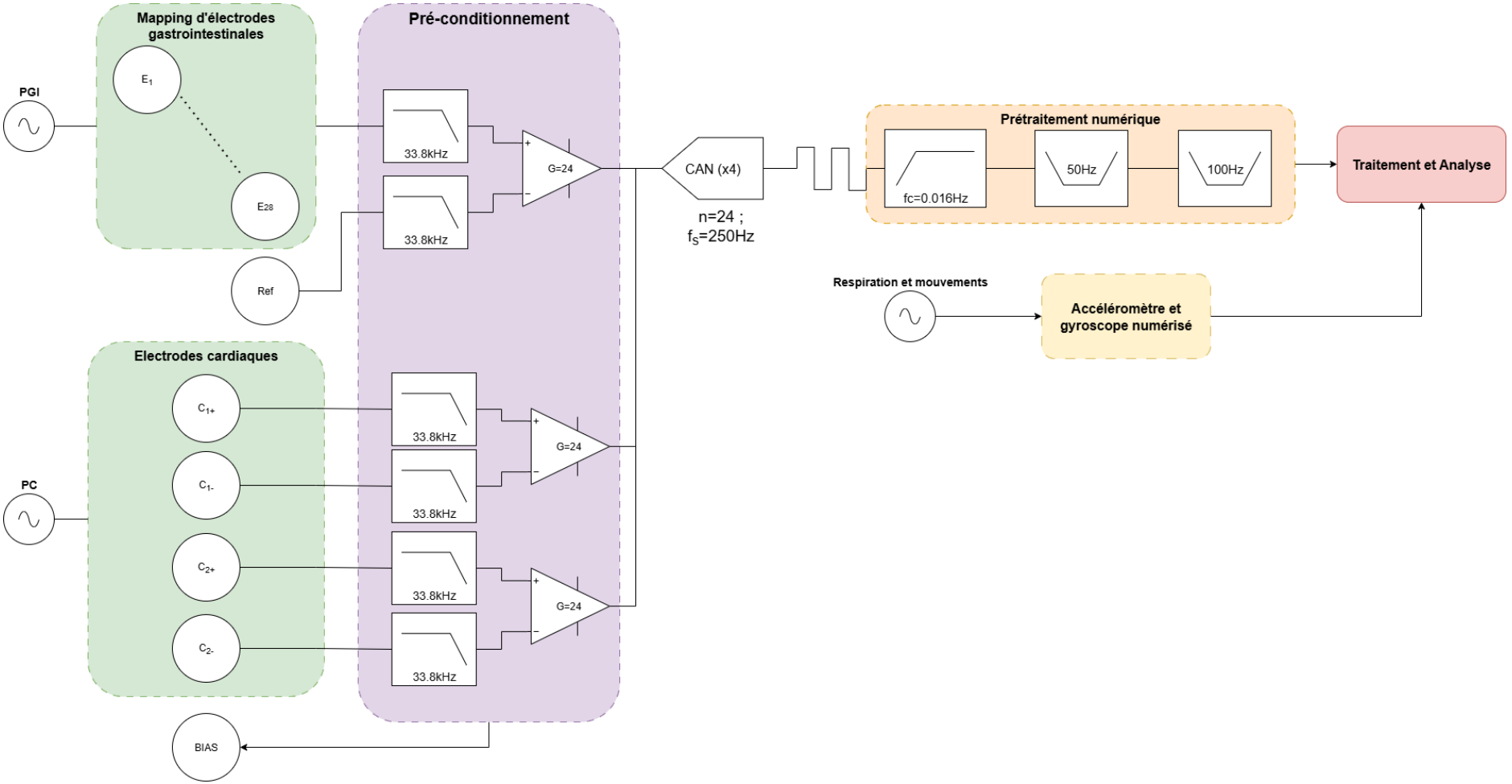


Figure 2-44 : Chaîne d'acquisition de nos dispositifs. Elle se compose de 28 électrodes (E_1 à E_{28}) organisée en 28 voies unipolaires (par rapport à une référence : REF) pour la mesure des PGI, de 4 électrodes pour l'acquisition des potentiels cardiaques (PC) (C_{1-}, C_{1+}, C_{2-}, C_{2+}) et d'un accéléromètre et gyroscope pour la mesure de la respiration et des mouvements. Une électrode de Biais est également présente (BIAS). Des filtres anti-repliement de 33.8kHz sont implémentés. Les signaux sont amplifiés par un Gain de 24 et numérisé en 24bits à 250Hz. Des filtres numériques sont ensuite présents : un filtre passe-haut d'ordre 4 de f_c=0.016Hz de type Butterworth et deux filtres réjecteurs de bande 50Hz et 100Hz.

Tableau 2-XI : Normes et règlements que le dispositif respecte.

NORMES ET REGLEMENTS	RESPECT
NF EN ISO 149712019 & NF EN ISO 14971/A11: 2021 MEDICAL DEVICES - APPLICATION OF RISK MANAGEMENT TO MEDICAL DEVICES	En totalité
NF EN ISO 14155:2020 CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICAL DEVICES FOR HUMAN SUBJECTS — GOOD CLINICAL PRACTICE	En totalité
NF EN ISO 15223-1:2022 MEDICAL DEVICES — SYMBOLS TO BE USED WITH MEDICAL DEVICE LABELS, LABELLING AND INFORMATION TO BE SUPPLIED — PART 1: GENERAL REQUIREMENTS -03)	En totalité
NF EN ISO 20417 :2021 MEDICAL DEVICES — INFORMATION TO BE SUPPLIED BY THE MANUFACTURER	En totalité
ISO/TR 24971:2020 MEDICAL DEVICES — GUIDANCE ON THE APPLICATION OF ISO 14971	Partiellement
NF EN 60601-1/A12 : 2016 / NF EN 60601-1/A2:2021 MEDICAL ELECTRICAL EQUIPMENT - PART 1: GENERAL REQUIREMENTS FOR BASIC SAFETY AND ESSENTIAL PERFORMANCE	Partiellement
NF EN 60601-1-2:2016 / NF EN 60601-1-2/A1 : 2021 GENERAL REQUIREMENTS FOR BASIC SAFETY AND ESSENTIAL PERFORMANCE – COLLATERAL STANDARD: ELECTROMAGNETIC DISTURBANCES – REQUIREMENTS AND TESTS	Partiellement
NF EN ISO 10993-1:2020 BIOLOGICAL EVALUATION OF MEDICAL DEVICES	Non
NF EN 62304 :2006 / NF EN 62304/A1 : 2018 MEDICAL DEVICE SOFTWARE - SOFTWARE LIFE CYCLE PROCESSES	Non
REGULATION (EU) 2017/745 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL OF 5 APRIL 2017 ON MEDICAL DEVICES	En totalité
IEC 62133-2:2017 SECONDARY CELLS AND BATTERIES CONTAINING ALKALINE OR OTHER NON-ACID ELECTROLYTES - SAFETY REQUIREMENTS FOR PORTABLE SEALED SECONDARY CELLS, AND FOR BATTERIES MADE FROM THEM, FOR USE IN PORTABLE APPLICATIONS - PART 2: LITHIUM SYSTEMS	En totalité

Quelques risques restent cependant présents : (1) un risque de réaction aux composants des électrodes, (2) un risque de brûlure arrivant suite à un enflammement de la ceinture de maintien (3) un risque d'étranglement causé par les câbles des électrodes, (4) un risque de brûlure ou de blessure cutanée arrivant suite à une explosion de la batterie et (5) un risque d'électrocution pouvant survenir si le dispositif est utilisé lorsque branché à un ordinateur présentant un défaut d'isolement. Ces risques ont, cependant, une faible probabilité de se produire. L'usage du dispositif devant avoir lieu en présence d'un opérateur expert permet également de réduire la probabilité d'occurrence de ces risques.

L'ensemble de la documentation technique du dispositif respecte le règlement 2017/745. Cette documentation a permis, de soumettre et d'obtenir les avis favorables pour la réalisation d'un protocole de recherche clinique à l'ANSM et à un CPP.

Cependant, bien que le dispositif corresponde au cahier des charges, de nombreuses modifications pourraient être faites pour l'améliorer. Une des premières est l'ajout d'une mesure d'impédance. Cette fonctionnalité, déjà utilisée sur des dispositifs de mesure EEG permet de s'assurer du bon « contact » entre la peau et les électrodes assurant par la même occasion une bonne qualité des signaux recueillis. Cette mesure est aussi utilisée par certains prototypes de mesure des PGI dans la littérature (Foong et al., 2023). Il serait possible dans le futur d'implémenter directement cette fonctionnalité sur le prototype actuel, l'ADS1299 étant capable de réaliser ces mesures.

Pour la mesure des mouvements respiratoires, un seul accéléromètre et gyroscope est utilisé. Cependant, les mouvements respiratoires ne sont pas uniformes et sont également non rigide. Pour caractériser entièrement ces mouvements un seul accéléromètre ne suffira pas. Cette caractérisation plus fine pourrait être importante si la suppression des bruits respiratoires n'est pas optimale. Il faudrait alors pouvoir rajouter des accéléromètres à d'autres endroits du

torse et de l'abdomen (Siqueira et al., 2019). La mesure de l'impédance pourrait également permettre une caractérisation suffisante de ces mouvements (Shen et al., 2017).

Un autre point de vigilance sur le dispositif concerne son ergonomie. L'utilisation d'un grand nombre d'électrodes (34) relié aux dispositifs par des câbles, peut amener d'un côté à des erreurs de placement des électrodes et de l'autre à des mouvements des câbles lors des acquisitions. Le mauvais placement des électrodes, même léger, peut amener à des erreurs lors de l'analyse des données. Une solution pourrait être le développement d'un patch d'électrode, d'un textile instrumenté ou de tatouage électronique. Les mouvements des câbles peuvent induire des bruits supplémentaires, provenant par exemple d'une traction appliquée sur l'électrode. Une des solutions pourrait être l'utilisation de câbles et d'électrodes limitant ces tractions (Dammeyer & Hansen, s. d.)

Les différents tests de sécurité réalisés ont permis de s'assurer que les risques encourus par l'utilisation du dispositif sont acceptables au regard du bénéfice potentiel. Cependant, les tests concernant la sécurité au regard de l'eau, du feu ou des particules n'étant pas faits, l'utilisation du dispositif doit se faire dans un environnement contrôlé. Ces risques devraient être évalués et des mesures dans la conception ou de protection devraient être mises en place avant d'envisager une utilisation dans un contexte de monitoring à domicile par exemple.

De plus, les normes appliquées pour valider le dispositif, en termes de performances et de sécurité, ne sont pas conçues pour les PGI. Des similarités entre nos signaux, l'ECG et l'EEG nous ont permis de transférer certains tests de validation. Cependant, lorsque les connaissances sur les PGI seront plus avancées, il faudrait concevoir une norme permettant de valider les systèmes d'acquisition et de traitement de ces signaux.

Malgré de nombreuses améliorations potentielles identifiées, le dispositif développé dans cette partie est, à notre connaissance, le seul dispositif de mesure des PGI permettant de réaliser un mapping GI à haute fréquence temporelle.

Troisième partie : Développement et validation des méthodes de débruitage des signaux GI

De nombreuses méthodes ont été utilisées pour débruiter les PGI. Cependant, ces méthodes ne s'intéressent pas toujours au débruitage de l'entièreté de nos PGI i.e. les SW et SB de l'estomac, de l'intestin et du côlon. Dans cette partie, nous présenterons, dans un premier chapitre (page 91), ces méthodes, et leurs limites dans le cadre du débruitage des SW et SB de nos trois organes d'intérêts. Nous discuterons également de l'évaluation de ces méthodes et expliciterons le besoin de jeux de données de PGI bruités simulés. Dans un second chapitre, nous décrirons la mise au point d'un simulateur de PGI bruités (page 104). Puis, dans un troisième chapitre, nous proposerons des méthodes de débruitage que nous évaluerons à l'aide de données simulées et réelles (page 116) avant de conclure dans un quatrième et dernier chapitre (page 139).

Chapitre 1 : Solutions actuelles et limites

1.A Sources de bruit et caractérisation des signaux d'intérêts

L'objectif principal de cette partie est de développer des algorithmes permettant le débruitage des PGI. Les sources de bruits principales que nous chercherons à supprimer sont l'ECG et le bruit induit par l'activité respiratoire. D'autres artéfacts tels que les bruits de mouvement ou les dérives de la ligne de base seront également à supprimer. Pour développer ces méthodes, nous avons besoin de bien caractériser les PGI de surface et les bruits. Les amplitudes et fréquences de signaux d'intérêts, ainsi que ceux des bruits ECG et respiratoire, déjà présentées précédemment, sont rappelées représentées synthétiquement en Figure 3-1.

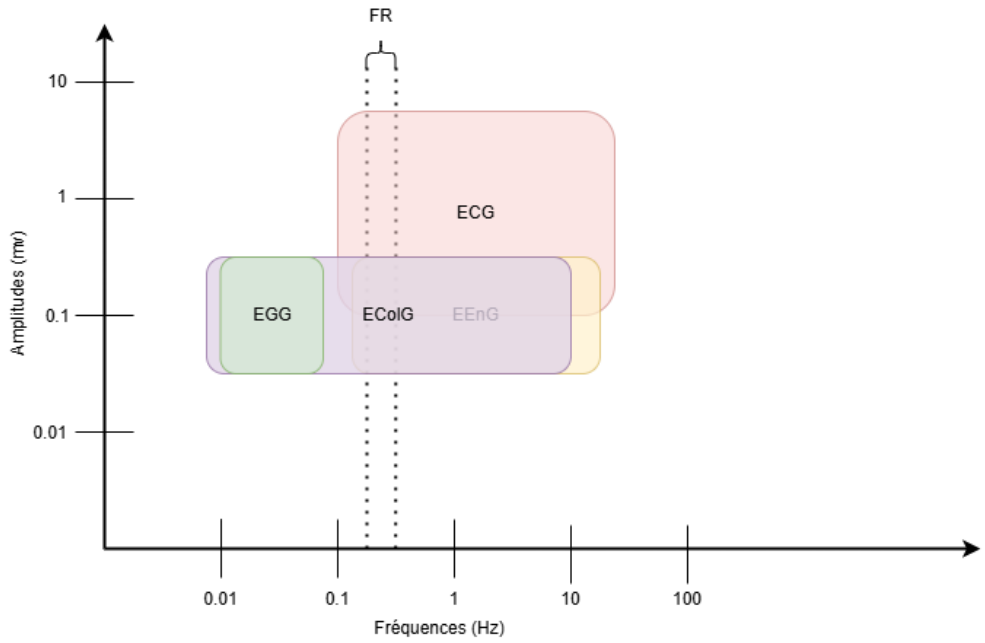


Figure 3-1 : Gammes de fréquences et d'amplitudes des signaux électrophysiologiques d'intérêts (EGG, EColG et EEnG), du bruit ECG et du bruit respiratoire (FR).

Il est important de considérer les métriques d'intérêt que nous envisageons d'extraire à partir des PGI dans le cadre de la MC. Comme vu dans la première partie, une seule étude nous donne des informations à ce sujet. Dans cette étude, l'énergie des SW coliques (mesurées sur 72h) est plus faible chez des patients avec un HBI modéré que chez des volontaires sains (Axelrod et al., 2025). Bien que peu de métriques d'intérêts ait été proposé pour la MC dans la littérature, de nombreuses métriques existent pour d'autres pathologies digestives. On citera sans ordre particulier l'étude des fréquences principales, des énergies, de l'entropie (Paramasivam, Krishnamurthy, Kandiah, et al., 2020), les métriques de Hjorth — activité, motricité et complexité — (Paramasivam, Krishnamurthy, & Jawahar, 2020) ou les dimensions fractales (Paramasivam et al., 2018). On considérera ces métriques comme potentiellement d'intérêt.

Dans la littérature, l'étude de certaines métriques spatiales semblent aussi présenter un potentiel certain. La vitesse de propagation, la direction et le pourcentage de propagation ininterrompu des SW gastriques semblent être corrélés à différents symptômes

gastrointestinaux chez des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle ou de gastroparésie (Gharibans, 2019). Une transposition de l'EGG en VectoGastroGraphe (VGG) semble également montrer un intérêt pour différencier les phases pré et postprandial chez des volontaires sains (Prats-Boluda et al., 2024). Une illustration de VGG pré et post prandial est représentée Figure 3-2.

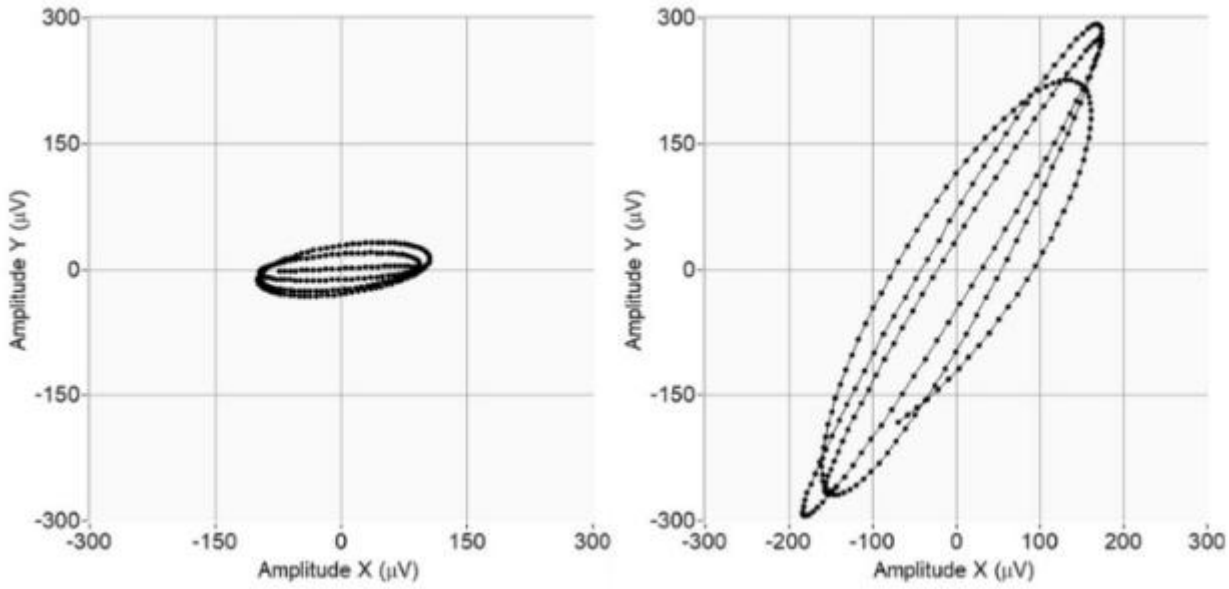


Figure 3-2 : Vectogastrographe de 60s à jeun (Gauche) et postprandial (Droite). On observe qu'en postprandial, la propagation en X et Y est plus ample qu'à jeun. Issu de (Prats-Boluda et al., 2024).

Une évaluation temps-fréquence et une évaluation des rythmes GI semblent également particulièrement intéressantes. En effet, on observe, chez le sujet sain, des variations du rythme gastrique telles que des arythmies, des brady et des tachy-gastries. La normo-gastrie est présente 70% du temps chez l'adulte sain (Miljković et al., 2024). Nos signaux d'intérêt, sont donc non-stationnaires. Cette non-stationnarité est renforcée du fait de l'augmentation de l'amplitude de l'EEG, EEnG et l'EColG lors des phases digestives. Il a également été observé, chez des patients atteints de gastroparésie ou de symptôme GI, un temps de normo-gastrie plus faible que chez des volontaires sains (Yin & Chen, 2013). Plusieurs profils digestifs semblent exister i.e. l'augmentation d'amplitude observée en postprandial semble arriver à des temps différents (Schamberg et al., 2023). On retrouvera les réponses précoces, retardée et tardive arrivant respectivement directement dès la prise alimentaire, environ 2h après et plus de 3h après cette prise alimentaire. Une illustration de ces trois réponses est présentée Figure 3-3.

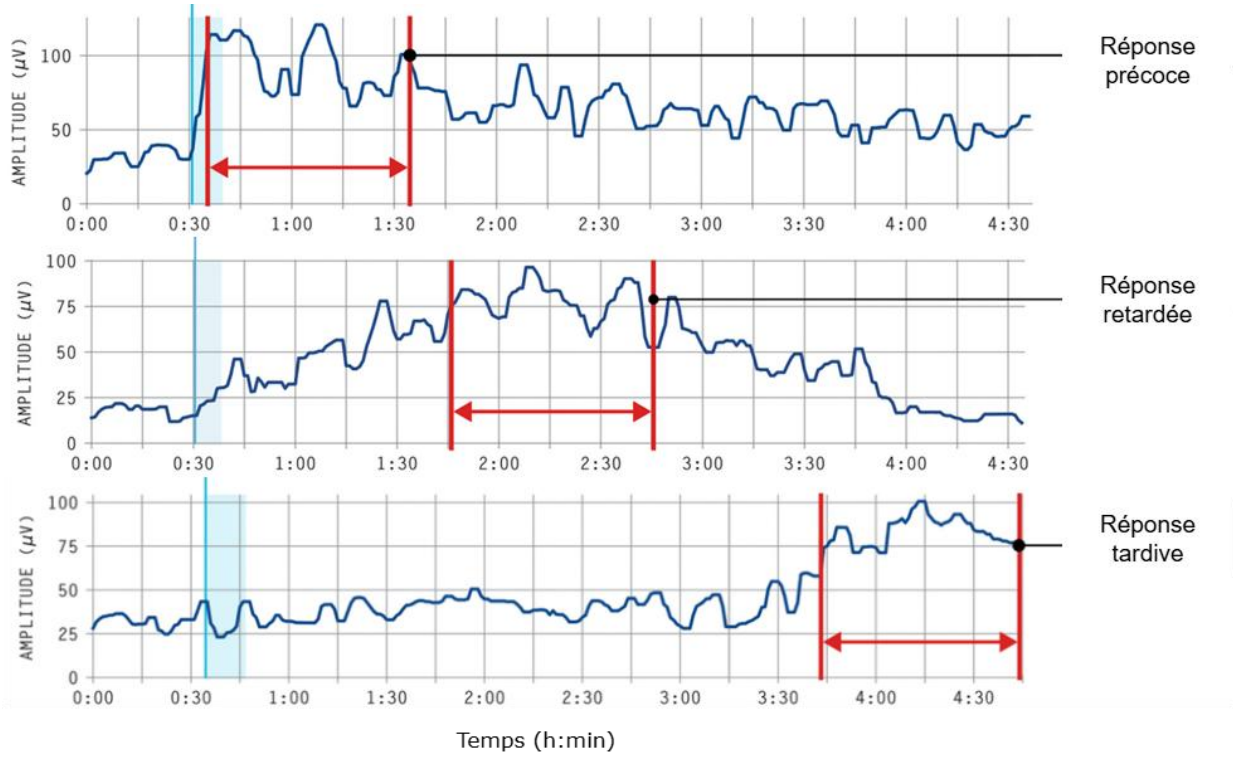


Figure 3-3 : Variation d'amplitude de l'EGG. Vers 30 minutes, une prise alimentaire est réalisée (bleu claire). L'intervalle en rouge représente l'intervalle où l'amplitude est maximale. Issu et modifié de (Schamberg et al., 2023).

Hormis les métriques spatiales et quelques études réalisant des cartographies des énergies gastriques (Homma et al., 2000; Homma, 2018), le calcul et l'analyse des métriques semblent être réalisés sur une seule voie. Au vu de la répartition spatiale des organes du TGI dans l'abdomen, cela peut entraîner une perte d'information potentiellement intéressante dans l'étude des PGI.

Maintenant que nos signaux d'intérêts et les différents bruits pouvant les parasiter ont été présentés, nous allons voir quelles méthodes ont été proposées avec pour objectif le débruitage de PGI.

1.B Solutions de la littérature et problématiques

1.B.I Filtres passe-bandes

La technique de débruitage la plus souvent utilisée est le filtrage passe-bande (J. Chen & McCallum, 1991). Ce filtrage permet de supprimer le bruit de ligne de base ainsi que le bruit ECG. Pour l'étude d'une partie des SW coliques (2 à 7cpm) ainsi que des SW gastriques (≈3cpm), ces filtres sont suffisants. Cependant, dès lors que nous voulons étudier les SW intestinales (9 à 12 cpm), le reste des SW coliques (7 à 20 cpm) ou les SB (>1Hz), les filtres passe-bande ne sont plus suffisants. En effet, les bruits respiratoires et cardiaques possèdent des fréquences communes à ces PGI (Voir Figure 3-1).

D'autres techniques plus avancées tel que le filtrage adaptatif sont également utilisées.

1.B.II Filtres adaptatifs

Une technique proposée par plusieurs auteurs est le filtrage adaptatif. Brièvement, cette

méthode consiste à concevoir un filtre aux coefficients variables au cours du temps. La variation des coefficients va se faire pour minimiser un critère, il s'agira par exemple de minimiser l'erreur quadratique entre le signal filtré et un signal de référence. Un exemple de filtre adaptatif est le filtre adaptatif LMS — pour *Least Mean Square*. Ce filtre prend en entrée, le signal bruité d(n) ainsi qu'un signal de référence x(n). x(n) est tout d'abord filtré aléatoirement donnant la composante de bruit y(n). On soustrait ensuite y(n) à d(n) pour obtenir e(n) le signal débruité. Le filtre étant aléatoire, les résultats sont imparfaits, c'est là que le caractère d'adaptatif rentre en jeu. En comparant e(n) et x(n) à l'aide de l'algorithme LMS (ou un autre) on peut optimiser les poids w(n) du filtre améliorant ainsi y(n+1) et donc e(n+1). Ce processus est répété sur l'ensemble du signal. Une représentation de ce filtre avec nos signaux d'intérêt est présentée Figure 3-4.

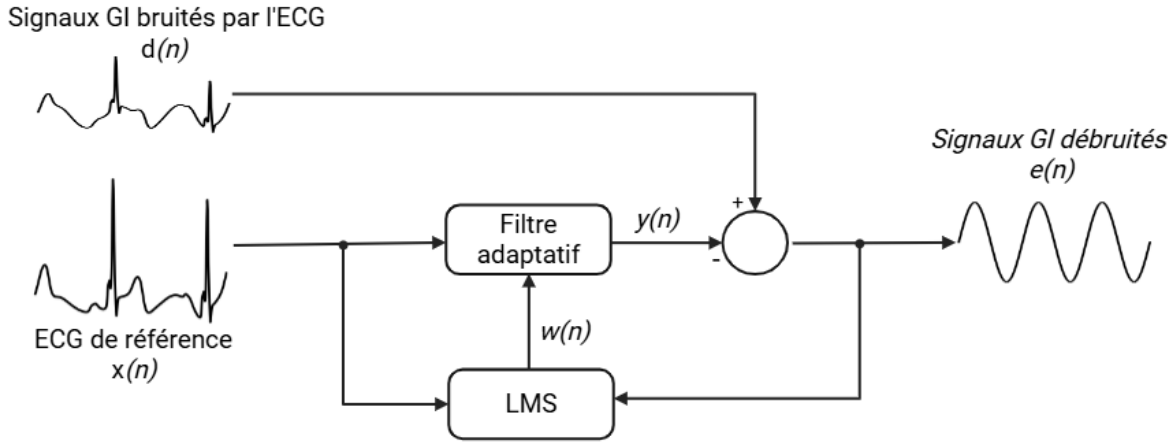


Figure 3-4 : Fonctionnement d'un filtre adaptatif LMS.

Le filtrage adaptatif est proposé pour la première fois en 1989 pour la suppression de la respiration dans les signaux gastriques (J. Chen et al., 1989). Dans cet article, les auteurs proposent en ouverture l'utilisation du filtrage adaptatif comme solution pour le débruitage des signaux EEnG par la respiration. Ils proposent également cette technique pour la suppression des artefacts provenant de l'ECG. En 2015, Komoroski et collaborateurs, réévaluent la suppression de la respiration par filtrage adaptatif sur l'EGG (Komorowski et al., 2015). Ils montrent que ce filtrage permet de conserver des composantes fréquentielles intestinales et coliques. Dans deux articles, du Centre d'investigation en innovation technologique de l'Université polytechnique de Valence, différents filtres adaptatifs sont comparés afin de supprimer les artefacts ECG de l'EEnG canin (Mejía-García et al., 2003; Garcia-Casado et al., 2006). Pour évaluer ces filtres, un indice de motricité intestinale est proposé. Cet indice correspond à l'énergie des SB i.e. l'énergie des fréquences supérieures à 2Hz mesuré par fenêtre de 30s. La corrélation entre l'EEnG de surface et un EEnG interne est calculée. Un rapport signal-interférence est également mesuré. Il est montré que les différents filtres adaptatifs utilisés permettent une augmentation de la corrélation interne-externe et du rapport signal-interférence. Il n'est pas montré de différences significatives entre les filtres testés. Sur les EEnG débruités, on observe cependant des restes d'activité cardiaque et particulièrement du complexe QRS, une partie des résultats de ces articles est présentée Figure 3-5.

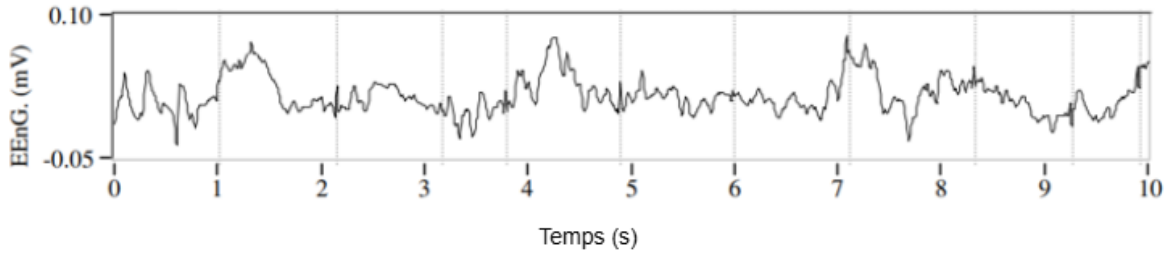


Figure 3-5 : Résultat d'un filtrage adaptatif sur de l'EEnG canin. Les localisations des complexes QRS sont matérialisées par les traits verticaux pointillés. Issu et modifié de (Garcia-Casado et al., 2006).

Ces approches semblent prometteuses aussi bien pour la suppression des artefacts cardiaques que respiratoires. Les performances de tels filtres, dépendent fortement du signal de référence. Afin de pouvoir appliquer ces méthodes, des signaux cardiaques ou respiratoires de qualité seront nécessaires. Ces signaux pourront soit être acquis à l'aide de capteurs déportés ou bien estimés directement sur les PGI. Le dispositif que nous avons développé dans la partie 2 est compatible avec l'utilisation de telles méthodes grâce aux 2 voies bipolaires pouvant servir de référence ECG et à l'accéléromètre pouvant mesurer l'activité respiratoire. Ces méthodes sont particulièrement efficaces sur signaux stationnaires ce qui n'est pas le cas des PGI (Widrow et al., 1976).

1.B.III Soustraction de modèle

La présence de signaux de références peut également permettre d'utiliser des méthodes de soustraction de modèle (TS pour *template subtraction*). Ces méthodes consistent à estimer un *template* du bruit puis à le soustraire des signaux bruités. Bien que jamais utilisé dans un algorithme de TS, deux exemples de la littérature utilisent une méthode afin d'obtenir un *template* ECG appelé signal d'interférence ECG. La méthodologie d'estimation du *template* est développée dans un papier de Garcia-Casado (Garcia-Casado et al., 2006) où elle sert de mesure de référence afin de calculer un rapport signal sur interférence. Afin d'estimer un *template* ECG, l'auteur va d'abord détecter les pics R de l'ECG présent sur un signal EEnG à l'aide du détecteur QRS d'Hamilton (Hamilton & Tompkins, 1986). Il considère ensuite, pour chaque pic, l'interférence ECG comme la période allant de 200ms avant à 300ms après le pic. L'ensemble de ces pics est moyenné au fur et à mesure donnant le signal d'interférence. Une image représentant la création du *template* est présenté Figure 3-6.

Cette méthode, bien que présentant des résultats intéressants pour l'ECG possède quelques inconvénients. Le premier est d'abord que les résultats de l'algorithme dépendent de la détection des complexes QRS. Un autre est que le moyennage des intervalles va induire des résultats variables en fonction du nombre d'intervalles utilisé. Un grand nombre d'intervalles va permettre d'approcher un signal proche du bruit ECG moyen mais va perdre la variabilité propre à chaque complexe QRS ; un petit nombre d'intervalles ne permettra pas de moyenner correctement l'ECG ce qui amènera à la présence d'autres informations sur le signal interférence mais cela permettra de garder la variabilité de chaque complexe QRS. Ces approches sont compatibles avec notre dispositif.

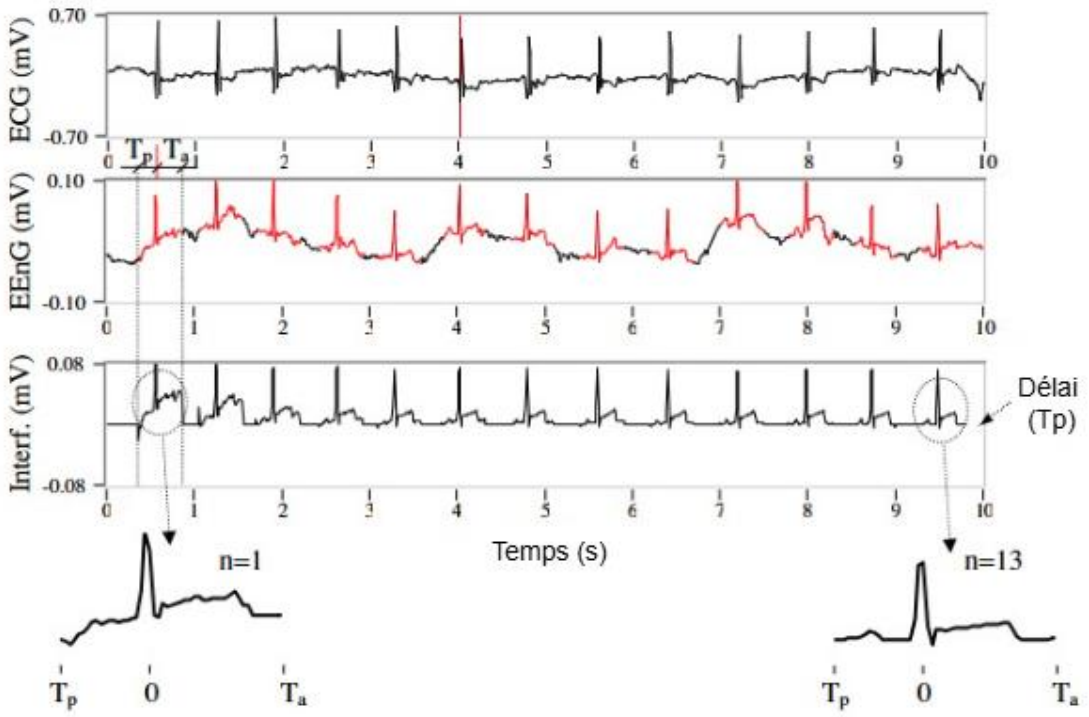


Figure 3-6 : Fonctionnement de l'estimation de template. De haut en bas : signal ECG, signal EEnG et interférences estimées. Tp et Ta représentent les temps pris avant et après le complexe QRS comme borne de l'intervalle des interférences. Les intervalles sont représentés en rouge sur le signal EEnG. Deux interférences (n=1 et n=13) sont également représentées. On remarque que le moyennage des interférences avec le temps permet d'obtenir un signal ECG cohérent. Issu et modifié de (Garcia-Casado et al., 2006).

1.B.IV Décomposition en mode empirique

La décomposition en mode empirique est une technique consistant à décomposer un signal en plusieurs signaux appelés fonctions de modes intrinsèques (IMF pour *intrinsic mode function* en anglais). Pour obtenir ces IMF, on commence par moyenner les enveloppes inférieures et supérieures du signal d'intérêt. Le signal moyen des enveloppes est soustrait du signal de départ. Si le signal résultant est de moyenne quasi-nul (seuil défini par l'utilisateur), alors il s'agit d'une IMF ; sinon le processus est répété sur la résultante jusqu'à obtention d'une IMF. L'IMF est finalement soustraite du signal de départ et une nouvelle itération de l'algorithme a lieu jusqu'à convergence finale. La convergence est atteinte lorsqu'après suppression de la dernière IMF, on obtient un signal monotone i.e. uniquement croissant ou uniquement décroissant. Ce signal monotone est appelé résidu. En additionnant l'ensemble des IMF et le résidu, le signal d'origine est reconstruit. Un exemple de signal, des IMF et du résidu correspondant sont présentés Figure 3-7.

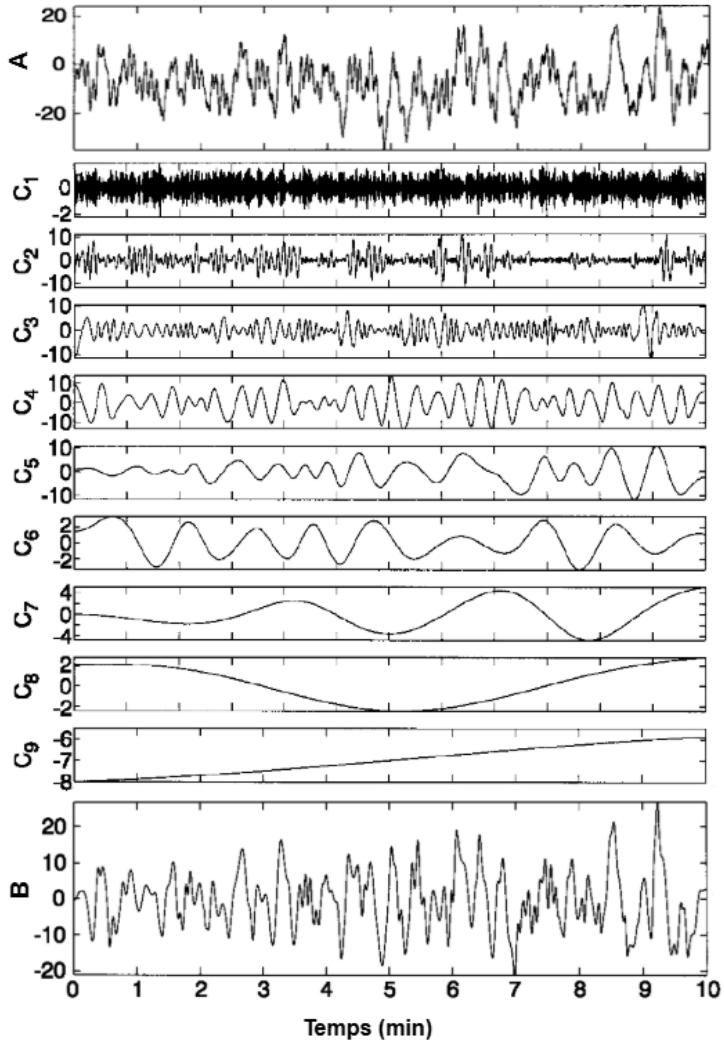


Figure 3-7 : EMD appliquée sur un signal EGG. Signal EGG (A), IMF et résidu (C_1 à C_9) et signal débruité (B). Les IMF identifiées comme EGG et ayant servi à la reconstruction sont C_2 et C_3. Issu et modifié de (Z. Lin et al., 2000).

L'EMD est utilisée pour la première fois afin d'identifier les SW gastriques par Lin et al. (Z. Lin et al., 2000). Pour ce faire, l'EMD est appliquée à un signal EGG acquis avec f_s=1Hz. Les IMF résultantes sont analysées à l'aide de la transformée de Hilbert permettant d'obtenir les fréquences instantanées de chacune d'elles. Les IMF avec des fréquences proches de 0.05Hz (3cpm) sont incluses dans la reconstruction. Un exemple du signal EGG d'origine, des IMF et du signal reconstruit est présenté Figure 3-7. En ne conservant que les IMF avec des fréquences d'intérêt gastriques, les bruits respiratoires et ECG sont supprimés. Cette méthode est réutilisée dans deux autres articles (Mika et al., 2015, 2018).

Une approche quasi identique est utilisée dans un article de Garcia-Casado et collaborateurs pour le débruitage des SW EEnG bruitées par l'activité respiratoire et par des composantes basses fréquences i.e. les SW gastriques et coliques (Garcia-Casado et al., 2010). L'estimation de la fréquence des IMF est faite à l'aide d'une transformée de Fourier et seules les IMF possédant des fréquences supérieures à 0.1Hz (6 cpm) servent à la reconstruction. Les IMF possédant une fréquence proche (±0.03Hz) de la fréquence respiratoire – mesurée à l'aide d'un capteur de référence – ne sont pas incluses dans la reconstruction. Une figure représentant

un signal EEnG bruité et débruité, le signal respiratoire et les IMF ainsi que les PSD (*Power Spectrum Density*) associés sont présentés Figure 3-8.

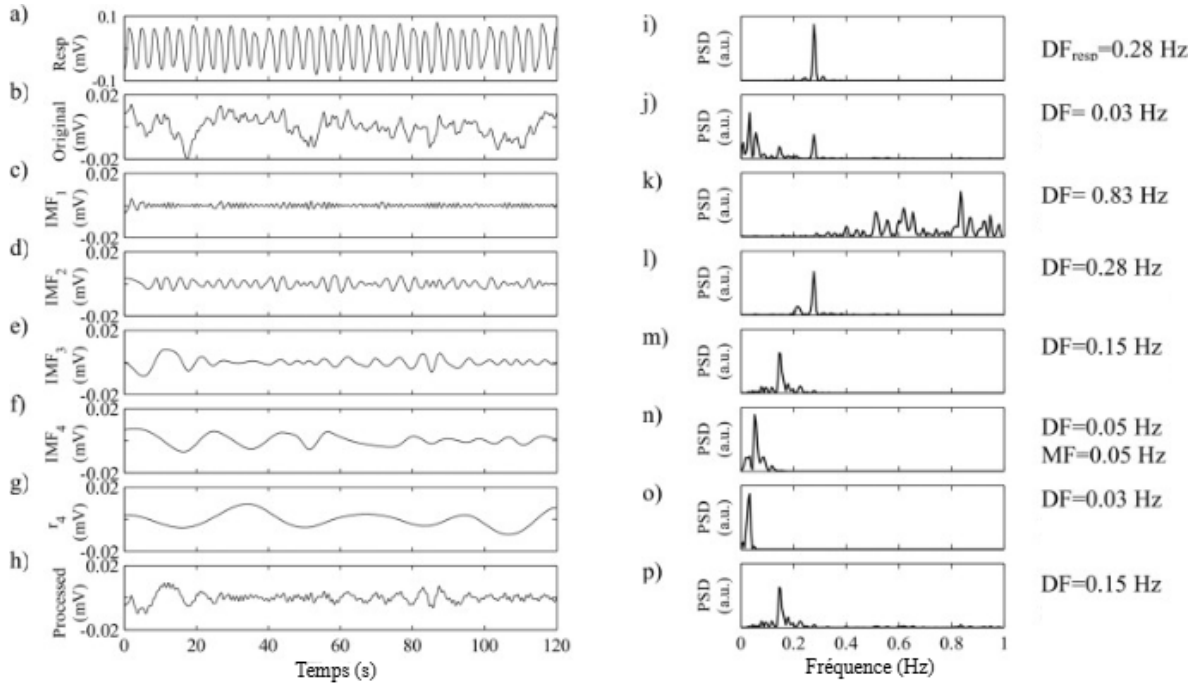


Figure 3-8 : Application de l'EMD au débruitage de l'EEG. Signal respiratoire de référence (a) et sa PSD (i), signal EEnG bruité (b) et sa PSD, IMF et résidu (c à g) et PSD correspondant (j à p), signal EEnG débruité (h) et PSD correspondante. DF correspond à la fréquence dominante. On observe que l'IMF (l) est de même fréquence que la respiration, il s'agit donc de bruit qui ne sera pas inclus dans la reconstruction. L'IMF (f) et le résidu (g) sont considérés comme du bruit basse fréquence. Issu et modifié de (Garcia-Casado et al., 2010).

L'EMD est donc une méthode prometteuse pour le débruitage des SW EGG, EColG et EEnG des bruits respiratoires. Un des avantages majeurs de cette technique est qu'elle permet une étude des signaux non stationnaires ce qui est le cas sur des signaux longs GI. Cependant, cette méthode présente un inconvénient majeur pour la suppression de l'ECG. En effet, en présence de pics l'EMD va générer sur l'ensemble des IMF des ondes appartenant aux pics observés (Stallone et al., 2020) : toutes les IMF seront bruitées et donc la reconstruction sélective ne sera pas possible. Un exemple de ce phénomène est observable Figure 3-9.

Les méthodes à base d'EMD ne demandant qu'une seule voie unipolaire, nous pourrons les appliquer sur les signaux acquis à l'aide de notre dispositif.

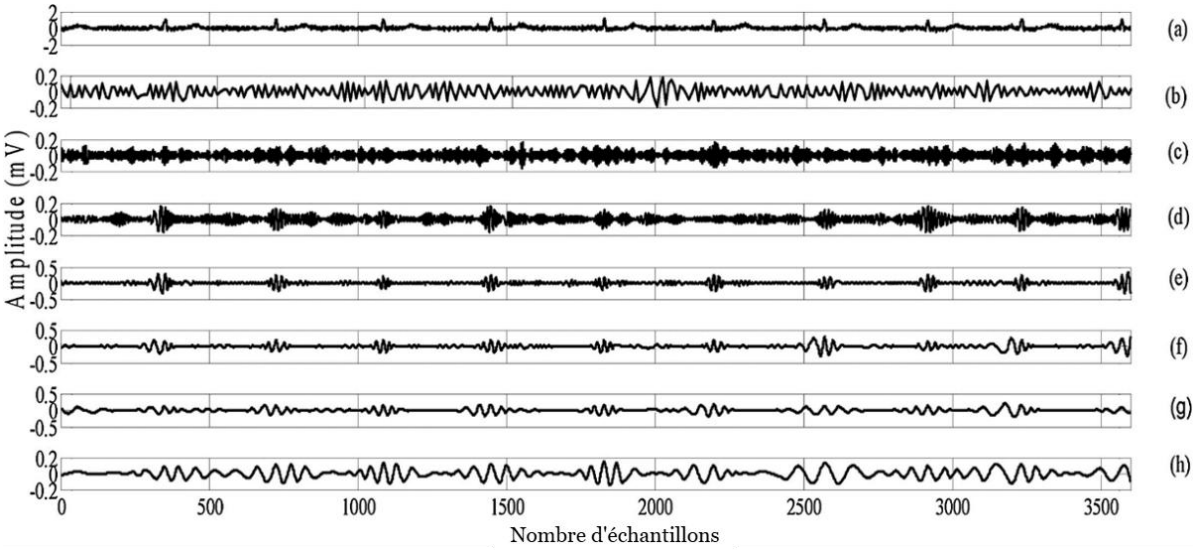


Figure 3-9 : EMD appliqué à l'ECG. ECG (a) et IMF correspondantes (b à h). On observe qu'aux localisations des complexes QRS des composantes de l'ECG sont présentes sur l'ensemble des IMF. Issu et modifié de (Kumar et al., 2018).

1.B.V Séparation de sources aveugles

Les méthodes de séparation de sources aveugles (BSS pour *Blind Source Separation*) sont un ensemble de méthodes cherchant à estimer des signaux sources à partir de plusieurs signaux mélangés. Le problème se pose comme suit :

$$\mathbf{X} = \mathbf{AS} \tag{7}$$

avec **X** une matrice comprenant les signaux mélangés mesurés de taille N × M (nombre de signaux observés × échantillons), **S** une matrice comprenant les signaux sources de taille N × M et **A** une matrice de mélange de taille N×N. Le principe des méthodes de type BSS est de réussir à estimer à partir de **X** les sources **S**. Pour ce faire on cherche à résoudre :

$$\mathbf{Y} = \mathbf{BX} \tag{8}$$

avec **Y** l'estimation de **S** de taille N × M et B la matrice de dé-mélange de taille N × N qui est une estimation de $\mathbf{A}^{-1}$. On appelle **Y** les composantes. Un schéma explicatif représentant une technique de BSS pour le cas de la séparation de l'ECG de signaux GI est présenté Figure 3-10.

Pour la résolution de ce problème il existe une infinité de combinaisons de **Y** et **B**. Pour pallier ce problème, différentes approches existent. Une approche populaire consiste à poser une hypothèse d'indépendance des composantes **Y**, cette hypothèse définit les méthodes d'analyse en composantes indépendantes (ICA pour *Independent components analysis*). Cette hypothèse peut se définir de plusieurs façons ce qui entraîne différentes implémentations de l'ICA. Pour maximiser l'indépendance des sources, on cherche souvent à maximiser leurs non-gaussianité que ce soit par le biais du kurtosis ou de l'entropie négative (Cardoso, 1999, 2003). Un point d'attention particulier à prendre en compte lors de l'utilisation de l'ICA est qu'une multiplicité de paires Y-B existent et donc les composantes ne sont pas ordonnées et leurs mises à l'échelle i.e. l'amplitude est arbitraire (Tong et al., 1991). Pour de bonnes performances de l'ICA, il faut également considérer des sources stationnaires. Des adaptations de l'ICA existent

pour des sources non-stationnaires (Hsu et al., 2015). D'autres méthodes de BSS existent et reposent sur d'autres hypothèses, on peut par exemple citer la factorisation en matrices non-négatives (Lee & Seung, 1999). Des contraintes supplémentaires peuvent également être ajoutées afin de répondre à des problématiques spécifiques (W. Lu & Rajapakse, 2000), on parle d'ICA contrainte. Un signal de référence peut par exemple servir de référence afin de séparer plus facilement. Des contraintes moins fortes que l'indépendance peuvent être utilisées pour résoudre le problème de BSS, c'est le cas de la corrélation (≈statistique d'ordre) qui donne par exemple l'algorithme SOBI (second order blind source separation) (Belouchrani et al., 1993) dérivé de la décomposition généralisée en valeurs propres (GEVD pour *Generalized EigenValue Decomposition*).

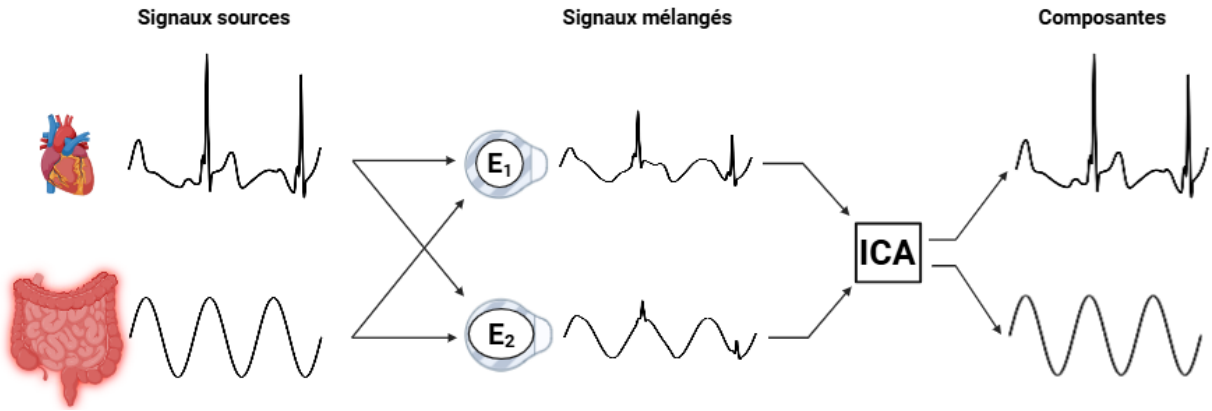


Figure 3-10 : Séparation de sources aveugle de signaux ECG et GI. Les signaux ECG et GI sont mélangés lorsque mesurés au niveau des électrodes E_1 et E_2. En appliquant une ICA, il est possible de séparer ces deux signaux en deux composantes.

Pour résoudre le problème de BSS à l'aide d'une GEVD on cherche à maximiser la décorrélation entre nos sources à l'aide de deux matrices de corrélations :

$$C_x(\tau) = E_t\{x(t+\tau)x(t)^T\} \quad (9)$$
$$C_x(0) = E_t\{x(t)x(t)^T\} \quad (10)$$

Avec τ un décalage temporel. Ce décalage temporel permet d'obtenir des sources peu corrélées temporellement i.e. possédant des matrices de corrélations diagonales. On reformule à partir de l'équation :

$$C_x(\tau) = B\Sigma_\tau B^T \quad (11)$$
$$C_x(0) = B\Sigma_0 B^T \quad (12)$$

Avec $\Sigma_\tau = E_t\{s(t+\tau)s(t)^T\}$ et $\Sigma_0 = E_t\{s(t)s(t)^T\}$. En considérant les sources non corrélées Σ_τ et Σ_0 diagonales, on peut reformuler ce problème en problème de décomposition en valeurs propres, on obtient :

$$C_x(0)v = \boldsymbol{\lambda} C_x(\tau)v \quad (13)$$

Avec λ et υ respectivement les valeurs et vecteurs propres. Les vecteurs propres sont $\boldsymbol{B}^{\mathrm{T}}$ et les valeurs propres des coefficients représentent la proximité entre $C_x(0)$ et $C_x(\tau)$. A partir de $\boldsymbol{B}^{\mathrm{T}}$,

des signaux mesurés **X** et de l'équation , il sera donc possible d'approximer les sources ***Y***. Ce principe est la base des algorithmes AMUSE (Tong et al., 1990) et SOBI (Belouchrani et al., 1993).

Un élément important et pouvant altérer les performances des algorithmes de séparation de sources est le nombre de capteurs (M) en relation au nombre de sources (N). Trois cas sont possibles : (1) M<N, il s'agit du cas sous déterminé ; (2) M=N, le cas parfaitement déterminé ; (3) M>N, le cas sur déterminé. Dans le contexte de l'EEG, on considère généralement que la séparation de sources cérébrales est un cas sous déterminé, il semble en effet que dans ce cas, il existe un grand nombre de sources d'intérêt ainsi que de bruit (Jung et al., 2000). Un travail particulièrement intéressant va s'intéresser à évaluer les performances de débruitage de l'EEG — bruité par une activité musculaire — à l'aide d'un algorithme basé sur l'ICA en variant le nombre de voies EEG utilisées (Janani et al., 2018). Les résultats de cet article montrent qu'en augmentant le nombre de voies, les performances de débruitage sont augmentées. Dans le cas des PGI, il n'existe pas de consensus sur le nombre de sources. On peut cependant considérer — au vu de : la taille des organes d'intérêts, la propagation des PGI le long de l'entièreté du TGI, la présence de différentes activités électriques et la présence d'activités électriques spontanées — que nous sommes dans un cas similaire à l'EEG avec un nombre de sources et de bruit important.

Pour des problèmes de débruitages, l'estimation des sources permet de supprimer les composantes considérées comme du bruit. Après cette suppression, les signaux sont recréés à l'aide de $\mathbf{B}^{-1}$ (estimation de **A**), en résultera un **X** débruité des composantes considérées indésirables.

Dans la littérature, la première utilisation de l'ICA avait pour but de nettoyer l'EGG du bruit respiratoire (Z. S. Wang et al., 1999). En plus du signal respiratoire, cette méthode est également utilisée pour la suppression des bruits cardiaques (Peng et al., 2007). Dans ce dernier article, une version contrainte utilisant l'ECG et un signal respiratoire comme référence est présentée. Une présentation graphique des résultats de l'ICA et de l'ICA contrainte est donnée Figure 3-11. Dans les deux précédents articles, **X** n'est pas reconstruit et les composantes sont analysées telles quelles. On retrouve également une occurrence dans un papier plus récent visant à supprimer le bruit respiratoire ainsi que les bruits intestinaux et coliques (définis ici sur [11;13]cpm) (Komorowski & Mika, 2018b). L'ICA sera également utilisé en combinaison d'autres méthodes de débruitage (Voir partie suivante).

