

5376
1974
68

N° d'ordre : 446

50376
1974
68

THESE

présentée à

L'UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE TROISIEME CYCLE

par

Daniel SILVIE

"APPORT DE LA MODELISATION
DU TRANSFERT GAZEUX PULMONAIRE
A LA VERIFICATION DE POSTULATS CLASSIQUES"



Soutenu le 6 Mars 1974, devant la COMMISSION D'EXAMEN

Membres du Jury :	MM.	P. VIDAL	Président et Rapporteur
		L. POVY	Examineur
		F. GUERRIN	Invité
		G. MILBLED	Invité
		N. MALVACHE	Invité

A ma Femme,

A la mémoire de mon Père.

AVANT - PROPOS

Le travail présenté dans ce mémoire a pu être réalisé grâce à la collaboration du Centre d'Automatique de l'Université des Sciences et Techniques de Lille I et du Service d'Explorations fonctionnelles respiratoires de l'Hôpital Calmette à Lille.

Nous tenons à remercier Monsieur le Professeur Pierre VIDAL, Directeur du Centre d'Automatique qui nous a formé et Monsieur le Professeur François GUERRIN, Président de l'U.E.R. III de l'Université de Droit et de la Santé de Lille II, qui ont accepté de nous accueillir dans leurs Services respectifs et de superviser nos travaux.

Nous remercions également Monsieur L. POVY, Maître de Conférence à l'Université de Lille I, Monsieur le Professeur G. MILBLÉD Directeur du Laboratoire d'Automatique physiologique de l'Université de Lille II et Monsieur N. MALVACHE chargé de Cours au Centre Universitaire de Valenciennes qui ont bien voulu nous faire l'honneur de participer à notre Jury.

Nous tenons également à remercier les Docteurs H. ROBIN et C. BOULENGUEZ ainsi que Monsieur J.J. LIMOSIN pour l'aide et les conseils qu'ils nous ont apportés tout au long de nos recherches.

Nous ne voudrions pas terminer cet avant-propos sans remercier également toutes les personnes qui par leur collaboration active ont permis la réalisation de ce mémoire.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

CHAPITRE 1 : RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

- Introduction
- I - 1 : Rappel historique
 - I - 1-1 : Lois générales
 - I - 1-2 : Historique de la découverte
 - I - 1-3 : Evolution récente de la recherche
- I - 2 : Méthodes et appareillage
 - I - 2-1 : Méthodes
 - I - 2-2 : Appareillage expérimental
 - I - 2-3 : Expérimentation et mesures
- I - 3 : Position du problème
 - I - 3-1 : Exposé
 - I - 3-2 : Choix du modèle
- I - 4 : Conclusion

CHAPITRE 2 : ANALYSE CRITIQUE DU MODELE CLASSIQUE DE FORSTER, ROUGHTON et OGILVIE

- Introduction
- II - 1 : Description du modèle "classique"
- II - 2 : Mise en équations du modèle "classique"
 - II - 2 -1 : Inspiration
 - II - 2-2 : Diffusion
 - II - 2-3 : Expiration, prise d'échantillons
et calcul de D_{CO}
- II - 3 : Résultats expérimentaux
 - II -3-1 : Résultats
 - II -3-2 : Discussion

CHAPITRE 3 : MODELE LINEAIRE

- Introduction

- III - 1 : Analyse du modèle
 - III - 1-1 : Inspiration
 - III - 1-2 : Diffusion
 - . III-1-2-1 : Volume alvéolaire
 - . III-1-2-2 : Pression alvéolaire
 - . III-1-2-3 : Capacité de diffusion
 - III - 1-3 : Expiration et prise d'échantillons
 - III - 1-4 : équations décrivant le modèle

- III - 2 : Hypothèses simplificatrices
 - III - 2-1 : Volumes
 - III - 2-2 : Pressions

- III - 3 : Résolution
 - III -3-1 : Inspiration
 - III -3-2 : Apnée
 - III -3-3 : Expiration
 - III -3-4 : Echantillon expiratoire.

- III - 4 : Méthode analogique et hybride
 - III -4-1 : Simulation du modèle
 - III -4-2 : Calcul de la capacité de diffusion
 - III -4-3 : Expérimentation

- III - 5 : Simulation numérique
 - III - 5-1 : Simulation continue
 - . III-5-1-1 : Calcul de la capacité de diffusion
 - . III-5-1-2 : Résultats

III - 5-2 : Simulation récurrente

. III-5-2-1 : Simulation du modèle

. III-5-2-2 : Calcul de D_{CO} et résultats.

- III - 6 : Conclusion

CHAPITRE 4 : MODELE "NON LINEAIRE"

- Introduction

- IV - 1 : Estimation de la surface d'échange

- IV - 2 : Elaboration du modèle

IV - 2-1 : Hypothèses simplificatrices

IV - 2-2 : équations du modèle

- IV - 3 : Résolution analytique

IV - 3-1 : Inspiration

IV - 3-2 : Apnée

IV - 3-3 : Expiration et échantillon

- IV - 4 : Simulation du modèle

IV - 4-1 : Présentation des calculs

IV - 4-2 : Résultats

- IV - 5 : Conclusion

CHAPITRE 5 : ANALYSE DES HYPOTHESES DE TRAVAIL

- V - 1 : Analyse des hypothèses simplificatrices

V -1-1 : Linéarité d'inspiration et d'expiration

V -1-2 : Linéarité de la pression alvéolaire

V -1-3 : Hypothèses du modèle non linéaire

- V - 2 : Remise en cause des hypothèses fondamentales
 - V -2-1 : Justification de cette remise en cause
 - V -2-2 : Postulats de Marie KROGH
 - . V-2-2-1 : Remise en cause des 1er et 3ème postulats
 - . V-2-2-2: Remise en cause du 2ème postulat
- V - 3 : Considérations au sujet d'un modèle pluri-alvéolaire
- V - 4 : Conclusion

CONCLUSION GENERALE

ANNEXE 1 : COMPLEMENTS DE PHYSIOLOGIE PULMONAIRE

- A1 - 1 : Conditions physiques des gaz en physiologie respiratoire
- A1 - 2 : Nomenclature internationale des abréviations utilisées en physiologie pulmonaire
- A1 - 3 : Volumes pulmonaires

ANNEXE 2 : ESSAIS DE SENSIBILITE DU MODELE LINEAIRE

- Introduction
- A2 - 1 : Présentation des calculs
 - A2 - 1-1 : Changement d'échelle
 - A2 - 1-2 : Valeurs typiques

- A2 - 2 : Présentation générale des courbes
expérimentales
 - A2 -2-1 : Variation de la fraction alvéolaire
 - A2 -2-2 : Variation de la fraction échantil-
lonnée.

- A2 - 3 : Influence des paramètres
 - A2 -3-1 : Capacité de diffusion pulmonaire
 - A2 -3-2 : Résistance des voies aériennes
 - A2 -3-3 : Volume inspiré
 - A2 -3-4 : Volume résiduel
 - A2 -3-5 : Pression barométrique
 - A2 -3-6 : Débit inspiratoire
 - A2 -3-7 : Débit expiratoire
 - A2 -3-8 : Volumes de début et fin d'échantillon
 - A2 -3-9 : Temps d'apnée
 - A2-3-10 : Fraction inspirée
 - A2-3-11 : Variation de 2 paramètres

- A2 - 4 : Conclusion

ANNEXE 3 : PROGRAMMES NUMERIQUES

- A3 - 1 : Dossier expérimental

- A3 - 2 : Correction des données

- A3 - 3 : Modèle linéaire
 - A3 -3-1 : sous programme I
 - A3 -3-2 : sous programme II
 - A3 -3-3 : sous programme III
 - A3 -3-4 : sous programme IV
 - A3 -3-5 : sous programme V
 - A3 -3-6 : sous programme VII
 - A3 -3-7 : sous programme VIII

- A3 - 4 : Modèle non linéaire

A3 - 4 : Modèle non linéaire

A3 - 5 : Histogrammes

ANNEXE 4 : RESULTATS NUMERIQUES

INTRODUCTION



Les travaux que nous présentons dans ce mémoire ont pu être réalisés grâce à la collaboration du Centre d'Automatique de l'Université des Sciences et Techniques de Lille I et du Service d'Explorations fonctionnelles respiratoires de l'Hôpital Calmette de Lille ; ils ont bénéficié d'un contrat de recherche libre de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale ("CRL INSERM n°72-1-070-6").

Le développement des méthodes de calcul tant analogiques que numériques et leur introduction dans le domaine médical a provoqué l'essor de la modélisation des diverses fonctions physiologiques. Les modèles mathématiques figés que nous ont légués les générations précédentes, font place désormais à des modèles de simulation dynamique qui permettent de suivre l'évolution des diverses variables (essentiellement en fonction du temps) des systèmes considérés.

En cette époque où la pollution atmosphérique menace de plus en plus l'homme moderne, la physiologie respiratoire acquiert un regain d'intérêt et les recherches connaissent depuis ces dernières années un développement certain.

Ce mémoire se propose d'être, à la lumière des méthodes utilisées par les "systématiciens", un apport et parfois une critique au modèle mathématique de la diffusion pulmonaire proposé en 1954 par FORSTER, ROUGHTON et OGILVIE qui est le plus couramment utilisé pour décrire ce phénomène en physio-pathologie respiratoire. Ce modèle a subi de nombreux développements depuis cette époque sans jamais que soient remises en cause les hypothèses ayant servi à son élaboration, proposées en 1914 par Marie KROGH.

Un rappel physiologique permet tout d'abord de suivre l'évolution de la recherche sur la diffusion pulmonaire depuis 1914

et principalement ses développements récents. Le processus expérimental est ensuite décrit et nous amène à proposer un modèle général d'étude du phénomène dont les éléments seront précisés aux différents chapitres.

Le second chapitre est consacré à la description du modèle classique de FORSTER et al, à l'analyse de ses principales faiblesses ainsi qu'à l'étude de la dispersion des résultats du calcul de 800 dossiers expérimentaux sur 3 sujets sains.

La simulation dynamique de la diffusion suivant les postulats de KROGH, intégrant le processus expérimental est étudiée au chapitre 3. Les résolutions analytique, analogique puis numérique de ce modèle y sont proposées. Les faiblesses de ce modèle mises en évidence grâce à l'étude de la capacité de diffusion calculée à partir des 800 dossiers expérimentaux nous font rechercher au chapitre 4 un modèle de diffusion non linéaire.

Les constatations faites sur les 2 modèles précédents et les hypothèses retenues lors de leur élaboration conduisent à considérer une capacité de diffusion proportionnelle à la puissance $4/3$ du volume alvéolaire.

Aucune amélioration n'ayant été constatée sur la dispersion des résultats observés, nous tentons d'analyser au chapitre 5 les causes de cet échec. Les hypothèses simplificatrices introduites tout au long de cette étude n'ayant que peu d'influence sur le résultat final du modèle, il nous faudra alors remettre en cause les postulats trop restrictifs de Marie KROGH ce qui ouvre de nouvelles perspectives de recherches.

CHAPITRE 1



RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

INTRODUCTION

Les premiers modèles en physiologie pulmonaire ont été élaborés par des chercheurs tels que BOHR et HALDANE dont la renommée s'est répandue tant dans le milieu médical que scientifique.

Au cours des trois dernières décennies le fossé séparant ces deux spécialités s'est élargi et la terminologie employée dans celles-ci s'est tellement spécialisée qu'il est assez difficile lorsque la passerelle d'une équipe pluri-disciplinaire a été jetée, de se faire comprendre par les uns et par les autres.

Quelques compléments de physiologie pulmonaire sont donnés dans la première annexe, de plus amples détails pourront être trouvés dans les textes publiés par différents auteurs (27, 168, 170, 188).

Des précisions sur l'étude des modèles en Médecine peuvent être trouvés dans différents ouvrages* et pour ceux qui concernent la physiologie pulmonaire dans les écrits**

Conscient de ce problème de langage, nous tenterons tout au long de ce travail d'explicitier dans la mesure du possible et sans trop de digression la terminologie employée.

* 1, 98, 141, 163, 213, 220, 310, 316, 326, 327

** 9, 10, 13, 30, 128, 140, 160, 162, 189, 191, 192, 218, 232, 236, 289, 309, 311.

Dans ce premier chapitre nous proposons un rappel historique de l'étude de la diffusion et ses développements depuis les vingt dernières années, nous décrivons la méthode et l'appareillage utilisés et abordons la description d'un modèle général d'étude du phénomène exprimé en termes d'automaticien.

I - 1 RAPPEL HISTORIQUE

Avant de rappeler l'historique de la découverte de la diffusion gazeuse alvéolo-capillaire, il convient de se souvenir des lois régissant la diffusion du gaz.

I - 1 - 1 Lois générales

Le phénomène de diffusion est connu depuis plus d'un siècle et est décrit par les lois fondamentales suivantes :

- la loi de FICK (111) à une dimension : le débit instantané de gaz entre deux points d'un mélange gazeux ou d'un liquide peut être donné par les équations suivantes :

$$\frac{dQ}{dt} = - A \alpha D \frac{\partial P}{\partial x}$$

et

$$\frac{\partial P}{\partial t} = D \frac{\partial^2 P}{\partial x^2}$$

où $\frac{dQ}{dt}$ est le débit instantané de gaz exprimé en ml STPD/s. qui s'écoule perpendiculairement à la surface d'une aire A exprimée en cm^2 ; sous l'influence du gradient de pression partielle $\frac{\partial P}{\partial x}$ de ce gaz où P est exprimé en mm de mercure (mmHg).

D est le coefficient de diffusion du gaz exprimé en cm^2/sec . qui est une propriété intrinsèque du milieu considéré.

α est la solubilité du gaz dans le fluide considéré exprimée en ml STPD de gaz/ml de fluide/mmHg de pression partielle (loi de HENRY)

αD est le coefficient de diffusion de KROGH qui s'exprime en ml STPD de gaz qui diffuse par minute, par cm^2 de surface pour un gradient de pression de 1atmosphère par micron.

La loi de GRAHAM exprime également que le débit instantané d'un gaz est inversement proportionnel à la racine carrée de son poids moléculaire.

I - 1 - 2 Historique de la découverte (109)

C'est vers 1868 que HALDANE (146, 147, 148, 149) et ses collaborateurs se sont penchés sur le problème du transfert gazeux pulmonaire afin de préciser les modes d'échange entre l'air alvéolaire et le sang capillaire des divers gaz.

Les mesures de la pression partielle d'oxygène dans le sang artériel (PaO_2) et l'air avéolaire (PAO_2) par diverses méthodes donnèrent des résultats très divergents qui ouvrirent la voie à deux hypothèses :

1) celle de la sécrétion, mécanisme actif, émise par LUDWIG en 1870, défendue par les équipes de BOHR (33, 34) et HALDANE (149) vers 1896 car ils avaient mesuré des PO_2 artérielles supérieures aux PO_2 alvéolaires.

2) celle de la diffusion, défendue par BARCROFT (11) et KROGH (182) et leurs collaborateurs car leurs méthodes de mesure prouvaient que les PO_2 artérielle et alvéolaire étaient à peu près égales et de ce fait les échanges à travers la membrane alvéolo-

capillaire pouvaient répondre aux lois physiques de la diffusion.

Vers 1909 BOHR et A. et M. KROGH (36, 181, 185) afin de mieux comprendre le phénomène, introduisirent l'usage du monoxyde de carbone (CO) gaz qui ne participe pas aux échanges habituels, possède une grande affinité pour l'hémoglobine et a des propriétés physico-chimiques proches de celles de l'oxygène. Les résultats obtenus par cette méthode furent suffisants pour faire triompher l'hypothèse de diffusion sans lui adjoindre un phénomène de sécrétion, hypothèse qui fut dès lors écartée. Marie KROGH put ainsi définir la "constante de diffusion pulmonaire" (D_L) comme le volume d'un gaz donné, diffusant à travers la membrane pulmonaire, par unité de temps, par unité de surface et d'épaisseur de la membrane pour un gradient de pression égal à l'unité (exprimé généralement en ml/min/mmHg).

A partir de cette époque, de nombreuses méthodes de mesure furent mises au point afin d'évaluer ce coefficient.

Dès 1909, BOHR (32) proposa une méthode à l'oxygène en hypoxie mais sa mise en oeuvre très délicate posa de nombreux problèmes. Il élaborait également la même année une méthode à l'oxyde de carbone en régime constant.

En 1914, A. et M. KROGH (186) mirent au point une technique en apnée et énoncèrent les trois postulats fondamentaux de la méthode afin d'expliquer leurs résultats :

- 1) la pression capillaire de l'oxyde de carbone est nulle.
- 2) la "mixique pulmonaire" est homogène.
- 3) la combinaison de l'oxyde de carbone avec l'hémoglobine est immédiate.

Plusieurs variantes techniques, affinant ces méthodes de mesure furent proposées, on peut les décomposer en deux grandes classes :

- les méthodes en régime constant ou stable
- les méthodes en apnée.

Cet exposé évoquera la seconde classe qui a le plus souvent retenu notre attention au cours de notre étude.

Des précisions sur les autres méthodes pourront être trouvées dans les articles référenciés ci-dessous*.

I - 1 - 3 : Evolutions récentes de la recherche

A partir de 1944, les méthodes à l'oxygène furent peu à peu abandonnées à cause de leurs difficultés de mise en oeuvre et celles à l'oxyde de carbone devinrent prépondérantes.

Les postulats de KROGH furent également remis en question et on s'intéressa de plus en plus à la combinaison de l'oxyde de carbone avec l'hémoglobine ainsi qu'aux troubles du rapport de la ventilation à la perfusion du poumon (\dot{V}_A/\dot{Q}).

ROUGHTON (269 à 282) vers cette époque reprit l'étude de la diffusion en plusieurs étapes

- traversée de la membrane alvéolo-capillaire

* 19, 25, 28, 37, 39, 50, 84, 85, 90, 100, 194, 195, 197, 200, 225, 228, 243, 268, 291, 292, 298, 299, 313, 324

- solubilité dans le plasma
- traversée de la membrane des globules rouges
- solubilité dans le stroma des hématies
- combinaison avec les atomes de fer de l'hémoglobine.

Depuis les travaux de PAPPENHEIMER (71, 233, 234) vers 1950, on définit et utilise la "capacité de diffusion pulmonaire" comme étant le volume d'un gaz donné (exprimé en ml STPD), qui traverse la membrane alvéolo-capillaire en une minute, pour un gradient de pression d'un millimètre de mercure, ceci permet d'éviter les imprécisions dues aux mesures de la surface et de l'épaisseur de la membrane.

En pathologie (18 à 22, 41 à 45, 255) des observations de 1944 à 1957 contribuèrent à montrer l'influence des inhomogénéités ventilatoires et circulatoires sur la prise d'oxyde de carbone.

En 1954, FORSTER (17, 124, 126) ajouta de l'hélium au mélange inspiré, afin d'estimer l'importance des troubles de distribution ventilatoire et avec ROUGHTON et OGILVIE (229) proposa un modèle permettant de calculer la capacité de diffusion pulmonaire.

A partir de 1960, de nombreux symposiums (61, 62, 69, 102, 103, 285, 297) montrèrent la grande difficulté de saisir la réalité physique de la capacité de diffusion, compte tenu du grand nombre de facteurs pouvant influencer la mesure. Au cours de ces débats fut soulignée l'impossibilité par les méthodes actuelles d'isoler et de mesurer avec précision les diverses étapes de la diffusion.

A la suite de nombreux travaux* on peut appréhender les facteurs susceptibles d'influencer le transfert au cours des trois grandes étapes :

1) étape alvéolaire

- volume alvéolaire fonctionnel
- surface alvéolaire fonctionnelle
- pression partielle de gaz
- poids moléculaire du gaz

2) étape alvéolo-capillaire

- coefficient de solubilité du gaz (α), poids moléculaire du gaz
- surface capillaire fonctionnelle
- épaisseur de la membrane
- volume plasmatique capillaire
- épaisseur de la paroi des hématies
- pression du gaz diffusant présent dans le sang veineux mêlé
- temps de passage (lié au débit cardiaque)
- brassage des hématies

3) étape de la combinaison intraglobulaire

- volume capillaire
- hémocrite
- concentration en hémoglobine réduite au temps $t = 0$
- vitesse de combinaison (θ)
- vitesse de dissociation
- débit cardiaque

* 2, 23, 25, 26, 29, 31, 50, 52, 53, 57, 58, 63, 77, 78, 89, 99, 101, 104, 112, 114, 118 à 129, 133 à 139, 144, 165, 167, 169, 171, 174, 190, 206 à 209, 221, 227, 231, 233, 235, 240 à 242, 245, 254 à 259, 263, 265, 269 à 283, 289, 294, 301, 317, 319)

- pH
 - concentration en HbO_2 et $HbCO$ au temps $t = 0$
 - $P_{A_{O_2}}$ et $P_{C_{O_2}}$ susceptibles de ralentir la réaction
- $$Hb + CO \rightleftharpoons HbCO$$

En 1963, au symposium de LONDRES, COTES (73, 74) proposa l'adoption du terme "transfert pulmonaire" traduisant mieux le fait que le problème dépasse la simple diffusion à travers la membrane.

Malgré ces difficultés, le test du transfert de l'oxyde de carbone a acquis beaucoup de valeur en exploration fonctionnelle pulmonaire (51, 121, 143, 196, 283, 328) mais le résultat obtenu doit être interprété, compte tenu des résultats des autres tests.

I - 2 METHODE ET APPAREILLAGE

I - 2 - 1 : Méthode

La méthode en apnée utilisée fut proposée en 1954 par FORSTER (124), variante technique de celle de A et M. KROGH (185, 186), elle consiste à faire inhaler au sujet, au cours d'une inspiration unique, succédant à une expiration forcée, un mélange gazeux de composition connue en oxyde de carbone. Après une apnée de temps prédéterminé, un échantillon dit "alvéolaire" est recueilli au cours de l'expiration forcée et analysé.

Les gaz inspirés sont des mélanges quaternaires dosés très précisément composés de monoxyde de carbone ($CO = 0,3 \%$), d'oxygène ($O_2 = 21 \%$), d'hélium ($He = 14 \%$) et d'azote ($N_2 = QS$)

COTES (73, 74), tenta de codifier la méthode en proposant une apnée aussi proche que possible de dix secondes, ce temps comportant les deux tiers de l'inspiration, la totalité de l'apnée et le temps d'expiration jusqu'au milieu de l'échantillon de 500 ml

prélevé après expiration des 750 premiers millilitres. L'apnée doit être mesurée au centième de seconde.

Le calcul de la capacité de diffusion (T_LCO ou $DpCO$) se fait à partir de formules mathématiques tenant compte de l'allure exponentielle de la décroissance de la fraction expirée de CO en fonction du temps de l'expérience. La valeur initiale de cette exponentielle ne pouvant être approchée que par le rapport de dilution d'hélium ; un "temps d'apnée vrai" différent d'un auteur à l'autre est proposé afin de tenir compte du phénomène de diffusion pendant l'inspiration.

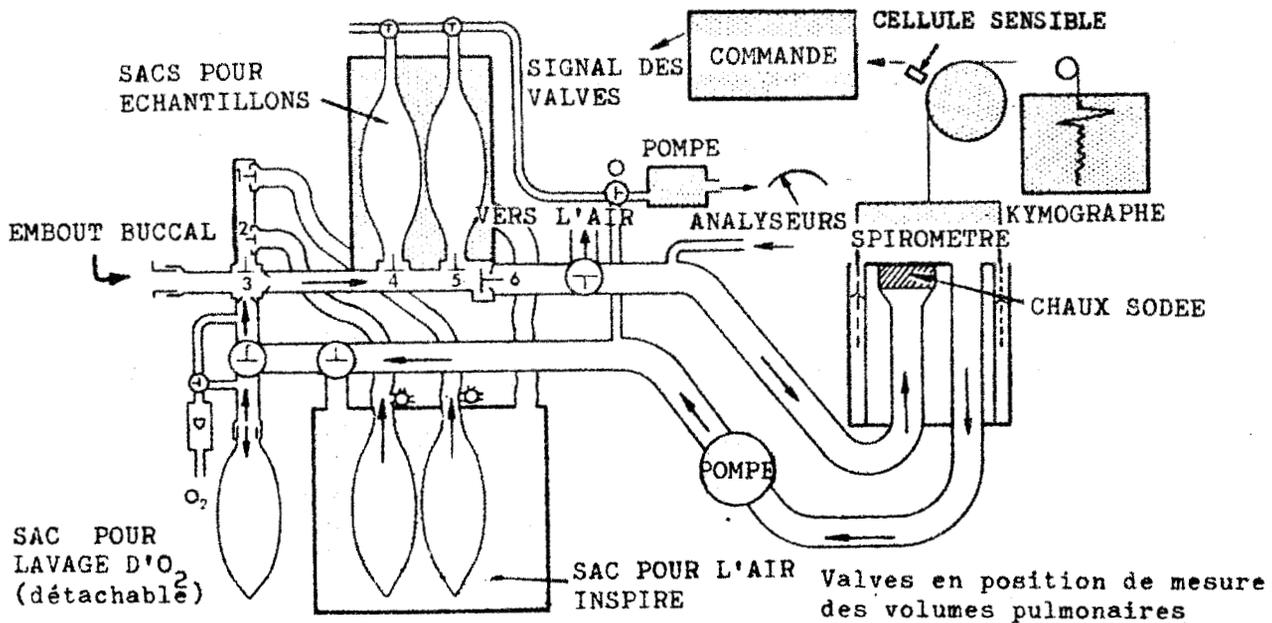
Dans le chapitre 2, consacré à l'étude du modèle le plus couramment utilisé en physiopathologie respiratoire, sont analysés les principaux problèmes posés par de telles formulations.

I - 2 - 2 : Appareillage expérimental (143)

L'appareil utilisé, représenté schématiquement à la figure (1-1), est le "RESPARAMETER M.K.4" de P.K. MORGAN, qui est constitué de 3 parties :

1) un ensemble spirométrique comprenant un ballon contenant le mélange inspiré, deux ballons pour la prise d'échantillons, à ouverture commandée par électro-vannes, une cloche spirométrique classique et un inscripteur sur papier afin de relever les variations des volumes alvéolaires.

2) un tiroir électronique, permettant presque sans manipulation, d'obtenir les diverses phases expérimentales à partir d'une horloge interne, de compteurs et d'un détecteur de volume (soit régulièrement percée, tournant entre une lampe et une photodiode, reliée à l'ensemble spirométrique, permet de mesurer des variations quantifiées de volumes de 30 ml.)



APPAREIL POUR LA MESURE DES VOLUMES PULMONAIRES ET DE LA CAPACITE DE TRANSFERT.
(Méthode en apnée)

Figure 1 -1

Représentation schématique de l'appareillage utilisé : RESPARAMETER MK4

Cet ensemble commande des électro-vannes pouvant ouvrir ou fermer les tuyaux d'admission et d'échappement du gaz, de façon à pouvoir fixer au préalable divers volumes (inspiration, rinçage, prélèvement) ainsi que le temps d'apnée.

Le "temps d'apnée vrai" mesuré au dixième de seconde, débute après inspiration de 600 ml (volume égal au rinçage) dure tout le temps d'apnée et s'arrête au milieu de l'échantillon prélevé sur l'expiration.

3) un ensemble d'analyse de gaz comprenant :

- un détecteur à fil chaud pour l'hélium
- un analyseur à absorption infra-rouge pour l'oxyde de carbone

Les gaz expirés passent avant analyse dans deux bacs

contenant de la chaux sodée qui fixe le gaz carbonique et de chlorure de calcium qui élimine la vapeur d'eau.

Les fractions mesurées sont affichées en pourcentage sur deux cadrans permettant la lecture directe.

I - 2 - 3 : Expérimentation et mesures

Un ensemble de 800 expériences sur 3 sujets masculins a été entrepris afin de vérifier les hypothèses retenues lors de l'élaboration des modèles de calcul de la capacité de diffusion présentés dans ce mémoire.

Ces expériences ont permis de faire varier le temps de plateau, le volume inspiré et la fraction inspirée de CO afin de connaître leur influence sur la fraction expirée. 9 autres paramètres ont été également surveillés à partir des mesures et tracés expérimentaux :

- pression barométrique
- température ambiante
- fractions inspirées et expirées d'hélium
- temps d'apnée vrai
- temps total de l'expérimentation
- temps d'inspiration
- temps et volume de milieu d'échantillon

Les corrections de température et de pression sont ensuite effectuées pour ramener les diverses mesures dans les conditions STPD en tenant compte de l'absorption du gaz carbonique (évalué à 5 %) et de la vapeur d'eau lors de la mesure du mélange expiré.

Sur le tracé expérimental de la figure 2 ont été indiquées les diverses grandeurs qui y sont mesurées.

Nom: P. ROBIN

Age (ans):

Date: 2/10/70

Cult:

P (kg):

P (kg):

t (°C): 23

T (cm):

R (mmHg): 769

10,7

0,242

0,096

8,65

Dp CO
(ml/min ramlg)

Dp CO/VA

Rinçage

Th:

1,085

9,34

Th:

Th:

4,62

Echantillon.

756

expiration

apnée.

↑
inspiration

$\left\{ \begin{array}{l} \text{CO} = 0,3\% \\ \text{He} = 15\% \\ \text{O}_2 = 21\% \\ \text{N}_2 = \text{Qs.} \end{array} \right.$

Figure 1 - 2

Tracé expérimental



I - 3 - POSITION DU PROBLEME

Le problème qui se pose lors de l'étude de la diffusion alvéolo-capillaire est la recherche pour le médecin d'une grandeur qui définisse la qualité de l'échangeur pulmonaire. Le test surtout utilisé en pathologie demande un effort que certains malades ne peuvent répéter, il s'agira donc à partir des mesures effectuées lors d'une expérience unique de déterminer la capacité de transfert du patient. En cas d'anomalie l'expérience pourra toujours être refaite afin de vérifier la reproductibilité des divers paramètres mesurés.

Compte tenu des mesures expérimentales le système à étudier peut se représenter de la façon suivante (figure 1-3)

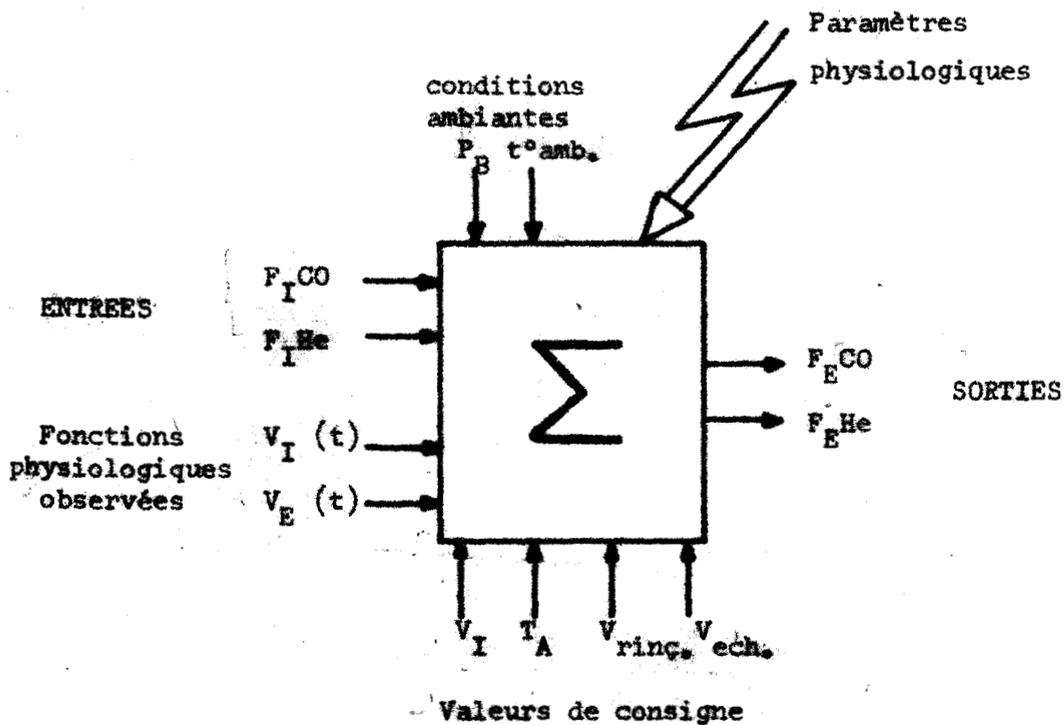


Fig. 1-3: Représentation générale du système à étudier

dans la figure 1 - 3 :

- P_B = pression barométrique
- $T^{\circ}amb.$ = température ambiante
- $F_I CO$ = fraction inspirée de CO
- $F_E CO$ = fraction expirée de CO
- $F_I He$ = fraction inspirée d'hélium
- $F_E He$ = fraction expirée d'hélium
- $V_I (t)$ = volume inspiré étudiés sur le spirogramme
- $V_E (t)$ = volume expiré
- V_I = volume inspiré maximal
- T_A = temps de plateau
- $V_{ring.}$ = volume de rinçage
- $V_{ech.}$ = volume de l'échantillon

Les paramètres physiologiques introduits de manière aléatoire dans le système sont ceux qui ont été énumérés au paragraphe I - 1 - 3 et qui n'ont pas été mesurés.

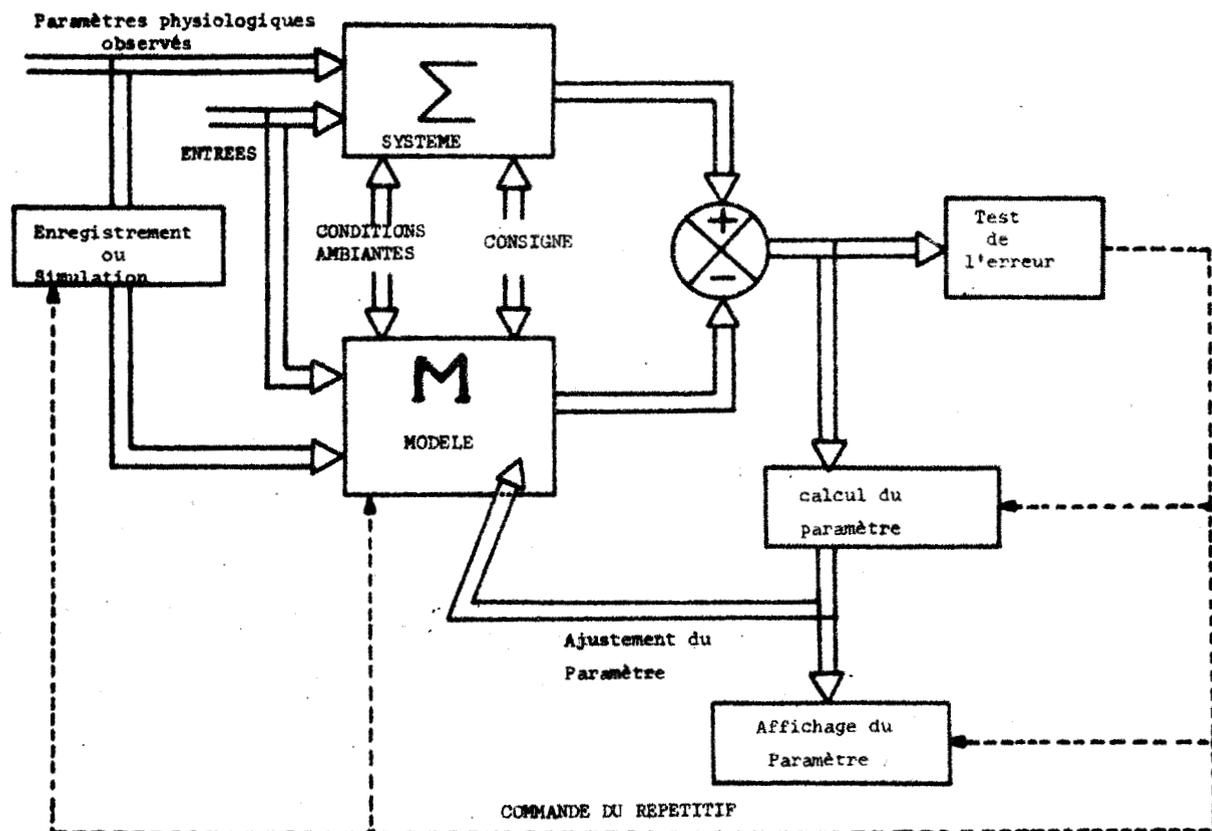
Compte tenu de tous les paramètres indiqués, de l'entrée et de la sortie de ce système il faut déterminer un coefficient de qualité de celui-ci : la capacité de diffusion pulmonaire définie par Marie KROGH est considérée par les physiologistes comme représentative de la qualité de l'échangeur, il faut donc élaborer un modèle faisant intervenir ce paramètre.

On ne peut procéder à l'identification du système et du modèle en temps réel étant donné que les valeurs des fractions expirées de CO et d'hélium ne sont connues qu'à postériori. On ne peut non plus procéder à des essais successifs afin d'ajuster le paramètre recherché étant donné l'effort demandé au sujet et les variations incontrôlables des divers paramètres physiologiques pouvant intervenir. Il faut donc procéder de la manière suivante :

- dans un premier temps il faudra soit enregistrer les entrées physiologiques observées soit les simuler.

- dans un second temps on pourra appliquer ces signaux à l'entrée du modèle et à partir de ses sorties et de celles du système réel on pourra par un calcul approprié ajuster le coefficient de qualité de la membrane. Lorsque les deux sorties seront égales à l'erreur admissible près on pourra arrêter l'identification.

Nous avons représenté toutes ces phases sur le schéma de la figure 1 - 4.



Retour aux conditions initiales et nouveau calcul avec la nouvelle valeur du paramètre.

Figure 1 - 4 : Schéma général de calcul de la capacité de diffusion

I - 3 - 2 : Choix du modèle

Le modèle physique choisi est celui de BOHR (33) décrivant le poumon comme un sac sphérique, homogène, poreux, baignant dans le lit capillaire (fig. 1 - 5)

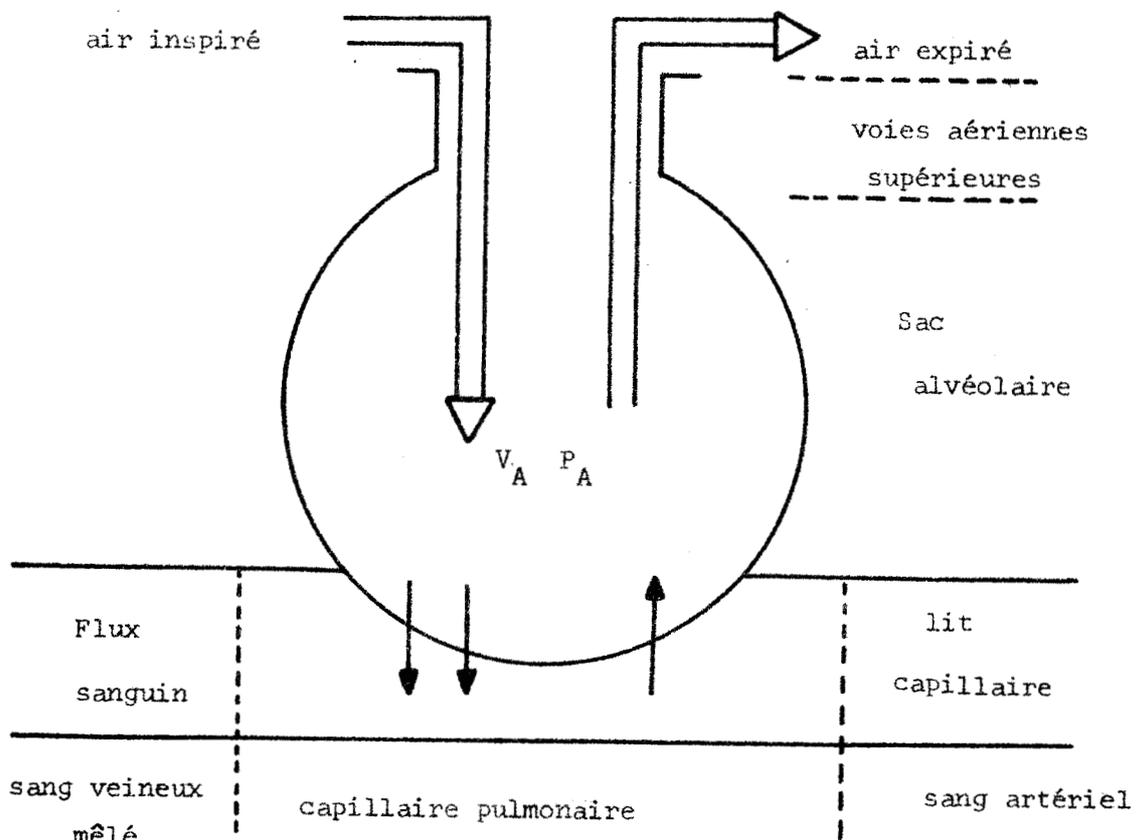


fig. 1 - 5 : Modèle pulmonaire monoalvéolaire de BOHR.

La forme générale du modèle que nous utilisons tout au long de cette étude est élaborée à partir du bilan des quantités (volumes) qui entrent et sortent du sac alvéolaire^{et} est représentée sur la figure 1 - 6.

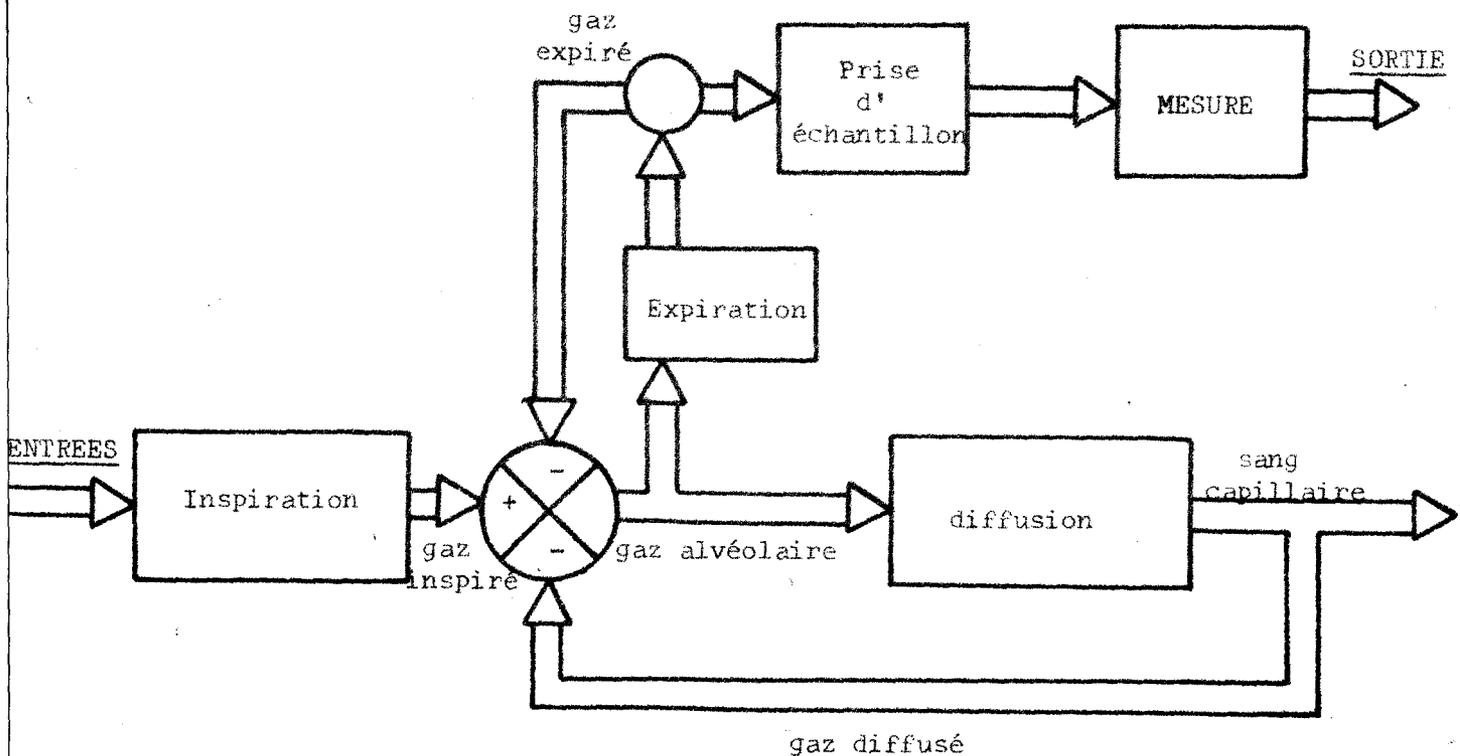


fig. 1 - 6 : Modèle d'étude basé sur le bilan des quantités de gaz alvéolaires.

Ce modèle d'étude montre la superposition du processus expérimental au phénomène de diffusion que nous tentons d'observer. Il reste encore à simuler les différents blocs que nous avons représentés ici, à savoir : l'inspiration, l'expiration, la diffusion, la prise d'échantillon et la mesure.

L'identification de chacun des divers blocs va être étudiée dans la suite de notre étude en affinant au fur et à mesure les hypothèses retenues jusqu'à cerner au plus près un modèle de diffusion cohérent et acceptable.

I - 4 CONCLUSION

La diffusion pulmonaire est un phénomène qui est étudié depuis maintenant près d'un siècle mais est encore relativement mal connu.

De nombreux travaux depuis près de 20 ans tentent de définir les paramètres physiologiques qui agissent sur elle.

Les mesures relatives à ce processus sont toujours indirectes car on ne peut accéder au phénomène que de façon parcel-
laire au niveau d'un groupe d'alvéoles par exemple et en causant de
graves perturbations au système.

Afin de définir la qualité de l'échangeur pulmonaire nous
utilisons la capacité de diffusion pulmonaire définie par Marie
KROGH puis par PAPPENHEIMER, le calcul de ce paramètre doit être
effectué à partir d'un modèle mais après identification et simula-
tion de l'inspiration et de l'expiration.

Le bilan des quantités alvéolaires de gaz nous fournit
un modèle général d'étude.

La suite de cette étude propose l'analyse critique du
modèle classiquement utilisé qui simplifie par trop l'identifica-
tion des blocs d'inspiration, d'expiration et de prise d'échantillon.

CHAPITRE 2



ANALYSE CRITIQUE DU MODELE CLASSIQUE DE FORSTER, ROUGHTON et OGILVIE

Notre travail est issu de l'étude du modèle de diffusion en apnée proposé par FORSTER, ROUGHTON et OGILVIE (124, 229).

