



**HAL**  
open science

# Mesure non invasive de suivi des transferts de fluides liés aux activités cardiorespiratoires chez le rat : vers une “bague aortique virtuelle”

Timothé Flenet

► **To cite this version:**

Timothé Flenet. Mesure non invasive de suivi des transferts de fluides liés aux activités cardiorespiratoires chez le rat : vers une “bague aortique virtuelle”. Zootechnie. Université Grenoble Alpes, 2017. Français. NNT : 2017GREAS013 . tel-01692780

**HAL Id: tel-01692780**

**<https://theses.hal.science/tel-01692780>**

Submitted on 25 Jan 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## THÈSE

Pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR DE LA COMMUNAUTÉ UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES**

Spécialité : **BIS- BIOTECHNOLOGIE, INSTRUMENTATION,  
SIGNAL et imagerie pour la biologie, la médecine et  
l'environnement**

Arrêté ministériel : 25 mai 2016

Présentée par **Timothé FLENET**

Thèse dirigée par **Pierre-Yves GUMERY, Professeur, UGA** et  
codirigée par **Julie FONTECAVE-JALLON, Maitresse de  
conférences, UGA**

préparée au sein du **LABORATOIRE Techniques de l'Ingénierie  
Médicales et de la Complexité –Informatique, Mathématiques  
et Applications (TIMC-IMAG).**

dans l'**École Doctorale Ingénierie pour la santé la Cognition  
l'Environnement.**

### **Mesure non invasive de suivi des transferts de fluides liés aux activités cardiorespiratoires chez le rat : vers une « bague aortique virtuelle ».**

Thèse soutenue publiquement le 03 février 2017,  
devant le jury composé de :

**Monsieur Pierre-Yves GUMERY**

PROFESSEUR, UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES, Examineur

**Madame Julie FONTECAVE-JALLON**

MAÎTRESSE DE CONFÉRENCES, UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES,  
Examineur

**Madame Nadia, BUTTERLIN**

MAÎTRESSE DE CONFÉRENCES, UNIVERSITÉ DE FRANCHE COMTÉ,  
Rapporteur

**Monsieur Régis RIEU**

PROFESSEUR, UNIVERSITÉ AIX-MARSEILLE, Examineur

**Monsieur Patrick LÉVY**

PROFESSEUR UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES - PRATICIEN  
HOSPITALIER CHU DE GRENOBLE, Président

**Monsieur Jean-Yves LE GUENNEC**

PROFESSEUR, UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER, Rapporteur





« Si il n'y a pas de solution c'est qu'il n'y a pas de problème »

*Une Devise Shadok pour garder le cap !*



# RÉSUMÉ

Il est avéré que les signaux de pléthysmographie par inductance comportent des composantes cardiaques et respiratoires pouvant présenter un intérêt pour un suivi physiologique. Cette technique est largement utilisée chez l'homme et chez les mammifères de taille moyenne, mais n'a jamais été mise en œuvre chez les petits rongeurs de laboratoire comme le rat. Cette thèse vise à apporter la preuve analytique et expérimentale (TRL3) d'une application cardiaque de la pléthysmographie cardiorespiratoire par inductance (PCRI) fondée sur le concept amont de « bague aortique virtuelle » (BAOV). La BAOV permet de mettre en œuvre une mesure externe des débits aortiques « instantanés » à l'aide de la PCRI en lieu et place d'un instrument positionné autour du vaisseau lui-même.

La thèse a débuté par une phase de spécification et de conception guidée par l'interdépendance entre la physiologie et les contraintes instrumentales. Les performances métrologiques à atteindre sont dictées par un saut d'échelle entre l'homme et le rat. Le développement d'une chaîne de mesure optimisée a permis de repousser les limites des systèmes existants en rendant possible la mesure de variations de volumes de quelques microlitres. En parallèle, l'identification de critères de validation, de méthodes de référence et la mise au point de protocoles expérimentaux ont conduit à la définition d'une stratégie de validation de l'instrument de mesure développé et du concept de BAOV.

À l'issue de ces trois années, un système de PCRI à ultra-haute résolution a été mis au point. Après calibration, l'exactitude sur les mesures de variations de section est de 5 % sur un banc de test micrométrique. L'interchangeabilité de la mesure des variations de volume du thorax sur la gamme physiologique a été évaluée par rapport à une mesure pneumotachographique sur 9 animaux anesthésiés. Les limites d'agrément obtenues sont inférieures à 20 %. L'induction d'un challenge hémodynamique sur 11 animaux anesthésiés dont le débit aortique est mesuré en parallèle avec la PCRI et une bague de débit ultrasonique placée au niveau sous-diaphragmatique démontre l'équivalence entre les deux systèmes. Par ailleurs, la grande similitude entre les signaux de débits des deux méthodes valide le concept de bague aortique virtuelle proposé.



# REMERCIEMENTS

À l'interface entre la physiologie, l'instrumentation et un projet de valorisation universitaire, le travail de thèse présenté dans ce manuscrit est le fruit d'une collaboration avec un grand nombre de personnes et de structures. Ces quelques lignes sont pour moi l'occasion de les remercier.

Je remercie tout d'abord Nadia BUTTERLIN et Jean-Yves LE GUENNEC d'avoir accepté de rapporter ce manuscrit, ainsi que Patrick LEVY, Régis RIEU, et Thierry SULPICE de m'avoir fait l'honneur d'être membre du jury.

Je tenais à adresser toute ma gratitude à Pierre-Yves GUMERY, mon directeur de thèse. D'abord pour m'avoir permis de participer à cette aventure enrichissante. Ensuite, pour sa bienveillance et ses conseils avisés qui ont dépassé à de nombreuses reprises le cadre scientifique. Je suis ravi que nous ayons l'occasion de continuer à travailler ensemble dans les années à venir.

Je remercie vivement Julie FONTECAVE qui a encadré ce travail pour sa présence et son aide précieuse sur les questions scientifiques, mais aussi sur les problèmes pratiques et administratifs que nous avons rencontrés ! Un immense merci pour ses relectures nombreuses et détaillées de ce manuscrit.

Merci également à Stéphane TANGUY sans qui aucune des expérimentations de validation présentées dans cette thèse n'aurait pu avoir lieu. Je le remercie également pour les nombreuses discussions passionnées que nous avons pu avoir autour de ce projet, de la physiologie ou après ses relectures minutieuses.

Merci à Pierre BACONNIER et François BOUCHER pour leur bienveillance. Les échanges enrichissants que nous avons pu avoir m'ont permis d'entrevoir la complexité de physiologie cardiaque et respiratoire.

Remerciement spécial à Charles EYNARD. Tout d'abord pour son expertise en logiciel et systèmes embarqués qui a permis de réaliser un démonstrateur très abouti. Mais aussi pour son implication dans le projet dans sa globalité. Je suis ravi qu'il participe à la suite de cette aventure.

Merci à cette équipe de choc qui porte ce projet depuis plus de trois ans et avec qui j'ai pris énormément de plaisir à travailler.