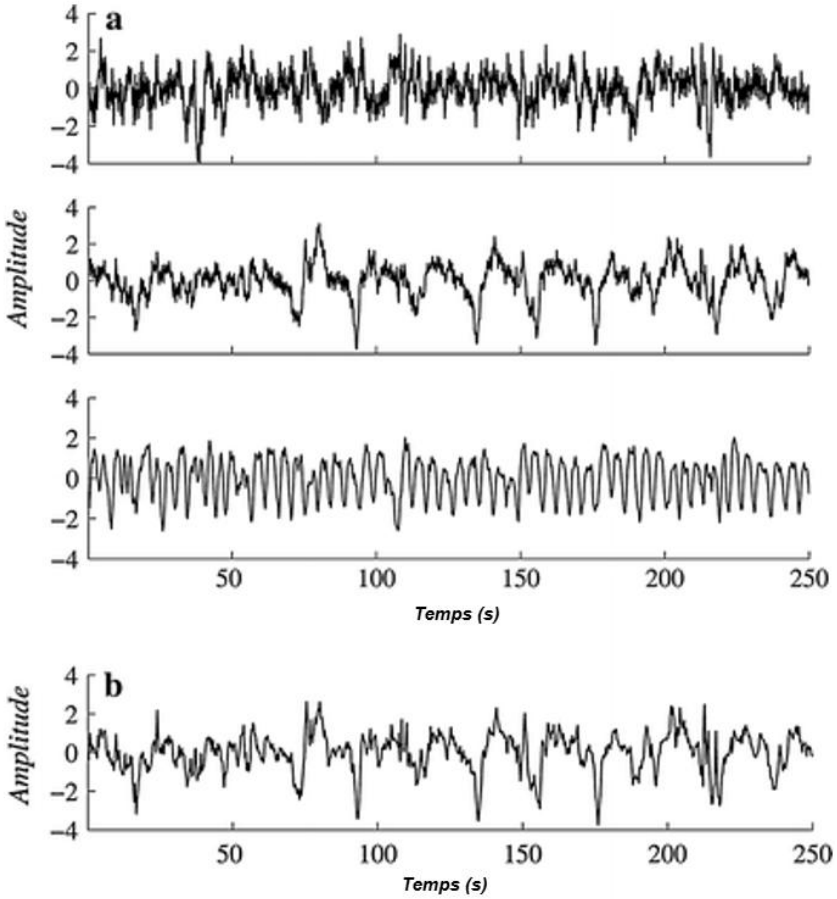


Figure 3-11 : Composantes séparées par une ICA (a) et par une ICA avec référence (b). La séparation semble avoir mieux réussi à estimer une composante EGG. Issu et modifié de (Peng et al., 2007).

Les techniques de BSS et en particulier l'ICA ont donc réussi à montrer un intérêt dans le débruitage des signaux GI. Elles présentent un avantage certain du fait qu'elles permettent de séparer des sources avec des fréquences communes ce qui est une de nos principales problématiques. Cependant, ces techniques sont moins adaptées à des signaux non-stationnaires ce qui semble être le cas avec les différents rythmes gastriques (normo, brady et tachy) et lors de la digestion. Des solutions telles que l'utilisation par partie ou bien des modifications de ces méthodes peuvent cependant permettre de pallier ce problème (Pham, 2000). Les performances de ces techniques dépendent également du nombre d'électrodes et de sources présentes. Le nombre important d'électrodes de nos dispositifs permettront peut-être un débruitage de qualité.

1.B.VI Validation des méthodes de débruitage

Une des difficultés principales liée à l'utilisation de ces méthodes concerne leur validation. En effet, il est important de pouvoir évaluer les performances des algorithmes utilisés et particulièrement sur ces signaux complexes encore peu connus. Plusieurs approches existent dans la littérature : (1) l'évaluation visuelle ; (2) l'évaluation basée sur des informations a priori et (3) l'évaluation basée sur des signaux simulés.

Les deux premières formes d'évaluation bien que faciles à mettre en œuvre sont peu adaptées aux signaux GI. Ceci est dû au fait que les PGI ne présentent pas, de motifs connus, identifiables visuellement par un expert, contrairement à l'ECG par exemple, et que les

connaissances liées à ces signaux sont très limitées. Une approche envisageable pour estimer la qualité du débruitage ECG est le calcul du ratio signal sur interférence utilisant les interférences ECG présentées Figure 3-6 (Garcia-Casado et al., 2006). La diminution de l'énergie entre 2 et 20Hz est aussi utilisée pour évaluer la suppression du bruit ECG (Ye-Lin & Garcia-Casado, 2010). Cependant, cette mesure ne permet pas de discriminer la suppression de l'ECG de celle des SB.

L'utilisation de signaux simulés est également une solution permettant d'évaluer théoriquement le débruitage des PGI. Différentes façons de simuler les PGI existent dans la littérature et ont pu servir à l'évaluation de différentes méthodes de débruitage. Cependant, les méthodes proposées pour la simulation des signaux n'incluent pas l'entièreté des PGI et des bruits dont nous avons besoins. C'est pourquoi, nous avons décidé de développer notre propre simulateur.

Chapitre 2 : Développement d'un simulateur de signaux GI

Dans ce chapitre, nous verrons d'abord les différentes solutions de la littérature pour simuler des signaux GI, bruités ou non (2.A). Nous présenterons ensuite un framework de simulation, FECGSYN, basé sur la simulation du couple dipôle-volume conducteur, permettant de simuler des potentiels cardiaques (2.B). Dans une dernière partie nous verrons les modifications apportées à ce Framework pour permettre de simuler divers jeux de données de PGI destinés à évaluer les algorithmes de débruitage (2.C).

2.A La simulation GI dans la littérature

Pour simuler des signaux GI de surface bruités plusieurs possibilités existent dans la littérature : (1) réaliser des simulations reprenant les caractéristiques de surface connues ; ou (2) réaliser des simulations reposant sur la simulation de dipôles électriques dans un volume conducteur.

2.A.I Simulations dites « de surface »

Pour les simulations reprenant des caractéristiques de surface connues, on retrouvera 3 exemples dans la littérature. Le premier et sûrement le moins complexe est présenté dans le papier de Garcia-Casado et collaborateurs que nous avons précédemment cité (Garcia-Casado et al., 2006). Afin de simuler l'EEnG bruité par l'ECG, les auteurs vont dans un premier temps simuler les SW intestinales à l'aide d'un sinus de 0.2mV d'amplitude pic à pic et de fréquence 16 cpm (modèle canin). Dans un second temps, des SB seront superposés à une partie des SW à l'aide de deux sinus de phase aléatoire, de 0.04mV d'amplitude et de fréquence entre 4 et 10Hz. Finalement, un signal ECG pré-enregistré sera ajouté aux signaux gastriques en respectant les amplitudes observées sur données réelles. Un exemple de signal simulé est présenté Figure 3-12.

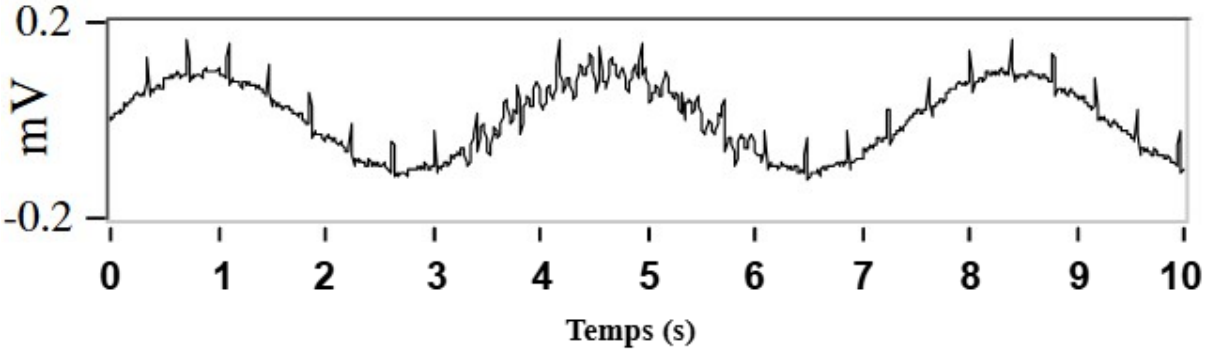


Figure 3-12 EEnG simulé bruité. On observe le sinus de 0.2mV représentant les SW avec des SB superposés entre 3 et 6s. De l'ECG est également présent avec une fréquence d'environ 3Hz. Issu et modifié de (Garcia-Casado et al., 2006).

Un second modèle, de simulation EGG avec bruit respiratoire, se basant sur une approche différente, a été proposé (Miljković et al., 2024). Cette simulation repose sur la création d'une fonction de densité de puissance dépendant de 5 paramètres. Pour modéliser les SW de l'EGG, un kernel gaussien est généré à l'aide de deux paramètres : μ_DF et σ_DF

respectivement pour la moyenne et l'écart-type du kernel. Un second kernel est généré pour la respiration avec les paramètres μ_BR et σ_BR représentant également la moyenne et l'écart-type du kernel. Un troisième paramètre dépend de la respiration, rel_mag_BR, permettant de faire varier l'amplitude du kernel respiratoire par rapport à l'amplitude du kernel des SW. La PSD composée de ces deux kernels sera ensuite retransformée en signal temporel à l'aide d'une transformée de Fourier inverse. Une figure représentant ces paramètres ainsi que le signal temporel en résultant est présenté Figure 3-13. En jouant sur ces 5 paramètres et en se basant sur des données de la littérature, les auteurs de ce papier, arrivent à simuler l'activité gastrique pré et postprandial ou bien à modéliser un effet de malaise comme observé dans des simulations de conduites. Ce simulateur est donc intéressant de par sa capacité à pouvoir générer de grandes quantités de signaux EGG variés.

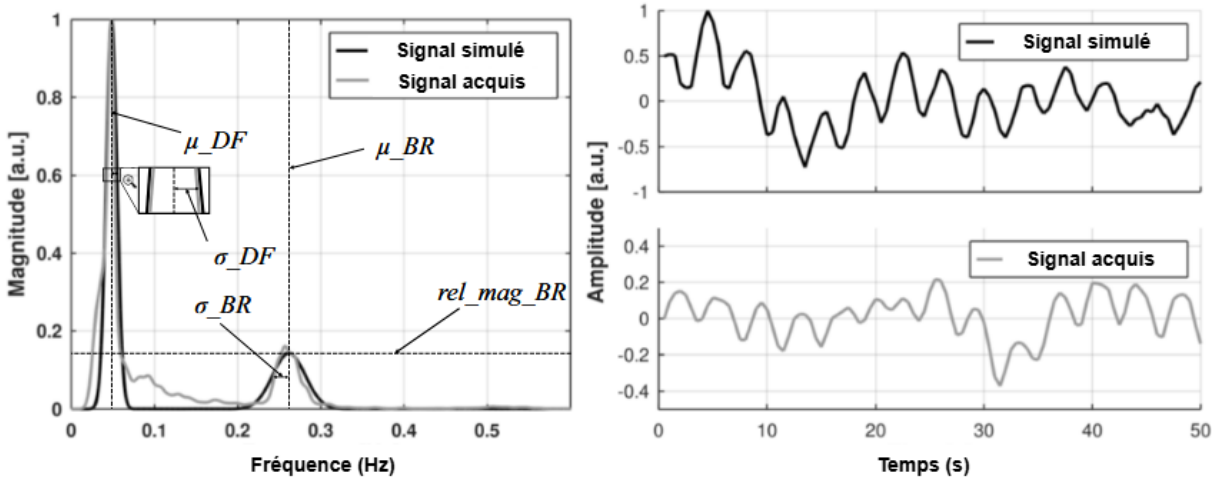


Figure 3-13 : PSD avec les 5 paramètres d'intérêts — μ_DF , σ_, μ_BR , σ_BR et rel_mag_BR (Gauche). Une comparaison entre ce PSD (noir) et un PSD acquis (gris) est également présenté. Comparaison de signaux simulé (Haut droit) et acquis filtré (Bas droit), une similitude est observée entre ces deux signaux. Issu et modifié de(Miljković et al., 2024).

Dans le dernier exemple de données simulées de surface, la question de la propagation des signaux EGG est abordée. En effet, pour créer des données simulées présentant une propagation au niveau de 4 électrodes $X_1(t)$, $X_2(t)$, $X_3(t)$ et $X_4(t)$, 3 sinusoïdes $S_1(t)$, $S_2(t)$ et $S_3(t)$ de fréquence 3 cpm mais respectivement déphasées de πi/2 et π pour $S_2(t)$ et $S_3(t)$ seront générées. Un quatrième signal $S_4(t)$ représentera un bruit aléatoire. Ces signaux seront mélangés à travers une matrice A. L'équation permettant d'obtenir les signaux simulés est présentée ci-dessous :

$$X = A \cdot S \leftrightarrow \begin{bmatrix} X_1(t) \\ X_2(t) \\ X_3(t) \\ X_4(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 2.5 & 0 & 2 \\ 0 & 0 & 3 & 2 \\ 0 & 0 & 0.5 & 1 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} S_1(t) \\ S_2(t) \\ S_3(t) \\ S_4(t) \end{bmatrix} \quad (14)$$

Une figure représentant des données simulées à partir de ces équations est présentée Figure 3-14.

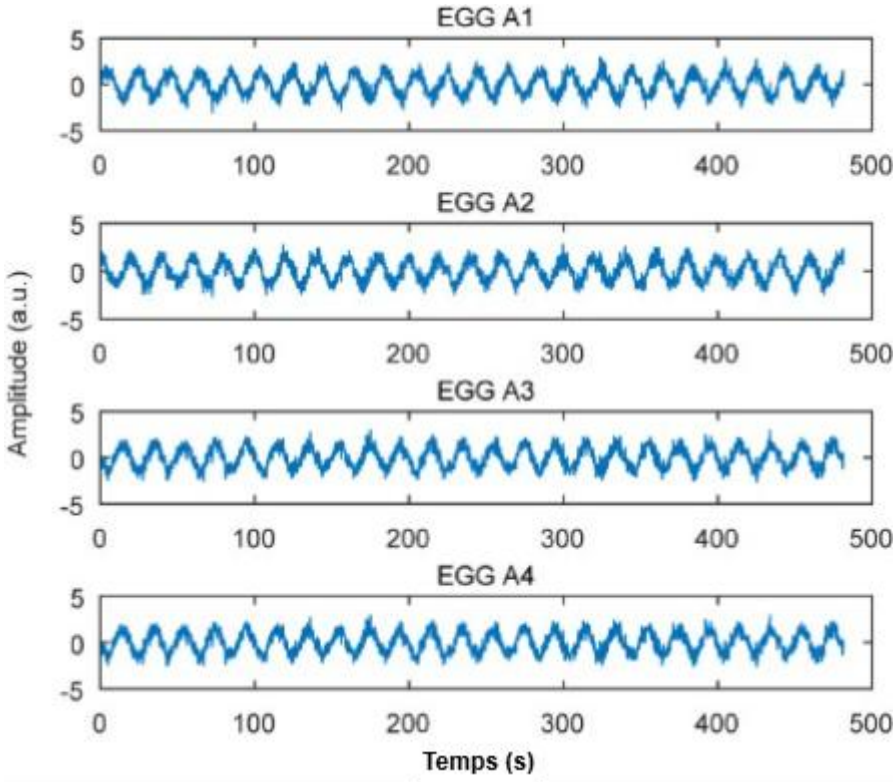


Figure 3-14 : Signaux EGG pour les 4 électrodes (EGG A1 à A4) simulés à l'aide de l'équation . Issu et modifié de (Mika et al., 2018).

Ces approches, bien qu'intéressantes par leur simplicité de mise en œuvre et leur grande adaptabilité, possèdent cependant quelques défauts. En effet les signaux simulés présentent une faible variabilité (hormis pour Miljković et al., 2024), contrairement aux signaux biologiques observés, et ne permettent pas une simulation multi-organes prenant en compte les effets de propagation, de répartition spatiale des PGI et la simulation des SB (hormis pour (Garcia-Casado et al., 2006). Nous les jugeons donc trop simplistes pour permettre d'estimer de façon fiable les méthodes de débruitage. Des approches différentes, telles que des approches basées sur les dipôles pourraient permettre de résoudre ces défauts.

2.A.II Simulation à l'aide de dipôles et volume conducteurs

Le principe général de ces méthodes consiste à définir et placer un ou plusieurs dipôles électriques dans un volume conducteur. A l'aide des équations de l'électrostatique, les potentiels électriques à la surface de ce volume conducteur peuvent être calculés. Les dipôles peuvent être statiques ou en mouvement. Les caractéristiques des dipôles et du volume conducteur vont grandement influencer les potentiels simulés. Cette solution par dipôles dans des volumes conducteurs, a été testée pour différents organes du TGI à de multiples occasions dans la littérature depuis les années 1980. L'organe le plus simulé est l'EGG, bien qu'une référence EEnG (A. S. Lin et al., 2006) existe. Deux grandes approches de propagation existent : (1) les approches utilisant des équations dérivées de modèles géométriques et (2) les approches utilisant la méthode des éléments finis (FEM) (Du et al., 2013). Pour la génération de dipôles électriques, les auteurs de la littérature se sont basés sur des modèles cellulaires.

Pour l'estomac, un anneau de dipôles entourant l'estomac à hauteur de la zone pacemaker et se propageant aboralement a été proposé (Smout et al., 1980; Mirizzi et al., 1985;

Mintchev & Bowes, 1995). Ces dipôles sont associés à des modèles géométriques des organes d'intérêts ou du torse. On retrouve comme modèle géométrique des cônes ou des cylindres. Cependant des modèles présentant un dipôle unique équivalent sont également présentés (Calder et al., 2017). Ils ne permettent cependant pas de représenter l'ensemble des processus observés dans la littérature et le choix du modèle i.e. à plusieurs ou à un dipôle équivalent dépendra de l'objectif désiré (Du et al., 2018). Une représentation de simulation des potentiels de surface basé sur les dipôles pour l'estomac, l'intestin et le côlon est présenté Figure 3-15

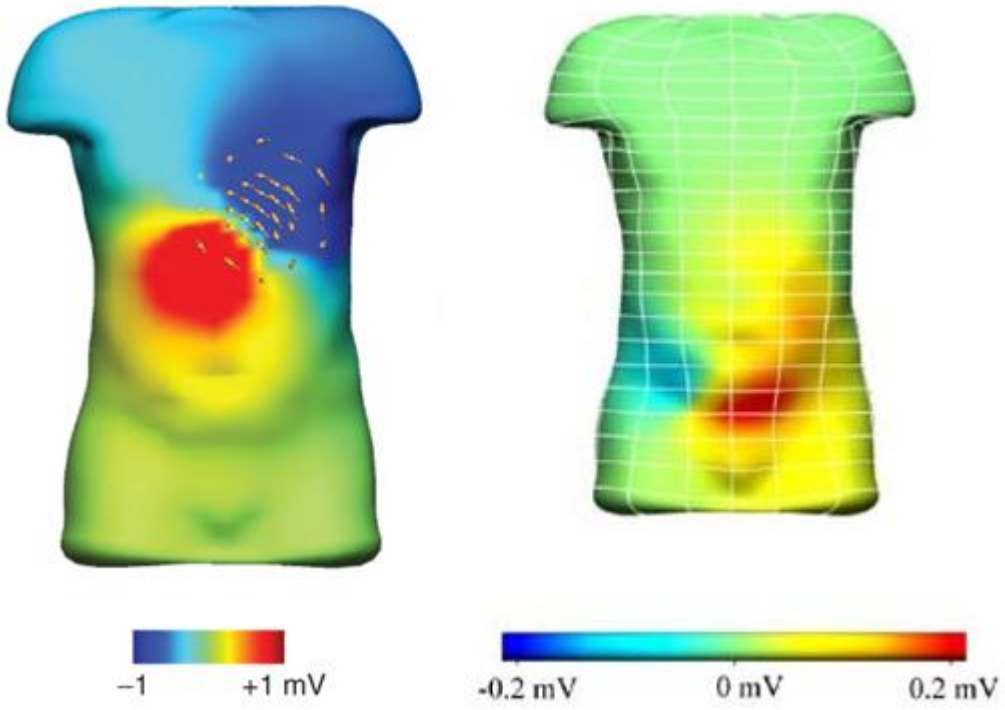


Figure 3-15 : Simulation des potentiels de surface EGG (Du et al., 2013)(gauche) et EEnG (A. S. Lin et al., 2006)(droite).

Ces modèles, très complexes sont cependant difficilement paramétrables. En effet, ils sont sujets à un nombre de paramètres très importants souvent peu ou pas bien définis : paramètres géométriques des organes d'intérêts, paramètres électrophysiologiques cellulaires et tissulaires caractérisant les dipôles, paramètres FEM, etc. Les modèles existants souffrent également de l'absence de dipôles équivalents prenant en compte les SB ou de modèle prenant en compte l'effet de la respiration. Cette difficulté de paramétrage et ces manquements rendent les approches existantes peu pertinentes pour la génération de données test GI ayant pour but l'évaluation de méthodes de débruitage — il est tout de même important de noter que les différents modèles présents dans la littérature n'ont pas été conçus à cet effet, mais plutôt pour comprendre/expliquer plus finement les mesures des PGI sérosaux ou de surface observée dans la littérature.

2.A.III Vers une approche pour la simulation de données réalistes pour le débruitage

Nous avons donc d'un côté, les simulations « de surface » très utiles de par leur aspect facilement paramétrable permettant ainsi de générer des bases de données électrophysiologiques de test variées mais ne représentant que synthétiquement les PGI notamment au niveau de la répartition et de la propagation spatiale des PGI, et de l'autre, des

simulations basées sur le couple volume conducteur-dipôle présentant la répartition spatiale et la propagation des PGI mais trop complexes à paramétrer et négligeant certaines caractéristiques des PGI, notamment les SB. Aucune des deux familles de solutions proposées ne semble donc pertinentes pour créer notre base de données simulées dédiées à l'évaluation des méthodes de débruitage. Pour la génération de données tests, nous avons besoin d'un modèle de simulation permettant de représenter les PGI, les bruits cardiaques ; les bruits respiratoires et prenant en compte les aspects de répartition et propagation spatiale ainsi que facilement paramétrable. Une solution de la littérature, mais dédiée à la simulation ECG, nous a semblé réunir ces différents prérequis : une toolbox Matlab appelée fecgsyn (Behar et al., 2014).

2.B FECGSYN

Fecgsyn est un framework Matlab ayant pour but la génération de signaux ECG maternels et fœtaux. Il se base sur le couple dipôle-volume conducteur. Ce framework utilise des équations différentielles pour générer des formes d'ondes ECG réalistes (McSharry et al., 2003) avant de les projeter dans l'espace du volume conducteur (Sameni et al., 2007). Nous présenterons d'abord ce framework pour la génération d'ECG maternels.

2.B.I Modèle de dipôle

Un dipôle est défini par un vecteur $d(t)$ tel que :

$$d(t) = x(t)e_x + y(t)e_y + z(t)e_z \tag{15}$$

avec $\underline{\boldsymbol{e}}_x$, $\underline{\boldsymbol{e}}_y$ et $\underline{\boldsymbol{e}}_z$ les vecteurs de la base du corps. L'axe x correspond à l'axe sagittal, l'axe y à l'axe transverse et l'axe z à l'axe longitudinal. x(t), y(t) et z(t) représentent l'évolution temporelle de l'ECG dans les 3 dimensions i.e. le VectoCardioGramme (VCG).

2.B.II Modèle VCG

La trajectoire VCG est générée par la sommation de N=7 fonctions gaussiennes dans les 3 dimensions de l'espace j∈{x, y, z}, définies par le jeu d'équations suivant :

$$\begin{cases} \dot{\theta} = \omega \\ \dot{x} = -\sum_{i}^{N=7} \frac{\alpha_i^x \omega}{(b_i^x)^2} \Delta\theta_i^x exp\left[-\frac{(\Delta\theta_i^x)^2}{2(b_i^x)^2}\right] \\ \dot{y} = -\sum_{i}^{N=7} \frac{\alpha_i^y \omega}{(b_i^y)^2} \Delta\theta_i^y exp\left[-\frac{(\Delta\theta_i^y)^2}{2(b_i^y)^2}\right] \\ \dot{z} = -\sum_{i}^{N=7} \frac{\alpha_i^z \omega}{(b_i^z)^2} \Delta\theta_i^z exp\left[-\frac{(\Delta\theta_i^z)^2}{2(b_i^z)^2}\right] \end{cases} \tag{16}$$

Avec α_i^j, b_i^j, et θ_i^j correspondant respectivement aux paramètres d'amplitude, d'écart-type et de phase des gaussiennes. Ces paramètres ont été ajustés sur la base de données PTB Diagnostic ECG (Bousseljot et al., 1995). $\dot{x}, \dot{y}$ et $\dot{z}$ représentent les dérivées de x, y et z. Une représentation des 3 dimensions VCG est présentée Figure 3-16.

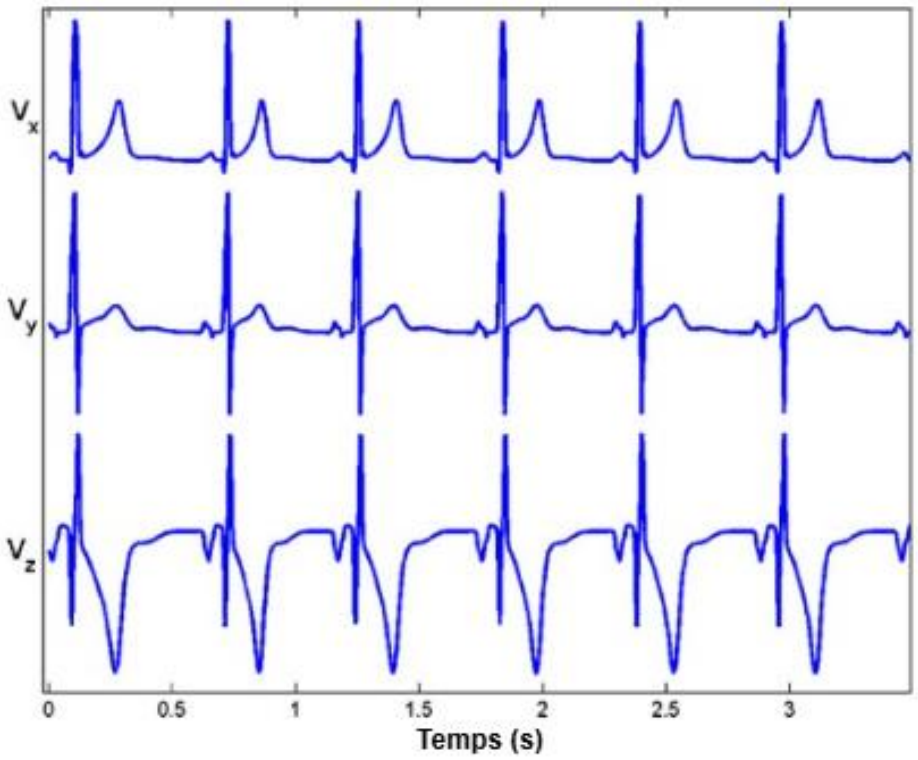


Figure 3-16 : VCG simulés dans les 3 direction de l'espace. Issu et modifié de (Clifford et al., 2010).

Le paramètre essentiel à la création de ces VCG est la fréquence cardiaque (*HR* pour *hearth rate*). D'autres paramètres permettent de modéliser une variation de *HR* ou bien de simuler des battements cardiaques ectopiques.

2.B.III Respiration

L'activité respiratoire va influencer le dipôle de deux façons : (1) en induisant un changement de position i.e. une translation de ce dipôle et (2) en changeant son orientation. Pour ce faire une matrice de translation, **H**(t), et une matrice de rotation **R**(t) seront introduites. Ce**s** deux matrices dépendent de β(t), représentant l'activité respiratoire, définie comme :

$$\beta(t) = \sum_{n=1}^{3} a_n(t) \sin\left(j\omega_0 t + \frac{\Delta f_d}{f_m}\sin(\omega_m t)\right) \quad (17)$$

avec :

$$a_n(t) = \frac{2}{n\pi}(a + \Delta a \sin(\omega_a t)) \quad (18)$$

$$\omega_0 = 2\pi f_0 \quad (19)$$

$$\omega_a = 2\pi f_a \quad (20)$$

pour f_0 la fréquence respiratoire, Δf_d l'écart de fréquence tolérée par rapport à f_0, f_m la fréquence de modulation fréquentielle et f_a la fréquence de modulation d'amplitude. Les deux fréquences de modulations permettent de modéliser la non-stationnarité respiratoire.

2.B.IV Rotation des dipôles

Pour modéliser la rotation du dipôle cardiaque induite par la respiration, une matrice de rotation **R**(t) est introduite. La matrice de rotation est définie à l'aide des angles de rotations d'Euler et suit donc les équations suivantes :

$$\psi_j(t) = \psi_j^{max} \cdot \beta(t) \quad (21)$$

$$\mathrm{R}(t) = \mathrm{R}_X(t) \cdot \mathrm{R}_y(t) \cdot \mathrm{R}_z(t)$$

$$= \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(\psi_x(t)) & \sin(\psi_x(t)) \\ 0 & -\sin(\psi_x(t)) & \cos(\psi_x(t)) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \cos(\psi_y(t)) & 0 & \sin(\psi_y(t)) \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin(\psi_y(t)) & 0 & \cos(\psi_y(t)) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \cos(\psi_z(t)) & \sin(\psi_z(t)) & 0 \\ -\sin(\psi_z(t)) & \cos(\psi_z(t)) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (22)$$

avec l'angle de rotation $\psi_j$et ψ_j^{max}la rotation maximale autorisée. Pour la suite de ce travail ψ_x^{max}, ψ_y^{max} et ψ_z^{max} vaudront respectivement 0.2, 0.16 et 0.14 comme choisi dans l'article original de fecgsyn. Le choix de ces trois valeurs correspond aux valeurs de rotations maximales estimées à partir d'un VCG (Leanderson et al., 2003).

2.B.V Matrice de projection

Pour modéliser la projection du dipôle au niveau du volume conducteur, une matrice de projection, **H**(t), est introduite. Cette matrice dépend de la position du dipôle par rapport à l'électrode, ainsi il est possible de modéliser le mouvement du dipôle induit par la respiration par le biais de celle-ci. Cette matrice est présentée par l'équation suivante :

$$H(t) = h_{ij}(t) = \frac{r_j^i(t)}{4\pi\varepsilon_0 \left|\underline{\boldsymbol{r}}^i(t)\right|^3} \quad (23)$$

avec :

$$\left|r^i(t)\right|^3 = \sqrt{\sum_J \left(d_j(t) - e_j\right)^2}^3 \quad (24)$$

$$d_j(t) = d_j^0 + d_j^{max} \cdot \beta(t) \quad (25)$$

avec $\underline{\boldsymbol{r}}^i$ le vecteur dipôle-électrode et r_j^i la composante en j de ce vecteur ; ε_0 la permittivité relative du milieu d_j la position du dipôle, d_j^0 sa position initiale et d_j^{max} la translation maximale du dipôle ; et e_j la position de l'électrode. Les auteurs proposent d_z^{max} de 0.05 pour correspondre aux observations faites dans le papier de (McLeish et al., 2002) et montrant un déplacement cardiaque de 1-2cm lors de la respiration. Ils choisissent également ε_0 de 1, ce qui ne représente pas forcément la permittivité relative réelle des tissus. Cependant, les signaux étant redimensionnés les uns par rapport aux autres par la suite, les ratios d'amplitudes resteront cohérents entre eux.

La projection de l'activité VCG du dipôle au niveau d'une électrode est donnée par l'équation suivante :

$$\varphi(t) = \mathrm{H}(t) \cdot \mathrm{R}(t) \cdot d(t) \quad (26)$$

Le dipôle, ses rotations et translations liées à la respiration sont donc projetés au niveau d'une électrode pour donner le potentiel $\varphi(t)$. Afin d'obtenir le signal ECG, il faudra finalement faire la différence entre φ(t) de l'électrode d'intérêt et φ(t) de l'électrode de référence

2.B.VI Bruits

Trois types de bruits sont également simulables : (1) les artefacts de mouvements ; (2) la dérive de la ligne de base et (3) les artefacts liés aux déplacements des électrodes. La génération de ces 3 artefacts est également basée sur le couple dipôle-volume conducteur décrit précédemment. Une différence importante à noter est que ces dipôles ne présenteront pas de rotation et translation liées à la respiration i.e. le modèle ne présentera que $d(t)$ et $\mathrm{H}(t)$ avec d_j constant. Pour la création des dipôles $d(t)$, ceux-ci sont modélisés à partir de la base données PhysioNet Noise Stress Test Database (Moody et al., 1984).

2.B.VII Multiples dipôles et mise à l'échelle

Le modèle final de simulation d'un potentiel $\boldsymbol{\varphi}(t)$ pour un modèle avec un ECG maternel, un ECG fœtal (non utilisé dans notre cas), les rotations et translations des dipôles cardiaques causées par la respiration et d'un bruit associé e.g la dérive de ligne de base se présente comme tel :

$$\varphi(t) = \mathrm{H}_m(t) \cdot \mathrm{R}_m(t) \cdot d_m(t) + \mathrm{H}_f(t) \cdot \mathrm{R}_f(t) \cdot d_f(t) + \mathrm{H}_n \cdot d_n(t) \qquad (27)$$

avec H_m, R_m et d_m les matrices de projection, de rotation et le dipôle maternelle ; H_f, R_f et d_f les matrices de projection, de rotation et le dipôle fœtal ; H_n et d_n la matrice de projection et le dipôle du bruit. La mise à l'échelle est réalisée à la suite de la génération des signaux de surface.

2.B.VIII Bilan

Ce simulateur permet donc de générer des signaux ECG à plusieurs positions du torse ou de l'abdomen. Il permet également de modéliser une partie de l'impact de la respiration sur ces signaux. Cependant, il ne permet pas pour le moment de simuler les PGI. Il est cependant facilement paramétrable et prend en compte les effets de répartition spatiale des dipôles, il pourrait donc servir à la génération de bases de données tests de débruitage des PGI.

2.C Adaptations réalisées

Pour générer des PGI, des adaptations de ce framework ont été réalisées. Ces adaptations comprennent :

- La génération de dipôles gastriques, intestinaux et coliques
- Modification des paramètres de simulation GI en fonction de l'état digestif i.e. pré ou postprandial

2.C.I Génération de dipôles gastrointestinaux

Comme expliqué dans la partie sur la génération des dipôles cardiaques, un dipôle est défini comme la résultante de l'activité électrique dans les 3 directions de l'espace. Cette résultante a été définie à l'aide de VCG. Dans notre cas, un seul article mesure et définit un « vectogastrographe » (VGG) (Prats-Boluda et al., 2024). Cependant, ce VGG n'est présenté que selon deux directions de l'espace (x et y) et ne s'intéresse qu'aux SW gastriques. Il n'était

donc pas possible de se baser sur les résultats de cet article pour générer nos dipôles gastrointestinaux.

Dans deux articles s'intéressant à la simulation EEG, une méthode de simulation utilisant du bruit Gaussien et des filtres est utilisée (Barzegaran et al., 2019; Zetterberg & Ahlin, 1975). Grossièrement, cette méthode consiste dans un premier temps à générer un bruit blanc puis, à l'aide d'un jeu de filtres, de le filtrer afin d'obtenir un spectre proche des signaux réels. Cette approche a aussi été utilisée pour la simulation de signaux myoélectriques (Karlsson et al., 2000). Dans l'idée, cette méthode est assez proche de la simulation présentée précédemment se basant sur des kernels gaussiens (Miljković et al., 2024). Les SW gastriques, intestinaux et coliques ainsi que les SB coliques et intestinaux seront générés en utilisant cette approche à base de bruit gaussien. Un exemple de ce bruit et de la résultante filtrée est présenté Figure 3-17.

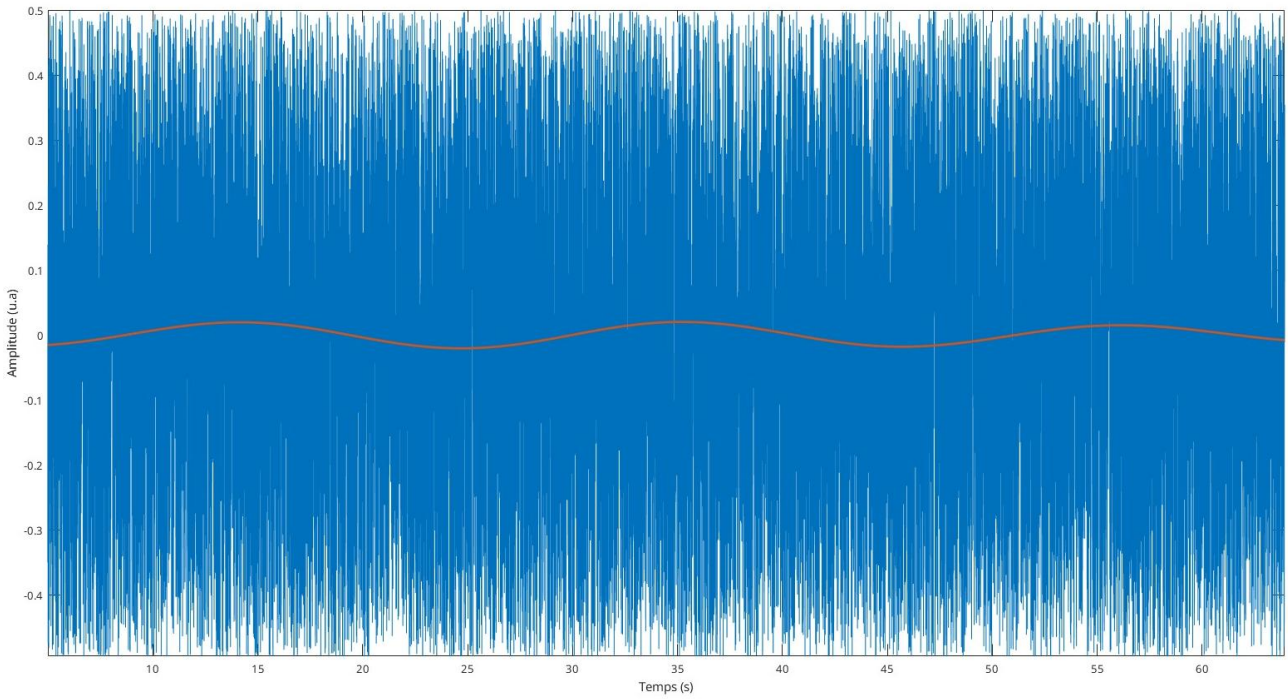


Figure 3-17 : Bruit blanc centré (bleu) et signal gastrique simulé. Le filtre utilisé a pour bande-passante [2.48-3.18]cpm.

Cette approche repose cependant sur de nombreux paramètres : ordre et type de filtres, fréquences de coupure, moyenne et écart-type du bruit gaussien. Concernant le type et l'ordre du filtre à appliquer, nous nous sommes basés sur deux des exemples de la littérature cités précédemment (Barzegaran et al., 2019; Karlsson et al., 2000). Dans ces deux articles, des filtres de Butterworth du 3ème ou 4ème ordre ont été utilisés. Ce type de filtre a été choisi pour sa réponse fréquentielle linéaire dans la bande passante et son ordre élevé pour avoir une réponse rapide et donc un spectre bien défini. Nous avons donc choisi de filtrer notre bruit gaussien à l'aide de filtre passe-bande de Butterworth d'ordre 4. Pour les fréquences des bande-passantes, les différents signaux gastrointestinaux étant encore peu connus, nous avons fait le choix de laisser cette bande-passante comme paramètre du simulateur.

Un paramètre supplémentaire a été ajouté afin de pouvoir simuler les apparitions spontanées des SB : la fréquence propre. Cette fréquence propre définira le nombre de

complexes de SB présents par minute. Après pondération en amplitude, les SW et SB seront additionnés pour chaque direction de l'espace pour donner les 3 composantes $x_g(t)$, $y_g(t)$ et $z_g(t)$ constitutives du dipôle. En reprenant les notations de l'équation nous obtenons :

$$d(t) = x_g(t)e_x + y_g(t)e_y + z_g(t)e_z \tag{28}$$

La propagation des dipôles suivra ensuite l'équation . Finalement, l'ensemble des signaux générés seront normalisés puis pondérés. La pondération suivra la formule :

$$S_p = \frac{\varphi(t) - \mu}{\sigma} \times Amp \tag{29}$$

avec μ et σ la moyenne et l'écart-type de $\varphi(t)$ et Amp l'amplitude cible. À la suite de cette pondération l'ensemble pourra être mélangé créant ainsi nos PGI de surface. Pour la pondération, l'amplitude de surface voulue pour chaque organe sera renseignée par l'utilisateur. Les signaux de surface peuvent être récupérés avant et après mélange.

2.C.II Modifications apportées pour simuler les états gastriques

La principale différence entre état pré et postprandial est l'augmentation de l'amplitude des SW ainsi qu'une fréquence d'apparition des SB plus élevées. Une certaine variation dans le phénotype de ces augmentations existe cependant. Dans une étude s'intéressant à mesurer la cartographie EGG en surface, les auteurs définissent trois réponses d'augmentation de l'amplitude des SW distinctes : (1) une augmentation rapide se produisant directement après prise alimentaire ; (2) une réponse retardée présentant le pic d'amplitude environ 2h après la prise alimentaire et ; (3) une réponse tardive présentant le pic d'amplitude à 4h (Schamberg et al., 2023). Le ratio d'amplitude post par rapport à préprandial (*FFAR* pour *Fed:Fasted Amplitude Ratio*) est de l'ordre de 1,4 à 2. Une illustration de ces différents phénotypes est présentée Figure 3-3.

Pour simuler ces variations, nous définirons 3 fonctions sur $[-5; 5]$:

$$f_{early}(u) = 1 + (1 + \tanh(-u))\frac{FFAR - 1}{2} \tag{30}$$

$$f_{delay}(u) = 1 + \frac{1}{1 + \left|\frac{u}{1.5}\right|^{10}}(FFAR - 1) \tag{31}$$

$$f_{late}(u) = 1 + (1 + \tanh(u))\frac{FFAR - 1}{2} \tag{32}$$

Avec f_{early}, f_{delay} et f_{late} représentant respectivement les réponses précoce, retardée et tardive. On va ensuite redéfinir ces trois fonctions sures $[0 ; t_{max}]$ avec t_{max} le temps total à simuler. Ces fonctions serviront finalement à pondérer l'amplitude des signaux GI de surface. Une représentation de ces 3 fonctions sur $[0 ; t_{max}]$ est présentée Figure 3-18.

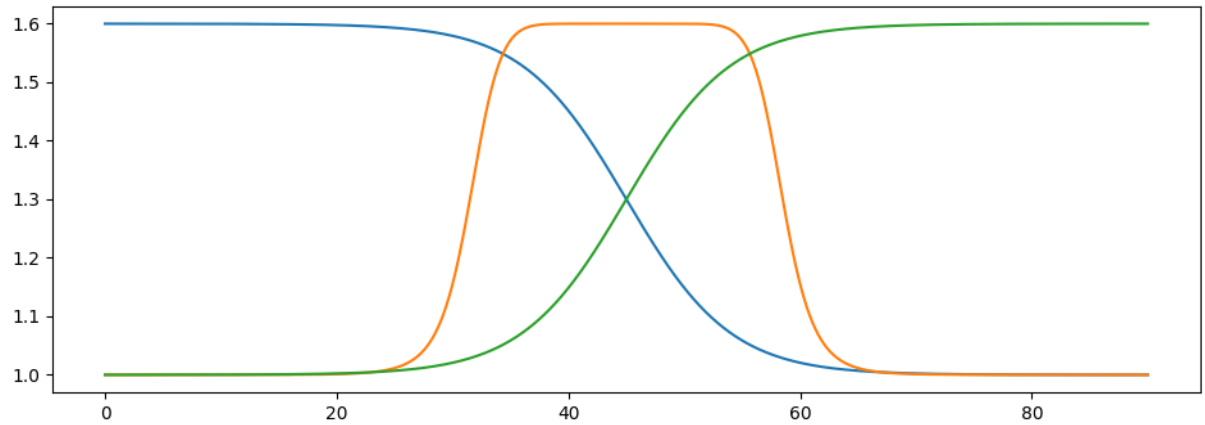


Figure 3-18: Réponse précoce (bleu), retardée (orange) et tardive (vert) sur [0 ; 90] minutes pour FFAR =1.6.

Les SB possédant déjà un paramètre de fréquence de survenue, nous aurons juste à augmenter cette fréquence pour simuler des SB dans un état postprandial. Cette variation de fréquence n'est pas liée à la variation temporelle d'amplitude des SW.

Un résumé du fonctionnement de notre simulateur et des paramètres importants est présenté Figure 3-19.

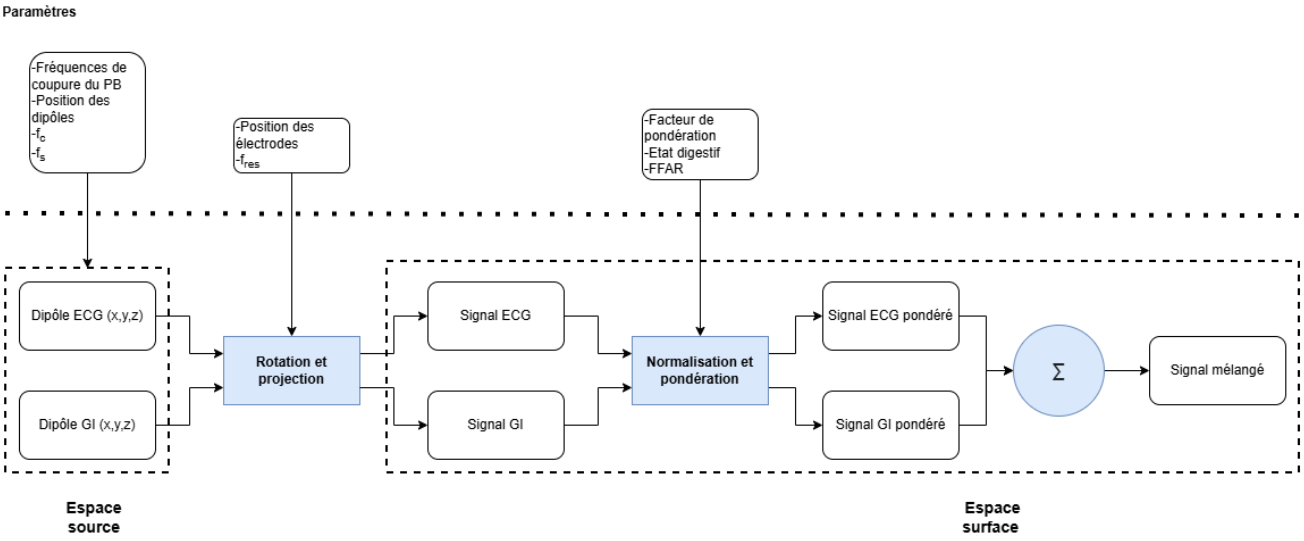


Figure 3-19 : Fonctionnement et paramètres du framework de simulation. On observe que les signaux de surface peuvent être récupérés avant et après mélange, ils peuvent donc servir de référence pour l'évaluation d'algorithme de débruitage. F_c= fréquence cardiaque, f_s = fréquence d'échantillonnage, f_{res}= fréquence de la respiration et FFAR = ratio d'amplitude (GI) à jeun/ postprandial.

2.C.III Limite de notre modèle de simulation

La modification de ce framework de simulation et son adaptation aux PGI, nous permettra dans le prochain chapitre d'évaluer différentes techniques de débruitage. Cependant, les simulations réalisées à l'aide de cet outil présentent de nombreuses limitations :

1. Une propriété des PGI est leur propagation le long des organes du TGI. Cette propriété n'est pas modélisée au sein du framework présenté précédemment. Il serait possible de l'implémenter avec des décalages de phases à la manière de (Mika et al., 2018).

2. Une autre propriété non simulée est la propagation différente selon les directions de l'espace (x, y, z), notamment pour l'estomac. La mesure de VGG, VectoEnteroGramme et VectoColonoGramme pourrait permettre de créer des dipôles équivalents représentant ce phénomène.
3. Les amplitudes et les fréquences sont les deux paramètres principaux du modèle. Les autres paramètres tels que l'entropie ou les dimensions fractales ne sont pas forcément représentées correctement.
4. Il pourrait également être intéressant de simuler des conditions pathologiques avec des dipôles adaptés. Cependant, le manque de connaissances sur les PGI pathologiques ne permet pas actuellement d'adapter les dipôles. La non-stationnarité qui semble néanmoins observée pourrait être implémentée avec des dipôles se basant sur le modèle de (Miljković et al., 2024).
5. La simulation des SB est pour le moment soit continue soit semi-aléatoire selon une fréquence donnée. Il pourrait être intéressant de pouvoir choisir de générer des SB couplés aux SW comme observé dans certains processus moteurs.
6. Un dernier point non pris en compte par notre modèle est la complexité géométrique de l'abdomen, les différences de tailles et d'orientation des organes GI. Le modèle actuel ne possède qu'un seul volume conducteur avec une seule permittivité. Une implémentation plus récente de fecgsyn inclut des modèles FEM de torse et d'abdomen avec des permittivités différentes selon les tissus et permettrait de résoudre ce problème.

Bien que notre framework possède un certain nombre de limites dans la simulation de signaux GI de surface, il permet de simuler rapidement un grand jeu de données facilement paramétrable avec une grande variabilité pour l'évaluation d'algorithmes de débruitage.

Chapitre 3 : Développement et validation des techniques de traitement du signal

Dans ce chapitre nous chercherons à évaluer différents algorithmes de débruitage des PGI. Pour ce faire nous commencerons par décrire les jeux de données simulés et réels utilisés (3.A). Nous décrirons ensuite comment nous avons développé les différents algorithmes de débruitage proposés (3.B). Une première comparaison d'algorithmes utilisant différentes méthodes de séparation de sources sera réalisée sur données simulées (3.C) puis sur données réelles (3.D). Finalement, une comparaison des moyens d'identification et de traitement des composantes sera réalisée sur jeux de données simulées et réelles (3.E).

3.A Constitution de jeux de données de validation des algorithmes de débruitage

3.A.I Jeu de données simulées n°1

A l'aide du framework de simulation précédemment développé, nous avons constitué un jeu de données. Ce jeu de données est constitué de 30 mélanges de signaux GI de 20 minutes avec f_s=250Hz. Pour ces signaux, 28 électrodes unipolaires, placées en grille de 4*7 électrodes sur l'abdomen et une électrode de référence placée latéralement à la seconde ligne permettent d'obtenir 28 voies unipolaires (même configuration que notre dispositif). Les signaux GI seront bruités par l'activité cardiaque et respiratoire. Les paramètres de simulation utilisés sont présentés dans le Tableau 3-I. Une représentation du volume conducteur avec les dipôles et les électrodes est présenté Figure 3-21.

Tableau 3-I : Paramètres choisis pour la simulation n°1. F_{car}= fréquence cardiaque, f_{SW} = fréquence des SW, f_{SB} = fréquence des SB, f_{res}= fréquence respiratoire, Amp= Amplitude en surface.

Activité	***Paramètres***
Cardiaque	Nbr de dipôles : 1 f_{car}=75±15 bpm Amp=1 à 2.5 mV
Stomacale	Nbr de dipôles : 1 f_{SW}=2.83±0.35 cpm Amp = 0.275 mV
Intestinale	Nbr de dipôles : 1 f_{SW}=10±2 cpm f_{SB}=10±2 Hz Amp =0.046 mV
Colique	Nbr de dipôles : 1 f_{SW1}=4±2 cpm f_{SW2}=11.5±2.5 cpm f_{SB}=0.6±0.2 Hz Amp = 0.2 mV

Respiratoire	f_{res}=16±4 cpm Amp=0.1 à 0.25 mV

Le dipôle cardiaque va subir une translation et rotation en lien avec l'activité respiratoire comme explicité dans la partie précédente. Les dipôles GI vont subir uniquement une translation. Après une première simulation et comparaison avec des signaux tests acquis à l'aide du dispositif, nous avons décidé d'additionner une forme d'onde respiratoire a l'ensemble de la simulation. Le modèle final de simulation suit donc l'équation :

$$\varphi(t) = \mathrm{H}_{ECG}(t) \cdot \mathrm{R}_{ECG}(t) \cdot \underline{d}_{ECG}(t) + \mathrm{H}_{EGG} \cdot d_{EGG}(t) + \mathrm{H}_{EEnG} \cdot d_{EEnG}(t) + \mathrm{H}_{EColG} \cdot d_{EColG}(t) + \beta(t) \quad (33)$$

Avec φ(t) le mélange de tous les potentiels, H_{ECG}, R_{ECG} et d_{ECG} respectivement la matrice de translation la matrice de rotation et le dipôle cardiaque ; les mêmes notations sont utilisées pour les matrices de translation et les dipôles gastriques (EGG), intestinaux (EEnG) et coliques (EColG) ; β(t) représente l'activité respiratoire additive. Cette approche additive supplémentaire permet de simuler les variations de la ligne de base induite par la respiration (Charlton et al., 2017). Pour cette simulation, les SB ne sont pas présents ponctuellement mais sur l'entièreté de la simulation. Un exemple de signaux simulés, de l'activité respiratoire additive et du mélange généré est présenté Figure 3-20. Ce jeu de test est volontairement très simple afin de procéder à des tests préliminaires.

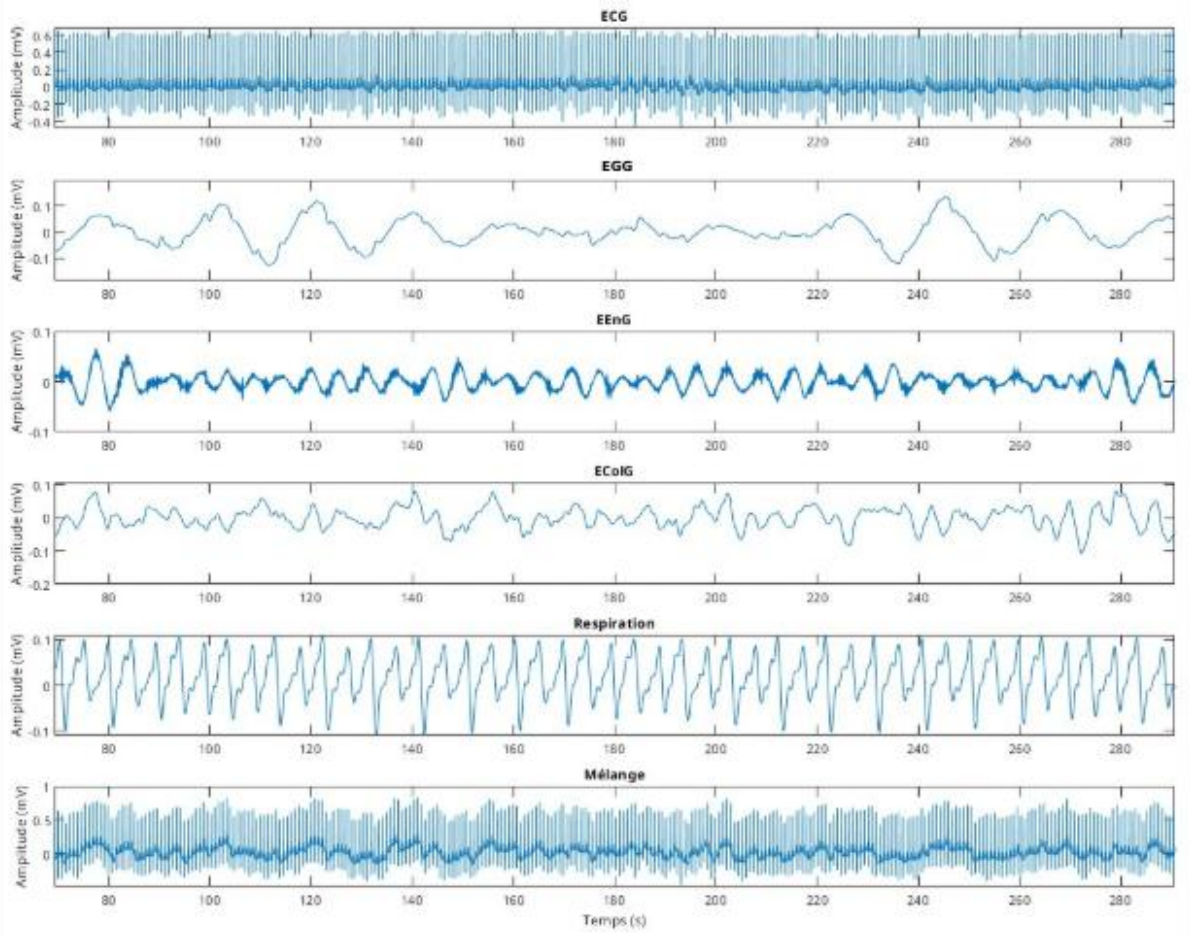


Figure 3-20 : Signaux simulés au niveau de l'électrode n°7. On remarque que l'ECG est effectivement bruité par l'activité respiratoire. Les signaux GI ne sont pas fortement bruités par la respiration puisque ne présentant pas de rotation due à celle-ci.