Ce modèle mathématique permet le calcul de $DpCO$ avec une très bonne reproductibilité (142), dans des conditions expérimentales bien précises.

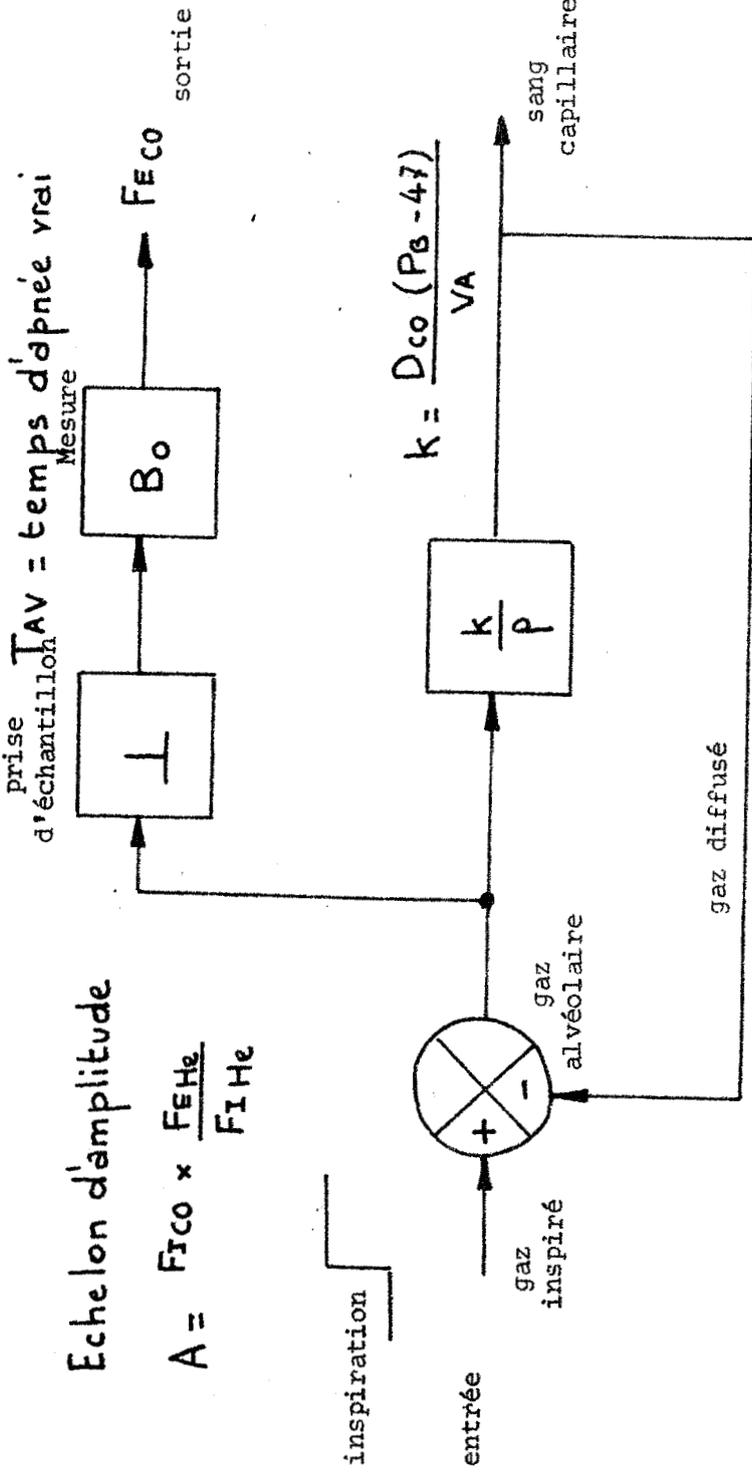
La comparaison avec des valeurs théoriques trouvées dans des tables, tenant compte des variations d'âge, de taille et de sexe du sujet (7, 20, 29, 59, 60, 69, 76, 84, 157, 169, 187, 207) permet de préciser si le transfert est normal ou non.

Des études relatives à certains facteurs* ainsi que l'influence des maladies (25, 26, 112, 114) ont été entreprises afin de mieux cerner les valeurs dites normales, mais de nombreuses anomalies observées en pathologie ne peuvent être expliquées par ce modèle qui nous appellerons classique dans la suite de ce mémoire.

II - 1 DESCRIPTION DU "MODELE CLASSIQUE"

La description (fig. 2 -1) qui est proposée dans ce paragraphe pourra paraître assez peu classique à un médecin : elle est faite à partir du schéma général d'étude (fig. 1 - 6) proposé au paragraphe(1 - 3 - 2) et conduit aux équations décrites par FORSTER.

*52, 123, 127, 134, 144, 167, 216, 231, 254, 259, 317



NOTE : $\frac{k}{P}$ est un intégrateur dans le symbolisme de LAPLACE.

MODELE CLASSIQUE

Figure 2 - 1 : schéma du modèle "classique" de diffusion



L'inspiration est simulée dans ce modèle par un échelon de position d'amplitude A proportionnelle à la fraction inspirée de CO corrigé par le rapport de dilution d'hélium; la diffusion est simplement représentée par l'intégration en fonction du temps du gaz alvéolaire. La prise d'échantillon est faite sur le gaz alvéolaire au temps d'apnée vrai, la mesure par blocage du niveau de cette valeur afin d'en faciliter la lecture. Il n'est pas tenu compte de l'expiration car on suppose avoir directement accès au gaz alvéolaire.

II - 2 MISE EN EQUATIONS DU MODELE "CLASSIQUE"

II - 2 - 1 : Inspiration

Notre modèle général d'étude repose sur le bilan des quantités de gaz alvéolaire. L'hélium inspiré permet par sa dilution d'appréhender le volume résiduel pulmonaire. Ce gaz ne diffusant pas, les quantités sont donc identiques en entrée et en sortie du poumon :

$$(V_I + V_R) F_E He = (V_I - 150) F_I He \quad (2-1)$$

où

V_I = volume inspiré en ml STPD

V_R = volume résiduel

$F_I He$ = fraction inspirée d'hélium

$F_E He$ = fraction expirée d'hélium

Les 150 ml sont dus au volume inspiré correspondant au volume mort anatomique du tronc bronchique supérieur et à l'espace mort des tuyaux d'accès du gaz dans l'appareil. Cet ensemble contient de l'air qui est réinspiré avant le mélange gazeux dosé.

L'hélium et le monoxyde de carbone possèdent des propriétés physico-chimiques voisines et de ce fait on peut estimer que leur diffusion intra-pulmonaire est identique.

$$F_{A_{CO}}(0) = F_{I_{CO}} \times \frac{F_{E_{He}}}{F_{I_{He}}} \quad (2 - 2)$$

où

$F_{A_{CO}}(0)$ = fraction alvéolaire de CO au temps $t = 0$

$F_{I_{CO}}$ = fraction inspirée de CO

$F_{E_{He}}$ = fraction expirée d'hélium

$F_{I_{He}}$ = fraction inspirée d'hélium

La quantité alvéolaire au temps 0 (amplitude de l'échelon inspiratoire) est donc :

$$Q_{A_{CO}}(0) = V_A \times F_{A_{CO}}(0) \quad (2 - 3)$$

où

$$V_A = V_I + V_R$$

II - 2 - 2 : Diffusion

La loi de FICK nous donne le débit de diffusion soit :

$$\dot{Q}_{D_{CO}} = D_{CO} (P_{A_{CO}} - P_{C_{CO}})$$

$\dot{Q}_{D_{CO}}$ = débit de diffusion de CO

D_{CO} = capacité de diffusion du CO

$P_{A_{CO}}$ = pression alvéolaire moyenne de CO.

$P_{C_{CO}}$ = pression capillaire moyenne de CO.

Le premier postulat de Marie KROGH (§ I - 1 - 2) exprime que la pression capillaire d'oxyde de carbone est nulle.

$$\dot{Q}_{D_{CO}} = D_{CO} \times P_{A_{CO}} \quad (2 - 5)$$

La loi de DALTON (81) va nous permettre d'exprimer la valeur de la pression partielle de CO :

$$P_{A_{CO}} = F_{A_{CO}} \times P_A \quad (2 - 6)$$

où P_A = pression alvéolaire totale.

L'équation (2 - 5) devient donc :

$$\dot{Q}_{D_{CO}} = \frac{D_{CO} P_A}{V_A} Q_{A_{CO}} \quad (2 - 7)$$

Les quantités diffusées seront :

$$Q_{D_{CO}} = \frac{D_{CO} P_A}{V_A} \int_0^t Q_{A_{CO}} dt \quad (2 - 8)$$

Nous obtenons ainsi la valeur du coefficient k de l'intégration qui a été introduit dans le schéma du modèle classique.

La fonction de transfert de la quantité alvéolaire par rapport à l'entrée est de la forme $\left(\frac{P}{P+k} \right)$. Soumise à une entrée en échelon de position $\left(e = \frac{A}{P} \right)$; sa solution est :

$$Q_{A_{CO}}(t) = A e^{-kt}$$

$$\text{où } A = V_A \times F_{I_{CO}} \times \frac{F_{E_{He}}}{F_{I_{He}}}$$

$$\text{et } k = \frac{D_{CO} P_A}{V_A}$$

II - 2 - 3 : Expiration, prise d'échantillon et calcul de D_{CO}

L'expérimentation s'effectue pendant le temps d'apnée vrai et un échantillon est prélevé sur l'air alvéolaire, la fraction alvéolaire à cet instant s'exprime alors par la formule du modèle de FORSTER :

$$F_{E_{CO}} = F_{I_{CO}} \times \frac{F_{E_{He}}}{F_{I_{He}}} e^{-\frac{D_{CO} P_A}{V_A} T_{AV}} \quad (2 - 10)$$

d'où on peut extraire la valeur de la capacité de diffusion.

Afin d'exprimer D_{CO} en ml STPD/min/mmHg on doit corriger la pression alvéolaire par la pression de vapeur saturante d'eau à 37°C (P_{H₂O} (37°C) = 47 mmHg), le temps doit être exprimé en minute et le volume alvéolaire en ml STPD soit :

$$D_{CO} (\text{ml/min/mmHg STPD}) = V_A \text{ STPD} \times \frac{60}{T_{AV}} \times \frac{1}{P_B - 47} \log \frac{F_{I_{CO}}}{F_{E_{CO}}} \times \frac{F_{E_{He}}}{F_{I_{He}}} \quad (2 - 11)$$

II - 3 - RESULTATS EXPERIMENTAUX

II - 3 - 1 : Résultats

La formule (2 -11) a été appliquée aux 800 dossiers expérimentaux et le tri statistique sur les 3 sujets a ensuite été effectué. Le résultat de ce dépouillement est présenté figure 2-2.

L'étude approfondie de ces histogrammes n'a pas été faite mais il est évident que la reproductibilité de D_{CO} est mauvaise pour les conditions expérimentales envisagées. On s'attend, pour un modèle représentatif à une distribution de D_{CO} de l'ordre de 10 à 20 % de chaque côté de la médiane. Dans le cas présent D_{CO} varie du simple au double pour un même sujet suivant ces conditions

on ne peut admettre que le coefficient qui a été calculé soit représentatif de la qualité de la membrane.

Les pneumologues admettent que le rapport de D_{CO} au volume alvéolaire ne subit plus les variations de ce dernier ; il doit donc être moins distribué que D_{CO} seul. Nous avons dépouillé également ce paramètre pour chacun des trois sujets et le résultat est présenté sur les histogrammes de la figure (2 - 3).

Il est évident que ce paramètre n'est guère plus représentatif que D_{CO} de la qualité de la membrane car il varie également du simple au double selon les conditions expérimentales.

II - 3 - 2 : Discussion

La dispersion des distributions de la capacité de diffusion et du rapport de celle-ci au volume alvéolaire est telle qu'on ne peut admettre que le modèle de FORSTER, ROUGHTON et OGILVIE bien que très reproductible dans des conditions très précises d'expériences constitue une description suffisante du phénomène de diffusion.

Cette représentation, basée sur la décroissance exponentielle de la fraction expirée en fonction du temps d'apnée ne tient que peu compte des deux perturbations du système qui sont l'inspiration et l'expiration, pendant lesquelles les pressions alvéolaires peuvent varier de façon importante étant donné les débits mis en jeu.

Il y est admis également que la valeur du milieu d'échantillon est représentative de celui-ci alors que la variation de la fraction alvéolaire est exponentielle et qu'il n'est pas tenu compte non plus du volume de cet échantillon.

La standardisation de la méthode proposée par COTES en 1963 n'ayant jamais été suivie, chacun continue de corriger ces imprécisions par un temps "d'apnée vrai" qui lui est propre.

Le chapitre suivant est consacré à la présentation d'un modèle qui tente de combler ces lacunes, en simulant l'inspiration l'expiration et la prise d'échantillon et élimine ainsi les erreurs introduites par le temps d'apnée vrai. Il permet de voir également les corrections apportées sur la capacité de diffusion calculée de cette façon.

S 1

S 2

S 3

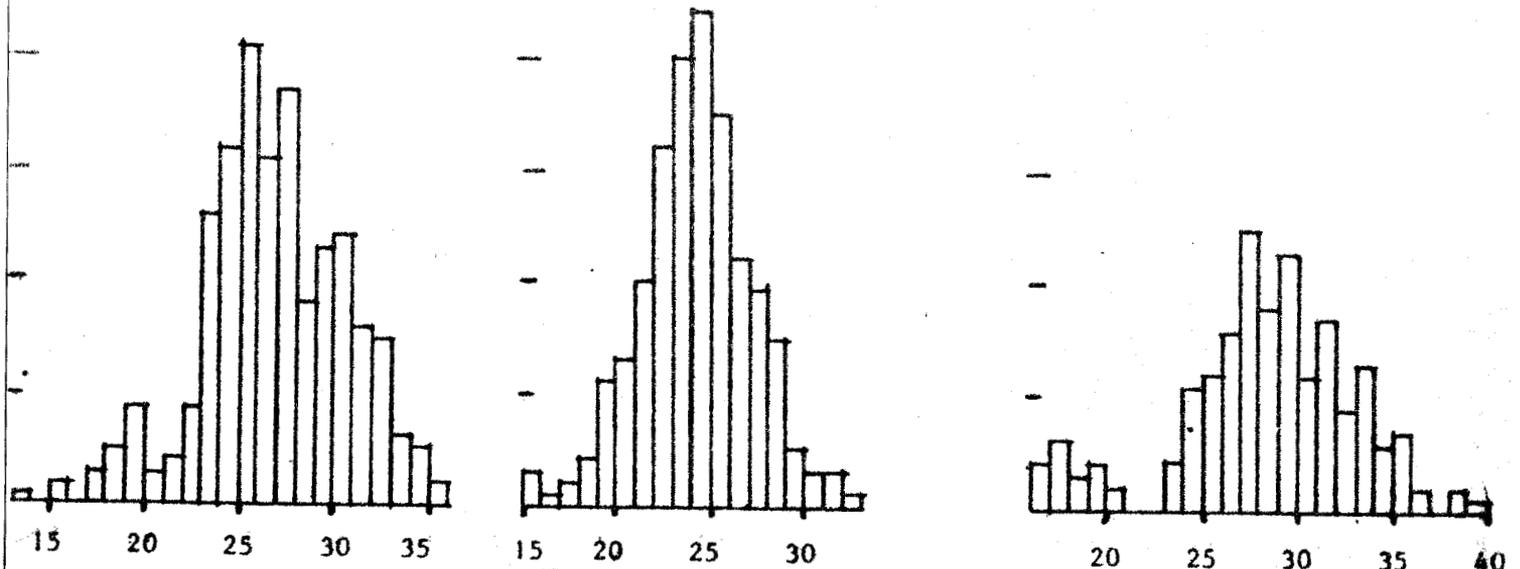


Figure 2 - 2

Dépouillement statistique de D_{CO} (ml/min/mmHg) calculé par le modèle classique de FORSTER à partir de 800 dossiers expérimentaux sur 3 sujets.

S 1

S 2

S 3

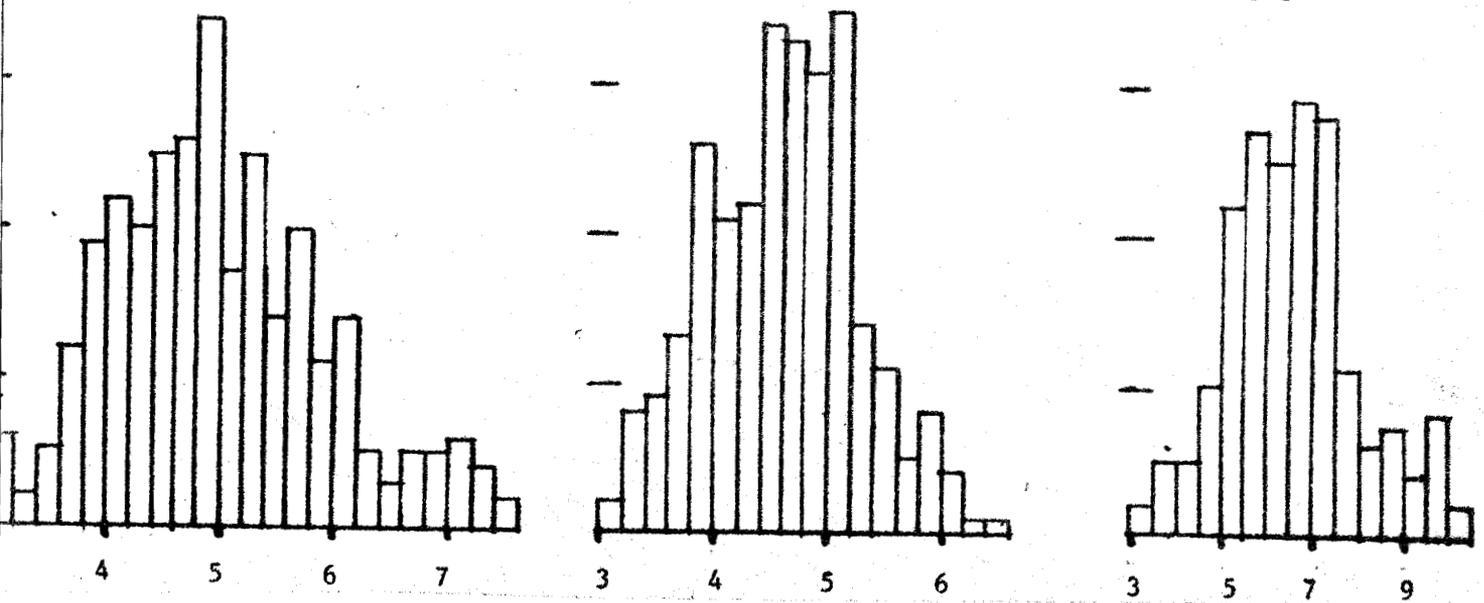


Figure 2 - 3

Dépouillement statistique de D_{CO}/VA calculé par le modèle de FORSTER (800 dossiers, 3 sujets)



CHAPITRE 3



MODELE "LINEAIRE"

Le chapitre précédent consacré au modèle classique de FORSTER, ROUGHTON et OGILVIE en a dégagé les principales imprécisions : simulation de l'inspiration par un échelon de position, prise d'échantillon au niveau alvéolaire sans tenir compte ni de l'expiration, ni du volume de l'échantillon et correction de la mesure par un temps "d'apnée vrai" arbitrairement choisi.

La dispersion de la distribution de la capacité de diffusion calculée par ce modèle est telle qu'on ne peut admettre sa validité pour le type d'expérience considéré.

Ce chapitre va tenter de corriger les imprécisions du modèle classique et de connaître l'influence des deux perturbations (inspiration et expiration) sur le calcul de la capacité de diffusion.

III - 1 : ANALYSE DU MODELE

L'introduction de l'inspiration et de l'expiration va se faire à partir du tracé spirométrique ; pendant ces deux phases expérimentales nous allons devoir tenir compte des variations de pression intra-alvéolaire créant les débits inspiratoire et expiratoire.

Le schéma du modèle proposé à la figure (3 - 1) correspond au modèle général d'étude (figure 1 - 6) et au schéma de la méthode du modèle (figure 1 - 4) précédemment décrits (chapitre 1), mais comportant une description plus précise des divers éléments constituants.

III - 1 - 1 : Inspiration

L'inspiration est ici représentée par l'intégration du débit inspiratoire (\dot{V}_I) qui lui-même provient d'un détecteur précisant si les débits sont inspiratoires ou expiratoires. La quantité de monoxyde de carbone entrant dans le poumon ($Q_{I\text{CO}}$) est le produit du volume inspiré (V_I) et de la fraction inspirée de CO (F_I).

$$V_I = \int \dot{V}_I dt \quad (3 - 1)$$

$$Q_{I\text{CO}} = V_I \times F_I \quad (3 - 2)$$

Pendant cette phase il faut tenir compte de la diffusion qui va être décrite :

III - 1 - 2 : Diffusion

Comme dans le chapitre précédent la diffusion est décrite par la loi de FICK à une dimension et le débit de diffusion ($\dot{Q}_{D\text{CO}}$) peut s'exprimer par l'équation (2 - 7) :

$$\dot{Q}_{D\text{CO}} = \frac{D_{\text{CO}} P_A}{V_A} Q_{A\text{CO}} \quad (2 - 7)$$

Dans ce modèle P_A (pression alvéolaire) et V_A (volume alvéolaire) ne seront plus des constantes mais des fonctions du temps que nous allons préciser.

III - 1 - 2 - 1 : Volume alvéolaire

Le volume alvéolaire (V_A) est le bilan du volume entrant (V_I), présent (V_R) et sortant (V_E) du poumon soit :

$$\begin{array}{ccccccc}
 V_A & = & V_I & + & V_R & + & V_E & (3-3) \\
 \text{volume} & & \text{volume} & & \text{volume} & & \text{volume} & \\
 \text{alvéolaire} & = & \text{inspiré} & + & \text{résiduel} & + & \text{expiré} & \\
 > 0 & & > 0 & & > 0 & & < 0 &
 \end{array}$$

Le volume résiduel est calculé à posteriori à partir de l'équation (2 - 1), à savoir :

$$V_R = (V_I - 150) \frac{F_{I\text{He}}}{F_{E\text{He}}} - V_I \quad (3-4)$$

où V_I est ici le volume inspiré maximal.

Les volumes inspirés et expirés sont les intégrations des débits inspirés et expirés fonctions du temps.

III - 1 - 2 - 2 : Pression alvéolaire

La création d'un débit ne peut se faire sans différence de pression entre l'air atmosphérique et l'alvéole, donc :

$$P_B - P_A = f(\dot{V})$$

où :

P_B = pression barométrique

P_A = pression alvéolaire

\dot{V} = débit

lorsque $\dot{V} = 0 \Rightarrow f(\dot{V}) = 0$ et $P_A = P_B$ ce qui correspond à la pression alvéolaire pendant l'apnée.

lorsque $\dot{V} > 0 \Rightarrow f(\dot{V}) > 0$: la pression alvéolaire est plus faible que la pression barométrique pendant l'inspiration.

lorsque $\dot{V} < 0 \Rightarrow f(\dot{V}) < 0$: la pression alvéolaire est la plus élevée pendant l'expiration.

On peut donc écrire :

$$f(\dot{V}) = \dot{V} \times \rho(\dot{V})$$

où $\rho(\dot{V})$ est une fonction toujours positive, qui exprime la résistance des voies aériennes. Donc :

$$P_A = P_B - \dot{V} \cdot \rho(\dot{V}) \quad (3 - 5)$$

III - 1 - 2 - 3 : Capacité de diffusion

La capacité de diffusion (D_{CO}) décrite sur le schéma de la figure 3 -1 est élaborée par un calculateur -dont la structure sera précisée ultérieurement- mais elle reste constante pendant chaque expérience. Elle varie par saut entre chacune de celles-ci de façon à ajuster la fraction expirée calculée par le modèle à la fraction expirée mesurée.

La quantité diffusée ($Q_{D_{CO}}$) correspond à l'intégrale du débit de diffusion, soit :

$$Q_{D_{CO}} = D_{CO} \int_0^t \frac{P_A Q_{A_{CO}}}{V_A} dt \quad (3 - 6)$$

III - 1 - 3 : Expiration et prise d'échantillon

L'expiration est identique à l'inspiration : à savoir que les quantités expirées ($Q_{E_{CO}}$) sont constituées par le produit de la fraction alvéolaire ($F_{A_{CO}}$) et du volume expiré (V_E) (lui-même intégrale du débit expiré (\dot{V}_E) en provenance du détecteur de débit)

$$Q_{E_{CO}} = F_{A_{CO}} \times V_E \quad (3 - 7)$$

$$V_E = \int \dot{V}_E dt \quad (3 - 8)$$

La fraction échantillonnée ($F_{ech_{CO}}$) est le rapport des quantités de CO ($Q_{ech_{CO}}$) contenues dans l'échantillon au volume (V_{ech}) de celui-ci :

$$F_{ech_{CO}} = \frac{Q_{ech_{CO}}}{V_{ech}} \quad (3 - 9)$$

Si on tient compte des débits expiratoires et des débits sortants de CO :

$$Q_{ech_{CO}} = \int_{t_3}^{t_4} \frac{d Q_{E_{CO}}}{dt} dt = Q_E(t_4) - Q_E(t_3) \quad (3 - 10)$$

$$V_{ech_{CO}} = \int_{t_3}^{t_4} \dot{V}_E dt = V_E(t_4) - V_E(t_3) \quad (3 - 11)$$

où t_3 et t_4 sont respectivement les temps de début et de fin de l'échantillon.

III - 1 - 4 : Equations décrivant le modèle

Le bilan des quantités alvéolaires de CO est alors :

$$Q_{A_{CO}} = Q_{I_{CO}} + Q_{E_{CO}} - Q_{D_{CO}} \quad (3 - 12)$$

quantité alvéolaire de CO	quantité inspirée de CO	quantité expirée de CO	quantité diffusée de CO
> 0	> 0	< 0	> 0

Le regroupement des diverses équations conduit alors aux deux équations de description du modèle proposé :

$$F_{A_{CO}} (V_I + V_R) + \int_0^t D_{CO} P_A F_{A_{CO}} dt = F_{I_{CO}} V_I \quad (3 - 13)$$

et

$$F_{ech_{CO}} = \frac{F_{A_{CO}}(t_4) \times V_E(t_4) - F_{A_{CO}}(t_3) \times V_E(t_3)}{V_E(t_4) - V_E(t_3)} \quad (3-14)$$

III - 2 : HYPOTHESES SIMPLIFICATRICES

La résolution analytique de l'équation intégrale (3 - 13) ne peut être faite dans le cas général, il faut introduire des hypothèses simplificatrices afin d'estimer au mieux les diverses fonctions.

III - 2 - 1 : Volumes

Le tracé expérimental (fig. 1-2) typique montre que l'inspiration ainsi que la partie de l'expiration qui nous intéresse peuvent être simulées par des droites et que l'erreur commise de ce fait sera assez faible (cette erreur est cependant plus faible que lors d'une simulation par un échelon de position comme il est supposé dans le cas du modèle "classique" (cf. chapitre 2).

De ce fait les débits inspiratoire et expiratoire seront des constantes et les volumes s'expriment au moyen des relations :

$$\dot{V}_I = \text{constante} > 0 \Rightarrow V_I = \dot{V}_I t \quad \text{pour } 0 < t < t_I$$

et

$$V_I = \dot{V}_I t_I = \text{constante pour } t > t_I$$

$$\dot{V}_E = \text{constante} < 0 \Rightarrow V_E = 0 \quad \text{pour } t < t_A$$

et

$$V_E = \dot{V}_E (t - t_A) \quad \text{pour } t > t_A$$

III - 2 - 2 : Pressions

La pression alvéolaire s'exprime à partir de la pression barométrique et du débit :

$$P_A = P_B - \dot{V} \times \rho(\dot{V}) \quad (3 - 5)$$

Dans le cas de débits supposés constants la pression alvéolaire sera constante également pendant l'inspiration et pendant l'expiration.

Il faut cependant déterminer la fonction $\rho(\dot{V})$ afin de connaître l'importance de la variation de pression.

La pression alvéolaire est approchée par les lois de POISEUILLES en considérant l'existence d'un débit laminaire et d'un débit turbulent tels que :

$$P_B - P_A = \rho_L \dot{V} + \rho_T \dot{V} \cdot |\dot{V}|$$

où

ρ_L = résistance au débit laminaire

ρ_T = résistance au débit turbulent

$$\text{d'où } \rho(\dot{V}) = \rho_L + \rho_T |\dot{V}|$$

ρ_L et ρ_T sont des constantes assez difficiles à mesurer nous ne considérerons en première approximation que les débits laminaires et simulerons la pression par :

$$P_A = P_B - \rho \dot{V}$$

où ρ résistance des voies aériennes sera majoré par rapport aux valeurs couramment admises. Ces simplifications vont conduire aux équations suivantes :

$$F_{ACO} (\dot{V}_I(t) + V_R) + D_{CO} \int_0^t (P_B - \rho \dot{V}) F_{ACO} dt = F_{ICO} \dot{V}_I(t) \quad (3 - 15)$$

$$\text{et} \quad F_{ech} = \frac{T_4 F_A(t_4) - T_3 F_A(t_3)}{T_4 - T_3} \quad (3 - 16)$$

ou $T_4 = t_4 - t_A$ et $T_3 = t_3 - t_A$

III - 3 : RESOLUTION

La résolution de l'équation intégrale (3 - 15) se fait en trois étapes : inspiration, apnée, expiration, pendant lesquelles les diverses variables sont constantes, mais il faut y introduire des conditions initiales égales aux conditions finales de l'étape précédente afin de garder la continuité de la résolution.

III - 3 - 1 : Inspiration

Pendant l'inspiration ($t < t_I$) le débit est constant, égal à \dot{V}_I et nous avons à résoudre :

$$F_{ACO} (\dot{V}_I t + V_R) + D_{CO} (P_B - \rho \dot{V}_I) \int_0^t F_{ACO} dt = F_{ICO} \dot{V}_I t \quad (3-17)$$

en posant $\frac{dH}{dt} = F_{ACO}$ on obtient l'équation différentielle :

$$\frac{dH}{dt} (\dot{V}_I t + V_R) + D_{CO} (P_B - \rho \dot{V}_I) H = F_{ICO} \dot{V}_I t$$

dont la résolution conduit à :

$$F_{ACO}(t) = \frac{F_{ICO}}{1 + D_{CO} (P_B - \rho \dot{V}_I) / \dot{V}_I} \left[1 - \left(\frac{V_R}{\dot{V}_I t + V_R} \right)^{(1 + D_{CO} (P_B - \rho \dot{V}_I) / \dot{V}_I)} \right]$$

(3 - 18)

pour $t = t_I$ nous obtenons la condition initiale pour l'apnée :

$$F_A(t_I) = F_{AI} = \frac{F_I}{P_B - \rho \dot{V}_I} \left[1 - \left(\frac{V_R}{V_A} \right)^{1 + D \frac{P_B - \rho \dot{V}_I}{V_I}} \right] \quad (3-19)$$

où $V_A = V_I + V_R$ (2 - 4)

III - 3 - 2 : Apnée

Pendant l'apnée ($t_I < t < t_A$), les débits sont nuls et il convient de résoudre :

$$F_{ACO} V_A + D_{CO} P_B \int_0^t F_{ACO} dt = F_{ICO} V_I \quad (3 - 20)$$

où les conditions initiales sont F_{AI} (3 - 19)

Sa résolution conduit à :

$$F_{A_{CO}}(t) = F_{A_I} e^{-\frac{D_{CO} P_B}{V_A} (t - t_I)} \quad (3 - 21)$$

où nous reconnaissons la décroissance exponentielle du modèle "classique" (2 - 9), seule la condition initiale est changée.

Pour $t = t_A$ on obtient la condition initiale de l'expiration :

$$F_{A_{CO}}(t_A) = F_{A_A} = F_{A_I} e^{-\frac{D_{CO} P_B T_A}{V_A}} \quad (3 - 22)$$

$$\text{où } T_A = t_A - t_I \text{ temps de plateau} \quad (3 - 23)$$

III - 3 - 3 : expiration

Pendant l'expiration ($t > t_A$), le débit est constant, égal à \dot{V}_E et il faut résoudre :

$$F_{A_{CO}} V_A + D_{CO} (P_B - P_E) \int_0^t F_{A_{CO}} dt = F_{I_{CO}} V_I \quad (3 - 24)$$

avec la condition initiale F_{A_A} (3-22)

La résolution conduit à :

$$F_{A_{CO}}(t) = F_{A_A} e^{-\frac{D_{CO} (P_B - P_E)}{V_A} (t - t_A)} \quad (3 - 25)$$

qui est également une exponentielle.

III - 3 - 4 : Echantillon expiratoire

L'échantillon est prélevé sur l'expiration entre les temps t_3 et t_4 , les équations 3 - 16 et 3 - 25 vont permettre de trouver la valeur de la fraction échantillonnaire soit :

$$F_{ech} = F_{A_A} \frac{T_4 e^{-\frac{D_{CO} (P_B - P \dot{V}_E)}{V_A}}}{T_4 - T_3} e^{-\frac{D_{CO} (P_B - P \dot{V}_E)}{V_A}} \frac{T_3}{T_4 - T_3}$$

et en remplaçant F_{A_A} par son expression ainsi que F_{A_I} on obtient

$$F_{ech} = \underbrace{\frac{F_I}{1 + D(P_B - P \dot{V}_I)/V_I}}_I \underbrace{(1 - (V_R/V_A)^{(1 + D(P_B - P \dot{V}_I)/V_I)})}_{III} \dots$$

$$\dots \times \underbrace{e^{-D_{CO} P_B T_A/V_A}}_{II} \times \left[\frac{T_4}{T_4 - T_3} e^{-D_{CO} (P_B - P \dot{V}_E) T_4/V_A} - \dots \right]$$

$$\dots - \underbrace{\frac{T_3}{T_4 - T_3} e^{-D_{CO} (P_B - P \dot{V}_E) T_3/V_A}}_{III} \quad] \quad (3 - 26)$$

Malgré les hypothèses simplificatrices ce modèle est beaucoup plus complexe que celui de FORSTER et coll. mais tend à se rapprocher de la réalité car il nous permet d'appréhender ce qui revient à l'inspiration (I), à l'apnée (II), à l'expiration et à la prise d'échantillon (III).

RESUME DES EQUATIONS

Modèle simplifié

$$(3-15) \quad F_{A_{CO}} (V_I(t) + V_R) + D_{CO} \int_0^t (P_B - \rho \dot{V}) F_{A_{CO}} dt = F_{I_{CO}} V_I(t)$$

$$(3-16) \quad F_{ech} = \frac{T_4 F_A(t_4) - T_3 F_A(t_3)}{T_4 - T_3}$$

où

- $F_{A_{CO}}$ = fraction alvéolaire de CO
- F_{ech} = fraction échantillonnaire de CO
- $F_{I_{CO}}$ = fraction inspirée de CO
- P_B = pression barométrique
- V_E = débit expiratoire
- ρ = résistance des voies aériennes
- D_{CO} = capacité de diffusion pulmonaire
- V_R = volume résiduel
- $V_A = V_I + V_R$ = volume alvéolaire
- V_I = débit inspiratoire
- V_I = volume inspiré maximal
- t_I = temps de fin d'inspiration
- t_A = temps de fin d'apnée
- $T_A = t_A - t_I$ = temps de plateau
- t_3 = temps de début d'échantillon
- t_4 = temps de fin d'échantillon
- $T_4 = t_4 - t_A$; $T_3 = t_3 - t_A$

Inspiration $t < t_I$

$$F_{A_{CO}}(t) = \frac{F_{I_{CO}}}{1 + D_{CO} \frac{P_B - \rho \dot{V}_I}{V_I}} \left[1 - \left(\frac{V_R}{V_I t + V_R} \right)^{(1 + D_{CO} (P_B - \rho \dot{V}_I) / \dot{V}_I)} \right] \quad (3-18)$$

$$\text{et } F_{A_I} = F_A(t_I) = \frac{F_{I_{CO}}}{1 + D(P_B - \rho \dot{V}_I)/V_I} \left[1 - (V_R/V_A)^{(1 + D_{CO}(P_B - \rho \dot{V}_I)/V_I)} \right] \quad (3-19)$$

Apnée $t_I < t < t_A$

$$F_{A_{CO}}(t) = F_{A_I} e^{-\frac{D_{CO} P_B}{V_A} (t - t_I)} \quad (3-21)$$

et

$$F_{A_A} = F_{A_{CO}}(t_A) = F_{A_I} e^{-D_{CO} P_B t_A/V_A} \quad (3-22)$$

Expiration $t > t_A$

$$F_{A_{CO}}(t) = F_{A_A} e^{-\frac{D_{CO} (P_B - \rho \dot{V}_E)}{V_A} (t - t_A)} \quad (3-25)$$

Echantillon

$$F_{\text{ech}} = F_{A_A} \left(\frac{T_4}{T_4 - T_3} e^{-\frac{D_{CO} (P_B - \rho \dot{V}_E)}{V_A} T_4} - \frac{T_3}{T_4 - T_3} e^{-\frac{D_{CO} (P_B - \rho \dot{V}_E)}{V_A} T_3} \right) \quad (3-26)$$

Cette expression analytique ne peut permettre d'exprimer D_{CO} en fonction de tous les paramètres, à savoir :

$$D_{CO} = f(P_B, \rho, F_{I_{CO}}, F_{E_{CO}}, V_R, V_I, V_E, t_I, t_A, t_3, t_4) \quad (3-27)$$

Afin de trouver la valeur de ce paramètre correspondant aux données expérimentales nous allons préciser la structure du calculateur indiqué sur la figure 3-1 et utiliser la méthode du modèle précisée au § I - 3 - 1 (fig. 1 - 4).

Nous présentons trois solutions possibles pour calculer la capacité de diffusion pulmonaire.

III - 4 : METHODE ANALOGIQUE ET HYBRIDE

III - 4 - 1 : Simulation du modèle

La figure 3-2 montre le cablage du modèle sur calculatrice hybride (EAI 580).

La structure présentée à la figure 3-1 a été préservée au maximum afin de pouvoir repérer les divers composants.

Dans ce schéma on peut reconnaître en haut et à droite la simulation de la diffusion où D_{CO} est représenté simplement par un potentiomètre, entre les points repérés 1 et 2.

Les débits sont représentés à gauche au milieu sur deux potentiomètres marqués V_I et V_E .

La prise d'échantillon est simulée en bas à droite, à l'aide de deux intégrateurs fonctionnant entre condition initiale et mémorisation (on aurait pu utiliser deux modules track-store mais ils étaient indisponibles au moment de la simulation). Lors de la division par V_{ech} il arrive que la valeur Q_{ech} calculée de la façon décrite ci-dessus, devienne si petite que le diviseur sort de sa zone d'utilisation linéaire et donne une valeur erronée, il a donc fallu un changement automatique d'échelle (multiplication de Q_{ech} par 10 lorsque $Q_E(t_4)$ devient plus petit qu'une certaine valeur) qui permette de rester dans la zone de linéarité.

Les différentes phases sont commandées par un programme logique dont les variables sont les sorties de comparateurs.

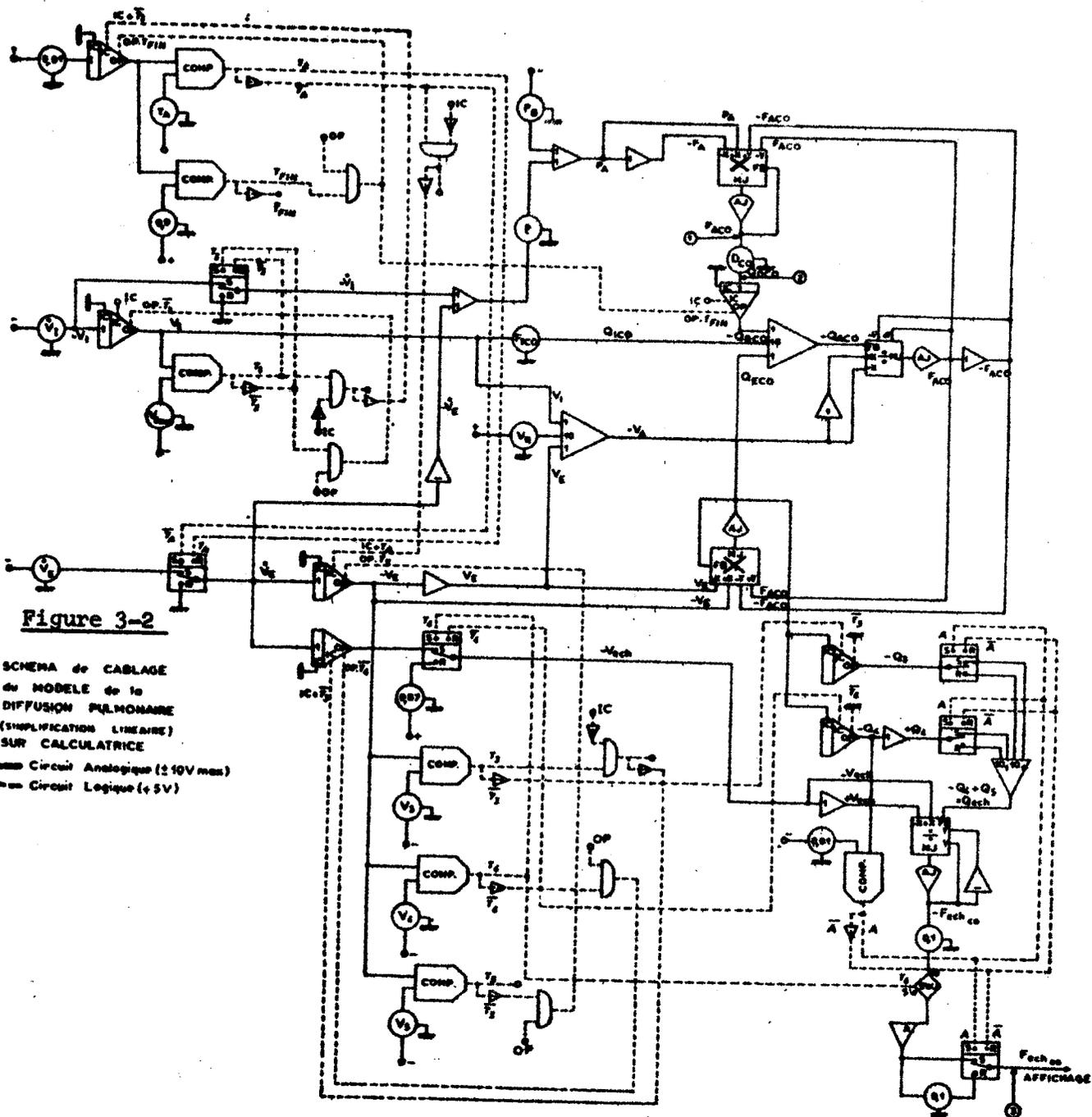


Figure 3-2

SCHEMA de CABLAGE
 du MODELE de la
 DIFFUSION PULMONAIRE
 (SIMPLIFICATION LINEAIRE)
 SUR CALCULATRICE

==== Circuit Analogique (±10V max)
 --- Circuit Logique (±5V)

L'inspiration dure tant que le volume maximal n'est pas atteint (comparaison de V_I et $V_I \text{ max.}$) puis une base de temps (en haut à gauche) mesure l'apnée et commande la fin de l'expérience (comparaisons avec T_A et T_{Fin}) afin d'éviter les saturations dues à une intégration trop longue des constantes du système.

Le débit expiratoire est déclenché après la fin de l'apnée et la comparaison de V_E avec les divers volumes (3 comparateurs au milieu et en bas) permet de commander le début et la fin de l'échantillon (V_3 et V_4) ainsi que l'arrêt de l'intégration (V_5) afin d'éviter la saturation.

Le fonctionnement de cette simulation est représenté sur la figure 3-3 où ont été prélevées certaines variables caractéristiques à des échelles différentes :

- sur la courbe 1 : évolution du volume alvéolaire qui permet de séparer les 3 phases (inspiration, apnée, expiration) et arrêt du calcul avant que les intégrateurs saturent.

- évolution de la fraction alvéolaire (courbe 2) à l'allure exponentielle pendant l'apnée décrite par la formule (3-21) On voit également l'allure de cette grandeur pendant l'inspiration et la valeur réellement atteinte en fin de celle-ci. La cassure entre l'apnée et l'expiration dont les pentes des exponentielles ne diffèrent que par la pression n'est pas visible sur cette courbe. Nous étudions la sensibilité de F_{ACO} au divers paramètres en annexe.

