SYSTEME DE MESURES PHYSIOLOGIQUES POUR SOURICEAUX NOUVEAU-NES

Rotrou Y., Bellec A., Watrinet B., Poupeau F., Wang J-L., Gallego J., Matrot B.

INSERM. U676

(Physiopathologie, conséquences fonctionnelles et neuroprotection des atteintes au cerveau en développement) Hôpital Robert Debré 48 boulevard Sérurier 75019 Paris yann.rotrou@inserm.fr

Résumé: Les nouvelles réglementations européennes imposent la conduite d'études précliniques déterminant les effets spécifiques de médicaments chez l'enfant. Pour de telles études, il convient de réaliser des mesures physiologiques sur des souriceaux nouveaux-nés, dont la taille est de l'ordre de deux centimètres. Afin de mener à bien de telles mesures, le laboratoire U676 de l'INSERM développe depuis plusieurs années une plateforme dédiée, unique au monde. Le présent article présente les différents équipements intégrés dans cette plateforme et insiste sur les développements logiciels qui en permettent le bon fonctionnement.

Mots clés: mesure physiologique, traitement du signal, LabVIEW

1 CONTEXTE

Cinquante à quatre-vingt-dix pour cents des médicaments utilisés chez l'enfant ne sont pas développés spécifiquement en pédiatrie [C00]. Leur usage repose sur l'expérience clinique *chez l'adulte*, à partir de laquelle on extrapole les effets chez l'enfant. Or leur efficacité et leur innocuité sont parfois très différentes chez l'enfant et l'adulte, même en adaptant la posologie. Aussi les nouvelles réglementations européennes imposent la conduite d'études précliniques spécifiques à l'enfant [EMEA05, FDA06]. De manière usuelle, ces études sont menées par expérimentation sur de jeunes animaux (souris, rats, ...).



Figure 1 : Souriceau devant un stylo

Or, du fait notamment de leur petite taille (2 cm environ, voir figure 1), aucun système ne permet la mesure simultanée et non invasive de plusieurs variables physiologiques sur des souriceaux qui viennent de naître. Un tel système a donc été développé au cours des dernières

années par le laboratoire INSERM U676 (Physiopathologie, conséquences fonctionnelles et neuroprotection des atteintes au cerveau en développement). Nous en présentons quelques caractéristiques dans le présent article.

2 PRESENTATION GENERALE DU SYSTEME

2.1 Caractéristiques communes aux différents types de mesures

Notre système effectue différents types de mesures (voir partie suivante) dont voici les principales caractéristiques communes :

- Les différentes mesures sur chaque animal sont **simultanées**, ce qui présente différents intérêts. Le temps de manipulation et le nombre d'animaux nécessaires à une campagne de mesure est ainsi réduit, puisqu'un seul animal est suffisant pour étudier les réponses respiratoire, cardiaque, ou autre, à une injection médicamenteuse. D'autre part, ces mesures sont plus riches que si elles étaient effectuées successivement (on parle alors de raffinement), puisque qu'elles sont associées à un même animal sur une durée de mesure commune. On peut ainsi corréler les réponses respiratoire et cardiaque sans introduire de biais inter-individu. D'autres part, les mesures sont **synchronisées**, permettant l'étude précise de lien de simultanéité ou de corrélation sans ajouter de variabilité temporelle.
- Avec les mêmes objectifs, les mesures peuvent être effectuées en même temps sur 5 animaux, diminuant encore une fois le temps de manipulation et les facteurs de variabilité associés à l'heure de mesure.
- Le contrôle de l'environnement (température et composition de l'air dans la chambre de l'animal) permet lui aussi de diminuer l'influence de paramètres extérieurs. Il permet d'autre part d'étudier les réactions physiologiques des animaux à des variations de températures ou à des privations partielles d'oxygène.
- Enfin, toutes nos mesures sont **non invasives**. Ceci est particulièrement important car nos mesures ne modifient ainsi que très peu le comportement physiologique de l'animal, qui serait perturbé par des capteurs implantés par chirurgie. Ici encore, le temps de manipulation et le nombre d'animaux testés est réduit, tout en raffinant la pertinence de nos mesures.