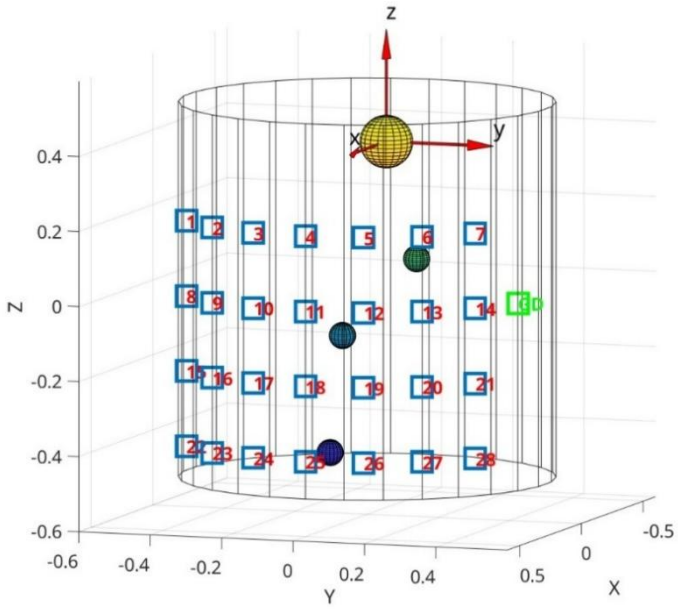


Figure 3-21 : Volume conducteur (cylindre), électrodes (carrés bleus numérotés), électrode de référence (carré vert) avec dipôles cardiaque (sphère jaune), gastrique (sphère verte), intestinal (sphère bleue claire) et colique (sphère bleue foncée).

3.A.I Jeu de données simulée n°2

Un autre jeu de données simulées a été créé. Il comprend 30 mélanges préprandiaux (10 minutes) et postprandiaux (10 minutes) avec f_s=250Hz. Ce jeu de données est plus réaliste sur trois aspects : (1) le nombre de dipôles coliques et intestinaux est plus élevé ; (2) les SB apparaissent ponctuellement et (3) les simulations sont réalisées en pré et postprandial. Les paramètres utilisés pour ce jeu de données sont présentés Tableau 3-II. Deux différences par rapport à la 1ère simulation sont à noter : (1) les fréquences des SW gastriques ont été modifiées pour permettre de différencier les états pré et postprandiaux et (2) l'amplitude respiratoire additive a été augmentée. Le volume conducteur avec les dipôles et les électrodes est présenté Figure 3-22.

Tableau 3-II : Paramètres du jeu de données réaliste. On remarque une augmentation de la fréquence gastrique entre les états pré et postprandiaux. Une augmentation d'amplitude de 1.4 entre la phase pré et postprandial est simulée (FFAR=1.4). L'augmentation d'amplitude est « tardive ». Les notations sont les mêmes que dans le Tableau 3-I.

	Preprandial	*Postprandial*
1 dipôle gastrique	f_{SW} *:* [2.96-2.98] cpm	f_{SW} : [3.07-3.16] cpm
	Amp_{SW} : 0.2 mV	Amp_{SW} : 0.28 mV
18 dipôle intestinaux	f_{SW}: [12-18] cpm	f_{SW} : [12-18] cpm
	Amp_{SW} : 0.16 mV	Amp_{SW} : 0.22 mV
	f_{SB} *:* [8-12] Hz	f_{SB} *:* [8-12] Hz
	Amp_{SB} : 0.04 mV	Amp_{SB} : 0.06 mV

18 dipôle coliques	f_{SW1}: [2-6] cpm	f_{SW1}: [2-6] cpm
	f_{SW2} : [9-14] cpm	f_{SW2} : [9-14] cpm
	Amp_{SW1} : 0.09 mV	Amp_{SW1} : 0.126 mV
	Amp_{SW2} : 0.09 mV	Amp_{SW2} : 0.126 mV
	f_{SB}: [24-48] cpm	f_{SB} : [24-48] cpm
	Amp_{SB} : 0.02 mV	Amp_{SB} : 0.028 mV
1 dipôle cardiaque	*fcar* : [0.2-35] Hz	f_{car}: [0.2-35] Hz
	Amp_{car} :1.8 mV	Amp_{car} : 1.8 mV
Respiration	f_{res}: [12-18] cpm	f_{res}: [12-18] cpm
	Amp_{res} : 0.4 mV	Amp_{res} : 0.4 mV

L'amplitude respiratoire est plus élevée que dans le jeu de données « simple ». Ce changement fait suite à des observations sur signaux réels. L'augmentation d'amplitude de 1.4 correspond aux valeurs observées dans la littérature (Erickson et al., 2020; Yin & Chen, 2013). Comme précédemment le dipôle cardiaque va subir une rotation et une translation liées à la respiration. Le modèle peut se résumer par l'équation :

$$\varphi(t) = \mathrm{H}_{ECG}(t) \cdot \mathrm{R}_{ECG}(t) \cdot \underline{d}_{ECG}(t) + \mathrm{H}_{EGG} \cdot \underline{d}_{EGG}(t) + \sum_{n=1}^{18} \mathrm{H}^{n}_{EEnG} \cdot d^{n}_{EEnG}(t) + \sum_{n=1}^{18} \mathrm{H}^{n}_{EColG} \cdot d^{n}_{EColG}(t) + \beta(t) \qquad (34)$$

avec les mêmes notations que pour l'équation et *n* correspondant au numéro du dipôle. Le volume conducteur avec les dipôles et les électrodes est présenté Figure 3-22. Un exemple de signaux simulés est présenté Figure 3-23.

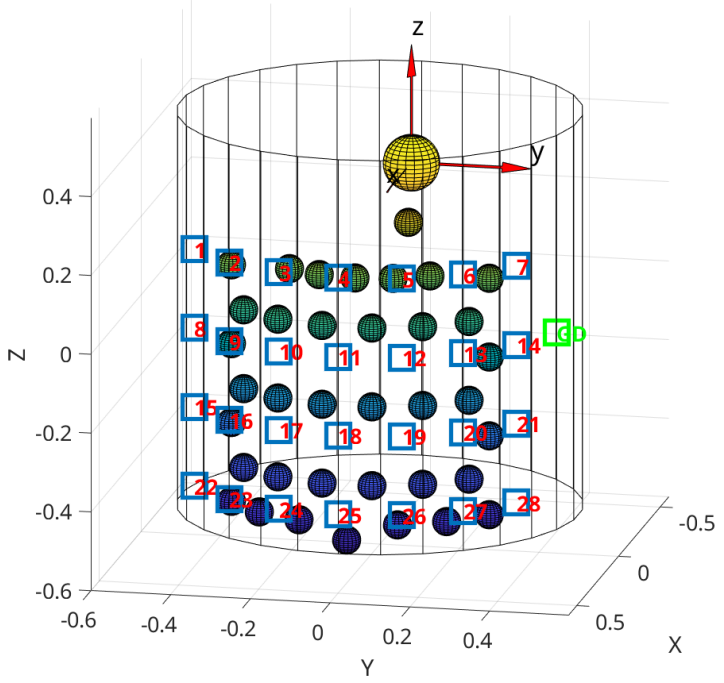


Figure 3-22 : Volume conducteur (cylindre), électrodes (carrés bleus numérotés), électrode de référence (carré vert) avec dipôles cardiaque (sphère jaune), gastrique (sphère placée sous le dipôle cardiaque), intestinaux (18 sphères centrale) et coliques (18 sphères entourant les

sphères intestinales).

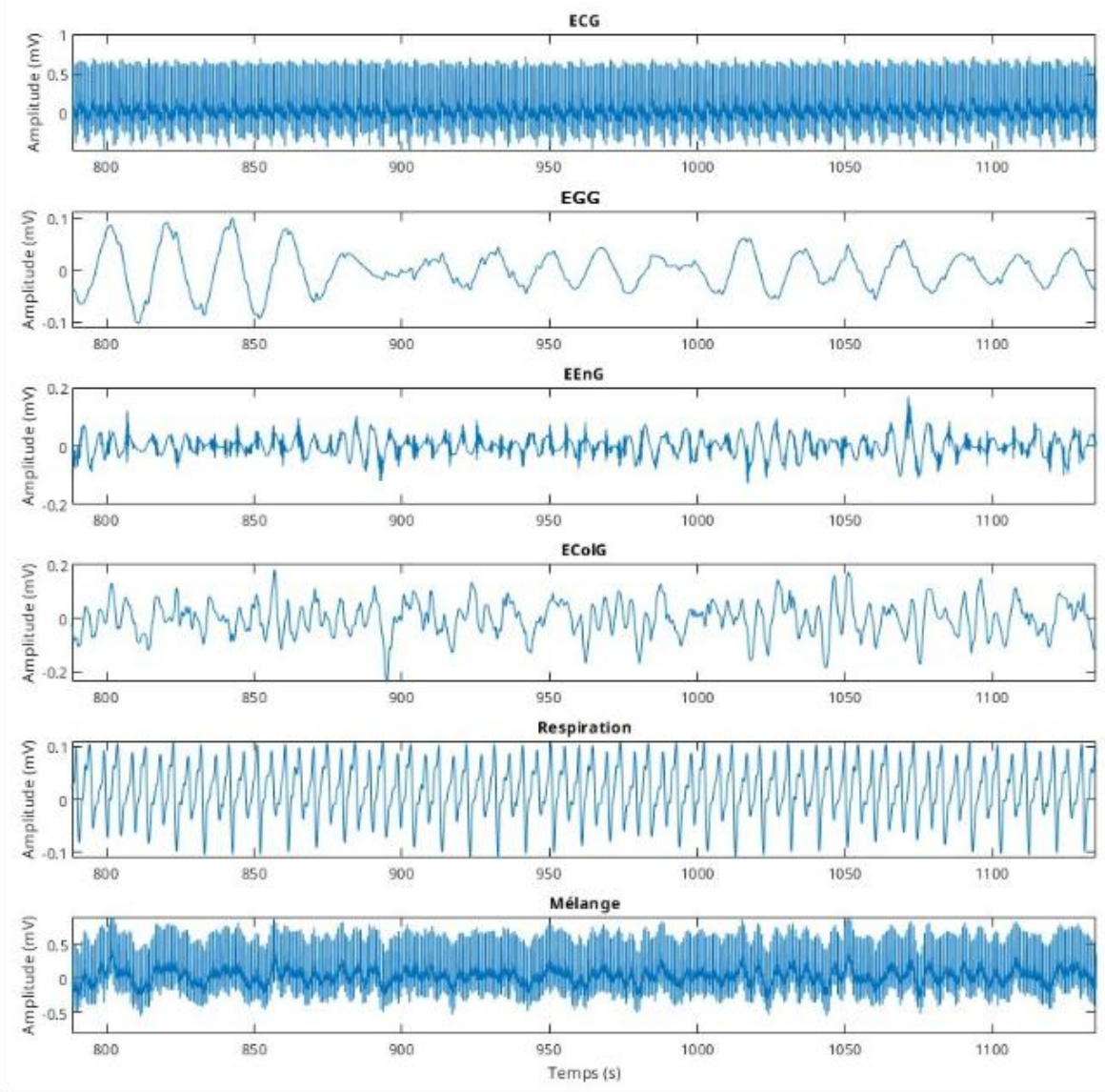


Figure 3-23 : Signaux postprandiaux simulés au niveau de l'électrode n°7.

3.A.II Jeu de données réelles

Un jeu de données réelles tests a été acquis afin de pouvoir évaluer le comportement des algorithmes de débruitage. Le protocole d'acquisition des données sera quasi -similaire à celui que nous avons utilisé dans l'investigation clinique (présentée dans la quatrième partie en Premier.1.C). Ce protocole commence par l'arrivée du volontaire à jeun. Le volontaire a également l'abdomen rasé — pour permettre une bonne adhésion et une bonne impédance des électrodes — et sans lésions. Le dispositif est installé sur le torse et l'abdomen du volontaire en suivant le branchement présenté Figure 3-24.

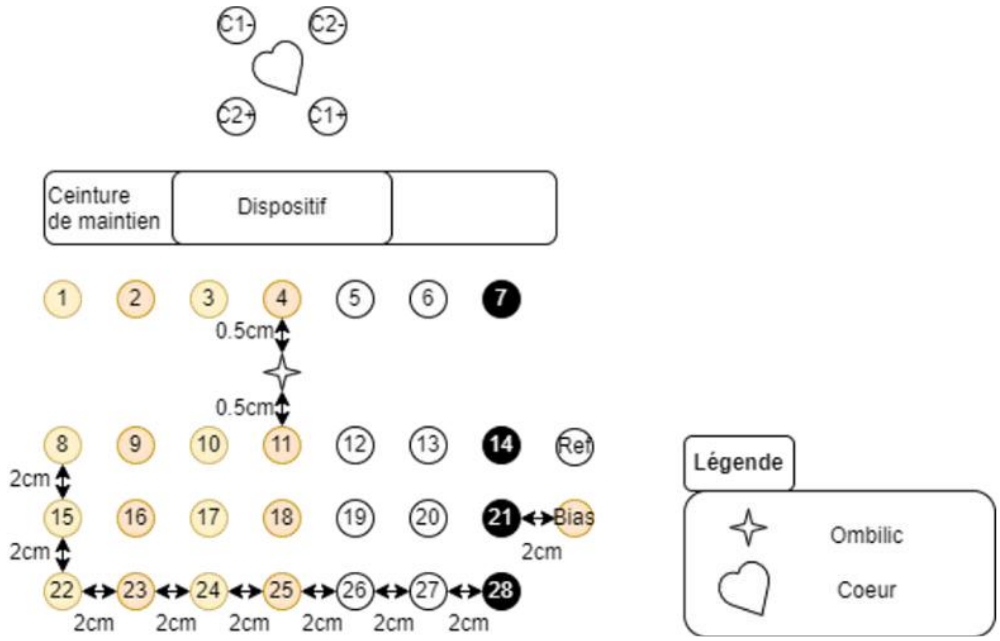


Figure 3-24 : Placement des électrodes au niveau de l'abdomen des volontaires. C1- et C1+ représentent les électrodes cardiaques de la voie bipolaire n°1, il en est de même pour C2- et C2+ et la voie bipolaire n°2. Ref est l'électrode référence et Bias l'électrode right leg drive.

Le volontaire sera ensuite installé en décubitus dorsal sur un brancard placé à 35°. Cet angle est normalisé pour toutes les acquisitions car la position lors d'un enregistrement est importante, elle peut en effet entrainer des variations dans le recueil de l'activité électrique GI (Jonderko et al., 2005). Un premier enregistrement de 1h30 aura lieu. Un repas, ici un café et un croissant, sera ensuite mangé par le volontaire — pour l'investigation clinique, un repas standardisé et utilisé dans la littérature sera utilisé, il sera présenté par la suite. Un enregistrement de 1h30 en postprandial aura ensuite lieu. Il sera demandé au volontaire de limiter ses mouvements. Il pourra cependant réaliser des tâches ne demandant que peu de mouvements comme regarder son téléphone ou lire. Il sera demandé au volontaire de ne pas s'endormir et de ne pas regarder des films/vidéos pouvant amener à des émotions fortes car cela modifie l'activité GI (Vianna & Tranel, 2006; Z. S. Wang et al., 2003). Après la session postprandiale, le dispositif sera retiré du volontaire concluant la session d'enregistrement. Trois volontaires hommes âgés entre 36 et 60ans été enregistrés.

3.A.III Comparaison des bases de données

Une comparaison des signaux des 3 jeux de données est présentée Figure 3-25. On observe Figure 3-25 que la fréquence ECG est plus rapide sur les bases de données simulées et que l'amplitude ECG est aussi plus élevée sur les signaux simulés. Ces paramètres restent cependant réalistes.

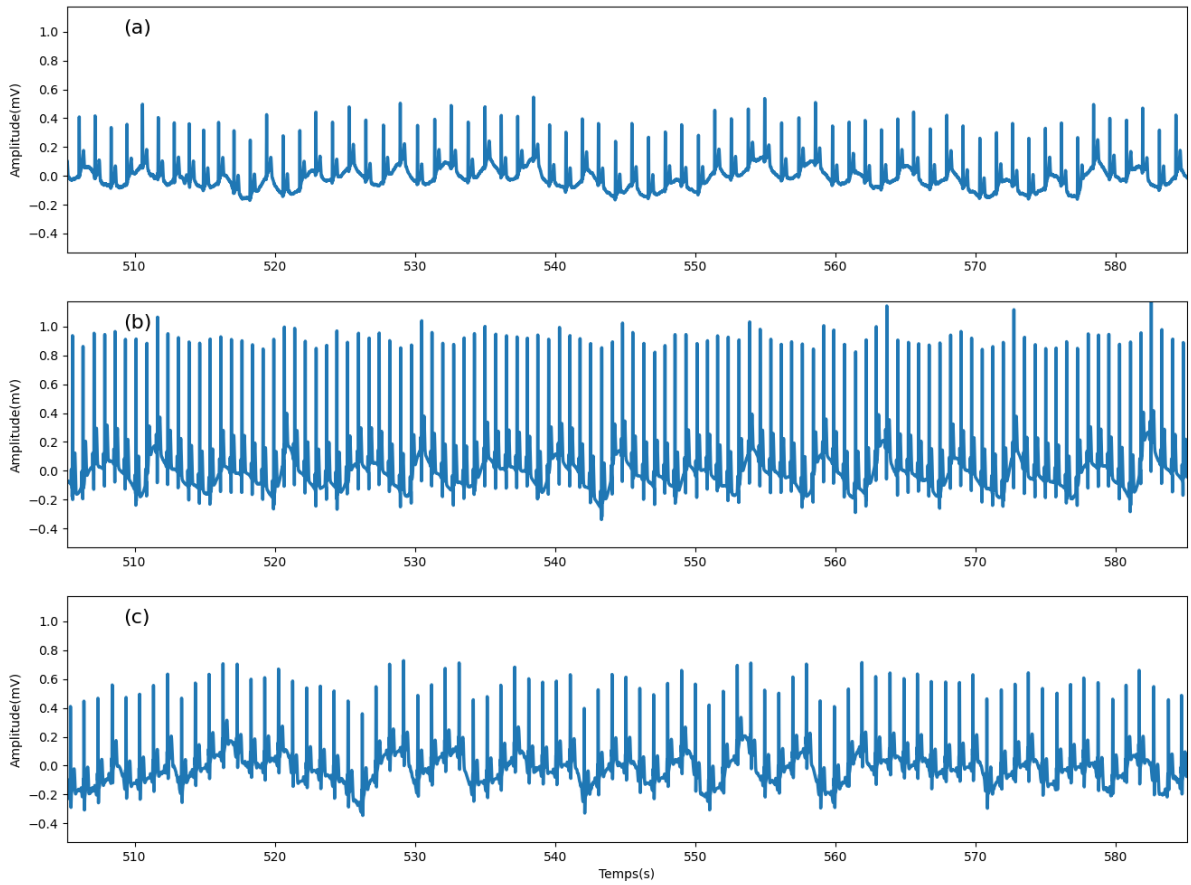


Figure 3-25 : Signaux de surface de l'électrode n°7 pour : (a) la base de données réelle, (b) la base de données simple et (c) la base de données réaliste. La fréquence ECG est plus rapide sur les bases de données simulées ; l'amplitude ECG est aussi plus élevée sur les signaux simulés. La base de données réaliste semble également être plus similaire aux données réelles notamment au niveau des SW gastriques/coliques (ligne de base basse fréquence).

3.B Développement des algorithmes de débruitage

Afin de débruiter les PGI, nous avons voulu développer des méthodes basées sur les techniques de séparation de sources. En effet, le nombre important de voies que possède le dispositif (28 unipolaires et 2 bipolaires), semble favoriser ces approches utilisant l'information multivoies contrairement à des approches monovoies telles que l'EMD ou le filtrage adaptatif. De plus, comme vu précédemment, une grande variété dans ces méthodes existe. Cette variété nous permettra notamment de poser différents aprioris sur nos données GI pour faciliter la séparation de source et in fine le débruitage. Les algorithmes utilisant la séparation de sources pour le débruitage peuvent se décomposer en quatre étapes : (1) la séparation de sources pour obtenir différentes composantes ; (2) l'identification des composantes bruitées ; (3) le traitement de ces composantes et ; (4) la reconstruction des signaux débruités. Un schéma représentant ces étapes est visible Figure 3-26.



Figure 3-26 : Étapes principales d'un algorithme de débruitage basé sur une méthode de séparation de sources.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés aux différents algorithmes de séparation de sources. Puis, nous proposerons plusieurs solutions d'identification et de traitement des composantes bruitées.

3.B.I Algorithme de séparation de sources (et filtrage de référence)

3.B.I.i Débruitage fondé sur l'ICA

Le premier algorithme développé pour la suppression des artefacts cardiaques et respiratoires utilise l'ICA sous son implémentation FastICA. Il s'agit d'une méthode cherchant à séparer les sources en les considérant comme indépendantes. Cette indépendance se base sur le théorème limite centrale en considérant que des sources de distribution non-Gaussienne se mélangent en une distribution Gaussienne. Cette implémentation de l'ICA cherche donc à maximiser la non-gaussianité des sources en maximisant leurs negentropie — qui est une mesure de distance à la normalité. Dans nos algorithmes, nous utiliserons deux fois l'ICA, une fois pour la suppression des composantes ECG et une fois pour les composantes respiratoires.

3.B.I.ii Débruitage fondé sur PiCA

Nous avons développé des algorithmes de débruitage utilisant une décomposition en composante quasi-périodique (*PiCA* pour *Pseudoperiodic Component Analysis*) (Sameni et al., 2008). PiCA est une méthode de séparation de source basée sur la GEVD. L'objectif de cette méthode est de séparer nos sources en se basant sur un apriori de périodicité. Cet a priori est contenu dans τ que l'on retrouve dans la matrice de corrélation $C_x(\tau)$ (équation). Les composantes de PiCA seront déterminées en fonction de leur périodicité, des plus proches de τ vers celles présentant les périodicités les moins proches. Un des avantages de PiCA est que τ peut être variable dans le temps. Une représentation du fonctionnement de PiCA dans un algorithme de débruitage est présentée Figure 3-27.

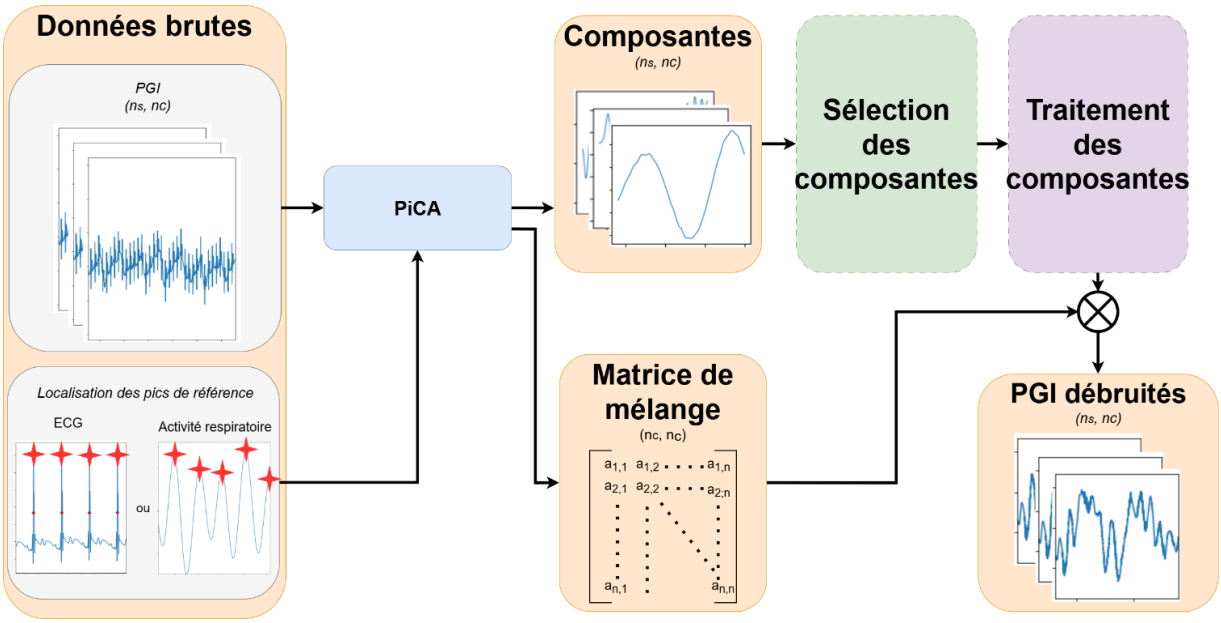


Figure 3-27 : Utilisation de PiCA dans un algorithme de débruitage ECG ou respiratoire. PiCA prend en entrée les données GI bruitées et un apriori de périodicité par le biais de la localisation des pics QRS pour l'ECG ou inspiratoires pour la respiration. Il va ensuite séparer les

composantes et nous donner la matrice de mélange correspondante. Après analyse et traitement des composantes, les PGI pourront être reconstruits. n_s = nombre d'échantillons, n_c=nombre de voies.

Comme pour l'ICA, PiCA sera appliqué une fois pour l'ECG et une fois pour la respiration. La périodicité est donnée par les pics R et les pics inspiratoires détectés respectivement par l'algorithme de Pan et Tompkins (Pan & Tompkins, 1985) et par détection des maximum locaux.

3.B.I.i Filtre passe-bande

Un filtre passe-bande de type Butterworth d'ordre 2 et de bande fréquence [2;18] cpm à -3dB a également été utilisé. Ce filtre a pour objectif de conserver les SW tout en supprimant l'activité ECG. Une des problématiques de ce filtre est que l'activité respiratoire est conservée et que l'activité des SB est filtrée. Il a été implémenté car de nombreux filtre passe-bande sont utilisés dans la littérature, il servira donc de référence.

3.B.II Identification des composantes bruitées

L'identification des composantes est une étape importante des algorithmes de débruitages. C'est pourquoi nous avons voulu comparer les différentes méthodes décrites ci-dessous.

3.B.II.i Identification basée sur la corrélation aux capteurs de références

Cette identification est utilisée uniquement pour la recherche des composantes présentant une activité respiratoire. Nous calculons les coefficients de corrélation entre nos composantes et un signal respiratoire de référence. Ce signal de référence est le signal respiratoire simulé ; pour une application sur signaux réels, il pourra s'agir du signal respiratoire dérivé d'un capteur de référence i.e. d'un accéléromètre. Nous n'appliquerons pas cette méthode aux composantes bruitées par de l'ECG mais une méthode similaire est envisageable.

3.B.II.ii Identification basée sur des métriques d'énergies

Dans un premier temps, pour identifier les composantes présentant de l'ECG, nous avons choisi de modifier une métrique représentant initialement la qualité d'un signal ECG (Behar et al., 2013), le pSQI, défini comme :

$$pSQI = \frac{\int_{f=5Hz}^{f=15Hz} |\hat{x}(f)|^2 \, df}{\int_{f=5Hz}^{f=40Hz} |\hat{x}(f)|^2 \, df} \tag{35}$$

avec $\hat{x}(f)$ la transformée de Fourier du signal d'intérêt. L'objectif de cette métrique est de quantifier la quantité d'énergie dans la gamme de fréquences du complexe QRS i.e. de 5 à 15Hz comparé à l'énergie totale dans la gamme de fréquences complète ECG, i.e. de 5 à 40Hz. Notre version modifiée, appelée apSQI se définit comme :

$$apSQI = \frac{\int_{f=5Hz}^{f=15Hz} |\hat{x}(f)|^2 \, df}{\int_{f=0Hz}^{f=45Hz} |\hat{x}(f)|^2 \, df} \tag{36}$$

avec les mêmes notations que précédemment. L'idée est également de quantifier la quantité d'énergie du complexe QRS par rapport à l'entièreté des signaux GI mixés à l'ECG. Lorsqu'une part importante de QRS est présente, le numérateur est élevé. apSQI sera donc élevé lorsque la composante QRS occupe une grande partie de l'énergie totale du signal i.e. beaucoup d'ECG parasite la composante. De façon empirique, nous avons constaté visuellement qu'une composante présentant un apSQI supérieur à 0.1 comportait une quantité de QRS importante. Les composantes possédant un apSQI supérieur à 0.1 seront donc traitées avant reconstruction.

Pour les composantes respiratoires, nous utilisons une métrique SQI_{resp} reposant sur le même principe et se formulant comme ci-dessus :

$$SQI_{RESP}(x) = \frac{\int_{f=f_{resp}-1\ cpm}^{f=f_{resp}+1\ cpm} |\hat{x}(f)|^2 df}{\int_{f=0cpm}^{f=120cpm} |\hat{x}(f)|^2 df} \quad (37)$$

avec $\hat{x}(f)$ la transformée de Fourier du signal d'intérêt et f_{resp} la fréquence respiratoire du signal de référence. Les composantes avec SQI_{resp} > 0.3 seront traitées. Cette valeur a été définie empiriquement.

3.B.II.i Identification basée sur la détection des pics

Cette identification est basée sur la détection des pics ECG et inspiratoires sur les composantes. Ces pics sont détectés par un détecteur QRS à base d'ondelettes pour l'ECG (Kalidas & Tamil, 2017) et par une détection des maximums locaux pour la respiration. Une corrélation entre les intervalles RR et inter-inspiratoires de référence et des composantes sera réalisée, on l'appellera *RR_Corr*. Les composantes avec les plus hautes corrélations seront considérées comme du bruit ECG ou respiratoire. A l'inverse, si les détections des pics sur une composante sont très éloignées de celles obtenues sur l'ECG (ou la respiration), cela signifiera que cette composante ne contient pas de signal cardiaque ou respiratoire. Le seuil entre composantes bruitées et composantes d'intérêt sera choisi pour correspondre à la plus grande baisse de corrélation (ou changement abrupte) entre deux composantes ordonnées préalablement par corrélation.

3.B.III Traitement des composantes bruitées

Deux traitements des composantes bruitées sont proposés. Le premier est le traitement classique utilisé dans la littérature i.e. la mise à zéro des composantes bruitées. Le second traitement consiste en un filtrage. Les composantes respiratoires et cardiaques sont filtrées respectivement par un filtre passe-haut Butterworth d'ordre 4 et de f_c=1Hz permettant de conserver les hautes fréquences i.e. les SB ou par un filtre passe-bas Butterworth d'ordre 5 et de f_c=0.8Hz permettant de conserver les basses fréquences i.e. les SW. Nous avons mis en place ce traitement suite à des observations réalisées sur les composantes. Nous avons en effet remarqué empiriquement que les composantes identifiées contenaient souvent une information résiduelle provenant des SW gastriques, intestinales ou coliques.

3.B.IV Les algorithmes

3.B.IV.iAlgorithme reposant sur l'ICA à 28 composantes avec identification mixte et mise à zéro

Cet algorithme utilise l'ICA pour la séparation des sources. Nous paramétrons l'ICA pour obtenir 28 composantes. L'algorithme identifie ensuite les composantes ECG à l'aide de apSQI avant de les mettre à zéro. Suite à la reconstruction des signaux sans ECG, une ICA similaire est appliquée pour la suppression des composantes respiratoires. Celles-ci sont identifiées par corrélation aux capteurs de référence avant mise à zéro. Une reconstruction finale a lieu donnant les PGI débruités. Cet algorithme sera nommé ICA28

3.B.IV.ii Algorithme reposant sur l'ICA à 13 composantes avec identification mixte et mise à zéro

Cet algorithme est identique au précédent à la différence que l'ICA est paramétrée pour donner 13 composantes —13 correspond aux 4 dipôles (en x, y et z) et à l'activité respiratoire additive.

3.B.IV.iii Algorithme reposant sur PiCA avec identification mixte et mise à zéro

Un algorithme similaire à ICA28 est également développé, cet algorithme utilise PiCA à la place de l'ICA. Il sera nommé algorithme basé sur PiCA par la suite. Les 3 algorithmes présentés à l'instant sont présentés graphiquement Figure 3-28.

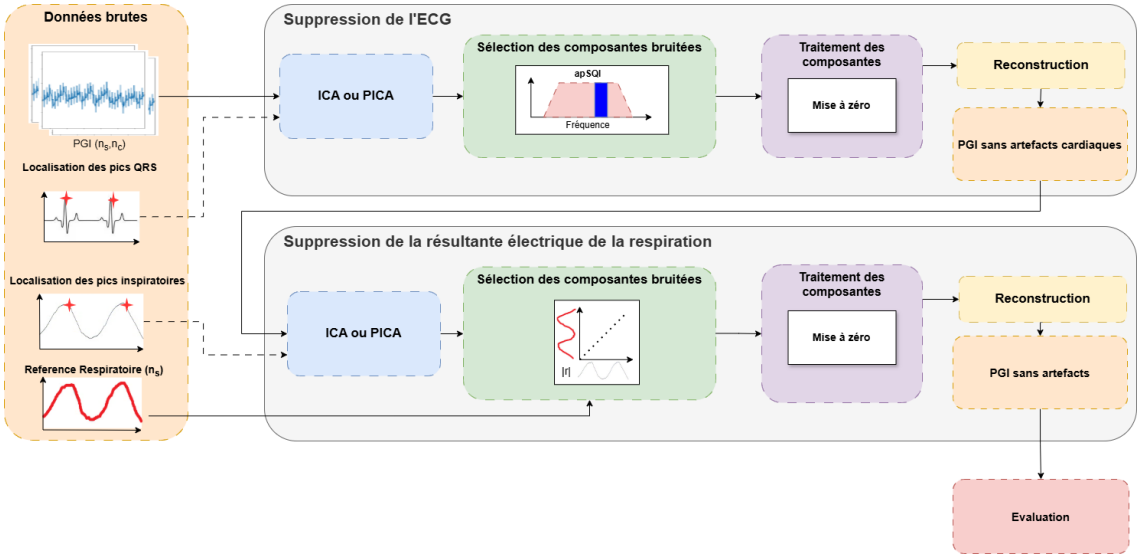


Figure 3-28 : Résumé graphique des algorithmes de débruitage utilisant l'ICA et PiCA. On observe la suppression séquentielle de l'ECG puis de l'activité respiratoire. Deux étapes de sélection des composantes ECG/respiratoires sont également nécessaires. Les flèches pointillées indiquent les données utilisées uniquement pour l'algorithme à base de PiCA. n_s = nombre d'échantillons, n_c=nombre de voies.

3.B.IV.iPiCA avec identification par SQI et mise à zéro des composantes ($PiCA_{SQI_del}$)

Il s'agit également d'une approche en deux étapes de suppression mais cette fois la suppression de la respiration a lieu avant celle de l'ECG. Cette approche utilise PiCA. Les composantes respiratoires et ECG sont identifiées par SQI_{resp} et apSQI. Ces composantes sont mises à zéro avant reconstruction. Cet algorithme s'appelle $PiCA_{SQI_del}$

3.B.IV.iPiCA avec identification par SQI et filtrage des composantes ($PiCA_{SQI_filt}$)

Cette variante est similaire à $PiCA_{SQI_del}$ hormis pour la partie de traitement des composantes. Ici, les composantes respiratoires et ECG sont filtrées respectivement par un filtre passe-haut Butterworth d'ordre 4 et de f_c=1Hz permettant de conserver les hautes fréquences i.e. les SB ou un filtre passe-bas Butterworth d'ordre 5 et de f_c=0.8Hz permettant de conserver les basses fréquences i.e. les SW. Cette variante se nomme $PiCA_{SQI_filt.}$

3.B.IV.iPiCA avec identification par détection des pics et mise à zéro des composantes ($PiCA_{peaks_del}$)

Dans cet algorithme, toujours en 2 étapes, les composantes seront identifiées par la méthode avec détection des pics. Les composantes seront mises à zéros. On appellera cette version $PiCA_{peaks_del}$.

3.B.IV.iPiCA avec identification par détection des pics et filtrage des composantes ($PiCA_{peaks_filt}$)

Finalement, le dernier algorithme développé, est semblable à $PiCA_{peaks_del}$, la seule différence est dans le traitement des composantes, celles-ci seront filtrées avec les même filtres que présentés pour $PiCA_{SQI_filt}$. Les quatre derniers algorithmes présentés sont résumés graphiquement Figure 3-29.

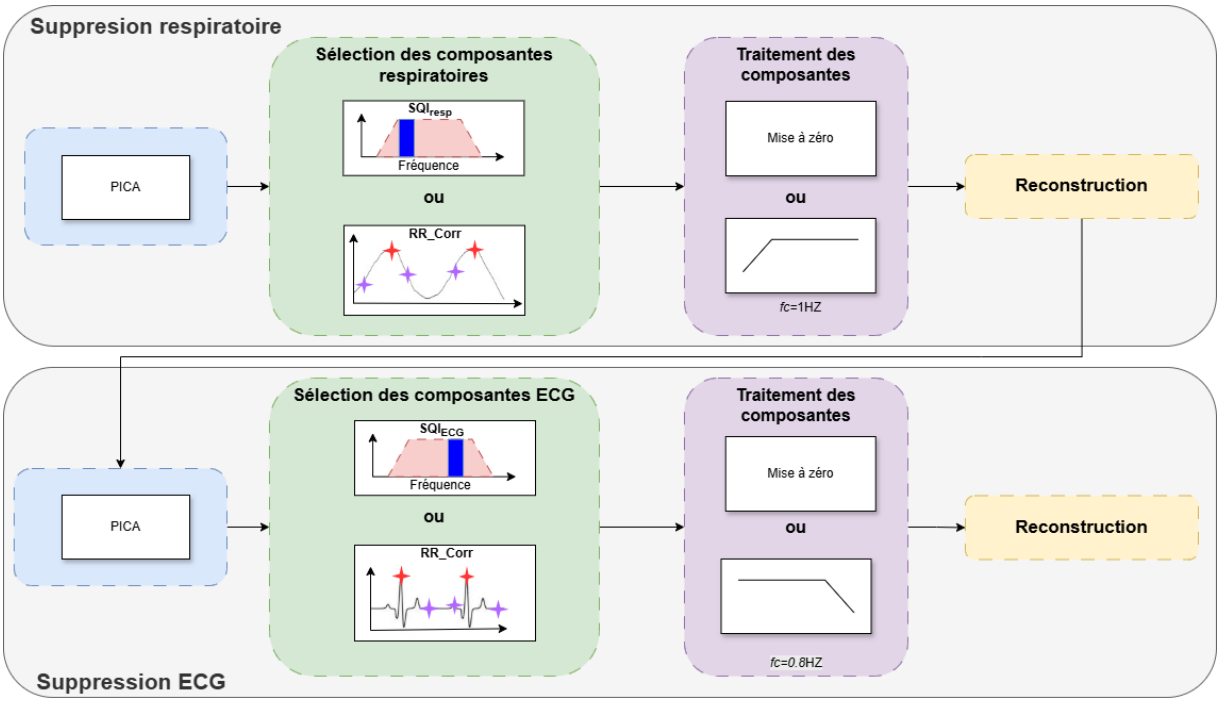


Figure 3-29 : Quatre variations autour du débruitage basé sur PiCA. Les algorithmes commencent tous par la suppression de l'activité respiratoire puis de l'ECG. Les différences ont lieu sur la sélection des composantes par SQI ou RR_Corr et sur le traitement des composantes bruitées avec mise à zéro ou filtrage.

3.C Première évaluation sur le jeu de données n°1

Pour évaluer nos différents algorithmes de débruitage, nous avons réalisé une première simulation à l'aide de notre Framework. Nous voulions d'abord comparer les différentes

méthodes de séparation de sources i.e. l'ICA et PiCA entre elles.

3.C.I Méthode

3.C.I.i Jeux de données

Nous avons utilisé le jeu de donné n°1 présenté précédemment (3.A.I).

3.C.I.ii Algorithmes de débruitages

Pour cette étude, 3 algorithmes de débruitages ont été utilisés : (1) l'ICA avec 13 composantes : ICA_13 (Premier.3.B.IV.ii) ; (2) l'ICA avec 28 composantes : ICA_28 (Premier.3.B.IV.i) et (3) l'algorithme basé sur PiCA : PiCA (Premier.3.B.IV.iii). Les algorithmes sont utilisés sur l'ensemble des 20 minutes de données PGI simulés mélangés. Pour servir de référence, une version des mélanges de PGI non débruité sera également utilisé, on l'appellera *No_Denoising*.

3.C.I.iii Évaluation

Pour évaluer les performances de débruitage de nos algorithmes, nous avons choisi le RMSE comme métrique d'évaluation. L'erreur quadratique moyenne (RMSE pour *Root Mean Square Error*) est calculée tel que :

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}(y_i - x_i)^2} \quad (38)$$

avec y_i et x_i correspondant respectivement au signal de référence non débruité (gold standard) et au signal en sortie d'algorithme. Le RMSE est calculé sur les signaux GI débruités par nos 3 algorithmes, et également pour *No_Denoising*), sur chacune des 28 électrodes pour les XX signaux simulés — nous avons donc au total 840 valeurs de RMSE

3.C.I.iv Test statistique

Pour comparer les RMSE des 3 algorithmes de débruitages et de *No_Denoising*, nous avons utilisé le test de Wilcoxon apparié avec correction de Benjamini et Hochberg. Nous avons utilisé $p < 0.05$ comme seuil de significativité.

3.C.II Résultats

Un exemple de débruitage par les 3 algorithmes est présenté Figure 3-31. Les résultats sont présentés Tableau 3-III et Figure 3-30. Toutes les méthodes présentent une amélioration du RMSE passant de 0.054 [0.046-0.070] sans débruitage à : 0.02 [0.015-0.027] pour l'ICA13, 0.008 [0.006-0.011] pour l'ICA28 et 0.005 [0.003-0.010] pour PiCA (p-value < 0.0001 pour les 3). Visuellement, on observe sur le résultat de la méthode ICA13, un bruit résiduel d'environ 12cpm : il s'agit de la respiration. Nous n'observons pas ce résidu sur ICA28 et PiCA. Sur ICA28, nous observons également des résidus de pics QRS ECG ainsi qu'un bruit haute fréquence de cet ECG. Ce constat est également valable pour PiCA à la différence que ces bruits semblent être moins fréquents et/ou d'amplitude plus faible. PiCA semble donc mieux débruiter les signaux GI de l'ECG et de la respiration. Ce constat est validé par le fait que PiCA possède le RMSE le plus faible même si non statistiquement différent de ICA28.

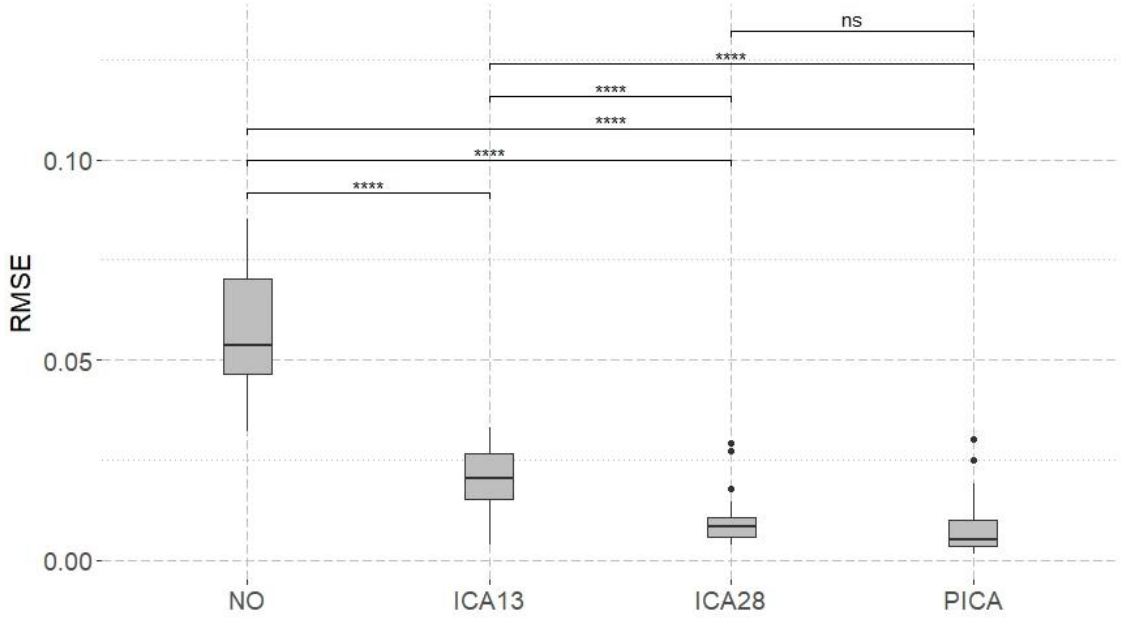


*Figure 3-30 : Comparaison du RMSE des 3 méthodes de débruitage (ICA13, ICA28, PiCA) et de No_Denoising (NO). ****=p<0.0001, ns=non significatif. On observe que toutes méthodes améliorent le RMSE par rapport à No_Denoising. ICA 28 et PiCA présentent les meilleurs résultats avec une médiane plus faible pour PiCA (même si non significatif).*

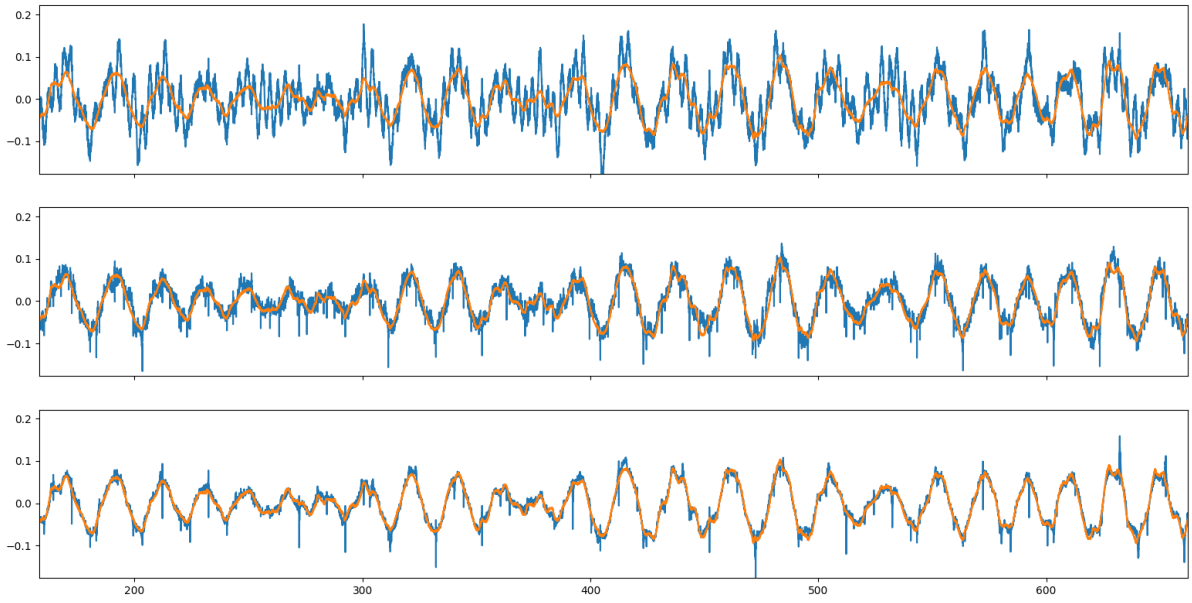


Figure 3-31 : Débruitage des PGI par ICA13, ICA28 et PiCA (De haut en bas) pour l'électrode n°6. En bleu les PGI en sortie d'algorithme et en orange le signal de référence. On observe pour ICA13 qu'une ondulation de fréquence environ 15cpm persiste, il s'agit de la respiration. Sur ICA 28 et PiCA, quelques résidus de pics ECG sont présents.

Tableau 3-III : RMSE des méthodes de débruitage et de No_Denoising.

METHODS	*RMSE MEDIAN (Q1-Q3)*
NO_DENOISING	**0.054 (0.046-0.070)**
ICA13	**0.020 (0.015-0.027)**
ICA28	**0.008 (0.006-0.011)**
PICA	**0.005 (0.003-0.010)**

3.C.III Discussion

Les résultats de cette étude montrent dans un premier temps que les algorithmes de séparation de sources demandent un nombre de composantes élevé pour dé-mélanger les signaux GI de l'ECG et de la respiration. En effet, ICA28 présente de meilleures performances de débruitage que ICA13. Pour ICA13, la difficulté principale semble être la séparation de la respiration. Cette difficulté est peut-être due au fait que la respiration est un bruit à la fois additif (bruit de la ligne de base) et de modulation (rotation et translation du dipôle cardiaque). Les résultats montrent également que l'ajout d'un apriori, ici de périodicité pour PiCA, permet d'améliorer les performances de débruitage.

Plusieurs limitations existent pour cette étude. La première est due à la simplicité de la simulation. En effet, cette simulation ne prend en compte ni l'aspect non-stationnaire des PGI ni leurs propagations le long des organes du TGI ni la discontinuité dans la présence des SB. Ces différents aspects seront simulés dans d'autres études afin de confirmer les performances de débruitage des différentes techniques. L'étude des performances de ces algorithmes avec différents niveaux de bruit serait également d'intérêt afin de se rapprocher de mesures faites en environnement réel. Une autre limitation existe dans les aprioris de simulation : les sources simulées sont indépendantes et de périodicités différentes. Ces aprioris sont également les aprioris sur lesquels reposent l'ICA et PiCA, il est donc possible qu'en environnement réel les performances de ces méthodes soient moindres. Une dernière limitation concerne l'évaluation des performances. Le RMSE bien que permettant une évaluation du débruitage ne permet pas d'étudier si les caractéristiques supposées d'intérêt des signaux GI e.g. l'énergie ou les fréquences principales des SW et des SB sont conservées. Il serait donc intéressant d'évaluer les performances des algorithmes avec ces métriques.

Le seuil de apSQI fixé à 0.1 a pu avoir un impact sur les résultats des algorithmes. Il faudrait optimiser le seuil pour chacun des 3 algorithmes. Cependant, il n'est pas dit que ces paramètres restent optimaux lors du passage aux données réelles et une nouvelle phase d'optimisation serait alors nécessaire.

Ainsi, une étude sur données réelles afin de confirmer les performances, au moins qualitativement, de ces méthodes est nécessaire.

Ces résultats ont été exposés dans un premier article de conférence et présentés oralement à ladite conférence : **Doguet, M**., Oster, J., Malka-Mahieu, H., Doyen, M., & Odille, F. (2023). *Body Surface Gastrointestinal Potential Mapping: A Simulation Framework to Evaluate Source Separation Algorithms*. 2023 45th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC), 1–4. Sydney, Australia, July 2023 (Doguet et al., 2023).

3.D Évaluation sur données réelles

3.D.I Méthode

3.D.I.i Jeux de données

Nous avons utilisé le jeu de donné réel présenté précédemment (3.A.II).

3.D.I.ii Algorithmes de débruitage

Nous avons utilisé l'algorithme présentant les meilleures performances sur données simulées i.e. l'algorithme basé sur PiCA (Premier.3.B.IV.iii). L'ensemble des filtres numériques et analogiques présentés avec le dispositif était également actif (2.B). Cependant, contrairement aux données simulées, nous avons appliqué l'algorithme uniquement sur des périodes de 10 minutes acquises en préprandial et étant considérées comme sans mouvement excessif. Une période est considérée sans mouvement excessif si aucune anomalie visuelle n'est présente sur les 3 voies de l'accéléromètre et sur les 28 voies unipolaires.

3.D.II Résultat et discussion

Un exemple de débruitage est présenté Figure 3-32. En observant les signaux réels après débruitage, on observe plusieurs problèmes. Le premier est la persistance des pics QRS. Bien qu'une grande partie de l'amplitude de ces pics soit supprimée, on observe un résidu. Ce résidu posera un problème dans les analyses des métriques fréquentielles et d'énergie hautes fréquences (>2Hz) i.e. des SB. Un autre problème est la perte d'une information très basse fréquence (aux alentours de 2 à 3 cpm). Cette information, probablement caractéristiques des SW coliques ou gastriques a été supprimée par notre algorithme de débruitage. Le débruitage de signaux GI réels semble donc présenter des performances inférieures aux performances sur signaux simulés. Ce constat est attendu, en effet, notre simulation présente un modèle de simulation simplifiée ne représentant pas toutes les caractéristiques GI. Cette simulation simplifiée, couplée aux problématiques de bruit en acquisition réelle, amène un problème de séparation de source réel plus complexe que sur données simulées. Cependant, le débruitage, bien qu'imparfait semble prometteur. C'est pourquoi, dans une seconde étude nous avons décidé « d'optimiser » et évaluer le débruitage à l'aide de PiCA sur un modèle de simulation prenant en compte plus d'aspects des PGI.

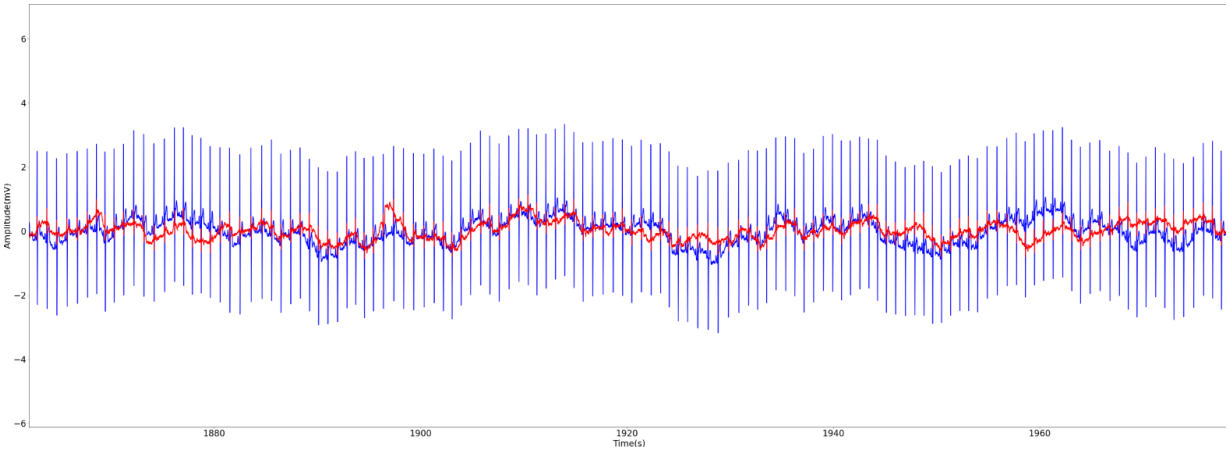


Figure 3-32 : Débruitage de données acquises sur volontaire, électrode n°5. En bleu le signal bruité et en rouge le signal en sortie d'algorithme de débruitage. On observe sur le signal débruité qu'un résidu d'ECG persiste et que la fréquence d'environ 3cpm i.e. des SW est supprimée ou tout du moins réduite.

3.E Évaluation sur le jeu de données simulées n°2 et sur le jeu de données réelles

L'objectif de cette partie est de comparer les méthodes d'indentification et de traitement des composantes entre elles.

3.E.I Méthode

3.E.I.i Jeux de données

Dans cette approche, nous avons utilisé le jeu de données n°2 ainsi que le jeu de données réel (3.A.I et 3.A.II).

3.E.I.ii Algorithmes de débruitage

Dans cette approche, nous avons comparé 5 algorithmes, le filtre passe-bande classiquement utilisé dans la littérature (3.B.I.i) et les 4 algorithmes dérivés de PiCA (3.B.I.ii).Sur le jeu de données simulées, les algorithmes de débruitage sont appliqués une fois sur les mélanges de 10 minutes en préprandial et une fois sur les mélanges de 10 minutes en postprandial.

Sur le jeu de données réelles, l'algorithme présentant les meilleures performances sur le jeu de données n°2 est appliqué une fois sur les mélanges préprandiaux (1h30) et postprandiaux (1h30). L'ensemble des filtres numériques et analogiques présentés avec le dispositif était également actif (2.B).

3.E.I.iii Evaluation

Deux indicateurs de performance qui semblent cliniquement pertinents ont été utilisés : la fréquence principale mesurée et la puissance mesurée. La fréquence principale semble être un indicateur cliniquement pertinent, car des dysrythmies ont été observées dans plusieurs maladies telles que la gastroparésie (J. D. Chen et al., 1995). La puissance semble cliniquement pertinente car il a été démontré que l'augmentation de la puissance gastrique postprandiale était anormale chez les patients atteints de gastroparésie (J. D. Z. Chen et al., 1996) et une baisse de la puissance colique a été observée chez les patients atteints de la MC (Axelrod et al., 2025)

Pour la fréquence principale, nous nous sommes intéressés à l'erreur sur la mesure de la

fréquence principale. Elle est mesurée comme suit :

$$EMF_{[f0;f1]} = \frac{\left| \underset{f\in[f0;f1]}{\operatorname{argmax}} \hat{x}_{rec}(f) - \underset{f\in[f0;f1]}{\operatorname{argmax}} \hat{x}_{gt}(f) \right|}{\underset{f\in[f0;f1]}{\operatorname{argmax}} \hat{x}_{gt}(f)} \quad (38)$$

Avec $EMF_{[f0;f1]}$, l'erreur sur la mesure de fréquence principale entre les fréquences f_0 et f_1. $\max_{f\in[f0;f1]} \hat{x}_{rec}(f)$ correspond à la mesure de fréquence principale entre f_0 et f_1 du signal débruité par nos algorithmes et $\max_{f\in[f0;f1]} \hat{x}_{gt}(f)$ la mesure de fréquence principale entre f_0 et f_1 du signal de référence non bruité (gold standard). $\hat{x}_{rec}(f)$ correspond à la transformée de Fourier du signal débruité et $\hat{x}_{gt}(f)$ à la transformée de Fourier du signal de référence. La fréquence principale est définie comme la fréquence qui maximise la transformée de Fourier dans la bande de fréquences d'intérêt.