- la courbe 3 montre l'allure de la quantité alvéolaire

$$(Q_{ACO} = V_A \times F_{ACO}).$$

Figure 3 - 3

Evolution de diverses

variables du Système

- 1 - volume alvéolaire
- 2 - fraction alvéolaire de CO
- 3 - quantité alvéolaire de CO
- 4 - volume échantillonné
- 5 - fraction échantillonnaire

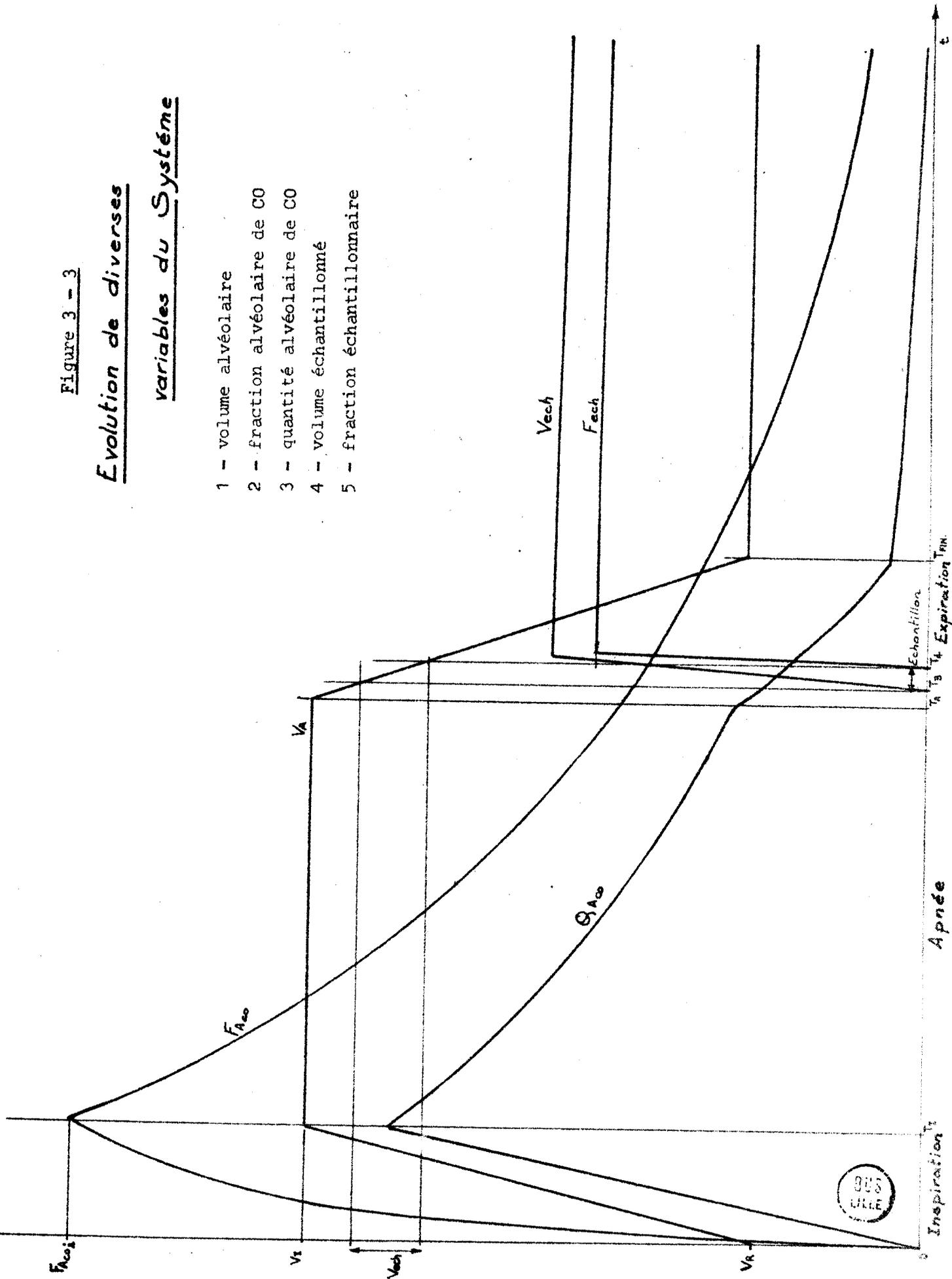
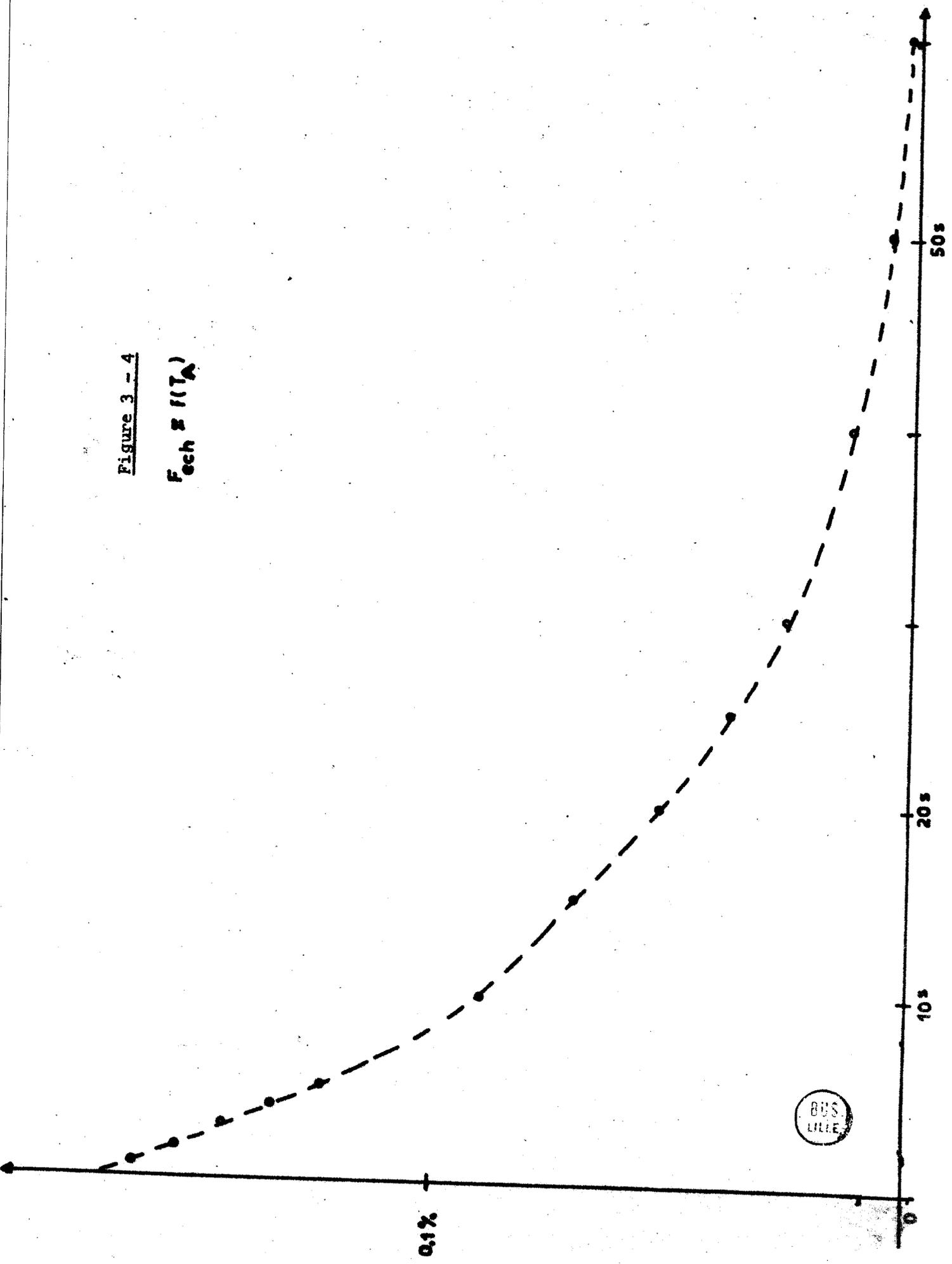


Figure 3 - 4

$$F_{ech} = f(T_A)$$



- la courbe 4 montre l'évolution de V_{ech} qui permet de repérer les constantes T_3 et T_4 de début et de fin de l'échantillon.

- la courbe 5 est la valeur de F_{ech} (fraction échantillonnée) calculée par le modèle : il faut attendre la fin de tous les calculs pour obtenir la valeur de ce paramètre.

La figure 3-4 montre l'évolution de la fraction échantillonnée en fonction du temps d'apnée, les autres paramètres étant gardés constants à une valeur donnée choisie dans leur zone de variation possible. (les variations de cette courbe en fonction des variations des paramètres autour de leur valeur typique sont présentées en annexe).

Cette courbe possède bien l'allure exponentielle observée lors des expérimentations.

III - 4 - 2 : Calcul de la capacité de diffusion

Le principe de calcul consiste à insérer un calculateur remplaçant le potentiomètre noté D_{CO} entre les points 1 et 2 en prélevant la fraction échantillonnée calculée par le modèle (3) et en tenant compte de la fraction expirée mesurée et de faire fonctionner le modèle en répétitif jusqu'à l'égalisation de ces deux grandeurs.

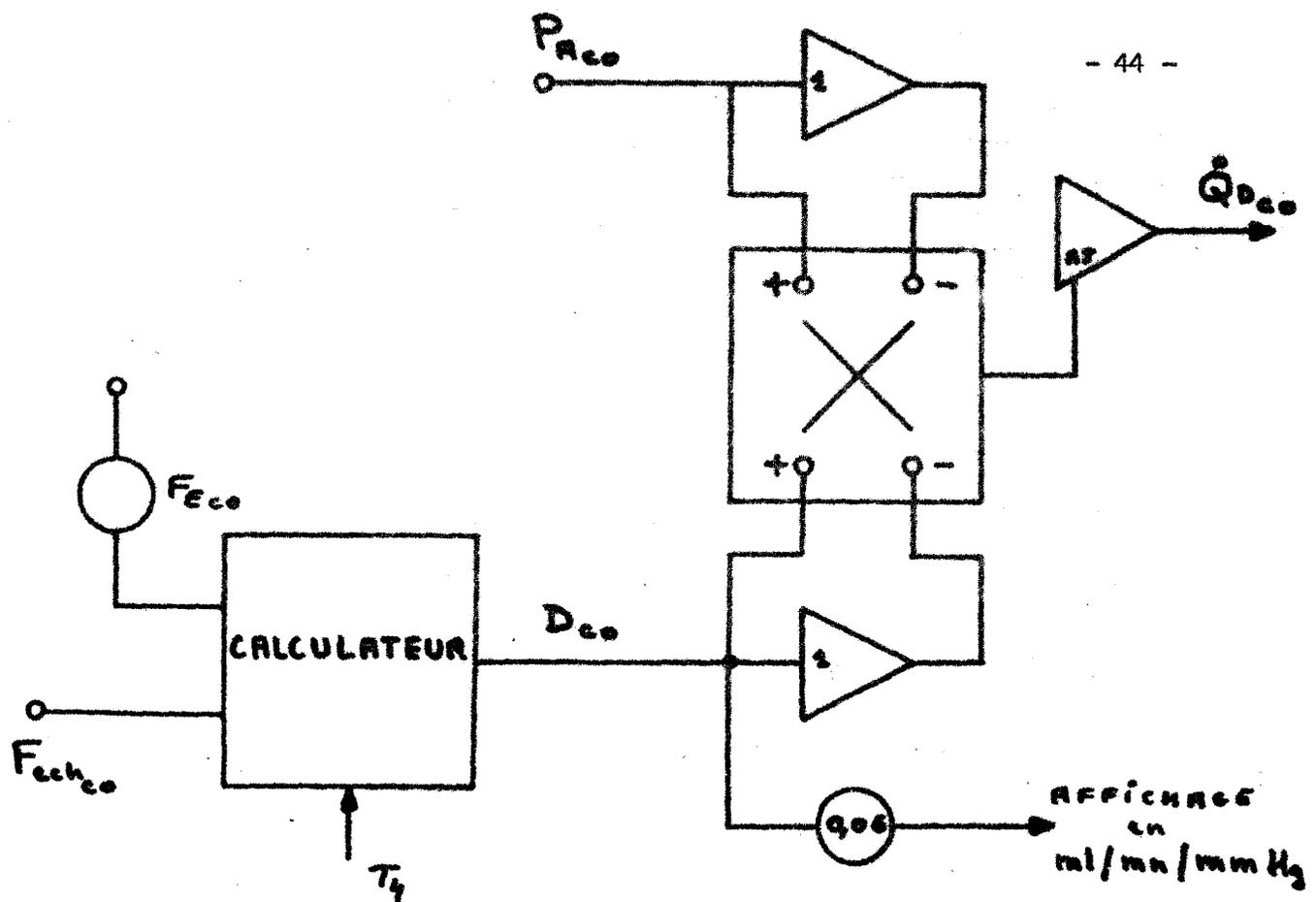


Figure 3-5

Principe d'insertion du calculateur dans le schéma de la figure 3-2

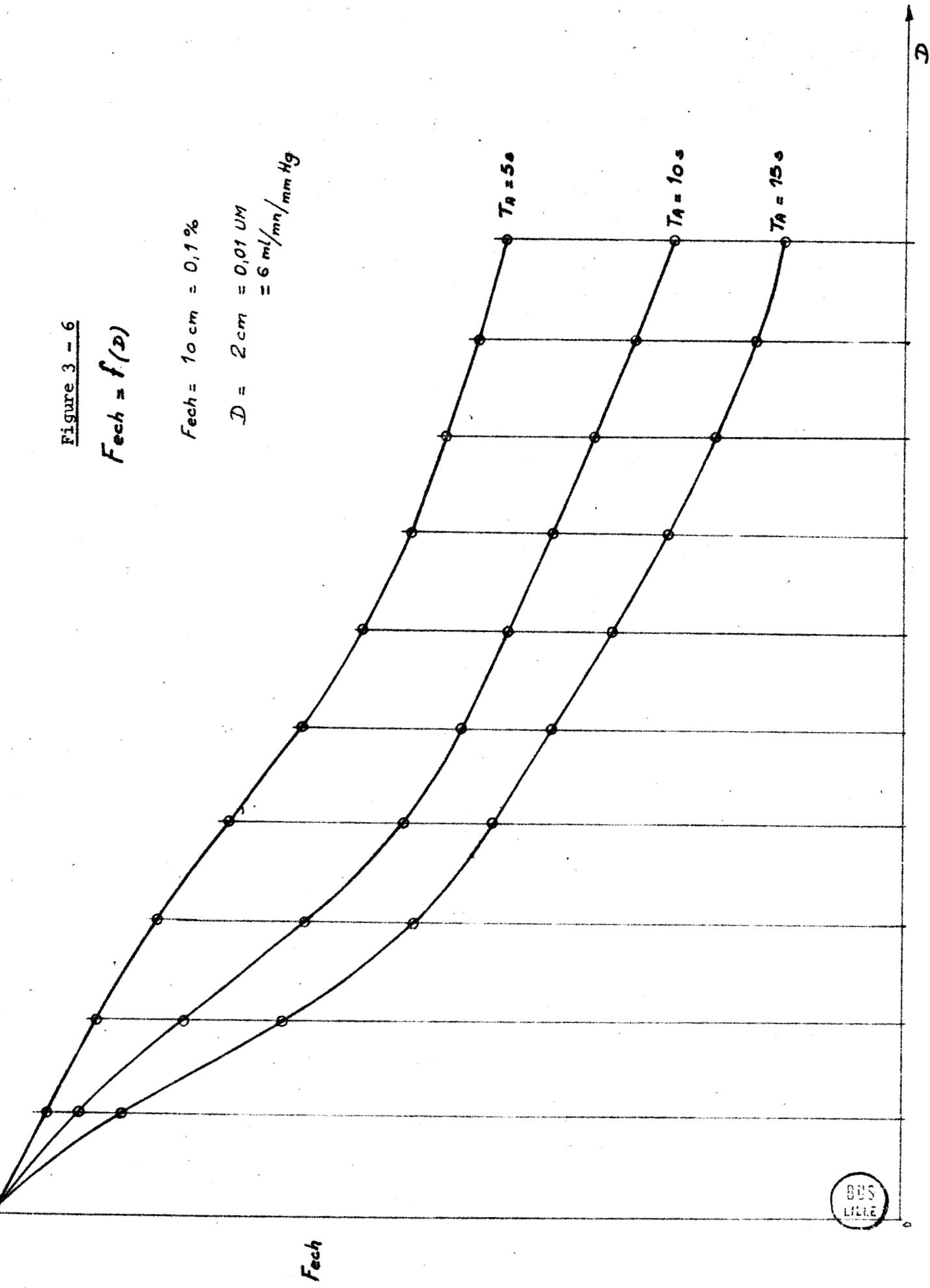
Il a été remarqué au § III - 3 - 4 qu'il était impossible de calculer directement D_{CO} à partir de $F_{E_{CO}}$. Afin d'optimiser notre calculateur, nous avons fait tracer par le modèle simulé, les variations de la fraction échantillonnée en fonction de la capacité de diffusion ($F_{ech} = f(D)$; figure 3-6) à divers temps d'apnée. L'allure de ces courbes et le grand nombre de paramètres (formule 3-27) dont il faut tenir compte pour le calcul de D_{CO} font écarter le traducteur de fonction à diode et imposent la méthode de sous routine hybride : il faut faire fonctionner en répétitif rapide le modèle déjà simulé et pendant le temps de condition initiale faire varier le paramètre intéressé à l'aide d'un algorithme approprié, qui fasse converger la sortie du modèle ($F_{ech_{CO}}$) vers la sortie mesurée ($F_{E_{CO}}$) en un minimum de pas de calcul.

Figure 3 - 6

$$Fech = f(D)$$

$Fech = 10 \text{ cm} = 0,1 \%$

$D = 2 \text{ cm} = 0,01 \text{ UM}$
 $= 6 \text{ ml/min/mm Hg}$



Compte tenu du matériel hybride à notre disposition, un mode de calcul de D_{CO} pas à pas a été testé, avec changement de pas lorsque la différence entre les sorties du modèle et mesurée change de signe.

Considérons le $n^{\text{ième}}$ pas de calcul où le pas d'accroissement de D est P , soit :

$$D_n = D_{n-1} + P$$

posons $\Delta_n = F_{\text{ech}}(D_n) - F_E$

et supposons que signe de $\Delta_n \neq$ signe de Δ_{n-1} on se trouve donc dans le cas d'un changement de pas : deux cas peuvent se présenter

1er cas : $|\Delta_n| \leq |\Delta_{n-1}|$ $D_{n+1} = D_n - P/10$
et $D_{n+2} = D_{n+1} - P/10$

2ème cas : $|\Delta_n| > |\Delta_{n-1}|$ $D_{n+1} = D_{n-1} + P/10$
et $D_{n+2} = D_{n+1} + P/10$

Ce processus itératif est conservé jusqu'au prochain changement de signe de Δ_n , le pas devient alors $P/100$ (dont la précision est encore admissible avec celle du calcul). Si Δ_n change encore de signe on se contentera d'osciller autour de la valeur trouvée avec le pas $P/100$ donc avec une précision $P/200$.

Le cablage d'un tel calcul est présenté sur la figure 3-7.

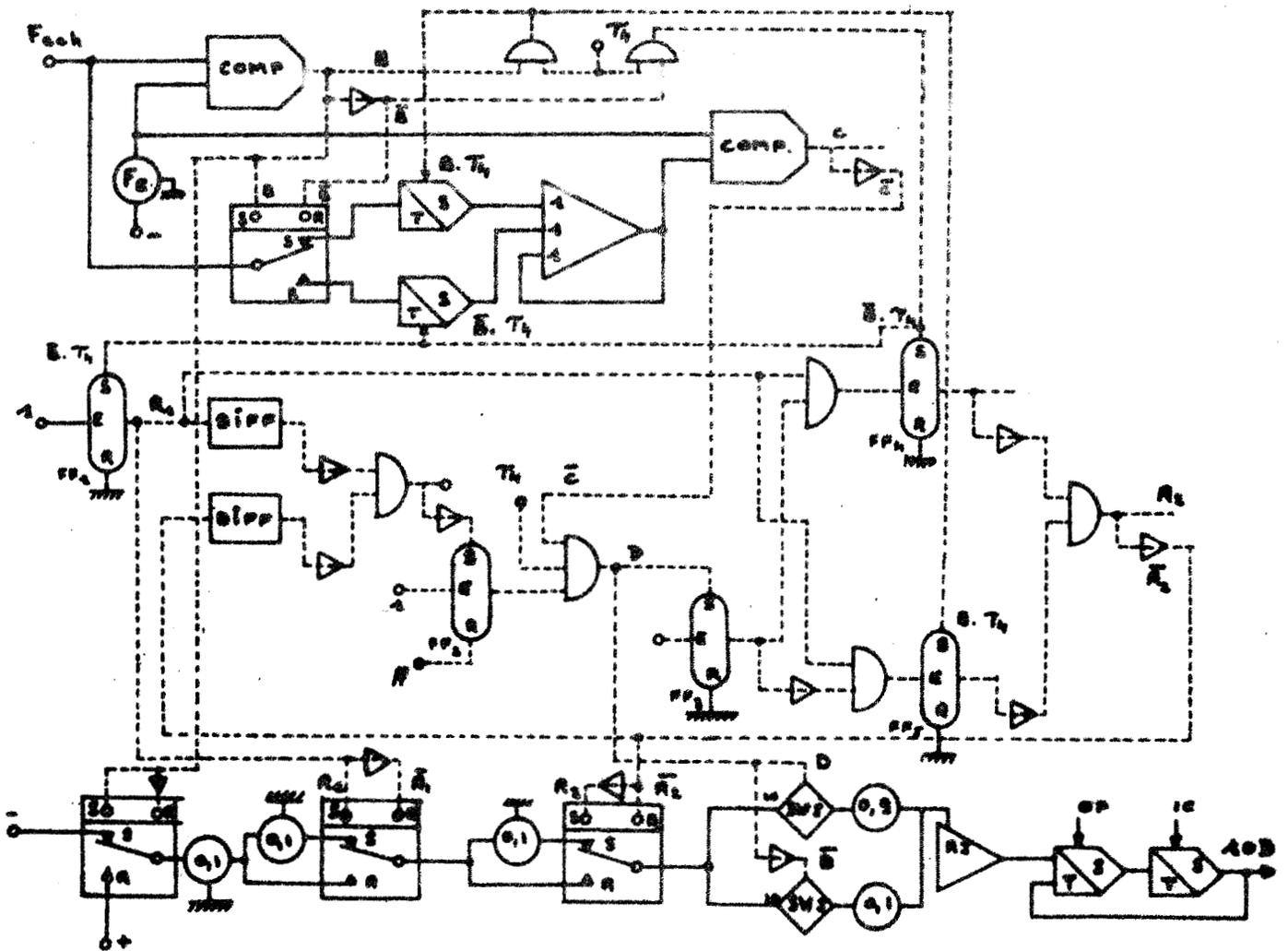


Figure 3-7

Calcul pas à pas de D_{CO}

La partie haute du schéma sert à la comparaison des sorties et des Δ_n , la partie basse sert à l'élaboration des divers pas de calculs et à leur sommation à l'aide d'une mémoire paire (deux track-store en série et bouclés) ; la partie centrale est le programme logique réalisé à l'aide de 5 bascules (flip-flops).



Les divers pas de calculs sont réglés de façon à obtenir au changement d'échelle près $P = 10 \text{ ml/min/mmHg}$; la sortie du calculateur est alors connectée à un voltmètre numérique permettant la lecture directe de la capacité de diffusion calculée.

Considérant qu'il y a deux changements de pas et 2 cas possibles à chacun de ceux-ci, nous avons présenté les 4 fonctionnements théoriques de ce calculateur sur la figure 3-8 à des valeurs susceptibles d'être atteintes par ce fonctionnement, on s'aperçoit qu'il faut de 10 à 15 pas de calcul pour chacune de ces valeurs, le répétitif durant 10 secondes : le résultat recherché est ainsi obtenu en moins de 3 minutes.

III - 4 - 3 : Expérimentation

Afin de vérifier la validité de notre modèle, nous aurions dû traiter les 800 dossiers expérimentaux comme dans l'étude du modèle de FORSTER et al : ce travail consiste à régler 15 potentiomètres à chaque dossier et attendre environ 3 minutes que le système oscille autour du résultat final ; ensuite il aurait fallu trier statistiquement toutes les valeurs obtenues afin d'étudier la distribution de D_{CO} . Devant un travail aussi fastidieux nous avons préféré utiliser un calculateur numérique en ayant entré en mémoire les données expérimentales relevées sur les 800 dossiers.

III - 5 SIMULATION NUMERIQUE

La simulation numérique a été choisie pour diverses raisons.

Tout d'abord, la nécessité de traiter les 800 dossiers expérimentaux afin de vérifier la validité du modèle proposé,

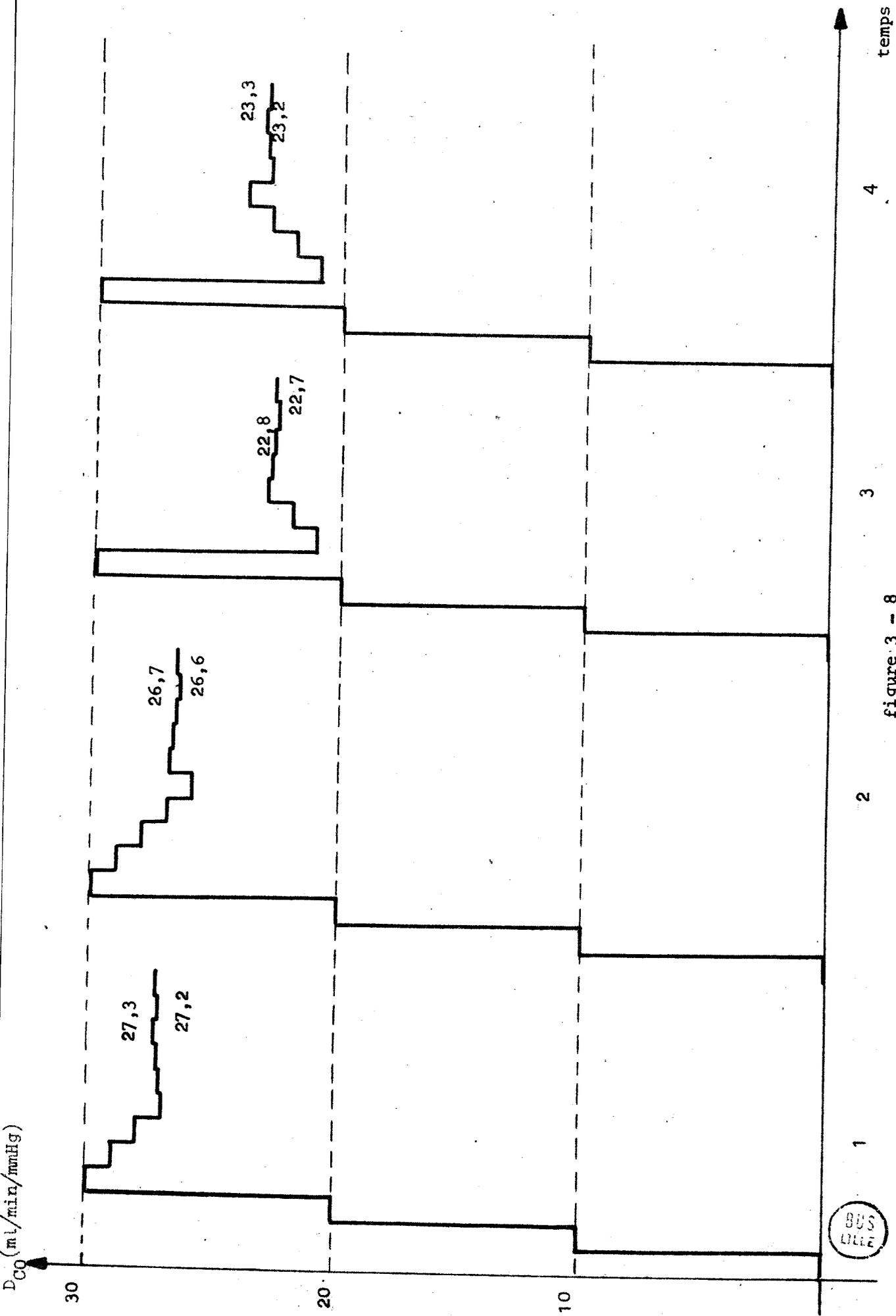


figure 3 - 8

fonctionnements théoriques du calculateur pas à pas.

conduisait à de fastidieuses manipulations sur calculatrice analogique, de plus la nécessité du tri statistique de nombreuses données menait à l'utilisation d'un calculateur numérique possédant une grande capacité mémoire.

L'objectif d'une réalisation pratique d'un calculateur automatique de la capacité de diffusion, nous a fait rechercher tout d'abord une simulation analogique, les problèmes technologiques de mise au point d'un calculateur spécifique qui se sont posés à nous et la nécessité d'une structure variable nous ont fait abandonner ce projet pour la simulation numérique.

L'achat par le Service d'Explorations fonctionnelles respiratoires d'une chaîne pléthysmographique (Jaeger), d'un calculateur numérique (Multi 8 - Intertechnique), et d'un convertisseur à mémorisation, programmable (Didac 4000) a fini d'imposer le numérique, tant du point de vue rapidité de mise au point du calculateur, que de la rentabilité de la réalisation pour le laboratoire.

III - 5 - 1 : Simulation "continue"

La simulation continue est ainsi dénommée car elle correspond à la programmation directe de l'équation (3-26) donnant la fraction échantillonnée.

III - 5 - 1 - 1 : Calcul de la capacité de diffusion

Le calcul de la capacité de diffusion peut donc être exécuté à l'aide d'une méthode classique de recherche de zéro de la fonction $(F_{ech}(D) - F_E)$; l'allure de la fraction échantillonnée en fonction de D étant plus ou moins exponentielle pour les valeurs supposées du paramètre (figure 3-6) nous recherchons un zéro de la fonction : $\log (F_{ech}(D)/F_E)$ qui sera approximée par une droite : $\log F_{ech}(D)/F_E = a D + b$; D est alors approximé

de proche en proche jusqu'à ce que l'erreur commise sur la différence des fractions soit inférieure à la précision admissible du calculateur.

Le résultat pour une précision au 1/10 000 près a été obtenu après 5 pas de calcul maximum lors des essais effectués. Les différents programmes utilisés sont présentés en annexe.

III - 5 - 1 - 2 : Résultats

Les 800 dossiers expérimentaux ont été calculés de cette façon et le tri statistique des valeurs de la capacité de diffusion a été effectué ; à nouveau comme dans l'étude du modèle classique le rapport de la capacité de diffusion au volume alvéolaire a été étudié de la même façon; les histogrammes sont présentés sur les figures (3-9) et (3-10).

L'allure générale de ces distributions est assez semblable à celle des distributions de D classique et $D_{classique}/V_A$ présentées sur les figures (2-2) et (2-3)

Une étude plus précise montre que ces nouvelles distributions sont plus larges que les précédentes, et la moyenne de D continu calculée de cette façon est supérieure à celle de D classique. Le premier résultat provient du fait qu'on a tenu compte d'un plus grand nombre de paramètres lors du calcul, chacun de ceux-ci ajoutant sa distribution propre à celle des autres. Pour le second (moyenne supérieure) on peut affirmer que la fraction alvéolaire en fin d'inspiration est supérieure à celle du modèle classique, c'est à dire que si on voulait calculer un temps "d'apnée vrai" il faudrait diminuer la fraction du temps d'inspiration considéré par rapport à celle proposée par le constructeur.

Ce calcul qui a été fait sur les 10 premiers dossiers nous a montré que la fraction de l'inspiration à considérer, serait de l'ordre de 50 à 80 % avec un coefficient de variation assez important.

Sur la distribution de D_{CO} se dégagent deux pics caractéristiques, et étant donné le nombre d'expérimentations effectuées dans chacun des cas, on peut en deviner un troisième, qui peuvent correspondre aux trois volumes inspirés étudiés expérimentalement donc à 3 volumes alvéolaire différents ; seulement le rapport D_{CO}/V_A ne diminue guère la largeur de la distribution.

Ces résultats ne peuvent amener à la conclusion de la véracité du modèle qui vient d'être étudié.

Avant de clore ce chapitre, nous allons maintenant nous intéresser à ce qui se passe, non plus lorsque le modèle est simulé directement à partir d'une équation trouvée lors de sa résolution, mais lorsqu'on simule l'équation de description de celui-ci.

III - 5 - 2 : Simulation "récurrente"

III - 5 - 2 - 1 : Simulation du modèle

Dans cette partie le modèle est simulé à partir de ses équations de description (3-15) et (3-16) ; ce type de calcul est testé dans l'éventualité de travailler lors de la réalisation pratique, sur l'enregistrement de l'inspiration donc dans un cas où celle-ci ne sera plus approximée par une fonction analytique simple.

L'intégrale est simulée à partir de la méthode du rectangle ($\int_{t_0}^{t_0+\tau} x(t) dt = x(t_0) \times \tau$) avec un pas de calcul suffisant.

ment petit (il a été choisi $\tau = 1/100$ ème de seconde) afin de minimiser l'erreur.

L'erreur commise, étudiée en annexe, est suffisamment petite pour justifier le non emploi d'une méthode d'intégration plus sophistiquée, nécessitant un programme plus complexe.

Pour le temps d'apnée de 60 secondes, on se trouve devant un nombre exhaustif de pas de calcul ; afin d'accélérer les calculs nous nous sommes contentés de n'utiliser la récurrence que pour l'inspiration, simulant l'apnée et l'expiration à partir des formules calculées (3-21) et (3-25). Cette procédure est en accord avec les tracés expérimentaux. Pendant l'apnée le système n'est soumis à aucune sollicitation extérieure et la décroissance est exponentielle, décrite par l'équation (3-21) à la valeur initiale près. Pour l'expiration, on ne s'intéresse qu'au début de celle-ci et même chez le malade on peut considérer que c'est une droite. On s'aperçoit que seule la linéarisation de l'inspiration peut provoquer une erreur importante et justifie l'emploi de ce type de simulation.

III - 5 - 2 - 2 : Calcul de D_{CO} et résultats

Le calcul de D_{CO} ayant donné de bons résultats lors de la simulation continue nous garderons le même type de calcul.

Le tri statistique de D récurrent et D récurrent/ V_A calculés par ce type de calcul est présenté sur les histogrammes des figures 3-11 et 3-12. On s'aperçoit que ces distributions sont identiques à celles de D continu et D continu/ V_A ce qui prouve la précision du calcul de récurrence utilisé. L'erreur entre ces deux grandeurs est étudiée en annexe.

III - 6 : CONCLUSION

Comme à la fin du chapitre précédent nous nous trouvons devant une évidence : le modèle que nous avons présenté ne décrit pas le phénomène de diffusion pour l'ensemble des expérimentations effectuées.

Ce modèle présente cependant des avantages importants par rapport au modèle classique : il tient compte beaucoup plus fondamentalement des paramètres expérimentaux et aide au suivi de l'évolution des variables tout au long de l'expérience, ce qui permet de se passer du temps d'apnée vrai et de trouver la condition initiale réelle de l'apnée. Il tient également compte des variations tous jours possibles du volume de l'échantillon et de sa place temporelle lors de l'expiration qui peuvent tous deux entraîner une erreur.

Malgré ces avantages intéressants ce modèle ne décrit pas parfaitement le phénomène de diffusion. L'influence importante du volume alvéolaire sur la distribution de D_{CO} nous fait envisager un modèle où D_{CO} varierait en fonction de celui-ci, ce qui sera exposé dans le chapitre suivant.

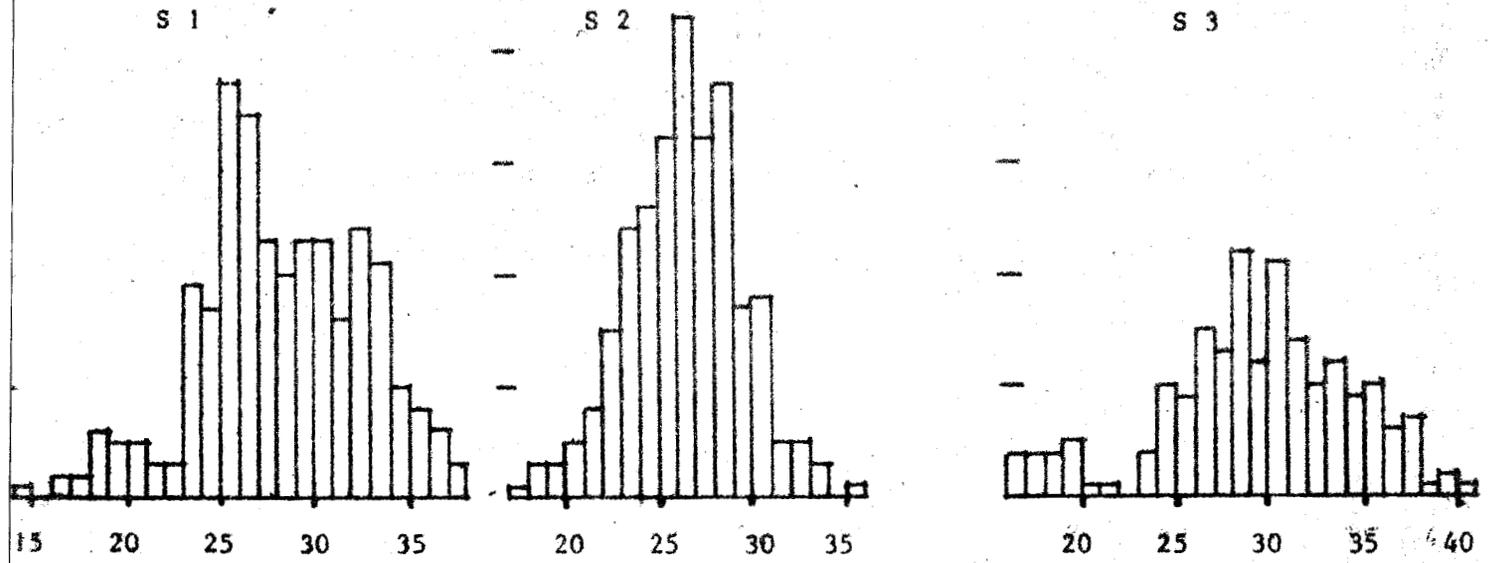


Figure 3-9

Tri-statistique de la capacité de diffusion calculée par le modèle "linéaire" pour chacun des 3 sujets expérimentaux.

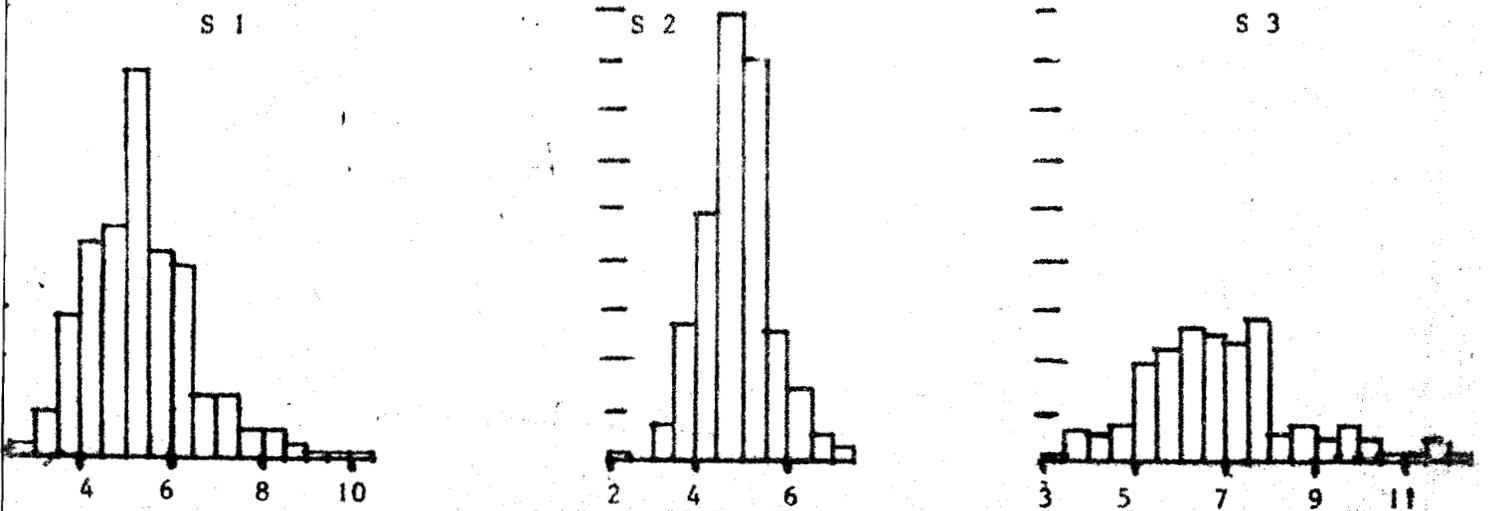


Figure 3-10

Tri statistique du rapport D_{CO}/V_A pour le modèle "linéaire".



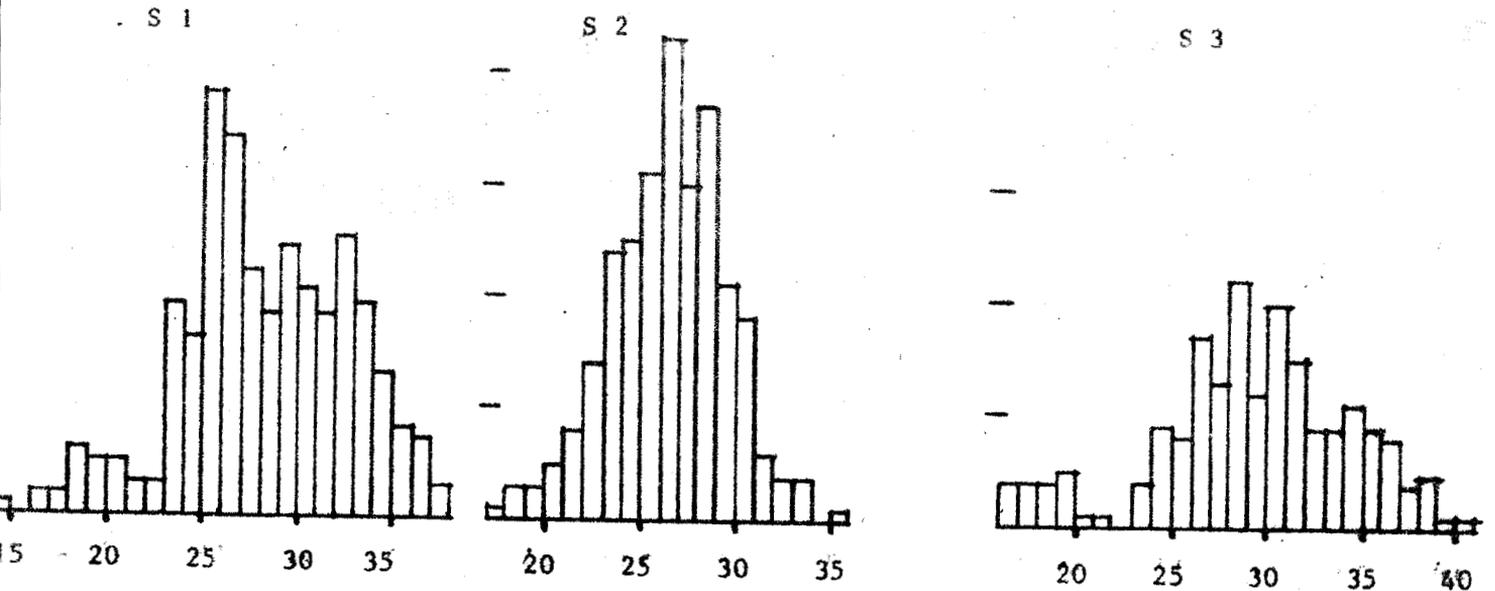


Figure 3-11

Tri statistique de D_{CO} calculé à partir d'une simulation numérique du modèle linéaire pour les 3 sujets expérimentaux.

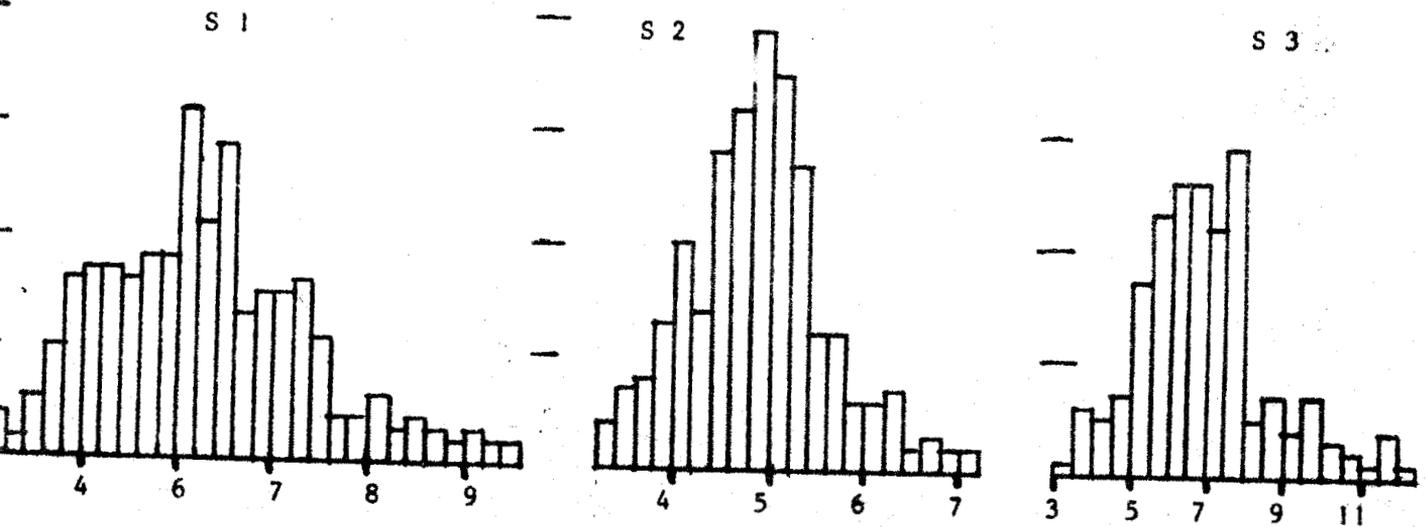


Figure 3-12

Tri statistique de D_{CO}/V_A calculé par simulation numérique du modèle "linéaire".



CHAPITRE 4



MODELE "NON LINEAIRE"

Le chapitre précédent consacré à la présentation d'un modèle linéaire, tentant de corriger les imprécisions du modèle classique de FORSTER et al, a montré que celui-ci était encore insuffisant pour décrire le phénomène de diffusion dans son ensemble. On a pu remarquer également que la capacité de diffusion D_{CO} subit fortement l'influence du volume alvéolaire (V_A) mais que le rapport de ces deux grandeurs possède une grande largeur de distribution chez chacun des 3 sujets expérimentaux.

L'utilisation de la capacité de diffusion pulmonaire définie par PAPPENHEIMER (234) en 1950 cache les problèmes de détermination de surface et d'épaisseur membranaire liés à la constante de diffusion définie par Marie KROGH :

$$D_M = \alpha D \frac{S}{e} \quad (4-1)$$

où

D_M = capacité de diffusion pulmonaire définie par PAPPENHEIMER

D = coefficient de diffusion du gaz dans le tissu constituant la membrane.

α = solubilité du gaz dans la membrane

αD = constante de diffusion définie par KROGH

S = surface totale d'échange

e = épaisseur moyenne de la membrane.

L'utilisation de cette constante de diffusion oblige à estimer la surface et l'épaisseur de la membrane ainsi que leurs variations au cours de l'expérimentation.

IV - 1 : ESTIMATION DE LA SURFACE D'ECHANGE

La détermination de la surface et de l'épaisseur de la membrane a toujours été un problème important qui a gêné l'évolution des recherches sur la diffusion jusqu'en 1950. La méthode de détermination que nous utilisons dans cette partie est sujette à la critique, mais reste en accord avec les modèles simples qui sont la base de la théorie de la diffusion la plus généralement admise.