Je remercie vivement l'Université Grenoble Alpes, la SATT LINKSIUM et l'institut CARNOT-LSI de nous avoir accordé leur confiance et d'avoir soutenu financièrement ce travail au travers du projet DECRO. Je remercie chaleureusement toutes les équipes de Linksium, de Floralis et du pôle Yeastlab pour leur accompagnement sur le projet. Merci en particulier à Christophe POYET, Frédérique SOUQ, Christine VACA, Vincent RIGAU, Phillipe BELIARD qui ont suivi ce projet de très près.

Je remercie toutes les personnes du premier étage du pavillon Taillefer pour la bonne humeur et l'ambiance chaleureuse des repas et pauses café. Un grand merci à Tiana, Marie-Dominic et Angélique pour leur aide quotidienne. Plus largement, je remercie tous les membres de l'équipe PRETA et du laboratoire TIMC-IMAG pour leur accueil, l'ambiance de travail fort agréable !

Merci à Audrey pour son aide dans l'organisation et la réalisation pour les manips.



Merci à Gabriel VILLANOVA pour son implication dans le projet durant les quelques mois de son stage. Je remercie Alain SYLVESTRE et Maxime BESACIER pour leurs conseils avisés en électronique.

Je remercie les auteurs des vecteurs libres de droits qui m'ont permis de réaliser un certain nombre des schéma présents dans ce manuscrit : Freepik <http://fr.freepik.com> et Alekksall

Bien sûr, rien de tout cela n'aurait été possible sans la présence de ma famille et de mes amis.

Merci à mes parents d'avoir cru en moi et de m'avoir transmis le nécessaire pour tracer un chemin dans la vie qui me permette d'être épanoui personnellement et professionnellement. Merci à mon grand-père André de m'avoir aidé financièrement pour mes années d'études.

Merci à Élisabeth pour sa présence depuis toujours ! Un certain stage de troisième n'est pas totalement étranger à ce passage par la case thèse. Merci pour tes relectures ultra efficaces. Merci à elle, Annie, Toine et Jean-Paul pour les weekends d'évasion au ski ou ailleurs.

Merci à Michelle pour son intérêt pour mon travail et pour ces longues discussions animées concernant le monde professionnel. Merci à Blandine, Thierry de s'être toujours intéressés à l'avancement de cette thèse.

Merci à mes amis pour tous les bons moments passés ensemble et pour tous ceux à venir ! J'adresse des remerciements tout particuliers à Simon, pour toutes nos aventures grenobloises au Rabot ou ailleurs. Heureusement que je peux compter sur nos discussions à refaire le monde ! Un grand merci à Betti et toi pour la logistique des derniers mois ! Merci également à Véro pour ses messages des soutiens.

Claire, Anaïs, Nols et Alexia, merci pour cette parenthèse au bout du monde qui nous a transformés !

Merci à Thib de m'avoir permis de mettre un pied dans le monde de la recherche dès la fin de mon DUT. Après quelques zigzags j'ai fini par y retourner ! Merci aussi la folle aventure de création que nous avons partagée avec Antoine, Kevin et toi.

Enfin, je remercie Claire et' qui partage sa vie avec moi. Son énergie et son soutien m'ont été indispensables pour continuer d'avancer. Mais sa présence m'est aussi essentielle pour savourer la vie à l'instant présent !

Merci à vous tous et à tous ceux que je n'ai pas cité ici, quelle aventure !

# AVANT PROPOS

*Issu d'un cursus d'abord « mesure physique » puis électronique et informatique industrielle j'ai débuté ma thèse avec une vision très métrologique de l'instrumentation bien différente des usages réels dans le domaine du suivi physiologique. Si la métrologie à sa place pour la mise au point et la caractérisation d'un instrument de suivi physiologique, il m'aura bien fallu trois ans pour appréhender les limites de cette approche et relativiser son importance. A défaut de disposer de références exactes pour valider la mesure, la démonstration est apportée par approches expérimentales visant à évaluer la concordance avec une technique dont l'usage est reconnu et l'aptitude à l'utilisation du dispositif dans un cas spécifique. La notion d'usage est au cœur des développements et ceux-ci doivent se faire main dans la main avec les futurs utilisateurs. La preuve expérimentale que constitue cette thèse n'aurait pu voir le jour sans une collaboration étroite entre instrumentalistes et physiologistes. Si les premiers sont à même de proposer des solutions techniques, la pertinence de ces choix ne peut être démontrée que par la connaissance des usages détenue par les seconds. J'ai pris énormément de plaisir à travailler dans ce contexte multidisciplinaire à découvrir progressivement la complexité de la physiologie.*



# PRÉAMBULE : LE CONTEXTE DE VALORISATION

Depuis 2012, l'équipe PRETA du laboratoire TIMC-IMAG a initié le développement d'un dispositif de suivi non invasif destiné à la recherche préclinique sur les rongeurs. Au travers de son activité de formation des professionnels de la recherche préclinique et d'une expertise de longue date en suivi physiologique, l'équipe PRETA est en position d'identifier des solutions instrumentales alternatives. Un brevet princeps concernant un appareil de suivi physiologique cardiaque non invasif appelé « Bague aortique virtuelle » a été déposé par l'équipe de recherche et marque la fin de la première phase d'un processus de valorisation dont l'objectif est d'aboutir à la création d'une société commercialisant des solutions de suivi non invasif chez le rongeur. La thèse fait partie intégrante de ce projet et a pour objectif d'apporter la preuve d'une application cardiaque de la pléthysmographie cardiorespiratoire par inductance fondée sur ce concept de « bague aortique virtuelle ». L'environnement de travail est à la fois celui du laboratoire de recherche mais aussi de structures de valorisation telles que la SATT Linksium et l'institut CARNOT-LSI qui accompagnent et financent ce projet. Le doctorant est impliqué dans ce projet non seulement dans le cadre de son travail doctoral mais également en tant que futur créateur de la société. Afin de préserver le savoir-faire qui constituera une partie de la valeur de la future entreprise, certaines parties n'ont pas été explicitées et les éléments en question ont fait l'objet d'une formalisation séparée qui sera déposée par l'UGA auprès de l'INPI.

Les deux parties de ce manuscrit détaillent les éléments analytiques et expérimentaux de validation métrologique et physiologique d'un dispositif de bague aortique virtuelle appliqué au suivi fonctionnel cardiaque non invasif chez le rat anesthésié. Ce travail s'arrête à la frontière entre la recherche et l'industrialisation. Et c'est pourquoi l'ensemble des développements qui sont explicités dans ce mémoire sont positionnés dans des niveaux de TRL.