Pour la puissance, nous avons fait de même avec l'erreur sur la mesure de la puissance. Elle est calculée comme suit :

$$EP_{[f0;f1]} = \frac{\left| \int_{f=f_0}^{f=f_1} |\hat{x}_{rec}(f)|^2 df - \int_{f=f_0}^{f=f_1} |\hat{x}_{gt}(f)|^2 df \right|}{\int_{f=f_0}^{f=f_1} |\hat{x}_{gt}(f)|^2 df} \quad (39)$$

Avec $EP_{[f0;f1]}$, l'erreur sur la mesure de puissance entre les fréquences f_0 et f_1.

Nous avons évalué l'EMF dans trois bandes de fréquences différentes correspondant : (1) aux SW gastriques et coliques ([2;6] cpm) ; (2) aux SW intestinales et coliques ([8;14] cpm) et (3) SB coliques ([24;48] cpm). Les mêmes bandes ont été évaluées pour l'EP. De plus, l'EP a également été évaluée dans la bande [2;20]Hz. En effet, il a été montré sur modèle canin que l'énergie entre 2 et 20 Hz est un bon marqueur de motricité (Ye-Lin & Garcia-Casado, 2010) et que cette métrique semble pouvoir être transposable à l'humain présentant des SB intestinales et coliques de fréquences proches de 10Hz.

Ces sept métriques ont été évaluées sur le jeu de données n°2 (3.A.I), puis la méthode obtenant les meilleurs résultats sur ce jeu de données a été appliquée au jeu de données réelles (3.A.II). La puissance des SB i.e. sur les fréquences [2;20] Hz, et les basses fréquences, i.e. fréquence des SW inférieures à 1 Hz (60 cpm) seront analysées à l'aide d'une analyse temps-fréquence. Une augmentation de la puissance est attendue pour les basses fréquences (SW) et pour les fréquences autour de 10 Hz (SB).

3.E.II Résultats

3.E.II.i Résultats sur données simulées

Un exemple de composantes extraites à l'aide de PiCA lors de l'étape de débruitage de l'ECG avec les valeurs de SQI_{ECG} et *RR_Corr* correspondantes est présenté Figure 3-33. Sur la ligne supérieure, on peut voir des composantes avec un mélange de SB intestinaux superposé à des SW. Sur les 3 autres lignes, les composants sont un mélange de bruit ECG et de SW. Il y a généralement peu de mélange entre les SB intestinaux et le bruit ECG — un exemple présentant ce mélange est visible à la 4ème composante de la 3ème ligne.

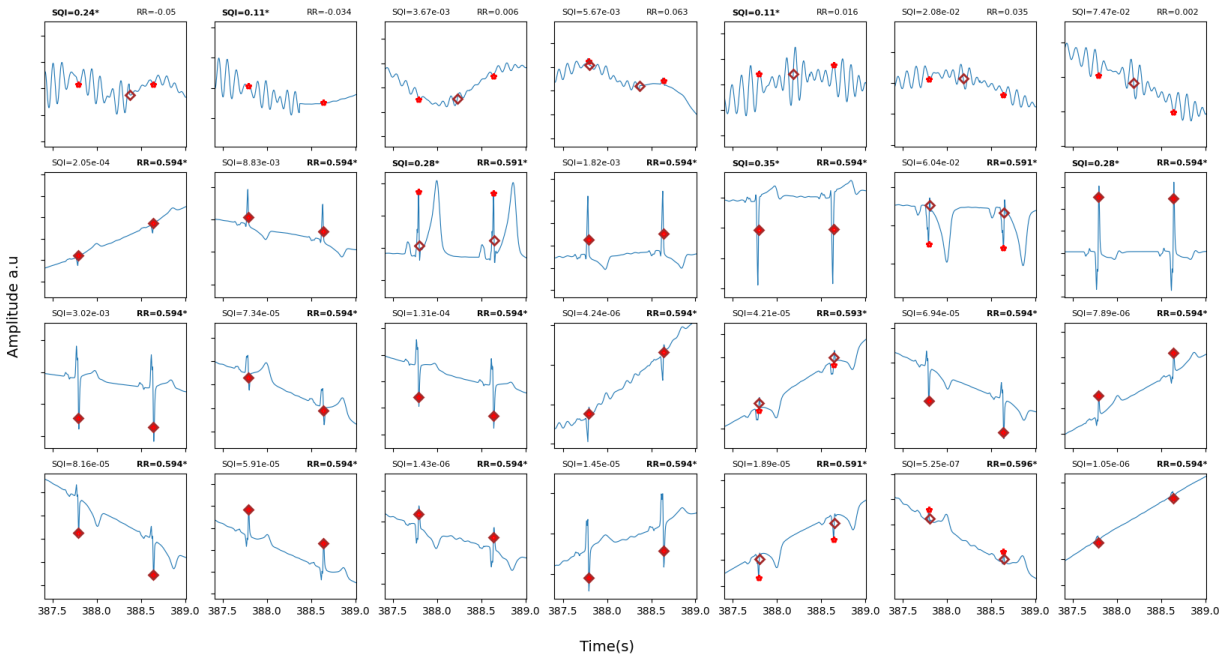


Figure 3-33 : Illustration des 28 composantes obtenues après application de PiCA pour la suppression de l'ECG. Pour chaque composante, la localisation des pics ECG de référence et des pics détectés sur la composante sont respectivement représentées par un cercle rouge et un diamant bordeaux. Les valeurs de SQI et de RR_Corr mesurées sont affichées pour chaque composante, une valeur écrite en gras signifie la mise à zéro ou filtrage de la composante.

Les composantes avec un SQI_{ECG} élevé présentent soit des SB, soit du bruit ECG. Par exemple, le 1er composant de la ligne supérieure est principalement constitué de SB intestinaux avec un SQI_{ECG} de 0,24, tandis que le dernier composant de la 2e ligne est constitué de bruit ECG avec un SQI_{ECG} de 0,28. De plus, sur les composantes présentant des SW importantes et un bruit ECG présent mais faible e.g. les composantes des deux dernières lignes, nous observons que les SQI_{ECG} sont inférieurs à 0.1. Le SQI_{ECG} n'est donc pas en mesure de distinguer le bruit ECG des SB intestinaux et peut rencontrer des difficultés sur les composantes présentant des SW importantes.

En comparaison, les composantes présentant une *RR_Corr* élevée (> 0,5 dans cet exemple) sont celles avec une présence de bruit ECG, c'est-à-dire celles des trois dernières lignes. Aucune composante avec des importants SB intestinaux n'a été classée comme bruit ECG avec cette métrique. Cela est confirmé par les résultats du Tableau 0-IV, où les $EP_{[2;20]Hz}$ sont plus faibles pour les algorithmes basés sur *RR_Corr* i.e. ces algorithmes sont plus performants pour le débruitage des SB intestinaux à partir de l'ECG. Cela peut également être observé Figure 3-34 (c) et (d) : les algorithmes utilisant SQI_{ECG} (c) présentent des résidus du complexe QRS contrairement à ceux basés sur *RR_Corr* (d).

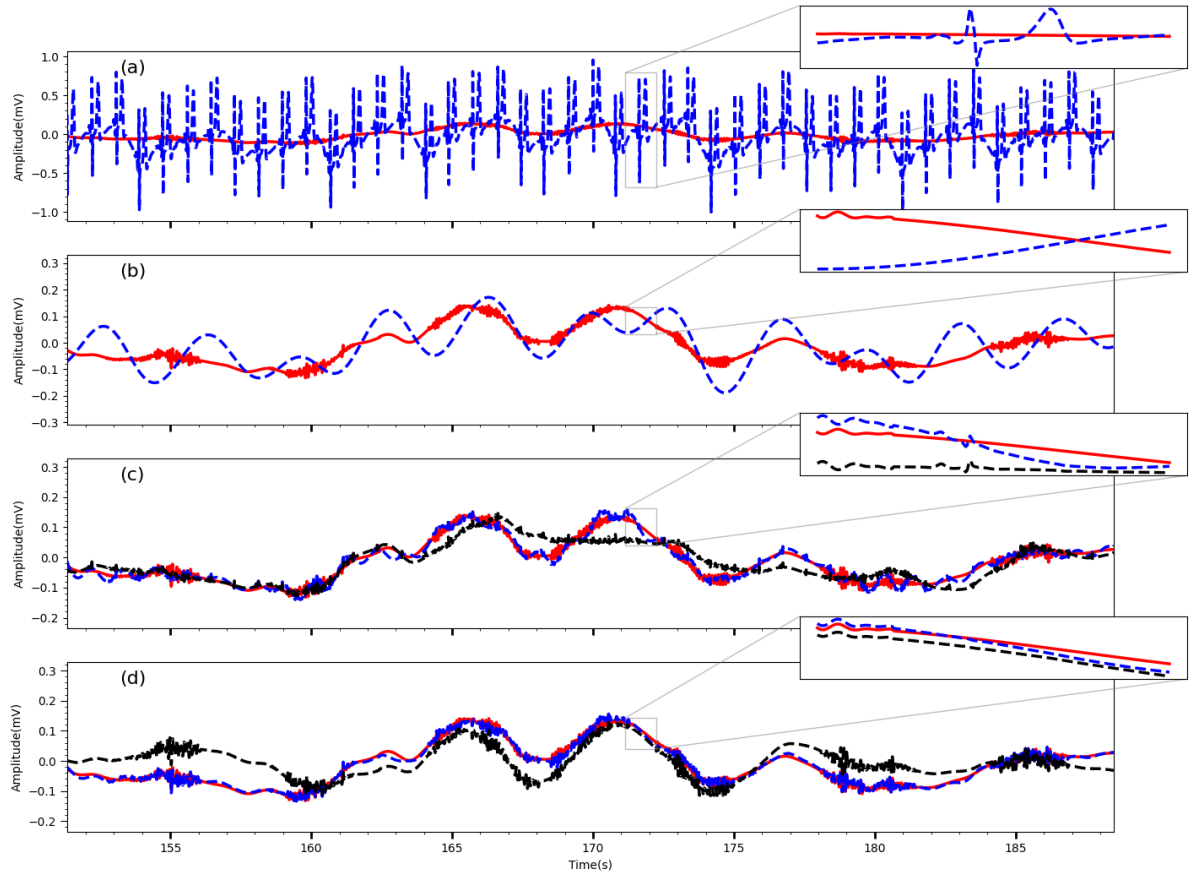


Figure 3-34 : Débruitage des PGI pour l'électrode n°6. Rouge : signal de référence. (a) Bleu : PGI bruité (b) Bleu : PGI débruité par le filtre passe-bande (c) Bleu : PGI débruité par $PICA_{SQI_filt}$; noir : PGI débruité par $PICA_{SQI_del}$ (d) Bleu : PGI débruité par $PICA_{peaks_filt}$; noir : PGI débruité par $PICA_{peaks_del}$.

Tableau 0-IV : Erreurs mesurées après débruitage (Energies et fréquences principales) ; médiane [Q1 ;Q3]

	Passe-bande	$PICA_{SQI_del}$	$PICA_{SQI_filt}$	$PICA_{peaks_del}$	$PICA_{peaks_filt}$
Préprandial					
$EMF_{[2;6]cpm}$	**0 [0;0]**	**0 [0;0]**	**0 [0;0]**	0.394 [0.219;0.576]	**0 [0;0]**
$EMF_{[8;14]cpm}$	0.14 [0.07;0.233]	0.01 [0.009;0.192]	**0 [0;0]**	**0 [0;0]**	**0 [0;0]**
$EMF_{[24;48]cpm}$	0.217 [0.084;0.316]	**0.08 [0,0.26]**	0.263 [0.08;0.396]	0.14 [0;0.277]	**0.245 [0.08;0.387]**
$EP_{[2;6]cpm}$	1.234 [0.372;3.282]	0.372 [0.171;0.589]	0.149 [0.067;0.267]	0.638 [0.416;0.851]	**0.146 [0.066;0.252]**
$EP_{[8;14]cpm}$	1.531 [0.651;2.706]	0.733 [0.332;0.892]	0.135 [0.065;0.251]	0.917 [0.768;0.965]	**0.129 [0.066;0.24]**
$EP_{[24;48]cpm}$	32.21 [12.923;50.411]	0.801 [0.371;0.922]	0.554 [0.212;1.749]	**0.342 [0.167;0.542]**	**0.545 [0.221;1.487]**
$EP_{[2;20]Hz}$	1 [1;1]	0.751 [0.504;0.892]	0.514 [0.247;0.762]	0.517 [0.317;0.692]	**0.113 [0.05;0.255]**
Postprandial					
$EMF_{[2;6]cpm}$	**0 [0;0]**	**0 [0;0]**	**0 [0;0]**	0.324 [0.174;0.394]	**0 [0;0]**
$EMF_{[8;14]4cpm}$	0.1 [0.01;0.228]	0.107 [0.009;0.192]	**0 [0;0]**	0 [0;0.03]	**0 [0;0]**
$EMF_{[24;48]cpm}$	0.222 [0.103;0.326]	**0 [0;0.237]**	0.130 [0.002;0.346]	**0 [0;0.237]**	**0.138 [0.009;0.345]**
$EP_{[2;6]cpm}$	0.343 [0.134;0.889]	0.406 [0.145;0.689]	0.082 [0.042;0.146]	0.361 [0.212;0.0.63]	**0.079 [0.039;0.141]**

$EP_{[8;14]cpm}$	0.232 [0.104;0.564]	0.609 [0.222;0.829]	0.066 [0.031;0.116]	0.75 [0.454;0.857]	**0.062 [0.029;0.109]**
$EP_{[24;48]cpm}$	2.15 [0.94;4.3]	0.742 [0.224;0.90]	**0.127 [0.056;0.292]**	0.191 [0.08;0.406]	**0.128 [0.057;0.278]**
$EP_{[2;20]Hz}$	**1 [1;1]**	**0.549 [0.246;0.847]**	**0.542 [0.296;0.932]**	**0.347 [0.208;0.504]**	**0.087 [0.033;0.205]**

Sur la Figure 3-34 (b), on constate que le débruitage passe-bande est très éloigné du signal de référence. Ce résultat est confirmé dans le Tableau 0-IV, où le filtrage passe-bande affiche des performances faibles hormis pour les SW gastriques et coliques (2-6 cpm). On observe également, Figure 3-34 (c) et (d), une ressemblance plus forte sur les résultats obtenus par les algorithmes appliquant un filtrage sur les composantes sélectionnées — pointillés bleus — que les algorithmes avec mise à zéro — pointillés noirs. Les différences majeures semblent être au niveau des basses fréquences i.e. des SW. Cette observation se confirme par les résultats du Tableau 0-IV, où $EMF_{[2;6]cpm}$, $EMF_{[8;14]cpm}$, $EP_{[2;6]cpm}$ et $EP_{[8;14]cpm}$ sont meilleures ou égales pour $PiCA_{SQI_filt}$ et $PiCA_{peaks_filt}$. $PiCA_{peaks_filt}$ est particulièrement efficace pour le débruitage dans la bande de fréquences 2-20 Hz ($EP_{[2;20]Hz}$ préprandial : 0,113 ; $EP_{[2;20]Hz}$ postprandial : 0,087) par rapport aux autres algorithmes. Néanmoins, il affiche des performances inférieures dans la bande [24;48] cpm, tant pour la mesure de la fréquence principale que pour celle de la puissance ($EMF_{[24;48]cpm}$ préprandial: 0,245 ; $EP_{[24;48]cpm}$ préprandial: 0,545 ; $EMF_{[24;48]cpm}$ postprandial : 0,138 ; $EP_{[24;48]cpm}$ postprandial : 0,128).

Le bruit respiratoire est supprimé avec précision par $PiCA_{peaks_filt}$. En effet, comme indiqué dans le Tableau 0-IV, $EMF_{[8;14]cpm}$ et $EP_{[8;14]cpm}$ sont les plus faibles pour cet algorithme. L'algorithme présentant globalement les meilleurs résultats est donc $PiCA_{peaks_filt}$, il sera donc utilisé pour débruiter les signaux provenant de volontaires sains dans la suite de ce chapitre.

3.E.II.ii Résultats sur données réelles

Les PGI débruités par $PiCA_{peaks_filt}$ d'un volontaire sont visibles Figure 3-35. On constate sur (a) et (b) que les signaux ont été correctement débruités, mais qu'il subsiste quelques petits pics ECG résiduels sur les PGI pré et postprandiaux. Cependant, sur les sous-graphiques (c) et (d), nous pouvons observer une augmentation de la puissance autour de 10 Hz, qui correspond à notre bande supposée de SB intestinaux. Une augmentation des basses fréquences, c'est-à-dire <20 cpm, est également observée sur les sous-graphiques (e) et (f), comme prévu.

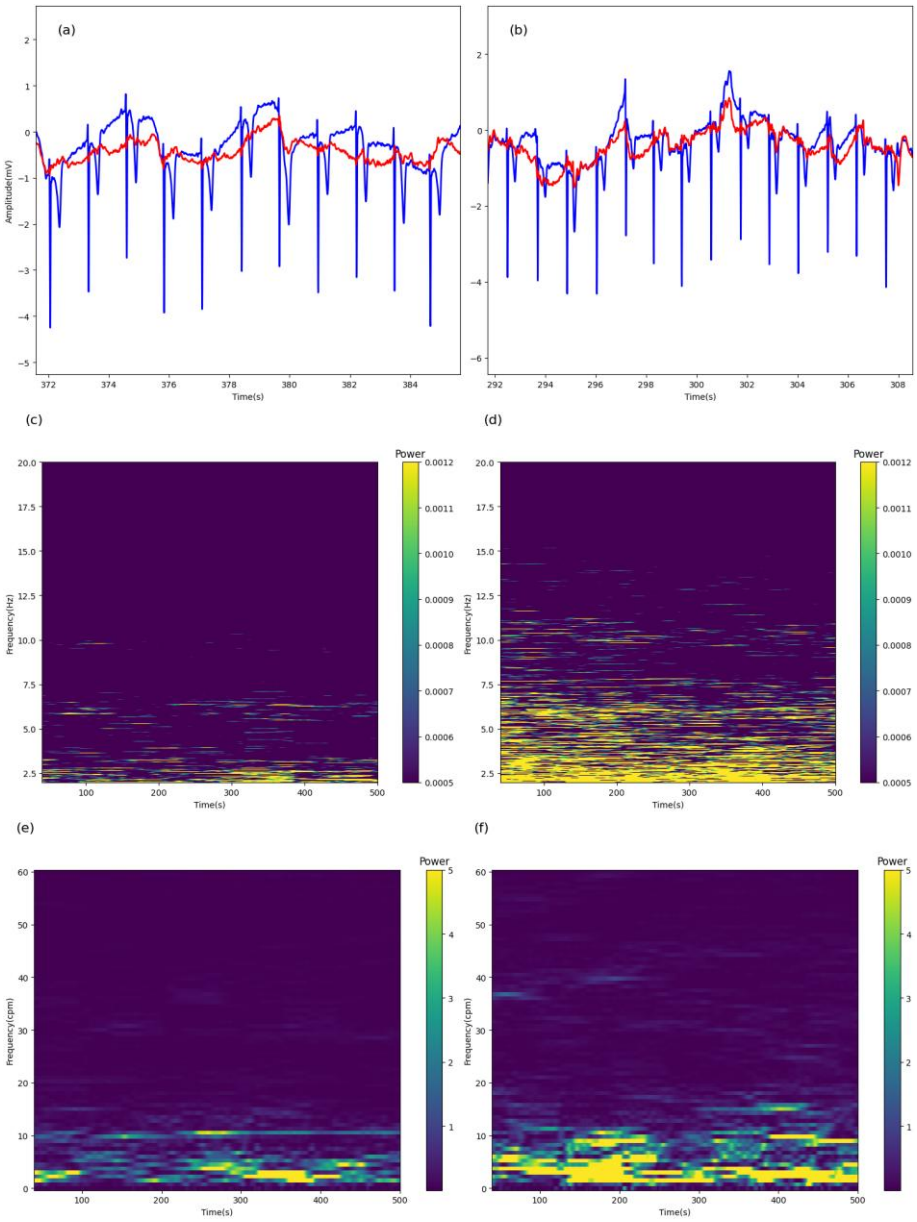


Figure 3-35 : Débruitage et analyse des PGI réels débruités par PiCA$_{peaks_fil}$. (a) et (b) Signaux temporels bruités (bleus)et débruités (rouges) en pré et postprandial pour l'électrode n°1. (c) et (e) correspondent à l'analyse temps-fréquence sur les hautes (c) et basses (e) fréquence en préprandial. Idem pour (d) et (f) pour la période postprandiale. On observe un débruitage convenable des PGI avec cependant quelques résidus d'ECG en (a) et (b). Une augmentation d'énergie entre les états pré et postprandiaux est observée pour les basses (SW) et hautes (SB) fréquence.

3.E.III Discussion

Comme attendu, les algorithmes de débruitage basés sur PICA sont plus performants que les filtres passe-bandes pour les gammes de fréquences > 6 cpm i.e. une partie des SW coliques, les SW intestinaux et les SB coliques et intestinaux. L'impact des méthodes de sélection et de traitement des composantes est cependant important. Si les méthodes basées sur le SQI sont efficaces pour l'extraction des SW gastriques et coliques (2 à 6 cpm), elles sont peu performantes pour les SB. Les mauvaises performances sur les SB proviennent de leur incapacité à détecter le bruit ECG lorsqu'il y a trop d'énergie SW et à différencier les SB de

l'ECG. C'est une faiblesse majeure car les composantes à basse et haute fréquence peuvent rester mélangées sur nos signaux en raison du nombre élevé de sources. Dans l'étude précédente (3.C), l'algorithme $PiCA_{SQI_del}$ a obtenu de meilleurs résultats en raison d'un nombre réduit de sources simulées dans le conducteur volumique.

Les méthodes basées sur *RR_Corr*, en revanche, sont très efficaces pour détecter les bruits résiduels de l'ECG et de la respiration. En revanche, *RR_Corr* n'évalue pas les basses fréquences et peut donc être amené à supprimer des composantes contenant des SW. Heureusement, ce problème peut être résolu par un filtrage plutôt que par la mise à zéro des composantes. Le dé-mélange efficace de l'ECG et des SB par PICA, couplé au tri efficace des bruits ECG par *RR_Corr* et au filtrage permettent donc de supprimer les bruits ECG sans supprimer les SB et SW. Une analyse de ces signaux et donc une évaluation des (dys)motricités paraît maintenant possible.

Néanmoins, le débruitage d'un jeu de données simulées est généralement plus facile qu'avec des données réelles. Une preuve de concept a été réalisée avec 3 volontaires sains, mais pour confirmer que notre algorithme permet un débruitage efficace des PGI, d'autres enregistrements sont nécessaires. Une base de données comprenant des données GI pré et postprandiales provenant de volontaires sains et de patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin serait intéressante pour évaluer notre algorithme dans des populations plus larges, hétérogènes en termes de profils (poids, taille, âge, etc.) présentant potentiellement des motricités différentes. Cela nous permettrait de valider que les signaux obtenus traduisent bien l'activité et donc la motricité des organes du PGI. Cela nous permettrait également d'évaluer l'efficacité de notre méthode sur des profils de sujets différents. La quantité de graisse abdominale est un bon exemple de caractéristique propre à chaque sujet, mais non simulée dans notre modèle, et pas évaluée sur les premiers jeux de données réels (les volontaires présentaient des caractéristiques de BMI (*Body Mass Index*) équivalentes), pouvant influer sur l'efficacité du débruitage et/ou l'analyse postérieure des SB et des SW. En effet, il a été montré dans un travail de simulation que l'épaisseur de la paroi abdominale pouvait amener à des modifications d'amplitude des PGI. Des modifications de la fréquence principale mesurée en présence de bruits blancs importants sont également observées (Mintchev & Bowes, 1998). Ces problèmes semblent pouvoir être corrigés par une normalisation par le BMI ou l'étude des variations de la fréquence principale —plutôt que la fréquence principale (O'Grady et al., 2023). En plus d'une cohorte plus importante, il serait également intéressant d'évaluer d'autres biomarqueurs potentiels. Comme indiqué dans (Calder et al., 2022), la fréquence et l'énergie ne sont pas les seuls paramètres intéressants lors de l'utilisation du BSGIM pour le diagnostic des troubles gastro-intestinaux fonctionnels. Les paramètres spatio-temporels ou de propagation peuvent également être importants. Par conséquent, malgré les performances encourageantes de notre algorithme en matière de débruitage, il nous a paru essentiel d'étendre ces évaluations à une base de sujets plus importante.

Les résultats de ce chapitre (Premier.3.E) ont été exposés dans un second article de conférence et présentés oralement à ladite conférence : **Doguet, M**, Doyen, M., & Odille, F. (2023). *Preprandial and Postprandial Body Surface GastroIntestinal Mapping Source Separation based Denoising allows Intestinal Spike Bursts Analysis*. 2025 47th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC), 1–7. Copenhagen, Denmark, July 2025(Doguet et al., 2025).

Chapitre 4 : Conclusion et Discussion de partie

Dans cette partie, nous avons développé un simulateur de PGI se basant sur FECGSYN et donc sur le couple dipôle-volume conducteur. Ce simulateur permet de créer de jeux de données de PGI pré et postprandiaux variés ainsi que de simuler les bruits inhérents à l'acquisition de ces PGI i.e. l'ECG et l'activité respiratoire. Nous avons par la suite simulé deux jeux de données différents, une version simplifiée et une plus réaliste. Nous avons également développé des techniques de séparation de sources aveugles permettant le débruitage des PGI de l'ECG et la respiration. A l'aide des jeux de données simulées et d'un petit jeu de données réelles, nous avons pu évaluer ces différents algorithmes avec un focus sur la sélection et le traitement des composantes bruitées. L'algorithme de débruitage présentant les meilleures performances est dérivé de PiCA. Il sélectionne les composantes en comparant les instants des pics détectés sur les composantes aux pics ECG et respiratoires de référence ; les composantes bruitées sont ensuite filtrées. Cet algorithme a lieu en deux temps, il supprime d'abord les composantes respiratoires puis ECG. L'utilisation de cet algorithme sur données réelles semble permettre de détecter les augmentations de puissance des SB et des SW liées à la digestion.

Cependant, de nombreuses questions se posent encore sur les algorithmes proposés. Une des premières questions concerne la robustesse de ces algorithmes aux bruits. En effet, nous avons évalué ces algorithmes dans un contexte présentant uniquement les bruits ECG et respiratoires sur données simulées et dans un contexte bas bruit pour les données réelles (presque pas de mouvement, peu d'interférence…). Il est possible que les algorithmes performent moins bien en présence de ces différents bruits.

Pour les algorithmes de débruitage, la question des seuils choisis empiriquement est aussi importante. Ces seuils semblaient présenter les meilleures performances, cependant, il serait intéressant d'optimiser ce seuil sur les données simulées pour confirmer ces valeurs.

L'application en deux temps de PiCA et de l'ICA semble également présenter les meilleures performances empiriquement. Pour PiCA, appliquer une unique fois PiCA et détecter les composantes ECG et respiratoires en parallèles semble contreproductif puisque les composantes « centrales » seront un mélange d'ECG et d'activité respiratoire.

Sur les sujets de la base de données réelles, nous avons réussi à montrer une augmentation de puissance des SB en postprandial. Cependant, avec les variations anatomiques, notamment du tour de taille et de la quantité de graisse abdominale, il est possible que cette puissance ne soit plus détectable car trop réduite et donc indissociable du bruit ou mal séparée. Il faudra donc faire attention à bien monitorer ce paramètre sur les futures bases de données.

Des premiers tests d'algorithmes utilisant l'EMD, la soustraction de *template* et le filtrage adaptatif ont été faits dans cette thèse mais les résultats préliminaires ont semblé inférieurs aux méthodes type ICA/PICA, nous n'avons donc pas poussé leur développement. L'utilisation d'ICA contrainte ou des approches combinées de différentes méthodes pourraient aussi être imaginées à la manière de (Ye-Lin & Garcia-Casado, 2010) combinant l'ICA et l'EMD. Des approches plus récentes, de type deep-learning pourraient aussi être utilisées. Pour explorer cette direction, j'ai pu co-encadrer le stage de M1 de Jérémy Kany portant sur le débruitage des PGI par deep-learning. Cependant, les faibles connaissances actuelles de nos signaux demandant pour le moment une analyse facilement explicable, ces travaux, bien que

prometteurs, ne sont pas présentés.

La suite logique de ces travaux est l'utilisation de notre algorithme de débruitage sur un jeu de données réelles plus conséquent. En effet, une façon de valider les méthodes proposées est de réussir à discriminer des populations saines/pathologiques ou les états pré/postprandiaux à l'aide de celles-ci. Des questions sur l'utilisation de cet algorithme sur données réelles dans une pipeline de traitement et d'analyse doivent également se poser. Nous verrons dans la prochaine partie les solutions proposées pour son utilisation et les méthodes d'analyse en découlant dans le cadre d'une investigation clinique cherchant à différencier des volontaires sains de patients atteints de la MC à l'aide des PGI acquis avec le dispositif développé dans cette thèse.

Quatrième partie : Traitement et analyse des PGI en condition réelle

Après avoir conçu un dispositif de mesure des PGI et des algorithmes de débruitage de ceux-ci, nous souhaitons savoir si les PGI peuvent, comme supposé, présenter un intérêt dans la MC. Pour ce faire, une investigation clinique (IC) a été mise en place. Sa conception sera décrite dans le premier chapitre. Ensuite, nous traiterons du débruitage des PGI en condition réelle et de l'extraction de métriques d'intérêt. Puis, pour étudier les dynamiques temporelles des PGI, nous mettrons en place un modèle linéaire mixte. Finalement, nous utiliserons les données issues de l'IC afin de mettre en place un modèle de classification sain-pathologique simple pour montrer l'intérêt des PGI.

Chapitre 1 : Constitution d'une base de données de PGI

Afin de mesurer les PGI à l'aide de notre dispositif au sein de différentes populations, nous avons conçu et mis en place une investigation clinique, actuellement en cours.

1.A Mise en place de l'Investigation clinique GRELE

L'IC intitulée « Gastro-intestinal Biopotential Recorder by Means of Surface ELEctrodes (GRELE) », a obtenu un avis favorable du CPP et de l'ANSM respectivement le 24 octobre 2023 et le 15 décembre 2023 (NCT06197334). L'investigateur principal est le Pr. Bénédicte Caron et le promoteur est le CHRU de Nancy. L'objectif principal de cette étude est de comparer les PGI acquis à l'aide du dispositif présenté précédemment entre 4 populations : (1) un groupe de volontaires sains (VS) ; (2) un groupe de patients atteint de la MC « non-active » ; (3) un groupe de patients atteint de la MC « active » et (4) un groupe de patients atteints de Troubles Fonctionnels Gastro-intestinaux (TFI).

1.B Constitution des populations

Dans cette étude, 4 populations sont donc à l'étude. Les VS sont définies comme des personnes ne possédant aucun historique connu de maladie GI chronique et n'ayant pas de maladie GI aiguë le jour de l'inclusion. Pour les deux populations de patients atteints de la MC, les patients doivent avoir bénéficié lors des 24 derniers mois au jour de l'inclusion :

- d'une entéro-IRM,
- d'une mesure de protéine C-réactive et de calprotectine fécale,
- d'une notation de l'indice d'Harvey-Bradshaw.

Pour différencier les populations de MC « active » et « non-active », nous nous baserons sur l'IRM. En effet, Il a été montré qu'un score de Nancy supérieur à 2 (2/6) dans au moins une région colique permettait de détecter une atteinte endoscopique avec un spécificité de 84.48% (Oussalah et al., 2010). Ce score semble donc cohérent pour différencier nos populations. Cependant, comme vu précédemment, ce score prend en compte seulement les régions coliques. Après concertation avec les médecins Hépato-Gastroentérologues et radiologues, une extension de ce score aux régions intestinales a été utilisée. Trois régions supplémentaires seront donc étudiées : (1) le jéjunum, (2) le grêle médial et (3) le grêle distal. Les patients seront considérés comme atteint d'une MC « active » si un des 9 segments (6 initiaux et 3 nouveaux) à un score > 2 (sur 6 items). Finalement, les patients atteints de TFI doivent avoir été diagnostiqués à l'aide des critères de Rome IV (Drossman, 2016). Il a été choisi d'étudier également cette population car, bien que très hétérogène, de nombreuses atteintes électrophysiologiques ont déjà été observées en son sein (Drossman & Hasler, 2016).

Un critère important est que les femmes ne doivent pas être en période menstruelle. Il a, en effet, été montré une différence d'activité EGG lors de cette période (Tolj et al., 2007). Le reste des critères d'inclusion et de non-inclusion sont présentés dans le résumé de l'étude disponible en Annexe II.

S'agissant d'une étude exploratoire de faisabilité, la *Food and Drug Administration* (FDA) recommande un petit nombre de sujet par groupe. Nous avons donc décidé d'inclure

n=15 sujets par groupe soit un n total de n=60 sujets. Nous avons augmenté cet effectif de 15% afin de tenir compte des sorties d'étude prématurées et de données inexploitables, soit un effectif de n=70 sujets.

1.C Déroulement de l'IC

Pour cette IC, le sujet d'étude doit arriver à jeun. Après inclusion du sujet d'étude par un médecin investigateur, le dispositif est installé sur le sujet avec un placement des électrodes standardisés visible Figure 4-1. Puis, le sujet est allongé en décubitus dorsal sur un brancard à 35°. Cette position standardisée est importante car une différence de position du sujet peut induire des différences d'activité électrique acquise (Jonderko et al., 2005). Il est ensuite demandé au sujet de limiter ses mouvements pour l'acquisition des PGI. L'acquisition préprandiale dure 1h30 afin de pouvoir mesurer un cycle de MMC entier. Un repas standardisé composé d'une barre de céréale (Clif Bar & Company, CA, USA ; 258 kcal) et d'une boisson protéinée (230 ml Ensure ; Abbott Nutrition, IL, USA ; 232 kcal) est ensuite ingéré par le sujet. Ce repas est utilisé dans la littérature pour des études similaires (O'Grady et al., 2023). Une acquisition postprandiale de 1h30, dans les mêmes conditions qu'en préprandial, est ensuite réalisée. Le dispositif est ensuite désinstallé. Un résumé graphique du déroulement de l'examen électrophysiologique est présenté Figure 4-2.

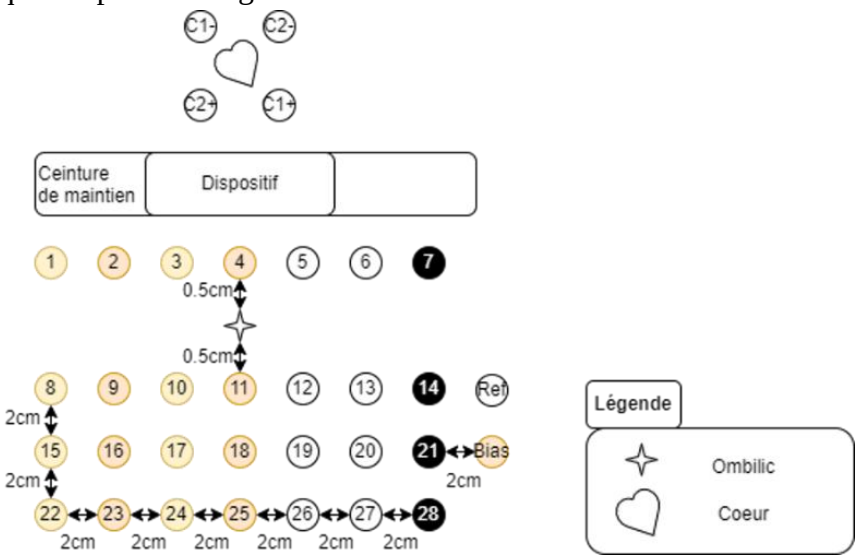


Figure 4-1 : Placement du dispositif et des électrodes sur l'abdomen du sujet. C1-, C1+, C2- et C2+ correspondent aux 2 voies bipolaires cardiaques. Ref et Bias aux électrodes de références et RLD. Les 28 autres électrodes sont numérotées et correspondent à nos voies unipolaires. La ceinture est placée au niveau de l'appendice xiphoïde.



Figure 4-2 : Déroulement de l'IC

Des données supplémentaires sont récoltées pour chaque sujet ; la taille, le poids, le tour de taille. Pour les patients atteint de la MC, sont récoltés dans le dossier patient : (1) le taux de

protéine C-réactive ; (2) le taux de calprotectine fécale et ; (3) les examens IRM réalisés. Un questionnaire permet également de connaître le HBI de ces patients.

1.D Jeu de données acquis

La mise en place de l'étude a eu lieu le 3 juillet 2024, l'autorisation de démarrer le 18 février 2025 et la première inclusion a eu lieu le 11 mars 2025. A ce jour (28 avril 2026), 26 inclusions ont été réalisées. Il s'agit du jeu de données utilisé dans les parties suivantes.

Chapitre 2 : Débruitage en condition réelle et extraction de métriques d'intérêts

Maintenant qu'un jeu de données clinique est acquis, il convient de réfléchir à un pipeline de traitement et d'analyse de ces PGI comprenant entre autres une étape de débruitage et une étape d'extraction de différentes métriques.

2.A Débruitage en condition réelle

2.A.I Bruits de mouvements et bruits respiratoires observés sur données brutes

Lors d'une préanalyse visuelle des signaux acquis, deux constats majeurs sont ressortis : (1) la présence fréquente d'apparition de bruits liés aux mouvements du sujet et (2) la variabilité de forme et d'amplitude du bruit lié à la respiration. Les bruits de mouvements semblent être de deux types : (1) des bruits induit par un mouvement durant 10s et se traduisant par un pic reconnaissable et (2) des bruits transitoires rapides et créant des bruits « hautes fréquences » de basses amplitudes ; ces deux types de bruit sont présenté Figure 4-3 a et b. Le premier bruit est probablement induit par un mouvement rapide amenant à un changement d'amplitude positif rapide suivi d'une baisse d'amplitude lente sur 10s et correspondant très probablement à la réponse impulsionnelle du filtre passe haut de f_c=0.016Hz (revoir Figure 2-24). Nous verrons par la suite la stratégie appliquée aux signaux bruités par le mouvement.

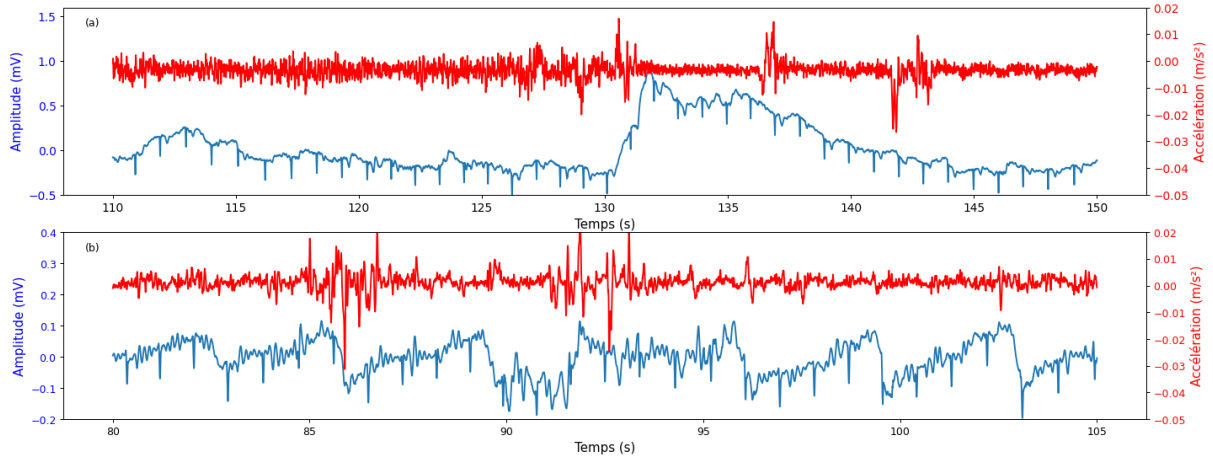


Figure 4-3 : Signaux électrophysiologiques bruts (bleu) et données accélérométriques (rouges). (a) Bruit d'origine électronique induit par un mouvement (130 à 140s) acquis sur la voie n°8 du sujet 23. (b) Bruit « hautes fréquences » de basse amplitude (90 à 92s) acquis sur la voie n°5 du sujet 4.

2.A.II Suppression des bruits respiratoires et de l'ECG

Pour la suppression de la respiration et de l'ECG, nous avons décidé dans un premier temps d'appliquer notre algorithme de débruitage $\text{PiCA}_{\text{peaks_filt}}$ car présentant les meilleurs résultats jusqu'à présent (voir Premier.3.E.II). Nous avons fait le choix d'appliquer cet algorithme par fenêtres glissantes de 3min avec un chevauchement (*overlap*) de 2min. Ces 3min permettent un compromis entre les fréquences permettant l'étude des SW et les fréquences d'apparition des bruits. Des exemples de signaux débruités sont présentés Figure 4-4, on notera qu'une présence de bruits respiratoires existe encore sur certains signaux post-débruitage. Le

mauvais débruitage de la respiration est probablement en lien avec la variabilité de forme et d'amplitude respiratoire inter-individuelle. Pour pallier ceci, une stratégie a été mise en place. Elle consiste à utiliser une autre variante autour de PiCA pour débruiter correctement la respiration.

La variante de PiCA choisie va combiner deux approches vues précédemment. Dans un premier temps, PiCA sera appliqué pour la respiration ; l'identification des composantes respiratoires sera réalisée à l'aide de la corrélation entre ces composantes et les données de l'accéléromètre. Un seuil de corrélation à 0.06 a été choisi empiriquement après test sur plusieurs signaux pour identifier les composantes bruitées. Ces composantes seront ensuite filtrées par un filtre passe-haut avec une f_c=1Hz. Après reconstruction du signal débruité de la respiration, l'approche ECG de l'algorithme $PiCA_{peaks_filt}$ sera utilisé (identification des composantes par *RR_Corr* et filtrage). Un résumé graphique de cette méthode est présenté Figure 4-5.

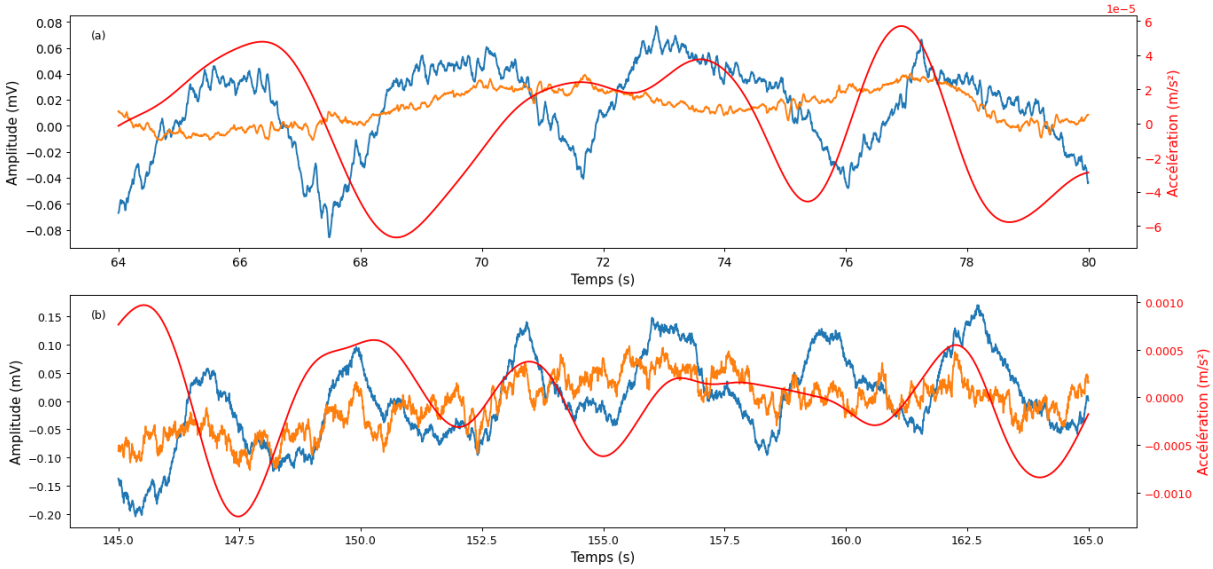


Figure 4-4 : Signaux débruités par $PiCA_{peaks_filt}$ (bleu), par le nouvel algorithme (orange) et données accélérométriques filtrées entre les fréquences respiratoires i.e. 12 à 20 cpm (rouge). (a) Données obtenues pour le sujet 14, voie n°6 ; (b) Données obtenues pour le sujet 22, voie n°6. On remarque pour ces deux exemples qu'il ne semble pas rester d'artefacts ECG. La ligne de base des signaux débruités par $PiCA_{peaks_filt}$ semble beaucoup plus proches des données accélérométriques que celles des signaux filtrés par le nouvel algorithme.

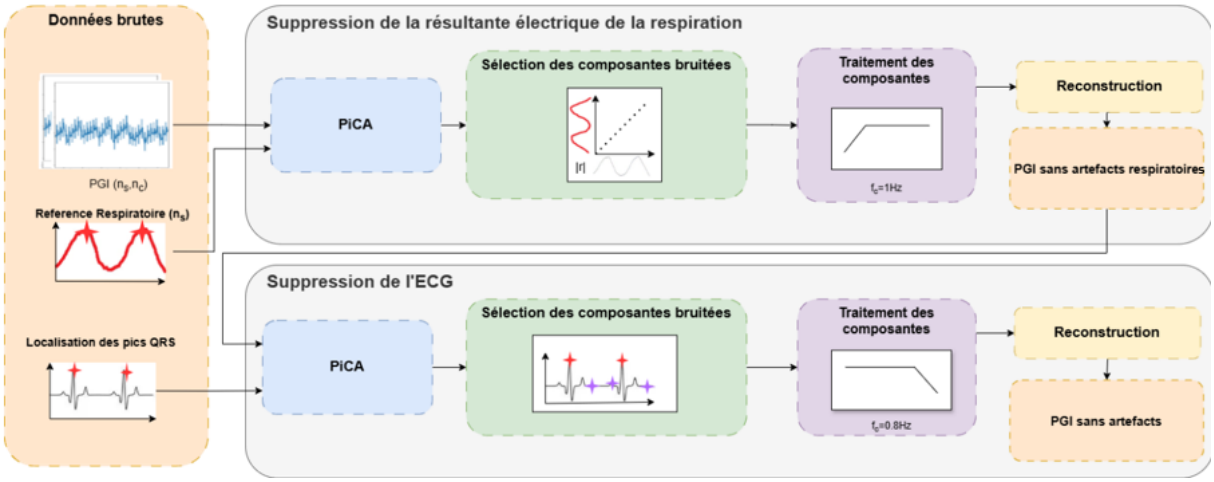


Figure 4-5 : Résumé graphique du nouvel algorithme de débruitage. Cet algorithme va d'abord supprimer les artefacts respiratoires puis ECG. Pour la partie respiratoire, les composantes obtenues en sorties de PiCA sont sélectionnées en les corrélant avec les données accélérométriques avant d'être filtrées. Après reconstruction, la partie ECG est similaire à $PiCA_{peaks_filt}$.

Des exemples de signaux débruités par cette méthode sont présentés Figure 4-4. On observe dans un premier temps que les signaux débruités par $PiCA_{peaks_filt}$ ont une morphologie proche des données accélérométriques filtrées aux fréquences respiratoires. Cette ressemblance morphologique n'est pas présente pour les signaux filtrés par le nouvel algorithme. Cet algorithme semble donc meilleur pour débruiter les PGI en condition réelle. Pour les deux algorithmes, on observe un bon débruitage ECG.

Pour comparer les performances des deux algorithmes, nous avons décidé de comparer, pour l'ensemble des segments de 3min de chaque patient, la corrélation entre l'axe X de l'accéléromètre et nos signaux débruités — bien que les signaux de l'accéléromètre ne soient pas un reflet parfait de la résultante électrique—ainsi que la corrélation entre la voie bipolaire n°1 (voie ECG) et nos signaux débruités. Des graphiques présentant ces corrélations sont visibles Figure 4-5.

On remarque visuellement que post-débruitage le nouvel algorithme est moins corrélé avec l'accéléromètre (a contre b). Ce constat est validé numériquement puisque la corrélation moyenne pour $PiCA_{peaks_filt}$ est de 0.097±0.110 contre 0.041±0.043 pour le nouvel algorithme. Pour l'ECG (c contre d), la corrélation moyenne est de 0.046±0.057 pour $PiCA_{peaks_filt}$ et 0.040±0.045 pour le nouvel algorithme, le gain de performance est donc minime. Le nouvel algorithme est donc l'algorithme que nous avons utilisé pour le débruitage final de nos segments de 3min.

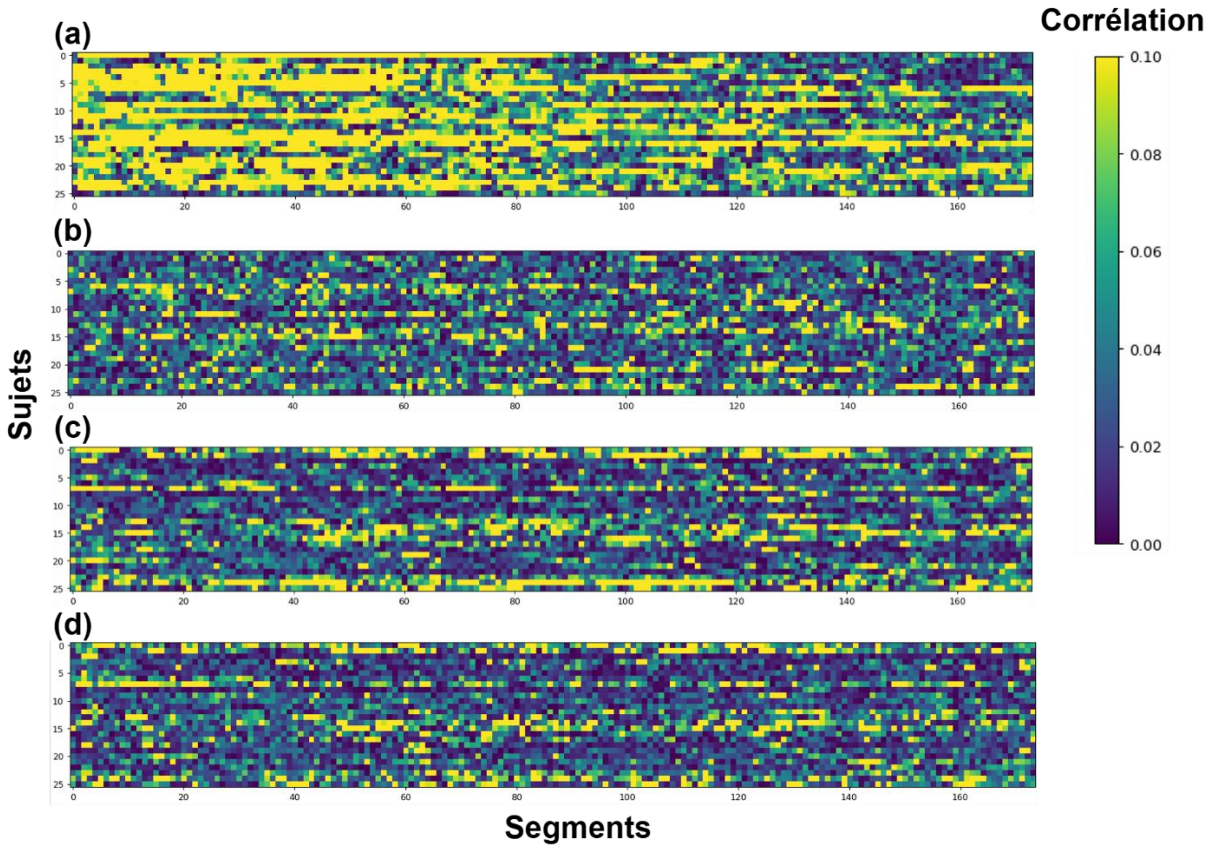


Figure 4-5 : Corrélation des segments débruités avec l'accéléromètre et la voie ECG. Segments débruités par l'algorithme initial et corrélé avec l'accéléromètre (a) et l'ECG (c). Segments débruités par le second algorithme et corrélé avec l'accéléromètre (b) et l'ECG (d).

2.A.III 2.A.c Définition des intervalles et suppression des bruits de mouvements

Afin de supprimer les bruits de mouvements, nous avons décidé de valider manuellement les segments non bruités par ces artefacts. Dans la suite de ce manuscrit nous étudierons l'évolution temporelle des métriques électriques extraites au cours des acquisitions pré et postprandiales. Pour ce faire, nous avons décidé de séparer toutes nos acquisitions en 6 intervalles de 30min (3 pré et 3 postprandiales), une frise temporelle de ces segments est présentée Figure 4-6.

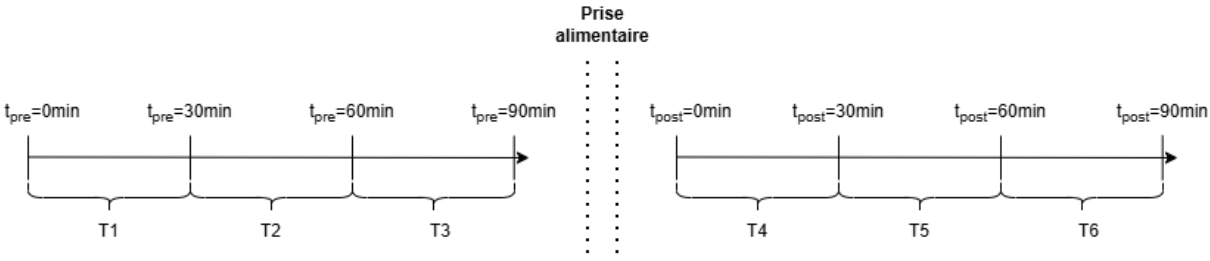


Figure 4-6 : Subdivision des enregistrements pré et postprandiaux en 6 segments de 30 minutes chacun (T1 à T6). t_{pre} et t_{post} correspondent aux temps pré et postprandiaux limites des 6 segments.

Nous exclurons de toutes analyses futures, les enregistrements ne présentant pas au moins 3 segments valides non consécutifs pour chacun des 6 intervalles. Un tableau récapitulatif du nombre de segments non consécutifs pré et postprandiaux jugés valides est présenté Tableau 4-I.

Tableau 4-I : Tableau présentant le nombre de segments consécutifs valides. Les numéros d'inclusion avec une étoile représentent les patients MC.

NUMERO D'INCLUSION	*NOMBRE DE SEGMENTS EN PREPRANDIAL*	*NOMBRE DE SEGMENTS EN POSTPRANDIAL*
0001	16	19
0002*	10	11
0003	<9 segments compatibles	
0004*	12	10
0005	11	12
0006	24	28
0007*	11	15
0008*	9	12
0009*	19	20
0010*	18	14
0011*	22	17
0012*	16	15
0013*	19	13
0014	11	9
0015	12	12
0016	14	13
0017*	19	20
0018	10	14
0019	Sujet exclu de l'analyse, électrodes mal collées	
0020	19	16
0021	12	9
0022	<9 segments compatibles	
0023	17	16
0024	Sujet exclu de l'analyse, électrodes mal collées	
0025*	<9 segments compatibles	
0026*	13	19

On observe en préprandial un nombre de segments valides médian de 14 [Q_1 : 11 ; Q_3 : 19] et en postprandial de 14 [Q_1 : 12 ; Q_3 : 18]. Ce nombre est relativement faible (maximum = 30) et indique donc de nombreux mouvements réalisés par les sujets d'études.

2.B Extraction des métriques d'intérêts

Dans les parties précédentes, nous avons vu que de nombreuses métriques pouvaient être utilisées pour l'étude des PGI dans différentes pathologies (fréquence, amplitude, énergie, …). Dans la MC, Axelrod et collaborateurs montrent une diminution de l'amplitude du spectre fréquentiel pour les fréquences allant de 12 à 28 cpm selon la sévérité de la maladie lors d'acquisitions de 72h (Axelrod et al., 2025). Nous ne savons pas si cette différence est continue ou si elle survient à certains moments précis du cycle digestif. Nous souhaitons donc étudier l'évolution de métriques électrophysiologiques lors des 1h30 d'acquisition préprandiale et des

1h30 d'acquisition postprandiale.

Nous chercherons premièrement à étudier les métriques d'énergies aux gammes de fréquences des SW et des SB car ces métriques sont plus facilement interprétables que les métriques fractales ou de Hjorth par exemple. Nous définirons quatre gammes de fréquence, chacune associée à une énergie :

1. Les fréquences allant de 2 à 6 cpm avec l'énergie $E_{2\text{-}6}$ représentant les SW gastriques et coliques ;
2. Les fréquences allant de 8 à 12 cpm avec l'énergie $E_{8\text{-}12}$ pour les SW intestinales ;
3. Les fréquences allant de 12 à 26 cpm avec l'énergie $E_{12\text{-}26}$ représentant les SW coliques rapides ;
4. Les fréquences allant de 2 à 20 Hz avec l'énergie E_{SB} pour les SB intestinaux et coliques.