Si nous considérons la membrane comme un ensemble élastique de cellules et de films protéiques, le volume membranaire reste constant quelles que soient les variations de surface .

$$v = S \times e = \text{constante}$$

où

v = volume de la membrane

S = surface de la membrane

e = épaisseur de la membrane

La capacité de diffusion s'écrit alors :

$$D_M = \alpha D \frac{S^2}{v} \quad (4-2)$$

où α , D et v sont des constantes pour un individu donné.

Lors de l'expérimentation on ne peut appréhender que les variations des volumes et débits pulmonaires. Il est nécessaire de chercher une relation entre la surface et le volume du poumon.

Le poumon est constitué d'un grand nombre N d'alvéoles ($N \sim 3 \times 10^8$), qui peuvent être assimilées à des sphères de rayon r_i ($t_q \bar{r} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N r_i \sim 150\mu$). La surface et le volume s'expriment par :

$$S = 4\pi \sum_{i=1}^N r_i^2$$

$$V = \frac{4}{3}\pi \sum_{i=1}^N r_i^3$$

Compte tenu du grand nombre d'alvéoles nous pouvons estimer que la distribution de leurs rayons se fait selon une loi de GAUSS de moyenne \bar{r} et d'écart type σ . Les moments d'ordre 2 et 3 de cette distribution peuvent donc s'écrire :

$$M_2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N r_i^2 = \bar{r}^2 + \sigma^2$$

$$M_3 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N r_i^3 = \bar{r} (\bar{r}^2 + 3\sigma^2)$$

donc $S = 4\pi N M_2$

$$V = \frac{4}{3}\pi N M_3$$

Dans les cas d'alvéoles tous identiques de rayon égal à \bar{r} ($\sigma = 0$) la surface serait proportionnelle à la puissance $2/3$ du volume. Le rapport de ces deux grandeurs s'écrit dans le cas présent :

$$\frac{S}{V^{2/3}} = \frac{4\pi N (\bar{r}^2 + \sigma^2)}{\left(\frac{4}{3}\pi N\right)^{2/3} \bar{r}^{2/3} (\bar{r}^2 + 3\sigma^2)^{2/3}}$$

et conduit à l'expression :

$$S = V^{2/3} (36\pi N)^{1/3} \frac{1 + \left(\frac{\bar{r}}{\sigma}\right)^2}{\left(\frac{\bar{r}}{\sigma}\right)^{2/3} \left(3 + \left(\frac{\bar{r}}{\sigma}\right)^2\right)^{2/3}} \quad (4-3)$$

IV - 2 : ELABORATION DU MODELE

IV - 2 - 1 : Hypothèses simplificatrices

Suivant le modèle de BOHR, on peut supposer le poumon comme étant homogène et le nombre N d'alvéoles prenant part aux échanges reste constant quellesque soient les variations de volume pulmonaire.

Dans de telles conditions on peut considérer que le rayon de chaque alvéolaire (i) varie de r_{i_0} à $r_{i_{max}}$ tels que :

$$V_R = \frac{4}{3} \pi \sum_{i=1}^N r_{i_0}^3 \quad \text{Volume résiduel}$$

$$V_{A_{max}} = \frac{4}{3} \pi \sum_{i=1}^N r_{i_{max}}^3 \quad \text{Volume alvéolaire total}$$

Chaque rayon varie entre ces deux valeurs suivant sa loi propre, mais on peut estimer que leur distribution reste gaussienne à chaque volume intermédiaire. Afin de simplifier le problème nous allons supposer que le rapport de la moyenne à l'écart-type reste constant pour chacune de ces distributions.

$$\frac{\bar{r}}{\sigma} = \text{constante}$$

Nous allons aussi supposer que le rapport de la surface d'échange à la surface totale reste également constant :

d'où

$$S_{\text{échange}} = \gamma V^{2/3} \quad (4-4)$$

$$\text{où } \gamma = \beta \times (36 \pi N)^{4/3} \times \frac{1 + \left(\frac{\bar{r}}{\sigma}\right)^2}{\left(\frac{\bar{r}}{\sigma}\right)^{2/3} \left(3 + \left(\frac{\bar{r}}{\sigma}\right)\right)^{2/3}} = \text{constante}$$

et β est le rapport de la surface d'échange à la surface totale que nous supposons constant dans cette partie.

La surface d'échange peut donc être supposée proportionnelle à la puissance $2/3$ du volume alvéolaire total.

Dans ces conditions la capacité de diffusion s'exprime

$$D_M = k_1 V^{4/3} \quad (4-5)$$

où $k_1 = \gamma \times \alpha D/v = \text{constante}$ représentative de la qualité de l'échangeur pour le gaz considéré.

IV - 2 - 2 : Equations du Modèle

Les équations (3-13) et (3-14) décrivant le modèle linéaire vont encore varier dans le cas présent mais il faut remplacer la capacité de diffusion supposée constante au chapitre précédent par son expression trouvée à l'équation (4-5) ; nous obtenons ainsi les équations du nouveau modèle :

$$F_{A_{CO}} (V_I + V_R) + \int_0^t k_1 (V_I + V_R + V_E)^{4/3} P_A F_{A_{CO}} dt = F_{I_{CO}} V_I \quad (4-6)$$

et

$$F_{\text{ech}_{CO}} = \frac{F_{A_{CO}}(t_4) V_E(t_4) - F_{A_{CO}}(t_3) V_E(t_3)}{V_E(t_4) - V_E(t_3)} \quad (3-14)$$

Les équations ne peuvent être résolues dans le cas le plus général ; les hypothèses simplificatrices du chapitre précédent seront reprises ici afin de résoudre analytiquement ce modèle, à savoir :

$$V_I = \dot{V}_I t \quad t < t_I \quad \text{avec } \dot{V}_I = \text{constante} > 0$$

$$V_E = \dot{V}_E (t - t_A) \quad t > t_A \quad \text{avec } \dot{V}_E = \text{constante} < 0$$

$$P_A = P_B - \rho \dot{V}$$

Toutes les justifications de ces simplifications ont été données au chapitre précédent (§ III-2)

IV - 3 : RESOLUTION ANALYTIQUE

Le volume résiduel étant le volume minimal pulmonaire nous pouvons poser :

$$D_o = k_1 V_R^{4/3}$$

d'où

$$k_1 = \frac{D_o}{V_R^{4/3}} = \text{constante}$$

L'équation (4-6) s'écrit alors :

$$F_{A_{CO}} (V_I + V_R) + \int_0^t D_o (P_B - \rho \dot{V}) \left(\frac{(V_I + V_E + V_R)^{4/3}}{V_R^{4/3}} \right) F_{A_{CO}} dt = F_{I_{CO}} V_I \quad (4-17)$$

et (3-14) s'exprime par (3-16) à savoir :

$$F_{\text{ech CO}} = \frac{T_4 F_A(t_4) - T_3 F_A(t_3)}{T_4 - T_3} \quad (3-16)$$

ou $T_4 = t_4 - t_A$ et $T_3 = t_3 - t_A$

Nous allons résoudre (4-7) pendant les 3 phases : inspiration, apnée et expiration et prélever l'échantillon sur cette dernière.

IV - 3 - 1 : Inspiration

Nous avons à résoudre de 0 à t_I où $\dot{V} = \dot{V}_I = \text{constante}$

$$F_{A_{CO}} (\dot{V}_I t + V_R) + \frac{D_0}{V_R} (P_B - P) \int_0^t (\dot{V}_I t + V_R)^{4/3} F_{A_{CO}} dt = F_{I_{CO}} \dot{V}_I t \quad (4-8)$$

La résolution par les méthodes classiques de cette équation ne peut être menée à bout car on est amené à intégrer

$$\int e^{u^{4/3}} du \quad \text{qui n'a pas de solution analytique connue.}$$

On peut trouver une solution par un développement en série de cette expression, mais lors de la simulation nous devons avoir recours au calcul numérique pour résoudre cette équation. On voit mieux ici l'utilité d'avoir résolu le modèle linéaire par une équation de récurrence à la fin du chapitre précédent. En effet dans le cas présent nous n'avons pu trouver la solution du modèle que par cette voie et on peut de cette façon estimer l'erreur commise sur la récurrence par comparaison avec celle de la simulation du modèle linéaire.

Comme lors de la simulation par récurrence du modèle linéaire nous allons tenter de résoudre analytiquement le modèle pendant l'apnée et l'expiration afin de gagner de la précision et du temps surtout pour les apnées les plus longues.

IV- 3 - 2 : Apnée

Nous devons résoudre l'équation (4-7) pour $t_I < t < t_A$ et $\dot{V} = 0$ en considérant la condition initiale $F_A(t_I) = F_{A_I}$ soit :

$$F_{A_{CO}} V_A + \frac{D_o}{V_R^{4/3}} P_B V_A^{4/3} \int_0^t F_A dt = F_{A_I} V_I \quad (4-9)$$

dont la solution est :

$$F_A(t) = F_{A_I} e^{-\frac{D_o P_B}{V_R^{4/3}} V_A^{1/3} (t - t_I)} \quad (4-10)$$

qui représente à nouveau la décroissance exponentielle de l'apnée déjà observée sur les modèles précédents.

Lorsque $t = t_A$ on obtient la condition initiale de l'expiration en posant $T_A = t_A - t_I$

$$F_A(t_A) = F_{A_A} = F_{A_I} e^{-\frac{D_o P_B T_A}{V_R^{4/3}} \left(\frac{V_A}{V_I}\right)^{1/3}} \quad (4-11)$$

IV - 3 - 3 : Expiration et échantillon

pour $t > t_A$ et $\dot{V} = \dot{V}_E$ l'équation (4-7) devient :

$$F_{A_{CO}} V_A + \frac{D_o (P_B - P \dot{V}_E)}{V_R^{4/3}} \int_0^t \left[\dot{V}_E (t - t_A) + V_A \right]^{4/3} F_A dt = F_{A_I} V_I \quad (4-12)$$

dont la solution est :

$$F_A(t) = F_{A_A} e^{-\frac{D_o(P_B - p\dot{V}_E)}{V_A \dot{V}_R^{4/3}}} \times \frac{3}{7} \frac{D_o}{\dot{V}_E} \times \left[(\dot{V}_E(t-t_A) + V_A)^{7/3} - V_A^{7/3} \right] \quad (4-13)$$

Sur l'expiration nous prélevons l'échantillon comme indiqué par l'équation (3-16) et on obtient ainsi la valeur de la fraction échantillonnée calculée par ce modèle :

$$F_{ech} = F_{A_I} e^{-\frac{D_o P_B T_A V_A^{1/3}}{V_R^{4/3}}} \times e^{-\frac{3 D_o}{7} \frac{(P_B - p\dot{V}_E)}{\dot{V}_E} \left(\frac{V_A}{V_R}\right)^{4/3}} \times \dots$$

$$\dots \times \left[\frac{T_4}{T_4 - T_3} e^{-\frac{3}{7} \frac{D_o(P_B - p\dot{V}_E)}{V_A \dot{V}_E V_R^{4/3}} (\dot{V}_E T_4 + V_A)^{7/3}} - \frac{T_3}{T_4 - T_3} \dots \right]$$

$$\dots e^{-\frac{3}{7} \frac{D_o(P_B - p\dot{V}_E)}{V_A \dot{V}_E V_R^{4/3}} (\dot{V}_E T_3 + V_A)^{7/3}} \quad (4-14)$$

Ce modèle se trouve assez éloigné de celui de FORSTER mais il montre que plus le modèle se complique et plus l'échantillon prend d'importance. Il convient de noter aussi qu'on n'appréhende pas du tout ici l'importance de l'inspiration car nous n'avons pu trouver l'expression analytique de F_{A_I} .

Il faut pour connaître la réalité de ce modèle passer à la simulation sur calculatrice numérique.

IV - 4 : SIMULATION DU MODELE

IV- 4 - 1 : Présentation des calculs

Ce modèle n'a été simulé que de façon numérique afin de pouvoir traiter le plus rapidement possible les 800 dossiers

expérimentaux et également afin de préparer la réalisation future.

Une simulation analogique aurait également été possible en insérant un traducteur de fonction donnant la puissance $4/3$ du volume alvéolaire, mais les mêmes problèmes qu'avec le modèle linéaire se posent alors pour une réalisation pratique avec en plus le réglage du traducteur de fonction. Cette solution a donc été écartée définitivement pour des raisons de commodité et de rapidité.

La simulation numérique est faite à partir des équations (4-8) et (4-14) en conservant les mêmes algorithmes que lors du modèle linéaire :

- simulation de l'équation (4-8) pendant l'inspiration en approximant l'intégrale au moyen de la méthode des rectangles.

- calcul de l'équation (4-14) à partir du F_{A_I} trouvé dans l'étape précédente.

Ces deux équations étant la simulation du modèle proprement dit il faudra ajuster sa sortie et la sortie mesurée lors de l'expérience en faisant varier la capacité de diffusion. Nous utiliserons le même algorithme que pour le modèle linéaire, à savoir linéarisation de $\text{Log } F_{\text{ech}}/F_E$ jusqu'à ce que les deux sorties soient suffisamment voisines, à la précision du calculateur près.

Les divers programmes sont présentés en annexe.

IV - 4 - 2 : Résultats

Les histogrammes présentés aux figures 4-1, 4-2 et 4-3 sont respectivement les tri statistiques des paramètres k_1 (rapport de D à la puissance $4/3$ du volume alvéolaire), D_M (valeur maximale de la capacité de diffusion) et D_0 (valeur minimale de la

capacité de diffusion) pour les 3 sujets expérimentaux.

Ces paramètres ont semblé être les plus intéressants pour tester la réalité du modèle proposé.

Les histogrammes de k_1 fig 4-1 pour chacun des 3 sujets expérimentaux montrent que k_1 est loin d'être la constante attendue décrite par l'équation (4-5). Deux hypothèses simplificatrices peuvent être ici remises en cause : soit que le rapport (\bar{r}/σ) des distributions des rayons à divers volumes ne reste pas constant, soit que le rapport de la surface d'échange à la surface totale ne reste pas constant aux divers volumes alvéolaires. Il se peut aussi que ces deux hypothèses ne soient pas vérifiées à la fois. Ceci tend à prouver que le modèle utilisé ne décrit pas non plus le transfert alvéolo-capillaire dans son ensemble et qu'il faut ajouter des hypothèses supplémentaires à celles retenues dès l'abord et communément adoptées par les spécialistes de la diffusion.

L'histogramme de la valeur maximale de la capacité de diffusion (D_M) est étudié car il est présent pendant toute l'apnée, c'est à dire la majeure partie de l'expérimentation et devrait présenter les mêmes caractères que les constantes calculées dans les précédents modèles. En effet sa distribution (figure 4-2) se rapproche fortement de celle de D récurrent (figure 3-11) et on peut apercevoir pour chacun des trois sujets les mêmes pics caractéristiques sur les distributions de ces deux paramètres bien que la moyenne de D_M soit supérieure à celle de D récurrent.

Le paramètre D est la valeur minimale de la capacité de diffusion lorsque le poumon contient son volume minimal égal au volume résiduel. Sa distribution (fig. 4-3) n'est pas sans rappeler l'allure de celle de k_1 (fig. 4-1). En effet $D_0 = k_1 V_R^{4/3}$ et le volume résiduel se trouve être à peu près constant sauf pour les volumes inspirés les plus petits donc possède une distribution très étroite.

IV - 5 : CONCLUSION

Ce modèle ainsi que les précédents n'est pas représentatif de la diffusion pulmonaire dans son ensemble. Les améliorations que nous avons tenté d'introduire n'ont guère apporté de modifications fondamentales aux résultats observés. On a pu se rendre compte de la similitude des distributions des paramètres D classique (fig. 2-2), D récurrent (fig. 3-11) et D_M (fig. 4-2) qui agissent tous les trois au moins pendant l'apnée.

Le chapitre suivant va tenter d'analyser les causes de cet insuccès et d'ouvrir des voies de recherches pouvant mener à une meilleure description du phénomène de diffusion pulmonaire.

Figure 4-1

Tri statistique du paramètre k_1 pour les 3 sujets expérimentaux
 $k_1 = \frac{D}{V^{4/3}}$ rapport entre D et $V^{4/3}$ supposé constant lors de
l'élaboration du modèle.

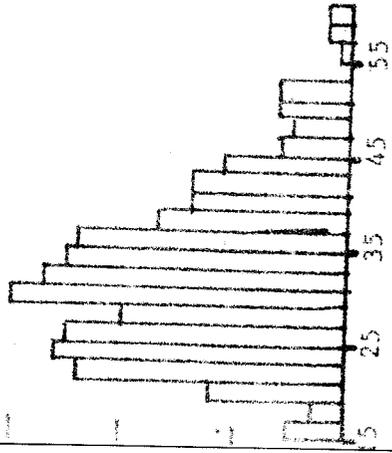
Figure 4-2

Tri statistique de la valeur maximale de la capacité de diffusion
 D_M pour les 3 sujets expérimentaux.
 $D_M = k_1 V_A^{4/3}$ est la valeur de la capacité de diffusion pendant
toute l'apnée.

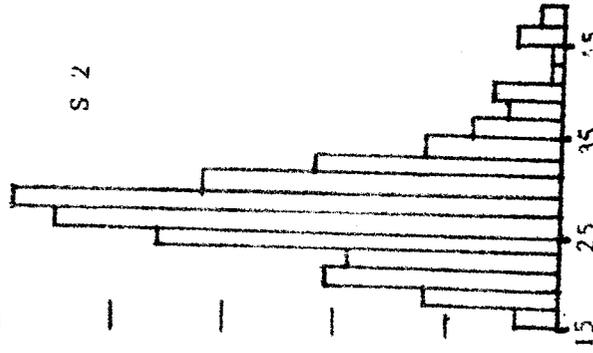
Figure 4-3

Tri statistique de la valeur minimale de la capacité de diffusion
 D_o pour les 3 sujets expérimentaux.
 $D_o = k_1 V_R^{4/3}$ est la valeur de la capacité de diffusion lorsque le
sujet est en apnée expiratoire juste au début de l'expérimentation.

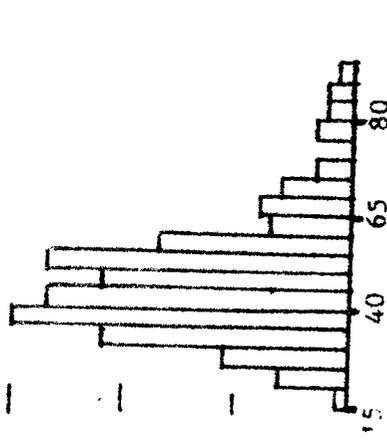
S 1



S 2

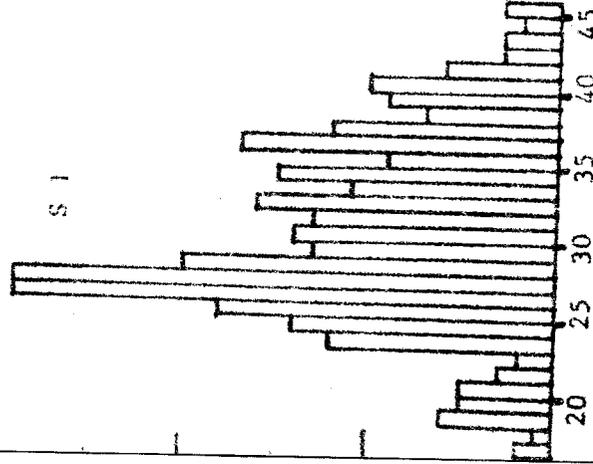


S 3

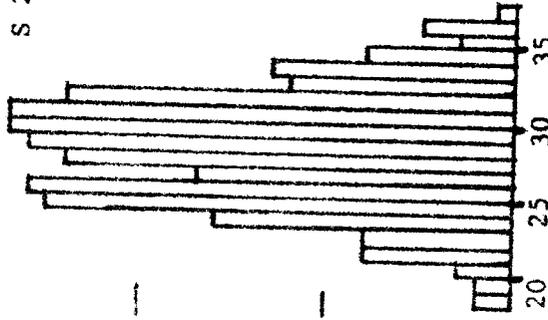


4-1 $10^5 \times k_1$

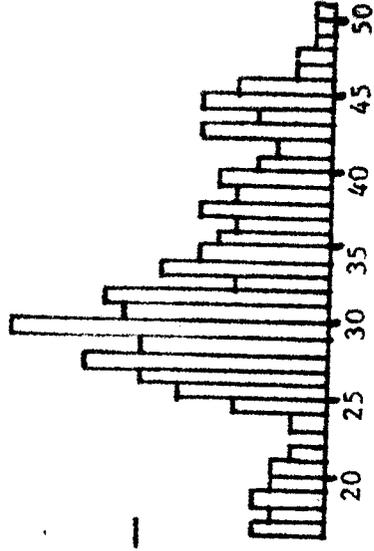
S 1



S 2

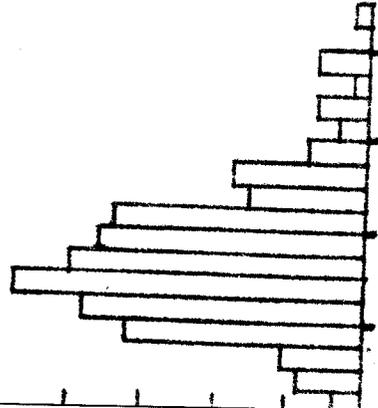


S 3

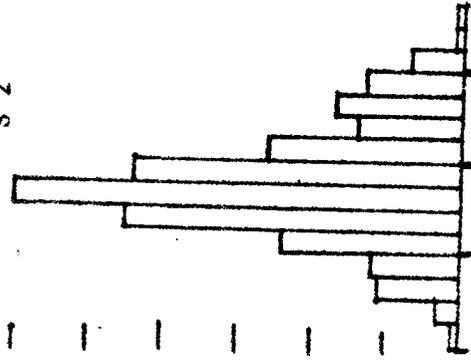


4-2 D_M

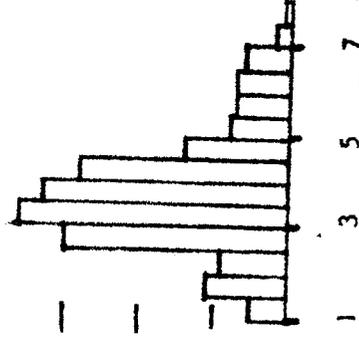
S 1



S 2



S 3



4.6 4.6 6.6 8.6 10.6

2.7 4.7 5.7 8.7

1 3 5 7

4-3 D_0

SUS
PAGE

CHAPITRE 5



ANALYSE DES HYPOTHESES DE TRAVAIL

Les trois chapitres précédents ont été consacrés à l'étude de modèles de plus en plus élaborés qui tentent de décrire le phénomène de diffusion pulmonaire en apnée, mais aucun de ceux-ci n'a permis sa description en totalité. Il convient donc de revoir les hypothèses qui ont permis l'élaboration de ces divers modèles, analyser leurs imperfections à la lumière des travaux présentés dans ce mémoire et tenter de leur trouver une solution soit en corrigeant les hypothèses de départ, soit en adjoignant des hypothèses supplémentaires afin de mieux cerner le problème.

V - 1 : ANALYSE DES HYPOTHESES SIMPLIFICATRICES

Avant de remettre en cause les hypothèses d'élaboration du modèle, il est nécessaire d'analyser l'influence des simplifications introduites et de se rendre compte si elles empêchent le modèle de correspondre à la réalité.

V - 1 - 1 : Linéarité de l'inspiration et de l'expiration

Afin de proposer un modèle "linéaire" nous avons considéré que l'inspiration et l'expiration peuvent être liées par des relations linéaires c'est à dire que les débits sont constants dans ces deux phases expérimentales.

La justification de cette hypothèse pour l'expiration a déjà été fournie au chapitre 3 : la partie de la courbe de l'expiration qui nous intéresse (jusqu'à la fin de l'échantillon)

est rectiligne sur tous les tracés expérimentaux qui ont été utilisés. L'observation des tracés spiromographiques de nombreux malades montre qu'en général, la partie retenue pour l'expiration peut être aussi considérée chez eux comme rectiligne dans cette partie intéressante. Cette hypothèse constitue donc une réalité qui ne pourra être mise en doute.

Pour l'inspiration, les tracés qui s'écartaient trop de la droite ont été rejetés afin d'avoir toujours la même forme de courbe pour toutes les expérimentations et ceci dans le but de minimiser la variation de ce paramètre. On peut affirmer que dans le cadre expérimental considéré, cette hypothèse n'introduit qu'une légère erreur. Il convient donc de remarquer que le passage de l'échelon de position décrit par le modèle classique de FORSTER et al à la rampe du modèle "linéaire" ne modifie guère la distribution de la capacité de diffusion et peu sa valeur moyenne.

La simulation exacte de la courbe inspiratoire consisterait à introduire dans le modèle une courbe de débit plus ou moins complexe dont la valeur moyenne serait celle introduite dans le modèle "linéaire". La forme sigmoïdale très "raide" de cette courbe nous fait penser à l'intégration d'un débit qui peut être décrit par une relation représentée par trois segments de droite (fig.5-1)

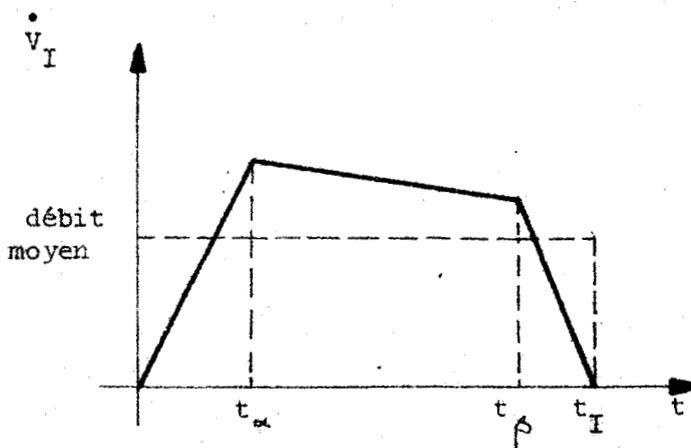


Figure 5-1

L'intégration du premier segment engendre la parabole osculatrice du début de l'inspiration, la troisième celle de la fin de l'inspiration et le segment intermédiaire sera tracé entre les deux valeurs obtenues afin d'assurer la continuité des débits. Une telle simulation conduit à mesurer 3 points par paraboles avec la précision permise par le tracé spirographique. La détermination des temps t_α et t_β étant laissée à l'initiative du manipulateur.

En raisonnant sur une telle allure de la courbe de débit on peut essayer de prévoir le déroulement de la manipulation. Pendant la plus grande partie de l'inspiration (entre t_α et t_β) le débit est supérieur au débit moyen et la pression alvéolaire s'en trouve diminuée, la fraction alvéolaire augmente plus vite que dans le cas du modèle linéaire. Une correction est cependant apportée par les débits de début et de fin d'inspiration qui vont tendre à diminuer cet effet : on peut ainsi admettre que la fraction alvéolaire en fin d'inspiration est supérieure à celle correspondant du modèle linéaire ce qui tend à augmenter la capacité de diffusion. Cette valeur compense l'augmentation de la fraction de fin d'inspiration qui, au total n'est que très peu supérieure à celle mesurée sur le modèle linéaire. Cette simulation du débit par 3 segments se rapproche de la réalité expérimentale, mais la nouvelle série de mesures qu'elle implique ne semble pas être justifiée par l'importance de l'amélioration espérée. En effet, la valeur espérée de la capacité de diffusion est alors un peu supérieure à celle déjà calculée mais ce résultat ne modifie que légèrement la distribution de ce paramètre.

On peut donc affirmer que dans cette série expérimentale l'erreur commise par simulation de l'inspiration au moyen d'une droite de pente égale au débit moyen n'introduit qu'une erreur minime incapable de déformer la distribution de la capacité de diffusion calculée par un tel modèle.

V - 1 - 2 : Linéarité de la pression alvéolaire

La forme la plus couramment retenue pour la pression alvéolaire a été donnée au § 3-2-2 :

$$P_B - P_A = \rho_L \dot{V} + \rho_T \dot{V} |\dot{V}|$$

avec :

ρ_L = résistance au débit laminaire

ρ_T = résistance au débit turbulent

\dot{V} = débit inspiratoire

P_B = pression barométrique

P_A = pression alvéolaire

Elle a été approchée par $P_B - P_A = \rho \dot{V}$ en majorant la valeur de la résistance au débit laminaire couramment admise (2 à 4 cmH₂O/l/sec.) . Pour les débits mis en jeu (2, 3 l/sec en moyenne) cette approximation n'est plus valable. La figure 5-2 montre l'influence de la résistance des voies aériennes sur la fraction alvéolaire lors de la simulation analogique du modèle "linéaire" ; on se rend compte qu'il nous a fallu augmenter ce paramètre jusqu'à la valeur 136 cmH₂O/l/sec. pour apercevoir son influence. Celle-ci se manifeste sur l'inspiration et l'expiration. Une telle valeur de résistance est impossible à atteindre même en considérant la résistance au débit turbulent. On peut se rendre compte que la variation de pression n'agit que très peu sur la fraction alvéolaire et encore moins sur la capacité de diffusion pulmonaire. Le fait est dû à la durée assez courte de l'inspiration et de l'expiration par rapport à l'apnée dans la plupart des expériences.

Il s'avère donc que malgré l'approximation faite sur la pression alvéolaire, l'erreur commise sur la distribution de la capacité de diffusion est à nouveau insignifiante.

Fe %

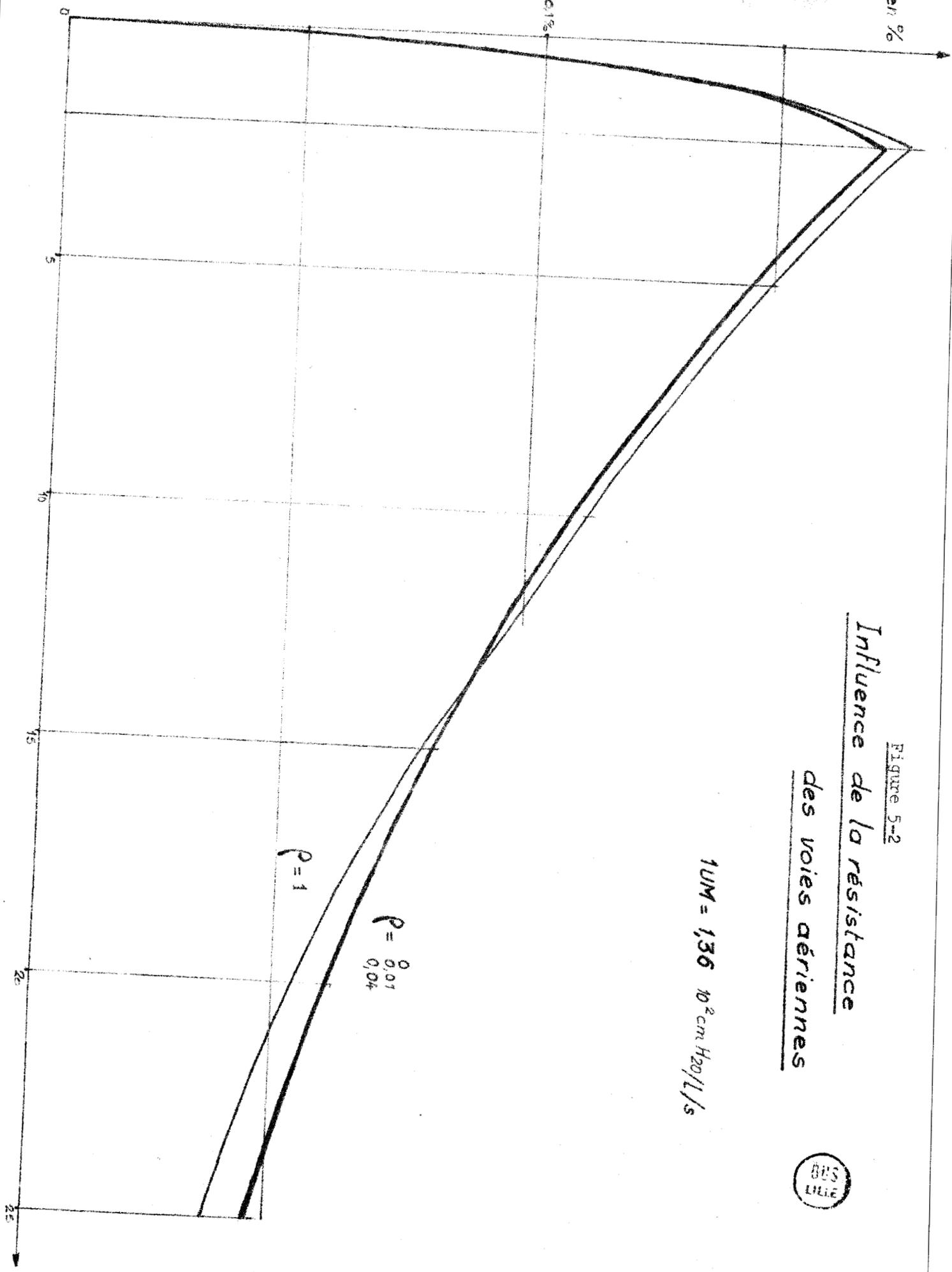
Figure 5-2
Influence de la résistance
des voies aériennes



$1UM = 1,36 \cdot 10^2 \text{ cm H}_2\text{O/L/s}$

$R = \begin{matrix} 0,01 \\ 0,04 \end{matrix}$

$R = 1$



V - 1 - 3 : Hypothèses du modèle non linéaire

Des critiques sévères peuvent être faites au modèle non linéaire que nous avons décrit. L'hypothèse d'homogénéité pulmonaire et la description de la diffusion par la loi de FICK à une dimension admises dès l'abord, impliquent une symétrie sphérique et conduisent à une telle représentation. Nous avons tenté de ramener le modèle à une seule sphère à un ensemble d'alvéoles sphériques et introduit un rapport entre la surface d'échange et la surface totale qui devrait être constant dans l'hypothèse d'un poumon homogène. Le résultat obtenu au chapitre 4 nous a déjà fait conclure à l'inhomogénéité pulmonaire.

La similitude entre les distributions de D classique, D récurrent et le D_M soulignée au chapitre précédent, tend à prouver que les hypothèses introduites au long de notre étude n'ont que peu d'influence sur le résultat global du modèle. Ces points de détails nous ont fait nous rapprocher de la réalité expérimentale mais les hypothèses de base servant à décrire le phénomène de diffusion et qui ont été d'abord retenues doivent être revues et tout au moins élargies afin d'obtenir une représentation plus correcte du processus étudié.

V - 2 : REMISE EN CAUSE DES HYPOTHESES FONDAMENTALES

V - 2 - 1 : Justification de cette remise en cause

Nous sommes amenés dès lors à remettre en cause des hypothèses de départ par le biais de l'étude de la variation de la capacité de diffusion suivant le processus expérimental ; il est évident qu'un paramètre qui varie du simple au double suivant les conditions expérimentales, bien que possédant une très bonne

reproductibilité dans des conditions données, ne peut représenter la qualité du système. Les hypothèses donnant ce paramètre comme constant sont donc à revoir si on veut étendre la représentation de la diffusion à toutes les expérimentations envisagées.

Si on envisage par la suite une réalisation pratique de l'appareillage et une utilisation de routine chez le malade, il faut pouvoir décrire également toutes les conditions qu'il est alors possible d'atteindre, afin que le coefficient calculé soit vraiment représentatif de l'état de la membrane. Dans l'état des études concernant le modèle classique, une capacité de diffusion réduite chez un malade correspond la plupart du temps à un volume alvéolaire réduit d'où l'intérêt de l'analyse du rapport $D_{CO} \sqrt{V_A}$. On s'est rendu compte au cours de cette étude que ce rapport aussi variait beaucoup avec les conditions expérimentales. Les physio-pathologistes ont depuis longtemps tenté de cerner les valeurs de la capacité de diffusion qu'on peut atteindre dans diverses maladies et sont arrivés à la conclusion que la capacité de diffusion mesurée de cette façon renseigne peu sur l'état réel de la membrane.

Nous avons noté au cours du premier chapitre que nous ne nous intéressions pas aux méthodes de diffusion en état stable. Elles consistent à laisser les pressions s'équilibrer au cours du cycle respiratoire de façon à mieux évaluer la pression alvéolaire et de là le gradient alvéolo-capillaire. Par ces méthodes on trouve une capacité de diffusion normale pour un individu, différente de celle mesurée chez le même sujet par la méthode en apnée et les physiologistes considèrent qu'il existe plusieurs capacités de diffusion pour un même poumon suivant la méthode de mesure utilisée. Il semble anormal qu'une même membrane ait plusieurs coefficients de qualité suivant la méthode de mesure globale utilisée.

On peut donc, affirmer que par une méthode quelconque on mesure un certain coefficient mais personne ne peut dire réellement à quoi correspond cette grandeur et ce qu'elle est sensée représenter.

V - 2 - 2 : Postulats de Marie KROGH

Nous rappelons les 3 postulats fondamentaux énoncés en 1914 :

- 1) la pression capillaire de l'oxyde de carbone est nulle.
- 2) la mixique pulmonaire est homogène
- 3) la combinaison de l'oxyde de carbone avec l'hémoglobine est immédiate.

V - 2 - 2 - 2 : Remise en cause des 1er et 3ème postulats

Le premier postulat est basé sur des mesures faites dans le sang artérialisé des veines pulmonaires où l'oxyde de carbone se trouve entièrement sous forme combinée et le troisième sur des mesures in vitro montrant la très grande affinité de l'hémoglobine pour l'oxyde de carbone donc ne tiennent aucun compte de ce qui se passe au niveau du capillaire.

Au niveau d'un alvéole et d'un capillaire il est évident qu'il peut exister une pression capillaire d'oxyde de carbone non nulle à un instant donné : en effet les vecteurs de l'hémoglobine sont les hématies qui sont comme autant de particules entraînées par le débit cardiaque dans le lit plasmatique capillaire. Les diamètres de la plupart des capillaires où ont lieu les échanges sont du même ordre que ceux des hématies. A un instant donné pour un alvéole donné surtout dans les zones pulmonaires mal perfusées, il peut arriver qu'il n'y ait pas d'hématie dans son voisinage,

il y aura alors croissance de la pression capillaire qui pourra aller jusqu'à l'équilibration dans les cas extrêmes. Il y aura également existence d'une pression capillaire dans les zones pulmonaires les plus éloignées de l'origine de l'artère pulmonaire c'est à dire les zones où les hématies arrivent avec leur hémoglobine presque entièrement saturée en CO et en oxygène et où la combinaison se fera de façon beaucoup plus lente. Au contraire, dans les zones pulmonaires les plus proches de cette origine l'hémoglobine est désaturée et son affinité pour le CO est si grande qu'il y aura un effet de dépression qui augmentera son transfert.

Il apparait que la qualité et la quantité d'hémoglobine présente dans le capillaire interviennent de façon très importante sur le transfert de l'oxyde de carbone. Ces cas théoriques qui viennent d'être exposés se retrouvent chez les malades qui ont leur transfert diminué (ex: anémie) ou augmenté (ex : polyglobulie).

L'existence du transfert de l'oxygène a toujours été négligée dans les divers modèles présentés dans ce mémoire. Des études en hypoxie ont montré que le transfert de CO se trouve diminué ; il faut donc tenir compte de la compétitivité des combinaisons de l'oxygène et de l'oxyde de carbone avec l'hémoglobine surtout dans les zones où la fraction alvéolaire de CO se trouve très diminuée par rapport à celle de l'oxygène dont dans les zones proches de l'origine de l'artère pulmonaire où le transfert se fait plus rapidement et pour les temps d'apnée les plus long.

Les premier et troisième postulats de Marie KROGH ont donc ~~été~~ l'importance du rôle du compartiment sanguin pourtant primordiale dans le transfert alvéolo-capillaire. Un modèle plus complet du transfert devra tenir compte de ce compartiment en y introduisant l'hémodynamique capillaire afin de déceler la perfusion des diverses zones, et la cinétique de la combinaison de l'oxyde de carbone avec l'hémoglobine en présence d'oxygène en tenant compte du degré de

saturation de celle-ci. Tous ces phénomènes étant encore actuellement fort mal connus.

V - 2 - 2 - 2 : Remise en cause du second postulat

Le deuxième postulat décrétant l'homogénéité pulmonaire nous a fait choisir le modèle pulmonaire mono-alvéolaire de BOHR décrit au premier chapitre. L'étude au chapitre 4 d'un modèle non linéaire de diffusion nous a fait conclure à l'inhomogénéité pulmonaire car les résultats obtenus contredisent formellement les hypothèses de départ.

Des explorations isotopiques du poumon confirment cette inhomogénéité ventilatoire et on peut y distinguer au moins 3 zones plus ou moins bien ventilées : sommet, base et zone moyenne (la mieux ventilée). La ventilation de ces zones varie à l'exercice et avec la position du sujet. A ces inhomogénéités ventilatoires qui tendent à diminuer avec le temps d'apnée, viennent s'ajouter des inhomogénéités de diffusion dues aux variations de perfusion des diverses zones pulmonaires qui créeront des courants de diffusion intra-pulmonaires soit dans les voies aériennes soit directement à travers la paroi de 2 alvéoles voisins.

La plus ou moins bonne juxtaposition des zones pulmonaires bien ventilées et des zones capillaires bien perfusées, exprimée par le rapport de la ventilation à la perfusion (\dot{V}_A/\dot{Q}), définit également la qualité du transfert et complique encore le rôle du compartiment sanguin.

Cette non homogénéité de la mixique pulmonaire interdit dès lors la simplification de la loi de FICK à une seule dimension et débouche sur la recherche d'isobares intra-pulmonaires afin de définir le champ de diffusion auquel seront soumises les molécules des différents gaz.

V - 3 : CONSIDERATIONS AU SUJET D'UN MODELE PLURI-ALVEOLAIRE

Il s'avère difficile après avoir remis en cause les postulats de Marie KROGH de se contenter d'un modèle mono-alvéolaire. Le modèle pluri-alvéolaire le plus élémentaire est constitué par le modèle bi-alvéolaire et déjà plusieurs options se présentent. La séparation anatomique entre poumons droit et gauche est à écarter car elle ne représente pas suffisamment les différences physiologiques entre diverses parties du poumon.

On peut envisager l'utilisation du rapport de la ventilation à la perfusion et en considérant la ventilation qu'on sait appréhender on aura un alvéole ventilé et perfusé, l'autre ventilé et non perfusé. Ce modèle ne tient pas compte des non homogénéités ventilatoires et assez peu des non homogénéités circulatoires.

On peut envisager également un modèle possédant un alvéole normal et un alvéole pathologique, mais il est encore très difficile actuellement de définir les valeurs normales des divers facteurs qui agissent sur le transfert ainsi que la proportionnalité entre l'importance de chacun de ces alvéoles.

La multiplicité des facteurs qui influencent le transfert tend à étendre le nombre d'alvéoles théoriques où chacun de ces facteurs serait soit normal, soit perturbé et il est possible d'envisager la probabilité d'existence de chacun de ces alvéoles dans un modèle pluri-alvéolaire.

Mais même s'il est possible et satisfaisant de réaliser un modèle pluri-alvéolaire tenant compte des absences d'homogénéités ventilatoires et circulatoires, celui-ci perdra de son intérêt lors d'une utilisation en routine par le nombre de mesures qui devront être effectuées pour définir les facteurs qui y seront introduits.

V - 4 : CONCLUSION

Les chapitres précédents nous ont fait conclure à la non conformité des modèles qui y sont présentés. L'analyse des hypothèses simplificatrices qui y ont été introduites a montré que celles-ci n'influent que très peu sur les distributions de la capacité de diffusion et du rapport de celle-ci au volume alvéolaire réputé plus constant.

La non conformité de ces modèles provient donc des hypothèses qui ont servi à leur élaboration : les postulats décrétés par Marie KROGH en 1914 qui éludent les non homogénéités pulmonaires ainsi que tout le compartiment sanguin.

L'introduction de ces deux phénomènes débouche sur une représentation très complexe du transfert alvéolo-capillaire à laquelle il ne faut pas oublier d'ajouter les propriétés physico-chimiques de la membrane elle-même (phénomènes actifs et effets de surface).

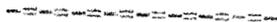
Une telle représentation perd de son intérêt en exploration fonctionnelle pulmonaire si on ne peut en extraire des résultats concis définissant l'état et la qualité de l'échangeur. En effet, le coefficient défini par le modèle classique malgré l'imperfection de la représentation de la diffusion donnée par les postulats de KROGH, permet d'évaluer une certaine notion de la qualité de l'échangeur qui est assez bonne pour un certain nombre de cas pathologiques et qui est très reproductible dans des conditions données.

Le fait que les conditions expérimentales et les grandeurs mesurées (temps d'apnée, volume alvéolaire) ne soient pas standardisées limitent l'usage de la capacité de diffusion car on ne sait pas dans cette mesure ce qui revient aux conditions expérimentales et ce qui revient à l'échangeur lui-même.

Malgré le large crédit accordé à ce paramètre par les fonctionnalistes respiratoires on est obligé de constater qu'il est insuffisant pour décrire la qualité réelle de l'échangeur pulmonaire et qu'il faut élaborer un modèle plus complexe du transfert alvéolo-capillaire faisant la part des non homogénéités entre ventilation et circulation et des conditions expérimentales afin de déterminer l'état réel de la membrane.

Une telle représentation fait appel à des phénomènes qui sont encore actuellement mal connus.

CONCLUSION GENERALE



Ce travail qui à l'origine ne devait être que la mise au point d'un calculateur automatique de la capacité de diffusion pulmonaire, nous a conduit à étudier le phénomène du transfert gazeux alvéolo-capillaire. Nous avons abordé cette étude comme celle d'un système dynamique inclus dans le complexe respiratoire, soumis aux perturbations inspiratoires et expiratoires et évoluant sans contrainte pendant l'apnée.

Nous avons montré que le modèle classique de FORSTER, ROUGHTON et OGILVIE répondait bien à cette représentation mais en ne tenant compte de l'inspiration et de l'expiration que par une correction arbitraire du temps d'apnée. C'est pourquoi, le modèle dynamique linéaire que nous proposons reprend les hypothèses classiques en y adjoignant la simulation de l'inspiration, de l'expiration et de la prise d'échantillon.

La résolution de ce modèle permet de suivre l'évolution de la fraction alvéolaire de l'oxyde de carbone au cours du temps et de mesurer directement sa valeur au début de l'apnée.