# TABLE DES MATIÈRES

|  |           |
|--|-----------|
| RÉSUMÉ .....   | V         |
| REMERCIEMENTS .....  | VII       |
| AVANT PROPOS .....   | IX        |
| PRÉAMBULE : LE CONTEXTE DE VALORISATION .....  | XI        |
| TABLE DES MATIÈRES .....   | XIII      |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS .....   | XVII      |
| GLOSSAIRE .....  | XXI       |
| INTRODUCTION : ÉTAT DE L'ART ET PROBLÉMATIQUE.....   | 23        |
| <b>Chapitre 1 L'exploration fonctionnelle cardiaque et respiratoire dans un cadre réglementé : le domaine préclinique.....</b> | <b>25</b> |
| 1.1 La recherche préclinique, des essais in vivo au service de la santé humaine : contexte et enjeux .....                     | 25        |
| 1.2 Le contexte réglementaire et normatif.....   | 29        |
| 1.3 La place du suivi fonctionnel cardiaque et respiratoire .....  | 31        |
| <b>Chapitre 2 État de l'art de l'exploration fonctionnelle cardiaque chez le rat .....</b>                                     | <b>33</b> |
| 2.1 L'exploration fonctionnelle cardiaque chez le rat.....   | 33        |
| 2.2 Focus sur le fonctionnement de la bague de débit ultrasonique.....   | 38        |
| <b>Chapitre 3 De l'importance de faire progresser les techniques de mesure.....</b>  | <b>43</b> |
| 3.1 Préservation du phénotype et de la physiologie.....  | 43        |
| 3.2 La question de l'éthique .....   | 44        |
| <b>Chapitre 4 Problématique et objectifs.....</b>  | <b>45</b> |
| 4.1 La pléthysmographie par inductance comme une alternative supplémentaire pour le suivi fonctionnel chez le rat.....         | 45        |
| 4.2 Origine des travaux de thèse.....  | 47        |
| 4.3 Objectifs des travaux de thèse .....   | 48        |
| <b>Construction du manuscrit.....</b>  | <b>49</b> |
| <b>PARTIE I : DÉVELOPPEMENTS INSTRUMENTAUX ET CARACTÉRISATION SUR BANC .....</b>   | <b>51</b> |
| <b>Introduction .....</b>  | <b>53</b> |
| <b>Chapitre 5 Conception d'une électronique de mesure de variations de section à ultra-haute résolution. ....</b>              | <b>55</b> |

|  |  |            |
|--|--|------------|
| 5.1  | Enjeux instrumentaux : vers le microlitre .....  | 55         |
| 5.2  | Implémentation des systèmes de PI et principe théorique. ....  | 56         |
| 5.3  | Conception de l'architecture de la chaîne de mesure .....  | 58         |
| <b>Chapitre 6</b>  | <b>Spécifications sous contraintes physiologiques.....</b>   | <b>73</b>  |
| 6.1  | Cahier des charges du transducteur : l'oscillateur .....   | 73         |
| 6.2  | Cahier des charges du convertisseur analogique numérique (CAN) : le fréquencemètre   | 75         |
| <b>Chapitre 7</b>  | <b>Réalisation du dispositif.....</b>  | <b>79</b>  |
| 7.1  | Maquette de système de pléthysmographie cardiorespiratoire par inductance .....  | 79         |
| 7.2  | Gilet et spires.....   | 80         |
| 7.3  | Oscillateur.....   | 80         |
| 7.4  | CAN.....   | 80         |
| 7.5  | Traitement et affichage.....   | 81         |
| <b>Chapitre 8</b>  | <b>Caractérisation métrologique à l'aide d'un banc de test mécanique .....</b>   | <b>83</b>  |
| 8.1  | Conception et réalisation du banc de test .....  | 83         |
| 8.2  | Protocole 1 : résolution numérique et niveau de bruit.....   | 85         |
| 8.3  | Protocole 2 : estimation de la dérive du système au repos .....  | 86         |
| 8.4  | Protocole 3 : sensibilité, linéarité et fidélité .....   | 87         |
| <b>Conclusion.....</b>   |  | <b>93</b>  |
| <b>PARTIE II : CONCEPTION ET VALIDATION D'UN DISPOSITIF DE SUIVI PHYSIOLOGIQUE</b> |  |            |
|  | <b>CARDIAQUE NON INVASIF .....</b>   | <b>95</b>  |
|  | <b>De l'observation d'une composante cardiaque dans les variations de volume du tronc aux tentatives d'exploitation pour du suivi fonctionnel.....</b> | <b>97</b>  |
| <b>Chapitre 9</b>  | <b>Spécifications d'un dispositif de suivi cardiaque non invasif chez le rat exploitant la pléthysmographie cardiorespiratoire par inductance.....</b> | <b>99</b>  |
| 9.1  | Dispositif de mesure des variations de volume du thorax chez le rat .....  | 99         |
| 9.2  | Modèle de bague aortique virtuelle (BAOV) .....  | 103        |
| 9.3  | Conclusion .....   | 111        |
| <b>Chapitre 10</b>   | <b>Validation en conditions physiologiques du dispositif de pléthysmographie du thorax chez le rat anesthésié.....</b>                                 | <b>113</b> |
| 10.1   | Méthode de calibration de la mesure des volumes du thorax .....  | 113        |
| 10.2   | Validation chez le rat anesthésié et ventilé .....   | 114        |
| 10.3   | Conclusion .....   | 122        |
| <b>Chapitre 11</b>   | <b>Application au suivi fonctionnel cardiaque non invasif : vers une bague aortique virtuelle (BAOV) 123</b>   |            |
| 11.1   | Stratégie de validation expérimentale .....  | 123        |

---

|      |   |            |
|------|---|------------|
| 11.2 | Mise en œuvre.....  | 125        |
| 11.3 | Résultats .....   | 131        |
| 11.4 | Conclusions, limites et perspectives .....  | 136        |
|      | <b>Conclusion.....</b>  | <b>139</b> |
|      | <b>PERSPECTIVES.....</b>  | <b>141</b> |
| 1.1  | Suivi physiologique cardiaque .....   | 143        |
| 1.2  | Suivi physiologique respiratoire .....  | 144        |
|      | <b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>   | <b>141</b> |
|      | <b>ANNEXES .....</b>  | <b>157</b> |
|      | <b>Annexe I. ÉLÉMENTS COMPLÉMENTAIRES DE CAHIER DES CHARGES .....</b>   | <b>159</b> |
| a.   | Transducteur : oscillateur.....   | 159        |
| b.   | CAN : Fréquencemètre .....  | 159        |
|      | <b>Annexe II. VALIDATION DU MODÈLE D'IMPÉDANCE DES SPIRES DU GILET .....</b>  | <b>160</b> |
| a.   | Correspondance entre modèle théorique des spires et gilet réel .....  | 160        |
| b.   | Linéarité de la fonction de sensibilité de la mesure de section .....   | 161        |
|      | <b>Annexe III. ÉTAT DE L'ART DES MÉTHODES D'EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE EN RECHERCHE PRÉCLINIQUE .....</b> | <b>164</b> |
|      | <b>Annexe IV. INFLUENCE DE L'ACTIVITÉ CARDIAQUE SUR LE DÉBIT AÉRIEN .....</b>   | <b>166</b> |
|      | <b>Annexe V. L'ÉCHELLE TRL.....</b>   | <b>167</b> |
|      | <b>Annexe VI. LA PRÉCISION ET LA MÉTROLOGIE .....</b>   | <b>168</b> |
| i.   | Précision de mesure .....   | 168        |
| ii.  | La résolution.....  | 168        |
| iii. | La sensibilité .....  | 168        |
|      | <b>Annexe VII. PUBLICATIONS.....</b>  | <b>169</b> |