Les énergies sont calculées comme dans la partie précédente à l'aide de l'équation :

$$E = \int_{f=f_0}^{f=f_1} |\hat{x}(f)|^2 df \tag{40}$$

avec f_0 et f_1 les fréquences limites de la bande d'intérêt ; $\hat{x}(f)$ la transformée de Fourier du signal d'intérêt. Pour chaque électrode, nous calculerons ces 4 énergies sur l'ensemble des segments valides. Nous calculerons ensuite les énergies médianes pour chacun des 6 intervalles T1 à T6. Au final, nous aurons donc par sujet et pour les 28 électrodes, 4 énergies pour 6 intervalles soit 672 mesures par sujet. Nous calculerons aussi les différences d'énergies entre 2 intervalles consécutifs ; cela nous donnera donc par sujet, pour les 28 électrodes, 5 différences des 4 énergies soit 560 mesures par sujet.

Maintenant que nos différentes métriques d'intérêts sont extraites, nous chercherons à utiliser ces données pour deux applications différentes : (1) la compréhension de ces énergies au regard des hypothèses physio-pathologiques et (2) les prémices d'une tâche de classification entre sujets sains et pathologiques.

Chapitre 3 : Dynamiques temporelles des données électrophysiologiques

Dans ce chapitre, nous présenterons l'utilisation et l'analyse des informations extraites des PGI dans le but d'étudier les dynamiques temporelles des PGI des VS et des patients. Une particularité de nos données est le grand nombre de répétitions d'une même mesure (28 électrodes et 6 intervalles pour chaque énergie). La mise en place d'un modèle linéaire mixte permettrait d'utiliser ces répétitions. Sa mise en place sera précédée de deux analyses exploratoires sur l'impact de l'indice de masse corporel et de la position de l'électrode sur les énergies.

3.A Données cliniques

Sur les 11 patients atteints de la MC, deux seulement sont considérés comme Crohn non actif à l'IRM. Nous avons donc décidé de regrouper ces patients avec les Crohn actif pour les prochaines analyses. Un tableau résumant les données démographiques des populations d'étude est présenté Tableau 4-II.

Tableau 4-II : Tableau présentant la démographie de l'étude.

	MC (n = 11)	**VS (n = 10)**	**p-value[2]**
Sexe			>0.9
F	7 (64%)	6 (60%)	
M	4 (36%)	4 (40%)	
Âge	35 (26, 53)	31 (26, 54)	>0.9
Taille	168 (163, 172)	167 (158, 178)	0.9
Poids	70 (58, 74)	69 (60, 71)	0.6
[2] Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum test			

Pour les atteintes IRM observées sur ces patients, une grande hétérogénéité est observée. Cette hétérogénéité s'observe sur les histogrammes Figure 4-7 à Figure 4-9 présentant les scores de Nancy étendus des segments atteints dans notre population. On remarque que les atteintes observées sont toutes intestinales et que l'iléon terminal est la partie la plus atteinte (8/11). Un sujet d'étude particulier retiendra notre attention, le sujet n°13 puisqu'il présente la plus grande atteinte de l'iléon terminal observée dans la population avec une atteinte de 40cm de ce segment. Les IRM de ce sujet sont visibles Figure 4-10.

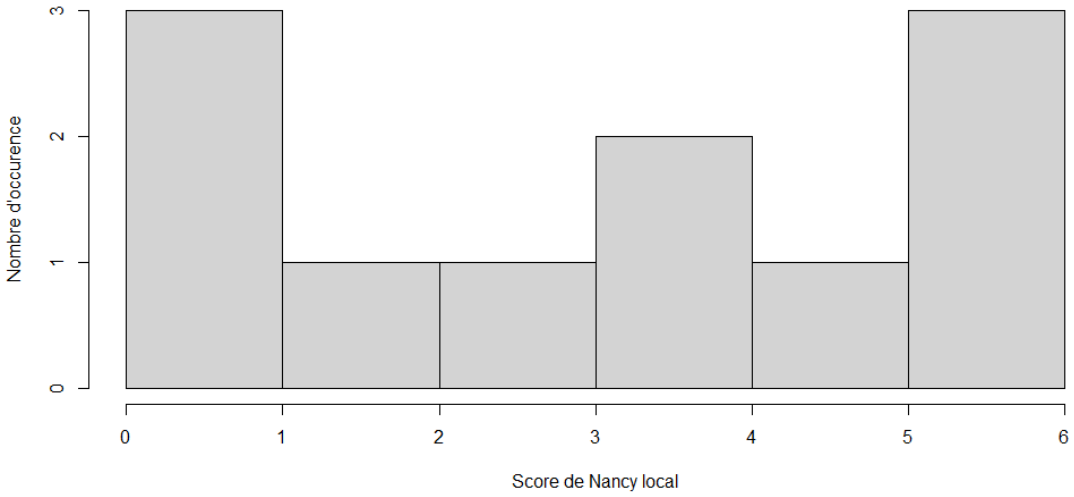


Figure 4-7 : Histogramme présentant le score de Nancy étendu de l'iléon terminal des patients atteints de la MC.

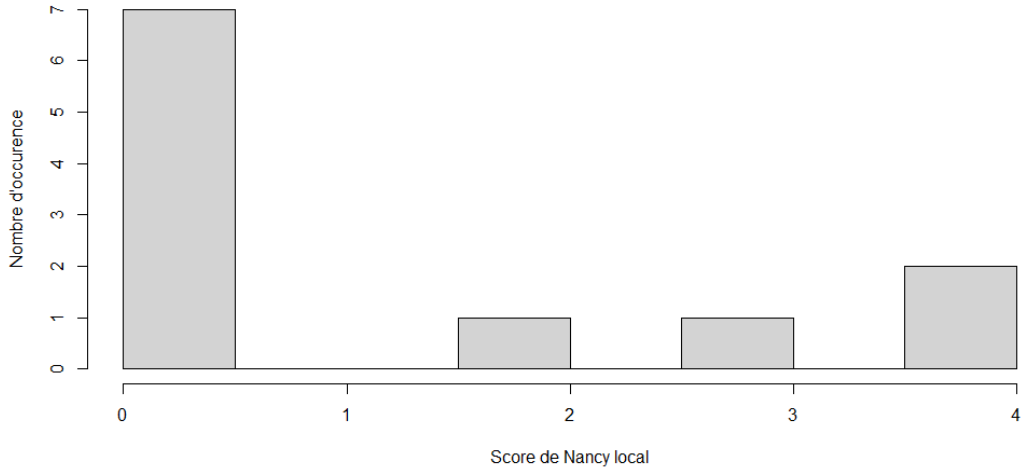


Figure 4-8 : Histogramme présentant le score de Nancy étendu du grêle distal des patients atteints de la MC.

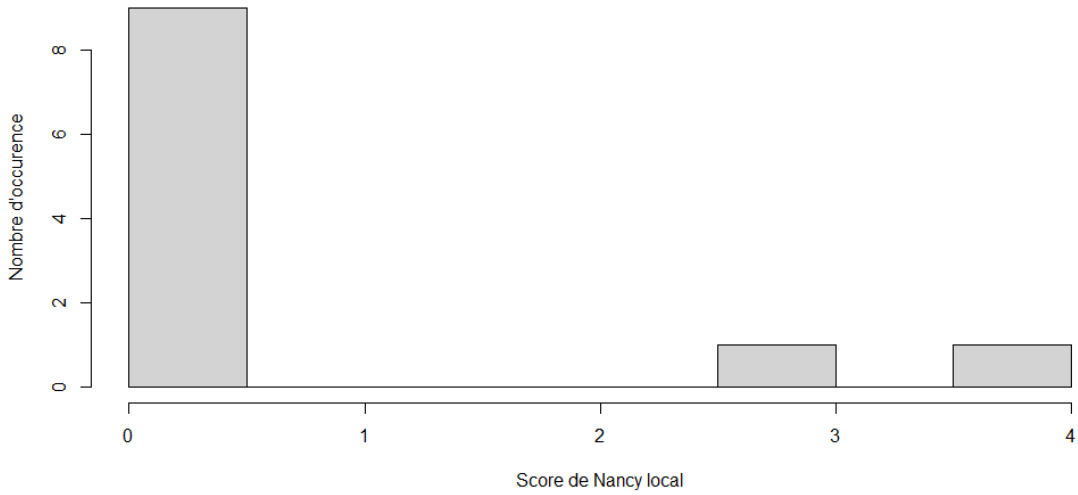


Figure 4-9 : Histogramme présentant le score de Nancy étendu du grêle médial des patients atteints de la MC.

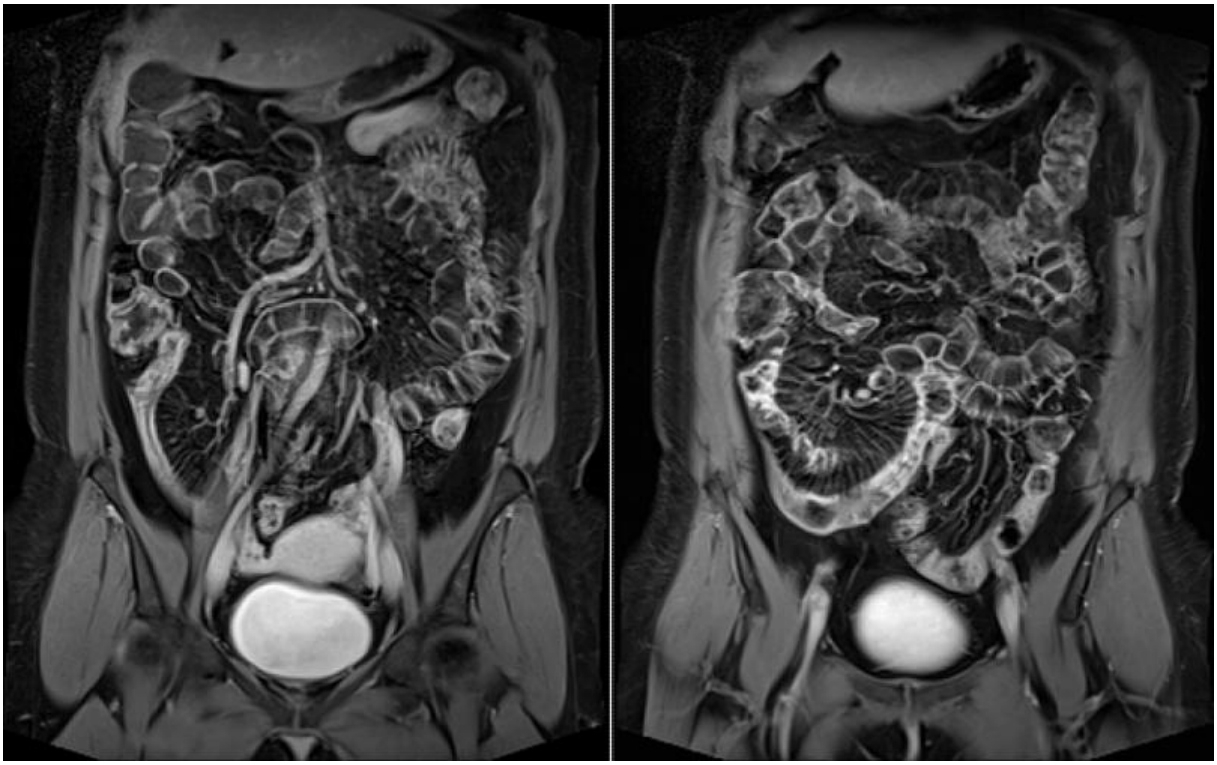


Figure 4-10 : Coupes coronales du torse et de l'abdomen du patient n°13. Imagerie post injection de produit de contraste en pondération T1.

3.B Impact du BMI sur les énergies

Afin de mettre en place notre modèle linéaire mixte, il convient de déterminer les effets fixes et aléatoires. Nous avons vu précédemment dans la littérature que la masse graisseuse impacte le recueil et l'analyse des PGI (Schamberg et al., 2023). Dans notre base de données, le recueil de la taille et du poids des sujets ayant été réalisé, nous pouvons calculer leur BMI qui semble être une approximation raisonnable de la masse graisseuse. De plus, il a été montré que plus le BMI est important, plus l'amplitude des PGI est faible (r=-0.57) (Schamberg et al., 2023).

Dans un premier temps, nous avons souhaité vérifier que le BMI a le même impact sur les différentes mesures d'énergies de notre jeu de données. Pour ce faire, un test de corrélation de Pearson a été réalisé entre les BMI et $E_{2\text{-}6}$, $E_{8\text{-}12}$, $E_{12\text{-}25}$ et E_{SB}. Ayant 28 électrodes par sujet et 6 mesures temporelles, les mesures d'énergies choisies pour chaque patient sont les énergies médianes postprandiales au niveau de l'électrode n°1. Les régressions sont présentées Figure 4-11.

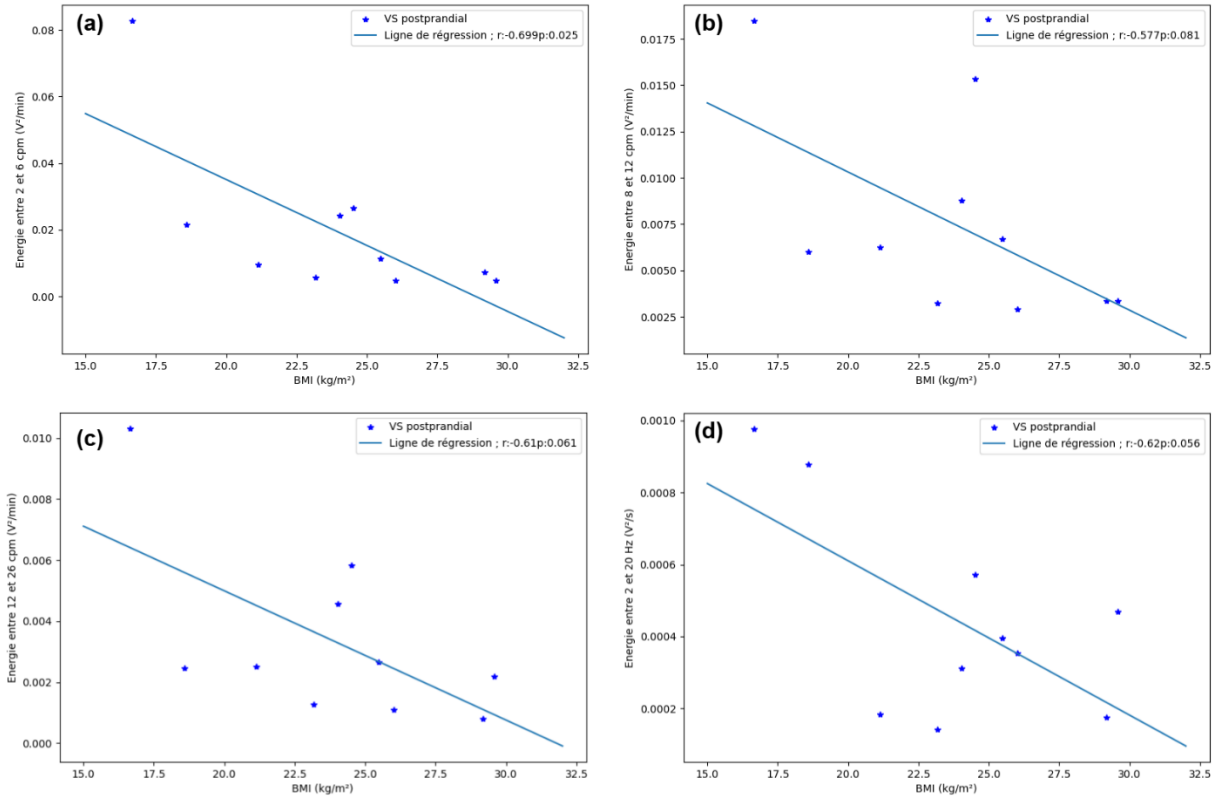


Figure 4-11: Régression linéaire entre le BMI et E_{2-6} (a), E_{8-12} (b), E_{12-26} (c) et E_{SB} (d) des volontaires sains au niveau de l'électrode 1 en postprandial.

Les corrélations observées sont de -0.699, -0.577, -0.61 et -0.62 respectivement pour E_{2-6}, E_{8-12}, E_{12-26} et E_{SB}. On remarque que pour les 4 énergies, ces corrélations sont similaires à celle observée dans la littérature (Schamberg et al., 2023). Cela semble cohérent, les énergies étant directement liées à l'amplitude, on pouvait supposer un effet similaire du BMI sur les énergies. Il faudra donc modéliser cet effet dans les modèles linéaires mixtes que nous souhaitons développer. On peut maintenant se demander si cette relation est la même pour chaque électrode. Pour ce faire, un test de Pearson a été réalisé pour chacune des électrodes pour E_{2-6}. Les résultats de ces tests ainsi que les courbes de régression estimées sont présentés Figure 4-12.

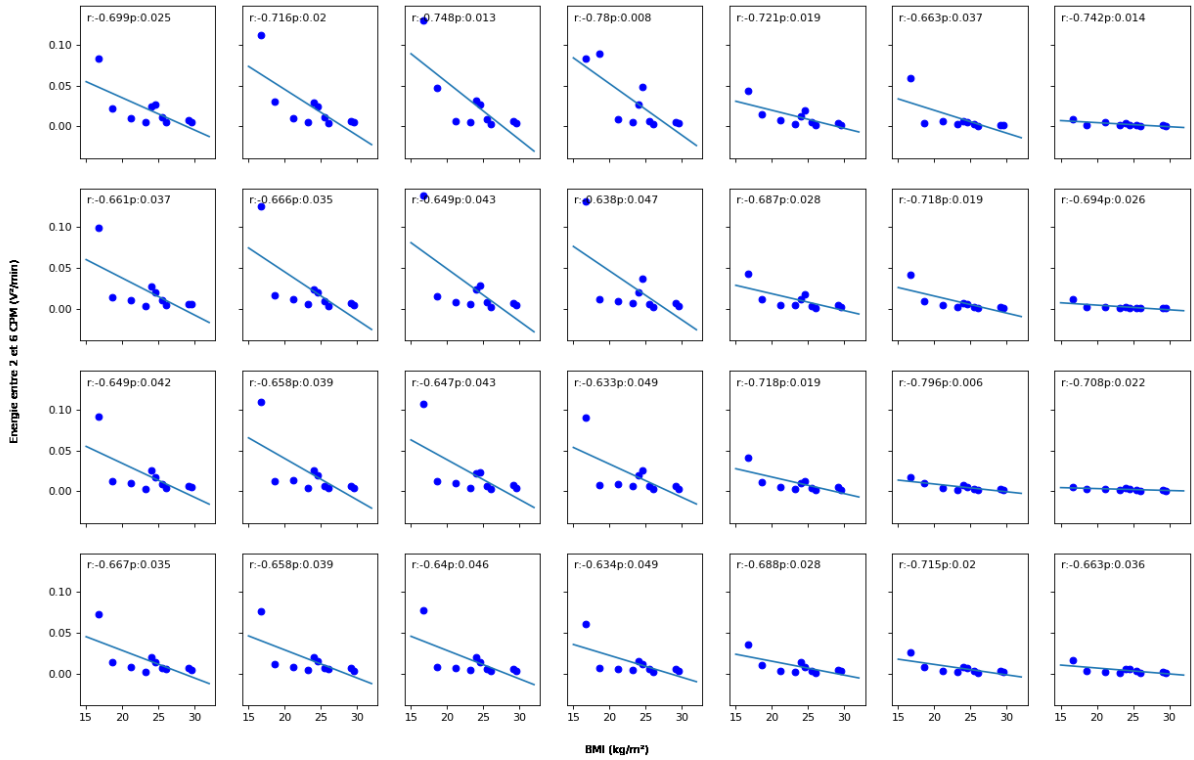


Figure 4-12 : Régression linéaire entre E_{2_6} postprandial et le BMI pour chacune des 28 électrodes. Les électrodes sont disposées sur ce schéma comme sur l'abdomen du sujet (voir Figure 4-1).

Les r sont assez proches entre -0.633 et -0.796 mais des différences locales semblent exister. Il apparaît donc comme pertinent de vérifier si la position de l'électrode a une influence sur les énergies i.e. si les énergies sont différentes entre les différentes électrodes.

3.C Impact du placement des électrodes sur les énergies

Pour étudier si la position de l'électrode influence les énergies, quatre modèles linéaires mixtes sont mis en place (1 par énergies). Ces modèles se résument comme tel :

$$E = \beta_0 + \beta_1 \times Dist_{elec} + \varepsilon \quad (41)$$

Avec E, l'énergie d'intérêt, β_0 l'ordonnée à l'origine, β_1 l'effet aléatoire pour la distance entre l'électrode d'intérêt et celle de référence ($Dist_{elec}$) et ε l'erreur du modèle. Une représentation graphique de ces modèles pour $E_{2\text{-}6}$, $E_{8\text{-}12}$, $E_{12\text{-}26}$ et E_{SB} est visible Figure 4-13 ; les coefficients de ces modèles sont présentés Tableau 4-III.

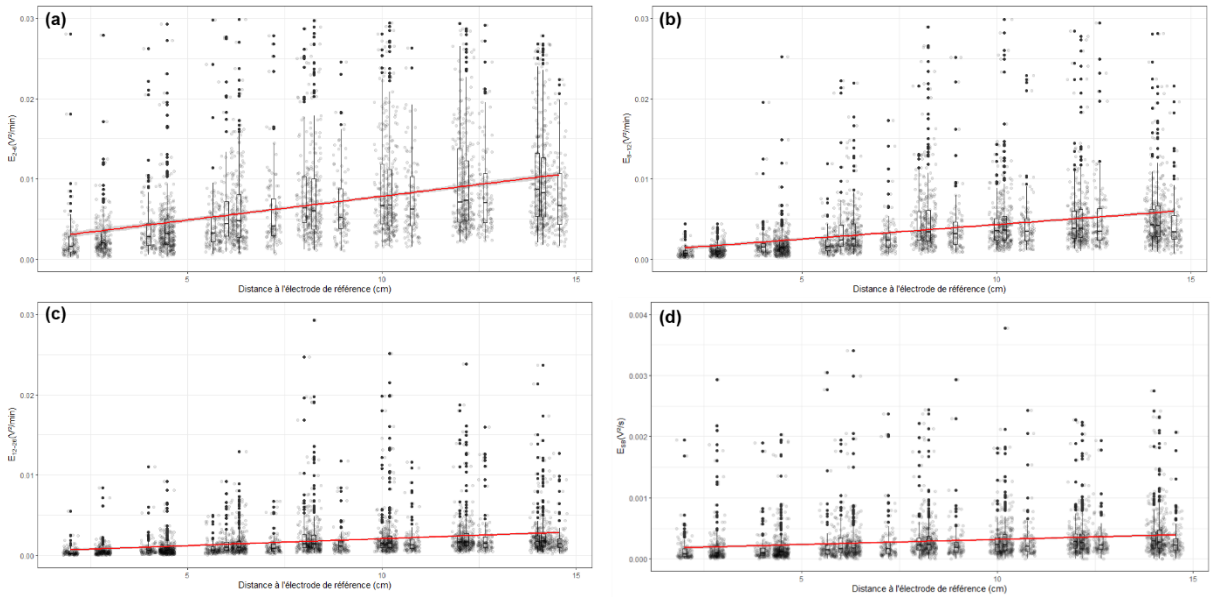


Figure 4-13 : Modèles linéaires mixtes pour $E_{2\text{-}6}$ (a), $E_{8\text{-}12}$ (b), $E_{12\text{-}26}$ (c) et E_{SB} (d).

Tableau 4-III : Coefficients des modèles de régression pour les 4 énergies.

	Coefficient	Std	t-value	p-value
$E_{2\text{-}6}$				
β_0	1.9×10^{-3}	7.3×10^{-4}	2.524	**0.01**
β_1	9.8×10^{-4}	7.9×10^{-5}	12.340	**$<2\times10^{-16}$**
$E_{8\text{-}12}$				
β_0	8.2×10^{-4}	1.9×10^{-4}	4.242	**2.3×10^{-5}**
β_1	3.8×10^{-4}	2.1×10^{-5}	17.941	**$<2\times10^{-16}$**
$E_{12\text{-}26}$				
β_0	3.8×10^{-4}	1.1×10^{-4}	3.605	**3.2×10^{-4}**
β_1	1.7×10^{-4}	1.1×10^{-5}	15.046	**$<2\times10^{-16}$**
E_{SB}				
β_0	1.8×10^{-4}	3.6×10^{-5}	4.986	**6.5×10^{-7}**
β_1	1.7×10^{-5}	3.9×10^{-6}	4.278	**1.9×10^{-5}**

Pour $E_{2\text{-}6}$, $E_{8\text{-}12}$, $E_{12\text{-}26}$ et E_{SB} les β_1 sont respectivement de 9.8×10^{-04} (p-value $< 2\times10^{-16}$), 3.8×10^{-4}(p-value$<2\times10^{-16}$), 1.7×10^{-04}(p-value$<2\times10^{-16}$) et 1.7×10^{-05}(p-value$=1.9\times10^{-5}$). Ces modèles linéaires montrent donc que plus la distance entre l'électrode de référence et l'électrode d'intérêt augmente, plus l'énergie augmente. Ce constat est cohérent avec la littérature. En effet, ce phénomène s'observe également en EEG (Epstein & Brickley, 1985). Ce phénomène devra donc être pris en compte pour la mise en place de nos modèles d'étude des dynamiques temporelles.

3.D Mise en place de modèles linéaires mixtes

L'objectif du modèle linéaire mixte que nous cherchons à développer est de permettre une analyse comparative entre les patients et les volontaires sains des différentes métriques d'énergie. Nous avons vu précédemment que le BMI et la voie utilisée ont un impact sur nos

énergies, ils seront donc pris en compte dans notre modèle. Nous considérerons le BMI comme un effet fixe et la voie utilisée comme un effet aléatoire. Nous souhaitons étudier les différences temporelles de nos métriques entre nos deux groupes et au cours du temps, ces deux facteurs et leurs interactions seront donc des effets fixes. Finalement, le sujet est considéré comme effet aléatoire, donnant le modèle suivant :

$$E_{ijk} = \beta_0 + \beta_1 Groupe_i + \beta_2 temps_j + \beta_3 \left(Groupe_i \times temps_j\right) + \beta_4 BMI_i + u_{ID_i} + u_{elec_k} + \varepsilon_{ijk} \text{ (seq N 42)}$$

avec β_n les coefficients, *Groupe* la variable d'appartenance au groupe VS ou patient, *temps* la variable représentant nos 6 intervalles, et :

$$u_{ID_i} \sim \mathcal{N}(0, \sigma_{ID}^2) \quad (43)$$

$$u_{Elec_k} \sim \mathcal{N}(0, \sigma_{Elec}^2) \quad (44)$$

$$\varepsilon_{ijk} \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2) \quad (45)$$

avec u_{ID_i} représentant l'effet aléatoire lié à l'individu, u_{Elec_k}, l'effet aléatoire lié à la position de l'électrode et ε_{ijk} l'erreur du modèle.

3.E Analyse des dynamiques temporelles

Afin d'étudier les énergies d'intérêts, nous rapporterons d'abord les coefficients des différents modèles. Puis, pour les modèles présentant des résultats significatifs, 3 analyses post-hocs seront réalisées : (1) une comparaison par paires intra-groupe des moyennes marginales estimées (EMM) entre deux intervalles consécutifs (T1 a T6) avec un ajustement de Tukey ; (2) une comparaison par paires inter-groupe des EMM aux différents intervalles avec un ajustement de Tukey et ; (3) une comparaison par paires inter-groupe des EMM entre deux intervalles consécutifs avec un ajustement de Sidak. Pour la première comparaison, nous nommerons les coefficients $\beta_{VS:Tn\text{-}Tn\text{-}1}$ et $\beta_{MC:Tn\text{-}Tn\text{-}1}$ respectivement pour les groupes volontaires sains et patient entre les intervalles T_n et T_{n-1} ; cette comparaison permettra d'étudier l'évolution temporelle des métriques d'énergies au sein de chaque groupe. Pour la seconde comparaison, nous nommerons les coefficients $\beta_{MC\text{-}VS:Tn}$; cette comparaison permet d'étudier les différences à l'intervalle T_n entre nos deux groupes. Finalement, la dernière comparaison permettra d'évaluer les différences de dynamiques temporelles entre nos deux groupes, les coefficients seront écrits sous la forme $\beta_{MC\text{-}VS:Tn\text{-}Tn\text{-}1}$. Les degrés de liberté sont calculés avec la méthode de Kenward-Roger.

Avec les connaissances de la littérature, nous émettons plusieurs hypothèses :

- Les énergies restent stationnaires en préprandial
- Une augmentation des énergies est attendue en postprandial
- Les énergies sont plus faibles chez les patients et notamment $E_{12\text{-}26}$
- Le patient n°13 a des énergies « extrêmes ».

L'ensemble des résultats des modèles linéaires et des tests post-hocs sont présentés dans les Tableau 4-IV à Tableau 4-XVIet des Figure 4-14 à Figure 4-17.

3.E.I Résultats et discussion pour $E_{2\text{-}6}$

Tableau 4-IV: Effets fixes du modèle pour $E_{2\text{-}6}$

Coefficients	Valeur	Std	Degré de liberté (df)	Valeur-t	p-value
β_0 (ordonnée à l'origine)	**$4.25\text{x}10^{-02}$**	**$1.06\text{x}10^{-02}$**	**21.4**	**4**	**$6.36\text{x}10^{-04}$**
β_1 (Groupe)	$-8.09\text{x}10^{-04}$	$3.37\text{x}10^{-03}$	24.8	-0.24	0.812
$\beta_{2:temps2}$	$-1.39\text{x}10^{-03}$	$1.07\text{x}10^{-03}$	3480	-1.30	0.193
$\beta_{2:temps3}$	$-4.25\text{x}10^{-04}$	$1.07\text{x}10^{-03}$	3480	-0.4	0.691
$\beta_{2:temps4}$	**$1.13\text{x}10^{-02}$**	**$1.07\text{x}10^{-03}$**	**3480**	**10.6**	**$8.51\text{x}10^{-26}$**
$\beta_{2:temps5}$	**$7.65\text{x}10^{-03}$**	**$1.07\text{x}10^{-03}$**	**3480**	**7.15**	**$1.08\text{x}10^{-12}$**
$\beta_{2:temps6}$	**$3.57\text{x}10^{-03}$**	**$1.07\text{x}10^{-03}$**	**3480**	**3.3**	**$8.52\text{x}10^{-04}$**
β_4 (BMI)	**$-1.47\text{x}10^{-03}$**	**$4.33\text{x}10^{-04}$**	**21**	**-3.40**	**$2.72\text{x}10^{-03}$**
$\beta_{3:temps2}$	$3.29\text{x}10^{-04}$	$1.48\text{x}10^{-03}$	3,480	0.22	0.824
$\beta_{3:temps3}$	$1.72\text{x}10^{03}$	$1.48\text{x}10^{-03}$	3,480	1.16	0.246
$\beta_{3:temps4}$	**$-6.42\text{x}10^{-03}$**	**$1.48\text{x}10^{-03}$**	**3,480**	**-4.34**	**$1.45\text{x}10^{-05}$**
$\beta_{3:temps5}$	**$-3.97\text{x}10^{-03}$**	**$1.48\text{x}10^{-03}$**	**3,480**	**-2.68**	**$7.37\text{x}10^{-03}$**
$\beta_{3:temps6}$	**$3.73\text{x}10^{-03}$**	**$1.48\text{x}10^{-03}$**	**3,480**	**2.52**	**0.01**

Tableau 4-V : Effets aléatoires du modèle pour $E_{2\text{-}6}$

	Variance	**% variance**
Elec	2e-05	8.5
ID	5.37e-05	23
Résidu	1.6e-04	68.6

Au niveau des coefficients du modèle, de nombreux effets fixes sont significatifs. Les analyses post-hoc seront donc réalisées.

Tableau 4-VI : Résultats significatifs ou quasi-significatifs des analyses post-hoc pour $E_{2\text{-}6}$.

	Coefficient	**std**	**IC 95 % bas (LCL)**	**IC 95 % haut (UCL)**	**df**	**Valeur-t**	**p-value**
VS							
$\beta_{VS:T4\text{-}T3}$	$1.2\text{x}10^{-2}$	0.00107	$8.7\text{x}10^{-3}$	$1.5\text{x}10^{-2}$	3490	10.967	<0.0001
$\beta_{VS:T5\text{-}T4}$	-3.7×10^{-3}	0.00107	-6.7×10^{-3}	-6.3×10^{-4}	3490	-3.435	0.0079
$\beta_{VS:T6\text{-}T5}$	-4.1×10^{-3}	0.00107	-7.1×10^{-3}	-1×10^{-3}	3490	-3.803	0.002

MC							
$\beta_{MC:T4-T3}$	3.6×10^{-3}	0.00102	7×10^{-4}	6.5×10^{-3}	3490	3.540	0.0054
$\beta_{MC:T6-T5}$	3.6×10^{-3}	0.00102	7.1×10^{-4}	6.5×10^{-3}	3490	3.541	0.0054
MC-VS							
$\beta_{MC-VS:T4}$	-7.2×10^{-3}	0.0036	-1.5×10^{-2}	1.5×10^{-4}	28.4	-2.007	0.0544
$\beta_{MC-VS:T4-T3}$	-8.1×10^{-3}	0.00148	-1.2×10^{-2}	-3.80×10^{-3}	3490	-5.495	<0.0001
$\beta_{MC-VS:T6-T5}$	7.7×10^{-3}	0.00148	3.4×10^{-3}	1.20×10^{-02}	3490	5.196	<0.0001

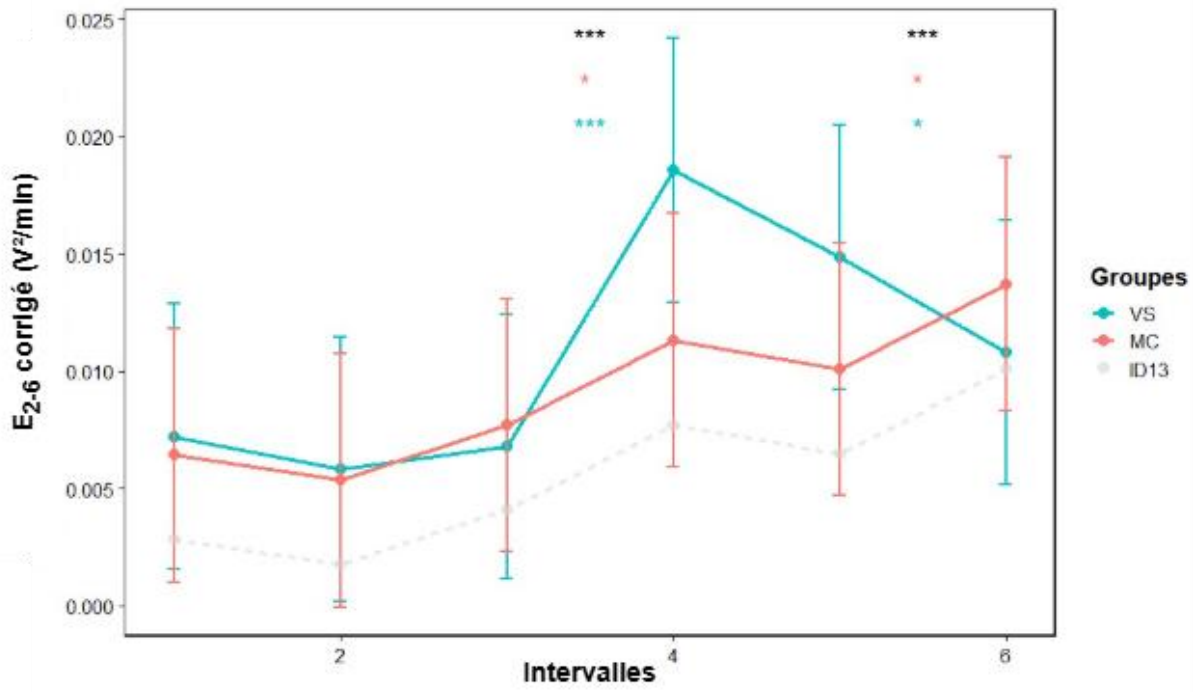


*Figure 4-14 : Évolution temporelle de E_{2-6} au sein des deux groupes et pour le patient n°13 (ID13). Les significativités sont représentées par des *. Les étoiles bleues expriment les significativités des SS, les rouges des patients et les noires sont pour les différences inter-groupes. Les * sont placées entre les deux intervalles les concernant. * : p<0.05 ; ** : p<0.001 ; *** : p<0.0001.*

Pour ce modèle, présentant les fréquences de 2 à 6 cpm qui sont principalement gastriques et coliques, des dynamiques temporelles différentes au sein des deux groupes sont observables. Pour les VS, une augmentation de l'E_{2-6} est observée en postprandial avec un coefficient $\beta_{VS:T4-T3}$ de $1.2\text{x}10^{-2}$ [IC 95% : $8.7\text{x}10^{-3}$; $1.5\text{x}10^{-2}$](p-value<0.0001). Cette augmentation est également observée chez les patients avec $\beta_{MC:T4-T3}$ de $3.6\text{x}10^{-3}$ [IC 95% : $7\text{x}10^{-4}$; $6.5\text{x}10^{-3}$] (p-value=0.0054). Cette dynamique est différente entre les deux groupes avec $\beta_{MC-VS:T4-T3}$ de $-8.1\text{x}10^{-3}$[IC 95% : $-1.2\text{x}10^{-2}$;$-3.8\text{x}10^{-3}$](p-value<0.0001). Du fait de cette dynamique, E_{2-6} au T4 présente une tendance montrant E_{26} plus faible chez les patients avec $\beta_{MC-VS:T4}$ de $-7.2\text{x}10^{-3}$[IC 95% : $-1.5\text{x}10^{-2}$;$1.5\text{x}10^{-4}$](p-value=0.054). Pour les VS, l'augmentation d'E_{2-6} observée pendant les 30 premières minutes des acquisitions

postprandiales est suivie d'une diminution pour l'heure suivante avec respectivement $\beta_{VS:T5-T4}$ de $-3.7x10^{-3}$[IC 95% : $-6.7x10^{-3}$; $-6.3x10^{-4}$](p-value=0.0079) et $\beta_{VS:T6-T5}$ de $-4.1x10^{-3}$[IC 95% : 7.1×10^{-4}; $-1.1x10^{-3}$](p-value=0.0020). Chez les patients, on n'observe pas de diminution significative de E_{2-6} entre T5 et T4. De plus, contrairement au VS, entre T6 et T5 on observe une augmentation de E_{2-6} avec $\beta_{MC:T6-T5}$ de 3.6×10^{-3}[IC 95% : 7.1×10^{-4} ; 6.5×10^{-3}](p-value=0.0054). Cela amène à une seconde différence de dynamique entre les deux groupes avec $\beta_{MC-VS:T5-T6}$ de 7.7×10-3[IC 95% : 3.4×10^{-3}; $1.20x10^{-02}$](p-value<0.0001).

Ces résultats sont en partie cohérents avec nos hypothèses. On observe tout d'abord une augmentation de E_{2-6} pour les 2 groupes entre les états pré et postprandiaux. Ce constat est en accord avec les connaissances actuelles sur la prise alimentaire chez le VS. De plus, aucune évolution de E26 n'apparaît en préprandial, ce qui est également cohérent avec nos hypothèses biologiques et la littérature. L'augmentation entre T6 et T5 de E_{2-6} chez le patient n'était cependant pas attendue. Ce résultat pourrait s'expliquer par une digestion retardée chez les patients. Des cas similaires ont été observés dans la littérature pour des patients TFI (J. D. Z. Chen et al., 1996). La différence de dynamique entre nos deux populations n'était pas attendue de notre part mais semble cohérente si on considère des E_{2-6} plus faibles en postprandial « instantané » i.e. pour T4 chez les patients. Finalement, le patient présentant une atteinte forte du jéjunum terminal, ne présente pas de valeurs de E_{2-6} extrêmes au sein des patients, ce résultat est cohérent puisque les fréquences de 2 à 6 cpm sont principalement gastriques et coliques.

3.E.I Résultats et discussion pour E_{8-12}

Tableau 4-VII : Effets fixes du modèle pour E_{8-12}

Coefficients	Valeur	Std	df	Valeur-t	p-value
β_0 (ordonnée à l'origine)	**$1.25x10^{-02}$**	**$2.62x10^{-03}$**	**21.7**	**4.78**	**$9.32x10^{-05}$**
β_1 (Groupe)	$-2.36x10^{-04}$	$8.30x10^{-04}$	25.	-0.28	0.78
$\beta_{2:temps2}$	$-2.00x10^{-04}$	$2.77x10^{-04}$	3480	-0.72	0.47
$\beta_{2:temps3}$	$1.21x10^{-04}$	$2.77x10^{-04}$	3480	0.44	0.66
$\beta_{2:temps4}$	**$3.26x10^{-03}$**	**$2.77x10^{-04}$**	**3480**	**11.8**	**$2.40x10^{-31}$**
$\beta_{2:temps5}$	**$2.27x10^{-03}$**	**$2.77x10^{-04}$**	**3480**	**8.19**	**$3.54x10^{-16}$**
$\beta_{2:temps6}$	**$2.33x10^{-03}$**	**$2.77x10^{-04}$**	**3480**	**8.41**	**$6.09x10^{-17}$**
β_4 (BMI)	**$-4.01x10^{-04}$**	**$1.06x10^{-04}$**	**20.8**	**-3.78**	**$1.10x10^{-03}$**
$\beta_{3:temps2}$	$1.31x10^{-04}$	$3.82x10^{-04}$	3480	0.34	0.73
$\beta_{3:temps3}$	$-1.05x10^{-04}$	$3.82x10^{-04}$	3480	-0.27	0.78
$\beta_{3:temps4}$	**$-9.38x10^{-04}$**	**$3.82x10^{-04}$**	**3480**	**-2.45**	**0.01**
$\beta_{3:temps5}$	$-7.50x10^{-04}$	$3.82x10^{-04}$	3480	-1.96	0.05

$\beta_{3:temps6}$	$-1.27x10^{-04}$	$3.82x10^{-04}$	3480	-0.33	0.74

Tableau 4-VIII : Effets aléatoires du modèle pour E_{8-12}

	Variance	% variance
Elec	2.9e-06	18
ID	3.2e-06	20
Résidu	1.1e-05	62

Au niveau des coefficients du modèle, de nombreux effets fixes sont significatifs. Les analyses post-hoc seront donc réalisées.

Tableau 4-IX : Résultats significatifs ou quasi-significatifs des analyses post-hoc pour E_{8-12}.

	Coefficient	std	LCL	UCL	df	Valeur-t	p-value
VS							
T4-T3	3.1×10^{-3}	0.000277	2.3×10^{-3}	3.9×10^{-3}	3490	11.307	<0.0001
T5-T4	-9.9×10^{-4}	0.000277	-1.8×10^{-3}	-2×10^{-4}	3490	-3.563	0.005
MC							
T4-T3	2.3×10^{-3}	0.000264	1.6×10^{-3}	3.1×10^{-3}	3490	8.708	<0.0001
T5-T4	-8×10^{-4}	0.000264	-1.6×10^{-3}	-4.2×10^{-5}	3490	-3.026	0.03
MC-VS							
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

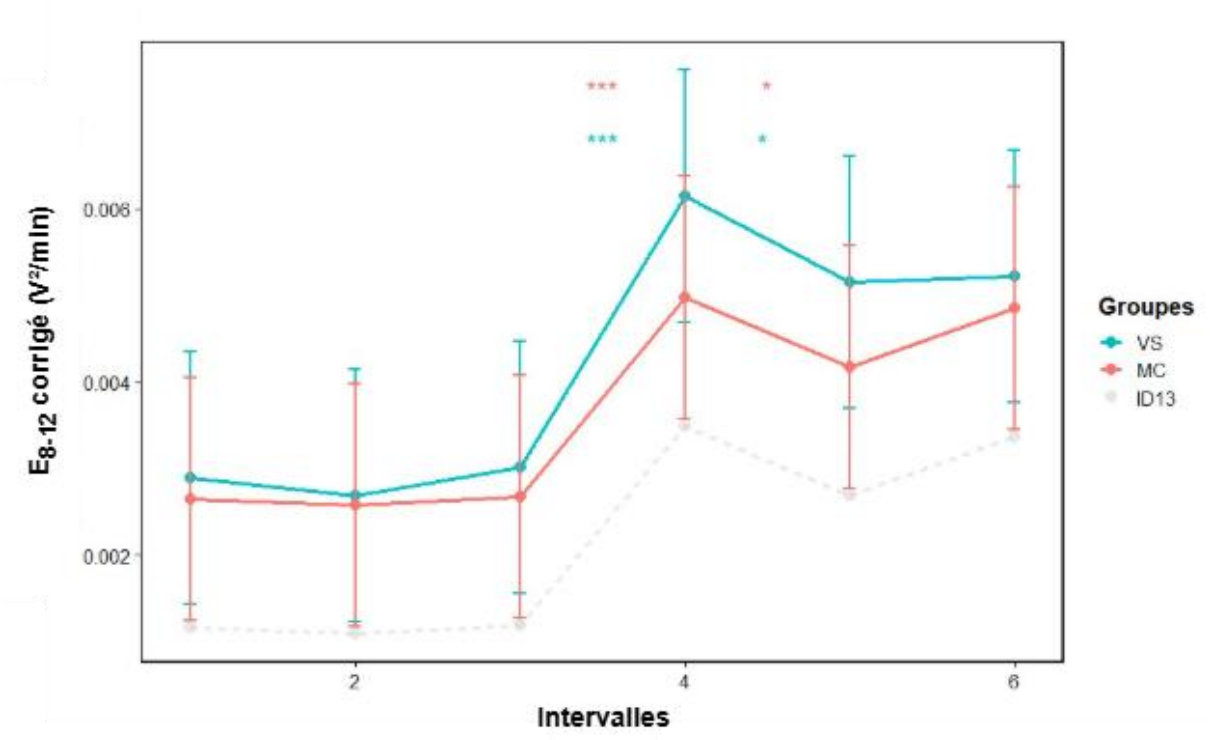


*Figure 4-15 : Évolution temporelle de E_{8-12} au sein des deux groupes et pour le patient n°13 (ID13). Les significativités sont représentées par des *. *. Les étoiles bleues expriment les significativités des SS, les rouges des patients et les noires sont pour les différences inter-groupes. Les * sont placées entre les deux intervalles les concernant. * : p<0.05 ; ** : p<0.001 ; *** : p<0.0001.*

Pour E_{8-12}, représentant les fréquences des SW intestinales, une augmentation est

observée après alimentation chez les VS et les patients avec respectivement $\beta_{VS:T4-T3}$ de 3.1×10^{-3}[IC 95% : 2.3×10^{-3} ; 3.9×10^{-3}](p-value<0.0001) et $\beta_{MC:T4-T3}$ de 2.3×10^{-3}[IC 95% : 1.6×10^{-3} ; 3.1×10^{-3}](p-value<0.0001). Cette augmentation est suivie d'une diminution au temps 5 pour les deux groupes avec respectivement $\beta_{VS:T5-T4}$ de -9.9×10^{-4}[-1.8×10^{-3} ; -2×10^{-4}](p-value=0.005) et $\beta_{MC:T5-T4}$ de -8×10^{-4}[-1.6×10^{-3} ; -4.22×10^{-5}](p-value=0.03). Aucune différence significative entre les groupes n'a été trouvée.

Concernant cette métrique, l'augmentation en postprandial suivie d'une diminution était attendue et en accord avec la littérature. Cependant, l'absence de différence entre nos deux groupes ne coïncide pas avec nos hypothèses. En effet, l'ensemble des patients MC présente des atteintes du grêle médial, distal ou de l'iléon terminal. Une atteinte électrophysiologique des SW intestinales était donc attendue. Les atteintes de l'intestin grêle observées en IRM sont cependant de petites tailles et pourraient ne pas être suffisantes pour créer des différences majeures entre nos deux groupes. Cette hypothèse est renforcée par le fait que le seul patient avec une grosse atteinte du grêle (iléo-terminale) montre des valeurs extrêmes de E_{8-12}.

3.E.I Résultats et discussion pour E_{12-26}

Tableau 4-X : Effets fixes du modèle pour E_{12-26}

Coefficients	Valeur	Std	df	Valeur-t	p-value
β_0 (ordonnée à l'origine)	**5.92×10^{-03}**	**1.51×10^{-03}**	**21.5**	**3.93**	**7.46×10^{-04}**
β_1 (Groupe)	-2.63×10^{-05}	4.79×10^{-04}	25.2	-0.05	0.96
$\beta_{2:temps2}$	-2.17×10^{-04}	1.60×10^{-04}	3480	-1.36	0.18
$\beta_{2:temps3}$	2.01×10^{-04}	1.60×10^{-04}	3480	1.26	0.21
$\beta_{2:temps4}$	**1.26×10^{-03}**	**1.60×10^{-04}**	**3480**	**7.91**	**3.421×0^{-15}**
$\beta_{2:temps5}$	**1.42×10^{-03}**	**1.60×10^{-04}**	**3480**	**8.90**	**8.841×0^{-19}**
$\beta_{2:temps6}$	**9.12×10^{-04}**	**1.601×0^{-04}**	**3480**	**5.71**	**1.26×10^{-08}**
β_4 (BMI)	**-1.92×10^{-04}**	**6.13×10^{-05}**	**21**	**-3.13**	**5.03×10^{-03}**
$\beta_{3:temps2}$	2.74×10^{-04}	2.21×10^{-04}	3480	1.24	0.22
$\beta_{3:temps3}$	3.46×10^{-05}	2.21×10^{-04}	3480	0.16	0.88
$\beta_{3:temps4}$	-3.50×10^{-04}	2.21×10^{-04}	3480	-1.59	0.11
$\beta_{3:temps5}$	**-9.84×10^{-04}**	**2.21×10^{-04}**	**3480**	**-4.46**	**8.51×10^{-06}**
$\beta_{3:temps6}$	-2.21×10^{-04}	2.21×10^{-04}	3480	-1.00	0.32

Tableau 4-XI : Effets aléatoires du modèle pour E_{12-26}

	Variance	**% variance**
Elec	5.6e-07	10
ID	1.1e-06	22
Résidu	3.6e-06	68

Au niveau des coefficients du modèle, de nombreux effets fixes sont significatifs. Les analyses post-hoc seront donc réalisées.

Tableau 4-XII : Résultats significatifs ou quasi-significatifs des analyses post-hoc pour $E_{12\text{-}26}$.

	Coefficient	std	LCL	UCL	df	Valeur-t	p-value
VS							
T4-T3	1.1×10^{-03}	0.000160	6.1×10^{-04}	1.5×10^{-03}	3490	6.640	<0.0001
T6-T5	-5.1×10^{-04}	0.000160	-9.7×10^{-04}	-5.4×10^{-05}	3490	-3.190	0.018
MC							
T4-T3	6.8×10^{-04}	0.000153	2.4×10^{-04}	1.1×10^{-03}	3490	4.440	0.0001
T5-T4	-4.8×10^{-04}	0.000153	-9.1×10^{-04}	-4.1×10^{-05}	3490	-3.119	0.0226
MC-VS							
T5	-1×10^{-03}	0.000511	-2.1×10^{-3}	3.6×10^{-05}	28.7	-1.977	0.0578
T5-T4	-6.3×10^{-04}	0.000221	-1.3×10^{-3}	1.4×10^{-05}	3490	-2.867	0.0607
T6-T5	7.6×10^{-04}	0.000221	1.1×10^{-4}	1.4×10^{-03}	3490	3.454	0.0084

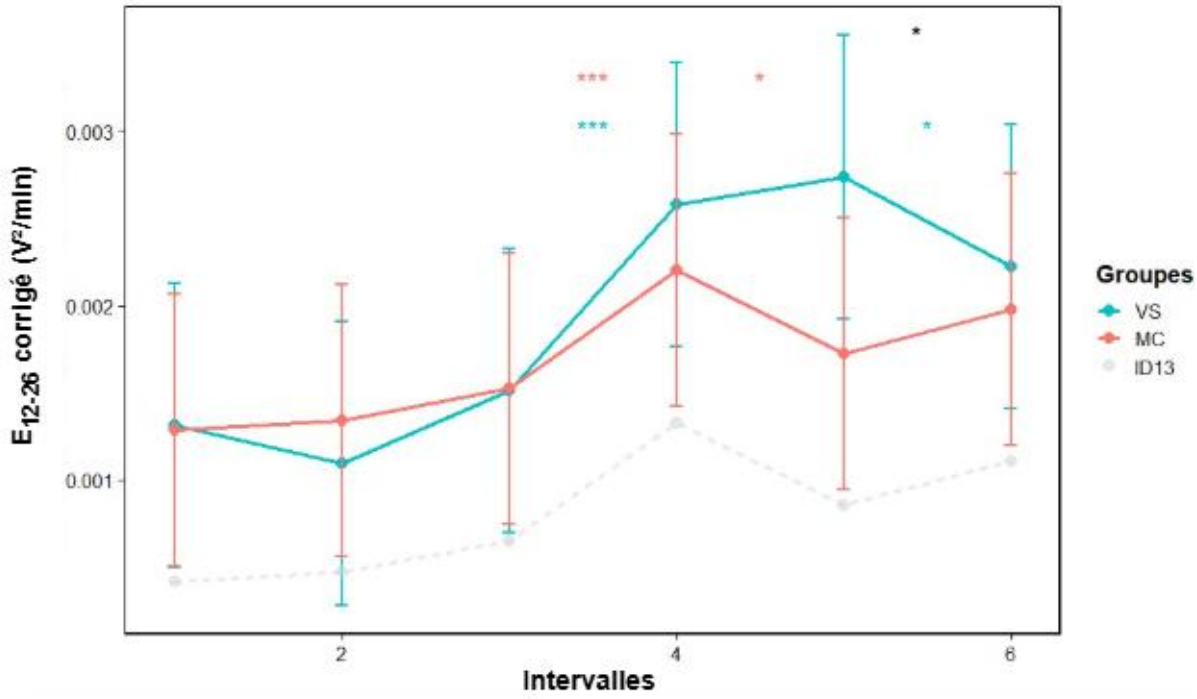


*Figure 4-16 : Évolution temporelle de $E_{12\text{-}26}$ au sein des deux groupes et pour le patient n°13 (ID13). Les significativités sont représentées par des *. Les étoiles bleues expriment les significativités des SS, les rouges des patients et les noires sont pour les différences inter-groupes. Les * sont placées entre les deux intervalles les concernant. * : p<0.05 ; ** : p<0.001 ; *** : p<0.0001.*

L'$E_{12\text{-}26}$, composée principalement des fréquences des SW coliques, a l'instar de $E_{2\text{-}6}$ et $E_{8\text{-}12}$ augmente en postprandial pour les deux groupes avec respectivement $\beta_{VS:T4\text{-}T3}$ de 1.1×10^{-03} [IC 95% : 6.1×10^{-04} ; 1.5×10^{-03}] (p<0.0001) et $\beta_{MC:T4\text{-}T3}$ de 6.8×10^{-04} [IC 95% : 2.4×10^{-04} ; 1.1×10^{-03}]. L'E1226 va également diminuer à la suite du pic en T4 mais à deux moments différents avec $\beta_{VS:T6\text{-}T5}$ de -5.1×10^{-04} [IC 95% : -9.7×10^{-04} ; -5.4×10^{-05}] (p-value=0.018) et $\beta_{MC:T5\text{-}T4}$ de -4.8×10^{-04} [IC 95% : -9.1×10^{-04} ; -4.1×10^{-05}] (p-value=0.0226). Cette temporalité différente va créer une différence et deux tendances présentant des différences entre nos deux

groupes avec : $\beta_{MC\text{-}VS:T6\text{-}T5}$ de 7.6×10^{-04} [IC 95% : 1.1×10^{-4} ; 1.4×10^{-03}] (p-value=0.0084), $\beta_{MC\text{-}VS:T5\text{-}T4}$ de -6.3×10^{-04} [IC 95% : -1.3×10^{-3} ; 1.4×10^{-05}] (p-value=0.0607) et $\beta_{MC\text{-}VS:T5}$ de -1×10^{-03} [IC 95% : -2.1×10^{-3} ; $^{3}.6\times10^{-05}$] (p-value=0.0578).

Ces résultats sont totalement en accord avec nos hypothèses. Une augmentation de $E_{12\text{-}26}$ existe en postprandial. De plus, les patients atteints de la MC ont une augmentation de $E_{12\text{-}26}$ plus faibles que les VS amenant à une tendance à T5 à avoir $E_{12\text{-}26}$ plus faible. Cependant, ce résultat reste en partie étonnant puisque notre population d'étude ne montre pas d'atteinte colique. Le patient n°13 possède également des valeurs extrêmes de $E_{12\text{-}26}$.