Nous avons pu remarquer que les distributions de la capacité de diffusion pulmonaire calculées par ces deux modèles ("classique" et "linéaire") ne diffèrent que par d'infimes détails et que la distribution du rapport de la capacité de diffusion au volume alvéolaire est plus dispersée que celle de D_{CO} , contrairement à ce qui est communément admis en physiologie pulmonaire.

Le rôle primordial du volume alvéolaire sur la distribution de la capacité de diffusion nous a fait rechercher une relation probable entre ces deux facteurs, compte tenu des hypothèses retenues.

Les résultats obtenus ne permettent d'accepter aucun des modèles étudiés et obligent à remettre en cause les hypothèses retenues lors de leur élaboration. Il s'avère que les postulats de Marie KROGH trop restrictifs, ne permettent pas de décrire le phénomène dans sa totalité et que la capacité de diffusion calculée de cette façon n'est pas représentative de la qualité de l'échangeur.

Un modèle plus complet du transfert gazeux pulmonaire devra rendre compte des phases ventilatoire, membranaire, plasmatique et globulaire, de leurs inhomogénéités, de leur dynamique propre et de leurs perturbations éventuelles, tout en s'attachant à fournir aux utilisateurs un résultat simple, exploitable en routine.

Les structures pluri-alvéolaires ou pluri-capillaires permettent de rendre compte des réalités anatomiques et des inhomogénéités existantes, mais seule une recherche systématique pourra définir la structure optimale de ce modèle.

ANNEXE 1



COMPLEMENTS DE PHYSIOLOGIE PULMONAIRE

A - 1 - 1 : CONDITIONS PHYSIQUES DES GAZ EN PHYSIOLOGIE RESPIRATOIRE

Conditions B.T.P.S.

Conditions de l'air dans les poumons et les voies respiratoires :

- B Body
- T Température (37°C)
- P Pression (atmosphérique)
- S Saturée (en vapeur d'eau à 37°C : $P_{H_2O} = 47 \text{ mmHg}$)

Conditions A.T.P.S.

Conditions de l'air dans un spiromètre à eau considéré comme saturé en vapeur d'eau :

- A Ambient
- T Température (ambiante)
- P Pression atmosphérique
- S Saturé en vapeur d'eau à la température ambiante

Conditions S.T.P.D.

Conditions standards des physiciens

- S Standard
- T Température (0°C = 273° K)
- P Pression (760 mmHg)
- D Déshydraté.

Conversion

On considère l'air comme un gaz parfait qui répond alors à la loi de MARIOTTE $\frac{PV}{T} = \text{constante}$.

Conversion A.T.P.S. en B.T.P.S.

$$V_{\text{BTFS}} = V_{\text{ATPS}} \frac{273 + 37}{273 + t_A} \frac{P_B - P_{\text{H}_2\text{O}}}{P_B - 47}$$

$P_{\text{H}_2\text{O}}$ est la pression de vapeur saturante d'eau à la température t_A (figure A 1-1)

t_A = température ambiante

P_B = pression atmosphérique ambiante

Conversion A.T.P.S. en S.T.P.D.

$$V_{\text{STPD}} = V_{\text{ATPS}} \frac{273}{273 + t_A} \times \frac{P_B - P_{\text{H}_2\text{O}}}{760}$$

Des tables de conversion ont été établies pour l'utilisation courante en physiologie respiratoire.

A - 1 - 2 : NOMENCLATURE INTERNATIONALE DES ABREVIATIONS UTILISEES
EN PHYSIOLOGIE PULMONAIRE

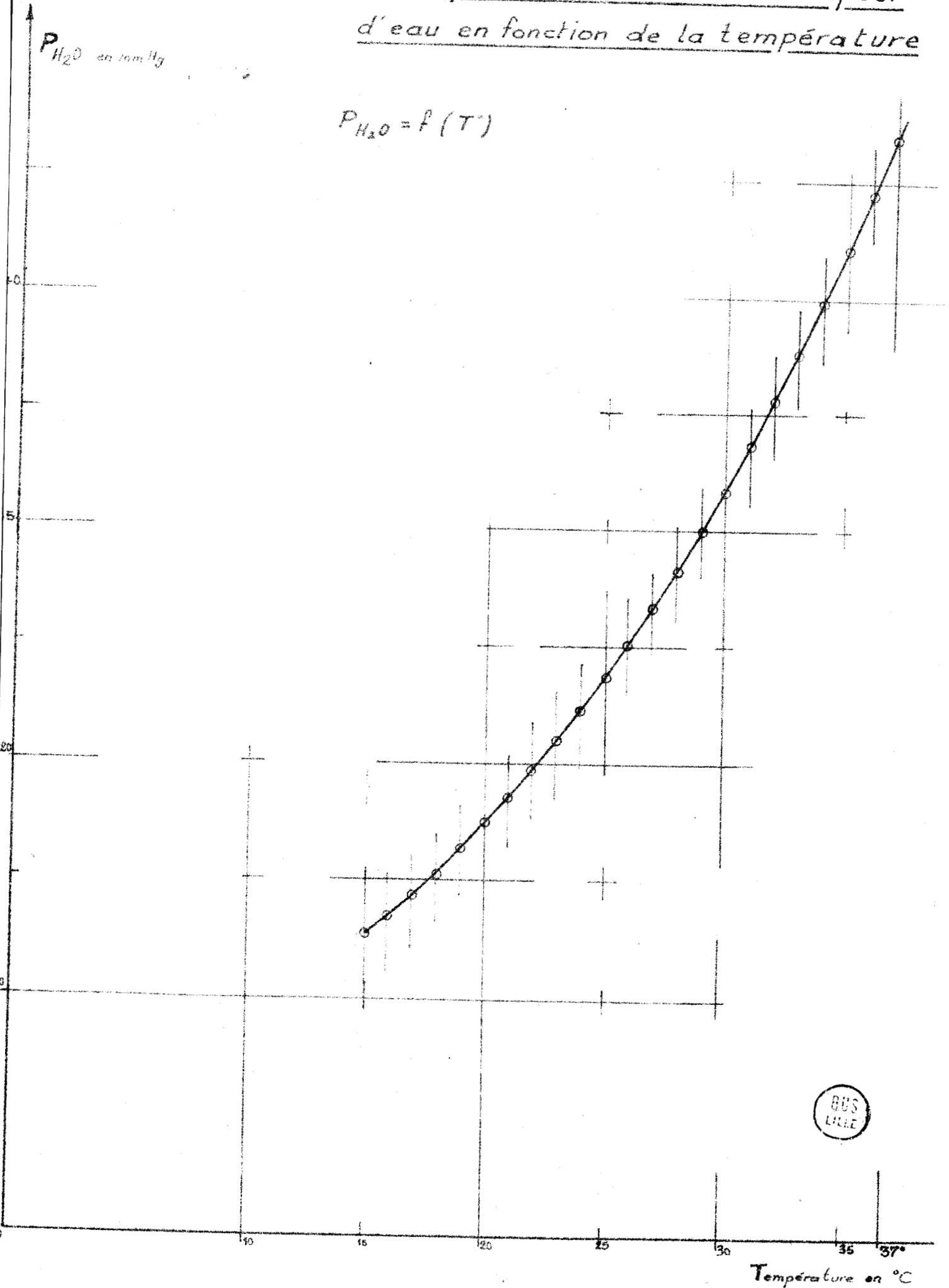
- I Air inspiré
- E Air expiré
- A Air alvéolaire
- a Sang artériel
- c Sang capillaire
- v Sang veineux

\bar{v}	Sang veineux mêlé
F	Fraction dans un mélange gazeux (en p.100)
P	Pression partielle d'un gaz
PA_{O_2}	Pression partielle de l'oxygène dans l'air alvéolaire
PA_{CO_2}	Pression partielle de gaz carbonique dans l'air alvéolaire
Pa_{O_2}	Pression partielle d'oxygène dans le sang artériel
Pa_{CO_2}	Pression partielle de gaz carbonique dans le sang artériel
P_B	Pression barométrique
V_I	Volume Inspiré
V_E	Volume Expiré
V_D	Volume de l'espace mort
V_T	Volume courant total
V_A	Volume courant alvéolaire
f	fréquence respiratoire
\dot{V}	Débit d'un gaz (volume ventilé par unité de temps)
\dot{V}_E	Débit d'air expiré
\dot{V}_A	Débit ventilatoire alvéolaire
\dot{V}_{O_2}	Débit d'oxygène ou consommation d' O_2
\dot{V}_{CO_2}	Débit de gaz carbonique ou production de CO_2
R	quotient respiratoire
Q	Débit de sang
C	Contenu de gaz dans un liquide
Ca_{CO_2}	Contenu en CO_2 du sang artériel
D_L	Capacité de diffusion des poumons pour un gaz
$D_{L_{O_2}}$	Capacité de diffusion des poumons pour l'oxygène.
S	Saturation
STPD	0°C, 760 mmHg, sec (conditions normales)
ATPS	température ambiante, pression ambiante, saturée d'eau
BTPS	température 37°C, pression ambiante, saturée à 37°C

Figure A 1-1

Evolution de la pression saturante de vapeur
d'eau en fonction de la température

$$P_{H_2O} = f(T)$$



A - 1 - 3 : VOLUMES PULMONAIRES (figure A1 -2)

- Capacité vitale (C.V) : plus grand volume d'air mobilisé lors d'une expiration forcée suivant une inspiration forcée, ou inversement.

- Volume de réserve expiratoire (V.R.E.) : volume d'air expiré entre la fin d'une expiration calme et d'une expiration forcée.

- Volume de réserve inspiratoire (V.R.I) : volume d'air inspiré entre la fin d'une inspiration calme et d'une inspiration forcée.

- Volume résiduel (V.R) : volume de gaz contenu dans les poumons à la fin d'une expiration forcée.

- Capacité résiduelle fonctionnelle (C.R.F) : volume de gaz contenu dans les poumons après une expiration calme :

$$C.R.F. = VR + V.R.E.$$

- Capacité pulmonaire totale (C.P.T) : volume maximal contenu dans les poumons :

$$C.P.T. = C.V. + V.R.$$

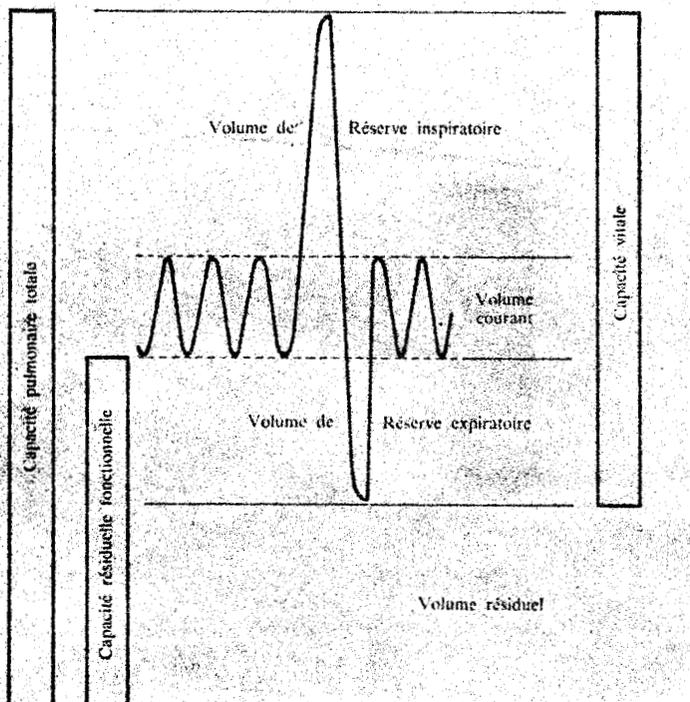
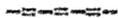


Figure A1 - 2

Volumes pulmonaires

ANNEXE 2



ESSAIS DE SENSIBILITE DU MODELE "LINEAIRE"

INTRODUCTION

Les résultats présentés dans cette annexe ont été obtenus par simulation du modèle "linéaire" sur calculatrice hybride EAI 580 dont le schéma a été présenté au chapitre 3 (figure 3-2). Nous avons procédé à ces essais afin de pressentir l'importance relative de chacun des paramètres expérimentaux.

Nous aurions pu étudier la sensibilité à l'aide de l'expression analytique de la fraction échantillonnée trouvée au chapitre 3 mais l'étude analogique nous a paru plus élégante, tout en permettant en outre d'obtenir directement sur table traçante les évolutions des variables observées. Cette méthode bien que moins précise dans le détail est beaucoup plus commode pour l'observateur qui acquiert dans ces conditions une vue d'ensemble des résultats.

Nous avons ainsi procédé à deux séries d'essais :

- 1) observation de l'évolution de la fraction alvéolaire au cours du temps pour un temps d'apnée de 10 secondes.
- 2) observation de l'évolution de la fraction échantillonnée aux divers temps d'apnée expérimentaux.

A2 - 1 : PRESENTATION DES CALCULS

A2 - 1 - 1 : Changement d'échelle

Pour simuler ce phénomène sur calculatrice analogique,

nous avons procédé au changement d'échelle suivant qui ramène ainsi tous les coefficients à des valeurs inférieures à l'unité :

Pression P : 1 mmHg $\Leftrightarrow 10^{-3}$ UM (unité machine)

Volume V : 1 l $\Leftrightarrow 10^{-1}$ UM

Temps T : 1 sec. $\Leftrightarrow 1$ UM

Les autres variables deviennent donc :

Débits \dot{V} : 1 l/sec $\Leftrightarrow 10^{-1}$ UM

Fractions F_{CO} : 1 % $\Leftrightarrow 1$ UM

Résistances
des voies aériennes ρ : 1 cmH₂O/l/sec $\Leftrightarrow 7,36 \cdot 10^{-3}$ UM

Capacité de
diffusion D : 1 ml/min/mmHg $\Leftrightarrow 1,66 \cdot 10^{-3}$ UM

A2 - 1 - 2 : Valeurs typiques

Pour tester la sensibilité du modèle aux variations des divers paramètres, nous avons choisi une valeur de départ "typique" arbitrairement retenue dans la zone de variation possible des divers paramètres :

pression barométrique :	$P_B = 760$ mmHg	$\Rightarrow 0,76$ UM
volume inspiré	$V_I = 5$ l	$\Rightarrow 0,5$ UM
volume résiduel	$V_R = 1,6$ l	$\Rightarrow 0,16$ UM
débit inspiratoire	$V_I = 2,5$ l/sec	$\Rightarrow 0,25$ UM
débit expiratoire	$V_E = 3$ l/sec	$\Rightarrow 0,3$ UM
fraction inspirée	$F_{I_{CO}} = 0,25$ %	$\Rightarrow 0,25$ UM
volume de début d'échantillon	$V_3 = 0,6$ l	$\Rightarrow 0,06$ UM
volume de fin d'échantillon	$V_4 = 1,3$ l	$\Rightarrow 0,13$ UM
résistance des voies aériennes	$\rho = 5,4$ cmH ₂ O/l/sec	$\Rightarrow 0,04$ UM
capacité de diffusion	$D_{CO} = 30$ ml/min/mmHg	$\Rightarrow 0,05$ UM

A2 - 2 : PRESENTATION GENERALE DES COURBES EXPERIMENTALES

A2 - 2 - 1 : Variations de la fraction alvéolaire

Les courbes de la fraction alvéolaire ($F_{A_{CO}}$) montrent deux phases bien distinctes :

- à l'inspiration croissance uniforme
- pendant le reste de l'expérience décroissance de type exponentiel.

On ne peut apercevoir la différence entre l'apnée et l'expiration qui commence à 12 secondes (sauf sur les courbes de variation du débit inspiratoire, du volume inspiré et du temps d'apnée). L'expiration est prolongée artificiellement pour tenter de déceler le changement de pente invisible sur la plupart des courbes présentées.

La pente de l'expiration ne diffère de celle de l'apnée que par la valeur de la pression alvéolaire (P_B et $P_B + \rho V_E$) mais avec les valeurs typiques : $\rho V_E = 12$ mmHg alors que $P_B = 760$ mmHg soit une variation de l'ordre de 2 % pour la pente de l'exponentielle ce qui explique l'impossibilité de discerner la cassure sur les tracés expérimentaux.

A2 - 2 - 2 : Variations de la fraction échantillonnée

Les courbes ont été tracées en fonction du temps total de l'expérience c'est à dire du début de l'inspiration à la fin de l'échantillon pour des temps d'apnée de 1,2,3,4,5, 10,15,20,25,30, 40,50 et 60 secondes.

Le choix du temps total permet de mieux voir l'influence de tous les paramètres sur le résultat final (qui peut n'être qu'une translation de la courbe sans variation de pente.) Ce choix a été fait également de façon à se rapprocher de la représentation des physiologistes à savoir étude de la fraction expirée en fonction du temps d'apnée "vrai" ; ici la correction est prise à 100 % de l'inspiration.

La décroissance de la fraction échantillonnée est d'allure exponentielle en fonction du temps total comme celle de la fraction expirée mesurée sur le réel. On peut apercevoir au voisinage de la valeur 0,07 % une légère cassure due au changement automatique d'échelle que nous avons décrit au chapitre 3 et qui est nécessaire pour rester dans la partie linéaire des diviseurs analogiques utilisés.

A2 - 3 : INFLUENCE DES PARAMETRES

L'étude de la sensibilité a été effectuée en ne faisant varier qu'un seul paramètre à la fois autour de sa valeur typique (§A2 -1-2) Dans la mesure du possible les courbes de variation de la fraction échantillonnée et de la fraction alvéolaire pour un même paramètre sont présentées en parallèle de façon à mettre en évidence leur influence relative.

A2 - 3 - 1 : Capacité de diffusion pulmonaire : D

Ce paramètre caractérise la membrane alvéolo-capillaire. Son influence est considérable car il agit pendant les 3 phases expérimentales :

- les courbes de la fraction échantillonnée (1- variation de D) ont été tracées pour les 2 limites admissibles (6 ml/min/mmHg = 0,01 UM et 60 ml/min/mmHg = 0,1 UM) ainsi que pour la valeur

typique des paramètres ($D = 30 \text{ ml/min/mmHg} = 0,05 \text{ UM}$). Un accroissement de la capacité de diffusion augmente la décroissance de la courbe et abaisse la valeur de F_{ech} pour des temps d'apnée identiques.

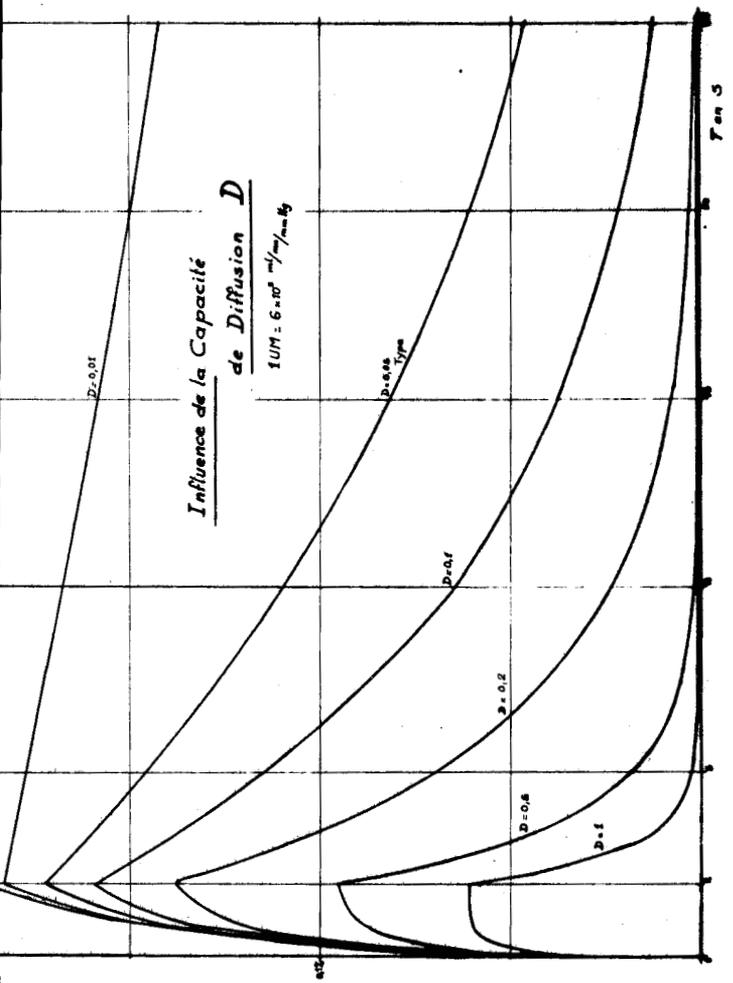
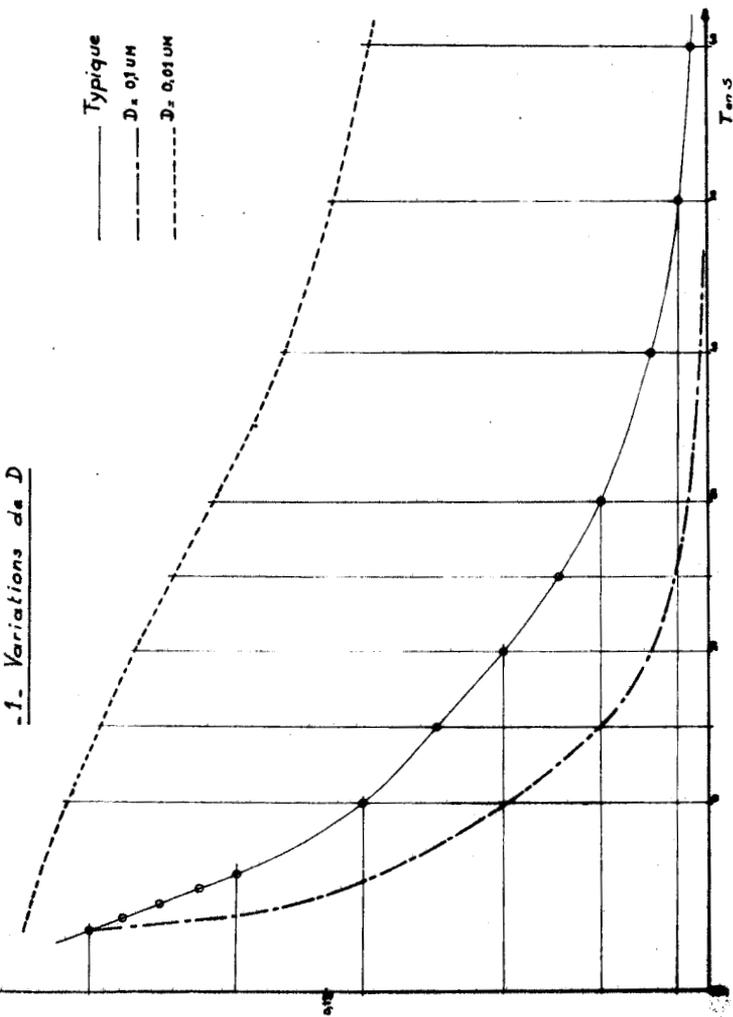
- Les courbes de la fraction alvéolaire (influence de la capacité de diffusion D) ont été tracées pour un assez grand nombre de valeurs : la plus haute représente le cas d'un gaz qui ne diffuse pas, tel que l'hélium. Il permet de noter la valeur du rapport de dilution d'hélium qui varie pendant l'inspiration. Les 3 courbes suivantes sont celles des 2 limites admissibles et de la valeur typique (même ordre que les courbes de la fraction échantillonnée).

Les trois courbes les plus basses sont tracées pour des valeurs exagérées et correspondent à des gaz diffusant très vite : on se rend compte que l'équilibre n'est pas immédiat.

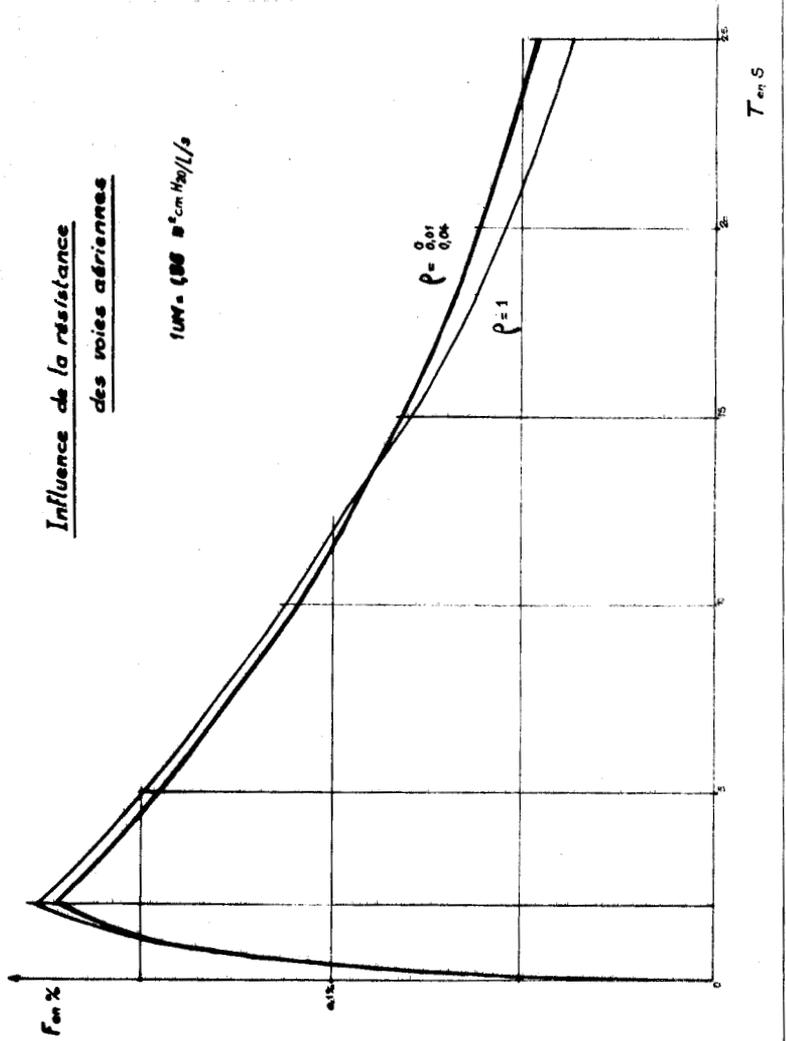
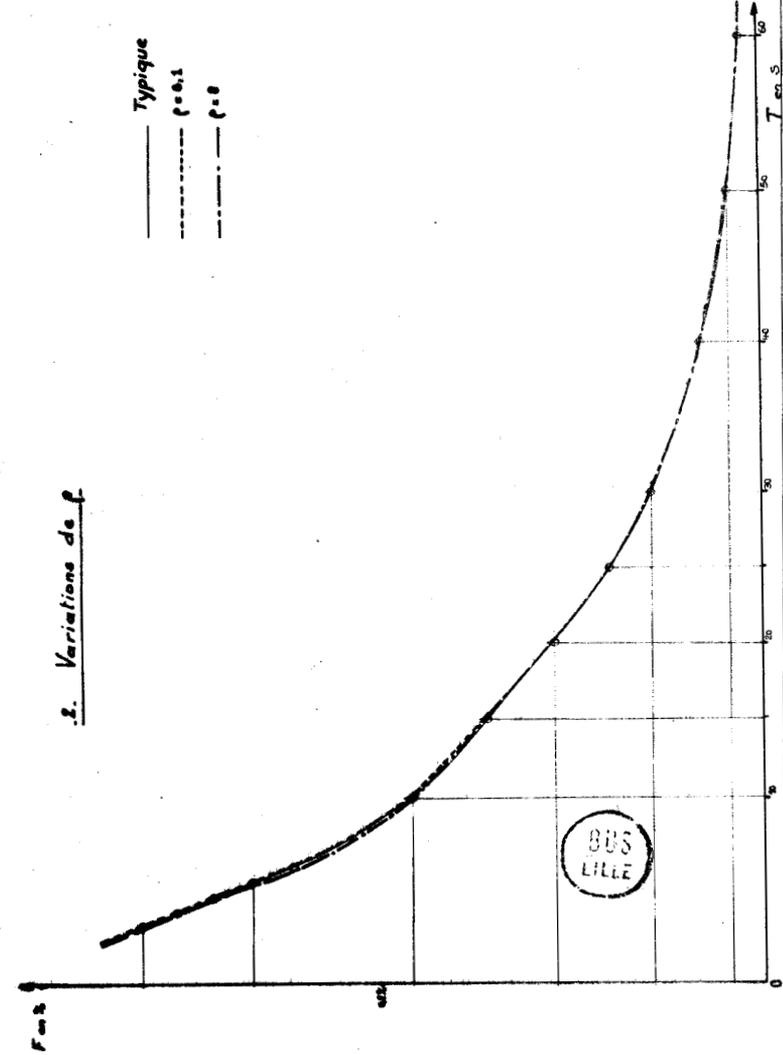
L'influence de ce paramètre sur la valeur de la fraction en fin d'inspiration sur la pente de décroissance pendant l'apnée est très importante. On se rend compte que les extrapolations des décroissances de l'apnée ne concourent pas en un même point de l'inspiration et encore moins à la valeur définie par la dilution d'hélium ($D = 0$). On voit donc que le temps d'apnée "vrai" du modèle classique n'est valable que pour une seule valeur de la capacité de diffusion et qu'il varie avec elle.

- Les conclusions du chapitre 3 sont illustrées par ces courbes. On remarque que les conditions expérimentales peuvent faire varier la valeur de la capacité de diffusion du simple à plus du double. C'est à dire que dans une représentation normalisée où seule la capacité de diffusion peut varier, la fraction échantillonnée peut par exemple être comprise entre les deux courbes les plus basses (30 et 60 ml/min/mmHg).

1. Variations de D



2. Variations de ρ



BBS LILLE

A2 - 3 - 2 : Résistance des voies aériennes

Ce paramètre a été introduit pour préciser les variations de pression alvéolaire liées aux débits pendant l'inspiration et l'expiration.

Au cours de la discussion du chapitre 5 son influence minime a déjà été soulignée et la courbe de variation de la fraction alvéolaire (influence de la résistance des voies aériennes) a déjà été présentée. En ce qui concerne la fraction échantillonnée son influence se fait sentir jusqu'aux environs de 15 secondes mais pour des variations infimes de l'ordre de la précision du calcul effectué.

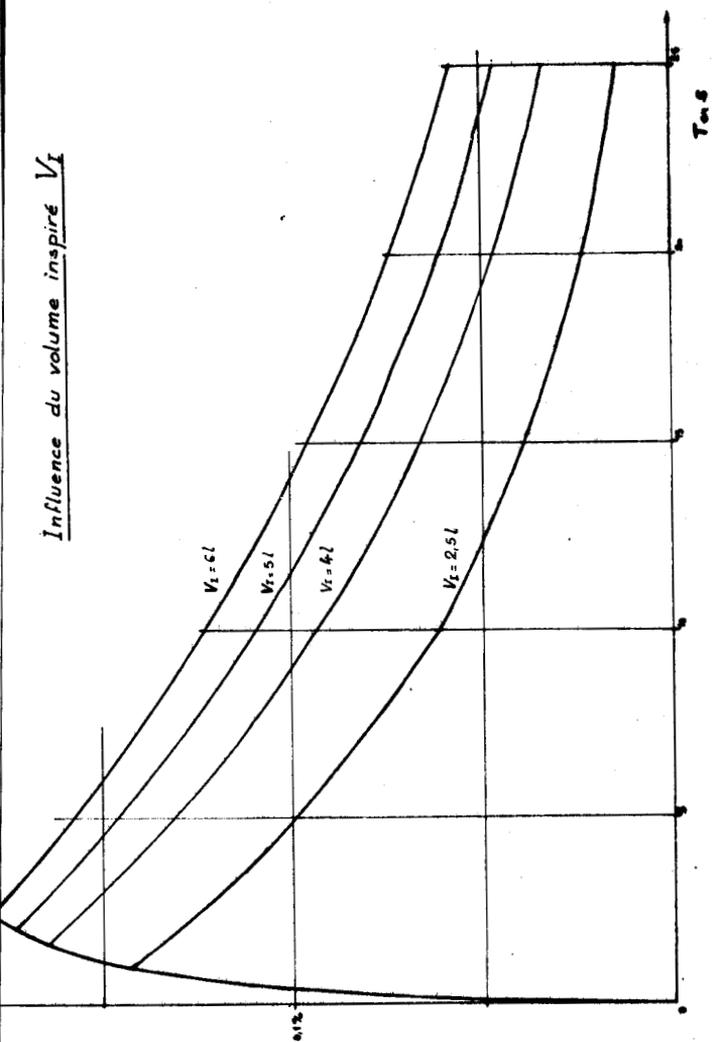
Ce peu d'influence peut s'expliquer par le fait que la variation introduite est de l'ordre de 2 % sur les pentes de l'inspiration et de l'expiration (cf § A2-2-1) et pendant des temps assez courts (2 sec. d'inspiration et 0,5 sec. d'expiration).

A2 - 3 - 3 : Volume inspiré : V_I

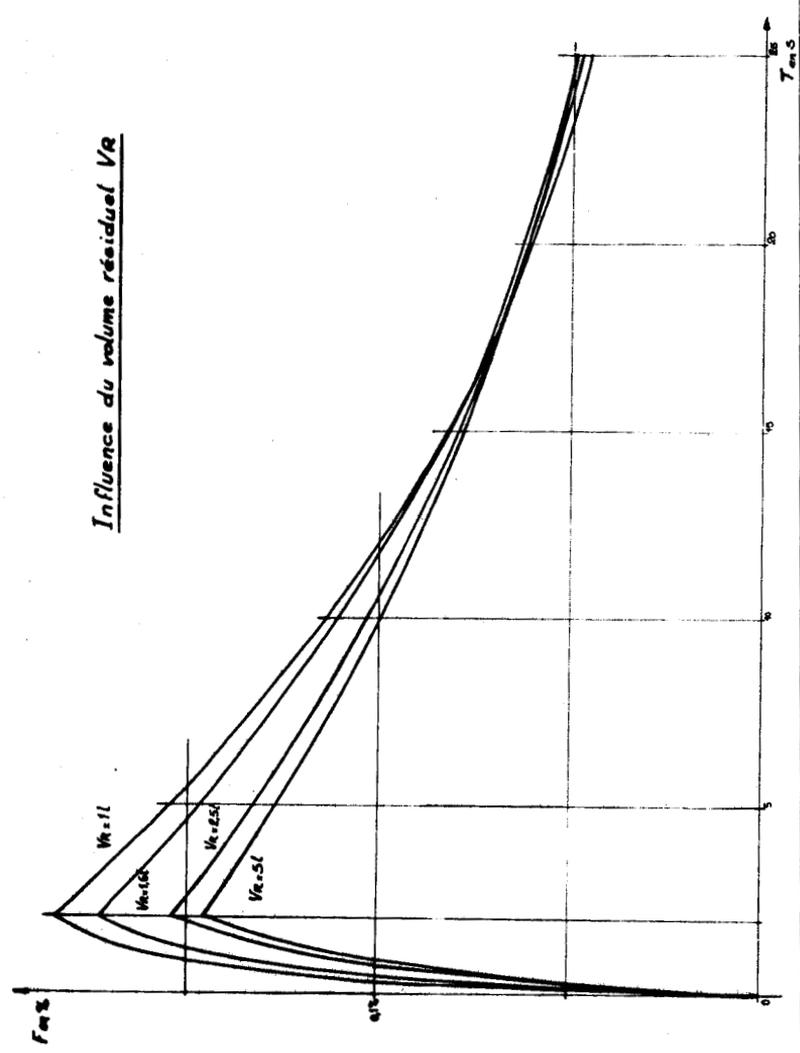
La valeur de ce paramètre retentit sur le temps d'inspiration, le volume alvéolaire et la dilution du mélange inspiré dans le volume résiduel.

- La variation de la fraction échantillonnée (3-Variation de V_I) montre que l'accroissement de V_I diminue la pente de décroissance en raison de l'accroissement du volume alvéolaire (au dénominateur des pentes de décroissance) tout en augmentant la valeur initiale de la courbe par diminution de la dilution dans le volume alvéolaire.

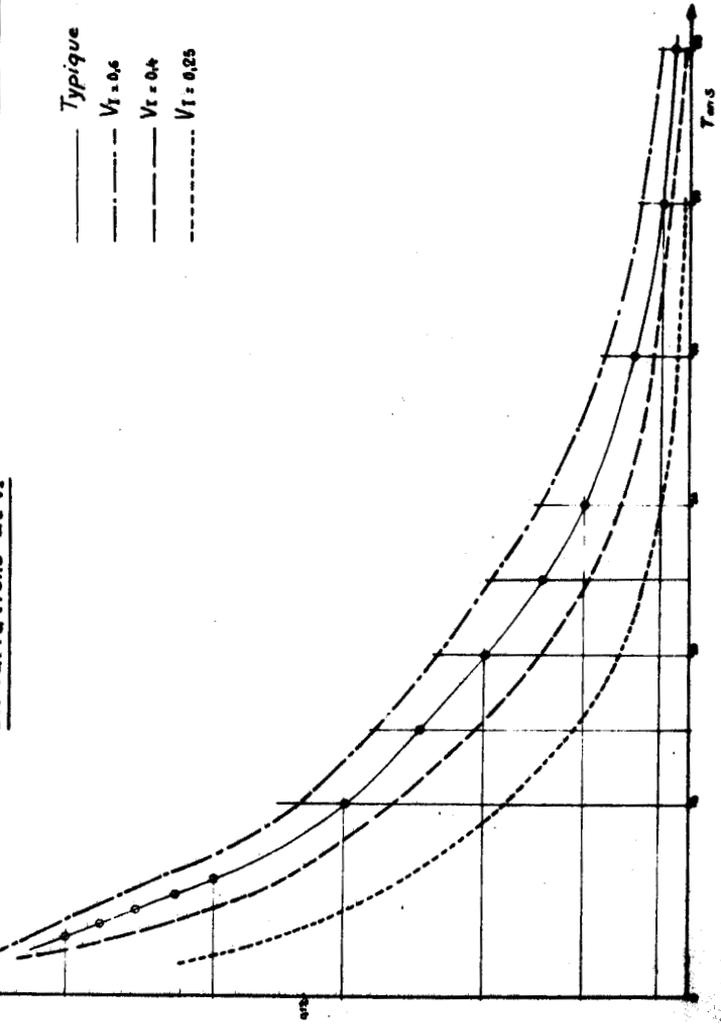
Influence du volume inspiré V_I



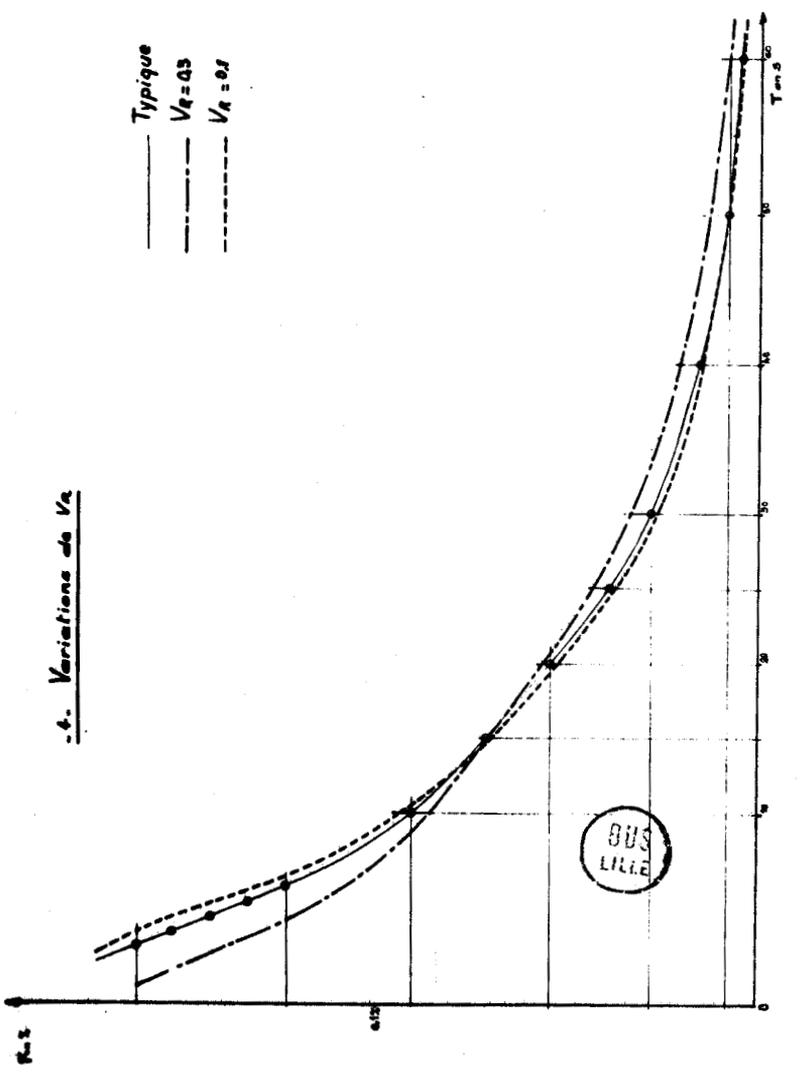
Influence du volume résiduel V_R



- Typique
- $V_I = 0.6$
 - - - $V_I = 0.4$
 - · — $V_I = 0.25$



- Typique
- $V_R = 0.5$
 - - - $V_R = 0.1$



4. Variations de V_a



- On peut observer les mêmes phénomènes pour la variation de la fraction alvéolaire (influence du volume inspiré V_I) et de plus la diminution du temps d'inspiration pour un débit inspiratoire constant.

L'allure de ces courbes est assez voisine de ce qui a pu être observé expérimentalement mais dans cette simulation la capacité de diffusion est gardée constante.

A2 - 3 - 4 : Volume résiduel : V_R

Ce paramètre agit sur la dilution du mélange inspiré et sur le volume alvéolaire total.

Pour la fraction échantillonnée (4 - Variation du V_R) comme pour la fraction alvéolaire (influence du volume résiduel V_R) un accroissement du volume résiduel se traduit par une diminution de la valeur initiale à cause d'une plus grande dilution du mélange inspiré et par une décroissance de la pente de l'exponentielle par augmentation du volume alvéolaire.

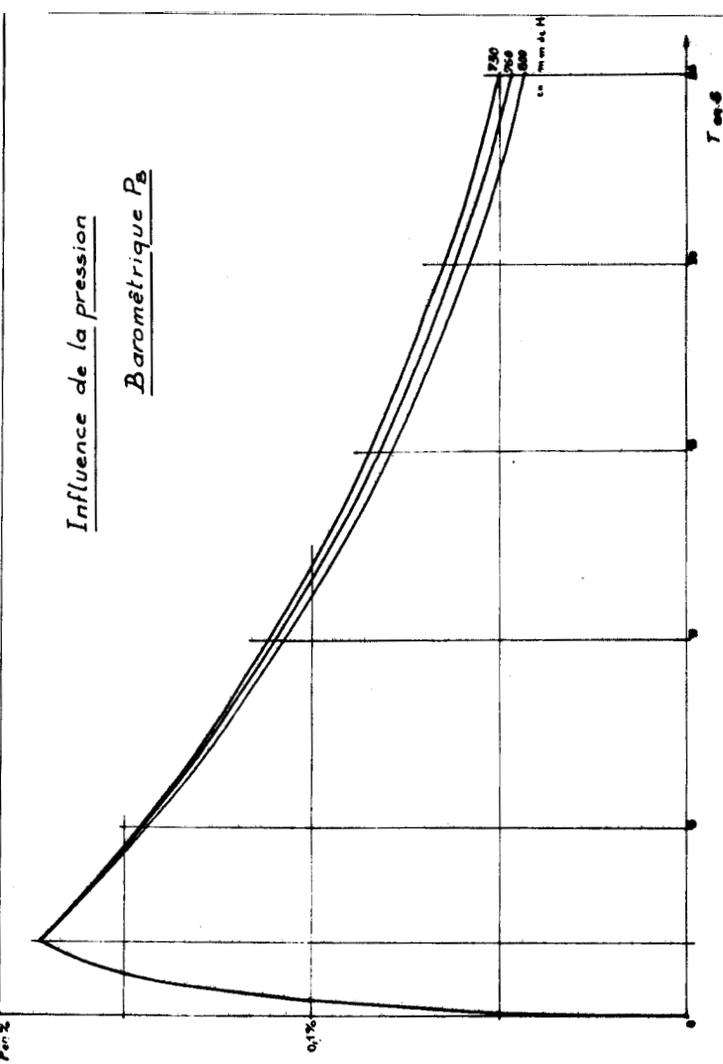
A2 - 3 - 5 ; Pression barométrique : P_B

La valeur de ce paramètre retentit directement sur la diffusion. Elle est supposée égale à celle de la pression alvéolaire pendant l'apnée.

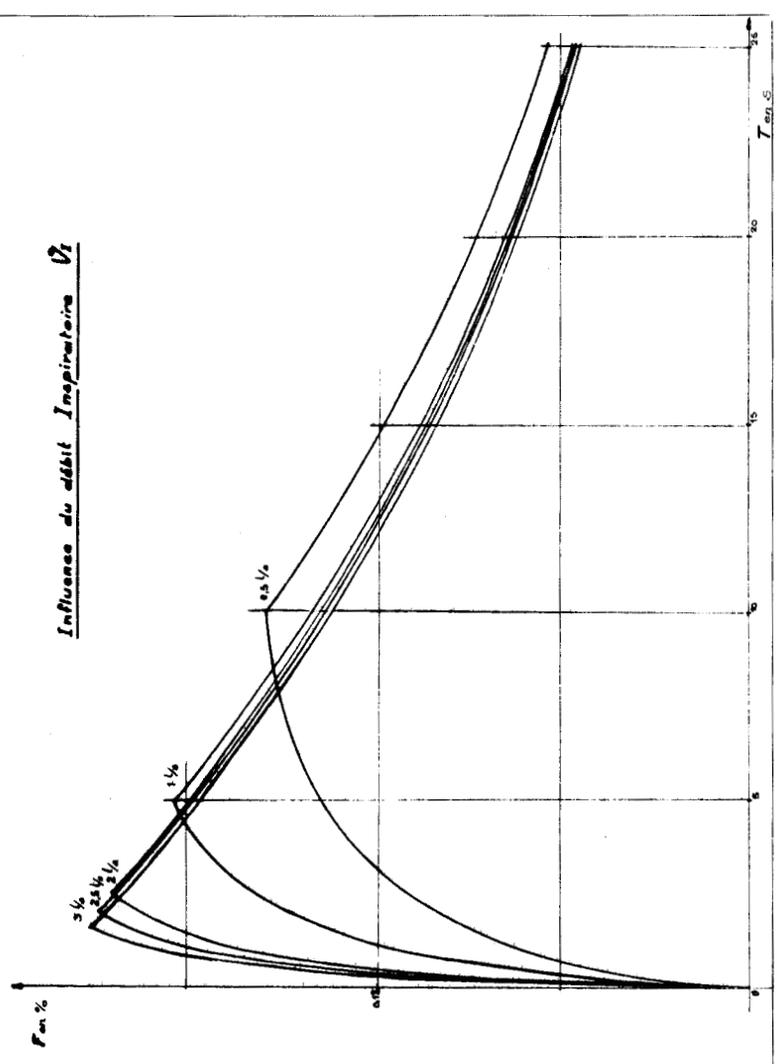
- Pour la fraction échantillonnée (5 - Variation de P_B) son action ne se fait sentir que pour les temps d'apnée les plus longs (supérieurs à 10 secondes). Son accroissement tend à augmenter la pente de décroissance de l'exponentielle sans en faire varier la valeur initiale. Ce phénomène s'observe aussi pour la fraction alvéolaire (influence de la pression barométrique P_B).