2.2 Les différents types de mesures

Notre système, breveté [VMG07] permet de mesurer les variables suivantes :

- vocalisations ultrasoniques (figure 2)
- température corporelle
- électrocardiogramme (figure 3)
- signal respiratoire
- activité motrice

Si certains appareils de mesure sont disponibles commercialement (microphone à ultrasons pour les vocalisations, caméra infrarouge pour la température corporelle), d'autres sont développés spécifiquement au sein de notre laboratoire. Le système de mesure d'électrocardiogramme a ainsi fait l'objet d'un dépôt de brevet et le système de mesure respiratoire, basé sur le principe de la pléthysmographie corps entier à balayage [G07] est conçu en interne. Enfin, l'activité motrice est étudiée indirectement via le signal respiratoire, ainsi que par des caméras fonctionnant dans le domaine visible.

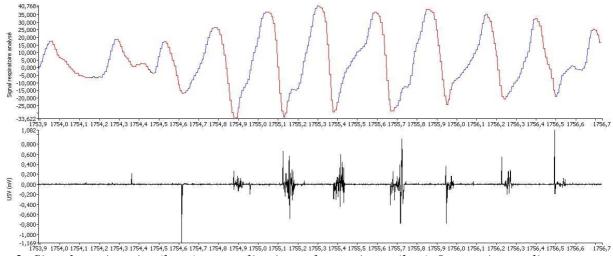


Figure 2: Signal respiratoire (haut) et vocalisations ultrasoniques (bas). La souris vocalise au début de ses phases d'expiration, représentées après traitement automatique en bleu.

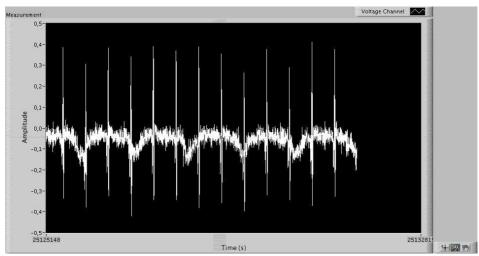


Figure 3 : Electrocardiogramme de souriceau (12 cycles)

2.3 Bilan: besoins logiciels

On a ainsi vu apparaître différents besoins de l'utilisateur, chercheur en biologie ou médecin :

- Besoins en commande, pour réguler la température et contrôler la composition des gaz envoyés au souriceau.
- Besoins en acquisition, avec des contraintes de synchronisation et de haut débit (les vocalisations ultrasoniques et les vidéos étant consommatrices de ressources).

Ajoutons enfin:

- Besoins d'une interface conviviale et fonctionnelle, permettant de configurer les manipulations, de stocker toutes les informations concernant le protocole de test et les animaux, d'étudier les signaux, ...
- Besoins d'algorithmes de traitement de signaux afin d'extraire *automatiquement* le maximum d'informations des signaux physiologiques. Ceci évite un travail fastidieux et sujet à l'interprétation humaine.
- Besoin d'évolutivité, la plateforme étant en évolution permanente.

3 PRESENTATION LOGICIELLE

Le logiciel est développé sous LabVIEW, qui nous a paru l'interface la plus adaptée pour répondre aux besoins ci-dessus. L'aspect « commande-contrôle » s'effectue en générant des signaux de sortie contrôlant l'ouverture de vanne de bonbonnes de gaz par exemple. Détaillons quelque peu les autres besoins.