3.E.I Résultats et discussion pour E_{SB}

Tableau 4-XIII : Effets fixes du modèle pour E_{SB}

Coefficients	Valeur	Std	df	Valeur-t	p-value
β_0 (ordonnée à l'origine)	$3.44\text{x}10^{-04}$	$3.24\text{x}10^{-04}$	21.7	1.06	0.3
β_1 (Groupe)	$2.30\text{x}10^{-04}$	$1.14\text{x}10^{-04}$	37.6	2.02	0.05
$\beta_{2:temps2}$	$-7.43\text{x}10^{-05}$	$6.41\text{x}10^{-05}$	3479.9	-1.16	0.25
$\beta_{2:temps3}$	$2.17\text{x}10^{-06}$	$6.41\text{x}10^{-05}$	3479.9	3.39	0.97
$\beta_{2:temps4}$	$4.93\text{x}10^{-05}$	$6.41\text{x}10^{-05}$	3479.9	7.69	0.44
$\beta_{2:temps5}$	$-6.91\text{x}10^{-06}$	$6.41\text{x}10^{-05}$	3479. 9	-1.08	0.91
$\beta_{2:temps6}$	$3.91\text{x}10^{-06}$	$6.41\text{x}10^{-05}$	3479.9	6.10	0.95
β_4 (BMI)	$-3.52\text{x}10^{-06}$	$1.31\text{x}10^{-05}$	21	-2.68	0.79
$\beta_{3:temps2}$	$-9.09\text{x}10^{-06}$	8.86x10-05	3479.9	-1.03	0.92
$\beta_{3:temps3}$	**$-2.50\text{x}10^{-04}$**	**$8.86\text{x}10^{-05}$**	**3479.9**	**-2.83**	**$5\text{x}10^{-3}$**
$\beta_{3:temps4}$	$8.92\text{x}10^{-05}$	$8.86\text{x}10^{-05}$	3479.9	1.01	0.31
$\beta_{3:temps5}$	**$-2.33\text{x}10^{-04}$**	**$8.86\text{x}10^{-05}$**	**3479.9**	**-2.63**	**$9\text{x}10^{-3}$**
$\beta_{3:temps6}$	**$-2.36\text{x}10^{-04}$**	**$8.86\text{x}10^{-05}$**	**3479.9**	**-2.66**	**$8\text{x}10^{-3}$**

Tableau 4-XIV : Effets fixes du modèle pour ESB

	Variance	**% variance**
Elec	4.7e-09	0.7
ID	4.7e-08	7.3
Résidu	5.8e-07	92

Au niveau des coefficients du modèle, de nombreux effets fixes sont significatifs. Les analyses post-hoc seront donc réalisées.

Tableau 4-XV : significatifs ou quasi-significatifs des analyses post-hoc pour E_{SB}.

	Coefficient	std	LCL	UCL	df	Valeur-t	p-value
VS							
	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
MC							
T3-T2	-1.7×10^{-04}	6.1×10^{-05}	-3.4×10^{-04}	9.7×10^{-06}	3490	-2.693	0.0769
T4-T3	3.9×10^{-04}	6.1×10^{-05}	2.1×10^{-04}	5.6×10^{-04}	3490	6.316	<0.0001
T5-T4	-3.8×10^{-04}	6.1×10^{-05}	-5.5×10^{-04}	-2×10^{-04}	3490	-6.176	<0.0001
MC-VS							
T1	2.3×10^{-04}	1.2×10^{-04}	-1.3×10^{-05}	4.7×10^{-04}	43.6	1.911	0.0626
T2	2.2×10^{-04}	1.2×10^{-04}	-2.2×10^{-05}	4.6×10^{-4}	43.6	1.836	0.0732
T4	3.2×10^{-04}	1.2×10^{-04}	7.7×10^{-05}	5.6×10^{-4}	43.6	2.652	0.0111
T3-T2	-1.7×10^{-04}	6.1×10^{-05}	-3.4×10^{-04}	9.7×10^{-06}	3490	-2.693	0.0769
T4-T3	3.9×10^{-04}	6.1×10^{-05}	2.1×10^{-04}	5.6×10^{-04}	3490	6.316	<0.0001
T5-T4	-3.8×10^{-04}	6.1×10^{-05}	-5.5×10^{-04}	-2×10^{-04}	3490	-6.176	<0.0001

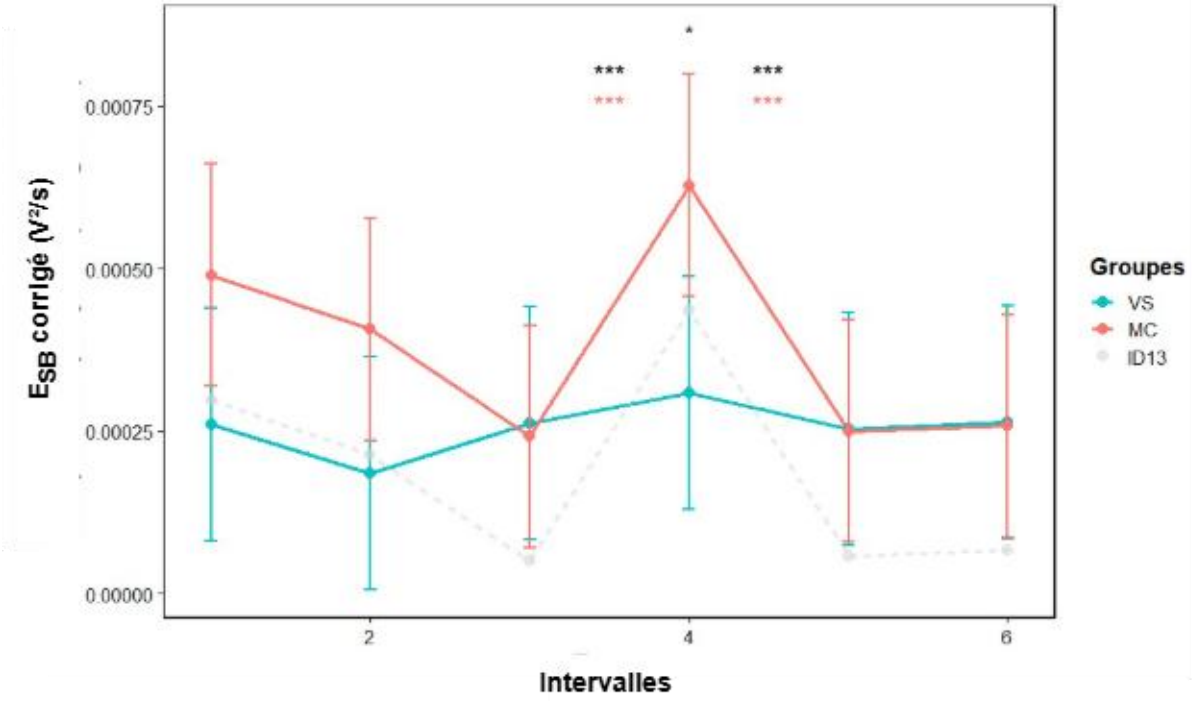


*Figure 4-17 : Evolution temporelle de E_{SB} au sein des deux groupes et pour le patient n°13 (ID13). Les significativités sont représentées par des *. *. Les étoiles bleues expriment les significativités des SS, les rouges des patients et les noires sont pour les différences inter-groupes. Les * sont placées entre les deux intervalles les concernant ou dessus pour un intervalle unique. * : p<0.05 ; ** : p<0.001 ; *** : p<0.0001.*

Pour E_{SB}, les observations sont assez différentes des différentes métriques pour le VS. En effet chez le VS, il n'y a pas d'évolution de E_{SB} entre les différents temps. Chez le patient, les observations sont plus proches de celles que l'on observe pour $E_{8\text{-}12}$ et $E_{12\text{-}26}$ avec une augmentation en postprandial suivie d'une diminution avec $\beta_{MC:T4\text{-}T3}$ de 3.9×10^{-04}[IC95% : 2.1×10^{-04} ; 5.6×10^{-04}](p-value<0.0001) et $\beta_{MC:T5\text{-}T6}$ de -3.8×10^{-04} [IC 95% : -5.5×10^{-04} ; -2×10^{-04}] (p-value<0.0001). Une tendance semble également montrer une diminution à T3 avec $\beta_{MC:T3\text{-}T2}$ de -1.7×10^{-04} [IC95% : -3.4×10^{-04}; 9.7×10^{-06}](p-value=0.0769). Ces différences dans les dynamiques des deux groupes se traduisent directement par des différences inter-groupes

avec : $\beta_{MC\text{-}VS\ :T4\text{-}T3}$ de 3.9×10^{-04} [IC 95% : 2.1×10^{-04} ; 5.6×10^{-04}] (p-value<0.0001), $\beta_{MC\text{-}VS\ :T5\text{-}T4}$ de -3.8×10^{-04} [IC 95% : -5.5×10^{-04}; -2×10^{-04}] (p-value<0.0001) et $\beta_{MC\text{-}VS\ :T4}$ de 3.2×10^{-04} [IC 95% 7.7×10^{-05} ; 5.6×10^{-04}] (p-value=0.0111). Une tendance semblant montrer que E_{SB} est plus élevée chez les patients existe aussi avec $\beta_{MC\text{-}VS\ :T1}$ de 2.3×10^{-04}[IC 95% : -1.3×10^{-05}; 4.7×10^{-04}] (p-value=0.0626) et $\beta_{MC\text{-}VS\ :T2}$ de 2.2×10^{-04}[IC 95% : -2.2×10^{-05}; 4.6×10^{-4}] (p-value=0.0732).

Ces résultats sont en contradictions avec nos hypothèses. Tout d'abord, nous attendions une augmentation des E_{SB} en postprandial pour les VS. Or, ici aucune augmentation n'est observée. Il se peut que l'augmentation des SB soit trop faible pour être détectable par notre dispositif et notre pipeline algorithmique. Nous nous attendions également à avoir des E_{SB} plus élevées chez les patients que chez les VS. Nous observons cependant à T1, T2 et T4 des tendances et différences semblant montrer des E_{SB} plus élevées chez le patient. Pour T1 et T2, un fait intéressant est cependant à noter, le patient ID13 n'a pas des E_{SB} extrêmes au sein du groupe MC contrairement à ce qui est observé pour T3 à T6. Un mauvais débruitage des E_{SB} pourrait être responsable de ces tendances. Concernant T4, l'augmentation très forte suivie d'une diminution des E_{SB} pourrait s'expliquer par un phénomène de compensation entrainant les organes du TGI à générer plus de SB pour compenser les faibles activités des SW observés pour $E_{2\text{-}6}$ et $E_{12\text{-}26}$.

3.E.II Discussion

Plusieurs constats intéressants ressortent de ces analyses. Le premier est que les dynamiques des PGI, notamment des SW coliques et des SB semblent différentes entre les VS et les patients atteints de MC, cela est en accord avec les observations montrant des atteintes du syncytium SIP pour ces patients. Un autre constat est que malgré des atteintes de l'intestin grêle, les atteintes électriques semblent provenir des PGI coliques. Une explication pourrait être que les atteintes de l'intestin grêle observées dans la population de patient sont de petites tailles, hormis pour le patient 13, et que ces faibles atteintes structurelles ne créeraient pas une différence assez importante au niveau électrophysiologique. De plus, la présence ou l'absence d'atteintes visibles en IRM, ne signifie pas forcément un intestin ou un côlon présentant une motricité normale. En effet, les atteintes du syncytium SIP et la motricité réelle ne sont pas mesurées dans cette étude et le besoin de données complémentaires obtenues par biopsie, par imagerie endoscopique, par manométrie ou par IRM « cine » semble nécessaire pour construire une analyse plus solide des PGI de surface. L'analyse de ces résultats est temporaire, le petit n présenté permet pour le moment d'observer des tendances mais la complétion de la base de données semble nécessaire pour finaliser ces analyses et s'assurer du bien-fondé des résultats présentés dans cette partie.

Maintenant que nous savons que des différences entre VS et patients semblent exister, nous pouvons commencer à nous interroger sur l'utilisation potentielle du dispositif dans un contexte de diagnostic ou de suivi de la MC.

Chapitre 4 : Potentiel des PGI dans la classification sain-pathologique

Dans ce chapitre, nous chercherons à développer une approche ayant pour but de montrer le potentiel intérêt des PGI dans le diagnostic de la MC. Pour ce faire, nous mettrons en place un modèle simple de classification entre VS et patients. Après réduction dimensionnelle de notre jeu de données (4.A), nous chercherons les deux meilleurs modèles de régressions logistiques à une et deux variables explicatives à l'aide d'une recherche exhaustive (4.B). Finalement, une évaluation de ces modèles et discussion autour de ceux-ci aura lieu (4.C).

4.A Réduction dimensionnelle

Cependant, comme vu précédemment, notre jeu de données est composé d'un grand nombre de variables (4 énergies, 28 électrodes, 6 intervalles …). Nous avons donc besoin de réduire dimensionnellement nos données. Pour ce faire, plusieurs approches étaient possibles : analyses en composantes principales, regroupement hiérarchique, sélection ou agrégation de caractéristiques. Nous avons choisi une approche combinant sélection et agrégation de caractéristiques afin de garder une explicabilité des modèles.

Dans un premier temps nous avons décidé de ne garder que les variables ayant présenté des différences inter-groupes dans la partie précédente. Nous avons donc choisi de nous concentrer sur les différences entre les intervalles T4 à T3, T5 à T4 et T6 à T5 pour $E_{2\text{-}6}$, $E_{8\text{-}12}$ et E_{SB}. Une fois cette sélection de ces 9 caractéristiques, il existe encore un grand nombre de variables puisque ces caractéristiques existent pour les 28 électrodes. Nous avons donc décidé de faire une agrégation de ces caractéristiques basée sur des critères statistiques. Nous avons pris pour chaque sujet la moyenne, l'écart-type et le maximum de ces caractéristiques parmi les 28 électrodes. Nous avons donc pour chaque sujet 27 caractéristiques uniques.

4.B Recherche et validation du modèle de régression logistique

Afin de classifier nos sujets dans les groupes sains et pathologiques, nous souhaitons développer deux modèles se basant sur une régression logistique : (1) un modèle univarié et ; (2) un modèle bivarié ; l'objectif étant de ne pas sur-expliquer notre jeu de données. Afin de trouver les deux meilleurs modèles (uni et bivariés), nous réalisons une recherche exhaustive de tous les modèles possibles i.e. des différentes combinaisons de paramètres. Les modèles ont été classés à l'aide du critère d'information d'Akaike corrigé pour petit échantillon (AICC). Les deux modèles présentant les plus petits AICC sont choisis. Les modèles se présenterons sous la forme :

$$Groupe = \frac{1}{1 + e^{-z}} \qquad (\text{seq N } 46)$$

avec respectivement pour les modèles uni et bivariés :

$$z = \beta_0 + \beta_1 x_1 \qquad (\text{seq N } 47)$$

$$z = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 \qquad (\text{seq N } 48)$$

avec β_n les coefficients et x_n les variables explicatives.

À la suite du choix du modèle, avec pour but d'évaluer les performances des modèles, nous calculerons l'aire sous la courbe ROC (Receiver Operator Curve) : l'AUC. Ce calcul se fera à l'aide d'un Bootstap de n=500 itérations, une correction de l'optimisme de Harrel (Miao et al., 2013) sera appliquée.

Les résultats présentant les 10 meilleurs modèles uni et bivariés sont présentés Tableau 4-XVI et Tableau 4-XVIII. Les performances de nos deux modèles sont présentées Tableau 4-XVII et Tableau 4-XIX et les courbes ROC caractéristiques de ces modèles sont présentées Figure 4-18. Pour simplifier les notations, seules les variables explicatives sont explicitées dans les résultats et sont sous la forme stat($E_{x:Tn-Tn-1}$) avec stat∈{μ, σ, max} pour la moyenne, l'écart-type et le maximum de la différence d'E_x avec x∈{2-6,8-12,12-26,SB} entre les intervalles T_n et T_{n-1}.

4.C Résultats et discussion

4.C.I Modèles univariés

Les 10 meilleurs modèles univariés sont présentés Tableau 4-XVI.

Tableau 4-XVI : AICC et poids des 10 meilleurs modèles univariés obtenus par recherche exhaustive.

VARIABLE	AICC	POIDS
$\mu(E_{2\text{-}6:T6\text{-}T5})$	**27.3**	**0.53**
$\max(E_{2\text{-}6:T6\text{-}T5})$	30.9	0.09
Ordonnée à l'origine seulement	31.3	0.07
$\sigma(E_{12\text{-}26:T6\text{-}T5})$	32	0.05
$\mu(E_{12\text{-}26:T6\text{-}T5})$	32.2	0.05
$\mu(E_{SB:T5\text{-}T4})$	32.3	0.04
$\max(E_{SB:T4\text{-}T3})$	32.5	0.04
$\sigma(E_{SB:T5\text{-}T4})$	32.5	0.04
$\mu(E_{2\text{-}6:T4\text{-}T3})$	32.5	0.04
$\mu(E_{2\text{-}6:T5\text{-}T4})$	32.7	0.04

Le modèle univarié présentant les meilleures performances en terme d'AICC est celui qui utilise $\mu(E_{2\text{-}6:T6\text{-}T5})$ avec un AICC de 27.3 contre 30.9 pour le second modèle utilisant $\max(E_{2\text{-}6:T6\text{-}T5})$. Le poids du premier modèle est de 0.53, cela signifie qu'il y a 53% de chance que ce modèle soit effectivement le meilleur modèle parmi les modèles testés. Ce résultat semble cohérent avec la différence observée dans la partie précédente. Le 3ème meilleur modèle n'utilise aucune des variables proposées mais seulement un β_0, les modèles suivants sont donc probablement peu adaptés à la tâche de classification voulue. Les performances de classification du 1er modèle sont présenté Tableau 4-XVII.

Tableau 4-XVII : Performances de classification du modèle univarié.

Métrique	Valeur	Entrainement	Test	Optimisme	Valeur corrigée	IC 95%
AUC	0.77	0.77	0.77	0	0.77	[0.59 ; 1]
R2	0.35	0.38	0.35	0.03	0.32	[-0.07 ; 0.67]
Intercept	0	0	0.03	-0.03	0.03	[-2.2 ; 1.8]
Slope	1	1	1.02	-0.02	1.02	[-3.4 ; 4.6]
Emax	0	0	0.21	-0.21	0.21	[-0.05 ; 0.6]
D	0.26	0.31	0.26	0.05	0.21	[-0.3 ; 0.5]

Pour ce modèle, l'AUC corrigé est de 0.77[IC 95% : 0.59 ; 1] ce qui montre des performances de classification moyenne mais acceptable dans un premier temps. Le modèle est assez peu explicatif avec un R^2 corrigé de 0.32 [IC 95% : -0.07 ; 067]. Le modèle présente cependant une ordonnée à l'origine de 0.03 [IC 95% : -2.2 ; 1.8] et une pente de 1.02 [IC 95 % : 3.4 ; 4.6] ce qui montre que ce modèle n'est pas biaisé et ne présente pas de sur-ajustement. E_{max} corrigé est de 0.1 [IC 95% : -0.05 ; 0.6] montrant ainsi une erreur d'étalonnage modérée du modèle. Finalement, D corrigé est de 0.21 [IC 95% : -0.05 ; 0.6] montrant un pouvoir discriminatoire modéré du modèle. Ces résultats montrent un modèle plutôt fiable et bien étalonné mais présentant des performances de classification modérées. Une courbe ROC caractéristique de ce modèle est présenté Figure 4-18.

4.C.II Modèles bivariés

Les 10 meilleurs modèles bivariés sont présentés Tableau 4-XVIII.

Tableau 4-XVIII : AICC et poids des 10 meilleurs modèles bivariés obtenus par recherche exhaustive.

Modèle	AICC	Poids
$\max(E_{2\text{-}6:T6\text{-}T5})$ $\max(E_{12\text{-}26:T6\text{-}T5})$	**23.3**	**0.39**
$\max(E_{2\text{-}6:T4\text{-}T3})$ $\max(E_{2\text{-}6:T6\text{-}T5})$	25.9	0.11
$\max(E_{2\text{-}6:T6\text{-}T5})$ $\mu(E_{2\text{-}6:T4\text{-}T3})$	26	0.1
$\max(E_{2\text{-}6:T6\text{-}T5})$ $\sigma(E_{2\text{-}6:T6\text{-}T5})$	26.2	0.09
$\max(E_{2\text{-}6:T5\text{-}T4})$ $\mu(E_{2\text{-}6:T6\text{-}T5})$	26.5	0.07
$\max(E_{2\text{-}6:T6\text{-}T5})$ $\mu(E_{2\text{-}6:T5\text{-}T4})$	27	0.06
$\mu(e_{2\text{-}6:T6\text{-}T5})$	27.3	0.05
$\max(E_{2\text{-}6:T6\text{-}T5})$ $\mu(E_{2\text{-}6:T6\text{-}T5})$	27.4	0.05
$\max(E_{2\text{-}6:T6\text{-}T5})$ $\sigma(E_{12\text{-}26:T6\text{-}T5})$	27.8	0.04
$\max(E_{2\text{-}6:T6\text{-}T5})$ $\sigma(E_{2\text{-}6:T5\text{-}T4})$	28	0.04

Le modèle bivarié présentant les meilleures performances en termes d'AICC est le modèle avec $\max(E_{2\text{-}6:T6\text{-}T5})$ et $\max(E_{12\text{-}26:T6\text{-}T5})$ avec un AICC de 23.3 et un poids de 0.39. Il est

devant le second modèle utilisant max($E_{2\text{-}6:T4\text{-}T3)}$ et max($E_{2\text{-}6:T6\text{-}T5}$) qui a, lui, un AICC de 25.9. Le premier modèle est donc bien meilleur que le second. On retrouve en 7ème position le meilleur modèle univarié présenté précédemment. Cela signifie que malgré la pénalisation due à l'ajout d'une variable, l'ajout de celle-ci améliore l'AICC et donc les performances du modèle. Les variables utilisées par le modèle sont également cohérentes avec les résultats de la partie sur les modèles linéaires mixtes. Les performances du meilleur modèle sont présentées Tableau 4-XIX.

Tableau 4-XIX : Performances de classification du modèle bivarié

Métrique	Valeur	Entrainement	Test	Optimisme	Valeur corrigée	IC 95%
AUC	0.91	0.91	0.89	0.02	0.89	[0.71;1]
R2	0.62	0.67	0.59	0.08	0.54	[0.05;0.88]
Intercept	0	0	-0.1	0.1	-0.1	[-1.5;1.2]
Slope	1	1	0.84	0.16	0.84	[-0.31;0.92]
Emax	0	0	0.2	-0.2	0.2	[0;0.8]
D	0.58	0.67	0.54	0.13	0.44	[-0.38;0.92]

L'AUC corrigé de ce modèle est de 0.89[IC 95% : 0.71 ; 1], les performances de ce modèle pour la classification sain pathologique sont donc relativement bonnes. De plus, ce modèle explique environ 54% [IC 95% : 0.05 ; 0.88] de la variance du modèle (R^2), ce qui est un bon score pour un modèle bivarié. L'ordonnée à l'origine et la pente sont respectivement de -0.1 [IC 95% : -1.5 ; 1.2] et de 0.84 [IC 95% : -0.31 ; 0.92] ce qui semble montrer un léger surapprentissage du modèle. E_{max} est de 0.2 [IC 95% : 0 ; 0.8] montrant une erreur d'étalonnage du modèle raisonnable. Finalement, D est de 0.44 [IC 95% : -0.38 ; 0.92] montrant que le modèle possède un bon pouvoir séparateur interclasse. Ce modèle, bien que présentant un léger sur-apprentissage, surement lié au faible n (21), montre de bonnes performances de classification. Une courbe ROC caractéristique de ce modèle est présenté Figure 4-18.

Les résultats de classification de ces deux modèles sont plutôt positifs. Les AUC de 0.77 et 0.89 montrent qu'une classification sain-pathologique à l'aide des PGI est possible. Le modèle univarié ne montre pas de signe de surapprentissage contrairement au modèle bivarié qui en montre un léger. Ce surapprentissage est sûrement lié au petit *n* utilisé. Il faudra donc par la suite, confirmer ces résultats sur une base de données plus grandes.

Si nous souhaitons développer et évaluer plus profondément ces modèles, plusieurs autres points d'étude semblent nécessaires. Le premier est l'évaluation des faux positifs et faux négatifs prédits par le modèle ; il semble nécessaire de vérifier ces cas afin d'y comprendre le comportement du modèle. De plus, il est important de se rappeler que ces modèles sont développés sur des populations déjà diagnostiquées. Si une utilisation diagnostique est souhaitée, il faudra alors les évaluer sur des populations en cours de diagnostic et donc présentant potentiellement un phénotype électrophysiologique différent.

Ces modèles restent cependant très exploratoires et sont des preuves de concept permettant de montrer que les PGI contiennent une information utile. La sélection et l'agrégation de caractéristiques ne sont pas forcément les solutions permettant d'obtenir in fine les meilleurs résultats. En effet, de nombreuses caractéristiques spatiales, temporelles ou fréquentielles des PGI sont perdues dans ce processus, nous avons cependant choisi ces approches pour leur explicabilité. Des développements méthodologiques concernant le choix

des caractéristiques d'intérêts semble donc nécessaire. De plus, nous n'avons évalué ici que des modèles de régressions logistiques ; l'utilisation d'autres modèles de classifieurs pourrait amener à de meilleures performances.

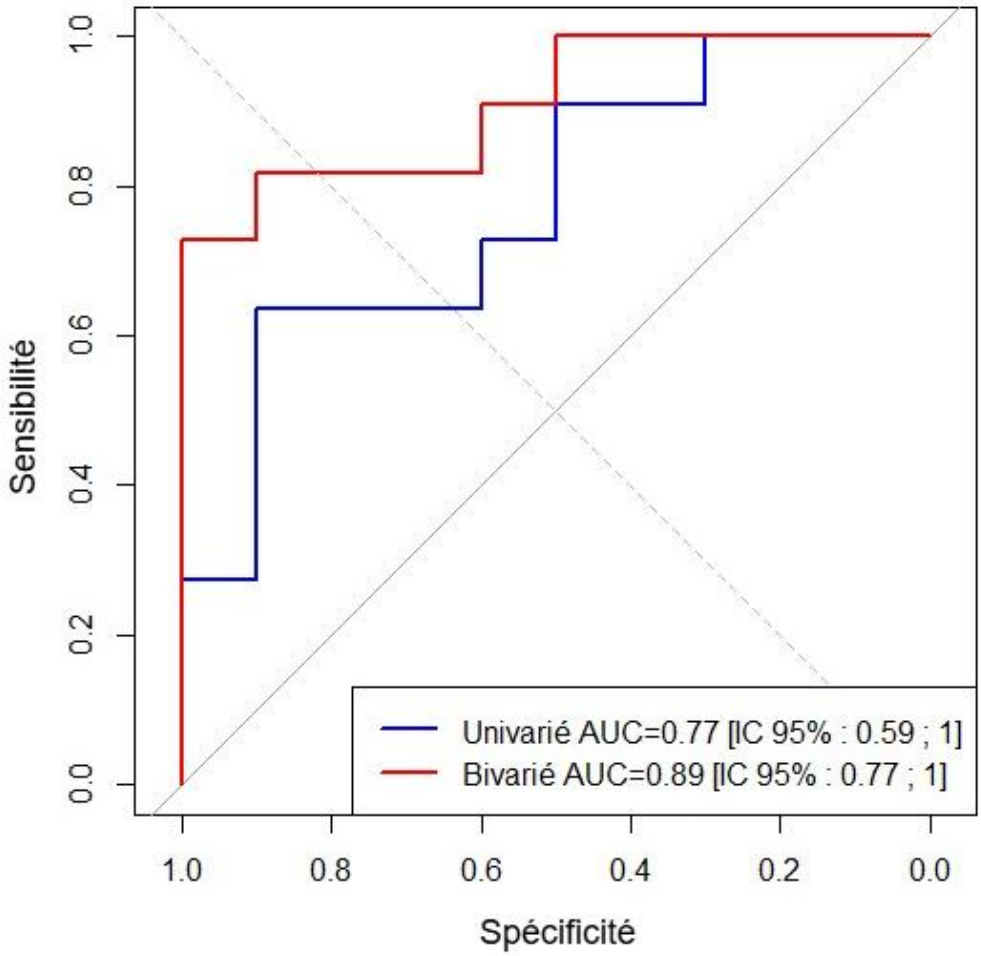


Figure 4-18 : Courbe ROC des modèles uni et bivarié

Chapitre 5 : Discussion et Conclusion de partie

Dans cette partie, nous avons dans une première partie, acquis une base de données de PGI de VS et de patients atteints de la MC à l'aide d'une investigation clinique que nous avons conçue. Des données cliniques (e.g. le HBI ou le score de Nancy) ont également été récoltées dans cette base de données. Le jeu de données est composé des données de 14 VS et 11 patients Crohn. Suite à ces acquisitions, un pipeline comprenant le débruitage et l'extraction de métriques d'intérêts a été développé. Le débruitage par $PiCA_{peaks_filt}$ des données acquises ayant été jugé insuffisant, nous avons développé un nouvel algorithme de débruitage. Cet algorithme diffère de $PiCA_{peaks_filt}$ uniquement pour la suppression des bruits respiratoire ; en effet, dans ce nouvel algorithme, les composantes respiratoires sont identifiées à l'aide d'un seuil reposant sur la corrélation entre composantes et signal de l'accéléromètre. Nous avons débruité nos signaux avec cet algorithme par segment de 3min avant d'extraire quatre métriques d'énergies i.e. $E_{2\text{-}6}$, $E_{8\text{-}12}$, $E_{12\text{-}26}$ et E_{SB} correspondant aux différentes gammes de fréquences des SW et de SB. Ces métriques ont ensuite été rassemblées au sein de 6 intervalles pour faciliter les analyses futures. Ensuite, dans un troisième chapitre, nous avons mis en place un modèle linéaire mixte prenant en compte le BMI et la voie de l'électrode pour étudier les dynamiques temporelles de nos énergies au sein de chaque groupe. Des différences de dynamiques entre VS et patients ont été montrées pour $E_{2\text{-}6}$ et $E_{12\text{-}26}$. Ces résultats sont, en grande partie, cohérents avec certaines de nos hypothèses physiologiques ainsi que celles de la littérature. Un point intéressant des résultats est l'absence de différence pour $E_{8\text{-}12}$ représentant les SW intestinales alors que l'ensemble des patients présentent des atteintes IRM de cet organe. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que les atteintes structurelles présentes dans notre base de données sont trop faibles pour amener à des atteintes électrophysiologiques. Finalement, dans le dernier chapitre, nous avons mis en place une démarche de réduction de dimension de nos données par sélection et agrégation des caractéristiques des PGI afin de conduire une recherche exhaustive des meilleurs paramètres de régressions logistiques utilisables pour une tâche de classification sain-pathologique. Nous avons sélectionné, à l'aide de l'AICC, un modèle univarié et un modèle bivarié présentant les meilleures performances. Puis, à l'aide d'un bootstrap avec n=500 et une correction de l'optimisme, nous avons évalué ces deux modèles. C'est le modèle bivarié utilisant $\max(E_{2\text{-}6:T6\text{-}T5})$ et $\max(E_{12\text{-}26:T6\text{-}T5})$ qui obtient les meilleures performances avec une AUC de 0.89 [IC 95% : 0.77 ; 1], malgré un léger sur-apprentissage alors que le modèle univarié — utilisant $\mu(E_{2\text{-}6:T6\text{-}T5})$ — présente une AUC de 0.77 [IC 95% : 0.59 ; 1]. Les résultats des deux derniers chapitres sont prometteurs et montrent ainsi le potentiel de l'utilisation des PGI, que ce soit les SW ou les SB, dans la MC.

Ce travail préliminaire ouvre la voie à de nombreuses questions et axes de recherche. Concernant le débruitage des PGI, le développement d'algorithmes permettant de détecter ou de supprimer les bruits de mouvements semble un des premiers développements à réaliser. Ces algorithmes permettront de sélectionner ou conserver le maximum des PGI acquis et ainsi de faire une étude temporelle plus poussée de nos métriques qu'avec le regroupement par intervalle utilisé actuellement. Des études temps-fréquences à l'aide de spectrogramme pourraient également être envisagées. L'utilisation d'autres métriques présentes dans la littérature telles

que les métriques de Hjorth ou les dimensions fractales pourraient également permettre d'étudier les PGI sous un autre angle.

L'utilisation de l'ensemble de la base de données pourrait également donner des informations permettant une meilleure compréhension des PGI dans la MC. Lorsque plus de données auront été acquises, il faudra s'interroger sur le lien entre données cliniques et métriques électrophysiologiques.

Un autre axe d'étude, concerne l'étude plus locale i.e. par électrodes des PGI avec pour objectif d'identifier des électrodes anormales chez certains patients afin de voir si une localisation des lésions avec l'électrophysiologie est possible. Il pourrait être intéressant d'envisager des méthodes de problèmes inverses pour isoler des variations locales, la complexité géométrique des organes digestifs semble cependant être un défi pour l'utilisation de telles méthodes.

Beaucoup de développements semblent également nécessaires concernant l'utilisation des PGI dans des tâches de classification. Dans un premier temps, une recherche et une sélection de caractéristiques pertinentes plus poussées que dans cette thèse semble pertinent. Le développement de classifieur est également un axe de recherche à part entière. On pourrait également imaginer l'utilisation d'informations cliniques — si possible non-invasive, telles que le HBI ou le taux de calprotectine fécale — en compléments des PGI pour la classification. Avant cela, une base de données de plus grande taille semble nécessaire. Il sera également intéressant d'évaluer des classifieurs pour une séparation de sous-population Crohn ou par rapport à d'autres pathologies GI. Une question qui semble également essentielle est de trouver une place au prototype et à l'ensemble de la chaîne de débruitage et traitement du signal dans un parcours patient.

Un article est en cours de rédaction sur les données présentées dans cette partie.

Cinquième partie : Conclusion et Discussion générales

La maladie de Crohn et les troubles fonctionnels gastrointestinaux sont deux pathologies du tractus gastro-intestinal. Elles présentent toutes les deux des atteintes de la motricité gastro-intestinale qui sont actuellement difficiles à étudier de façon non-invasive sur un temps correspondant aux processus digestifs. Une des solutions pour les étudier pourrait être la mesure des potentiels électriques gastro-intestinaux à la surface de l'abdomen. Cependant, ces potentiels par leur basse amplitude, les bruits les parasitant et les faibles connaissances les entourant sont peu utilisés pour l'étude de ces pathologies. C'est pourquoi dans cette thèse nous avons cherché à acquérir, traiter et analyser ces potentiels afin de montrer leur utilité dans ces pathologies, notamment la maladie de Crohn.

Au cours de cette thèse, nous avons vu dans la première partie que dans la maladie de Crohn des atteintes motrices et des atteintes des unités électriques gastro-intestinales existaient. Ces atteintes sont un point d'entrée pour considérer que la mesure, le traitement et l'analyse des PGI pourraient servir au diagnostic, au suivi ou au monitorage de la MC. Nous avons également posé l'hypothèse de l'importance d'une mesure, d'un traitement et d'une analyse simultané des SW et des SB.

Dans la seconde partie, à l'aide des données de la littérature, nous avons mis en place le cahier des charges d'un dispositif d'acquisition des potentiels gastro-intestinaux en surface du torse et de l'abdomen. Ce dispositif devait pouvoir mesurer à la fois les SW et les SB. Après développement de deux exemplaires du dispositif ENTERONAUTE, nous avons confirmé, à l'aide de nombreux tests, leurs caractéristiques. Les deux dispositifs conçus, adaptés de dispositifs EEG existants, comprennent 28 voies unipolaires et 2 voies bipolaires pour la mesure simultanée des PGI et de l'ECG. Un accéléromètre et gyroscope sont également présents dans les dispositifs pour mesurer la respiration et les mouvements. Le cahier des charges fixé est rempli, le dispositif proposé permet de réaliser des acquisitions des SW et des SB à la surface du torse et de l'abdomen. Il s'agit, à notre connaissance, du seul dispositif permettant cette mesure. Des tests de sécurité ont également été réalisés et ont permis de montrer les faibles risques liés aux dispositifs ce qui a permis l'utilisation de ces dispositifs dans une investigation clinique.

Dans la troisième partie, afin d'évaluer différents algorithmes de débruitage, nous avons développé un simulateur de potentiels gastro-intestinaux se basant sur FECGSYN et donc sur le couple dipôle-volume conducteur. Ce simulateur permet de créer des jeux de données de potentiels gastro-intestinaux pré et postprandiaux variés ainsi que de simuler les bruits inhérents à l'acquisition de ces potentiels gastro-intestinaux i.e. l'ECG et l'activité respiratoire. Nous avons ensuite développé et testé différentes techniques de séparation de sources aveugles permettant le débruitage des potentiels gastro-intestinaux par l'ECG et la respiration. Ceci est un défi car les potentiels gastro-intestinaux sont peu connus et possèdent des gammes de fréquences d'intérêt identiques à celle de l'ECG et de l'activité respiratoire. Nous avons déterminé que la méthode la plus performante pour cette séparation de sources aveugle était

PiCA (*Pseudo-periodic Component Analysis*). Un travail important a été effectué sur l'identification des composantes bruitées à la sortie de PiCA, deux solutions ont notamment été proposées. Une solution se base sur la mesure des énergies des gammes de fréquences respiratoire ou ECG et la deuxième se base sur la détection des pics ECG ou inspiratoires sur les dites composantes et la comparaison de ces pics aux pics détectés sur des capteurs de référence. Pour le traitement de ces composantes bruitées, nous avons proposé soit la mise à zéro soit le filtrage. Puis, à l'aide des jeux de données synthétiques et d'un petit jeu de données réelles, nous avons pu évaluer ces différentes solutions et déterminer que la solution la plus optimale se base sur une sélection des composantes basées sur la détection de pics puis sur un filtrage des composantes. Cet algorithme a lieu en deux temps, il supprime d'abord les composantes respiratoires puis ECG. L'utilisation de cet algorithme sur données réelles semble permettre de détecter les augmentations de puissance des SB et des SW liées à la digestion.

Dans la quatrième partie, l'objectif était de tester nos algorithmes sur une base de données réelles puis de tester la pertinence « clinique » des potentiels gastro-intestinaux. Pour ce faire, une investigation clinique permettant la mesure des PGI chez des patients atteints de la maladie de Crohn et des volontaires sains a été mise en place. Avec les données acquises dans cette investigation (12 patients et 14 volontaires sains), nous avons pu tester un pipeline de débruitage. Ce pipeline utilise un nouvel algorithme de débruitage proche de la solution proposée dans la troisième partie mais détectant les composantes respiratoires par une corrélation avec les données de l'accéléromètre. Les acquisitions de potentiels gastro-intestinaux durant 1h30 en pré et 1h30 en postprandial ont ensuite été divisées en 6 intervalles au sein desquels des métriques d'intérêt au cours du temps ont été extraites. Les 4 métriques d'intérêt choisies sont les énergies des potentiels gastro-intestinaux entre 2cpm (cycles par minutes) et 6cpm, 8cpm et 12cpm, 12cpm et 26cpm et de 2 à 20Hz. Nous avons d'abord déterminé que l'indice de masse corporel et la position de l'électrode exerçaient une influence sur nos métriques mesurées. Puis, nous avons utilisé ces métriques dans des modèles linéaires mixtes, avec le BMI et la position de l'électrode comme effets, pour évaluer les différences de dynamiques temporelles pour ces 4 métriques. Nous montrons des différences de dynamiques pour les énergies de 2 à 6cpm et de 12 à 26cpm correspondant respectivement aux SW gastriques/coliques et aux SW coliques. Dans un dernier chapitre, après un processus de sélection et d'agrégation des caractéristiques des PGI, nous avons développé deux classifieurs, basés sur des régressions logistiques. Le premier modèle, univarié, a pour paramètre la moyenne — pour l'ensemble des électrodes — de la différence d'énergies entre les intervalles 5 et 6 sur la gamme de fréquences de 2 à 6cpm. Le second modèle, bivarié, a pour paramètre les différences maximales d'énergies entre les intervalles 5 et 6 pour les gammes de fréquences de 2 à 6cpm et de 12 à 26cpm. Ces modèles présentent respectivement des AUC de 0.77 [IC 95% : 0.59 ; 1] et de 0.89 [IC 95% : 0.77 ; 1]. Ces performances semblent donc démontrer que les potentiels gastro-intestinaux contiennent de l'information caractéristique de la maladie de Crohn.

Cette thèse s'inscrit dans un contexte global du développement des dispositifs de mesure non-invasive des PGI pour diverses pathologies gastro-intestinales. Les multiples résultats de la littérature à ce sujet sont prometteurs pour les TFI ; cependant, pour la MC, une seule étude semblait aller en ce sens. Cette thèse permet de renforcer les résultats de cette étude, notamment pour les différences d'énergies observées entre volontaires sains et sujets pathologiques, en y

apportant un regard nouveau pour l'acquisition, le traitement et l'analyse des PGI. Les résultats obtenus sont aussi cohérents avec les données montrant des altérations motrices et du syncytium SIP au sein de la MC.

Ce travail présente cependant plusieurs limites. L'algorithme de débruitage utilisé dans la dernière partie, bien que composé d'éléments empruntés aux algorithmes développés et validés dans la troisième partie, nécessiterait également une validation sur données synthétiques. Finalement, le petit jeu de données utilisé dans l'analyse des PGI permet de montrer des tendances et l'intérêt des PGI mais la finalisation de l'investigation clinique semble nécessaire pour confirmer ces résultats.

De nombreuses perspectives s'ouvrent à la suite de cette thèse comme le remplacement des 34 électrodes par un patch d'électrodes ou bien un textile instrumenté. Une mesure de l'impédance à l'aide du dispositif pourrait être implémentée et permettrait de mesurer la qualité de chacune des voies, avant et pendant les enregistrements. Cette mesure aurait pu permettre par exemple de détecter pour 2 sujets de l'IC des électrodes mal collées et donc de corriger ce problème. Pour le traitement et l'analyse des PGI, de nombreuses possibilités s'ouvrent suite à cette thèse. La suppression des artefacts respiratoire et ECG a en effet permis d'amener à un pipeline de traitement et d'analyse des PGI prenant en compte à la fois les énergies des SW et SB. Cependant, nous avons vu que de nombreux artefacts de mouvements étaient encore présents, le développement d'algorithmes de débruitage, à base d'ondelettes par exemple, semble essentiel pour amener à des analyses plus poussées de ces PGI. Des méthodes de deep-learning pourraient également être envisagées dans le futur lorsque nous connaitrons mieux les caractéristiques attendues des signaux acquis. Dans cette thèse, l'analyse des PGI a été faite principalement avec une vision temps-fréquence, le développement d'analyses utilisant l'information spatiale semble également possible. L'utilisation d'autres métriques ou des méthodes de résolution de problèmes inverses sont aussi envisageables. La résolution de problèmes inverses pourrait e.g. permettre de localiser des atteintes électrophysiologiques. La mesure des PGI, de par son caractère non-invasif, pourraient également être utilisé dans le suivi et la surveillance des patients atteints de la MC afin d'essayer de prédire et de monitorer les phases de poussées. Cela pourrait également permettre d'évaluer l'efficacité des traitements. Les résultats sont encourageants mais il reste cependant nécessaire de trouver la place de cette mesure en compléments des examens actuels. Le phénotypage de plusieurs sous-populations de patients Crohn e.g. basées sur l'avancée de la maladie ou des critères cliniques, peut également être un axe de recherche. L'utilisation des PGI dans d'autres pathologies GI présentant des troubles moteurs pourrait également présenter un intérêt. La maladie de Hirschsprung ou la pseudo obstruction intestinale chronique (POIC) pourraient être des candidats intéressants. En effet, dans la maladie de Hirschsprung, une atteinte de système nerveux entérique du côlon existe amenant à une dysmotricité de cet organe. Pour la POIC, des atteintes du système nerveux entérique et des muscles de l'intestin existent et mènent également à des troubles moteurs. Une autre utilisation possible pourrait être dans l'évaluation de thérapie ayant pour but le rétablissement d'une activité motrice « normale » des organes du TGI. Les patients TFI sont et restent également une population d'intérêt et leur inclusion dans l'investigation clinique est fortement attendue.

Annexes

Annexe I

EMC tests on a medical equipment : TOCONAUTE

N° : CET0203352_PV_FINAL_01_a
English

Date : November 10th, 2021

Electromagnetic compatibility
Test report

Addressee(s):
Mister DURAND-ESTEBE Paul
BIOSERENITY
20 RUE BERBIER DU METS

75013 PARIS 13

Request reference:

Your order n°11178 of 2021/09/29

Items submitted by requesting party:

Signé numériquement par: Petit Pierre-Baptiste
Motif: PO
Date et l'heure: 10/11/2021 13:01:22

Signé numériquement par: Mazet Paul
Date et temps: 10/11/2021 13:22:36

Writer	Approver
Testing engineer	Technical executive
Ikram NIOUA	Paul MAZET

Customer shall be liable to CETIM and any third parties affected for any partial duplication likely to alter the content of this document, either by omission, modification or adaptation.

Cliquez sur ce lien pour exécuter la procédure de vérification des signatures électroniques du Cetim.

Index	Modified pages	Modifications
a	-	Former version

Any revision cancels and replaces any former version.
So any former version must be destroyed.

Data and information listed in the table below were provided by the customer which will receive this report. It engages its own responsability.

Data or Information	
Identification of the Equipment under test:	☒
Packaging of the Equipment under test:	☒
Information from specifications referenced in page 1	☒
Technical data quoted in page 4	☒
Other information	

Whether above listed customer information were led to affect results validity presented in this deliverable, CETIM would decline any responsibility in their use.

TABLE OF CONTENTS

1. TESTED EQUIPMENT (INFORMATION PROVIDED BY BIOSERENITY) ____ ***4***

2. REMARKS FOR THE EMC DIRECTIVE 2014/30/EU ____ ***6***

2.1 Scope of the tests ____ **6**

2.2 Performance general criteria ____ **6**

2.3 Compliance criteria ____ **6**

2.4 Measurement uncertainty ____ **7**

3. APPLICABLE STANDARDS AND RESULTS FOR THE EMC DIRECTIVE 2014/30/EU ____ ***8***

3.1 Test summary ____ **8**

3.2 Conclusion ____ **8**

APPENDIX I: Test data sheets ____ ***9***

APPENDIX II: Setup views ____ ***15***

APPENDIX III: Measurement results ____ ***20***

1. TESTED EQUIPMENT (INFORMATION PROVIDED BY BIOSERENITY)

Manufacturer	**BIOSERENITY**
Address	**20 RUE BERBIER DU METS** **75013 PARIS 13**
In charge of the job	**Mister DURAND-ESTEBE Paul**

Commercial name	**TOCONAUTE**
Commercial trade	--
Function	Bluetooth communication with a medical patch
Serial number of the equipment	"Unknown"

Enclosure	Plastic enclosure
Power supply	- On battery
Entries / Outlets	- One communication entry coming from the patch
Main elements	See technical documentation
Maximum internal frequency	See technical documentation
Integrated EMC elements	See technical documentation

Operating mode	Table apparatus
Dimensions (L x l x h in mm)	See technical documentation
Weight (kg)	See technical documentation

Tested configuration	**Emission test:** - The LED was on, the Bluetooth communication was operating. **Immunity test:** - The LED was on, the Bluetooth communication was operating.

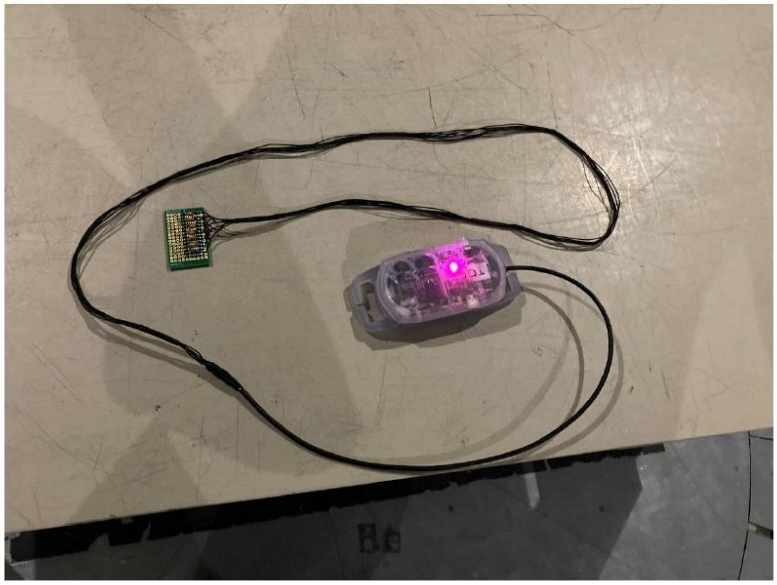


Figure 1 : General view of the EUT and auxiliary equipment

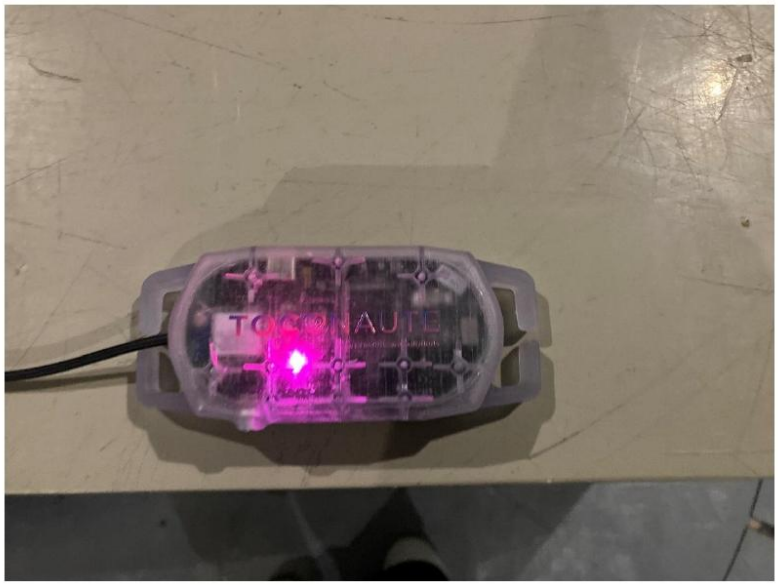


Figure 2 : General view of the EUT

2. REMARKS FOR THE EMC DIRECTIVE 2014/30/EU

2.1 Scope of the tests

The tests made within the framework of EMC directive 2014/30/EU aim to assess whether the tested equipment meets the requirements of the applicable standards for the levels specified.

This report doesn't replace a certification in any case: it is for the manufacturer's responsibility to follow the auto-certification procedure with the establishment of a technical construction file.

A qualification test is a test that spans all the configurations imposed by the applicable standards. An investigation test covers only some of these configurations. It is however conducted according to the same procedures and using the same measuring equipment. It generally aims at evaluating the electromagnetic compatibility of a product.

The tests reported in this document are valid only for the tested equipment.

2.2 Performance general criteria

The following criteria have been adopted

A. No decrease of the serviceability or loss of function of the tested equipment occurs during testing

B. Some decrease of the serviceability is allowed during testing, but it ceases as soon as the tests are completed. No modification of the operating mode or loss of the data stored is allowed.

C. A minor intervention (requiring no repair) by the operator has been necessary (resetting to zero of the system) at the end of the tests.

2.3 Compliance criteria

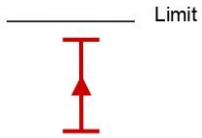
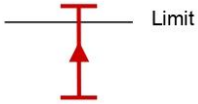
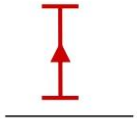
The manufacturer defines these criteria. In this particular case, the operability is defined as follows:

- The LED of the equipment is on
- The good communication
- The sending of data

2.4 Measurement uncertainty

The scope of the emission tests is to check that the disturbances emitted by the equipment under test are below the limits required by the reference standard(s). The impact of measurement uncertainty is that, if the measured result is close to the compliance limit value by less than the expanded uncertainty, it is not possible to state compliance with confidence of better than 95%. For this reason, the measured result bas to be compared with the measurement uncertainty declared by the laboratory (see test sheet, if it is mentioned).

Typically the four cases shown on the figure bellow may occur:

Case n°1	**Case n°2**	**Case n°3**	**Case n°4**
			
The equipment under test complies  	The measured result are below the specified limits by a margin less than half of the uncertainty interval ; it is not therefore possible to determine compliance at a level of confidence of 95%. However, the measurement result indicates a higher probability that the equipment under test complies	The measured result are above the specified limits by a margin less than half of the uncertainty interval ; it is not therefore possible to determine compliance at a level of confidence of 95%. However, the measurement result indicates a higher probability that the equipment under test does not comply	The equipment under test does not comply

The manufacturer has to confirm or not the laboratory sanction taken without the uncertainty interval following its own quality criteria by taking account of these previous remarks.

3. APPLICABLE STANDARDS AND RESULTS FOR THE EMC DIRECTIVE 2014/30/EU

3.1 Test summary

Standards	Name	Applicable	Tested	Result	
				satisfactory	non satisfactory
NF EN 61000-4-2	Immunity to electrostatic discharges	yes	yes	☒	☐
NF EN 61000-4-3	Immunity to radiated electromagnetic fields at radioelectric frequencies	yes	yes	☐	☒
NF EN 61000-4-4	Immunity to fast electrical transients in bursts	no	no	☐	☐
NF EN 61000-4-5	Immunity to shock waves	no	no	☐	☐
NF EN 61000-4-6	Immunity to conducted disturbances, induced by radioelectric fields	no	no	☐	☐
NF EN 61000-4-16	Immunity to conducted, common mode disturbances*	no	no	☐	☐
NF EN 61000-4-8	Immunity to magnetic field, at frequency network	yes	yes	☒	☐
NF EN 61000-4-11	Immunity to voltage dips, short breaks, and voltage variations	no	no	☐	☐
NF EN 55011	Radiated emission (at 3m)	yes	yes	☒	☐
NF EN 55011	Conducted emission	no	no	☐	☐

3.2 Conclusion

This equipment **TOCONAUTE**, respects the requirements of the **NF EN 55011 (2016) / A1** standard for the test performed as detailed in the test datasheets.
This equipment **TOCONAUTE**, doesn't respect the requirements of the **CEI 60601-1-2 (2016)** standard of the radiated field immunity test.
it is up to the manufacturer to define whether the equipment **TOCONAUTE** is compliant or not.