Influence de la pression

Barométrique P_B

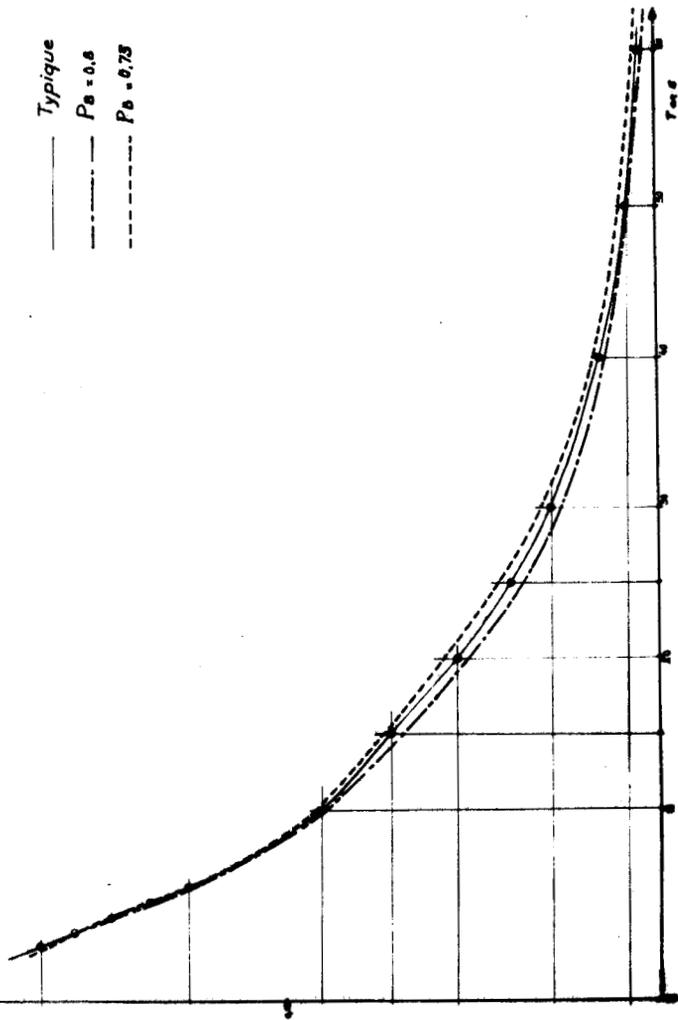


Influence du débit Inspiratoire \dot{V}_I



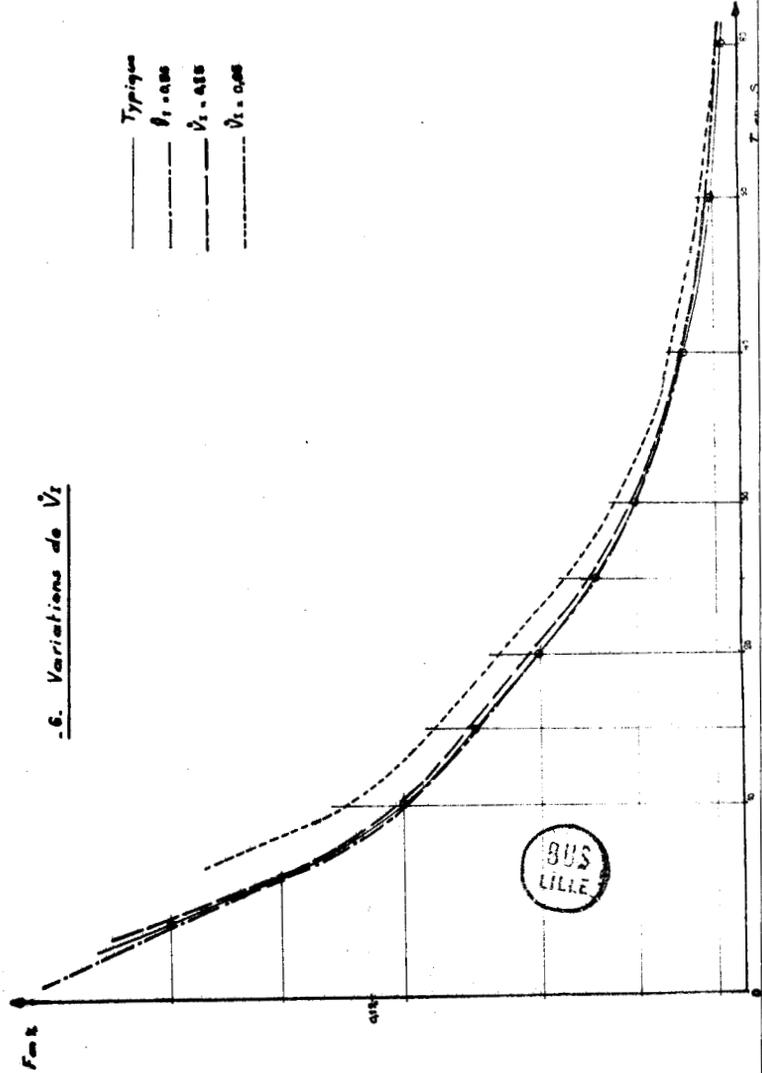
-5. Variations de P_B

- Typique
 — $P_B = 0.6$
 - - - $P_B = 0.75$



-6. Variations de \dot{V}_I

- Typique
 — $\dot{V}_I = 0.085$
 - - - $\dot{V}_I = 0.115$
 - · - $\dot{V}_I = 0.095$



Le peu d'influence de ce paramètre est lié au fait que ses variations relatives ne sont que de l'ordre de 5 % en pression atmosphérique ambiante. Il faudrait pouvoir opérer en milieu hyperbare ou hypobare pour constater l'influence exacte de ce paramètre sur le phénomène.

A2 - 3 - 6 : Débit inspiratoire : \dot{V}_I

Ce paramètre agit surtout sur la durée de l'inspiration. La variation de la pression alvéolaire qu'il entraîne pendant cette phase est négligeable (cf § A2-3-2)

- Pour la fraction échantillonnée (6 - Variation de \dot{V}_I) une diminution de \dot{V}_I accroît le temps de l'expérience ce qui revient à une translation de la courbe sans changement de pente.

- Pour la fraction alvéolaire (influence du débit inspiratoire \dot{V}_I) variation importante du temps de l'inspiration et de la fraction au début de l'apnée.

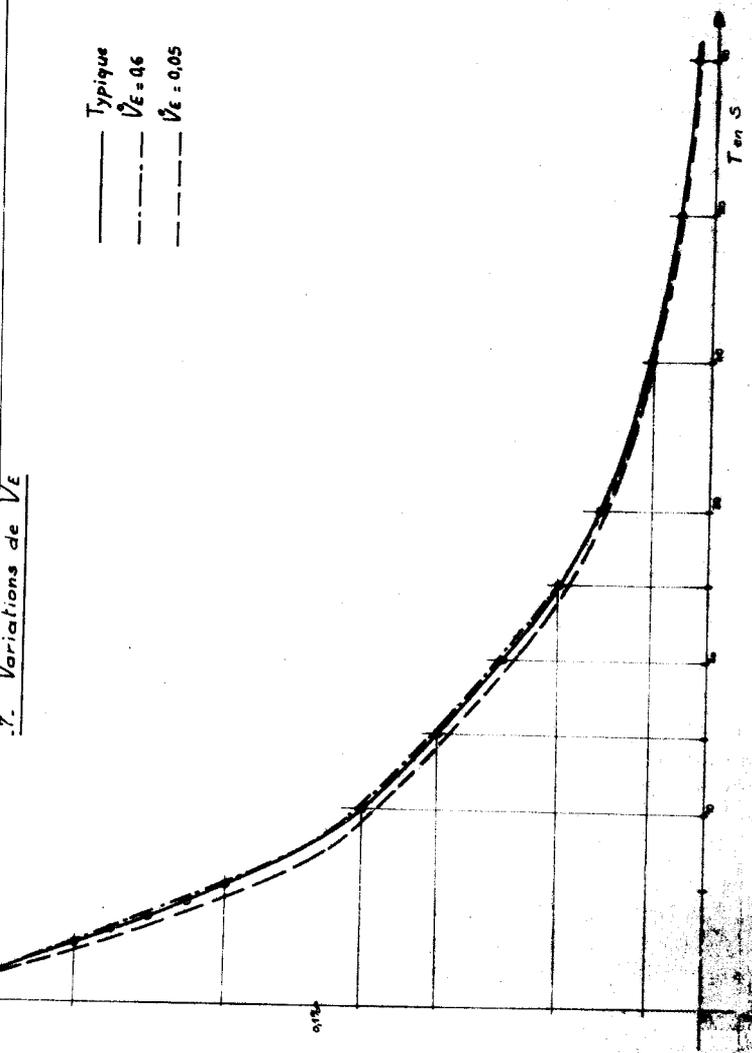
Le rôle de ce paramètre est donc beaucoup plus important que ne le laissait prévoir le modèle classique.

A2 - 3 - 7 : Débit expiratoire : \dot{V}_E

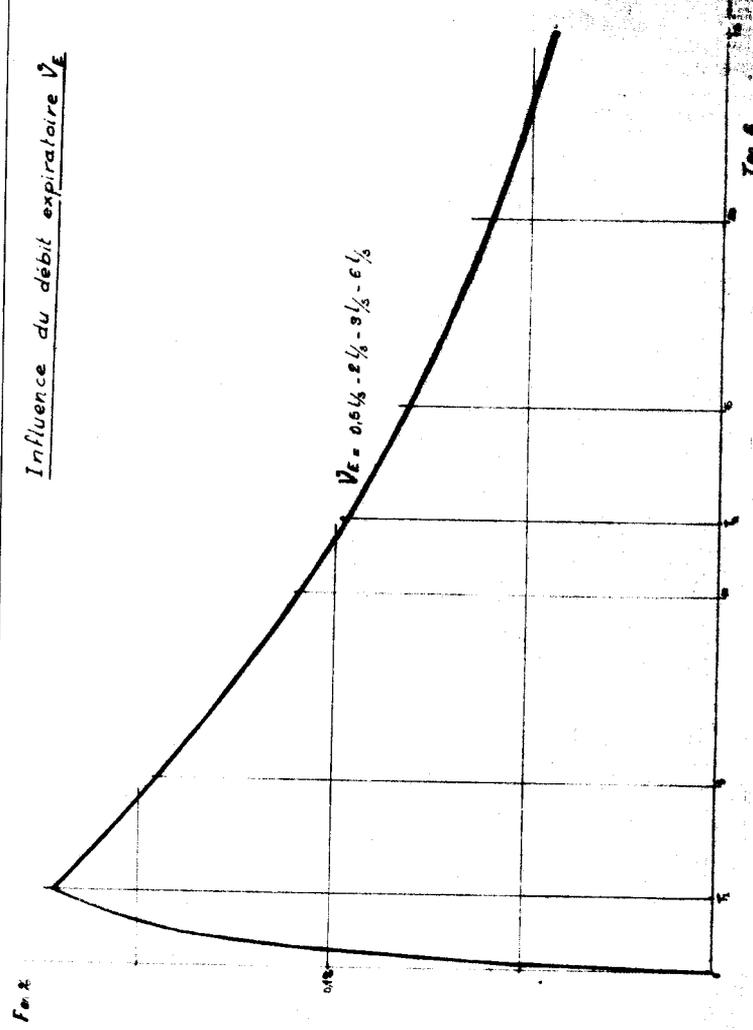
Ce paramètre n'agit que pendant l'expiration sur les temps de début et de fin d'échantillon et sur la pression alvéolaire.

- La fraction échantillonnée (7 - Variation de \dot{V}_E) ne subit qu'une translation due à la variation du temps total. Pour la fraction alvéolaire (influence du débit expiratoire \dot{V}_E) le temps d'action de ce paramètre est si court et son influence si faible qu'il est impossible de discerner les courbes pour les valeurs observées (0,5 l/sec à 6 l/sec.).

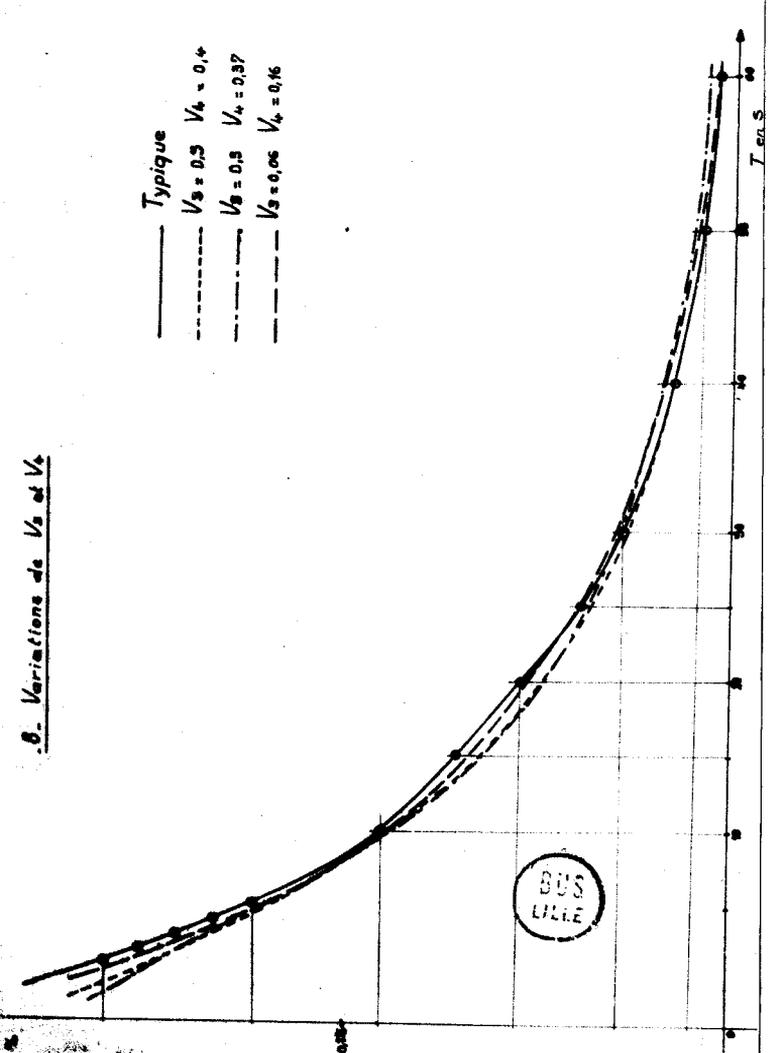
7. Variations de \dot{V}_E



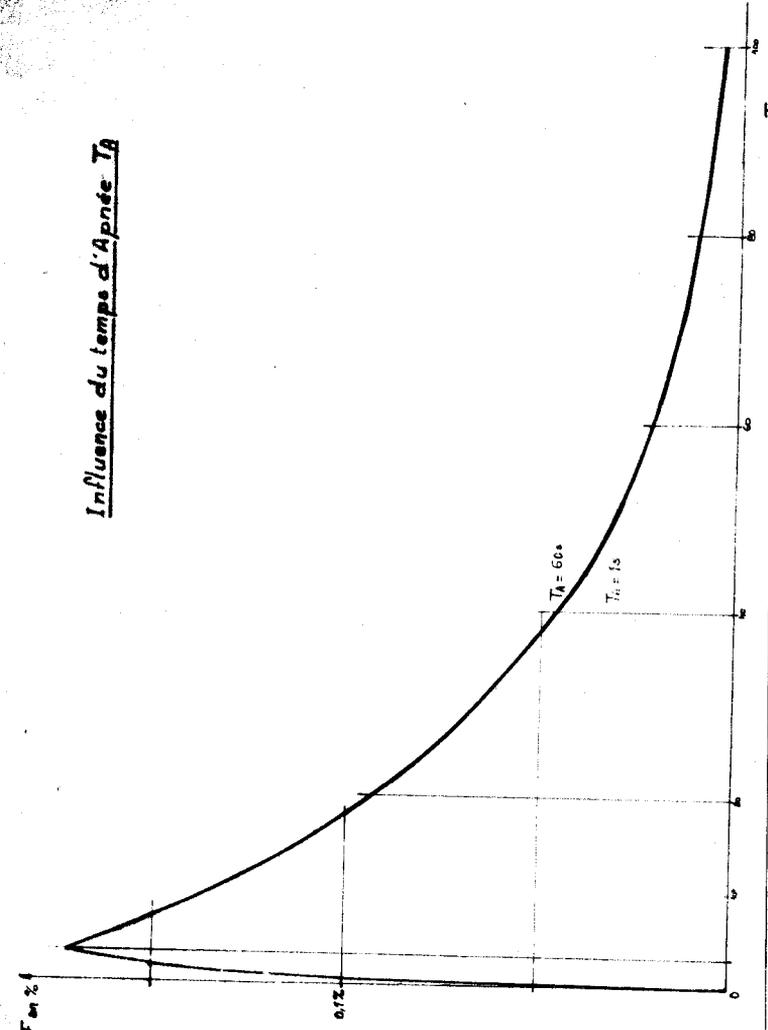
Influence du débit expiratoire \dot{V}_E



8. Variations de V_3 et V_4



Influence du temps d'Apnée T_A



A2 - 3 - 8 : Volume de début et de fin d'échantillon :

V_3 et V_4

Ces deux paramètres définissent la place et le volume de l'échantillon au niveau de l'expiration et ne peuvent avoir d'influence que sur la fraction échantillonnée (8 - Variations de V_3 et V_4). Cette influence est assez faible tant sur la position de la courbe que sur la pente de décroissance, mais elle n'est pas négligeable. Comme le sous-entendait la représentation du modèle "classique" en ne considérant que la valeur du milieu de l'échantillon.

A2 - 3 - 9 : Temps d'apnée : T_A

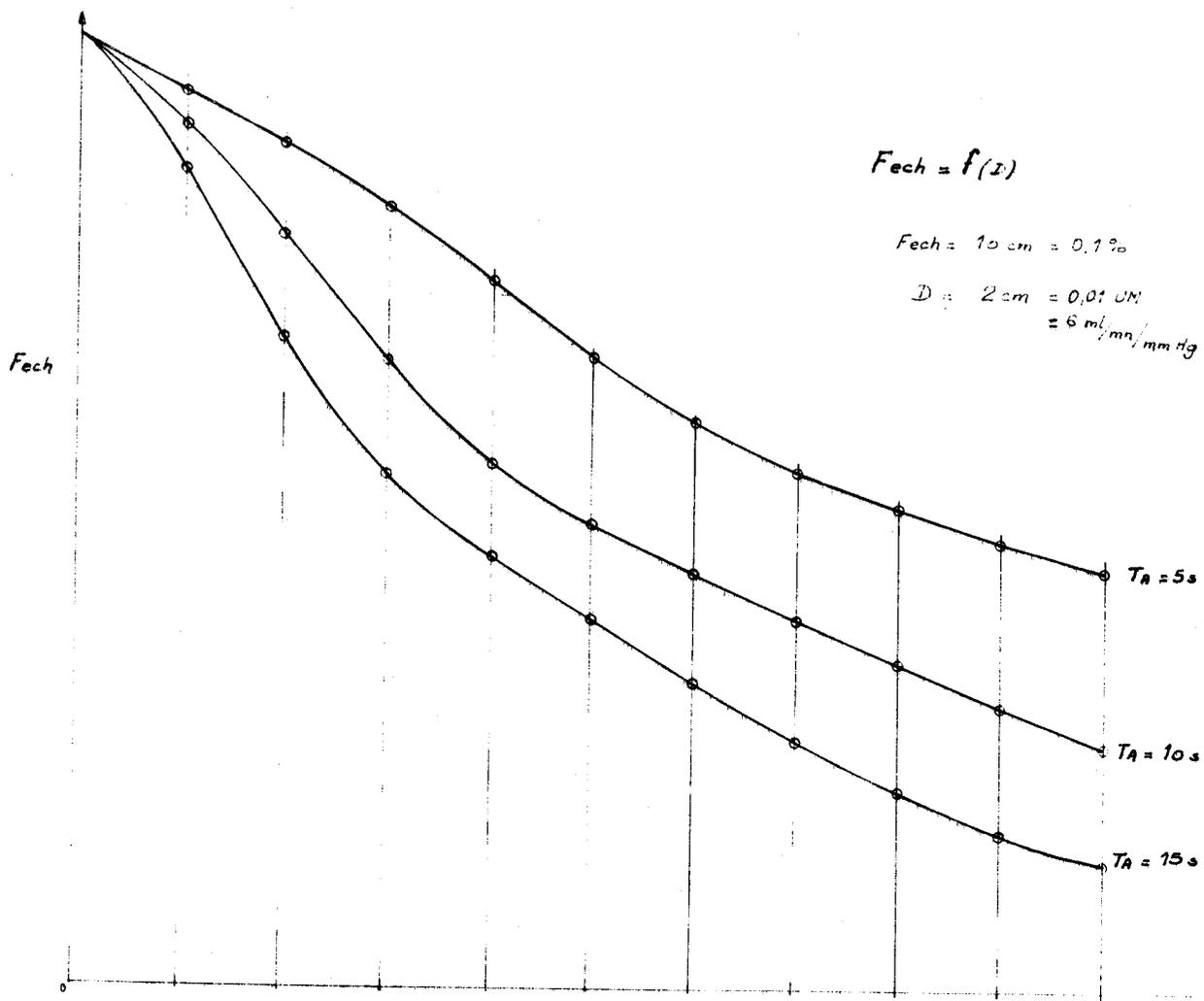
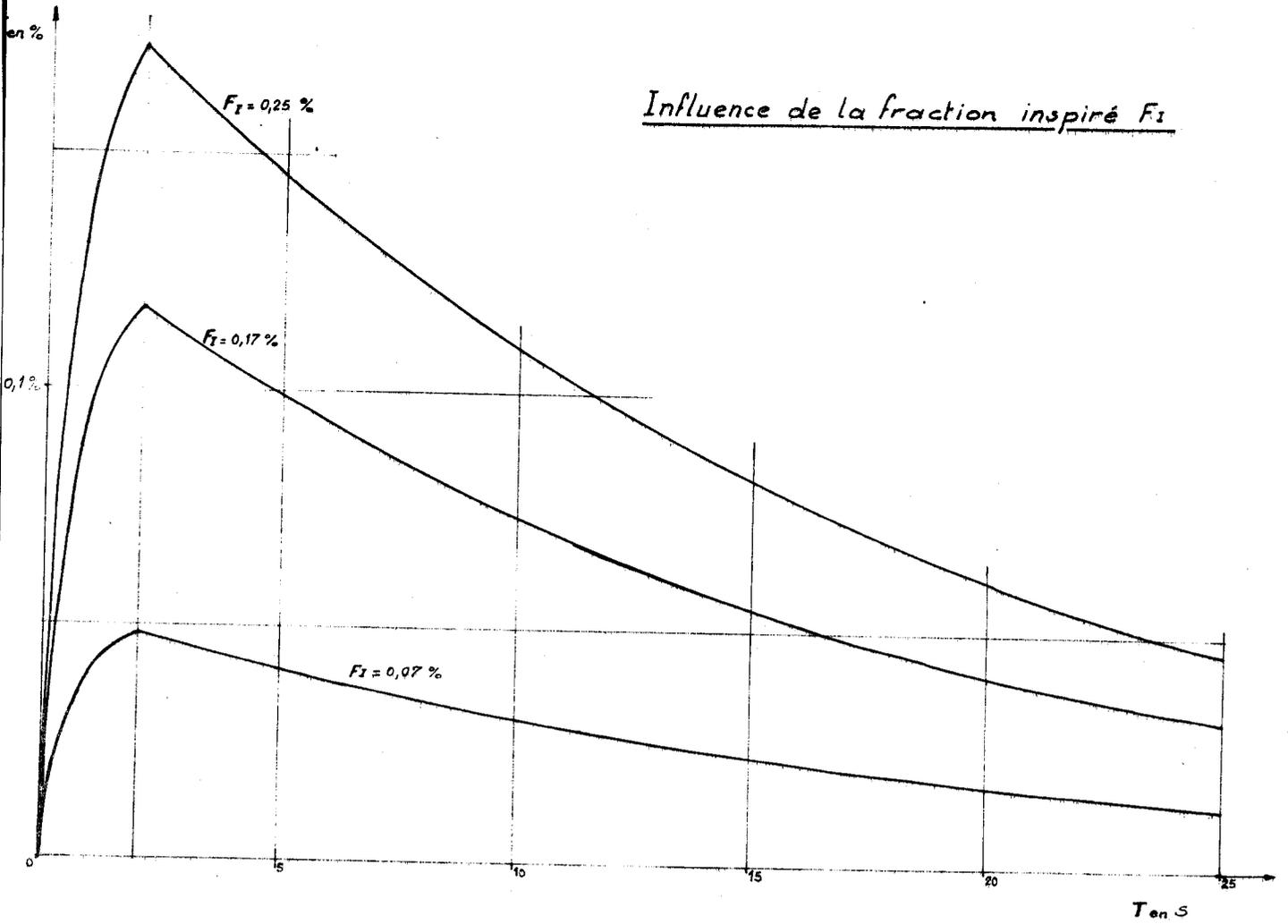
L'influence de ce paramètre sur la fraction échantillonnée est évidente sur chacune des courbes représentées et n'a guère besoin d'être soulignée.

L'influence sur la fraction alvéolaire (influence du temps d'apnée T_A) montre à nouveau qu'il est impossible de discerner la variation de pente entre l'apnée et l'expiration.

A2 - 3 - 10 : Fraction inspirée : F_I

Ce paramètre n'a été observé que pour la fraction alvéolaire (influence de la fraction inspirée F_I), il n'agit que par variation de la valeur initiale du modèle et les courbes peuvent se déduire l'une de l'autre par modification de la sensibilité de la table traçante. Nous n'avons donc pas jugé utile de tester l'influence de ce paramètre sur la fraction échantillonnée.

Influence de la fraction inspiré F_I



Action provoquée par un accroissement du paramètre désigné

↗ accroissement ↘ décroissance = sans action

action faible

Paramètre	$F_{A_{CO}}(t)$			$F_{ech_{CO}}(T_R)$		
	T_I	$F_{A_i CO}$	Pente	T_R	$F_{ech}(0)$	Pente
D	=	↘	↗	=	↘ #	↗
ρ	=	↗ #	↗ # EXP	=	↗ #	↗ #
V_I	↗	↗	↘	↗	↗	↘
V_R	=	↘	↘	=	↘	↘
P_B	=	↘ #	↗	=	↘ #	↗
V_I	↘	↗	=	↘	↗	=
V_E	=	=	↗ # EXP	↘ #	↘ #	=
V_3, V_4	=	=	=	↗	↘ #	↘ #
$V_4 - V_3$	=	=	=	↗	↘ #	↘ #
T_A	=	=	=	↗	=	=
F_I	=	↗	=	=	↗	=

Ce tableau précise d'une part l'action sur les paramètres de la fraction alvéolaire ($F_{A_{CO}}(t)$) : le temps d'inspiration (T_I), la fraction de fin d'inspiration ($F_{A_i CO}$) et la pente de l'exponentielle pendant l'apnée et l'expiration (EXP), d'autre part sur ceux de la fraction échantillonnée ($F_{ech_{CO}}(T_R)$) : le temps total (T_R), la valeur de la fraction échantillonnée correspondant à un temps d'apnée nul ($F_{ech}(0)$) et la pente de décroissance.



A2 - 3 - 11 : Variation de deux paramètres

Pour apprécier le fonctionnement exact du modèle proposé en vue d'une comparaison avec le réel il faudrait étudier le phénomène de compensation qui peut se produire entre deux ou plusieurs paramètres.

A l'aide du tableau récapitulatif présenté à la page précédente on se rend compte de la multiplicité des cas à envisager. Le travail que nous venons de présenter étant plus qualitatif que quantitatif l'étude complète de la compensation entre paramètres devient fastidieuse.

Nous représentons les courbes de la fraction échantillonnée en fonction de la capacité de diffusion à trois temps d'apnée, qui nous ont servi au chapitre 3 à définir la structure du calculateur. Ces courbes sont complexes et ne présentent que peu d'intérêt car les autres paramètres sont constants. Il faudrait tracer un recueil d'abaques pour utiliser ces courbes mais les méthodes analogiques et numériques actuelles permettent d'éviter ce travail.

A2 - 4 : CONCLUSION

Le calcul analogique est un outil très pratique qui permet d'étudier le comportement dynamique d'un modèle lorsque ses paramètres varient pour le comparer à la réalité. Il permet d'observer l'évolution des diverses variables d'un système sans avoir à manipuler des expressions analytiques d'usage peu commode.

Le travail présenté dans cette annexe rend compte des imperfections du modèle présenté par FORSTER, ROUGHTON et OGILVIE en particulier de l'influence de paramètres qui y sont négligés et de l'impossibilité de définir un temps d'apnée "vrai" malgré la

standardisation de la méthode.

Le calcul analogique, bien qu'abandonné pour la réalisation pratique, reste un moyen de recherche puissant qui permet mieux que le calcul numérique de connaître l'évolution de processus continus tels que ceux que nous abordons.

ANNEXE 3



PROGRAMMES NUMERIQUES

Cette annexe va être consacrée à la présentation des divers programmes numériques qui nous ont servi à traiter les 800 dossiers expérimentaux. Nous allons donc présenter:

- le dossier expérimental type
- le calcul du modèle "linéaire" qui inclut celui du modèle classique
- le calcul du modèle non linéaire
- et le programme qui nous a servi à sortir les histogrammes des paramètres observés.

Le calculateur que nous avons utilisé est le PDP 12 (Digital Equipment Corporation) de la Clinique Ophtalmologique du C.H.R. de Lille (Docteur HACHE)^{II} est équipé de bandes magnétiques (LINK-TAPE) permettant ainsi une expansion mémoire assez importante. Le langage utilisé est le FOCAL-12, dérivé du Basic.



A - 3 - 1 : DOSSIER EXPERIMENTAL

Le dossier expérimental possède 40 positions sur la bande "LINK TAPE". Les 15 premières sont réservées aux données relevées après dépouillement des tracés expérimentaux à savoir :

- 1 : Numéro du dossier
- 2 : NOM du sujet (1, 2 ou 3)
- 3 : Date de l'expérimentation

- 4 : Pression barométrique en mmHg (P_B)
- 5 : Température en °C (T°)
- 6 : Fraction inspirée d'hélium en % (F_{IHe})
- 7 : Fraction expirée d'hélium en % (F_{EHe})
- 8 : Fraction inspirée d'oxyde de carbone en %
(F_{ICO})
- 9 : Fraction expirée d'oxyde de carbone en %
(F_{ECO})
- 10 : Volume inspiré en ml (V_I)
- 11 : Temps chrono en seconde (T_{chrono})
- 12 : Temps total de l'expérience en seconde (T_R)
- 13 : Temps d'inspiration en seconde (T_{VI})
- 14 : Temps du milieu d'échantillon en seconde (T_{VE})
- 15 : Volume du milieu d'échantillon en ml (VE)

Les autres positions sont réservées afin de conserver en mémoire les grandeurs calculées par les divers modèles.

A - 3 - 2 : CORRECTIONS DES DONNEES

Il faut d'abord ramener les données expérimentales aux conditions standard (STPD : $P = 760$ mmHg, $T = 0^\circ\text{C}$ et air déshydraté) afin de travailler en unités cohérentes. On notera avec un indice M les données mesurées lors de l'expérience.

- Les fractions expirées seront corrigées afin de tenir compte de la prise de CO_2 par la chaux sodée avant analyse dont la fraction sera supposée constante et égale à 5 % du mélange expiré

$$F_{EHe} = F_{EHeM} \times 0,95$$

$$F_{ECO} = F_{ECOM} \times 0,95$$

- Les volumes inspirés sont mesurés à la température ambiante dans une ambiance sèche qui ne sont pas les conditions standard ; on corrigera en tenant compte de la température et de la pression (cf annexe 1)

$$V_I = V_{I_M} \frac{P_B}{760} \frac{273}{273 + T^\circ} \quad (\text{A 3-1})$$

- Les volumes expirés sont mesurés sur le spirogramme et peuvent être considérées en conditions BTPS (cf annexe 1)

$$V_E = V_{E_M} \frac{273}{310} \times \frac{P_B - 47}{760} \quad (\text{A 3-2})$$

- Le volume expiré mesuré est celui du milieu d'échantillon. On a besoin dans nos calculs des volumes de début et de fin d'échantillon. Les vannes sont positionnées pour s'ouvrir à 600 ml et se fermer à 1300 ml donc après un prélèvement de 700 ml. Compte tenu du débit expiratoire il y a toujours retard de commutation à l'ouverture et à la fermeture. On supposera que les volumes réels se déduisent des volumes affichés par homothétie telle que :

$$\frac{V_3}{500} = \frac{V_4}{1300} = \frac{V_E}{950}$$

où V_3 , V_4 , V_E sont respectivement les temps de début, fin et milieu d'échantillon.

$$V_3 = \frac{12}{19} V_E \quad \text{et} \quad V_4 = \frac{26}{19} V_E$$

Les débits expiratoires étant supposés constants les temps de début (T_3) et fin (T_4) d'échantillon se déduisent du temps du milieu d'échantillon (TVE) :

$$T_3 = \frac{12}{19} \text{ TVE} \quad \text{et} \quad T_4 = \frac{26}{19} \text{ TVE}$$

$$T_4 - T_3 = \frac{14}{19} \text{ TVE}$$

A - 3 - 3 : MODELE LINEAIRE

Le programme CALC DCO permet de résoudre à la fois le modèle classique, le modèle linéaire calculé de façon continue et celui-ci calculé de façon récurrente, après avoir corrigé les données du dossier.

L'organigramme général de ce programme ainsi que son écriture en FOCAL 12 sont donnés aux figures A 3-1 et A 3-2.

Nous allons maintenant détailler les sous-programmes qui sont représentés sur l'organigramme.

A - 3-3-1 : Sous programme 1

Ce sous-programme est écrit de la ligne 1-2 à la ligne 1-8. C'est un programme qui ne comporte aucune boucle. Il sert à lire les données sur la bande magnétique, à les corriger pour les transformer en STPD, à calculer le volume alvéolaire (équation 2-1) le volume résiduel (équation 3-4) puis à partir de ces données il calcule la capacité de diffusion du modèle classique (équation 2-11).

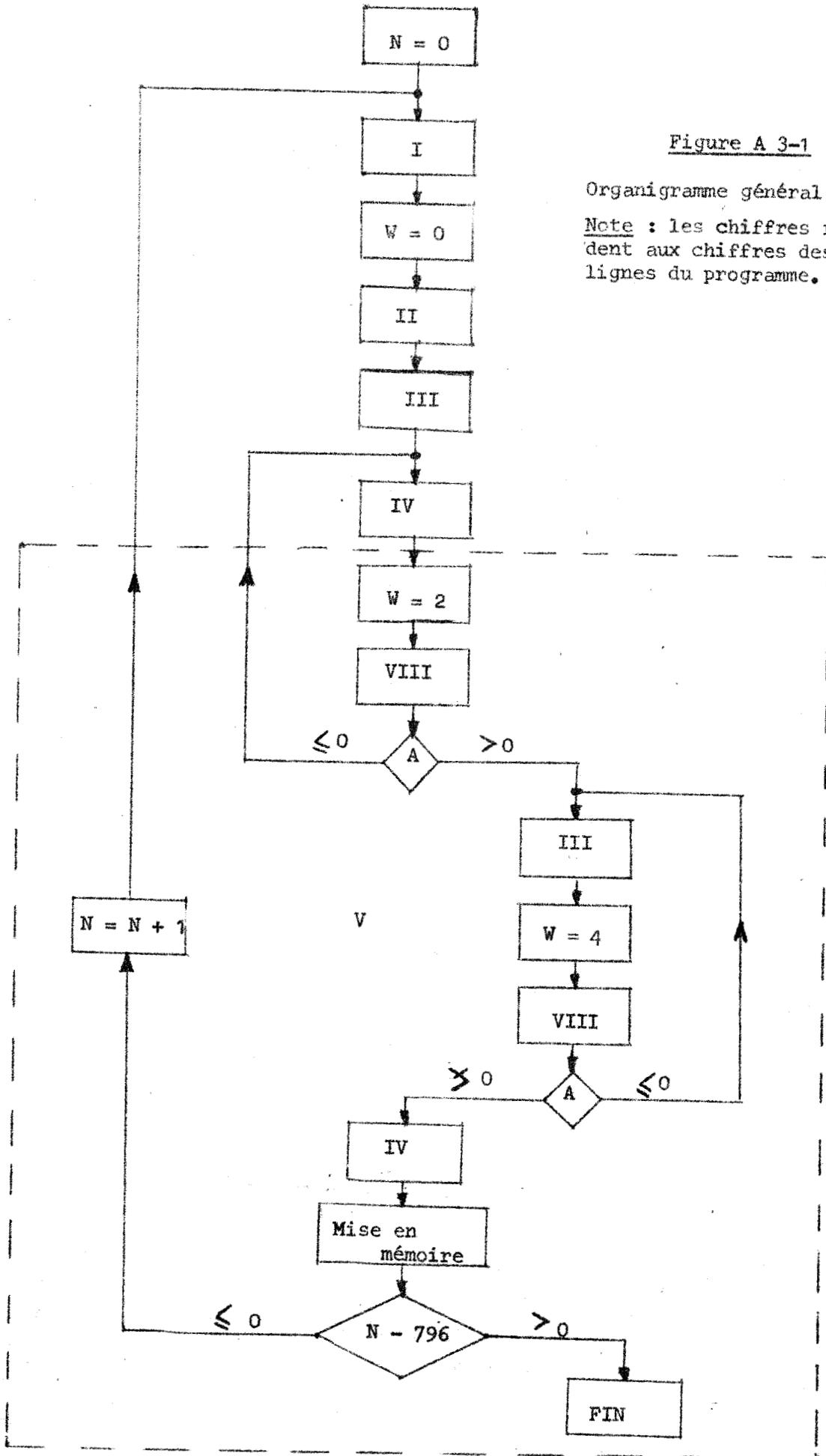


Figure A 3-1

Organigramme général de CALCDCO

Note : les chiffres romains correspondent aux chiffres des unités des lignes du programme.

Figure A 3-2

CALCDCO

W
C FOCAL-12

01.10 L 0,F0,F,DATA,0;S J=0;L 0,F7,F,#0,7
01.20 F I=4,15;S F0(I)=F7(J+1)
01.30 S F0(10)=F0(10)*F0(4)*273/760/(273+F0(5));S F0(1)=0
01.40 S F0(15)=F0(15)*(47-F0(4))*273/760/310;S F0(0)=F0(10)*.05/F0(13)
01.50 S F0(16)=(F0(10)-150)*F0(6)/(0.95*F0(7));S F0(5)=F0(16)-F0(10)
01.70 S F0(6)=FLOG(F0(8)*.95*F0(7)/F0(6));S F0(7)=FLOG(.95*F0(9));S W=0
01.80 S F0(11)=F0(16)*(F0(6)-F0(7))/F0(11)/(F0(4)-47);S F0(2)=F0(11)

02.10 S F0(3)=F0(2)*((F0(4)-47)*F0(13)/F0(10)-.004)
02.20 S Y=FEXP(7*F0(2)*((F0(4)-47)*F0(14)-.004*F0(15))/19/F0(16))
02.30 S Y=(13/Y-6*Y)*F0(8)/7
02.40 S Y=Y*FEXP(F0(2)*(.004*F0(15)-(F0(4)-47)*(F0(12)-F0(13)))/F0(16))

03.10 S K=Y*(1-FEXP((1+F0(3))*FLOG(1-F0(10)/F0(16))))/(1+F0(3));D 7;
S F0(18+W)=P

04.10 S K=0;F I=F0(5),F0(0),F0(16)-F0(0);S K=(F0(0)+K*(1-F0(0)*F0(3)))/
... (1+F0(0))
04.20 S K=K*Y;D 7;S F0(17+W)=P

05.10 S W=2;D 3;I (A) 4.1,4.1,5.3
05.20 C
05.30 D 3;S W=4;D 8;I (A) 5.2,5.2;D 4
05.40 F I=16,22;S F7(J+1)=F0(1)
05.45 S F7(J+24)=60*F0(11);S F7(J+25)=60*F0(25);S F7(J+23)=60*F0(23);
S F7(J+26)=F0(10)
05.47 S F7(J+27)=-F0(15)
05.50 S J=J+40;I (J-31880) 1.2;Q

07.10 S P=100*(K-.95*F0(9))/0.95/F0(9)

08.10 S A=0;I (FABS(P)-.001) 8.5,8.5;
08.20 S K=FLOG(K);I (F0(6)-K) 8.3,8.5;
08.30 S D=F0(2)+(F0(1)-F0(2))*(F0(7)-K)/(F0(6)-K)
08.40 S F0(6)=K;S F0(1)=F0(2);S F0(2)=D;D 2;G 8.6
08.50 S A=1;S F0(21+W)=F0(2)
08.60 C;R

*

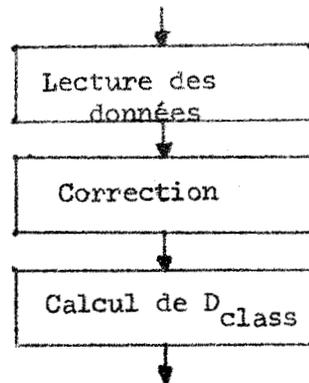


Figure A 3-3

Organigramme du sous programme I

A - 3-3-2 : Sous programme II

Ce sous-programme se contente de calculer la diffusion pendant l'apnée et pendant l'expiration et à calculer la valeur de la fraction échantillonnée (équations 3-22, 3-25 et 3-16) en considérant la fraction en fin d'inspiration égale à l'unité et le range en Y. Ce sous-programme est commun aux simulations continues et récurrentes du modèle linéaire.

A - 3-3-3 : Sous programme III

Le sous programme calcule l'inspiration du modèle linéaire (équation 3-19) puis il le multiplie par la diffusion de l'apnée et la prise d'échantillon on obtient alors le nombre

K puis on passe au sous-programme VII qui calcule la précision du calcul et range le résultat en $F_o(18 + W)$: la précision du calcul de la fraction échantillonnée par la simulation continue avec D classique se trouve en $F_o(18)$ avec D récurrent en $F_o(20)$ et D continu en $F_o(22)$.

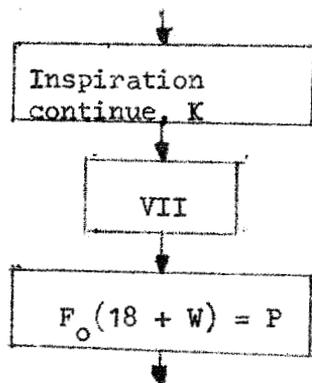


Figure A 3-4

Organigramme du sous programme III

A - 3-3-4 : Sous programme IV

Le sous programme exécute le calcul de l'inspiration par récurrence puis fait le même programme que le précédent mais range la précision en $F_o(17 + W)$. Les précisions de la simulation se trouvent donc alternées avec celle de la simulation continue.

- calcul de la récurrence :

On calcule à partir des quantités alvéolaires

$$Q_{A_{N+1}} = Q_{A_N} + \Delta Q_{A_N}$$

donc, d'après (2-3) :

$$F_{A_{N+1}} = \frac{F_{A_N} V_{A_N} + \Delta Q_{A_N}}{V_{A_{N+1}}}$$

Si τ est le pas de calcul :

$$V_{A_{N+1}} = V_{A_N} + \Delta V_{A_N} = V_{A_N} + \dot{V}_I \tau$$

$$Q_{A_N} = Q_{I_N} - Q_{D_N}$$

$$\begin{aligned} \Delta Q_{A_N} &= \Delta Q_{I_N} - \Delta Q_{D_N} = F_I \dot{V}_I \tau - D P_{A_I} F_{A_N} \tau \\ F_{A_{N+1}} &= \frac{F_I \dot{V}_I \tau + F_{A_N} (V_{A_N} - D P_{A_I} \tau)}{V_{A_N} + \dot{V}_I \tau} \end{aligned}$$

avec $V_{A_0} = V_R$ et $F_{A_0} = 0$

et arrêt du calcul lorsque $V_{A_N} = V_A$.