3.1 Besoins en acquisition : synchronisation et haut débit

Pendant l'acquisition, compte tenu de la large bande passante nécessaire pour acquérir des données (notamment vocalisations ultrasoniques et images), l'acquisition est réalisée par différents PC qui communiquent via des variables partagées (data socket). Ces dernières servent à s'assurer, par exemple, que tous les systèmes sont convenablement configurés avant le lancement de l'acquisition, ou à alerter l'ensemble des systèmes que l'utilisateur souhaite stopper l'acquisition en cours.

Le PC "principal" gère ensuite la synchronisation des appareils de mesure en générant un signal de déclenchement analogique (trigger).

D'autres taches telles que la gestion des erreurs et le streaming des données vers le disque local utilisent des variables globales, « partagées » par différents VI.

3.2 Interface graphique utilisateur et gestion des données

Grâce aux interfaces proposées, l'utilisateur, qu'il soit biologiste ou médecin, n'interagit pas directement avec les données. L'interface lui propose un classement hiérarchique des données par utilisateur, par manipulation, par animal puis par type de signal, qu'il utilise sans interagir directement avec des dossiers ou des fichiers de données. L'utilisateur n'a ainsi pas à se soucier de la gestion de ses données, qu'il ne peut ni égarer ni détruire par erreur. D'autre part, les données sont stockées sur un serveur, ce qui assure des sauvegardes régulières et permet un accès depuis plusieurs postes.

3.3 Traitement automatique des signaux

Notre logiciel intègre également des modules de traitement et d'export des données visant à fournir de manière automatique et rapide des informations telles que :

- détection des vocalisations
- détection de la température maximale corporelle sur le thermogramme
- évolution de la fréquence cardiaque, analyse des cycles cardiaques (en cours de développement)
- évolution de la fréquence respiratoire, débit respiratoire, durée et caractéristiques des apnées, ...
- détection automatique des immobilités, des mouvements "normaux" et saccadés, ...

Les algorithmes utilisés sont issus de l'état de l'art ou, de part la spécificité de nos signaux, développés en interne.

3.4 Evolutivité du logiciel et programmation orientée objet

Les aspects « orienté objet » proposés par LabVIEW facilite grandement l'évolution rapide et sûre de notre logiciel. Grâce aux notions de polymorphisme et d'héritage, le temps de développement est réduit lorsqu'il s'agit d'introduire, temporairement ou définitivement, un nouveau type de signal par exemple. Seules les spécificités du signal entraînent un développement supplémentaire, l'héritage assurant la bonne gestion des propriétés communes.

4 CONCLUSION

Dans le cadre de la recherche préclinique, il a été nécessaire de réaliser un système innovant permettant des mesures simultanées de nombreuses variables physiologiques sur des souriceaux nouveau-nés. Ce développement a été réalisé sous LabVIEW pour différentes raisons :

- l'acquisition, la réalisation de l'interface utilisateur, ainsi que les algorithmes de traitement du signal et de l'image sont intégrés dans le même logiciel.
- la construction d'exécutables utilisables en routine sur différents postes est aisée.
- enfin son utilisation multi plateforme nous permet de gérer l'acquisition sous PC windows et de générer des applications utilisées par des biologistes sous Mac OS X, bénéficiant alors d'une gestion serveur et de sauvegardes automatiques efficaces.

5 BIBLIOGRAPHIE

[C00] Conroy et al., Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric Network for Drug Investigation in Children, BMJ. 2000 Jan 8;320:79-82

[EMEA05] Guideline on the Need for Non-Clinical Testing in Juvenile Animals on Human Phamaceuticals for Paediatric Indications. Ref. EMEA/CHMP/SWP/169215/2005

[FDA06] Guidance for Industry Nonclinical safety evaluation of pediatric drug products, FDA/CDER, February 2006.

[G07] Gaultier et al. ILAR J, 2006, 47: 15-21.

[VMG07] Vardon G., Matrot B., Gallego J. Brevet PCT/IB2007/001940 du 11.07.2007: Device for Collecting Physiological Information of an Animal, and Corresponding Method.