APPENDIX I: Test data sheets

IMMUNITY TO ELECTROSTATIC DISCHARGES **NF EN 61000-4-2 (2009)**			
Equipment under test	**TOCONAUTE** . BIOSERENITY		
Testing level **CEI 60601-1-2 (2016)**	☐ Residential	☐ Industrial	☒ Other
	On contact : ±8kV In air : ±15kV		
Application points of disturbing discharges	In air: on the isolated parts On contact: on accessible metallic parts Set up: see **Figure 3**, **Figure 4** & **Figure 5** → on contact: **X** and in air: **O**		
Criterion to be met	B		
Criterion met	A ☒	B ☐	C ☐

Comment	**No other disturbance observed.**

Ambient conditions:

Date	Operator	Place of test
2021/09/23	Ikram NIOUA	Cetim laboratory at Senlis
Temperature (°C)	Relative humidity (%)	Atmospheric pressure (mbar)
19	50	1022

Testing equipment:

Type	Manufacturer / Model	Life sheet
Weather display unit	Comet / D4130	435 101
Generator	Teseq / NSG 438	435 033
150pF / 330Ω RC network	Teseq / NSG 4380	435 033

Electrostatic discharges features:

Number	Polarity	On contact intermediate levels	In air intermediate levels
10	±	Not applicable	2kV and 4kV and 8kV

IMMUNITY TO RADIATED ELECTROMAGNETIC FIELDS AT RADIOELECTRIC FREQUENCIES
NF EN 61000-4-3 (2006) / A1 (2008) / A2 (2011)

Equipment under test	**TOCONAUTE .** BIOSERENITY		
Testing level CEI 60601-1-2 (2016)	☐ Residential	☐ Industrial	☒ Other
	10V/m (80MHz-2.7GHz) & 3V/m (80MHz-2.7GHz)		
Criterion to be met	A		
Criterion met	A ☐	B ☒	C ☐

Comment	The test was performed in the following frequency band: – 80MHz – 2.7 GHz **For 10V/m:** In top face position: In horizontal polarization: the connection was interrupted in frequency band [2.2 _ 2.4] GHz, the reconnexion was needed In vertical polarization: a loss of data in frequency band [2.2 _ 2.4] GHz In front face position: In horizontal polarization: a loss of data in frequency band [2.13_2.45] GHz In vertical polarization: a loss of data in frenquency band [2.2 _ 2.4]GHz **For 3V/m :** In top face position: In horizontal polarization: a loss of data in frequency band [2.25 _ 2.4] GHz In vertical polarization: no disturbance reported In front face position: In horizontal polarization: a loss of data in frequency band [2.2 _2.4] GHz In vertical polarization: no disturbance reported Set up : see **Figure 6** & **Figure 7**

Ambient conditions :

Date	Operator	Place of test
2021/10/20	Ikram NIOUA	Cetim laboratory at Senlis
Temperature (°C)	Relative humidity (%)	Atmospheric pressure (mbar)
20	46	1018

Testing equipment :

Type	Manufacturer / Model	Life sheet
Weather display unit	COMET / D4130	435 101
Amplificator	PRANA / NMT900	435 194
Coupler	Werlatone / C5597	435 127
Bilog antenna	Electrometrics / EM 6917	435 129
Amplificator	Prana / SX40/15	435 128

Type	Manufacturer / Model	Life sheet
SAC	EuroMC / 9m×6m×5m	435 153
Calibration 80 – 1000 MHz	Nexio / BAT-EMC CAL 2021	435 155
Calibration 1000 – 6000 MHz	Nexio / BAT-EMC CAL 2018	435 155
Software	Nexio / BAT-EMC V3.21.0.9	435 155
Electric field measurement	PMM / EP601	435 148

Coupler	Werlatone / C8000 R-102	435 158
Cornet antenna	Schwarzbeck / 9120E	435 140
Cable	C&C / CSU790AA/2m	435 165
Cable	C&C / CSU790AA/10m	435 177
Cable	C&C / CSU790AA/1m	435 167

Power measurement	R&S / NRP2	435 112
Power sensor	R&S / NRP6A	435 112
Power sensor	R&S / NRP6B	435 112
Generator	R&S / SMBV100A	435 150
Whip antenna	Schwarzbeck / VAMP9243	435 134

Specific conditions :

Tested side of the EUT in vertical and horizontal polarisation at 3m			
Front	Right	Left	Top
☒	☐	☐	☒

Sweep features :

Modulation	Rate of sweep	Frequencies step	Time
AM (80%, 1kHz)	$<1,5\times10^{-3}$ decade/s	1%	1 s

Critical frequency tested :

RADIATED EMISSION NF EN 55011 (2016) / A1 (2017)			
Equipment under test	**TOCONAUTE** . BIOSERENITY		
Emission limits **CEI 60601-1-2 (2016)**	☒ Residential	☐ Industrial	☐ Other
	Limits at 3m [dBµV/m] for general power distribution zone		
	Bandwidth	30MHz-230MHz	Detector
	120kHz	40	Quasi Peak
	Bandwidth	230MHz-1000MHz	Detector
	120kHz	47	Quasi Peak
Test results	**No overstepping reported.**		

Comment	Maximum radiation: f=174.43MHz – Horizontal polarization, – Antenna distance = 3m, – Antenna high = 1m, Set up: see **Figure 8** Results : see **Figure 11, Figure 12**, **Figure 13** & **Figure 14.**

Ambient conditions :

Date	Operator	Place of test
2021/09/23	Ikram NIOUA	CETIM laboratory at Senlis
Temperature (°C)	Relative humidity (%)	Atmospheric pressure (mbar)
23	91	1004

Testing equipment:

Type	Manufacturer / Model	Life sheet
Thermo-hygro-barometer	Comet / D4130	435 082
Semi anechoic chamber	EuroMC / 9m×6m×5m	435 153
Software	Nexio / BAT-EMC V.3.21.0.9	435 155
Receiver	Keysight / N9038A	435 005
Preamplifier	Keysight / 87405C	435 009
Cable	C&C / CSU790AA/6m	435 174
Cable	C&C / CSU790AA/10m	435 175
Antenna	EN / EM6917-1	435 129
Antenna	Schwarzbeck / 9120D	435 130

IMMUNITY TO MAGNETIC FIELD AT THE NETWORK FREQUENCY
NF EN 61000-4-8 (2010)

Equipment under test	**TOCONAUTE .** BIOSERENITY		
	☐ Residential	☐ Industrial	☒ Other
Testting level CEI 60601-1-2 (2016)	30A/m at 50Hz		
Criterion to be met	A		
Criterion met	A ☒	B ☐	C ☐

Comment	The equipment has been tested at 30A/m. **No disturbance reported.** Setup: see **Figure 9** & **Figure 10**

Ambient conditions :

Date	Place of test	Operator
2021/09/23	CETIM Laboratory - Senlis	Ikram NIOUA-Uther FREDEL
Temperature (°C)	Relative humidity (%)	Atmospheric pressure (mbar)
19	51	1022

Testing equipment :

Type	Manufacturer / Model	Life sheet
Barometer	Comet / D4130	435 101
Programmable AC source	Chroma / C6530	435 049
Magnetic buckle	Teseq / INA02	435 010

APPENDIX II: Setup views



Figure 3 : Immunity to electrostatic discharge

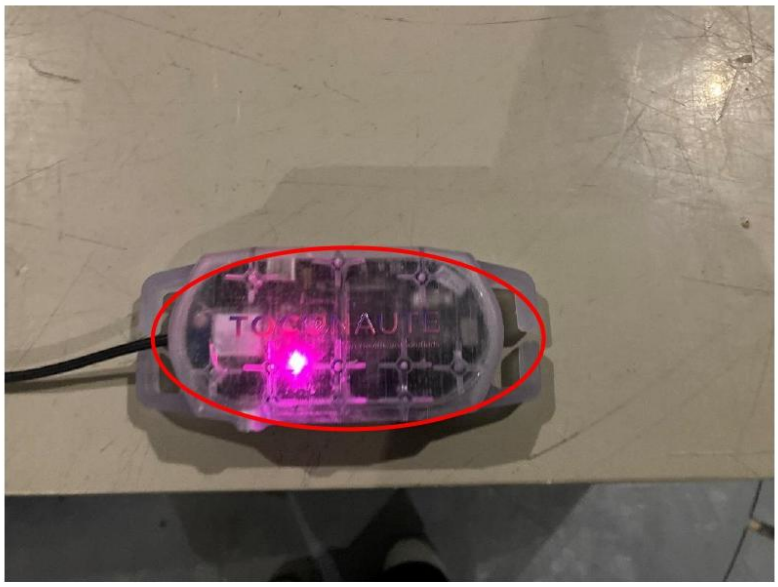


Figure 4 : Immunity to electrostatic discharge

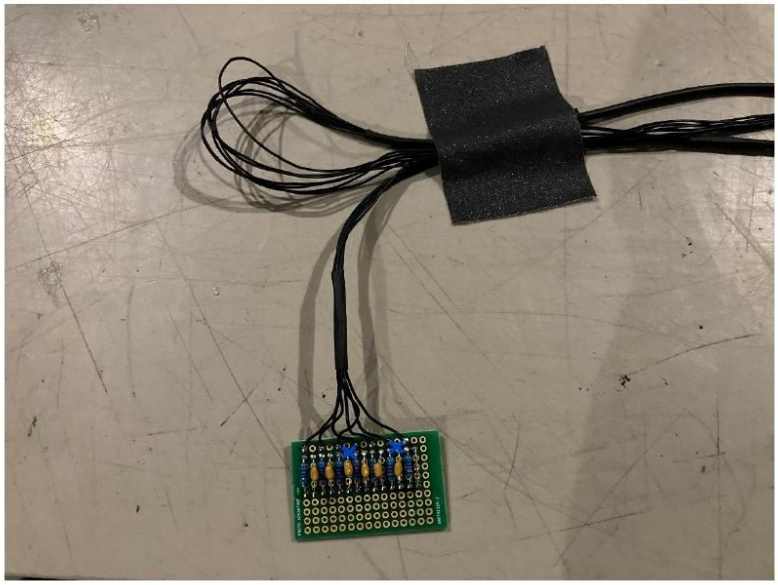


Figure 5 : Immunity to electrostatic discharge



Figure 6 : Immunity to radiated electromagnetic field (80MHz≤f≤1GHz)



Figure 7 : Immunity to radiated electromagnetic field (1GHz≤f≤2.7GHz)

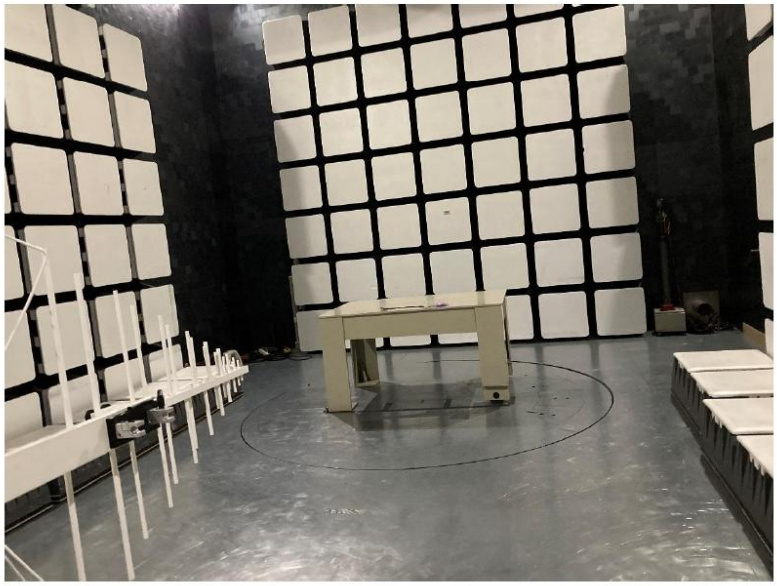


Figure 8 : Radiated emission at 3m (30MHz ≤f ≤1GHz)

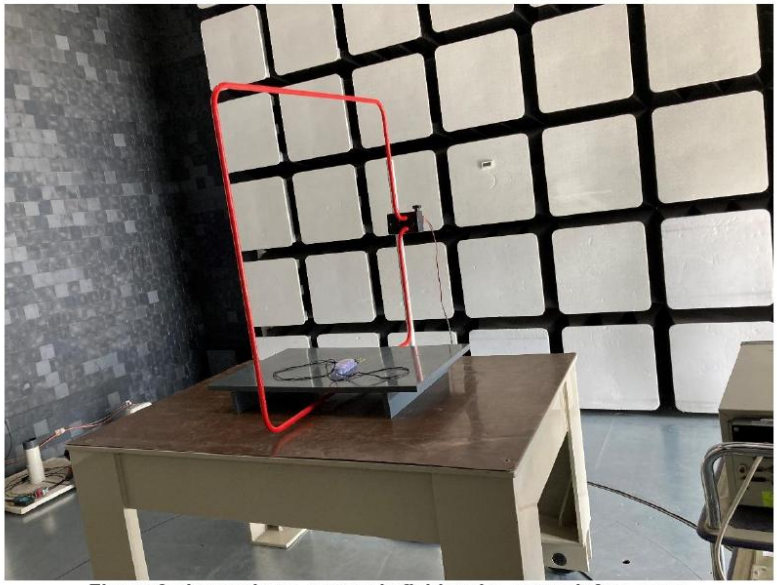


Figure 9 : Immunity to magnetic field at the network frequency



Figure 10 : Immunity to magnetic field at the network frequency

APPENDIX III: Measurement results

Radiated emission
Horizontal

EUT :	**TOCONAUTE**
Manuf :	**BIOSERENITY**
Op Cond :	
Operator :	**I NIOUA**
Test Spec :	**CEI 60601-1-2 (2016)**
Comment :	
Result File :	

Scan Settings (1Range)

Frequencies			Receiver Settings					
Start	**Stop**	**Step**	**IFBW**	**Detector**	**M-time**	**Atten**	**Preamp**	**OpRge**
30MHz	**1GHz**	**55kHz**	**120kHz**	**Pk**	**20ms/pts**	**Auto**	**ON**	**60dB**

Transducer	**N°**	**Start**	**Stop**	**Name**
	1	**10Hz**	**1GHz**	**VULB MXE**

Final **Detector QPk** **Mes-Time 1s**

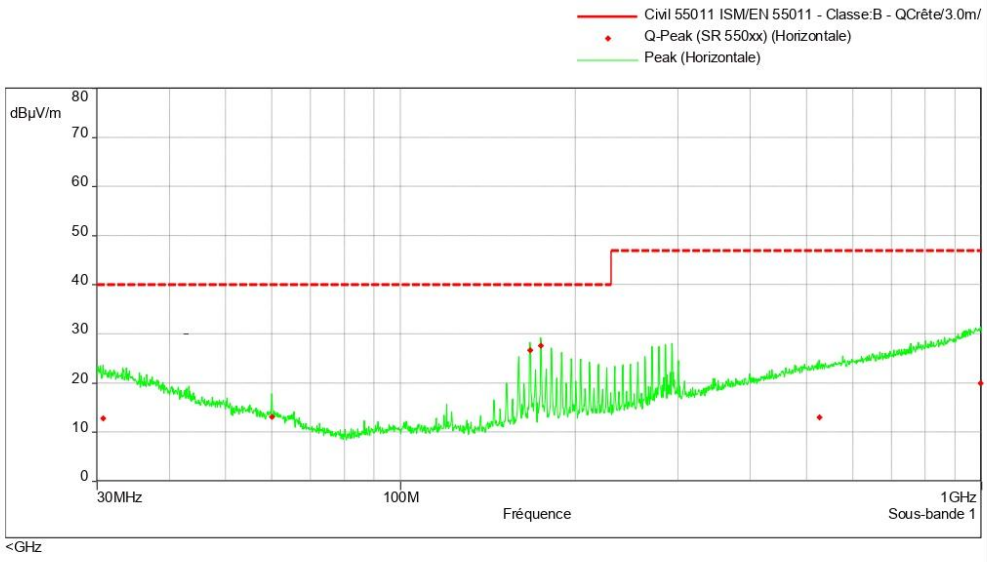


Figure 11 : Radiated emission at 3m
(Horizontal polarization)

Radiated emission
Horizontal

EUT :	**TOCONAUTE**
Manuf :	**BIOSERENITY**
Op Cond :	
Operator :	**I NIOUA**
Test Spec :	**CEI 60601-1-2 (2016)**
Comment :	

Result File :

Scan Settings (1Range)

Frequencies			Receiver Settings					
Start	**Stop**	**Step**	**IFBW**	**Detector**	**M-time**	**Atten**	**Preamp**	**OpRge**
30MHz	**1GHz**	**55kHz**	**120kHz**	**Pk**	**20ms/pts**	**Auto**	**ON**	**60dB**

Transducer	**N°**	**Start**	**Stop**	**Name**
	1	**10Hz**	**1GHz**	**VULB MXE**

Final **Detector Qpk** **Mes-Time 1s**

Frequency (MHz)	**QPeak Mes. (dBµV/m)**	**QPLim (dBµV/m)**	**QPeak Mes.- QPLim (dB)**	**Elevation (m)**	**Azimut (°)**
30.723	**12.83**	**40.00**	**-27.17**	**1.00**	**0**
60.006	**13.10**	**40.00**	**-26.90**	**1.00**	**0**
166.95	**26.66**	**40.00**	**-13.34**	**1.00**	**0**
174.43	**27.67**	**40.00**	**-12.33**	**1.00**	**0**
526.3	**13.08**	**47.00**	**-33.92**	**1.00**	**0**
996.25	**20.02**	**47.00**	**-26.98**	**1.00**	**0**

Figure 12 : Radiated emission at 3m
(Horizontal polarization)

Radiated emission
Vertical
EUT : **TOCONAUTE**
Manuf : **BIOSERENITY**
Op Cond :
Operator : **I NIOUA**
Test Spec : **CEI 60601-1-2 (2016)**
Comment :

Result File :

Scan Settings (1Range)

Frequencies			Receiver Settings					
Start	Stop	Step	IFBW	Detector	M-time	Atten	Preamp	OpRge
30MHz	1GHz	55kHz	120kHz	Pk	20ms/pts	Auto	ON	60dB

Transducer	N°	Start	Stop	Name
	1	10Hz	1GHz	VULB MXE

Final **Detector QPk** **Mes-Time 1s**

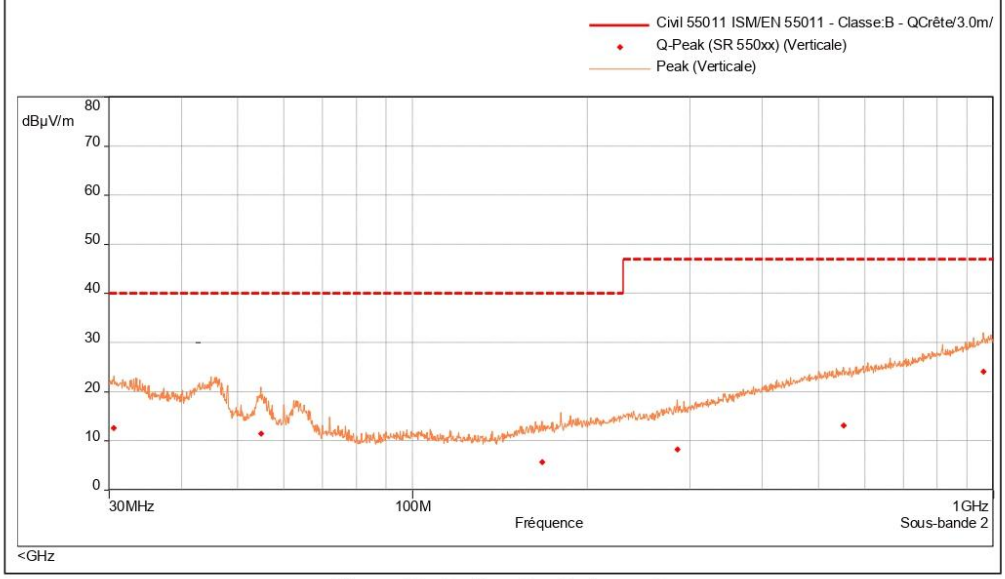


Figure 13 : Radiated emission at 3m
(Vertical polarization)

Radiated emission
Vertical

EUT :	**TOCONAUTE**
Manuf :	**BIOSERENITY**
Op Cond :	
Operator :	**I NIOUA**
Test Spec :	**CEI 60601-1-2 (2016)**
Comment :	

Result File :

Scan Settings (1Range)

Frequencies			Receiver Settings					
Start	**Stop**	**Step**	**IFBW**	**Detector**	**M-time**	**Atten**	**Preamp**	**OpRge**
30MHz	**1GHz**	**55kHz**	**120kHz**	**Pk**	**20ms/pts**	**Auto**	**ON**	**60dB**

Transducer	**N°**	**Start**	**Stop**	**Name**
	1	**10Hz**	**1GHz**	**VULB MXE**

Final **Detector Qpk** **Mes-Time 1s**

Frequency (MHz)	**QPeak Mes. (dBµV/m)**	**QPLim (dBµV/m)**	**QPeak Mes.- QPLim (dB)**	**Elevation (m)**	**Azimut (°)**
30.556	**12.67**	**40.00**	**-27.33**	**1.00**	**0**
54.812	**11.52**	**40.00**	**-28.48**	**1.00**	**0**
166.94	**5.73**	**40.00**	**-34.27**	**1.00**	**0**
285.73	**8.30**	**47.00**	**-38.70**	**1.00**	**0**
552.13	**13.13**	**47.00**	**-33.87**	**1.00**	**0**
959.63	**24.08**	**47.00**	**-22.92**	**1.00**	**0**

Figure 14 : Radiated emission at 3m
(Vertical polarization)

Annexe II

CENTRE HOSPITALIER RÉGIONAL UNIVERSITAIRE DE NANCY

Gastro-intestinal biopotential Recorder by means of surface ELEctrodes

GRELE

Titre	Enregistrement des biopotentiels gastrointestinaux à l'aide d'électrodes de surface *Gastro-intestinal biopotential Recorder by means of surface ELEctrodes*
Promoteur de la recherche	CHRU de Nancy
Personnes contact	**Investigateur Principal** Nom : Dr Bénédicte CARON Adresse : Service d'Hépato-Gastro-Entérologie, CHRU de Nancy, Hôpitaux de Brabois, rue du Morvan – 54511 Vandœuvre-lès-Nancy Tél : 03 83 15 50 49 Mail : b.caron@chru-nancy.fr **Responsables scientifiques** Nom : Freddy ODILLE (PhD) Adresse : IADI (Inserm U1254) - CIC-IT 1433, Bâtiment Recherche, CHRU de Nancy Brabois, rue du Morvan - 54511 Vandœuvre-lès-Nancy Tél : 03 83 15 70 83 Mail : freddy.odille@inserm.fr Nom : Matthieu DOYEN (PhD) Adresse : IADI (Inserm U1254) - CIC-IT 1433, Bâtiment Recherche, CHRU de Nancy Brabois, rue du Morvan - 54511 Vandœuvre-lès-Nancy Tél : 03 83 15 79 01 Mail : matthieu.doyen@univ-lorraine.fr **Méthodologie / Statistiques** Nom: Gabriela HOSSU (PhD) Adresse : CIC-IT Nancy, Pôle des Structures de Soutien à la Recherche, CHRU de Nancy, Hôpitaux de Brabois, Bâtiment

	Recherche, RdC, rue du Morvan – 54511 Vandœuvre-lès-Nancy Tél : 03 83 15 50 96 Mail: g.hossu@chru-nancy.fr **Data manager** Nom : Yohan DAMAS Adresse : CIC-IT Nancy, Pôle des Structures de Soutien à la Recherche, CHRU de Nancy, Hôpitaux de Brabois, Bâtiment Recherche, RdC, rue du Morvan – 54511 Vandœuvre-lès-Nancy Tél : 03 83 15 52 88 Mail: y.damas@chru-nancy.fr **Chef de projet CIC-IT** Nom : Guillaume DROUOT (PhD) Adresse : CIC-IT Nancy, Pôle des Structures de Soutien à la Recherche, CHRU de Nancy, Hôpitaux de Brabois, Bâtiment Recherche, RdC, rue du Morvan – 54511 Vandœuvre-lès-Nancy Tél : 03 83 15 76 66 Mail : g.drouot@chru-nancy.fr **Vigilance de la recherche impliquant la personne humaine** Nom : Dr. Nadine PETITPAIN – Dr. Marie Lauren ANTOINE Adresse : Unité de Vigilance des essais cliniques (UPV) - Hôpitaux de Brabois - CHRU de Nancy Tél : 03 83 65 60 90 Mail : vigilance.ec@chru-nancy.fr
Service concerné par la recherche	Service d'Hépato-gastroentérologie
Version du résumé	Version 1.2 du 15/12/2023
Nombre de centres	Etude monocentrique
Justification / contexte/ hypothèse	Les maladies et troubles du tractus digestif touchent une grande partie de la population mondiale. En font partie : • Les troubles fonctionnels gastro-intestinaux (TFI) ayant une prévalence mondiale estimée à 40%. Parmi ces TFI, le symptôme de l'intestin irritable est considéré comme le plus fréquent avec une prévalence d'environ 11% (Sperber et al., 2021). Ces troubles se caractérisent par des douleurs abdominales, des ballonnements, des distensions abdominales, des diarrhées et/ou de la constipation. Ils adviennent généralement par épisodes appelés poussées. Les causes de ces troubles ne sont pas encore identifiées. Le diagnostic est pour le moment purement clinique et suit les critères Rome IV (Douglas A Drossman, 2016). • Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI : Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) ont une incidence estimée à 0.3% dans les pays d'Amérique du Nord et d'Europe. Dans les pays

	d'Afrique ou d'Asie, cette incidence est plus faible mais est cependant en forte augmentation (Ng et al., 2017). Ces maladies se caractérisent entre autres par des diarrhées sanglantes ou non, fatigue, perte de poids, douleurs abdominales etc. Elles connaissent aussi des phases de poussées. Les causes exactes de ces maladies sont encore peu connues. Le diagnostic se fait généralement à l'aide de biomarqueurs inflammatoires (protéine-c-réactive, calprotectine fécale) et grâce à une/des techniques d'imagerie (endoscopie, IRM, vidéo-capsule). Ces troubles ou maladies dégradent ainsi la qualité de vie des patients et sont couteuses pour les systèmes de santé (Peery et al., 2019). Il est aujourd'hui difficile de catégoriser, monitorer et/ou pronostiquer l'évolution de celles-ci à cause de leurs étiologies inconnues, des longues durées des processus de digestion et des examens inadaptés (invasifs, complexes ou couteux). Cependant, l'électrophysiologie semble prometteuse pour l'étude de ces maladies. En effet, ces organes du tube digestif sont constitués de muscles longitudinaux et circulaires qui vont se contracter en rythme et de façon synchrone afin de faire avancer le bol alimentaire lors de la digestion ou pour nettoyer le tractus digestif une fois la digestion passée. Ces muscles sont activés électriquement par des bio-potentiels coordonnés par les cellules interstitielles de Cajal, présentent dans le plexus myentérique et jouant donc le rôle de « pacemaker » (Huizinga and Lammers, 2009). Dans les troubles et maladies du tractus digestif, il est décrit une dégradation de la motricité de l'estomac, de l'intestin grêle et/ou du colon (Bassotti et al., 2014). Cette dégradation pourrait être liée à un problème du réseau de stimulation et se traduirait par une mauvaise génération ou propagation du signal électrique entrainant des dysfonctionnements dans la synchronisation nécessaire à la motricité. Plusieurs études montrent la faisabilité et la pertinence (Alighaleh et al., 2021; Axelrod et al., 2021a; Navalgund et al., 2015) du recueil de ces bio-potentiels grâce à des électrodes de surface, méthode non-invasive et peu couteuse. La méthode la plus commune est l'électrogastrogramme (EGG), elle s'intéresse aux bio-potentiels gastriques. Une variante de cette technique est l'électrogastrogramme haute résolution (HR-EGG), EGG avec un nombre plus important d'électrodes (16 à 64 (Gharibans et al., 2022)). L'HR-EGG a notamment montré son intérêt chez des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle et de gastroparésie grâce à l'analyse des vitesses et des directions de propagation des bio-potentiels [11]. Pour

	l'intestin grêle et le colon, il s'agira respectivement d'électroEntérogramme (EEnG) et électrocologramme (EColG) ; ces méthodes sont moins communes et encore peu étudiées mais montrent déjà un intérêt certain, notamment pour détecter la prise alimentaire (Erickson et al., 2020) ou classifier les patients dans un état normal, de constipation ou de diarrhée (Khan et al., 2019). Une étude montre aussi la faisabilité d'acquérir ces trois bio-potentiels de manière simultanée à l'aide d'un petit nombre d'électrodes (Axelrod et al., 2021b). Dans ce travail, plusieurs cas d'études allant de la prise d'un repas au suivi d'une coloscopie, ont été analysés qualitativement. L'étude visuelle du spectre fréquentiel de ces bio-potentiels montre de fortes similitudes avec le spectre de pression obtenu par vidéo-capsule en simultané. Il existe également une forte ressemblance entre les différents enregistrements réalisés chez un même sujet à un an d'écart, ce que les auteurs analysent comme une « signature spectrale gastro-intestinale ». Sur l'ensemble des dispositifs cités précédemment aucun n'a montré d'effets indésirables graves. Aucune étude n'a actuellement montré la faisabilité et l'intérêt de la mesure de ces bio-potentiels pour les TFIs et les MICIs. De plus, l'acquisition, le traitement et l'analyse de ces bio-potentiels de surface restent difficiles (Riezzo et al., 2013). Cela est lié à la faible amplitude des signaux (une centaine de µV), leurs faibles fréquences (de 0.03Hz à 35Hz), la durée des processus de digestion, le faible nombre d'études les concernant ainsi que les bruits (ECG, musculaire et respiratoire) les parasitant. Dans ce contexte, nous faisons l'hypothèse que les biopotentiels de surface sont différents entre une population de volontaires sains, de patients atteints de maladie de Crohn et de patients atteints de TFI.
Références bibliographiques	Alighaleh, S., Cheng, L.K., Angeli, T.R., Aghababaie, Z., O'Grady, G., Paskaranandavadivel, N., 2021. Design and validation of a surface-contact electrode for gastric pacing and concurrent slow-wave mapping. IEEE Trans. Biomed. Eng. 1. https://doi.org/10.1109/TBME.2021.3063685 Axelrod, L., Axelrod, S., Navalgund, A., Triadafilopoulos, G., 2021. Pilot Validation of a New Wireless Patch System as an Ambulatory, Noninvasive Tool That Measures Gut Myoelectrical Signals: Physiologic and Disease Correlations. Dig. Dis. Sci. 66, 3505–3515. https://doi.org/10.1007/S10620-020-06663-Y Bassotti, G., Antonelli, E., Villanacci, V., Salemme, M., Coppola, M., Annese, V., 2014. Gastrointestinal motility disorders in inflammatory bowel diseases. World J.

Gastroenterol. WJG 20, 37. https://doi.org/10.3748/WJG.V20.I1.37

Calder, S., Cheng, L.K., Andrews, C.N., Paskaranandavadivel, N., Waite, S., Alighaleh, S., Erickson, J.C., Gharibans, A., O'Grady, G., Du, P., 2021. Validation of non-invasive body-surface gastric mapping for detecting electrophysiological biomarkers by simultaneous high-resolution serosal mapping in a porcine model. bioRxiv 2021.08.01.454685. https://doi.org/10.1101/2021.08.01.454685

Drossman, D.A., 2016. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. Gastroenterology 150, 1262-1279.e2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032

Erickson, J.C., Bruce, L.E., Taylor, A., Richman, J., Higgins, C., Wells, C.I., O'Grady, G., 2020. Electrocolonography: Non-invasive detection of colonic cyclic motor activity from multielectrode body surface recordings. IEEE Trans. Biomed. Eng. 67, 1628–1637. https://doi.org/10.1109/TBME.2019.2941851

Gharibans, A., Hayes, T., Carson, D., Alimetry, S.C., Varghese, C., Du, P., Yarmut, Y., Stephen, A., Alimetry, W., Keane, C., Woodhead, J., Christopher, A., Alimetry, A., O'grady, G., 2022. A novel scalable electrode array and system for non-invasively assessing gastric function using exible electronics. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1233270/v1

Huizinga, J.D., Lammers, W.J.E.P., 2009. Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms. Am. J. Physiol. - Gastrointest. Liver Physiol. 296. https://doi.org/10.1152/AJPGI.90380.2008

Khan, M.U., Aziz, S., Sohail, M., Shahid, A.A., Samer, S., 2019. Automated Detection and Classification of Gastrointestinal Diseases using surface-EMG Signals, in: 2019 22nd International Multitopic Conference (INMIC). IEEE, pp. 1–8. https://doi.org/10.1109/INMIC48123.2019.9022741

Navalgund, A., Axelrod, S., Triadafilopoulos, G., 2015. Feasibility of measuring the contractile electrical complex over 72 hours in a healthy human subject using a wearable, wireless electrode patch.

Ng, S.C., Shi, H.Y., Hamidi, N., Underwood, F.E., Tang, W., Benchimol, E.I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J.C.Y., Chan, F.K.L., Sung, J.J.Y., Kaplan, G.G., 2017. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. The Lancet 390, 2769–2778. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0

	Peery, A.F., Crockett, S.D., Murphy, C.C., Lund, J.L., Dellon, E.S., Williams, J.L., Jensen, E.T., Shaheen, N.J., Barritt, A.S., Lieber, S.R., Kochar, B., Barnes, E.L., Fan, Y.C., Pate, V., Galanko, J., Baron, T.H., Sandler, R.S., 2019. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. Gastroenterology 156, 254-272.e11. https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2018.08.063 Riezzo, G., Russo, F., Indrio, F., 2013. Electrogastrography in adults and children: The strength, pitfalls, and clinical significance of the cutaneous recording of the gastric electrical activity. BioMed Res. Int. 2013. https://doi.org/10.1155/2013/282757 Sperber, A.D., Bangdiwala, S.I., Drossman, D.A., Ghoshal, U.C., Simren, M., Tack, J., Whitehead, W.E., Dumitrascu, D.L., Fang, X., Fukudo, S., Kellow, J., Okeke, E., Quigley, E.M.M., Schmulson, M., Whorwell, P., Archampong, T., Adibi, P., Andresen, V., Benninga, M.A., Bonaz, B., Bor, S., Bustos Fernandez, L., Choi, S.C., Corazziari, E.S., Francisconi, C., Hani, A., Lazebnik, L., Lee, Y.Y., Mulak, A., Rahman, M.M., Santos, J., Setshedi, M., Syam, A.F., Vanner, S., Wong, R.K., Lopez-Colombo, A., Costa, V., Dickman, R., Kanazawa, M., Keshteli, A.H., Khatun, R., Maleki, I., Poitras, P., Pratap, N., Stefanyuk, O., Thomson, S., Zeevenhooven, J., Palsson, O.S., 2021. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. Gastroenterology 160, 99-114.e3. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014
Objectifs principal **Objectifs secondaires**	L'objectif principal est de comparer les biopotentiels gastrointestinaux entre : • Des volontaires sains ; • Des patients ayant une maladie de Crohn sans fibrose ; • Des patients ayant une maladie de Crohn avec fibrose ; • Des patients atteints de troubles fonctionnels intestinaux. Les objectifs secondaires sont les suivants : 1. Comparer les biopotentiels gastrointestinaux par rapport à des marqueurs d'activité de la maladie (score de Nancy, marqueurs biologiques, score clinique) chez les groupes : • Patients ayant une maladie de Crohn sans fibrose • Patients ayant une maladie de Crohn avec fibrose

	2. Comparer les biopotentiels gastrointestinaux par rapport aux critères Rome IV chez le groupe : Patients atteints de troubles fonctionnels gastrointestinaux
Critères de Jugement Principal **Et secondaires**	Le critère de jugement principal est la mesure des biopotentiels gastrointestinaux pour les quatre groupes. Les critères d'évaluation secondaires sont les suivants : 1. Le critère de jugement est le score de corrélation entre les biopotentiels et les marqueurs d'activité de la maladie de Crohn. 2. Comparaison des mesures des biopotentiels aux critères Rome IV chez les patients atteints de troubles fonctionnels gastrointestinaux
Schéma Général de l'étude	Cette investigation clinique se définit comme une investigation exploratoire, pilote, non randomisée, monocentrique, contrôlée, ouverte, prospective en bras parallèles.
Population **Critères de sélection**	La population à l'étude est une population de volontaires sains, de volontaires atteints de maladie de Crohn (avec ou sans fibrose) suivis au CHRU de Nancy et de volontaires présentant des troubles fonctionnels intestinaux suivis au CHRU de Nancy. Les critères d'inclusion pour **tous les participants** sont les suivants : • Personne majeure : âge ≥ 18 ans ; • Personne à jeun depuis au moins 12 heures au début de la visite d'inclusion ; • Personne affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime ; • Personne ayant reçu l'information complète sur l'organisation de la recherche et ayant signé son consentement éclairé. Les critères d'inclusion spécifiques des **volontaires sains** sont les suivants : • Personne ne possédant aucun historique connu de maladie gastrointestinale chronique. • Personnes n'ayant pas de maladie gastrointestinale aigue lors de l'examen.

	Les critères d'inclusion spécifiques des **volontaires présentant une maladie de Crohn sans fibrose** sont les suivants : • Personne présentant une maladie de Crohn déjà diagnostiquée ; • Personne ayant bénéficié d'une évaluation de l'activité de la maladie de Crohn lors des 6 derniers mois : o par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ne montrant aucune fibrose ; o par analyse des biomarqueurs sanguins : protéine C réactive et calprotectine fécale ; o par score clinique (*Harvey-Bradshaw Index*) (***Annexe 1***). Les critères d'inclusion spécifiques des **volontaires présentant une maladie de Crohn avec fibrose** sont les suivants : • Personne présentant une maladie de Crohn déjà diagnostiquée ; • Personne ayant bénéficié d'une évaluation de l'activité de la maladie de Crohn lors des 6 derniers mois : o par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) montrant une ou plusieurs fibrose(s) ; o par analyse des biomarqueurs sanguins : protéine C réactive et calprotectine fécale ; o par score clinique (*Harvey-Bradshaw Index*) (***Annexe 1***). Les critères d'inclusions spécifiques des **volontaires atteints de troubles fonctionnels intestinaux** sont les suivants : • Personne atteinte de troubles fonctionnels intestinaux déjà diagnostiquée ; • Personne dont l'évaluation par les Critères de Rome IV (Drossman and Hasler, 2016) est disponible dans le dossier médical. Les critères de non inclusion sont les suivants : • Personnes portant un pacemaker ; • Personnes atteintes d'un trouble sensoriel les rendant insensibles à la douleur sur la peau ; • Personnes atteintes d'un trouble mental ou moteur à l'origine de mouvements incontrôlés ; • Personnes ne supportant pas d'être à jeun pendant 14 heures ; • Personne présentant une allergie à un des composants du dispositif, incluant électrodes et câbles ;

	• Personnes allergiques aux ingrédients suivants : soja, produits laitiers, cacahuètes, blés, noix, noisettes ;
	• Personne présentant une plaie ouverte sur la peau, dans la zone recouverte par un dispositif ou capteur ;
	• Personnes ayant un antécédent de chirurgie gastrique, intestinale ou colique ;
	• Personne présentant des irritations et/ou érythème cutané dans la zone recouverte par un dispositif ou capteur ;
	• Personnes ayant un potentiel contagieux (bactérien, fongique, viral) ;
	• Femme en période de menstruation ;
	• Personnes sous médication active pouvant altérer la motricité du tractus digestif (antispasmodique, laxatif ou antidiarrhéique) en dehors des traitements spécifiques à la maladie de Crohn ou des troubles fonctionnels gastrointestinaux ;
	• Personne atteinte d'incontinences urinaires ;
	• Personnes visées aux articles L. 1121-5 à L1121-8 du code de la santé publique :
	  ○ Femme enceinte, parturiente ou mère qui allaite ;
	  ○ Personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, personnes faisant l'objet de soins psychiatriques en vertu des articles L. 3212-1 et L. 3213-1, personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche ;
	  ○ Personne mineure (non émancipé) ;
	  ○ Personne majeure faisant l'objet d'une mesure de protection légale (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice) ou hors d'état d'exprimer son consentement.
	• Les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les personnes faisant l'objet de soins psychiatriques en vertu des articles L. 3212-1 et L. 3213-1.

Nombre de sujets PREVUS (patients, témoins) **Justification**	Pour cette investigation, il est prévu 60 sujets : • Volontaires sains (n=15) ; • Patients atteints de la maladie de Crohn sans lésion fibrotique (n=15) ; • Patients atteints de la maladie de Crohn avec lésion fibrotique (n=15) ; • Patients atteints de troubles fonctionnels gastrointestinaux de catégorie C (troubles de l'intestin) (n=15). En l'absence de données dans la littérature, nous n'avons pas pu effectuer un calcul d'effectif. S'agissant d'une étude

	exploratoire de faisabilité nous avons fait le choix de suivre les recommandations de la FDA, pour les études de faisabilité précoce. La FDA recommande l'inclusion d'un petit nombre de sujets pour ce genre d'études. Nous avons décidé d'inclure 15 patients par groupes ce qui correspond à nos capacités de recrutement sur 12 mois. Nous augmentons cet effectif de 15% afin de tenir compte des sorties d'étude prématurées et de données inexploitables, soit un effectif total de **70 sujets**. Si l'hypothèse de recherche est validée, cette étude donnera lieu à des études de plus grandes envergures sur la base de ces premières données quantitatives.
Nature, origine des données	**Données anthropométriques et démographiques** : poids, taille, âge, sexe, tour de taille **Données de santé** : résultats d'examens (examens biologiques) déjà réalisés et en lien avec la maladie, antécédents personnels ou familiaux, détails sur les pathologies, traitements recueillis depuis le dossier participant. **Données d'imagerie** : Entéro-IRM des patients atteints de la maladie de Crohn, recueillis depuis le dossier participant afin de calculer le score de Nancy. **Données cliniques** : Index de Harvey-Bradshaw pour les patients atteints de la maladie de Crohn et score de Rome IV pour les patients atteint de troubles fonctionnels gastrointestinaux, recueillis depuis le dossier participant. **Données électrophysiologiques** : Données brutes des enregistrements électrophysiologiques réalisés lors de la visite.
Méthodes et critères d'appariement	Non applicable.
Circuit des données à caractères personnels et modalités de protection de leur confidentialité	Les données recueillies dans l'e-CRF seront toutes pseudonymisées. L'identification de la personne se prêtant à la recherche se limitera à un numéro attribué à l'inclusion. Il s'agira d'un code composé de la manière suivante : 01-0YYY, YYY correspondant au numéro d'ordre chronologique d'inclusion. Les images IRM (images DICOM et données brutes) et les enregistrement électrophysiologiques seront envoyées au CIC-IT de Nancy via un outil sécurisé du CHRU de Nancy où elles seront pseudonymisées avant le stockage et l'archivage dans la base de données du CIC-IT de Nancy, déclarée à la CNIL (numéro de déclaration CNIL : 1410005). La table de reconnaissance/correspondance sera uniquement présente dans le classeur investigateur.
Analyses statistiques	Les caractéristiques des participants inclus seront décrites dans l'ensemble et dans les quatre groupes.

	Les paramètres quantitatifs seront décrits par leurs moyennes ± écart-types, ou médiane et écart interquartile, maximum et minimum en fonction de la normalité des données. La normalité des distributions sera vérifiée graphiquement par des histogrammes et par le test de Shapiro-Wilk. Les paramètres qualitatifs seront décrits par leurs effectifs et pourcentages. L'analyse des données sera faite à l'aide du logiciel R version 4.2.2 ou supérieure et du logiciel R-studio : 2022.07.2 ou supérieur une fois toutes les inclusions réalisées. *Objectif Principal :* Pour répondre à l'objectif principal, les valeurs moyennes entre les groupes de participants seront comparées par le test de Student ou Mann-Whitney, non apparié selon les distributions normales ou non, selon le type de données. *Objectif secondaire 1 :* Le critère de jugement est les scores de corrélation entre les biopotentiels et les marqueurs d'activité de la maladie de Crohn. Les paramètres issus des biopotentiels seront comparés aux marqueurs d'activités de la maladie de Crohn à l'aide d'un test de corrélation de Pearson ou de Spearman. Le coefficient de Pearson est calculé à partir des données brutes des variables numériques. Le Rho de Spearman est calculé sur les rangs d'échelles ordinales. *Objectif secondaire 2 :* La comparaison des mesures des biopotentiels aux critères Rome IV chez les patients atteints de troubles fonctionnels gastrointestinaux se fera à l'aide de tests Wilcoxon appariés.
Des personnes spécialement protégées, sont-elles concernées par votre recherche ☒ **Non** ☐ **Oui, précisez dans le cadre ci-contre**	☐ Femmes enceintes, parturientes ou mères qui allaitent ☐ Personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative ☐ Personnes faisant l'objet de soins psychiatriques ☐ Personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celles de la recherche ☐ Personnes mineures (non émancipées) : attention modalités d'information particulière

	☐ Personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice) : attention modalités d'information particulière ☐ Personnes hors d'état d'exprimer leur consentement et qui ne font pas l'objet d'une mesure de protection juridique : attention modalités d'information particulière
Modalités d'information et de recueil du consentement des sujets	Un médecin investigateur présentera le but spécifique de l'investigation clinique à laquelle le sujet va participer. Le déroulement précis de la visite sera présenté et expliqué en détail. Les deux exemplaires du document d'information et du formulaire de consentement seront remis au sujet volontaire. L'investigateur procèdera ensuite à un interrogatoire médical à la recherche des critères des contre-indications à la réalisation de l'examen électrophysiologique. Il vérifiera l'ensemble des critères d'inclusion et de non inclusion et la bonne compréhension de l'étude. Il lui en rappellera l'objectif principal et le déroulement de l'étude. Après un délai de réflexion, si le sujet volontaire souhaite participer, il donnera son consentement libre. Un exemplaire de la lettre d'information et du formulaire de consentement sera remis au volontaire. Le sujet sera alors inclus dans la recherche.
Durées	La durée de la période d'inclusion est de 12 mois. Il n'y a pas de période de suivi. La participation du sujet volontaire se termine à la fin de l'examen Électrophysiologique. La durée totale de la recherche (durée de la période d'inclusion + durée de la période de suivi) est donc de 12 mois.
Calendrier et organisation de la recherche	**Montage du dossier pour Avis CPP, autorisation ANSM et inscription sur clinicaltrials.gov :** Investigateur principal, CIC-IT, IADI et promoteur. **Préparation des documents de l'étude, procédures, fiches techniques, base de données e-CRF et base de données images :** Investigateur principal, CIC-IT et promoteur. **Réunion de mise en place :** Investigateur principal, IADI, CIC-IT et promoteur. **Période des inclusions :** Investigateurs, IADI, CIC-IT et promoteur. **Gel des bases de données :** Investigateur principal et CIC-IT. **Analyse des données :** Investigateur principal, CIC-IT, IADI. **Rapport final de l'étude :** Investigateur principal, CIC-IT, IADI, et promoteur.

	Soumission de l'article princeps : Investigateur principal, CIC-IT et IADI.
Besoins logistiques	Cette étude ne nécessite pas de logistique.
Financement	Le financement de l'étude est assuré par les différents partenaires du projet.
Résultats/bénéfices éventuels attendus	Cette recherche ne présente pas de bénéfice direct pour les participants à cette étude. Cet examen est uniquement à visée de recherche. Il n'est donc pas adapté au soin et aucun compte-rendu médical ou diagnostic ne sera établi Cette étude permettra une meilleure compréhension des biopotentiels gastrointestinaux chez les volontaires sains, les patients atteints de la maladie de Crohn et les patients atteints de trouble fonctionnels intestinaux. Cette étude permettra également la constitution d'une base de données permettant de développer une méthodologie innovante d'enregistrement des signaux électrophysiologiques du torse et de l'abdomen dans ces population en vue d'en faciliter l'étude et le traitement. Cette méthodologie permettra d'avoir un examen plus confortable et plus rassurant pour les patients que les méthodes actuelles (IRM, endoscopie) Elle sera aussi moins couteuse pour le système de santé et permettra de réduire le délai diagnostique. Les désagréments sont ceux liés à la réalisation de l'examen : position allongée durant plusieurs heures, nécessité pour les participants d'être à jeun. Il n'existe pas de risques de niveau 1 ou 2 après implémentation des mesures de contrôles. Certains risques résiduels de niveaux 3 restent présents, ces risques sont communs pour les dispositifs d'enregistrements électroniques déjà sur le marché : • Etranglement • Combustion de la batterie ou du dispositif • Réaction cutanée • Electrocution. Ces risques sont inhérents à l'utilisation de dispositifs médicaux et sont contrebalancés par le besoin de données de recherche sur les biopotentiels gastrointestinaux. De plus, ils ne sont pas plus élevés que pour d'autres dispositifs médicaux d'enregistrements des biopotentiels (par exemple : électrocardiogramme, électroencéphalogramme …). Comme décrit ci-dessus, les bénéfices collectifs liés à cette étude sont nombreux et ouvrent la voie à de nombreuses applications. A l'inverse, les risques sont ceux encourus lors de

	l'examen sont rares et exceptionnellement grave. La balance bénéfice / risque est donc **en faveur des bénéfices**, donc **en faveur de l'étude**.

Bibliographie

Abell, T. L., & Malagelada, J.-R. (1988). Electrogastrography. *Digestive Diseases and Sciences*, *33*(8), 982-992. https://doi.org/10.1007/BF01535995

Aghababaie, Z., Cheng, L. K., Paskaranandavadivel, N., Avci, R., Chan, C. H. A., Matthee, A., Amirapu, S., Asirvatham, S. J., Farrugia, G., Beyder, A., O'Grady, G., & Angeli-Gordon, T. R. (2022). Targeted ablation of gastric pacemaker sites to modulate patterns of bioelectrical slow wave activation and propagation in an anesthetized pig model. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, *322*(4), G431-G445. https://doi.org/10.1152/AJPGI.00332.2021

Alfredsson, J., & Wick, M. J. (2020). Mechanism of fibrosis and stricture formation in Crohn's disease. *Scandinavian Journal of Immunology*, *92*(6), e12990. https://doi.org/10.1111/sji.12990

Alvarez, W. C. (1922). THE ELECTROGASTROGRAM AND WHAT IT SHOWS. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *78*(15), 1116. https://doi.org/10.1001/jama.1922.02640680020008

Amaris, M. A., Sanmiguel, C. P., Sadowski, D. C., Bowes, K. L., & Mintchev, M. P. (2002). Electrical Activity from Colon Overlaps with Normal Gastric Electrical Activity in Cutaneous Recordings. *Digestive Diseases and Sciences*, *47*(11), 6.

Ananthakrishnan, A. N. (2015). Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *12*(4), 205-217. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.34

Angeli, T. R., O'Grady, G., Vather, R., Bissett, I. P., & Cheng, L. K. (2018). Intra-operative high-resolution mapping of slow wave propagation in the human jejunum : Feasibility and initial results. *Neurogastroenterology & Motility*, *30*(7), e13310. https://doi.org/10.1111/NMO.13310

Annese, V., Bassotti, G., Napolitano, G., Usai, P., Andriulli, A., & Vantrappen, G. (1997). Gastrointestinal motilité disorders in patients with inactive Crohn's disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *32*(11), 1107-1117. https://doi.org/10.3109/00365529709002989

Axelrod, L., Axelrod, S., Navalgund, A., Patel, A., Brogadir, S., & Sinha, S. (2023). S1127 Wireless Patches Reveal Differences in Gastric and Colonic Motility Between Crohn's Disease Patients in Flare and Remission. *Official Journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, *118*(10S), S860. https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000954148.76779.c6

Axelrod, L., Axelrod, S., Navalgund, A., & Triadafilopoulos, G. (2021). Pilot Validation of a New Wireless Patch System as an Ambulatory, Noninvasive Tool That Measures Gut Myoelectrical Signals : Physiologic and Disease Correlations. *Digestive diseases and sciences*, *66*(10), 3505-3515. https://doi.org/10.1007/S10620-020-06663-Y

Axelrod, L., Navalgund, A., Axelrod, S., Patel, A., Temby, M., Fardeen, T., Habtezion, A., & Sinha, S. (2025). DECREASED COLONIC MYOELECTRIC ACTIVITY CORRELATES WITH INCREASED DISEASE ACTIVITY IN CROHN'S DISEASE AND CLINICAL SYMPTOMS. *Inflammatory Bowel Diseases*, *31*(Supplement_1), S15. https://doi.org/10.1093/ibd/izae282.034

Bailón, R., Sornmo, L., & Laguna, P. (2006). ECG derived respiratory frequency estimation. *Advanced Methods and Tools for ECG Data Analysis*, 215-243.

Bartels, U., Pedersen, N. S., & Jarnum, S. (1978). Iron Absorption and Serum Ferritin in Chronic Inflammatory Bowel Disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *13*(6), 649-656. https://doi.org/10.3109/00365527809181777

Barzegaran, E., Bosse, S., Kohler, P. J., & Norcia, A. M. (2019). EEGSourceSim : A framework for realistic simulation of EEG scalp data using MRI-based forward models and biologically plausible signals and noise. *Journal of neuroscience methods*, *328*, 108377. https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2019.108377

Behar, J., Andreotti, F., Zaunseder, S., Li, Q., Oster, J., & Clifford, G. D. (2014). An ECG simulator for generating maternal-foetal activity mixtures on abdominal ECG recordings. *Physiological measurement*, *35*(8), 1537-1550. https://doi.org/10.1088/0967-3334/35/8/1537

Behar, J., Oster, J., Li, Q., & Clifford, G. D. (2013). ECG Signal Quality During Arrhythmia and Its Application to False Alarm Reduction Article in IEEE transactions on bio-medical engineering · Clinical implementation of fetal non-invasive ECG View project NI-FECG View project ECG Signal Quality During Arrhythmia and Its Application to False Alarm Reduction. *IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING*, *60*(6). https://doi.org/10.1109/TBME.2013.2240452

Belouchrani, A., abed-meraim, K., Cardoso, J.-F., & Moulines, E. (1993). Second Order Blind Separation of Temporally Correlated Sources. *Proceeding of the International Conference on Digital Signal*

Processing.
Bennett, W. R. (1948). Spectra of Quantized Signals. *Bell System Technical Journal*, *27*(3), 446-472. https://doi.org/10.1002/j.1538-7305.1948.tb01340.x
Best, W. R., Becktel, J. M., Singleton, J. W., & Kern, F. (1976). Development of a Crohn's Disease Activity Index : National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*, *70*(3), 439-444. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(76)80163-1
Blair, P. J., Rhee, P.-L., Sanders, K. M., & Ward, S. M. (2014). The Significance of Interstitial Cells in Neurogastroenterology. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, *20*(3), 294-317. https://doi.org/10.5056/jnm14060
Bousseljot, R., Kreiseler, D., & Schnabel, A. (1995). *Nutzung der EKG-Signaldatenbank CARDIODAT der PTB über das Internet*. *40*(s1), 317-318. https://doi.org/10.1515/bmte.1995.40.s1.317
Bradshaw, L. A. (1997). *Correlation and comparison of magnetic and electric detection of small intestinal electrical activity | American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpgi.1997.272.5.G1159
Brandstaeter, S., Fuchs, S. L., Aydin, R. C., & Cyron, C. J. (2019). Mechanics of the stomach : A review of an emerging field of biomechanics. *GAMM-Mitteilungen*, *42*(3), e201900001. https://doi.org/10.1002/gamm.201900001
Brown, B. H., Smallwood, R. H., Duthie, H. L., & Stoddard, C. J. (1975). Intestinal smooth muscle electrical potentials recorded from surface electrodes. *Medical and Biological Engineering*, *13*(1), 97-103. https://doi.org/10.1007/BF02478194
Buisson, A., Joubert, A., Montoriol, P.-F., Ines, D. D., Hordonneau, C., Pereira, B., Garcier, J.-M., Bommelaer, G., & Petitcolin, V. (2013). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detecting and assessing ileal inflammation in Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *37*(5), 537-545. https://doi.org/10.1111/apt.12201
Calder, S., Cheng, L. K., Andrews, C. N., Paskaranandavadivel, N., Waite, S., Alighaleh, S., Erickson, J. C., Gharibans, A., O'Grady, G., & Du, P. (2022). Validation of noninvasive body-surface gastric mapping for detecting gastric slow-wave spatiotemporal features by simultaneous serosal mapping in porcine. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, *323*(4), G295-G305. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00049.2022
Calder, S., O'Grady, G., Cheng, L. K., & Du, P. (2017). A Theoretical Analysis of Electrogastrography (EGG) Signatures Associated with Gastric Dysrhythmias. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *64*(7), 1592-1601. https://doi.org/10.1109/TBME.2016.2614277
Cardoso, J.-F. (1999). High-Order Contrasts for Independent Component Analysis. *Neural Computation*, *11*(1), 157-192. https://doi.org/10.1162/089976699300016863
Cardoso, J.-F. (2003). Dependence, Correlation and Gaussianity in Independent Component Analysis. *Journal of Machine Learning Research*, *4*(Dec), 1177-1203.
Chang, F.-Y., Lu, C.-L., Chen, C.-Y., Luo, J.-C., Lee, S.-D., Wu, H.-C., & Chen, J. Z. (2007). Fasting and postprandial small intestinal slow waves non-invasively measured in subjects with total gastrectomy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *22*(2), 247-252. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04626.x
Charlton, P., Birrenkott, D., Bonnici, T., Pimentel, M., Johnson, A., Alastruey, J., Tarassenko, L., Watkinson, P., Beale, R., & Clifton, D. (2017). Breathing Rate Estimation From the Electrocardiogram and Photoplethysmogram : A Review. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, *PP*, 1-1. https://doi.org/10.1109/RBME.2017.2763681
Chaudhry, S. R., Liman, M. N. P., Omole, A. E., & Peterson, D. C. (2024). Anatomy, Abdomen and Pelvis : Stomach. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK482334/
Chen, J. D., Pan, J., & McCallum, R. W. (1995). Clinical significance of gastric myoelectrical dysrhythmias. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*, *13*(5), 275-290. https://doi.org/10.1159/000171508
Chen, J. D. Z., Lin, Z., Pan, J., & McCallum, R. W. (1996). Abnormal gastric myoelectrical activity and delayed gastric emptying in patients with symptoms suggestive of gastroparesis. *Digestive Diseases and Sciences*, *41*(8), 1538-1545. https://doi.org/10.1007/BF02087897
Chen, J. D. Z., Schirmer, B. D., & McCallum, R. W. (1993). Measurement of electrical activity of the human small intestine using surface electrodes. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *40*(6), 598-602. https://doi.org/10.1109/10.237682
Chen, J., & McCallum, R. W. (1991). Electrogastrography : Measuremnt, analysis and prospective applications. *Medical & Biological Engineering & Computing*, *29*(4), 339-350. https://doi.org/10.1007/BF02441653
Chen, J., Vandewalle, J., Sansen, W., Vantrappen, G., & Janssens, J. (1989). Adaptive method for cancellation of

respiratory artefact in electrogastric measurements. *Medical & Biological Engineering & Computing*, *27*(1), 57-63. https://doi.org/10.1007/BF02442170

Chen, J., Vandewalle, J., Sansen, W., Vantrappen, G., & Janssens, J. (1990). Multichannel adaptive enhancement of the electrogastrogram. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *37*(3), 285-294. https://doi.org/10.1109/10.52329

Chen, W., Lu, C., Hirota, C., Iacucci, M., Ghosh, S., & Gui, X. (2017). Smooth Muscle Hyperplasia/Hypertrophy is the Most Prominent Histological Change in Crohn's Fibrostenosing Bowel Strictures : A Semiquantitative Analysis by Using a Novel Histological Grading Scheme. *Journal of Crohn's and Colitis*, *11*(1), 92-104. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw126

Choudhury, A., Dhillon, J., Sekar, A., Gupta, P., Singh, H., & Sharma, V. (2023). Differentiating gastrointestinal tuberculosis and Crohn's disease- a comprehensive review. *BMC Gastroenterology*, *23*(1), 246. https://doi.org/10.1186/s12876-023-02887-0

Clifford, G. D., Nemati, S., & Sameni, R. (2010). An artificial vector model for generating abnormal electrocardiographic rhythms. *Physiological Measurement*, *31*(5), 595-609. https://doi.org/10.1088/0967-3334/31/5/001

Cohen, R. D. (2002). The quality of life in patients with Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *16*(9), 1603-1609. https://doi.org/10.1046/J.1365-2036.2002.01323.X

Corsetti, M., Costa, M., Bassotti, G., Bharucha, A. E., Borrelli, O., Dinning, P., Di Lorenzo, C., Huizinga, J. D., Jimenez, M., Rao, S., Spiller, R., Spencer, N. J., Lentle, R., Pannemans, J., Thys, A., Benninga, M., & Tack, J. (2019). First translational consensus on terminology and definitions of colonic motility in animals and humans studied by manometric and other techniques. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *16*(9), 559-579. https://doi.org/10.1038/s41575-019-0167-1

Cosnes, J., Cattan, S., Blain, A., Beaugerie, L., Carbonnel, F., Parc, R., & Gendre, J.-P. (2002). Long-Term Evolution of Disease Behavior of Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, *8*(4), 244-250. https://doi.org/10.1097/00054725-200207000-00002

Cosnes, J., Gower–Rousseau, C., Seksik, P., & Cortot, A. (2011). Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology, Inflammatory Bowel Disease: An Update on Fundamental Biology and Clinical Management*, *140*(6), 1785-1794.e4. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.01.055

Dammeyer, M. R., & Hansen, D. (s. d.). *The Impact of ECG Sensor Design on Signal Noise*. Consulté 21 août 2025, à l'adresse https://www.ambu.com/Files/Files/Downloads/Ambu%20DE/Kardiologie/White-Paper-The-Impact-of-ECG-Sensor-Design-on-Signal-Noise.pdf

De Groote, A., Wantier, M., Cheron, G., Estenne, M., & Paiva, M. (1997). Chest wall motion during tidal breathing. *Journal of Applied Physiology*, *83*(5), 1531-1537. https://doi.org/10.1152/jappl.1997.83.5.1531

de Dombal, F. T., & Softley, A. (1987). IOIBD report no 1 : Observer variation in calculating indices of severity and activity in Crohn's disease. International Organisation for the Study of Inflammatory Bowel Disease. *Gut*, *28*(4), 474-481. https://doi.org/10.1136/gut.28.4.474

Deloose, E., Janssen, P., Depoortere, I., & Tack, J. (2012). The migrating motor complex : Control mechanisms and its role in health and disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *9*(5), 271-285. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.57

Doguet, M., Doyen, M., & Odille, F. (2025). Preprandial and Postprandial Body Surface GastroIntestinal Mapping Source Separation based Denoising allows Intestinal Spike Bursts Analysis. *2025 47th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 1-7. https://doi.org/10.1109/EMBC58623.2025.11253454

Doguet, M., Matthieu Doyen, Julien Oster, & Freddy Odille. (2023). *Body Surface Gastrointestinal Potential Mapping : A Simulation Framework to Evaluate Source Separation Algorithms*.