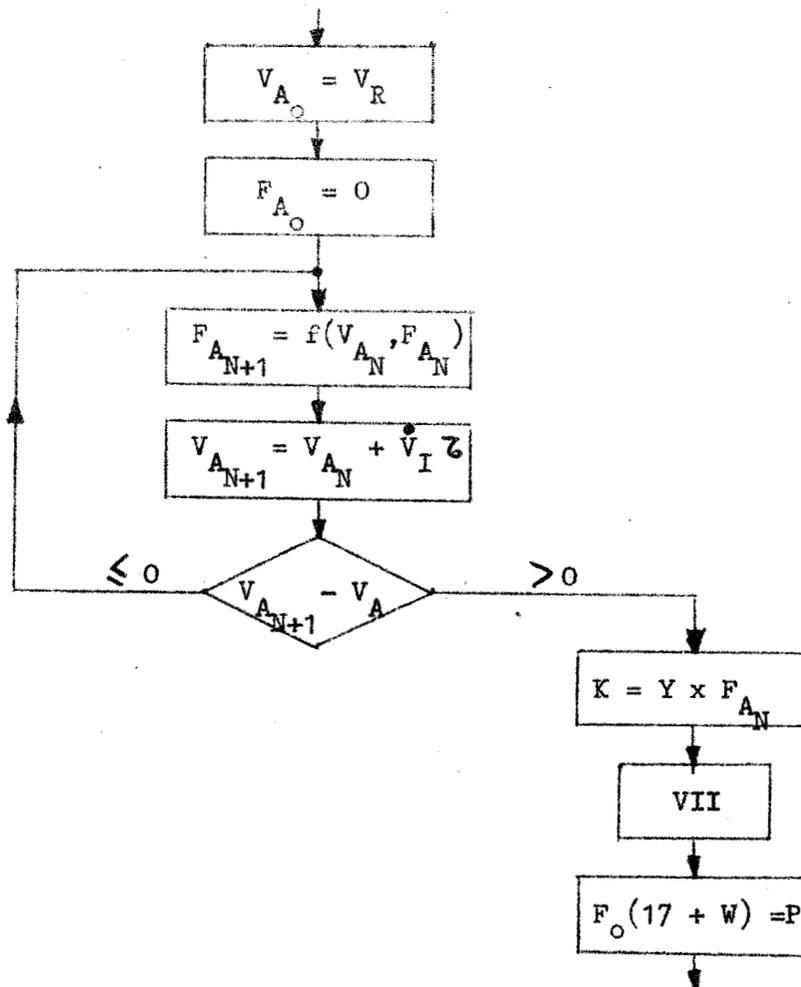


Figure A 3-5

Organigramme du sous programme IV

A - 3-3-5 : Sous programme V

Ce sous programme est tracé en pointillé sur l'organigramme général, il sert à orienter les calculs vers la simulation récurrente ou continue par test puis à l'écriture sur bande magnétique des paramètres calculés par ce programme et enfin à passer au dossier suivant jusqu'au dernier dossier (n°796) et à arrêter le calcul à ce moment.

A - 3-3-6 : Sous programme VII

Ce programme calcule la précision P (en %) de la valeur de la fraction échantillonnée (K) par rapport à la fraction expirée :

$$P = 100 \times \frac{F_{ech} - F_E}{F_E}$$

A - 3-3-7 : Sous programme VIII

Ce sous programme teste la précision des calculs et calcule la capacité de diffusion pulmonaire. On suppose que la décroissance de la fraction échantillonnée est une exponentielle pure :

$$F_{ech} = A e^{-kD}$$

$$\Rightarrow D = \frac{1}{k} (\log F_{ech} - \log A)$$

$$D = \alpha + \beta \log F_{ech}$$

Si on indique par P l'instant précédent, A l'instant actuel et F l'instant futur.

$$\begin{aligned} D_P &= \alpha + \beta \log F_{ech}^P \\ D_A &= \alpha + \beta \log F_{ech}^A \\ D_F &= \alpha + \beta \log F_E \end{aligned}$$

où F_E est la valeur de la fraction expirée

$$d'où : D_F = D_A + (D_P - D_A) \frac{\log F_E - \log F_{ech}^A}{\log F_{ech}^P - \log F_{ech}^A}$$

Il faut bien sur tester si les valeurs actuelle et précédente de la fraction échantillonnée ne sont pas égales car on risque de diviser par 0. Si le cas se produit on arrête le calcul et on considère le D actuel comme définitif. Si ce cas ne se présente pas et si la précision est suffisante on repasse au sous programme II qui recalcule l'apnée et la prise d'échantillon avec la nouvelle valeur de la capacité de diffusion trouvée.

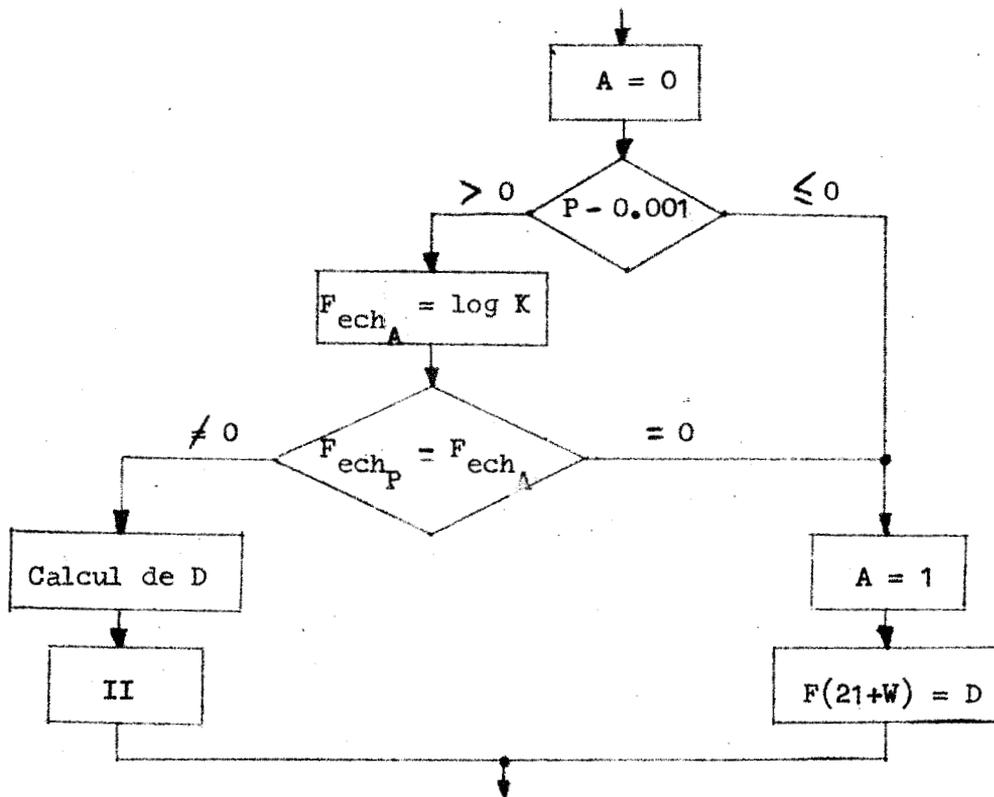


Figure A 3-6

Organigramme du sous programme VIII

A - 3 - 4 : MODELE NON LINEAIRE

Ce modèle est calculé par le programme $\not\{$ DCONL.

Sa structure est simple : il comprend la lecture des données et la correction de celles-ci pour les ramener en unités standard puis on calcule l'apnée et la prise d'échantillon à partir des équations (4-11) et (4-13) avec une fraction de fin d'inspiration égale à l'unité. L'inspiration est calculée à partir de la récurrence suivante (τ est le pas de calcul)

$$F_{A_N + 1} = \frac{F_I \dot{V}_I \tau + F_{A_N} V_{A_N} \left(1 - \frac{D_o \tau (P_B - P_I \dot{V}_I)}{V_R^{4/3}} V_{A_N}^{1/3} \right)}{V_{A_N} + V_I \tau}$$

avec $V_{A_0} = V_R$ et $F_{A_0} = 0$

La structure est alors identique à celle de la figure A3 - 5.

Les calculs sont faits successivement avec la capacité de diffusion pendant l'apnée égale à D classique puis D continu afin de calculer l'erreur commise par ces deux paramètres. Puis le calcul se continue de la même façon que sur la figure A 3-6 pour obtenir la nouvelle valeur de la capacité de diffusion jusqu'à ce que la précision soit suffisante. On range alors les résultats sur bande magnétique puis on passe au dossier suivant.

Figure A 3-8

HISTO1

Ⓔ

C FOCAL-12

01.20 A "PARAMETRE"NP, I
01.22 F I=1,3;S A(I)=0;S B(I)=0
01.25 S K=1;S L=1;S M=1;F J=1,796;D 3
01.30 S F6(O)=K-1;S F5(O)=L-1;S F3(O)=M-1
01.31 S N=M-1;S S=1;F I=1,N;S F4(I)=F3(I)
01.33 D 10;S N=L-1;S S=2;F I=1,N;S F4(I)=F5(I)
01.34 D 10;S N=K-1;S S=3;F I=1,N;S F4(I)=F6(I)
01.36 D 10;Q

03.10 S I=(J-1)*40;I (F7(I+2)-2) 3.5,3.4,3.3
03.30 S F6(K)=F7(I+NP);S A(3)=A(3)+F6(K);S B(3)=B(3)+F6(K)*F6(K);
S K=K+1;G 3.9
03.40 S F5(L)=F7(I+NP);S A(2)=A(2)+F5(L);S B(2)=B(2)+F5(L)*F5(L);
S L=L+1;G 3.9
03.50 S F3(M)=F7(I+NP);S A(1)=A(1)+F3(M);S B(1)=B(1)+F3(M)*F3(M);S M=M+1
03.90 C

04.10 I (MI-F4(I)) 4.3,4.3;S MI=F4(I)
04.30 I (F4(I)-MA) 4.5;S MA=F4(I)
04.50 C

05.10 I (P+PA-F4(I)) 5.5,5.5,5.2
05.20 I (P-F4(I)) 5.3,5.3,5.5
05.30 T "0";S A=A+F4(I);S B=B+F4(I)*F4(I);S C=C+1
05.50 C

10.20 T !!!, %2," SUJET ",S," PARAMETRE ",NP,!!
10.30 S MI=F4(I);S MA=MI;F I=1,N;D 4
10.40 T %3,"NOMBRE DE VALEURS ",N,!!
10.50 T %5.4
10.51 T "M ",A(S)/N," E ",FSQT(B(S)/N-A(S)*A(S)/N/N),!!
10.55 T "MIN ",MI," MAX ",MA,!!
10.60 A "DEBUT "VI," FIN "VF," PAS "PA,!!
10.70 S A=0;S B=0;S C=0;F P=VI,PA,VF;T " ",I,P," I";F I=1,N;D 5
10.80 T !!,"N ",C," M",A/C," E ",FSQT(B/C-A*A/C/C),!
*



A - 3 - 5 : HISTOGRAMMES

Les histogrammes qui ont été présentés dans notre étude ont été obtenus directement sur télétype à l'aide du programme HISTO 1 mais des problèmes de technique graphique nous ont obligé à les reproduire afin de pouvoir les publier.

Ce programme lit le paramètre demandé et tout d'abord le range dans un fichier annexe suivant le nom du sujet ; un index y est incrémenté qui donne le nombre de dossiers par sujet ce paramètre est ajouté aux précédents et son carré à la somme des carrés des précédents, ce qui à la fin de la lecture permet de trouver la moyenne et l'écart-type du paramètre. Il est également comparé au minimum et au maximum des nombres précédents qu'il remplacera s'il est plus petit ou plus grand. On obtient ainsi les minima et maxima de chacun des paramètres considérés. Le programme demande alors le début et la fin de l'histogramme et la largeur de classe à considérer pour le 1er sujet. Il fait avancer le chariot d'une ligne, tape la valeur de début de classe lit dans la mémoire correspondant au sujet considéré, les diverses valeurs qu'il compare au début et à la fin de classe ; si le nombre y est inclus il fait taper un "0" à la télétype et continue ; si non il continue la lecture directement, ceci jusqu'à la fin de l'histogramme. Le programme calcule alors le nombre de valeurs qui ont été prises en considération dans l'histogramme, leur moyenne et leur écart-type, puis passe au sujet suivant.

Etant donné la fréquence d'utilisation de ce programme il n'a pas été jugé utile d'optimiser son écriture.

Figure A 3-7

SDCONL

W

C FOCAL-12

```

01.05 L 0,F0,F,DATA,0;L 0,F7,F,#0,7;S J=0
01.10 S F0(4)=F7(J+4)-47;S F0(3)=.01*F7(J+26)/F7(J+13)
01.20 S F0(1)=FEXP(4*FLOG(F7(J+16)-F7(J+26))/3);
      S F0(2)=(F0(4)-.004*F7(J+26)/F7(J+13))*01
01.30 S F0(3)=3*(.004+F0(4)*F7(J+14)/F7(J+27))/7;
      S F0(15)=FEXP(4*FLOG(F7(J+16))/3)
01.40 S F0(5)=-F0(15)*(F0(3)+F0(4)*(F7(J+12)-F7(J+13)-F7(J+14))/...
      ...F7(J+16))
01.50 S F0(6)=F0(3)/F7(J+16);S F0(11)=FLOG(.95*F7(J+9))
01.60 S F0(7)=F0(6)*FEXP(7*FLOG(F7(J+16)-12*F7(J+27)/19)/3)
01.70 S F0(8)=F0(6)*FEXP(7*FLOG(F7(J+16)-26*F7(J+27)/19)/3);
      S N=100*F7(J+13)
01.80 S D=F7(J+24)/60/F0(15);D 3;S F7(J+28)=H;S F0(9)=FLOG(H); S F0(8)B
01.90 S D=F7(J+25)/60/F0(15);D 3;S F7(J+29)=H

02.10 S P=H/(.95*F7(J+9))-1;I (FABS(P)-.00001) 5.1,5.1,2.2
02.20 D 4;G 2.1

03.10 S C=0;S V=F7(J+16)-F7(J+26);S K=D*F0(2)
03.20 F I=1,N;S V=V+F0(0);S C=F0(0)+C*(1-K*FEXP(FLOG(V)/3))
03.30 S H=C*F7(J+3)*FEXP(D*F0(5))*(13*FEXP(D*F0(6))-6*FEXP(D*F0(7)))/...
      ...7/F7(J+16)

04.10 S F0(10)=FLOG(H);I (F0(11)-F0(10)) 4.3,5.1,4.3
04.30 I (F0(9)-F0(10)) 4.4,5.1,4.4
04.40 S A=D+(F0(8)-D)*(F0(11)-F0(10))/(F0(9)-F0(10))
04.50 S F0(8)=D;S F0(9)=F0(10);S D=A;D 3;R

05.10 S F7(J+30)=100*P;S F7(J+31)=D*60;S F7(J+32)=D*F0(15)*60;
      S F7(J+33)=D*60*F0(1)
05.20 F I=0,2;S F7(J+34+I)=F7(J+23+I)/F7(J+16)
05.25 F I=37,39;S F7(J+I)=0
05.30 S J=J+40;I (J-31840) 1.1;Q
*
```



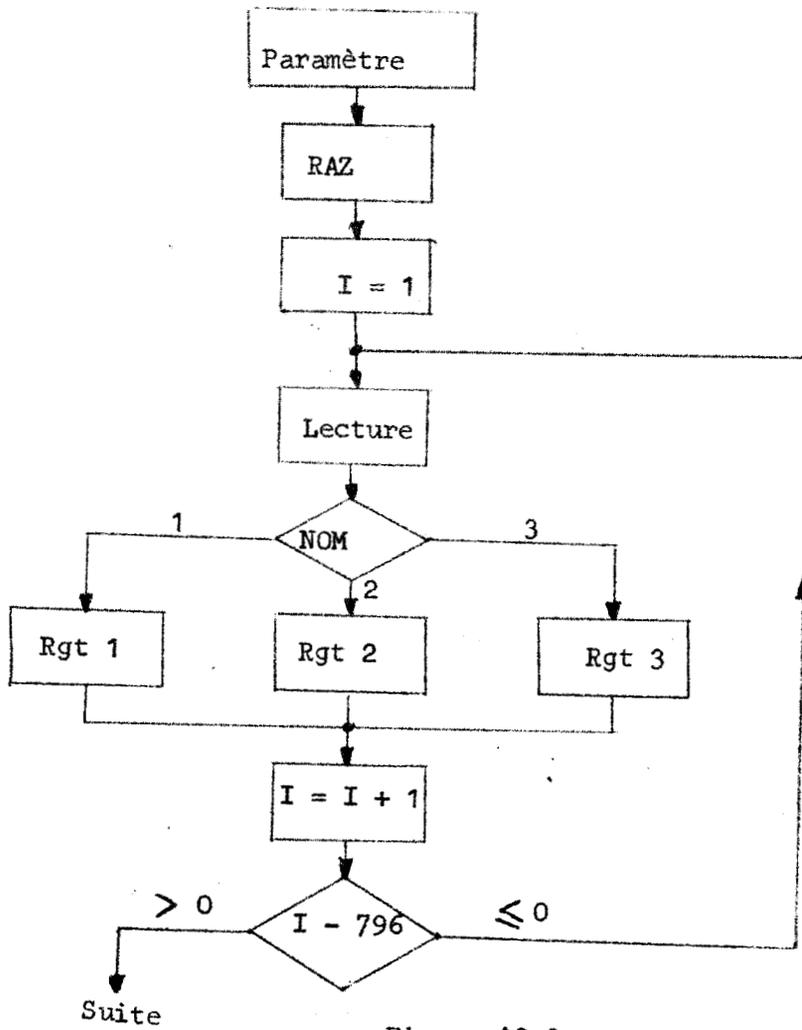


Figure A3 9

Organigramme du sous programme de lecture de HISTO 1.

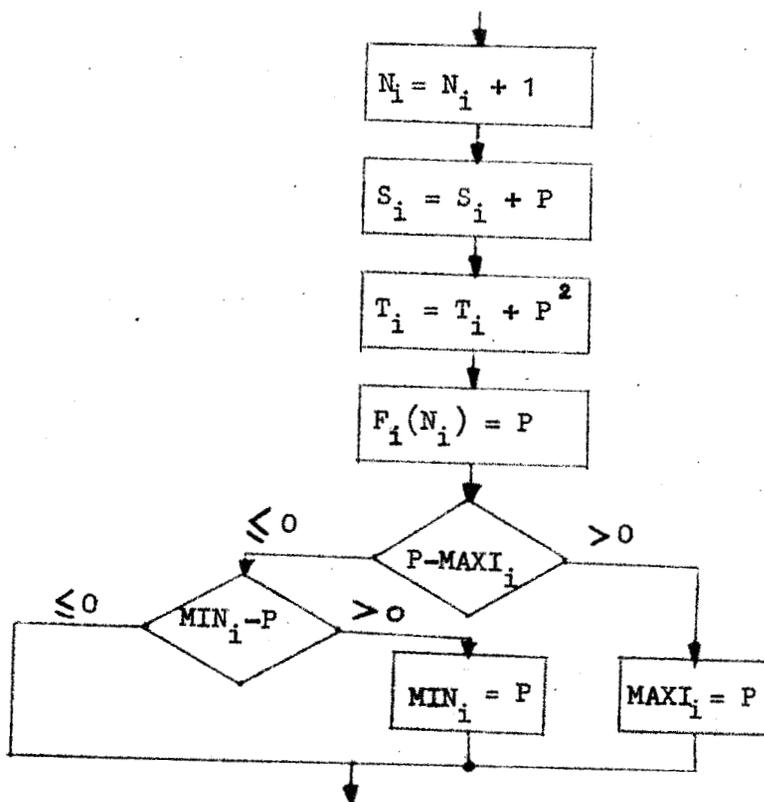


Figure A3 10

Organigramme du sous programme Rgt_i



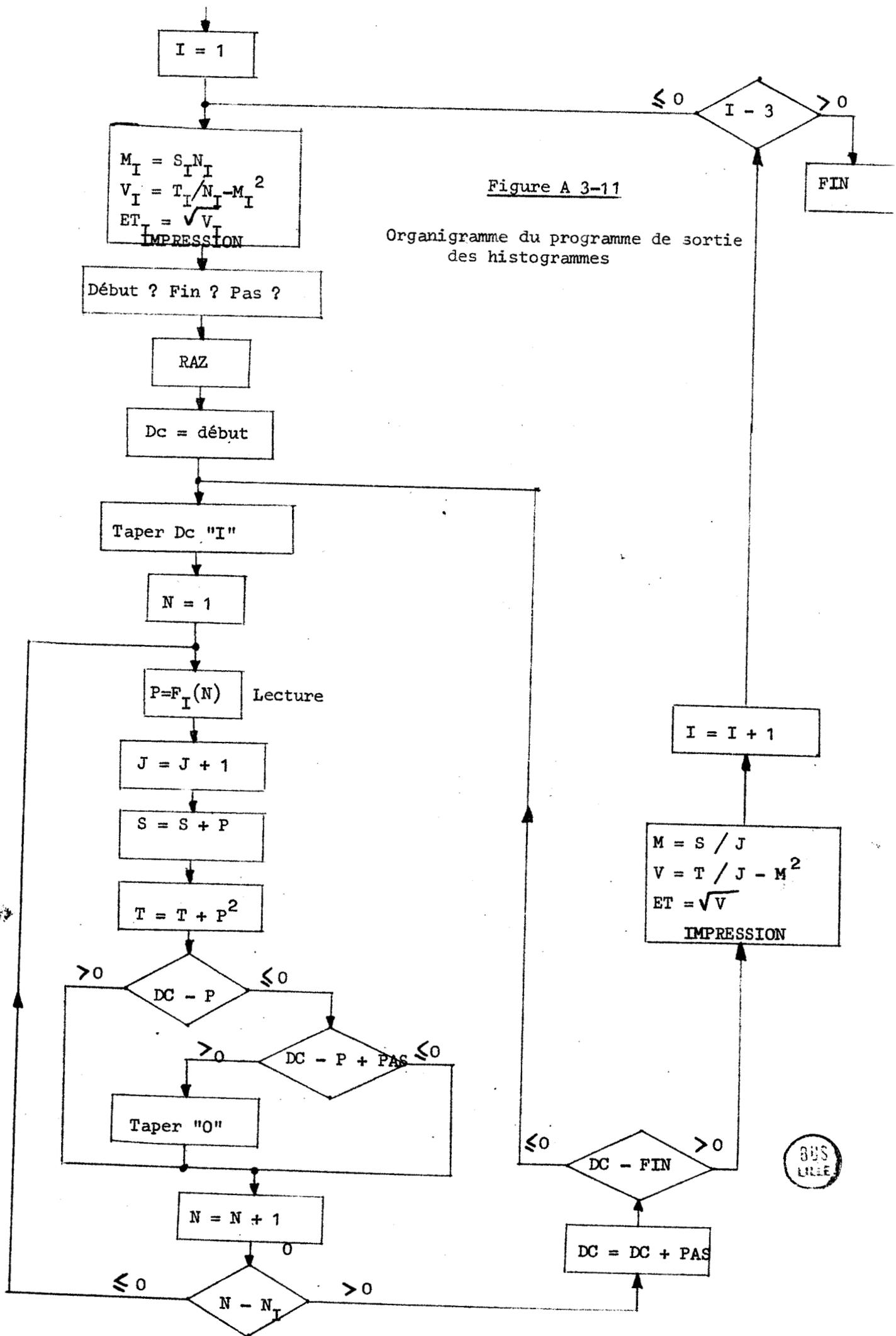


Figure A 3-11

Organigramme du programme de sortie des histogrammes

BUS LIGEE

ANNEXE 4

RESULTATS NUMERIQUES

Cette annexe présente pour chacun des trois sujets les résultats numériques des 9 distributions présentées au cours de ce mémoire : le maximum et le minimum du paramètre considéré puis la moyenne et l'écart-type de la distribution et ceci pour chacun des 3 sujets explorés.

Puis nous présentons la précision de divers calculs : précisions de la fraction échantillonnée du modèle linéaire par rapport à la fraction expirée lorsque ce modèle est calculé par la simulation continue et quand la capacité de diffusion vaut d'abord D classique puis D récurrent

Puis la précision de ces deux paramètres par rapport à D continu et enfin les précisions de la fraction échantillonnée du modèle non linéaire par rapport à la fraction expirée quand la capacité de diffusion pendant l'apnée (D_M) est égale d'abord à D classique puis à D continu.

SUJET 1.

316 dossiers

Paramètres	Maximum	Minimum	Moyenne	écart-type
D classique	42,58	7,81	26,76	4,25
D continu	44,75	9,50	28,20	4,80
D récurrent	45,38	9,50	28,29	4,87
D class./ V_A	9,41	1,13	5,05	1,13
D cont./ V_A	10,40	2,04	5,32	1,25
D rec./ V_A	10,48	2,06	5,34	1,26
$k_1 (x 10^4)$	8,22	1,10	3,35	1,09
D_M	57,70	9,60	30,75	6,87
D_O	12,56	2,61	6,04	1,63
Précisions en %	A/B	$P = 100 \times \frac{A - B}{B}$		
Fcont(D class)/ F_E	9,13	- 0,19	2,60	1,09
F cont (D rec)/ F_E	- 0,059	- 0,27	- 0,14	0,033
D class./D cont.	0,64	- 44,49	- 4,85	4,08
D rec./D cont.	1,49	0,036	0,301	0,25
$F_{NL}(D class.)/F_E$	13,65	2,88	6,01	1,65
$F_{NL}(D cont)/F_E$	7,69	0,18	3,50	1,06



SUJET 2

261 dossiers

Paramètres	Maximum	Minimum	Moyenne	écart-type
D classique	33,59	2,83	24,86	3,55
D continu	35,59	3,12	26,27	3,48
D récurrent	35,74	3,12	26,35	3,50
D class./ V_A	6,57	0,55	4,57	0,73
D cont./ V_A	7,02	0,61	4,84	0,78
D rec./ V_A	7,09	0,61	4,85	0,79
$k_1 \times 10^4$	4,92	0,36	2,94	0,61
D_M	37,85	3,14	27,92	4,27
D_O	13,19	0,70	6,19	1,34
Précisions en %	A/B	P = 100	$\frac{A - B}{B}$	
F cont(D class)/ F_E	9,19	- 1,00	2,32	1,075
F cont(D rec)/ F_E	-0,017	- 0,19	- 0,13	0,022
D class/D cont.	1,63	- 37,59	- 5,35	6,01
D rec./D cont.	1,59	0,036	0,29	0,26
F_{NL} (D class)/ F_E	11,99	0,82	4,84	1,23
F_{NL} (D cont.)/ F_E	6,35	0,12	2,61	0,88



SUJET 3

199 dossiers

Paramètres	Maximum	Minimum	Moyen	écart-type
D classique	216,79	16,01	29,40	14,12
D continu	198,14	16,20	30,19	13,02
D récurrent	198,63	16,21	30,29	13,07
D class/ V_A	62,86	3,27	7,05	4,35
D cont/ V_A	57,45	3,31	7,22	4,01
D rec/ V_A	57,6	3,31	7,25	4,02
$k_1 \times 10^4$	42,9	1,98	5,05	3,23
D_M	223,51	16,31	33,75	15,78
D_O	33,91	1,05	3,95	2,51
Précisions en %	A/B	$P = 100 \frac{A - B}{B}$		
Fcont(D class)/ F_E	5,43	- 22,16	1,6	2,21
Fcont(D rec)/ F_E	- 0,086	- 0,66	- 0,17	0,061
D class/D cont.	9,41	- 11,93	- 2,69	3,21
D rec./D cont.	1,41	0,031	0,30	0,28
$F_{NL}(D class)/F_E$	19,4	2,94	7,19	2,43
$F_{NL}(D cont)/F_E$	35,71	1,31	5,69	2,81

On peut remarquer que malgré l'approximation grossière que nous avons faite sur la récurrence (méthode des rectangles) l'erreur sur la fraction échantillonnée ne dépasse jamais 0,7 % et celle sur la capacité de diffusion 1,6 %.

Les autres résultats sont d'un intérêt moindre compte tenu des conclusions de notre travail mais ils permettent dans une certaine mesure de quantifier les résultats qualitatifs annoncés.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ADAM (W.E.) et PAIVA (M) :
Mathematische Modelle in Physiologie und Medizin.
Biomedizinisch Technik 1971, 16, 32-39

- 2 - AINSWORTH (S) and GIBSON (Q.H)
The effect of pH and p-chloromercuribenzoate on the
combination of carbon monoxide with haemoglobin.
J. Physiol. 1957, 137, 26

- 3 - AKSNES (E) and RAHN (H)
Measurement of total gas pressure in blood.
J. Applied Physiol. 1957, 10, 173 - 178

- 4 - ALLEN (T.H), and ROOT (W.S.)
Determination of carbon monoxide in blood and air
by colorimetric method.
Fed. Proceed. 1955, 14, 3

- 5 - ALLEN (T.H) and ROOT (W.S.)
Partition of carbon monoxide and oxygen between
whole blood of rats, dogs and men as affected by
plasma pH.
J. Appl. Physiol. 1957, 10, 186 - 190

- 6 - ANDERSON (T.W), SHEPHARD (R.J)
A theoretical study of some errors in the measurement
of pulmonary diffusing capacity.
Resp. 1969, 26, 102

- 7 - ANDERSON (T.W), SHEPHARD (R.J)

Normal values for single breath diffusing capacity.
The influence of age, body size and smoking habits.

Respiration 1969, 26, 1

- 8 - APTHORP (G.H), MARSHALL (R)

Pulmonary diffusing capacity : a comparison of breath-
holding and steady state methods using carbon monoxide.

J. Clin. Invest. 1961, 40, 1775 - 1784

- 9 - ATLAN (G), VARENE (P), JACQUEMIN (Ch), POULIQUEN (R),
BOISVIEUX (J.F) et RICHALET (J)

Etude critique des méthodes des oscillations forcées
en mécanique ventilatoire.

Bull. Physiopath. resp. 1971, 7, 63 - 78

- 10 - ATLAN (G), DAMS (L), PAPON (J) et RICHALET (J)

Elaboration d'un modèle de mécanique ventilatoire pour
la ventilation spontanée.

J. Physiol. 1972, 2, 192

- 11- BARCROFT(J.)

The respiratory Functions of the blood.

1914, 1st edit. Cambridge

- 11b- BARCROFT(J.)

The respiratory functions of the blood.

1925, London. Cambridge (2nd edit.) pt 1

11t- BARCROFT (J.)

The respiratory function of the blood.
1928, London ; Cambridge (2nd edit.) Pt II.

12 - BARCROFT (J), COOKE (A), HARTRIDE (H), PARSONS (T.R) and
PARSONS (W)

The flow of oxygen through the pulmonary epithelium.
J. Physiol. London, 1920, 53, 450-472

13 - BARGETON (D), FLORENTIN (E), MENIER (R) et VARDON (G)

Le système ventilatoire considéré comme un oscillateur
non linéaire au cours de la respiration spontanée.
J. Physiol. 1972, 2, 195

14 - BARTELS (H) and RODEWALD (G)

Die alveolar-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz und
das Problem des Gasaustausches in der menschlichen
Lunge.
Arch. Ges. Physiol. 1953, 258, 163 - 176

15 - BARTELS (H) and OPITZ (E)

In : Handbook of Respiration
edited by D.S. Dittmer and R.M. Grebe. WASHINGTON. D.C. Natl.
Acad. Sci. 1958, 10.

16 - BARTELS (R.B), FLEISCHER (E), HOFFHEINZ (H.J), KRALL (J)
RODEWALD (G), WENNER (J) and WITT (I)

Bestimmung von Kurzschlussdurchblutung und Diffusion-
skapazität der Lunge bei Gesunden und Lungenkranken.
Arch. Ges. Physiol. 1955, 261, 99 - 132.

- 17 - BARTELS (J), SEVERINGHAUS (J.N), FORSTER (R.E), BRISCOE (W.A)
and BATES (D.V)

The respiratory dead space measured by single breath
analyses of oxygen, carbon, dioxide, nitrogen or helium.
J. Clin. Invest. 1954, 33, 41

- 18 - BATES (D.V)

The uptake of CO in health and in emphysema.
Clin. Sci. 1952, 11, 21 - 32

- 19 - BATES (D.V.)

The measurement of pulmonary diffusing capacity in the
presence of lung disease.
J. Clin. Invest. 1958, 37, 591 - 605

- 20 - BATES (D.V), BOUCOT (N.G) and DORMER (A.E)

The pulmonary diffusing capacity in normal subjects.
J. Physiol. 1955, 129, 237 - 252

- 21 - BATES (D.V) and CHRISTIE (R.V.)

Respiratory function in disease.
1964, 1 vol. 566 p. ed. W.B.Saunders Company, Philadelphia.

- 22 - BATES (D.V), PALMER (W.F), DONEVAN (R) and VARVIS (C.J.)

Factors influencing pulmonary diffusing capacity on
exercise.
Fed. Proceed. 1958, 17, 11

- 23 - BATES (D.V) and CHRISTIE (R.V)

Intrapulmonary mixing of helium in health and emphysema.
Clin.Sci. 1950, 9, 17 - 29

- 24 - BATES (D.V), PARE (J.A.P.) and MEAKINS (J.F)
The clinical usefulness of routine tests of pulmonary function.
Canada Med. Ass. J. 1960, 83, 192 - 196
- 25 - BATES (D.V), and PEARCE (J.F)
Pulmonary diffusing capacity. A comparison of methods of measurement and a study of the effect of body position.
J. Physiol. 1956, 132, 232 - 238
- 26 - BATES (D.V.), VARVIS (R.E), DONEVAN (R.E) and CHRISTIE (R.V)
Variations in the pulmonary capillary blood volume and membrane diffusion component in health and diseases.
J. Clin. Invest. 1960; 39, 1401 - 1412
- 27 - BEAUNIS (H)
Physiologie humaine.
Physiologie humaine, 1881, 2, 753 - 1484. 2ème édit. Baillière et fils. Paris
- 28 - BEUMER (H.M.)
The determination of the diffusion capacity of the lungs with the aid of carbon monoxide.
Nederl. Milit. Geneesk, 1965, 18, 89 - 102
- 29 - BILLIET (L), BAISIER (W) et NAEDTS (J.P)
Effet de la taille, du sexe et de l'âge sur la capacité pulmonaire de diffusion de l'adulte normal.
J. Physiol. 1963, 55, 199 - 200

30 - BIRATH (G)

Respiratory dead space measurements in a model lung and healthy human subjects according to the single breath method.

J. Appl. Physiol. 1959, 14, 517 - 520

31 - BJURE (J)

Pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide in relation to cardiac output in man.

Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1965, 17, suppl.81, 1 -113

32 - BOHR (Ch)

Ueber die spezifische Tätigkeit der Lungen bei der respiratorischen Gasaufnahme und ihr Verhalten zu der durch die Alveolarwand stattfindenden Gasdiffusion.

Skand. Arch. Physiol. 1909, 22, 221 - 280

33 - BOHR (Ch)

Ueber die Lungenathmung

Skand. Arch. Physiol. 1890 - 1891, 2, 236 - 268

34 - BOHR (C) and HENRIQUES (V)

Comparaison des quotients respiratoires déterminés simultanément dans le sang et dans l'air expiré.

Arch. Physiol. 1897, 9, 819

35 - BOHR (C),

Definition and Methode zur Bestimmung der Invasions- und Evasionscoefficienten bei der Auflösung von Gasen in Flüssigkeiten.

Ann. Phys. Chem, 1899, 68B, 500 - 525

- 36 - BOHR (C), HASSELBALCH (A) and KROGH (A)
Ueber einen in biologischer Beziehung wichtigen
Einfluss, den die Kohlensäurespannung des Blutes auf
dessen Sauerstoffbindung übt.
Skand. Arch. Physiol. 1904, 16, 402 - 412
- 37 - BOREN (H.G), COLLINS (R.E)
A closed circuit method of determining carbon monoxide
diffusing capacity of the human lung.
Amer. Rev. Tuberc. 1959, 79, 825
- 38 - BRAUNITZER (G), GEHRING-MULLER (R), HILSCHMANN (N), HILSE (K)
HOHOM (G), RUDLOFF (V) and WITHMANN-LIEBOLD (B)
Die Konstitution des normalen adulten Human-hämoglobins
Z. Physiol. Chem. 1961, 325, 283 - 286
- 39 - BRIEL (R.W), FISHMAN (A.P)
Principles of the Bohr integration procedure and their
application to measurement of diffusing capacity of the
lung for oxygen.
J. Appl. Physiol. 1960, 15, 337 - 348
- 40 - BRILLE (D) et CARA (M)
Evolution de la terminologie utilisée en physiopathologie
respiratoire
Poumon et Coeur 1955, 11, 9
- 41 - BRISCOE (W.A)
Further studies on the intrapulmonary mixing of helium
in normal and emphysematous subjects.
Clin. Sci. 1952, 11, 45 - 58

- 124 - FORSTER (R.E), COHN (J.E), BRISCOE (W.A), BLAKEMORE (W.S)
RILLEY (R.L)

A modification of the KROGH carbon monoxide breath holding technic for estimating the diffusing capacity of the lung . A comparison with three other methods.

J. Clin. Invest. 1955, 34, 1417 - 1426

- 125 - FORSTER (R.E), FOWLER (W.S), BATES (D.V) and VAN LINGEN(B)

Considerations on the uptake of CO by the lungs.

J. Clin. Invest. 1954, 33, 1128 - 1134

- 126 - FORSTER (R.E), FOWLER (W.S), BATES (D.V) and VAN LINGEN (B)

The absorption of carbon monoxide by the lungs during breath holding.

J. Clin. Invest. 1954, 33, 1135 - 1145

- 127 - FORSTER (R.E), ROUGHTON (F.J.W), CANDER (L), BRISCOE (W.A)
KREUZER (F)

Relationship between diffusing capacity of pulmonary membrane and pulmonary capillary blood volume in man.

Amer. J. Physiol. 1955, 183, 615

- 128 - FORSTER (R.E) and VAN DE LINDT (W.J)

Calculations of the rates of uptake of O₂ and CO by red cells using a digital computer.

Federation Proc. 1959, 18, 47

- 129 - FORSTER (R.E), ROUGHTON (F.J.W), CANDER (L), BRISCOE (W.A)
KREUZER (F)

Apparent pulmonary diffusing capacity for CO at varying alveolar O₂ tensions.

J. Appl. Physiol. 1957, 11, 277 - 289

- 48 - BURROWS (B), NIDEN (A.H), HARPER (P.V) and BARCLAY (W.R)
Non uniform pulmonary diffusion as demonstrated by the carbon monoxide equilibration technic. Mathematical considerations.
J. Clin. Invest. 1960, 39, 795 - 801
- 49 - BURROWS (B), NIDEN (A.H), MITTMAN (C), TALLEY (R.C) and BARCLAY (W.R)
Non uniform pulmonary diffusing as demonstrated by carbon monoxide equilibration technic : experimental results in man.
J. Clin. Invest. 1960, 39, 943 - 951
- 50 - BURROWS (B), HARPER (P.V)
Determination of pulmonary diffusing capacity from carbon monoxide equilibration curves.
J. Appl. Physiol. 1958, 12, 283 - 291
- 51 - BURROWS (B), KASIK (J.E) NIDEN (A.H), BARCLAY (W.R)
Clinical usefulness of the single breath pulmonary diffusing capacity test.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1961, 84, 789 - 806
- 52 - CADIGAN (J.B), MARKS (A), ELLICOTT (M.F), JONES (R.H) and GAENSLER (E.A)
An analysis of factors affecting the measurement of pulmonary diffusing capacity by the single breath method.
J. Clin. Invest. 1961, 40, 1495 - 1514

- 53 - CANDER (L), and FORSTER (R.E)
Effects of varying O₂ tensions upon pulmonary membrane
diffusing capacity and pulmonary capillary blood volume
in man.
Amer. J. Physiol. 1955, 183, 601
- 54 - CANDER (L), FORSTER (R.E)
Determination of pulmonary parenchymal tissue volume
and pulmonary capillary blood flow in man.
J. Appl. Physiol. 1959, 14, 541
- 55 - CAPODAGLIO (E), PEZZAGNO (G)
La capacita di diffusione polmonare per il CO e il
volume residuo studiati con un metodo di rirespirazione
G. Clin. Med. 1960, 41, 1022 - 1039
- 56 - CARA (M)
Introduction à l'étude de la fonction respiratoire.
Poumon et Coeur, 1955, 11, 9
- 57 - CARLSEN (E) and COMROE Jr (H)
Rate of gas uptake by intact human erythrocytes.
Amer. J. Physiol. 1956, 187, 590
- 58 - CARLSEN (E) and COMROE Jr (J.H)
The uptake of carbon monoxide and of nitric oxide by
normal human erythrocytes and experimentally produced
spherocytes.
J. Gen. Physiol. 1958, 42, 83 - 107

- 59 - CASTILLON DU PERRON (M), LANOOTE (M), BECHTEL (P)
La capacité de diffusion alvéolo-capillaire en apnée
inspiratoire par la méthode du CO.
J. Franc. Méd. Chir. Thor. 1960, 14, 475 - 489
- 60 - CASTILLON DU PERRON (M), PIVOTEAU (C) et PIQUARD (M)
La capacité de transfert pulmonaire
In : Traité de biologie appliquée.
OLIVIER H.R. Tome IV, 1970, Maloine édit. Paris
- 61 - C.E.C.A.
Compte rendu de la Commission "ad hoc" sur les échanges
respiratoires, tests de transfert du CO.
21 janvier 1965, Luxembourg
- 62 - C.E.C.A.
Compte rendu de la réunion du sous-groupe de travail
"Diffusion du CO", 14 juin 1966 - Luxembourg
- 63 - CHINARD (F.P), ENNS (T) and NOLAN (M.F)
The permeability characteristics of the alveolar
capillary barrier.
Trans. Assoc. Am. Physicians 1962, 75, 253 - 262
- 64 - CINKOTAI (F.F) and THOMSON (M.L)
Diurnal variation in pulmonary diffusing capacity for
carbon monoxide.
J. Appl. Physiol. 1966, 21, 539 - 542

- 65 - CLEMENTS (J.A), SHARP (J.T), JOHNSON (R.P) and ELAM (J.O)
Estimation of pulmonary resistance by repetitive
interruption of air flow.
J. Clin. Invest. 1959, 38, 1262
- 66 - COBURN (R.F), DANIELSON (G.K) and BLAKEMORE (W.S)
Carbon monoxide in blood : analytical method and
source of error.
J. Appl. Physiol. 1964, 19, 510 - 515
- 67 - COBURN (R.F), KAMENER (R), BLAKEMORE (W.S) and FORSTER (R.E)
Endogenous carbon monoxide formation in man.
Physiologist 1961, 4, 19
- 68 - COHN (J.E), CARROLL (D.G.), ARMSTRONG (B.W), SHEPARD (R.H)
and RILEY (R.L)
Maximal diffusing capacity of lung in normal male sub-
jects of different ages.
J. Appl. Physiol. 1954, 6, 588
- 69 - Commissions des Communautés Européennes (C.E.C.A)
Tables de références pour les examens spirométriques
Service des Publications des Communautés Européennes.
1967, Luxembourg.
- 70 - COMROE (J.H), FORSTER (R.E), DUBOIS (A.B), BRISCOE (W.A)
CARLSEN (E)
The lung, clinical physiology and pulmonary function
tests.
1955, 1 vol. 219 p. Year Book Publ. Ed, Chicago.
1962, 1 vol. 389 p. 2nd édit. Year Book Publ. ed. Chicago

- 71 - COMROE (J.H), COURNAID (A), FERGUSON (J.K.W), FILLEY (G.F)
FOWLER (W.S), GRAY (J.S), HELMHOLTZ (H.F)Jr, OTIS (A.B)
PAPPENHEIMER (J.R), RAHN (H) and RILEY (R.L)

Standardization of definitions and symbols in respiratory physiology.

Federation Proc. 1950, 9, 602 - 605

- 72 - COMROE Jr (J.H)

Physiology of respiration.

Year Book Medical. 1965, Publishers Inc. Chicago.

- 73 - COTES (J.E)

Effect of variability in gas analysis on the reproducibility of the pulmonary diffusing capacity by single breath method.

Thorax, 1963, 18, 151 - 154

- 74 - COTES (J.E)

Terminology for exchange of gas on the lungs.

Lancet, 1963, 2, 843

- 75 - COTES (J.E)

Lung function : Assessment and application in medicine

2nd edit. Blackwell scientific publications, 1968, Oxford

- 76 - COTES (J.E) and HALL (A.M)

The transfer factor for the lung. Normal values in adults.

In : Introduction to the definition on normal values for respiratory function in man.

Alghero-Italy 15-19 mai 1969. Arcangeli ed. Panminerva medica 1970

77 - COTES (J.E), HALL (A.M)

The effect of a change in haemoglobin concentration upon the lung transfer factor for carbon monoxide in normal subjects.

Bull. Physio. Path. Resp. 1968, 4, 69

78 - COTES (J.E), SNIDAL (D.P), SHEPARD (R.H)

Effect of negative intra-alveolar pressure on pulmonary diffusing capacity.

J. Appl. Physiol. 1960, 15, 372 - 376

79 - COURNAND (A), BALDWIN (E.D), DARLING (R.C), RICHARDS (D.W)

Studies on the intrapulmonary mixture of gases.

IV - Significance of pulmonary emptying rate and simplified open circuit measurement of residual air.

J. Clin. Invest. 1941, 20, 681

80 - CRANK (J)

The Mathematics of Diffusion.

Oxford : Clarendon 1957.

81 - DALTON (J)

Experimental essays on the constitution of mixed gases
on the force ^{of} steam or vapour from water and other liquids
in different temperatures, both in a torricellian vacuum
and in air on evaporation and on the expansion of gases by
heat.

Men. Lit. Phil. Soc. Manchester 1802, 5, 2, 535 - 602

82 - DALTON (J)

On the absorption of gases by water and other liquids.
Men. Lit. Phil. Soc. Manchester 1805, 2, 1, 271-287

83 - DAUTREBANDE (L)

Les échanges respiratoires au niveau des poumons et
des tissus.
1 vol. Paris. 1930. Presses Universitaires de France ed.

84 - DECHOUX (J), PIVOTEAU (C)

La capacité de diffusion alvéolo-capillaire (sa mesure
chez le sujet normal et le silicotique)
Rev. Tuberc. (Par) 1960, 24, 267 - 282

85 - DECHOUX (J), PIVOTEAU (C)

La mesure de la capacité de diffusion alvéolo-
capillaire chez le sujet normal et le pneumoconiotique.
J. Franç. Méd. Chir. Thor. 1960, 14, 329 - 335

86 - DE COSTER (A) et DENOLIN (H)

Ventilation alvéolaire et espace mort respiratoire.
Acta Clin. Belg. 1954, 9, 135 - 150

87 - DE COSTER (A) et DENOLIN (H)

Détermination de la ventilation alvéolaire et de
l'espace mort physiologique chez les sujets normaux
et les emphyémateux.
Rev. Méd. Nancy, 1957, 82, 732 - 736

88 - DEJOURS (P)

Acquisitions récentes sur les échanges respiratoires
alvéolaires

Journal de Physiologie 1954, 4, 6, 679

89 - DEJOURS (P)

Moderator of Symposium

V - Gas exchange in the lung.

In : XXII International Congress of Physiological
Sciences, Symposia and Special Lectures.

Leiden, XXII Inter., Congr. Phys. Sci. 1962, pt 1, 293 - 329

90 - DENOLIN (H), SADOUL (P) et ORIE (N.G.M)

L'exploration fonctionnelle pulmonaire.