# LISTE DES ABRÉVIATIONS

## Sigles et acronymes

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>AMM</b>             | Autorisation de Mise sur le Marché   |
| <b>ASIC</b>            | Acronyme anglais de « <i>Application-specific integrated circuit</i> » signifiant « circuit intégré spécialisé » |
| <b>BAOV</b>            | « <i>Bague AOrtique Virtuelle</i> »  |
| <b>BPCO</b>            | BronchoPneumopathie Chronique Obstructive  |
| <b>BPL</b>             | Bonnes Pratiques de Laboratoire  |
| <b>BPM</b>             | Battements Par Minute  |
| <b>BS</b>              | Acronyme anglais de « <i>Blood Shift</i> » signifiant « chasse de sang »   |
| <b>CO</b>              | Acronyme anglais pour $Q_c$  |
| <b>CPM</b>             | Cycles par minute  |
| <b>CRO</b>             | Acronyme anglais de « <i>Contract Research Organization</i> » signifiant « société de recherche contractuelle »  |
| <b>ECG</b>             | Électrocardiogramme  |
| <b>EF<sub>50</sub></b> | Débit aérien en milieu d'expiration (ml.min <sup>-1</sup> )  |
| <b>F<sub>c</sub></b>   | Fréquence cardiaque (Hz ou BPM)  |
| <b>F<sub>cut</sub></b> | Fréquence de coupure d'un filtre   |
| <b>FIR</b>             | Acronyme anglais de « <i>Finite Impulse Response</i> » signifiant « Filtre à réponse impulsionnelle finie »      |
| <b>F<sub>R</sub></b>   | Fréquence respiratoire (Hz ou CPM)   |
| <b>GLP</b>             | Cf. BPL  |
| <b>H</b>               | Unité de mesure : Henrys   |
| <b>Hdf5</b>            | Format de fichier  |
| <b>IC</b>              | Index cardiaque  |
| <b>ICE</b>             | Initiative citoyenne européenne  |
| <b>ICH S7</b>          | Recommandation internationale relative aux essais de pharmacologie de sécurité des produits de santé             |
| <b>IHM</b>             | Interface Homme Machine  |
| <b>LLC</b>             | Acronyme anglais de « <i>Life cycle cost</i> » signifiant « coût de cycle de vie »                               |
| <b>MEMS</b>            | Acronyme anglais de « <i>MicroElectroMechanical Systems</i> » signifiant « systèmes microélectromécaniques »     |
| <b>Pa</b>              | Pression artérielle  |
| <b>PaD</b>             | Pression artérielle diastolique  |
| <b>PaS</b>             | Pression artérielle systolique   |
| <b>PCRI</b>            | Pléthysmographie CardioRespiratoire par Inductance   |
| <b>PLL</b>             | Acronyme anglais de « <i>Phase-Locked Loop</i> » signifiant « boucle à verrouillage de phase »                   |
| <b>PNT</b>             | Pneumotachographe  |
| <b>PRETA</b>           | Physiologie cardioRespiratoire Expérimentale Théorique et Appliquée  |
| <b>PRI</b>             | Pléthysmographie respiratoire par inductance   |
| <b>Q<sub>c</sub></b>   | Débit cardiaque moyen (ml.min <sup>-1</sup> )  |
| <b>RIF</b>             | Réponse Impulsionnelle Finie   |

|             |  |
|-------------|--|
| <b>SV</b>   | Acronyme anglais pour VES  |
| <b>TLC</b>  | Acronyme anglais de « Total Lung Capacity » signifiant « Capacité pulmonaire totale » en (L ou ml)                                 |
| <b>TRL</b>  | Acronyme anglais de « <i>Technology Readyness Level</i> » (cf. Annexe V)   |
| <b>UWBP</b> | Acronyme anglais de « <i>Unrestrained Whole Body Plethysmography</i> » signifiant « pléthysmographie corps entier non contrainte » |
| <b>VC</b>   | Capacité vitale (L ou en ml)   |
| <b>VCO</b>  | Acronyme anglais de « <i>Voltage-controlled oscillator</i> » signifiant « Oscillateur contrôlé en tension »                        |
| <b>VES</b>  | Volume d'éjection systolique (ml ou $\mu\text{L}$ )  |
| $V_M$       | Ventilation minute ( $\text{ml}\cdot\text{m}^{-1}$ )   |
| $V_T$       | Volume courant (ml)  |

### Principales notations spécifiques employées

Les notations de la partie II comportent des indices multiples séparés par des virgules se lisent comme des phrases : par exemple  $V_{tr,PCRI}$  correspond à la variation de volume du tronc (tr) vue par la PCRI.

L'accentuation d'une variable avec un point «  $\dot{x}$  » correspond à la grandeur mathématique  $dx/dt$  équivalente à un débit lorsque  $x$  est un volume.

Q est utilisé pour faire référence à des débits artériels et D à des débits veineux.

Les grandeurs instantanées sont explicitement notées en fonction du temps par exemple le débit cardiaque total instantané  $Q_c(t)$  par opposition au débit cardiaque total moyen  $Q_c$ .

#### Débits cardiaques

|                 |   |
|-----------------|---|
| $Q_{Ao, Sd}(t)$ | débit de l'aorte descendante au niveau sous-diaphragmatique ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ )             |
| $Q_{Ao, Ac=0}$  | instants où le débit aortique est nul   |
| $Q_{bc}(t)$     | débit brachiocéphalique ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ )   |
| $Q_c$           | débit cardiaque total moyen ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ )   |
| $Q_c(t)$        | débit cardiaque total instantané ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ )  |
| $Q_{coT}(t)$    | débit instantané irriguant le compartiment thoracique ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ )                   |
| $Q_{bc}(t)$     | débit instantané irriguant le système artériel brachiocéphalique ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ )        |
| $D_{bc}(t)$     | retour veineux correspondant depuis le compartiment brachiocéphalique ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ )   |
| $D_T(t)$        | retour veineux depuis le compartiment thoracique (hors débit coronaire) ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ ) |
| $D_{Co}(t)$     | retour veineux coronaire ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ )  |
| $D_c(t)$        | retour veineux total ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ )  |
| $D_{THX}(t)$    | retour veineux vers le thorax ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ )   |