Dohan, A., Taylor, S., Hoeffel, C., Barret, M., Allez, M., Dautry, R., Zappa, M., Savoye-Collet, C., Dray, X., Boudiaf, M., Reinhold, C., & Soyer, P. (2016). Diffusion-weighted MRI in Crohn's disease : Current status and recommendations. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *44*(6), 1381-1396. https://doi.org/10.1002/jmri.25325

Dooley, C. P., Di Lorenzo, C., & Valenzuela, J. E. (1992). Variability of migrating motor complex in humans. *Digestive Diseases and Sciences*, *37*(5), 723-728. https://doi.org/10.1007/BF01296429

Drossman, D. A. (2016). Functional Gastrointestinal Disorders : History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*, *150*, 1262-1279.e2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032

Drossman, D. A., & Hasler, W. L. (2016). Rome IV. Functional GI disorders : Disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*, *150*(6), 1257-1261. https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2016.03.035

Du, P., Calder, S., Angeli, T. R., Sathar, S., Paskaranandavadivel, N., O'Grady, G., & Cheng, L. K. (2018). Progress in mathematical modeling of gastrointestinal slow wave abnormalities. *Frontiers in Physiology*, *8*(JAN), 1136. https://doi.org/10.3389/FPHYS.2017.01136/BIBTEX

Du, P., O'Grady, G., Gao, J., Sathar, S., & Cheng, L. K. (2013). Toward the virtual stomach : Progress in multiscale modeling of gastric electrophysiology and motility. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, *5*(4), 481-493. https://doi.org/10.1002/WSBM.1218

Dua, M. M., Navalgund, A., Axelrod, S., Worth, P., Norton, J., Poultsides, G. A., Triadafilopoulos, G., & Visser, B. C. (2018). Monitoring gastric myoelectric after pancreaticoduodenectomy for diet « readiness ». *HPB*, *20*, S9. https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.02.016

Eierud, C. (2014). *Dissertation : Developing Neuroimaging Methods to Disentangle Mild Traumatic Brain Injury* [Jeu de données].

Ephgrave, K. (2007). Extra-Intestinal Manifestations of Crohn's Disease. *Surgical Clinics of North America*, *87*(3), 673-680. https://doi.org/10.1016/j.suc.2007.03.003

Epstein, C. M., & Brickley, G. P. (1985). Interelectrode distance and amplitude of the scalp EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *60*(4), 287-292. https://doi.org/10.1016/0013-4694(85)90001-X

Erickson, J. C., Bruce, L. E., Taylor, A., Richman, J., Higgins, C., Wells, C. I., & O'Grady, G. (2020). Electrocolonography : Non-Invasive Detection of Colonic Cyclic Motor Activity From Multielectrode Body Surface Recordings. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *67*(6), 1628-1637. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. https://doi.org/10.1109/TBME.2019.2941851

Erickson, J. C., Hassid, E., & Stepanyan, E. (s. d.). *Comparison of dry and wet electrodes for detecting gastrointestinal activity patterns from body surface electrical recordings*.

Espinosa-Espejel, K. I., Contreras-Uribe, T. J., Tovar-Corona, B., & Garay-Jimenez, L. I. (2018). Automatic cleaning and labelling process for electrogastrogram. *2018 IEEE International Autumn Meeting on Power, Electronics and Computing (ROPEC)*, 1-6. https://doi.org/10.1109/ROPEC.2018.8661473

Fekete, L., Boldizsár, B., Anna, M., Zsuzsanna, B., & György, B. (2014). Non-invasive Electro-gastro-intestinogram (EGIG) Recording under Physiological Conditions. *AARMS – Academic and Applied Research in Military and Public Management Science*, *13*(3), Article 3. https://doi.org/10.32565/aarms.2014.3.10

Filmann, N., Rey, J., Schneeweiss, S., Ardizzone, S., Bager, P., Bergamaschi, G., Koutroubakis, I., Lindgren, S., Morena, F. de la, Moum, B., Vavricka, S. R., Schröder, O., Herrmann, E., & Blumenstein, I. (2014). Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in european countries : A systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*, *20*(5), 936-945. https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000442728.74340.fd

Fiorino, G., Bonifacio, C., Malesci, A., Balzarini, L., & Danese, S. (2012). MRI in Crohn's disease—Current and future clinical applications. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *9*(1), 23-31. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.214

Floyd, D. N., Langham, S., Séverac, H. C., & Levesque, B. G. (2014). The Economic and Quality-of-Life Burden of Crohn's Disease in Europe and the United States, 2000 to 2013 : A Systematic Review. *Digestive Diseases and Sciences 2014 60:2*, *60*(2), 299-312. https://doi.org/10.1007/S10620-014-3368-Z

Foong, D., Calder, S., Varghese, C., Schamberg, G., Xu, W., Daker, C., Ho, V., Andrews, C. N., Gharibans, A. A., & O'Grady, G. (2023). Gastric Alimetry® Test Interpretation in Gastroduodenal Disorders : Review and Recommendations. *Journal of Clinical Medicine*, *12*(20), 6436. https://doi.org/10.3390/jcm12206436

Forte, J. G. (1996). Gastric Function. In R. Greger & U. Windhorst (Éds.), *Comprehensive Human Physiology* (p. 1239-1257). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-60946-6_62

Fournier, B. M., & Parkos, C. A. (2012). The role of neutrophils during intestinal inflammation. *Mucosal Immunology*, *5*(4), 354-366. https://doi.org/10.1038/mi.2012.24

Garcia-Casado, J., Martinez-de-Juan, J. L., & Ponce, J. L. (2003). Effect of abdominal layers on surface electroenterogram spectrum. *Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (IEEE Cat. No.03CH37439)*, *3*, 2543-2546 Vol.3. https://doi.org/10.1109/IEMBS.2003.1280434

Garcia-Casado, J., Martinez-de-Juan, J. L., & Ponce, J. L. (2005). Noninvasive measurement and analysis of intestinal myoelectrical activity using surface electrodes. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. https://doi.org/10.1109/TBME.2005.846730

Garcia-Casado, J., Martinez-De-Juan, J. L., & Ponce, J. L. (2006). Adaptive filtering of ECG interference on surface EEnGs based on signal averaging. *Physiological Measurement*, *27*(6), 509-527. https://doi.org/10.1088/0967-3334/27/6/005

Garcia-Casado, J., Ye-Lin, Y., Prats-Boluda, G., Guimera, J., & Alberola, J. (2010). Enhancement of laplacian EEnG from humans by means of an EMD-based method. *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC'10*, 943-946. https://doi.org/10.1109/IEMBS.2010.5627555

Garcia-Casado, J., Zena-Gimenez, V., Prats-Boluda, G., & Ye-Lin, Y. (2014). Enhancement of Non-Invasive Recording of Electroenterogram by Means of a Flexible Array of Concentric Ring Electrodes. *Annals of Biomedical Engineering*, *42*(3), 651-660. https://doi.org/10.1007/s10439-013-0935-y

Gasche, C., Scholmerich, J., Brynskov, J., D'Haens, G., Hanauer, S. B., Irvine, E. J., Jewell, D. P., Rachmilewitz, D., Sachar, D. B., Sandborn, W. J., & Sutherland, L. R. (2000). A simple classification of Crohn's disease : Report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflammatory Bowel Diseases*, *6*(1), 8-15. https://doi.org/10.1002/ibd.3780060103

Geboes, K., & Collins, S. (1998). Structural abnormalities of the nervous system in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Neurogastroenterology & Motility*, *10*(3), 189-202. https://doi.org/10.1046/j.1365-2982.1998.00102.x

Geddes, L. A., & Baker, L. E. (1968). *Principles of Applied Biomedical Instrumentation*. John Wiley & Sons.

Gehart, H., & Clevers, H. (2019). Tales from the crypt : New insights into intestinal stem cells. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *16*(1), 19-34. https://doi.org/10.1038/s41575-018-0081-y

Genin, M., Fumery, M., Occelli, F., Savoye, G., Pariente, B., Dauchet, L., Giovannelli, J., Vignal, C., Body-Malapel, M., Sarter, H., Gower-Rousseau, C., & Ficheur, G. (2020). Fine-scale geographical distribution and ecological risk factors for Crohn's disease in France (2007-2014). *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *51*(1), 139-148. https://doi.org/10.1111/apt.15512

Gharibans, A. A. (2019). *Spatial Patterns From High-Resolution Electrogastrography Correlate With Severity of Symptoms in Patients With Functional Dyspepsia and Gastroparesis*. *17*(13), 10.

Gharibans, A. A., Coleman, T., Mousa, H., & Kunkel, D. (2018). High-Density Multichannel Electrode Array Improves the Accuracy of Cutaneous Electrogastrography Across Subjects With Wide-Ranging BMI : 1235. *Official Journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, *113*, S708.

Gruden, T., Popović, N. B., Stojmenova, K., Jakus, G., Miljković, N., Tomažič, S., & Sodnik, J. (2021). Electrogastrography in Autonomous Vehicles—An Objective Method for Assessment of Motion Sickness in Simulated Driving Environments. *Sensors*, *21*(2), Article 2. https://doi.org/10.3390/s21020550

Hahnemann, M. L., Nensa, F., Kinner, S., Köhler, J., Gerken, G., Umutlu, L., & Lauenstein, T. C. (2015). Quantitative assessment of small bowel motility in patients with Crohn's disease using dynamic MRI. *Neurogastroenterology & Motility*, *27*(6), 841-848. https://doi.org/10.1111/nmo.12558

Hamilton, J. W., Bellahsene, B. E., Reichelderfer, M., Webster, J. G., & Bass, P. (1986). Human electrogastrograms. *Digestive Diseases and Sciences*, *31*(1), 33-39. https://doi.org/10.1007/BF01347907

Hamilton, & Tompkins. (1986). Quantitative Investigation of QRS Detection Rules Using the MIT/BIH Arrhythmia Database. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *BME-33*(12), 1157-1165. https://doi.org/10.1109/TBME.1986.325695

Harvey, R. F., & Bradshaw, J. M. (1980). A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet (London, England)*, *1*(8167), 514. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(80)92767-1

Hjorth, B. (1975). An on-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *39*(5), 526-530. https://doi.org/10.1016/0013-4694(75)90056-5

Hockanson, D. M., Drewniak, J. L., Hubing, T. H., Van Doren, T. P., Sha, F., & Wilhelm, M. J. (1996). Investigation of fundamental EMI source mechanisms driving common-mode radiation from printed circuit boards with attached cables. *IEEE Transactions on Electromagnetic Compatibility*, *38*(4), 557-566. https://doi.org/10.1109/15.544310

Homma, S. (2018). The effects of stress during the mirror drawing test on electrogastrograms of subjects who underwent gastrointestinal surgery involving either total gastrectomy, distal gastrectomy, or total esophagectomy with colonic replacement. *Journal of Smooth Muscle Research*, *54*, 43-50. https://doi.org/10.1540/jsmr.54.43

Homma, S., Yagi, M., Uchiyama, M., & Iwafuchi, M. (2000). Isopower mapping of electrogastrograms in short-bowel syndrome. *Medical & Biological Engineering & Computing*, *38*(6), 653-658. https://doi.org/10.1007/BF02344871

Hounnou, G., Destrieux, C., Desmé, J., Bertrand, P., & Velut, S. (2002). Anatomical study of the length of the human intestine. *Surgical and Radiologic Anatomy*, *24*(5), 290-294. https://doi.org/10.1007/s00276-

002-0057-y
Hsu, S.-H., Pion-Tonachini, L., Jung, T.-P., & Cauwenberghs, G. (2015). Tracking Non-stationary EEG Sources using Adaptive Online Recursive Independent Component Analysis. *Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference*, *2015*, 4106-4109. https://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7319297
Huizinga, J. D., Hussain, A., & Chen, J.-H. (2021). Interstitial cells of Cajal and human colon motility in health and disease. *Translational Physiology*. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00264.2021
Huizinga, J. D., Pervez, M., Nirmalathasan, S., & Chen, J.-H. (2021). Characterization of haustral activity in the human colon. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, *320*(6), G1067-G1080. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00063.2021
Huizinga, J. D., Thuneberg, L., Klüppel, M., Malysz, J., Mikkelsen, H. B., & Bernstein, A. (1995). W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature*, *373*(6512), 347-349. https://doi.org/10.1038/373347a0
Humphrey, G., Keane, C., Schamberg, G., Benitez, A., Calder, S., Binghong, X., Sadaka, C., Andrews, C. N., O'Grady, G., Gharibans, A., & Mousa, H. (2025). Body Surface Gastric Mapping Delineates Specific Patient Phenotypes in Adolescents With Functional Dyspepsia and Gastroparesis. *Neurogastroenterology and Motility*, *37*(6), e70018. https://doi.org/10.1111/nmo.70018
Janani, A. S., Grummett, T. S., Bakhshayesh, H., Lewis, T. W., Willoughby, J. O., & Pope, K. J. (2018). How Many Channels are Enough? Evaluation of Tonic Cranial Muscle Artefact Reduction Using ICA with Different Numbers of EEG Channels. *2018 26th European Signal Processing Conference (EUSIPCO)*, 101-105. https://doi.org/10.23919/EUSIPCO.2018.8553261
Jonderko, K., Kasicka-Jonderko, A., & Blonska-Fajfrowska, B. (2005). Does body posture affect the parameters of a cutaneous electrogastrogram? *Journal of Smooth Muscle Research*, *41*(3), 133-140. https://doi.org/10.1540/jsmr.41.133
Jung, T.-P., Makeig, S., Humphries, C., Lee, T.-W., McKeown, M. J., Iragui, V., & Sejnowski, T. J. (2000). Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation. *Psychophysiology*, *37*(2), 163-178. https://doi.org/10.1111/1469-8986.3720163
Kaji, N., & Hori, M. (2023). Interstitial cells of Cajal in gastrointestinal inflammatory diseases. *Journal of Smooth Muscle Research*, *59*, 1-13. https://doi.org/10.1540/JSMR.59.1
Kalidas, V., & Tamil, L. (2017). *Real-time QRS detector using Stationary Wavelet Transform for Automated ECG Analysis* (p. 461). https://doi.org/10.1109/BIBE.2017.00-12
Kappenman, E. S., & Luck, S. J. (2010). The Effects of Electrode Impedance on Data Quality and Statistical Significance in ERP Recordings. *Psychophysiology*, *47*(5), 888-904. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2010.01009.x
Karlsson, S., Yu, J., & Akay, Y. (2000). Time-frequency analysis of myoelectric signals during dynamic contractions : A comparative study. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, *47*, 228-238. https://doi.org/10.1109/10.821766
Karnul, A. M., & Murthy, C. K. (2022). A Study of Variations of the Stomach in Adults and Growth of the Fetal Stomach. *Cureus*. https://doi.org/10.7759/cureus.28517
Komorowski, D., & Mika, B. (2018a). A new approach for denoising multichannel electrogastrographic signals. *Biomedical Signal Processing and Control*, *45*, 213-224. https://doi.org/10.1016/j.bspc.2018.05.041
Komorowski, D., & Mika, B. (2018b). A new approach for denoising multichannel electrogastrographic signals. *Biomedical Signal Processing and Control*, *45*, 213-224. https://doi.org/10.1016/j.bspc.2018.05.041
Komorowski, D., Pietraszek, S., Tkacz, E., & Provaznik, I. (2015). The extraction of the new components from electrogastrogram (EGG), using both adaptive filtering and electrocardiographic (ECG) derived respiration signal. *BioMedical Engineering OnLine*, *14*, 60. https://doi.org/10.1186/s12938-015-0054-0
Kumar, S., Panigrahy, D., & Sahu, P. K. (2018). Denoising of Electrocardiogram (ECG) signal by using empirical mode decomposition (EMD) with non-local mean (NLM) technique. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, *38*(2), 297-312. https://doi.org/10.1016/j.bbe.2018.01.005
Kurisu, S., Ikenaga, H., Watanabe, N., Higaki, T., Shimonaga, T., Ishibashi, K., Dohi, Y., Fukuda, Y., & Kihara, Y. (2015). Electrocardiographic characteristics in the underweight and obese in accordance with the World Health Organization classification. *IJC Metabolic & Endocrine*, *9*. https://doi.org/10.1016/j.ijcme.2015.10.006
Kuruppu, S., Cheng, L. K., Avci, R., Angeli-Gordon, T. R., & Paskaranandavadivel, N. (2022). Relationship Between Intestinal Slow-waves, Spike-bursts, and Motility, as Defined Through High-resolution Electrical and Video Mapping. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, *28*(4), 664-677.

https://doi.org/10.5056/jnm21183
Lambrou, T., Chaudhry, N. A., Grajo, J. R., Moser, P., Riverso, M., Mramba, L. K., & Zimmermann, E. M. (2019). Small bowel stricture is associated with abnormal motility on the cine MRI sequence in patients with Crohn's disease. *European Journal of Radiology*, *118*, 264-270. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.08.001
Langner, C., Magro, F., Driessen, A., Ensari, A., Mantzaris, G. J., Villanacci, V., Becheanu, G., Borralho Nunes, P., Cathomas, G., Fries, W., Jouret-Mourin, A., Mescoli, C., de Petris, G., Rubio, C. A., Shepherd, N. A., Vieth, M., Eliakim, R., & Geboes, K. (2014). The histopathological approach to inflammatory bowel disease : A practice guide. *Virchows Archiv*, *464*(5), 511-527. https://doi.org/10.1007/s00428-014-1543-4
Leanderson, S., Laguna, P., & Sörnmo, L. (2003). Estimation of the respiratory frequency using spatial information in the VCG. *Medical Engineering & Physics*, *25*(6), 501-507. https://doi.org/10.1016/S1350-4533(03)00017-1
Lee, D. D., & Seung, H. S. (1999). Learning the parts of objects by non-negative matrix factorization. *Nature*, *401*(6755), 788-791. https://doi.org/10.1038/44565
Levine, A., Griffiths, A., Markowitz, J., Wilson, D. C., Turner, D., Russell, R. K., Fell, J., Ruemmele, F. M., Walters, T., Sherlock, M., Dubinsky, M., & Hyams, J. S. (2011). Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease : The Paris classification. *Inflammatory Bowel Diseases*, *17*(6), 1314-1321. https://doi.org/10.1002/ibd.21493
Li, Z., He, Z., Wang, W., & Ren, C. (2008). Measurement system for electrical impedance and EGG. *2008 International Conference on Information Technology and Applications in Biomedicine*, 495-498. https://doi.org/10.1109/ITAB.2008.4570598
Lin, A. S., Buist, M. L., Cheng, L. K., Smith, N. P., & Pullan, A. J. (2006). Computational Simulations of the Human Magneto- and Electroenterogram. *Annals of Biomedical Engineering*, *34*(8), 1322-1331. https://doi.org/10.1007/s10439-006-9142-4
Lin, A. Y., Varghese, C., Du, P., Wells, C. I., Paskaranandavadivel, N., Gharibans, A. A., Erickson, J. C., Bissett, I. P., & O'Grady, G. (2021). Intraoperative serosal extracellular mapping of the human distal colon : A feasibility study. *BioMedical Engineering Online*, *20*(1), 1-14. https://doi.org/10.1186/S12938-021-00944-X/TABLES/3
Lin, Z., Liang, H., Lin, I. Z., & Mccallum, R. W. (2000). *Artifact reduction in electrogastrogram based on empirical mode decomposition method*. https://doi.org/10.1007/BF02344686
Lu, C., Zhu, H., Lu, H., Xie, X., Tong, L., Li, Y., & Qian, Z. (2024). Colonic dysmotility regulated by downregulation of PDGFRα+ cells / SK3 channel in DSS-induced colitis mice. *PLOS ONE*, *19*(12), e0312413. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0312413
Lu, G., Qian, X., Berezin, I., Telford, G. L., Huizinga, J. D., & Sarna, S. K. (1997). Inflammation modulates in vitro colonic myoelectric and contractile activity and interstitial cells of Cajal. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, *273*(6), G1233-G1245. https://doi.org/10.1152/ajpgi.1997.273.6.G1233
Lu, W., & Rajapakse, J. (2000). Constrained Independent Component Analysis. *Advances in Neural Information Processing Systems*, *13*. https://proceedings.neurips.cc/paper_files/paper/2000/hash/8d55a249e6baa5c06772297520da2051-Abstract.html
Maaser, C., Sturm, A., Vavricka, S. R., Kucharzik, T., Fiorino, G., Annese, V., Calabrese, E., Baumgart, D. C., Bettenworth, D., Borralho Nunes, P., Burisch, J., Castiglione, F., Eliakim, R., Ellul, P., González-Lama, Y., Gordon, H., Halligan, S., Katsanos, K., Kopylov, U., … Stoker, J. (2019). ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1 : Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *Journal of Crohn's and Colitis*, *13*(2), 144-164K. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy113
Maccioni, F., Staltari, I., Pino, A. R., & Tiberti, A. (2012). Value of T2-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of wall inflammation and fibrosis in Crohn's disease. *Abdominal Imaging*, *37*(6), 944-957. https://doi.org/10.1007/s00261-012-9853-y
Maccioni, F., Viscido, A., Broglia, L., Marrollo, M., Masciangelo, R., Caprilli, R., & Rossi, P. (2000). Evaluation of Crohn disease activity with magnetic resonance imaging. *Abdominal Imaging*, *25*(3), 219-228. https://doi.org/10.1007/s002610000004
Mantarro, A., Scalise, P., Guidi, E., & Neri, E. (2017). Magnetic resonance enterography in Crohn's disease : How we do it and common imaging findings. *World Journal of Radiology*, *9*(2), 46-54. https://doi.org/10.4329/wjr.v9.i2.46
McAdams, E. (2006). Bioelectrodes. In *Ann. New York Acad. Sci* (Vol. 148).

https://doi.org/10.1002/0471732877.emd013
McLeish, K., Hill, D. L. G., Atkinson, D., Blackall, J. M., & Razavi, R. (2002). A study of the motion and deformation of the heart due to respiration. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *21*(9), 1142-1150. https://doi.org/10.1109/TMI.2002.804427
McNearney, T., Lin, X., Shrestha, J., Lisse, J., & Chen, J. D. Z. (2002). Characterization of gastric myoelectrical rhythms in patients with systemic sclerosis using multichannel surface electrogastrography. *Digestive Diseases and Sciences*, *47*(4), 690-698. https://doi.org/10.1023/a:1014759109982
McSharry, P. E., Clifford, G. D., Tarassenko, L., & Smith, L. A. (2003). A dynamical model for generating synthetic electrocardiogram signals. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *50*(3), 289-294. https://doi.org/10.1109/TBME.2003.808805
Mejía-García, J. H., Martínez-de-Juan, J. L., Saiz, J., García-Casado, J., & Ponce, J. L. (2003). Adaptive cancellation of the ECG interference in external electroenterogram. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings*, *3*, 2639-2642. https://doi.org/10.1109/IEMBS.2003.1280458
Menys, A., Helbren, E., Makanyanga, J., Emmanuel, A., Forbes, A., Windsor, A., Punwani, S., Halligan, S., Atkinson, D., & Taylor, S. A. (2013). Small bowel strictures in Crohn's disease : A quantitative investigation of intestinal motility using MR enterography. *Neurogastroenterology & Motility*, *25*(12), 967-e775. https://doi.org/10.1111/nmo.12229
Miao, Y., Cenzer, I., K.A., K., & Boscardin, W. J. (2013). Estimating Harrell's optimism on predictive indices using bootstrap samples. *Proceedings of the SAS Global Forum*.
Mika, B., Komorowski, D., & Tkacz, E. (2015). *Empirical Mode Decomposition for Slow Wave Extraction from Electrogastrographical Signals*. https://doi.org/10.0/Linux-x86_64
Mika, B., Komorowski, D., & Tkacz, E. (2018). Assessment of slow wave propagation in multichannel electrogastrography by using noise-assisted multivariate empirical mode decomposition and cross-covariance analysis. *Computers in Biology and Medicine*, *100*, 305-315. https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2017.12.021
Miles, A., on behalf of the METRIC investigators, Bhatnagar, G., Halligan, S., Gupta, A., Tolan, D., Zealley, I., & Taylor, S. A. (2019). Magnetic resonance enterography, small bowel ultrasound and colonoscopy to diagnose and stage Crohn's disease : Patient acceptability and perceived burden. *European Radiology*, *29*(3), 1083-1093. https://doi.org/10.1007/s00330-018-5661-2
Miljković, N., Milenić, N., Popović, N. B., & Sodnik, J. (2024). Data augmentation for generating synthetic electrogastrogram time series. *Medical & Biological Engineering & Computing*, *62*(9), 2879-2891. https://doi.org/10.1007/s11517-024-03112-0
Mintchev, M. P., & Bowes, K. L. (1995). Conoidal dipole model of electrical field produced by the human stomach. *Medical and Biological Engineering and Computing*, *33*(2), 179-184. https://doi.org/10.1007/BF02523038
Mintchev, M. P., & Bowes, K. L. (1998). Computer simulation of the effect of changing abdominal thickness on the electrogastrogram. *Medical Engineering & Physics*, *20*(3), 177-181. https://doi.org/10.1016/S1350-4533(98)00019-8
Mintchev, M. P., Rashev, P. Z., & Bowes, K. L. (2000). Misinterpretation of Human Electrogastrograms Related to Inappropriate Data Conditioning and Acquisition Using Digital Computers. *Digestive Diseases and Sciences*, *45*(11), 2137-2144. https://doi.org/10.1023/A:1026468731662
Mirizzi, N. (1983). Optimal direction of the electrogastrographic signal in man. *Biol. Eng & Comput*, *21*, 389.
Mirizzi, N., Stella, R., & Scafoglieri, U. (1985). A model of extracellular waveshape of the gastric electrical activity. *Medical and Biological Engineering and Computing*, *23*(1), 33-37. https://doi.org/10.1007/BF02444024
Moody, G. B., Muldrow, W. K., & Mark, R. G. (1984). A noise stress test for arrhythmia detectors. *Computers in Cardiology*, *11:381-38*.
Moritz, A. R., & Henriques, F. C. (1947). Studies of Thermal Injury. *The American Journal of Pathology*, *23*(5), 695-720.
Mosli, M. H., Zou, G., Garg, S. K., Feagan, S. G., MacDonald, J. K., Chande, N., Sandborn, W. J., & Feagan, B. G. (2015). C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients : A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Gastroenterology*, *110*(6), 802-819. https://doi.org/10.1038/ajg.2015.120
Mukewar, S., Costedio, M., Wu, X., Bajaj, N., Lopez, R., Brzezinski, A., & Shen, B. (2014). Severe Adverse Outcomes of Endoscopic Perforations in Patients with and Without IBD. *Inflammatory Bowel Diseases*,

20(11), 2056-2066. https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000154
Neuman. (2010). Biopotential electrodes. In *Medical Instrumentation : Application and Design* (ed J Webster 4th edn, p. 189-240). Wiley.
Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., & Kaplan, G. G. (2017). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century : A systematic review of population-based studies. *The Lancet*, *390*(10114), 2769-2778. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0
Nguyen, A. L., Lausten, M. A., & Boman, B. M. (2025). The Colonic Crypt : Cellular Dynamics and Signaling Pathways in Homeostasis and Cancer. *Cells*, *14*(18), 1428. https://doi.org/10.3390/cells14181428
Odille, F., Menys, A., Ahmed, A., Punwani, S., Taylor, S. A., & Atkinson, D. (2012). Quantitative assessment of small bowel motility by nonrigid registration of dynamic MR images. *Magnetic Resonance in Medicine*, *68*(3), 783-793. https://doi.org/10.1002/mrm.23298
O'Grady, G., Angeli, T. R., Du, P., Lahr, C., Lammers, W. J. E. P., Windsor, J. A., Abell, T. L., Farrugia, G., Pullan, A. J., & Cheng, L. K. (2012). Abnormal Initiation and Conduction of Slow-Wave Activity in Gastroparesis, Defined by High-Resolution Electrical Mapping. *Gastroenterology*, *143*(3), 589-598.e3. https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2012.05.036
O'Grady, G., Varghese, C., Schamberg, G., Calder, S., Du, P., Xu, W., Tack, J., Daker, C., Mousa, H., Abell, T. L., Parkman, H. P., Ho, V., Bradshaw, L. A., Hobson, A., Andrews, C. N., Gharibans, A. A., Erickson, J. C., Foong, D., Wang, W. J., … Cederwall, C. (2023). Principles and clinical methods of body surface gastric mapping : Technical review. *Neurogastroenterology & Motility*, e14556. https://doi.org/10.1111/NMO.14556
Oussalah, A., Laurent, V., Bruot, O., Bressenot, A., Bigard, M. A., Régent, D., & Peyrin-Biroulet, L. (2010). Diffusion-weighted magnetic resonance without bowel preparation for detecting colonic inflammation in inflammatory bowel disease. *Gut*, *59*(8), 1056-1065. https://doi.org/10.1136/GUT.2009.197665
Pageot, L.-P., Perreault, N., Basora, N., Francoeur, C., Magny, P., & Beaulieu, J.-F. (2000). Human cell models to study small intestinal functions : Recapitulation of the crypt-villus axis. *Microscopy Research and Technique*, *49*(4), 394-406. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0029(20000515)49:4%253C394::AID-JEMT8%253E3.0.CO;2-K
Pan, J., & Tompkins, W. J. (1985). A real-time QRS detection algorithm. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, *32*(3), 230-236. https://doi.org/10.1109/TBME.1985.325532
Paramasivam, A., Kamalanand, K., Emmanuel, C., Mahadevan, B., Sundravadivelu, K., Raman, J., & Jawahar, P. M. (2018). Influence of Electrode Surface Area on the Fractal Dimensions of Electrogastrograms and Fractal Analysis of Normal and Abnormal Digestion Process. *2018 International Conference on Recent Trends in Electrical, Control and Communication (RTECC)*, 245-250. https://doi.org/10.1109/RTECC.2018.8625668
Paramasivam, A., Krishnamurthy, K., & Jawahar, P. M. (2020). Selection of surface electrodes for electrogastrography and analysis of normal and abnormal electrogastrograms using Hjorth information. *International Journal of Biomedical Engineering and Technology*, *32*(4), 317-330. https://doi.org/10.1504/IJBET.2020.107201
Paramasivam, A., Krishnamurthy, K., Kandiah, S., Cyril, E., & V, R. (2020). Diagnosis of Type 2 Diabetes Using Electrogastrograms : Extraction and Genetic Algorithm–Based Selection of Informative Features. *JMIR Biomedical Engineering*, *5*(1), e20932. https://doi.org/10.2196/20932
Parkman, H. P., Hasler, W. L., Barnett, J. L., & Eaker, E. Y. (2003). Electrogastrography : A document prepared by the gastric section of the American Motility Society Clinical GI Motility Testing Task Force. *Neurogastroenterology and Motility*, *15*(2), 89-102. https://doi.org/10.1046/J.1365-2982.2003.00396.X
Paul, S., Saikia, A., Majhi, V., & Pandey, V. K. (2022). Chapter 1—Overview of biomedical instrumentation. In S. Paul, A. Saikia, V. Majhi, & V. K. Pandey (Éds.), *Introduction to Biomedical Instrumentation and Its Applications* (p. 1-43). Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821674-3.00010-3
Peng, C., Qian, X., & Ye, D. (2007). Electrogastrogram extraction using independent component analysis with references. *Neural Computing and Applications*, *16*(6), 581-587. https://doi.org/10.1007/s00521-007-0100-3
Pervez, M., Ratcliffe, E., Parsons, S. P., Chen, J.-H., & Huizinga, J. D. (2020). The cyclic motor patterns in the human colon. *Neurogastroenterology & Motility*, *32*(5), e13807. https://doi.org/10.1111/nmo.13807
Pham, D. (2000). *Blind Separation of Instantaneous Mixtures of Non Stationary Sources*. https://www.academia.edu/7105900/Blind_Separation_of_Instantaneous_Mixtures_of_Non_Stationary_Sources

Prassopoulos, P., Papanikolaou, N., Grammatikakis, J., Rousomoustakaki, M., Maris, T., & Gourtsoyiannis, N. (2001). MR enteroclysis imaging of Crohn disease. *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*, *21 Spec No*, S161-172. https://doi.org/10.1148/radiographics.21.suppl_1.g01oc02s161

Prats-Boluda, G. (2007). *Active Laplacian Electrode to Enhance Surface EEnG Recordings | IEEE Conference Publication | IEEE Xplore*. https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/4394890

Prats-Boluda, G., Garcia-Casado, J., Martinez-de-Juan, J. L., & Ponce, J. L. (2007). Identification of the slow wave component of the electroenterogram from Laplacian abdominal surface recordings in humans. *Physiological Measurement*, *28*(9), 1115-1133. https://doi.org/10.1088/0967-3334/28/9/012

Prats-Boluda, G., Martinez-de-Juan, J., Nieto-Del-Amor, F., Termenon, M., Varón, C., & Ye Lin, Y. (2024). Vectorgastrogram : Dynamic trajectory and recurrence quantification analysis to assess slow wave vector movement in healthy subjects. *Physical and engineering sciences in medicine*. https://doi.org/10.1007/s13246-024-01396-y

Riezzo, G., Russo, F., & Indrio, F. (2013). Electrogastrography in adults and children : The strength, pitfalls, and clinical significance of the cutaneous recording of the gastric electrical activity. *BioMed Research International*, *2013*. https://doi.org/se

Rimola, J., Ordás, I., Rodriguez, S., García-Bosch, O., Aceituno, M., Llach, J., Ayuso, C., Ricart, E., & Panés, J. (2011). Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease : Validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflammatory Bowel Diseases*, *17*(8), 1759-1768. https://doi.org/10.1002/ibd.21551

Sameni, R., Clifford, G. D., Jutten, C., & Shamsollahi, M. B. (2007). Multichannel ECG and Noise Modeling : Application to Maternal and Fetal ECG Signals. *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing 2007 2007:1*, *2007*(1), 1-14. https://doi.org/10.1155/2007/43407

Sameni, R., Jutten, C., & Shamsollahi, M. B. (2008). Multichannel Electrocardiogram Decomposition Using Periodic Component Analysis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *55*(8), 1935-1940.

Sanders, K. M. (2019). Spontaneous Electrical Activity and Rhythmicity in Gastrointestinal Smooth Muscles. *Advances in experimental medicine and biology*, *1124*, 3-46. https://doi.org/10.1007/978-981-13-5895-1_1

Sanders, K. M. (2020). Nerves, smooth muscle cells and interstitial cells in the GI tract : Molecular and cellular interactions. In *Clinical and Basic Neurogastroenterology and Motility* (p. 3-16). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813037-7.00001-7

Sands, B. E., & Ooi, C. J. (2005). A Survey of Methodological Variation in the Crohn's Disease Activity Index: *Inflammatory Bowel Diseases*, *11*(2), 133-138. https://doi.org/10.1097/00054725-200502000-00006

Sarna, S. K., Waterfall, W. E., Bardakjian, B. L., & Lind, J. F. (1981). Types of human colonic electrical activities recorded postoperatively. *Gastroenterology*, *81*(1), 61-70. https://doi.org/10.1016/0016-5085(81)90653-3

Sarter, H., Crétin, T., Savoye, G., Fumery, M., Leroyer, A., Dauchet, L., Paupard, T., Coevoet, H., Wils, P., Richard, N., Turck, D., Ley, D., Gower-Rousseau, C., Agoute, E., Al Ghossaini, N., Al Hameedi, R., Al Khatib, M., Al Turk, S., Andre, J.-M., … Zellweger, A. (2024). Incidence, prevalence and clinical presentation of inflammatory bowel diseases in Northern France : A 30-year population-based study. *The Lancet Regional Health - Europe*, *47*, 101097. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101097

Saunders, B. P., Phillips, R. K. S., & Williams, C. B. (1995). Intraoperative measurement of colonic anatomy and attachments with relevance to colonoscopy. *BJS (British Journal of Surgery)*, *82*(11), 1491-1493. https://doi.org/10.1002/bjs.1800821113

Schamberg, G., Varghese, C., Calder, S., Waite, S., Erickson, J., O'Grady, G., & Gharibans, A. A. (2023). Revised spectral metrics for body surface measurements of gastric electrophysiology. *Neurogastroenterology & Motility*, *35*(3), e14491. https://doi.org/10.1111/NMO.14491

Scharl, M., & Rogler, G. (2014). Pathophysiology of fistula formation in Crohn's disease. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, *5*(3), 205-212. https://doi.org/10.4291/wjgp.v5.i3.205

Seo, S. H., Wells, C. I., Dickson, T., Rowbotham, D., Gharibans, A., Calder, S., Bissett, I., O'Grady, G., & Erickson, J. C. (2023). Validation of body surface colonic mapping against high resolution colonic manometry : A novel non-invasive tool for evaluation of colonic motility. *medRxiv*, 2023.10.28.23297487. https://doi.org/10.1101/2023.10.28.23297487

Sharma, V. (2020). Differentiating intestinal tuberculosis and Crohn disease : Quo Vadis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, *14*(8), 647-650. https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1785870

Shen, C.-L., Huang, T.-H., Hsu, P.-C., Ko, Y.-C., Chen, F.-L., Wang, W.-C., Kao, T., & Chan, C.-T. (2017). Respiratory Rate Estimation by Using ECG, Impedance, and Motion Sensing in Smart Clothing. *Journal of Medical*

and Biological Engineering, *37*(6), 826-842. https://doi.org/10.1007/s40846-017-0247-z

Silverberg, M. S., Satsangi, J., Ahmad, T., Arnott, I. D., Bernstein, C. N., Brant, S. R., Caprilli, R., Colombel, J.-F., Gasche, C., Geboes, K., Jewell, D. P., Karban, A., Loftus Jr, E. V., Peña, A. S., Riddell, R. H., Sachar, D. B., Schreiber, S., Steinhart, A. H., Targan, S. R., … Warren, B. F. (2005). Toward an Integrated Clinical, Molecular and Serological Classification of Inflammatory Bowel Disease : Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *19*(A), 269076. https://doi.org/10.1155/2005/269076

Sinha, R., Verma, R., Verma, S., & Rajesh, A. (2011). MR Enterography of Crohn Disease : Part 2, Imaging and Pathologic Findings. *American Journal of Roentgenology*, *197*(1), 80-85. https://doi.org/10.2214/AJR.11.6740

Siqueira, A., Spirandeli, A. F., Moraes, R., & Zarzoso, V. (2019). Respiratory Waveform Estimation From Multiple Accelerometers : An Optimal Sensor Number and Placement Analysis. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, *23*(4), 1507-1515. https://doi.org/10.1109/JBHI.2018.2867727

Smout, A. J., van der Schee, E. J., & Grashuis, J. L. (1980). What is measured in electrogastrography? *Digestive Diseases and Sciences*, *25*(3), 179-187. https://doi.org/10.1007/BF01308136

Stallone, A., Cicone, A., & Materassi, M. (2020). New insights and best practices for the successful use of Empirical Mode Decomposition, Iterative Filtering and derived algorithms. *Scientific Reports*, *10*(1), 15161. https://doi.org/10.1038/s41598-020-72193-2

Stanley, E., Moriarty, H. K., & Cronin, C. G. (2016). Advanced multimodality imaging of inflammatory bowel disease in 2015 : An update. *World Journal of Radiology*, *8*(6), 571-580. https://doi.org/10.4329/wjr.v8.i6.571

Sturm, A., Maaser, C., Calabrese, E., Annese, V., Fiorino, G., Kucharzik, T., Vavricka, S. R., Verstockt, B., van Rheenen, P., Tolan, D., Taylor, S. A., Rimola, J., Rieder, F., Limdi, J. K., Laghi, A., Krustiņš, E., Kotze, P. G., Kopylov, U., Katsanos, K., … European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. (2019). ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2 : IBD scores and general principles and technical aspects. *Journal of Crohn's & Colitis*, *13*(3), 273-284. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy114

Swerdlow, C. D., Olson, W. H., O'Connor, M. E., Gallik, D. M., Malkin, R. A., & Laks, M. (1999). Cardiovascular Collapse Caused by Electrocardiographically Silent 60-Hz Intracardiac Leakage Current. *Circulation*, *99*(19), 2559-2564. https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.19.2559

Tallgren, P., Vanhatalo, S., Kaila, K., & Voipio, J. (2005). Evaluation of commercially available electrodes and gels for recording of slow EEG potentials. *Clinical Neurophysiology*, *116*(4), 799-806. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.10.001

Taylor, I., Duthie, H. L., Smallwood, R., & Linkens, D. (1975). Large bowel myoelectrical activity in man. *Gut*, *16*(10), 808-814. https://doi.org/10.1136/gut.16.10.808

Taylor, S. A., Avni, F., Cronin, C. G., Hoeffel, C., Kim, S. H., Laghi, A., Napolitano, M., Petit, P., Rimola, J., Tolan, D. J., Torkzad, M. R., Zappa, M., Bhatnagar, G., Puylaert, C. A. J., & Stoker, J. (2017). The first joint ESGAR/ESPR consensus statement on the technical performance of cross-sectional small bowel and colonic imaging. *European Radiology*, *27*(6), 2570-2582. https://doi.org/10.1007/s00330-016-4615-9

Teitelbaum, E. N., Vaziri, K., Zettervall, S., Amdur, R. L., & Orkin, B. A. (2013). Intraoperative small bowel length measurements and analysis of demographic predictors of increased length. *Clinical Anatomy*, *26*(7), 827-832. https://doi.org/10.1002/ca.22238

Thakor, N. V. (1984). From Holter Monitors to Automatic Defibrillators : Developments in Ambulatory Arrhythmia Monitoring. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *BME-31*(12), 770-778. https://doi.org/10.1109/TBME.1984.325237

Thomson, L., Robinson, T. L., Lee, J. C. F., Farraway, L. A., Hughes, M. J. G., Andrews, D. W., & Huizinga, J. D. (1998). Interstitial cells of Cajal generate a rhythmic pacemaker current. *Nature Medicine*, *4*(7), 848-851. https://doi.org/10.1038/nm0798-848

Timmermans, J.-P., Hens, J., & Adriaensen, D. (2001). Outer submucous plexus : An intrinsic nerve network involved in both secretory and motility processes in the intestine of large mammals and humans. *The Anatomical Record*, *262*(1), 71-78. https://doi.org/10.1002/1097-0185(20010101)262:1%253C71::AID-AR1012%253E3.0.CO;2-A

Tolj, N., Luetić, K., Schwarz, D., Bilić, A., Jurcić, D., & Gabrić, M. (2007). The impact of age, sex, body mass index and menstrual cycle phase on gastric myoelectrical activity characteristics in a healthy Croatian population. *Collegium Antropologicum*, *31*(4), 955-962.

Tong, L., Liu, R. -w., Soon, V. C., & Huang, Y.-F. (1991). Indeterminacy and identifiability of blind identification. *IEEE Transactions on Circuits and Systems*, *38*(5), 499-509. https://doi.org/10.1109/31.76486

Tong, L., Soon, V. C., Huang, Y. F., & Liu, R. (1990). AMUSE : A new blind identification algorithm. *IEEE International Symposium on Circuits and Systems*, 1784-1787 vol.3. https://doi.org/10.1109/ISCAS.1990.111981

Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J. F., & Peyrin-Biroulet, L. (2017). Crohn's disease. *The Lancet*, *389*(10080), 1741-1755. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31711-1

Tsai, L., Ma, C., Dulai, P. S., Prokop, L. J., Eisenstein, S., Ramamoorthy, S. L., Feagan, B. G., Jairath, V., Sandborn, W. J., & Singh, S. (2021). Contemporary Risk of Surgery in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease : A Meta-Analysis of Population-Based Cohorts. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *19*(10), 2031-2045.e11. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.10.039

Usakli, A. B. (2010). Improvement of EEG Signal Acquisition : An Electrical Aspect for State of the Art of Front End. *Computational Intelligence and Neuroscience*, *2010*(1), 630649. https://doi.org/10.1155/2010/630649

Venkatachalam, K. L., Herbrandson, J. E., & Asirvatham, S. J. (2011). Signals and Signal Processing for the Electrophysiologist. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, *4*(6), 965-973. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.964304

Vianna, E. P. M., & Tranel, D. (2006). Gastric myoelectrical activity as an index of emotional arousal. *International Journal of Psychophysiology, Psychophiosology and Cognitive Neuroscience*, *61*(1), 70-76. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.10.019

Vidhya, C. M., Maithani, Y., & Singh, J. P. (2023). Recent Advances and Challenges in Textile Electrodes for Wearable Biopotential Signal Monitoring : A Comprehensive Review. *Biosensors*, *13*(7), Article 7. https://doi.org/10.3390/bios13070679

Vujic, A., Tong, S., Picard, R., & Maes, P. (2020). *Going with our Guts : Potentials of Wearable Electrogastrography (EGG) for Affect Detection*. https://doi.org/10.1145/3382507.3418882

Wang, T. H.-H., Du, P., Angeli, T. R., Paskaranandavadivel, N., Erickson, J. C., Abell, T. L., Cheng, L. K., & O'Grady, G. (2018). Relationships between gastric slow wave frequency, velocity, and extracellular amplitude studied by a joint experimental-theoretical approach. *Neurogastroenterology & Motility*, *30*(1), e13152. https://doi.org/10.1111/nmo.13152

Wang, X. -y., Zarate, N., Soderholm, J. D., Bourgeois, J. M., Liu, L. W. C., & Huizinga, J. D. (2007). Ultrastructural injury to interstitial cells of Cajal and communication with mast cells in Crohn's disease. *Neurogastroenterology & Motility*, *19*(5), 349-364. https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2006.00894.x

Wang, Z. S., Cheung, J. Y., & Chen, J. D. Z. (1999). Blind separation of multichannel electrogastrograms using independent component analysis based on a neural network. *Medical & Biological Engineering & Computing*, *37*(1), 80-86. https://doi.org/10.1007/BF02513270

Wang, Z. S., Elsenbruch, S., Orr, W. C., & Chen, J. D. Z. (2003). Detection of gastric slow wave uncoupling from multi-channel electrogastrogram : Validations and applications. *Neurogastroenterology & Motility*, *15*(5), 457-465. https://doi.org/10.1046/j.1365-2982.2003.00430.x

Widmann, A., Schröger, E., & Maess, B. (2015). Digital filter design for electrophysiological data – a practical approach. *Journal of Neuroscience Methods, Cutting-Edge EEG Methods*, *250*, 34-46. https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2014.08.002

Widrow, B., McCool, J. M., Larimore, M. G., & Johnson, C. R. (1976). Stationary and nonstationary learning characteristics of the LMS adaptive filter. *Proceedings of the IEEE*, *64*(8), 1151-1162. https://doi.org/10.1109/PROC.1976.10286

Witges, K., Sexton, K., Graff, L. A., Targownik, L. E., Lix, L. M., Haviva, C., Stone, J., Shafer, L. A., Vagianos, K., & Bernstein, C. N. (2021). What Is a Flare? The Manitoba Living With IBD Study. *Inflammatory Bowel Diseases*, *28*(6), 862-869. https://doi.org/10.1093/ibd/izab192

Wolpert, N., Rebollo, I., & Tallon-Baudry, C. (2020). Electrogastrography for psychophysiological research : Practical considerations, analysis pipeline, and normative data in a large sample. *Psychophysiology*, *57*(9), e13599. https://doi.org/10.1111/psyp.13599

Ye, Y., Garcia-Casado, J., Martinez-de-Juan, J. L., Alvarez, D., & Prats-Boluda, G. (2008). Quantification of combined method for interferences reduction in multichannel surface electroenterogram. *2008 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 3612-3615. https://doi.org/10.1109/IEMBS.2008.4649988

Ye-Lin, Y., & Garcia-Casado, J. (2010). Combined method for reduction of high frequency interferences in surface electroenterogram (EEnG). *Annals of Biomedical Engineering*, *38*(7), 2358-2370. https://doi.org/10.1007/S10439-010-9991-8

Ye-Lin, Y., Garcia-Casado, J., Martinez-de-Juan, J. L., Prats-Boluda, G., & Ponce, J. L. (2010). The detection of intestinal spike activity on surface electroenterograms. *Physics in Medicine and Biology*, *55*(3),

663-680. https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/3/008
Yin, J., & Chen, J. D. Z. (2013). Electrogastrography : Methodology, Validation and Applications. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, *19*(1), 5-17. https://doi.org/10.5056/jnm.2013.19.1.5
Yoon, J.-W., Noh, Y.-S., Kwon, Y.-S., Kim, W.-K., & Yoon, H.-R. (2014). Improvement of Dynamic Respiration Monitoring Through Sensor Fusion of Accelerometer and Gyro-sensor. *Journal of Electrical Engineering and Technology*, *9*(1), 334-343. https://doi.org/10.5370/JEET.2014.9.1.334
Zetterberg, L. H., & Ahlin, K. (1975). Analogue simulator of e.e.g. Signals based on spectral components. *Medical & Biological Engineering*, *13*(2), 272-278. https://doi.org/10.1007/BF02477739
Zhao, Y., Ke, M., Wang, Z., Wei, J., Zhu, L., Sun, X., & Zhang, J. (2010). Pathophysiological and Psychosocial Study in Patients With Functional Vomiting. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, *16*(3), 274-280. https://doi.org/10.5056/jnm.2010.16.3.274
Zhou, Hui Zhang, Shaw, R., & Barnes, F. S. (1997). Real-time multichannel computerized electrogastrograph. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *44*(12), 1228-1236. https://doi.org/10.1109/10.649994

Résumé

L'activité motrice de l'estomac, de l'intestin et du côlon est commandée par des potentiels électriques. Ces potentiels électriques se présentent sous la forme de vagues lentes (SW pour Slow waves) : activité électrique à basse fréquence (3 à 25 cycles par minute), et de pics (SB pour Spike bursts) : activité électrique haute fréquence (1 à 20Hz). L'activité motrice des patients atteints de la maladie de Crohn (MC) est altérée. Cette altération pourrait venir d'une activité électrique anormale sous-jacente. L'acquisition, le traitement et l'analyse de cette activité pourraient donc présenter un intérêt dans le diagnostic, le suivi ou le monitorage de cette maladie. Cependant, mesurer et analyser ces potentiels électriques de manière non-invasive reste actuellement difficile du fait de leurs faibles amplitudes et de la contamination des mesures en surface de l'abdomen par l'activité électrique cardiaque, les bruits respiratoires et de mouvements. Dans cette thèse, nous avons, dans un premier temps, développé et validé un prototype d'acquisition bas bruits (3µVpp), haute fréquence temporelle (250Hz) et spatiale (28 électrodes) de ces potentiels. Nous avons ensuite modifié un simulateur électrostatique de potentiels cardiaques fœtaux et maternels pour lui permettre de générer des potentiels gastro-intestinaux bruités. Nous avons développé en parallèle plusieurs algorithmes de débruitages reposant sur une technique de séparation de source pseudopériodique (*Pseudo periodic component analysis).* Ces algorithmes ont été évalués sur des bases de signaux synthétiques générés par le simulateur et sur données réelles. Puis, une investigation clinique, conçue et menée durant cette thèse, a permis de récolter ces potentiels chez 14 volontaires sains et 11 patients permettant ainsi de proposer un pipeline de traitement et d'analyse de ces potentiels. A l'aide de ce pipeline, deux cas d'étude ont été réalisés : (1) une étude utilisant des modèles linéaires mixtes pour comparer les dynamiques temporelles de ces potentiels entre volontaires sains et patients et ; (2) une tâche de classification sain-pathologique, basée sur une régression logistique. Ces cas d'études permettent de confirmer l'intérêt de l'étude des potentiels gastro-intestinaux pour la maladie de Crohn.

Mots clés : Maladie de Crohn, Dispositif médical, Électrophysiologie, Débruitage, Modèles linéaires mixtes.

Abstract

The motility of the stomach, intestines, and colon is controlled by electrical potentials. These electrical potentials are slow waves (SW), which are low-frequency electrical activity (3 to 25 cycles per minute), and spike bursts (SB), which are high-frequency electrical activity (1 to 20 Hz). The motility activity of patients with Crohn's disease (CD) is altered. This alteration could be due to underlying abnormal electrical activity. Therefore, acquiring, processing, and analyzing this activity could be useful for diagnosing, monitoring, or tracking this disease. However, measuring and analyzing these electrical potentials noninvasively remains difficult due to their low amplitudes and contamination of surface abdominal measurements by cardiac electrical activity, respiratory and movement noises. In this thesis, we first developed and validated a low-noise (3 μV_{pp}), high temporal (250 Hz) and spatial (28 electrodes) acquisition prototype. Then, we modified an electrostatic simulator of fetal and maternal cardiac potentials to generate noisy gastrointestinal potentials. In parallel, we developed several denoising algorithms based on a pseudoperiodic source separation technique (Pseudo periodic component analysis). These algorithms were evaluated using synthetic signals generated by the simulator and real data. Finally, a clinical investigation designed and conducted during this thesis allowed us to collect these potentials from 14 healthy volunteers and 11 patients, enabling us to propose a pipeline for processing and analyzing these potentials. Using this pipeline, two case studies were carried out: (1) a study using mixed linear models to compare the temporal dynamics of these potentials between healthy volunteers and patients; and (2) a healthy-pathological classification task, based on logistic regression. These case studies confirm the value of studying gastrointestinal potentials in Crohn's disease.

Key words : Crohn's disease, Medical device, Electrophysiology, Denoising, Mixed linear models.