1 vol. 1964, 1596 p. Flammarion édit. Paris

91 - DESOILLE (H), CASTILLON DU PERRON (M), CREMER (C), LEBBE (J)

Absence de corrélation entre la pression partielle
d'oxygène et l'oxyde de carbone dans le sang.

Arch. Mal. Prof. 1963, 24, 603-607

92 - DITTMER (D.S), GREBE (R.M.) editors

Handbook of Respiration.

Washington D.C. Natl. Acad. Sci. 1958

93 - DOLLERY (C.T), DYSON (N.A), SINCLAIR (J.D)

Regional variations in uptake of radioactive CO in
the normal lung.

J. Appl. Physiol. 1960, 15, 411 - 417

- 94 - DONEVAN (R.E), PALMER (W.H), VARVIS (C.J) and BATES (D.V)
Influence of age on pulmonary diffusing capacity.
J. Appl. Physiol. 1959, 14, 483-492
- 95 - DOUGLAS (C.G) and HALDANE (J.S)
The causes of absorption of oxygen by the lungs.
J. Physiol. London 1912, 44, 305 - 354
- 96 - DOUGLAS (C.G), HALDANE (J.S) and HALDANE (J.B.S)
The laws of combination of haemoglobin with carbon monoxide and oxygen.
J. Physiol. London 1912, 44, 275 - 304
- 97 - DUBOIS (A.B) et MARSHALL (R)
Measurements of pulmonary capillary blood flow and gas exchange throughout the respiratory cycle in man.
J. Clin. Invest. 1957. 36, 1566 - 1571
- 98 - DUVELLEROY (M)
Simulation des phénomènes physiologiques.
Rev. Inform. Méd. 1970, 1, 3, 213 - 232
Rev. Inform. Méd. 1970, 1, 4, 325 - 342
- 99 - ENGLERT (M)
Etude critique de la mesure de la capacité de diffusion par la méthode de l'apnée inspiratoire de CO.
Poumon - Coeur 1960, 16, 1035 - 1041

100 - ENGLERT (M)

Diffusion alvéolo-capillaire. p627-645

In : L'exploration fonctionnelle pulmonaire. DENOLIN (H)
SADOUJ (P) et ORIE (N.G.M)

1 vol. 1596 p. 1964, Flammarion édit. Paris

101 - ENGLERT (M)

Le réseau capillaire pulmonaire chez l'homme (étude
physiopathologique).

1 vol. 253 p. 1967, Masson et Cie édit. Paris

102 - Entretiens de Physiopathologie respiratoire. 3ème série
21-22 septembre 1958 Nancy

Poumon et Coeur, 1959, 15, 745 - 1023

103 - Entretiens de Physiopathologie respiratoire. 4ème série
2 - 5 octobre 1960, Nancy.

Poumon et Coeur, 1960, 16, 725 - 1159

104 - ERNSTING (J)

The effect of breathing high concentrations of oxygen
upon the diffusing capacity of the lung in man.

J. Physiol. London 1960, 155, 51 - 52

105 - FARHI (L) and RAHN (H)

A theoretical study of the alveolar arterial O_2 difference
with special reference to the distribution effect.

J. Appl. Physiol. 1955, 7, 699

106 - FARHI (L), RILEY (R.L)

Graphic analysis of moment-to-moment changes in blood passing through the pulmonary capillary. Including a demonstration of three graphic methods for estimating the mean alveolar capillary diffusion gradient (Bohr integration)

J. Appl. Physiol. 1957, 10, 179 - 185

107 - FARHI (L.E) and RAHN (H)

Total flow requirements for Gas Transport.

In : studies in Pulmonary Physiology.

Edit. by H. Rahn. Wright Air Dev. Div. Tech. Rept. 1960
60-1, 147 - 153

108 - FENN (W.O), RAHN (H), OTIS (A.B)

A therocial study of the composition of the alveolar air altitude.

Amer. J. Physiol. 1946, 146, 637 - 653

109 - FENN (W.O) and RAHN (H)

Handbook of physiology

1965, section 3 Respiration American Physiological Society

110 - FERRIS Jr. (B.G),

Problems of diffusion in lungs.

Bull. New Engl. Med. Cent 1950, 12, 144

111 - FICK (A)

Poggendorffs Ann. 1855, 94 , 59

- 112 - FILLEY (G.F), Mc INTOSH (D.J), WRIGHT (G.W)
Carbon monoxide uptake and pulmonary diffusing capacity
in normal subjects at rest and during exercise.
J. Clin. Invest. 1954, 33, 530 - 539
- 113 - FILLON (H)
Etude de la capacité de diffusion alvéolo-capillaire
par laméthode de l'oxyde de carbone. Technique de
l'apnée inspiratoire dans la sténose mitrale.
Thèse impr. Lyon 1965, 99 p.
- 114 - FLATLEY (F.J), CONSTANTINE (H), Mc CREDIE (R.M), YU (P.N)
Pulmonary diffusing capacity and pulmonary capillary
blood volume in normal subjects and in cardiac patients.
Amer. Heart. J. 1962, 64, 159 - 168
- 115 - FORBES (W.H), SARGENT (F), ROUGHTON (F.J.W)
The rate of carbon monoxide uptake by normal men.
Amer. J. Physiol. 1945, 143, 594 - 608
- 116 - FORSTER (R.E)
Exchange of gases between alveolar air and pulmonary
capillary blood : pulmonary diffusing capacity.
Physiol. Rev. 1957, 37, 391 - 452
- 117 - FORSTER (R.E)
The determination and significance of the diffusing
capacity of the lungs and its clinical application.
Progr. Cardiovasc. Dis. 1959, 1, 268 - 283

118 - FORSTER (R.E)

Abnormalities of pulmonary diffusion.

Arch. Environ. Health, Chicago 1963, 6, 148 - 154

119 - FORSTER (R.E)

Rate of gas uptake by red cells.

In : "Handbook of Physiology, Respiration"

section 3, 1964, 1 vol. 827-837. Amer. Physiol. Soc.
Washington D.C. edit.

120 - FORSTER (R.E)

Diffusion of gases.

In : "Handbook of Physiology, Respiration.

Section 3, 1964, 1 vol. 839 - 872, Amer. Physiol. Soc.
Washington D.C. edit.

121 - FORSTER (R.E)

Interpretation of measurements of pulmonary diffusing
capacity.

Handbook of physiology, section 3, Respiration 1964, 2,
1453.

122 - FORSTER (R.E)

Diffusion of gases in the lungs.

The physiologist, 1966, 9, 110 - 122.

123 - FORSTER (R.E), BRISCOE (W.A), BATES (D.V)

Pulmonary diffusing capacity at different lung volumes.

Fed. Proceed. 1954, 13, 46

- 124 - FORSTER (R.E), COHN (J.E), BRISCOE (W.A), BLAKEMORE (W.S)
RILLEY (R.L)

A modification of the KROGH carbon monoxide breath holding technic for estimating the diffusing capacity of the lung . A comparison with three other methods.

J. Clin. Invest. 1955, 34, 1417 - 1426

- 125 - FORSTER (R.E), FOWLER (W.S), BATES (D.V) and VAN LINGEN(B)

Considerations on the uptake of CO by the lungs.

J. Clin. Invest. 1954, 33, 1128 - 1134

- 126 - FORSTER (R.E), FOWLER (W.S), BATES (D.V) and VAN LINGEN (B)

The absorption of carbon monoxide by the lungs during breath holding.

J. Clin. Invest. 1954, 33, 1135 - 1145

- 127 - FORSTER (R.E), ROUGHTON (F.J.W), CANDER (L), BRISCOE (W.A)
KREUZER (F)

Relationship between diffusing capacity of pulmonary membrane and pulmonary capillary blood volume in man.

Amer. J. Physiol. 1955, 183, 615

- 128 - FORSTER (R.E) and VAN DE LINDT (W.J)

Calculations of the rates of uptake of O₂ and CO by red cells using a digital computer.

Federation Proc. 1959, 18, 47

- 129 - FORSTER (R.E), ROUGHTON (F.J.W), CANDER (L), BRISCOE (W.A)
KREUZER (F)

Apparent pulmonary diffusing capacity for CO at varying alveolar O₂ tensions.

J. Appl. Physiol. 1957, 11, 277 - 289

- 130 - FORSTER (R.E), ROUGHTON (F.J.W), KREUZER (F), BRISCO (W.A)
Photocolorimetric determination of rate of uptake of
CO and O₂ by reduced human red cell suspensions at 37°C.
J. Appl. Physiol. 1957, 11, 260 - 268
- 131 - FOWLER (W.S) and BATES (D.V)
Considerations on the uptake of carbon monoxide by the
lungs.
J. Clin. Invest. 1954, 33, 1128
- 132 - FOWLER (W.S)
Intrapulmonary distribution of inspired gas.
Physiol. Rev. 1952, 32, 1 - 20
- 133 - GAENSLER (E.A)
Etude critique des méthodes de diffusion au CO.
Poumon-Coeur 1960, 16, 837 - 848
- 134 - GAENSLER (E.A), CADIGAN (J.B)
Facteurs intervenant dans la mesure de la capacité de
diffusion par la méthode d'apnée.
Poumon-Coeur 1960, 16, 1043 - 1047
- 135 - GARBAGNI (R), CHIARLE (S), CARELLI (E), CARDELLINO (C)
CURINO (G)
La scintigraphie pulmonaire et la diffusion du CO.
Bull. Physiol. Path. Resp. 1966, 2, 419 - 430

136 - GIBSON (Q.H)

The kinetics of reaction between Hb and gases.
Progr. Biophys. and Biophys. Chem. 1959, 2, 1 - 54

137 - GIBSON (Q.H), KREUZER (F), MEDA (E), ROUGHTON (F.J.W)

The kinetics of the human Hb in solution and in the red cell at 37°C.
J. Physiol. (Londres) 1955, 129, 65 - 89

138 - GIBSON (Q.H)

The direct determination of the velocity constant of the reaction $\text{Hb}_4(\text{CO})_3 + \text{CO} \rightarrow \text{Hb}_4(\text{CO})_4$
J. Physiol. (Londres) 1956, 134, 123 - 134

139 - GIBSON (Q.H) and ROUGHTON (F.J.W)

The determination of the velocity constants of the four successive reactions of carbon monoxide with sheep haemoglobin.
Proc. Roy. Soc. London, Ser. 1957, B 146, 206 - 224

140 - GRODINS (F.S), GREY (J.S), SCHROEDER (K.R), NORINS (A.L) and JONES (R.W)

Respiratory responses to CO_2 inhalation. A theoretical study of a non linear biological regulator.
J. Appl. Physiol. 1954, 7, 283

141 - GRODINS (F.S)

Control theory and biological system.
N.Y. Columbia Univ. Press. 1963

- 142 - GUERRIN (F), ROBIN (H), BOULENGUEZ (C)
Transfert de l'oxyde de carbone en apnée. Etude
de la reproductibilité.
C.R. Réunion C.E.C.A. Wiesbaden, 2 Juin 1970
- 143 - GUERRIN (F), H. ROBIN, C. BOULENGUEZ et A. WEEXSTEEN
Apport diagnostique de l'étude du transfert de l'oxyde
de carbone. Méthode en apnée.
Lille Méd. 1970, XV, 10, 1381-1390
- 144- GURTNER (G.H), FOWLER (W.S)
Interrelationships of factors affecting diffusing
capacity.
Fed. Proceed. 1966, 25, 325
- 145 - HAAB (P), PIIPER (J) and RAHN (H)
Attempt to demonstrate the distribution component of
the alveolar arterial oxygen pressure difference.
J. Appl. Physiol. 1960, 15, 235
- 146 - HALDANE (J.S) and PRIESTLEY (J.G)
The regulation of the lung ventilation.
J. Physiol. 1905, 32, 225 - 266
- 147 - HALDANE (J.S)
Respiration.
New Haven : Yale Univ. Press. 1922

- 148 - HALDANE (J.S) and PRIESTLEY (J.G)
Respiration.
(new edit.) Oxford: Clarendon 1935
- 149 - HALDANE (J.S) and SMITH (J.L)
The oxygen tension of arterial blood.
J. Physiol. (Londres) 1896, 20, 497 - 520
- 150 - HAMER (N.A.J)
The effect of age on the components of the pulmonary
diffusing capacity.
Clin. Sci. 1962, 23, 85 - 93
- 151 - HANSON(J.S), TABAKIN (B.S)
Carbon monoxide diffusing capacity in normal male
subjects, age 20-60 during exercise.
J. Appl. Physiol. 1960, 15, 402 - 404
- 152 - HANSON (J.S) and TABAKIN (B.S)
Steady state carbon monoxide diffusing capacity in
normal females.
J. Appl. Physiol. 1961, 16, 839 - 841
- 153 - HARPER (P.V), BURROWS (B), DIETIKER (F)
Determination of pulmonary diffusing capacity from
carbon monoxide equilibration curves.
Fed. Proceed. 1957, 16, 55

- 154 - HARTRIDGE (H) and ROUGHTON (F.J.W)
The velocity with which carbon monoxide displaces oxygen from combination with haemoglobin.
Part 1. Proc. Roy. Soc. London, Ser, 1923, B 94, 336 367
- 155 - HARTRIDGE (H) and ROUGHTON (F.J.W)
Rate of distribution of dissolved gases between the red blood corpuscle and its fluid environment
Part 1., J. Physiol. (Londres) 1927, 62 , 232 - 242
- 156 - HATZFELD (G), ATLAN (G)
Ventilation alvéolaire et espace mort fonctionnel.
Evolution des idées et position du problème.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 1966, 11, 900 - 914
- 157 - HOLLAND (R.A.B) and BLACKER (R.B)
The carbon monoxide diffusing capacity of the lung in normal subjects.
Aust. Ann. Med. 1958, 7, 192 - 203
- 158 - JACOBS (M.H) :
Diffusion processes
Ergeb. Biol. 1935, 12, 1
- 159 - JACOBS (M.H)
Blood (formed elements)
Ann. Rev. Physiol. 1958, 20, 412 - 430

- 160 - JACQUEMIN (Ch) et VARENE (P)
Les différentes modalités de la méthode des oscillations forcées appliquées à l'exploration du système mécanique ventilatoire.
Bull. Physiopath. Resp. 1971, 7, 1, 43 - 62
- 161 - JACQUEMIN (Ch)
Equilibre acido-basique et hyperventilation.
Actualités de Physiologie Pathologique, Masson Paris 1970, 3, 105 - 132.
- 162 - JACQUEMIN(Ch) et VARENE (P)
The transfer function of the "man-in differential plethysmograph" system.
Symposium on Body Plethysmograph. Nijmegen. Prog. Resp. Physiol. Karger, 1969, 4, 76 - 87
- 163 - JACQUEMIN (Ch) et VARENE (P)
La théorie des asservissements appliquée à l'étude des régulations et des asservissements en physiologie.
Automatisme. 1971, XVI, 6-7, 320 - 327
- 164 - JAMESON (A.G)
Gaseous diffusion from alveoli into pulmonary arteries.
J. Appl. Physiol. 1964, 19, 448 - 456
- 165 - JOELS (N) and PUGH (L.G.C.E.)
The carbon monoxide dissociation curve of human blood.
J. Physiol. (Londres) 1958, 142, 63 - 77

- 166 - JOHNSON (R.L), TAYLOR (H.F) and LAUSON(W.H)
Maximal diffusing capacity of the lung for carbon
monoxide.
J. Clin. Invest. 1965, 44, 349 - 355
- 167 - JONES (R.S), MEADE (F)
A theoretical and experimental analysis of anomalies
in the estimation of pulmonary diffusing capacity by
the single breath method.
Quart. J. Exp. Physiol. 1961, 46, 131 - 143
- 168 - KAO (F.F)
An introduction to respiratory physiology
Excerpta Medica, 1972, Amsterdam
- 169 - KAWAGAMI (H), KATSURA (T), SHIROISHI (K), BABA (K) and
EBINA (T)
Studies on the pulmonary diffusing capacity by the
carbon monoxide breath-holding technique.
I - Normal subjects
II - Patients with various pulmonary diseases.
Acta Med. Scand. 1961, 169, 595
- 170 - KAYSER (Ch)
Physiologie.
Respiration, 3, 7 - 246. Edi. Méd. Flammarion
- 171 - KERNOHAN (J.C)
Kinetics of the reaction of two sheep haemoglobins
with oxygen and carbon monoxide.
J. Physiol. (Londres) 1961, 155, 580 - 588

172 - KETY (S.S.)

Pulmonary diffusion coefficient.

In : Méthods in Medical Research.

1950, 2 vol., 234 - Year Book Publishers. Chicago III.

173 - KLEIBER (M) and BRANDT REHBERG (P)

Diffusion constant and diffusion coefficient.

Science, 1955, 122, 516

174 - KLUG (A), KREUZER (F) and ROUGHTON (J.W)

Simultaneous diffusion and chemical reaction in thin layers of haemoglobin solution.

Proc. Roy. Soc. Londres, 1956, B 145, 452 - 472

175 - KREUKNIET (J) et VISSER (B.F)

CO diffusing capacity, fractionnal CO uptake and unequal ventilation.

Acta physiol. Neerlandica, 1962, 2, 386 - 404

176 - KROGH (A)

Rate of diffusion of gases through animal tissues with some remarks on the coefficient of invasion.

J. Physiol. Londres, 1919, 52, 391

177 - KROGH (A) and LINDHARD (J)

Measurements of the blood flow through the lungs of man.

Skand. Arch. Physiol. 1912, 27, 100 - 125

178 - KROGH (A) and LINDHARD (J)

On the average composition of the alveolar air and its variations during the respiratory cycle.

J. Physiol. Londres, 1914, 47, 431 - 445

179 - KROGH (A) and LINDHARD (J)

The volume of the "dead space" in breathing.

J. Physiol. Londres 1913, 47, 30 - 43

180 - KROGH (A) and LINDHARD (J)

The volume of the dead space in breathing and the mixing of gases in the lungs of man.

J. Physiol. Londres, 1917, 51, 59 - 90

181 - KROGH (A)

On the mechanism of the gas exchange in the lungs.

Skand. Arch. Physiol. 1909, 23, 248 - 278

182 - KROGH (A)

Some new methods for the tonometric determination of gas-tensions in fluids.

Skand. Arch. Physiol. 1908 - 20, 259 - 278

183 - KROGH (A)

The anatomy and Physiology of Capillaries.

New Haven : Yale Univ. Press. 1922

184 - KROGH (A)

The Comparative Physiology of Respiratory Mechanisms
Philadelphia : Univ. Of Pennsylvania Press, 1941

185 - KROGH (A) et KROGH (M)

Rate of diffusion of CO into lungs of man.
Skand. Arch. Physiol. 1909, 23, 236 - 247

186 - KROGH (M)

The diffusion of gases through the lungs of man.
J. Physiol. Londres, 1915, 49, 272 - 300

187 - KRUEFFER (P)

Lung diffusion coefficient for CO in normal human
subjects by means of C¹⁴O.
Acta Physiol. Scand. 1954, 32, 106 - 123

188 - LABORIT (H)

Physiologie humaine, cellulaire et organique.
1961, Masson edit. Paris

189 - LACOSTE (J)

Cycle simulé de ventilation et de diffusion.
J. Physiol.(Paris) 1959, 50, 349 - 351

190 - LACOSTE (J)

La ventilation alvéolaire. p543 - 585

In : DENOLIN (H), SADOUL(P) et ORIE (N.G.M) :

"L'exploration fonctionnelle pulmonaire"

1964, 1 vol. 1507 p. Flammarion édit.

191 - LACOSTE (J)

Modèles mathématiques d'échanges respiratoires.

Bull. Physio. Path. Resp. 1966, 2, 133 - 153

192 - LACOSTE (J) et BOUTRIT (C)

Variations du gaz alvéolaire pendant l'inspiration.
Etude sur le modèle physique.

J. Physiol. (Paris) 1963, 55, 157 - 158

193 - LACOSTE (J) et GRACIA (R)

Circuit ouvert adapté à la ventilation alvéolaire.
Précisions des mesures.

C.R. Soc. Biol. 1965, 159, 203

194 - LACOSTE (J) et ROUCH (Y)

Mesures simultanées chez l'homme de l'efficacité
des échanges pulmonaires pour le CO₂ et le CO avec
addition d'un espace mort.

C.R. Soc. Biol. 1966, 160, 1667

195 - LACOSTE (J), ROUCH (Y) et RIZZO (A)

Mesures simultanées des coefficients de ductance
pulmonaire pour CO₂, O₂ et CO (Homme sain et malade
au repos)

Bull. Phys. Path. Resp. 1966, 2, 553 - 568

196 - LACOSTE (J)

La ductance du CO dans le bilan fonctionnel pulmonaire.
Vie Med. 1968, 49, 937 - 958

197 - LACOSTE (J)

La ductance DuCO (monoxyde de carbone) : évaluation globale, non sanglante, de l'échangeur pulmonaire.
Presse Med. 1971, 79, 1781 - 1784

198 - LA FORCE (R.C) and LEWIS (B.M)

Diffusional transport in the human lung.
J. Appl. Physiol. 1970, 28, 291 - 298

199 - LENFANT (C)

Measurement of ventilation perfusion distribution with alveolar arterial differences.
J. Appl. Physiol. 1963, 18, 1090 - 1094

200 - LEWIS (B.M), LIN ST.H), NOE (F.E) and HAYFORD-WESLING (E.J)

The measurement of pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide by a rebreathing method.
J. Clin. Invest. 1959, 38, 2073 - 2086

201 - LILIENTHAL (J)

Carbon monoxide.
Pharmacol. Rev. 1950, 2, 324 - 354

202 - LINDERHOLM (H)

A micromethod for the determination of carbon monoxide in blood.

Acta Physiol. Scand. 1965, 64, 372 - 376

203 - LINDERHOLM (H), SJÖSTRAND (T)

Determination of carbon monoxide in small gas volumes.

Acta Physiol. Scand. 1956, 37, 240 - 250

204 - LINDERHOLM (H), SJÖSRAND (T) and SÖDERSTROM (B)

A method for determination of low COHb concentrations.

Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1957, 9, supp.31, 286-287

205 - LINDERHOLM (H), SJÖSRAND (T) and SÖDERSTROM (B)

A method for determination of low carbon monoxide concentration in blood.

Acta Physiol. Scand, 1966, 66, 1 - 8

206 - LONGMUIR (I.S) and ROUGHTON (F.W)

The diffusion coefficients of carbon monoxide and nitrogen in haemoglobin solutions.

J. Physiol. (Londres) 1952, 118, 264 - 275

207 - Mc GRATH (M.W), and THOMSON (M?J)

The effect of age, body size and lung volume change on alveolar-capillary permeability and diffusing capacity in man.

J. Physiol. (Londres) 1959, 146, 572

208 - MACKLEM (P.T) and BECKLARE (M.R)

The relationship between mechanical and diffusing properties of the lung in health and disease.

Amer. Rev. Resp. Dis. 1963, 87, 47 - 56

209 - Mc NEILL (R.S), RANKIN (J) and FORSTER (R.E)

The diffusing capacity of the pulmonary membrane and the pulmonary capillary blood volume in cardio-pulmonary disease.

Clin. Sci. 1958, 17, 465 - 482

210 - MARSHALL (R)

A comparison of methods of measuring the diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide. Investigations by fractional analysis of the alveolar air.

J. Clin. Invest. 1958, 37, 394 - 408

211 - MARSHALL (R)

Methods of measuring pulmonary diffusing capacity and their significance.

Proc. Roy. Soc. Med. 1957, 51, 101

212 - MARTIN (C.J) and YOUNG (A.C)

Ventilation-perfusion variations within the lung.

J. Appl. Physiol. 1957, 11, 371 - 376

213 - MESAROVIC (M.D)

System theory and biology.

N.V Springer Verlag. 1968

- 214 - MICHAELSON (E.D), RASKIN (M.M), CASTILLO (C.A.) and
SACKNER (M.A)

Relationship between regional diffusing capacity and
perfusion in the lung.

Fed. Proceed. 1966, 25, 235

- 215 - MILLA (E.), GUISTINA (G) and MARGARIA (R)

L'esistenza die due tipi di composti dell'Hb col CO.
Giorn. Biochim. 1953, 2, 153 - 165

- 216 - MILLER (J.M) and JOHNSON Jr (R.L)

Effect of lung inflation on pulmonary diffusing
capacity at rest and exercise.

J. Clin. Invest. 1966, 45, 493

- 217 - MILLINGTON (R.J)

Diffusion constant and diffusion coefficient.
Science 1955, 122, 1090.

- 218 - MILHORN (H.T)Jr, and GUYTON (A.C)

Mathematical models of the human respiratory control
system.

Fed. Proceed. 1964, 23, 307

- 219 - MILHORN (H.T) Jr and GUYTON (A.C)

An analog computer analysis of Cheyne-Stokes
breathing.

J. Appl. Physiol. 1965, 20, 328

220 - MILHORN (H.T.J)

The application of control theory to physiological systems.

Saunders, Philadelphia 1966

221 - MITTMAN (C) and BURROWS (B)

Uniformity of pulmonary diffusion : effect of lung volume.

J. Appl. Physiol. 1959, 14, 496 - 498

222 - MOCHIZUKI (M) and FORSTER (R.E)

Diffusion of CO through thin layers of haemoglobin solution.

Science 1962, 138, 897 - 898

223 - MOLL(V) et BARTELS (H)

Echanges gazeux au niveau des poumons p.203 -238

In: DENOLIN (H), SADOUL (P) et MORIE (N.G.M) :

"L'exploration fonctionnelle pulmonaire"

1 vol. 1596 p. 1964, Flammarion édit.

224 - MOLL (W) et PAUSCHINGER (P)

Hydrodynamische Strömung. Diffusion und Konvektion im Blutplasma der Lungenkapillären.

Pflugers Arch. Ges. Physiol. 1962, 275, 398 - 411

225 - MOREAU (J)

Exploration fonctionnelle pulmonaire à l'effort.

Comparaison des méthodes en circuit ouvert et fermé.

Rev. Inst. Hyg. Mines Hasselt 1961, 16, 175 - 192

226 - NASLIN (P)

Les systèmes asservis.

1951, 1 vol. La Revue d'Optique édit. Paris)

227 - NICOLSON (P) and ROUGHTON (F.W)

A theoretical study of the influence of diffusion and chemical reaction velocity on the rate of exchange of carbon monoxide and oxygen between the red blood corpuscle and the surrounding fluid.

Prot. Roy. Soc. Londres. 1952, B 138, 241 - 264

228 - NIKLY (J)

Les méthodes d'étude de la capacité de diffusion.
au CO.

Poumon-Coeur 1960, 16, 822 - 827

229 - OGILVIE (C.M), FORSTER (R.E), BLAKEMORE (W.S) and MORTON (J.W)

A standardized breath holding technic for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide.

J. Clin. Invest. 1957, 36, 1 - 17

230 - OTIS (A.B), FENN (W.O) and RAHN (H)

The mechanics of breathing in man.

J. Appl. Physiol. 1950, vol 2, 592 - 607

231 - OTIS (A.B) and JUDE (J)

Effect of body temperature on pulmonary gas exchange.

Am. J. Physiol. 1957, 188, 355 - 359

232 - PAIVA (M)

Méthode nouvelle de résolution de l'équation de transport de matière dans un milieu hétérogène avec diffusion (application au transport gazeux dans le poumon humain.

1972, Springer Verlag. Biophysik 8, 280 - 291

233 - PAPPENHEIMER (J.R)

Passage of molecules through capillary walls.

Physiol. Rev. 1953, 33, 387 - 423

234 - PAPPENHEIMER (J.R)

Standardization of definitions and symbols in respiratory physiology.

Fed. Proceed. 1950, 9, 602 - 605

235 - PERKINS (P), CONSTANTINE (H), LAVEJOY (F.W) and YU (P.N)

Some interrelationships between oxygen and carbon monoxide diffusion capacities and pulmonary hemodynamics.

Circulation. 1959, 20, 751

236 - PESLIN (R), PAPON (B.J), DUVIVIER (C) et RICHALET (J)

Réponse en fréquence du système mécanique ventilatoire total interprétée avec un modèle du quatrième ordre.

J. Physiol. 1972, 2, 65, 283

237 - PEZZAGNO (G), SALVADEO (A), CAPODAGLIO (E)

Valutazione degli scambi gassosi a livello alveolo-capillare mediante determinazione della capacità di diffusione polmonare per il monossido di carbonio e del volume capillare polmonare.

Minerva Pneum. 1963, 2, 15 - 35

- 238 - PEZZAGNO (G), SANTARELLI (G) et CATERRACCI (G)
Diffusion, perfusion et gradients pulmonaires
(physiologie et pathologie)
Bull. Physio. Pathol. Resp. 1966, 2, 687 - 693
- 239 - PHAM (Q.T)
Test du transfert du CO en apnée.
Physio. Pathol. Resp. E.P.U. Nancy 1971, 14, 95 - 102
- 240 - PHAM (Q.T), GAUTHIER (J.J) et LACOSTE (J)
Ductance DuCO -monoxyde de carbone- test de dépis-
tage ? Etude comparative du DuCO et des mesures
fonctionnelles analytiques.
C.R. Réunion Physio- Pathol. Reps.C.E.C.A. Wiesbaden 1970.
- 241 - PIIPER(J)
Unequal distribution of pulmonary diffusing capacity
and the alveolar-arterial PO_2 difference : Theory.
J. Appl. Physiol. 1961, 16, 493 - 498
- 242 - PIIPER(J)
Variations of ventilation and diffusing capacity to
perfusion determining the alveolar-arterial O_2
difference : Theory
J. Appl. Physiol. 1961, 16, 507 - 510
- 243 - PIIPER (J) and SIKAND (R.S)
Determination of DCO by the single breath method in
inhomogeneous lungs : Theory.
Resp. Physiol. 1966, 1,75

244 - PIVOTEAU (C) et DECHOUX (J)

Etude comparative de la mesure de D_{CO} par la méthode en régime stable et par celle en apnée.

Bull. Physio-Pathol. Resp. 1968, 4, 649 - 658

245 - POCIDALO (J.J) et BONNET (Y)

Exploration de la diffusion alvéolo-capillaire.

Rev. Prat. XV, 11 b, 1965, 1497 - 1504

246 - PROTHERO (J) and BURTON (A.C)

The physics of blood flow in capillaries.

I/ The nature of the motion.

Biophys. J. 1961, 1, 565 - 579

247 - RADFORD Jr. (E.P)

Method for estimating respiratory surface area of mammalian lungs from their physical characteristics

Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y) 1954, 87, 58

248 - RAHN (H) and FARHI (L.E)

Ventilation, perfusion and gas exchange. The \dot{V}_A/\dot{Q} concept.

In : Handbook of Physiology, section 3 :

Respiration, 1964, vol 1. Edit : W.O. Fenn and H. Rahn.
American Physiological Society, Washington D.C.

249 - RAHN (H), MOHNEY (J), OTIS (A.B) and FENOW (W.O)

A method for the continuous analysis of alveolar air.

J. Aviation Med. 1946, 17, 173 - 178

250 - RAHN (H)

A concept of mean alveolar air and the ventilation
bloodflow relationships during pulmonary gas exchan-
ge.

Am. J. Physiol. 1949, 158, 21 - 30

251 - RAHN (H)

The sampling of alveolar gas.

Handbook of respiratory physiology, 1954, édit. by W.M.
Boothby. USAF School of Aviation Medicine. Randolph AFB
Texas, 29 - 37

252 - RAHN (H) and FARHI (L.E)

Ventilation-Perfusion Relationship.

In : Cibafoundation symposium on pulmonary structure
and function.

édit. A.V.S. de Reuck and M. O'CONNOR. Boston. Little
Brown. 1962, 139 - 153

253 - RAHN (H) and (W.O.) FENN

A graphical analysis of the respiratory gas exchange

Washington D.C. Ann, Physiol. Soc. 1955

254 - RAMLO (J.H), WESTON (C.B), COOPER (R.A) and SMITH (T.C)

The influence of alveolar volum on the diffusing
capacity of the pulmonary membrane and pulmonary
capillary blood volume in man.

Fed. Proceed. 1959, 18, 434

255 - RANKIN (J), McNEILL (R.S) and FORSTER (R.E)

Diffusion characteristics of pulmonary membrane
and capillary bed in various diseases of lungs
and cardiovascular system.

J. Clin. Invest. 1957, 36, 922

- 256 - RANKIN (J), Mc NEILL (R.S), FORSTER (R.E)
Influence of increased alveolar carbon dioxide tension
on pulmonary diffusing capacity for CO in man.
J. Appl. Physiol. 1960, 15, 543 - 549
- 257 - RANKIN (J), Mc NEILL (R.S) and FORSTER (R.E)
The effect of anemia on the alveolar capillary exchange
of carbon monoxide in man.
J. Clin. Invest. 1961, 40, 1323 - 1330
- 258 - RAUWERDA (P.E)
Unequal ventilation of different parts of the lung.
Univ. Groningen Press, 1946
- 259 - READ (J), READ (D.J.C) and PAIN (M.C.F)
Influence of non-uniformity of the lungs on measure-
ment of pulmonary diffusing capacity.
Clin. Sci. 1965, 29, 107 - 118
- 260 - RILEY (L) et COURNAND (A)
Ideal alveolar air and the analysis of ventilation.
perfusion relationship in the lungs
J. Appl. Physiol. 1949, 1, 825 - 847
- 261 - RILEY (R.L), SHEPARD (R.H), COHN (J.E), CARROLL (D.G) and
AMSTRONG (B.W)
Maximal diffusing capacity of the lungs.
J. Appl. Physiol. 1954, 6, 573 - 587

262 - ROELSEN (E)

The composition of alveolar air investigated by
fractional sampling.

Acta Med. Scand. 1939, 98, 141 - 171

263 - ROSS (B), and FARHI (L.E)

Dead-space ventilation as a determinant in the
ventilation-perfusion concept.

J. Appl. Physiol. 1960, 15, 363 - 371

264 - ROSSIER (P.H) and BUHLMANN (A)

The respiratory dead space.

Physiol. Rev. 1955, 35, 860 - 876

265 - ROSSIER (P.H), BUHLMANN (A) and LUCHSINGER (P)

Remarques sur les troubles de diffusion dans les
poumons.

Schweiz. Med. Wchnschr. 1953, 83, 25 - 27

266 - ROSSIER (P.H), BUHLMANN (A) and MULLER (H.A)

Espace mort respiratoire et clearance alvéolaire.

Schweiz. Med. Wchnschr. 1953, 83, 604 - 608

267 - ROSSIER (P.H), BUHLMANN (A) and WIESINGER (K)

Physiologie et physiopathologie de la respiration.

1 vol. Delachau et Niestlé édit. Neuchatel (Suisse) 1962

268 - ROUCH (Y)

Transfert de l'oxyde de carbone TCO en état stable
au repos.

Thèse Méd. Toulouse, Julia édit. 1968

269 - ROUGHTON (F.J.W)

The kinetics of haemoglobin.

VI - The competition of carbon monoxide and oxygen
for haemoglobin.

Proc. Roy. Soc. Londres, 1934, 115, 473 - 494

270 - ROUGHTON (F.J.W)

Diffusion and chemical reaction velocity in cylin-
drical and spherical systems of physiological interest.

Proc. Roy. Soc. Londres, 1952, 140, 203 - 229

271 - ROUGHTON (F.J.W)

General principles of measurement of velocity of
rapid reactions in solution.

In : Investigation of Rates and Mechanisms of reac-
tions.

Technique of Organic chemistry édit by S.L. Friess and
A. Weissberger, New York Interscience 1953, vol.VIII, pat 1.

272 - ROUGHTON (F.J.W)

Diffusion and simultaneous chemical reaction
velocity in haemoglobin solutions and red cell
suspensions .

Prog. Biophys. Biophys. Chem. 1959, 2, 55 - 104

273 - ROUGHTON (F.J.W)

Diffusion through membrane followed by diffusion with rapid irreversible immobilization in another medium.

Trans. Faraday Soc. 1960, 56, 1085 - 1094

274 - ROUGHTON (F.J.W.)

The kinetics of reaction $\text{CO} + \text{O}_2\text{Hb} \rightleftharpoons \text{COHb} + \text{O}_2$ in human blood at body temperature.

Amer. J. Physiol. 1945, 143, 609 - 620

275 - ROUGHTON (F.J.W)

The average time spent by the blood in the human lung capillary and its relation to the rates of CO uptake and elimination in man.

Amer. J. Physiol. 1945, 143, 621 - 633

276 - ROUGHTON (F.J.W)

Respiratory function of blood.

In : Handbook of respiratory physiology.

Randolph Air force base Texas : USAF School of aviation medicine. 1954

277 - ROUGHTON (F.J.W)

Transport of oxygen and carbon monoxide.

In : Handbook of Physiology.

Respiration, sect 3, 1964, 1 vol. 767 - 825. Amer. Physiol. Soc. Washington D.C. Edit.

278 - ROUGHTON (F.J.W) and DARLING (R.C)

The effect of CO on the O_2Hb dissociation curve.

Amer. J. Physiol. 1944, 141, 17 - 31

- 279 - ROUGHTON (F.J.W) and FORSTER (R.E)
Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining the rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries
J. Appl. Physiol. 1957, 11, 290 - 302
- 280 - ROUGHTON (F.J.W), FORSTER (R.E) and CANDER (L)
Rate at which CO replaces O₂ from combination with human haemoglobin in solution and in the red cell.
J. Appl. Physiol. 1957, 11, 269 - 276
- 281 - ROUGHTON (F.J.W) and RUPP (J.C)
Problems concerning the kinetics of the reactions of oxygen, carbon monoxide and carbon dioxide in the intact red cell.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1958, 75, 156 - 166
- 282 - ROUGHTON (F.J.W)
Kinetics of gas transport in the blood.
Brit. Med. Bull. 1963, 19, 80 - 89
- 283 - ROULLIER (A), HOMASSON (J.P), LAVANDIER (M), MOLINE (J) et BAUDOUIN (J)
La détermination du facteur membranaire dans les échanges alvéolo-capillaires. Son application en clinique.
Poumon et Coeur, 1973, 2, 131 - 166

- 284 - SADOUL (P)
La ventilation alvéolaire.
Press. Med. 1958, 66, 683 - 687
- 285 - SADOUL (P) (sous la direction de)
Les échanges alvéolo-capillaires.
Entretiens de Physiopathologie respiratoire. 4ème série.
Nancy, 1960, Poumon, 1960, 16 (numéro spécial).
- 286 - SCHOEDEL (W)
Alveolarluft.
Ergeb. Physiol. 1937, 39, 450 - 488
- 287 - SEVERINGHAUS (J.W) and STUPFEL (M)
Alveolar dead space as an index of distribution
of blood flow in pulmonary capillaries.
J. Appl. Physiol. 1957, 10, 335 - 348
- 288 - SHEPARD (R.H), CAMPBELL (E.J.M), MARTIN (H.B) and TENNS
Factor affecting the pulmonary dead space as
determined by single breath analysis.
J. Appl. Physiol. 1957, 11, 241
- 289 - SHEPARD (R.H.)
The influence of distribution of V_A/Q_C on the filley
DCO in a two alveolus model of the lung.
Fed. Proceed. 1964, 23, 365

290 - SHEPARD (R.J)

"Breath holding" measurement of carbon monoxide diffusing capacity. Comparison of a field test with steady state and other methods of measurement.

J. Physiol. (Londres) 1958, 141, 408 - 419

291 - SHEPARD (R.J)

Utilisation du CO comme témoin dans la mesure des échanges gazeux alvéolo-capillaires.

Poumon-Coeur, 1960, 16, 828 - 837

292 - SHEPARD (R.J)

Emploi de faibles concentrations d'oxyde de carbone d'éther et d'acétylène dans l'étude des échanges gazeux alvéolo-capillaires.

Poumon-Coeur, 1960, 16, 1065 - 1072

293 - SIÖSTEEN (S.M) , SJÖSTRAND (T)

A method for determination of low concentrations of carbon monoxide in the blood and the relation between the CO-concentration in the blood and that in the alveolar air.

Acta Physiol. Scand. 1951, 22, 129 - 136

294 - SIRS (J.A)

Effects of shape volume changes on uptake of CO and O₂ by haemoglobin in erythrocytes.

J. Appl. Physiol. 1963, 18, 171 - 174

295 - SJÖSTRAND (T)

Endogenous formation of carbon monoxide in man.

Nature, 1949, 164, 580 - 581

296 - SJOSTRAND (T)

The in vitro formation of carbon monoxide in blood.
Acta Physiol. Scand. 1951, 24, 314 - 332

297 - Societas europaea physiologiae clinicae respiratoriae

Le transfert du CO. Pavie 28-29 octobre 1968
Bull. Physiopath. Resp. 1968, 4, 4, 627 - 842

298 - SOLVSTEEN (P)

Measurement of the lung diffusing capacity for
carbon monoxide by means of a closed system.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1963, 15, 577 - 586

299 - SOLVSTEEN (P)

Measurement of the lung diffusing capacity for
carbon monoxide and of non-uniform ventilation
by means of a closed system.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1963, 15, 587 - 596

300 - SOUCY (R), GREGOIRE (F), LAPALME (J), LEPINE (C)

La ventilation et la capacité de diffusion du
poumon normal au repos et à l'effort.
Poumon-Coeur, 1960, 16, 1073 - 1079

301 - SPICER (W.S), JOHNSON (R.L) and FORSTER (R.E)

Diffusing capacity and blood flow in different
regions of the lungs.
J. Appl. Physiol. 1962, 17, 587 - 595

302 - SILVIE (D)

Contribution à l'étude de la diffusion du monoxyde de carbone à travers la membrane alvéolo-capillaire
Méthode de DpCO en apnée.

D.E.A. Automatique. Juin 1971 (non publié)

303 - SILVIE (D), H. ROBIN, C. BOULENGUEZ et F. GUERRIN

Simulation du transfert pulmonaire du monoxyde de carbone et calcul automatique de la capacité de transfert.

C.R. Colloque IRIA Informatique Médicale. Toulouse. T2, mars 1973, 17 - 33.

304 - SILVIE (D), H. ROBIN et BOULENGUEZ (C)

Modélisation du transfert gazeux pulmonaire et calcul automatique de la capacité de diffusion.

C.R. de la 5ème réunion de l'IFIP. Rome. Mai 1973.
Springer Verlag - Berlin T4, 366-377

305 - SILVIE (D), ROBIN (H), BOULENGUEZ (C) et GUERRIN (F)

A propos d'un calcul automatique de la capacité de diffusion pulmonaire.

C.R. du 7ème congrès international de Cybernétique.
Namur 1973. (à paraître)

306 - TRINQUET (G), CLANZEL (A.M), CARRE (R) et MEYER (A)

Les valeurs du transfert de l'oxyde de carbone chez l'homme normal en état ventilatoire stable au repos.

J. Fr. Med. Chir. Thor. 1967, 21, 365

307 - TURINO (G.M), BRANDFONBRENER (M) et FISCHMANN (A.P)

The effect of changes in ventilation and pulmonary blood flow on the diffusing capacity of the lung.

J. Clin. Invest. 1959, 38, 1186 - 1201

- 308 - TURINO (G.M), BERGOFSKI (E.H), FISHMAN (A.P)
Maximum diffusing capacity of the lung for oxygen
and carbon monoxide.
Fed. Proceed. 1958, 17, 164
- 309 - VARENE (P), JACQUEMIN (Ch)
Pléthysmographic measurement of the Impedance of
the gaseous ventilatory system.
Symposium on body pléthysmograph, Nijmegen.
Progr. Resp. Physiol. Karger 1969, 4, 88 -101
- 310 - VENDRYES (P)
Les lois des régulations physiologiques.
Semaine Hôp. Paris, 1948, 24, 2228
- 311 - VENDRYES (P)
Introduction à la théorie mathématique de la
physiologie respiratoire.
Rev. Fran. Etudes Clin. et Biol. 1958, LII, 829 - 846
- 312 - VERDUIN (J)
Diffusion constant and diffusion coefficient.
Science 1955, 121, 215
- 313 - WASSERMAN (H.B)
Carbon monoxide diffusion. Experience with, and
modification of an office procedure.
S. Afr. Med. J. 1961, 35, 598 - 600

314 - WEIBEL (E.R) and GOMEZ (D.M)

Architecture of the human lung.

Science 1962, 137, 577 - 585

315 - WEIBEL (E.R)

Morphometry of the human lung.

1963, 1 vol. 151 p. Edit. Springer Verlag, Berlin. Göttingen
Heidelberg.

316 - WEIBEL (E.R)

Model and method.

Resp. Physiol. 1970-71, 11, 54

317 - WEST (J.B)

Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide
at high altitude.

J. Appl. Physiol. 1962, 17, 421

318 - WEST (J.B)

Ventilation, blood flow and gas exchange.

1965, Blackwell Oxford.

319 - WEST (J)

Regional differences in gas exchange in the lung
of erect man.

J. Appl. Physiol. 1962, 17, 893 - 898

320 - WEST (J.B)

Ventilation - perfusion inequality and overall gas exchange in computer models of the lung.

Resp. Physiol. 1969, vol 7, 88 - 110

321 - WEST (J.B), DOLLERY (C.T)

Distribution of blood flow and the pressure flow relations of the whole lung.

J. Appl. Physiol. 1965, 20, 175 - 183

322 - WEST (J.B), FOWLER (K.T), HUGH-JONES (P) and O'DONNELL (T.V)

Measurement of the ventilation-perfusion ratio inequality in the lung by the analysis of a single expirate.

Clin. Sci. 1957, 16, 529 - 547

323 - WEST (J.B), FOWLER (K.T), HUGH-JONES (P) and O'DONNELL (T.V)

Measurement of the inequality of ventilation and of perfusion in the lung by analysis of single expirates.

Clin. Sci. 1957, 16, 549 - 565

324 - WILLIAMS (M.H) and ZOHMAN (L.R)

A simplified method for estimation of the diffusion capacity of the lung in subjects without airway obstruction.

Amer. Rev. Tuberc. 1958, 78, 173 - 179

325 - WOOLF (C.R)

An assessment of the fraction carbon monoxide uptake and its relationship to pulmonary diffusing capacity

Dis.Chest.1964, 46, 181 - 189

326 - YAMAMOTO (W.S) and BROBECK (J.R)

Physiological controls and regulation.

Saunders, Philadelphia 1965

327 - YAMAMOTO (W.S)

Application of control systems theory to physiology.

Fed. Proceed. 1969, 28, 46 - 88

328 - ZOHMAN (L.R), and WILLIAMS (M.H)

The clinical usefulness of measurement of the
diffusing capacity of the lung.

N.Y. State. J. Med. 1959, 453 - 456