**Variations de volumes**

|                        |  |
|------------------------|--|
| $V_{tr}$               | variations de volume du tronc (ml)   |
| $V_{tr,PRI}$           | variation de volume du tronc mesurée avec la PRI (ml)  |
| $V_{tr,oep}$           | variations de volumes du tronc vues avec la pléthysmographie optoélectronique (ml)                             |
| $V_{tr,gs}$            | variations de volume du tronc vues avec la pléthysmographie à corps entier (uniquement de nature gazeuse) (ml) |
| $V_{tr,bs}$            | « blood shift » ou « chasse de sang » du tronc (ml)  |
| $\dot{V}_{tr,c,bs}(t)$ | variation de volume du tronc d'origine cardiaque et de nature liquidienne ( $ml \cdot min^{-1}$ )              |
| $V_{PCRI}(t_i)$        | variations de volume du tronc mesurées avec la PCRI (ml)   |
| $V_{PNT}(t_i)$         | variations de volume du tronc mesurées avec un PNT (ml)  |
| $\dot{V}_{REF_i}$      | variations de volume du tronc mesurées avec une méthode de référence (ml)                                      |

**Autres**

|                        |  |
|------------------------|--|
| $T_{mes}$              | durée totale de la mesure (s)  |
| $C_{ref}$              | le nombre de périodes de la base de temps écoulées durant $T_{mes}$                                  |
| $C_{osc}$              | le nombre de périodes du signal inconnu écoulées durant $T_{mes}$                                    |
| $C_{ref}$              | nombre de périodes de la base de temps écoulées durant $T_{mes}$                                     |
| $C_{osc}$              | nombre de périodes du signal inconnu qui se sont produites pendant $T_{mes}$                         |
| $T_{ref}$              | période de la base de temps (s)  |
| $T_{osc}$              | période du signal inconnu (s)  |
| $ABD, THX$             | variations d'inductance (H)  |
| $H_{THX}$ et $H_{ABD}$ | hauteurs des compartiments abdominaux et thoraciques (cm)  |
| $\alpha, \tau$         | coefficients d'étalonnage des compartiments ( $ml \cdot H^{-1}$ )                                    |
| $k_{THX}$ et $k_{ABD}$ | coefficients de sensibilité exprimant la section en fonction de l'inductance ( $cm^2 \cdot H^{-1}$ ) |



# GLOSSAIRE

*Le but est de décrire succinctement un certain nombre de termes utilisés au cours de ce manuscrit. En particulier, les terminologies courantes servant à décrire les conditions expérimentales et les types d'essais sont précisées.*

## Type de suivis

**Aigu(e)** : Un suivi aigu (ou « *acute* » en anglais) désigne une expérimentation de courte durée. Utilisé en toxicologie, ce type de suivi vise à déterminer les doses toxiques et à identifier les organes impactés.

**Chronique ou longitudinal** : Les études chroniques ou longitudinales visent à suivre l'évolution d'une fonction sur le long terme (jusqu'à plusieurs mois) pour caractériser l'effet d'un traitement sur une maladie ou sur une fonction.

**Terminal(e)** : Une expérimentation qualifiée de terminale indique que l'animal sera euthanasié en fin de protocole.

## Conditions de suivi

**Vigile** : Désigne un suivi où l'animal est éveillé. Il peut être confiné dans un environnement restreint ou bien laissé totalement libre de ses mouvements, voire même sociabilisé.

**Anesthésié spontané** : Concerne les animaux anesthésiés de façon légère (par une injection ou à l'aide d'un gaz) en mesure de maintenir une activité respiratoire autonome.

**Anesthésié ventilé** : Concerne les animaux anesthésiés de façon profonde dont les centres respiratoires sont inhibés. Une ventilation artificielle est nécessaire ou imposée et requiert l'intubation de l'animal par voie orotrachéale ou endotrachéale.

## Niveau d'impact de la mesure sur l'animal

Dans ce manuscrit, la terminologie suivante est employée pour qualifier trois niveaux graduels d'impact de la mesure sur l'animal :

**Méthode invasive** : Désigne une technique qui nécessite une lésion de l'organisme (chirurgie, aiguille, etc.).

**Méthode non invasive** : Par opposition à invasif, ce terme fait référence aux méthodes de mesures externes à l'animal, mais n'implique pas forcément qu'elle soit sans impact sur l'animal (anesthésie, contrainte, stress, etc.).

**Méthode non intrusive** : Nous proposons d'employer cette expression pour désigner les techniques qui permettent de minimiser l'impact sur la physiologie de l'animal en dépassant le cadre de la non invasivité (animal libre, en conditions naturelles, etc.).



INTRODUCTION :  
ÉTAT DE L'ART ET PROBLÉMATIQUE





# Chapitre 1 L'exploration fonctionnelle cardiaque et respiratoire dans un cadre réglementé : le domaine préclinique

---

## 1.1 La recherche préclinique, des essais in vivo au service de la santé humaine : contexte et enjeux

### 1.1.1 Recherche préclinique

Le terme de préclinique fait référence à toutes les activités de recherche et expérimentations réalisées avant le passage à des essais sur l'homme ou dans le cadre d'études menées sur des animaux.

#### Essais de pharmacologie

Les essais de pharmacologie sont réalisés dans le cadre de la mise au point de nouvelles molécules. La mise sur le marché d'un nouveau médicament est l'aboutissement d'un processus de recherche et développement (R&D) industriel long et extrêmement coûteux. Le coût consolidé de mise sur le marché dépasse largement le milliard de dollars pour un cycle de développement de 12 à 15 ans (Dimasi and Grabowski, 2007; Hughes *et al.*, 2011; Les entreprises du médicament - LEEM, 2011). Les essais précliniques constituent une phase importante permettant d'écarter de nombreuses molécules dangereuses ou inefficaces avant le passage à l'homme. Ils s'appuient principalement sur des essais de pharmacologie ayant pour but de qualifier l'activité de candidats médicaments sur des modèles animaux pathologiques et sains. La pharmacologie de sécurité fait référence à tous les essais ayant pour but de déterminer la toxicité et les effets indésirables d'une molécule. La pharmacologie d'efficacité vise quant à elle à démontrer l'efficacité d'une molécule à produire un effet thérapeutique donné. C'est sur le fondement de ces évaluations que le passage à la phase d'essais sur l'homme est sécurisé.

Le champ de la pharmacologie regroupe différents types d'acteurs. Les majors de la pharmaceutique (*BigPharma*) gèrent des portefeuilles entiers de molécules et les sociétés innovantes de petite taille (*Biotech*), sont plutôt spécialisées sur une molécule en particulier. Ces entreprises possèdent les brevets sur les molécules et en assurent le développement et la commercialisation. Elles font appel de façon très intensive à des sociétés de services appelées « *Contract Research Organizations* » (CRO). Ces CRO se voient octroyer une très grande partie des essais précliniques d'un médicament nécessaires au développement et à la préparation de la phase clinique. Les acteurs institutionnels ont un rôle de contrôle et de régulation de ces activités. Enfin, les patients occupent également une place importante du fait de leur position d'utilisateurs finaux des produits de santé et de l'influence qu'ils peuvent avoir sur les réglementations.

#### Recherche en physiopathologie, physiologie expérimentale et enseignement

Les activités de recherche fondamentale en physiologie expérimentale et physiopathologie représentent également un pan important de la recherche préclinique. Bon nombre de traitements aujourd'hui couramment utilisés en clinique n'auraient pu voir le jour sans le recours à la physiologie expérimentale préclinique. En permettant une meilleure compréhension de la physiologie et des pathologies, ces études contribuent à l'identification de nouvelles pistes pour la mise au point de thérapies et de médicaments. Enfin, il est également important de citer toutes les activités

d'enseignement et de formation des nombreux acteurs du domaine (techniciens, chercheurs, etc.) aux réglementations en vigueur, aux techniques expérimentales, aux bonnes pratiques, etc.

Ce domaine est largement animé par les structures académiques, laboratoires de recherche et universités. Certaines d'entre elles émergent sur le domaine industriel en proposant des prestations pour le compte de CRO ou de BigPharma par le biais de plateformes expérimentales. La recherche ne se limite toutefois pas aux institutions publiques puisque nombre de structures privées s'intéressent par exemple à la compréhension des pathologies pour identifier des pistes de traitement.

#### Validation de dispositifs médicaux

La mise sur le marché des dispositifs médicaux implique également une phase de validation préclinique. La loi européenne ne prévoit pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) au sens des exigences de la mise sur le marché d'un médicament. Toutefois le marquage CE des classes les plus à risques de DM (classe III et DMIA) nécessite des essais cliniques qui ont pour prérequis des tests sur des animaux. Il existe donc un marché de l'expérimentation animale en lien avec ces produits de santé. Ce marché est probablement mineur par rapport à celui des médicaments, mais il reste assez comparable à celui de l'enseignement et est en constante augmentation.

##### 1.1.2 Enjeux scientifiques propres à la pertinence des essais

La question de la pertinence des données collectées est un enjeu majeur de la recherche préclinique. Lorsque ces données fondent les décisions d'autorisation de passage en phase clinique, cette problématique scientifique devient un enjeu de sécurité sanitaire. La multiplication des scandales et polémiques sanitaires comme le Médiateur (Pouchard, 2012), le Vaccin H1N1, la Depakine, ou plus récemment avec Biotrial (Benkimoun, 2016) illustrent un climat de défiance de l'opinion publique vis-à-vis des acteurs privés et institutionnels de la filière de la santé (France Inter, 2016). La question de l'attribution de la responsabilité en cas d'accident est devenue primordiale. Cette pression croissante engendre des changements rapides de la réglementation. Par exemple, la question de la transparence des essais cliniques des laboratoires débattue depuis des années a finalement été votée à la quasi-unanimité en 2014 par le parlement européen (Bauer, 2014). Ce contexte se traduit par une incertitude grandissante ainsi que des exigences croissantes concernant la qualité et la rigueur scientifique des essais ainsi que des procédures de pharmacovigilance. Cela durcit les conditions d'activité des acteurs exerçant une activité réglementaire (CRO ou des laboratoires pharmaceutiques).

Ces facteurs environnementaux ont une influence importante sur la conception des protocoles expérimentaux. La problématique scientifique de la pertinence des données physiologiques se situe à la frontière entre l'instrumentation et la physiologie. L'utilisation d'instruments de mesure dont les qualités métrologiques sont démontrées est une condition nécessaire, mais pas suffisante pour assurer la pertinence des données collectées. Il est de surcroît indispensable de garantir que les résultats fournis ont été acquis dans des conditions physiologiques adaptées à la question scientifique posée. Cela implique dans un premier temps de choisir un modèle animal et des conditions expérimentales adaptés à la question scientifique posée, et dans un second temps de préserver les caractéristiques physiologiques du modèle animal tout au long des expérimentations. Cela met en évidence l'importance de continuer à élargir l'éventail d'instruments et de protocoles associés qui s'offre aux expérimentateurs.

### 1.1.3 Enjeux éthiques

#### La place des essais in vivo

Bien qu'une part de plus en plus importante de la recherche soit réalisée in vitro ou même in silico (avec des modèles informatiques), l'expérimentation animale prédomine encore largement. Le nombre exact d'animaux utilisés à des fins de recherche n'est pas connu, mais dépasse les 100 millions d'animaux (Taylor *et al.*, 2008). Parmi les espèces les plus utilisées, le rat (20 %) vient en seconde place après la souris (60 %)<sup>1</sup>. Aujourd'hui, les essais in vivo sont obligatoires dans le cadre de la mise au point des nouvelles molécules avant tout passage en phase 1 d'essais cliniques chez l'homme (sur des volontaires sains).

#### Les principes fondateurs de l'éthique : La règle des 3R

Les principes de la règle des 3R (réduire, raffiner, remplacer) ont été énoncés en 1958 par Russel & Bruch (Russell and Burch, 1958). Ils ne constituent pas une réglementation, mais plutôt un ensemble de bonnes pratiques présenté selon trois principes aujourd'hui largement reconnus à l'international :

**Remplacer** : Lorsque c'est possible, remplacer l'usage d'animaux par des méthodes alternatives ;

**Raffiner** : Avoir recours aux méthodes permettant de minimiser la souffrance et d'améliorer le bien-être des animaux ;

**Réduire** : Les choix expérimentaux doivent contribuer à utiliser le moins d'animaux possible et produire le maximum d'informations.

#### Enjeux éthiques et bien-être animal

Jusqu'à récemment, les scientifiques ont bénéficié d'une liberté absolue de se livrer à des expériences sur des animaux vivants (Marguénaud, 2011). La sensibilisation de l'opinion publique aux conditions de traitement des animaux de laboratoire est croissante depuis le milieu du 20<sup>e</sup> siècle. Ce phénomène a fortement contribué à la diffusion progressive des principes des 3R (Russell and Burch, 1958) dans les textes de loi régissant l'expérimentation animale. Une première phase a consisté à responsabiliser l'expérimentateur quant à l'application de ces principes éthiques. En France, cela s'est produit en 1968 avec la promulgation d'une première loi sur l'expérimentation animale. Les principaux pays utilisateurs d'animaux de laboratoire (USA, Canada, UE, Chine, Japon) sont à ce jour dotés de textes légaux similaires. Une revue des textes en vigueur dans les principaux pays utilisateurs d'animaux de laboratoire est disponible sur le site web « Recherche-Animal.org » promu par le « Groupe Interprofessionnel de Réflexion et de Communication sur la Recherche » ou GIRCOR (Gircor, 2016). La seconde phase a débuté plus tardivement avec l'ajout de mécanismes d'autorisation systématique des protocoles par des comités d'éthiques et de recensement de l'utilisation des animaux. La mise en place de ce type de mesure est relativement récente et se fait de façon progressive. La directive L276-33 2010/63/EU de l'Union européenne implémentant ces mesures a été votée en 2010 (European Parliament, 2010) et la transcription en droit français s'est faite en 2013 (Ministère de l'Agriculture, 2013).

La question de la légitimité du recours à l'expérimentation animal est toujours un sujet polémique. Les associations de défense des animaux avancent l'existence de méthodes alternatives suffisamment abouties et demandent le remplacement total de l'expérimentation animale. Pour les industriels et de

---

<sup>1</sup> Ces données sont obtenues par extrapolation à partir des statistiques officielles de l'UE (European commission, 2013), du Canada (Canadian Council on Animal Care, 2012). Aux USA ces espèces sont exclues des comptabilisations officielles.

nombreux scientifiques, ces modèles permettent d'approcher de façon précise les processus isolés, mais peinent à prendre en compte les interactions complexes qui se produisent au sein d'un organisme ou d'une fonction complète. Les questions relatives à l'éthique fédèrent un nombre important de citoyens comme le montre la récente initiative citoyenne européenne (ICE). Cette ICE intitulée « *STOP VIVISECTION* » a réuni 1,17 million de signatures authentifiées et a été soumise à la Commission européenne en 2015 (*Stop Vivisection*, 2013). Elle demandait l'abrogation de la directive L276-33 2010/63/EU et l'interdiction de l'expérimentation animale. La réponse officielle de la Commission européenne en date du 3 juin 2015 rejette cette demande d'abrogation de la directive L276-33 2010/63/EU qui a pour objectif d'assurer de bonnes pratiques en matière d'expérimentation animale durant une période transitoire qui aboutira à la suppression totale de ces activités. La réponse faite confirme la sensibilité des décideurs politiques à ces questions et présume des défis qui s'annoncent pour les années à venir : [Traduction] « Malgré des progrès significatifs dans le domaine des approches alternatives, des challenges scientifiques considérables demeurent concernant les critères d'évaluation plus complexes en recherche préclinique, pour le développement de produits pharmaceutiques et les essais de sécurité de substances chimiques. Les processus toxicologiques ou physiologiques étant extrêmement complexes et insuffisamment compris, le remplacement complet de l'expérimentation est à ce jour incompatible avec le maintien d'un niveau de sécurité suffisant des humains, des animaux et de l'environnement [...] Cette initiative vient à une période de transition [...] et les progrès technologiques vont progressivement combler le fossé s'opposant au remplacement total de l'expérimentation animale » (European commission, 2015).

Au vu du contexte décrit, il faut s'attendre à voir :

- les choix expérimentaux plus fréquemment remis en cause par les comités d'éthique (y compris l'usage d'animaux), mais aussi par les donneurs d'ordre tels que les laboratoires pharmaceutiques soucieux d'améliorer ou de préserver leur image de marque ;
- s'intensifier la pression sur le développement et l'adoption de méthodes alternatives améliorant le bien-être des animaux. Il est probable que l'acceptabilité des méthodes dites invasives ou nécessitant de contraindre l'animal décroisse au profit de techniques permettant des conditions plus naturelles ;
- se maintenir une influence forte de l'opinion publique sur les décideurs politiques pour faire évoluer la législation.

#### 1.1.4 Enjeux économiques

Si le domaine de la recherche en pharmacologie a longtemps été relativement préservé des problématiques financières, leur présence est grandissante au fil des années (Cabinet Frost & Sullivan, 2015). Ce phénomène s'explique notamment par l'explosion des coûts<sup>2</sup> et de la durée de R&D des médicaments combinée à une arrivée de plus en plus précoce des médicaments génériques. Dans ces conditions, les laboratoires voient le temps d'exploitation de leurs brevets se réduire de façon très importante ce qui a pour effet de durcir les conditions de retour sur investissement (Les entreprises du médicament - LEEM, 2014). Ces contraintes budgétaires se répercutent progressivement sur les CRO (Cabinet Frost & Sullivan, 2015).

---

<sup>2</sup> Multiplication par 5 des coûts consolidés depuis 1992 aux USA

La structure des coûts des essais précliniques est complexe et l'on ne s'intéressera ici qu'à la partie relative aux méthodes d'investigation. La comparaison des méthodes sur un plan économique doit être abordée par la notion de « coût de cycle de vie » (en anglais « life cycle cost » ou LCC) qui considère les coûts cumulés sur l'ensemble du cycle de vie d'un instrument (prix de revient, formation, maintenance, mise en œuvre, etc.). À titre d'exemple, le niveau d'invasivité d'une technique d'investigation est susceptible d'impacter fortement le LCC, en raison de tous les frais d'environnement liés à la pratique de la chirurgie (maintenance du plateau, temps de technicien, temps de convalescence et pertes éventuelles d'animaux, etc.).

## 1.2 Le contexte réglementaire et normatif

Les enjeux de la recherche préclinique qui viennent d'être énoncés ont progressivement conduit à l'établissement d'un cadre réglementaire et normatif. Celui-ci structure et contraint de façon importante l'activité des acteurs du domaine. La tendance est au renforcement et à l'uniformisation au niveau international.

### 1.2.1 Le cadre réglementaire et institutionnel

Bien que le cadre institutionnel et réglementaire soit propre à chaque pays, on retrouve de façon générale des organismes publics nationaux ou supra nationaux. Ces institutions sont chargées de garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie. Les prérogatives de ces « Agences du Médicament » s'étendent de la phase d'essais préliminaires, jusqu'au suivi pendant la commercialisation, en passant par la délivrance de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Ce cadre relève principalement d'une évaluation par les agences du médicament de la conformité des installations et de la qualité scientifique des essais réalisés sur les candidats médicaments. Cette analyse se fait non seulement au regard de normes, mais aussi sur des critères scientifiques liés à l'état de l'art. C'est en se fondant sur la rigueur des données avancées par le promoteur d'un médicament que l'autorisation de débiter la phase d'essai clinique chez l'homme est délivrée ou non.

En France, c'est l'Agence Nationale de Sécurité Médicament et des produits de santé (ANSM) qui assure ce rôle. Aux USA, c'est la « *Food and Drug Administration* » (FDA). En Union européenne, il existe également une agence commune, l'« *European Medicines Agency* » (EMA), dont l'objectif est de favoriser la reconnaissance mutuelle des procédures d'autorisation entre les états membres.

### 1.2.2 Le cadre scientifique

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoires (« *Good Laboratory Practices* » ou GLP en anglais)

Les BPL sont un ensemble de règles définissant le mode d'organisation et de fonctionnement des laboratoires réalisant des essais précliniques. Elles concernent tous les essais d'efficacité et de sécurité sur des substances chimiques alimentaires, médicales, etc. Ces règles sont reconnues et définies à l'international (Direction de l'environnement - OCDE, 1998) et la certification BPL des installations est obligatoire dans de nombreux pays (UE, USA, JAPON, CANADA, etc.). Leur finalité est d'assurer la qualité, la reproductibilité et l'intégrité des données expérimentales. La standardisation des essais et des procédures qualité permet la reconnaissance mutuelle des données, ce qui facilite l'extension à l'international des autorisations de mise sur le marché de composés chimiques.

ICH : Lignes directrices internationales sur les essais de sécurité en pharmacologie de l'« *International Council for Harmonization* »

L'ICH définit des lignes directrices internationales concernant la qualité des essais d'efficacité et de sécurité sur les composés chimiques et en particulier les médicaments. Le cadre général de la pharmacologie de sécurité est défini dans la ligne directrice ICH S7A (ICH Expert Working Group, 2000). Il est intégré aux exigences de la plupart des agences du médicament. Ces préconisations sont complétées par d'autres documents traitant de questions plus spécifiques relatives à des types d'investigation de molécules ou d'essais donnés S4 (ICH, 2001), S6 (ICH, 2011), etc.

Les recommandations S7A (ICH Expert Working Group, 2000) définissent trois objectifs pour les essais de pharmacologie de sécurité :

- identifier les propriétés pharmacodynamiques indésirables d'une substance potentiellement critiques pour la sécurité humaine ;
- évaluer les effets pharmacodynamiques ou néfastes d'une substance par des essais de toxicologie ou des études cliniques ;
- investiguer les mécanismes des effets pharmacodynamiques observés ou suspectés.

Elles proposent également une hiérarchie des tests fondée sur l'existence de trois fonctions vitales (le système nerveux, la fonction cardiaque et la fonction respiratoire) qui se différencient des fonctions pouvant être temporairement dégradées par la molécule (rénale, hépatique, etc.).

Les S7A définissent un premier niveau de test systématique sur ces trois fonctions vitales qui est appelé « *Core Battery Test* », et un second nommé « *Follow Up Studies* » qui est conditionné par l'existence d'éléments suggérant des effets adverses potentiels devant être vérifiés. Dans les deux cas, les lignes directrices préconisent les grandeurs physiologiques à évaluer comme le rythme cardiaque ou les volumes courants respiratoires. Le choix des méthodes d'investigation est laissé à l'appréciation de l'expérimentateur et de l'agence réglementaire validant les résultats. En définitive, la validité des essais sera évaluée par les agences réglementaires sur des critères de rigueur scientifique et de reconnaissance des méthodes utilisées par la communauté scientifique.

### 1.2.3 Le cadre relatif à l'éthique et au bien-être animal

Si la règle des 3R est reconnue par la plupart des pays, il existe de grandes disparités d'un pays à l'autre sur les obligations, sanctions et moyens de contrôle mis en œuvre pour la faire appliquer. Les contraintes pour les expérimentateurs sont donc très variables. Au sein de l'Union européenne, ces principes ont été intégrés depuis 2010 dans la réglementation (European Council and European Parliament, 2010). Des politiques d'autorisation systématique de tout protocole ayant recours à des animaux par un comité d'éthique et de recensement exhaustif des utilisations d'animaux sont mises en œuvre. Des règles strictes ont été définies afin de garantir le bien-être des animaux dans les animaleries. Les établissements utilisant des animaux à des fins scientifiques sont soumis à un agrément délivré par le ministère de l'Agriculture ainsi qu'à des inspections régulières. Ces mesures ont par exemple introduit l'interdiction de maintenir dans l'isolement des animaux naturellement sociabilisés. Enfin, les personnes assurant la gestion des animaleries, la conception et la réalisation des protocoles expérimentaux doivent justifier d'un niveau de formation suffisant. Le Canada dispose d'un dispositif similaire placé sous la responsabilité du Conseil Canadien de Protection des Animaux — CCPA. Aux USA, qui sont le premier pays utilisateur d'animaux de laboratoire au monde, l'« *Animal Welfare Act* » et le « *Health Research Extension Act* » (National Institutes of Health, 1985) comprennent des mécanismes similaires, mais les rongeurs sont exclus des statistiques. Enfin, du côté de l'Asie, on assiste à une prise en compte progressive de ces questions d'éthique comme au Japon (Kong and Qin,

2009), et plus récemment en Chine (2006). La possibilité d'être poursuivi en cas de non-respect des principes de la règle des 3R a été récemment intégrée dans le cadre législatif de ces pays. Toutefois, aucun mécanisme de contrôle n'ayant été mis en place, l'application de ces règles se fait sous la responsabilité de l'organisation ayant recours à l'expérimentation animale.

### 1.3 La place du suivi fonctionnel cardiaque et respiratoire

En raison de leur caractère vital, les fonctions cardiaques et respiratoires occupent une place particulière. Les investigations sur ces fonctions sont indispensables du point de vue des recommandations ICH S7A (ICH Expert Working Group, 2000). Par ailleurs, le suivi de paramètres vitaux respiratoires et cardiaques est essentiel dans bon nombre de contextes pour contrôler l'état de l'animal par exemple pendant une chirurgie.

D'autre part, les maladies cardiovasculaires et respiratoires ont une prévalence de plus en plus forte. Selon l'OMS, elles représentaient en 2012 quatre des cinq premières causes de décès dans le monde (World Health Organization - WHO, 2014). La compréhension et la mise au point de traitements pour les pathologies cardiaques et respiratoires impliquent un effort très important de recherche qui s'appuie fortement sur la physiologie expérimentale préclinique.





## Chapitre 2 État de l'art de l'exploration fonctionnelle cardiaque chez le rat

---

Le titre de la thèse évoque la focalisation du travail sur la mise au point d'un outil d'exploration fonctionnelle cardiaque non invasive chez le rat. Cet état de l'art est naturellement dédié à ce champ d'investigation qui s'intéresse à l'évaluation de la fonction cardiaque sur un plan mécanique. L'intention est tout d'abord de donner un aperçu de la diversité des usages dans ce domaine pour mettre en évidence l'éventail de techniques aux avantages et inconvénients très variés à disposition de l'expérimentateur. Cette revue a également pour objectif de contribuer au choix de la méthode de référence qui sera fait par la suite lorsque sera abordée la validation de la méthode développée. La notion de « bague aortique virtuelle » suggère la volonté de mettre au point une mesure externe d'un débit aortique instantané. Aussi, le fonctionnement de l'instrument de mesure directe du débit aortique qui sert de référence dans le cadre de ce travail est présenté à la fin de ce chapitre.

### 2.1 L'exploration fonctionnelle cardiaque chez le rat

La fonction cardiovasculaire est en charge de fournir un débit sanguin qui assure l'apport en oxygène, en nutriments nécessaires au fonctionnement des organes et à l'élimination des déchets du métabolisme (Mervoyer, 2009). La fonction cardiaque ne se limite pas au muscle cardiaque, mais inclut le système vasculaire qui joue également un rôle déterminant dans la circulation sanguine. L'exploration fonctionnelle cardiaque consiste à caractériser l'efficacité mécanique du cœur à jouer son rôle de « pompe » faisant circuler le sang.

#### 2.1.1 Les paramètres du suivi cardiaque pour l'exploration cardiaque fonctionnelle

Cette partie décrit les principales grandeurs utilisées pour caractériser la fonction cardiaque.

##### Volume d'éjection systolique (VES)

Le cœur est un muscle se contractant à chaque battement cardiaque afin d'éjecter un certain volume de sang appelé « Volume d'Éjection Systolique » (VES) (« *Stroke Volume* » ou *SV* en anglais). Le VES est notamment lié au rapport entre la force d'éjection du ventricule et des forces qui s'y opposent (*Postcharge*) (Mervoyer, 2009). La force de contraction dépend de différents mécanismes externes (système nerveux central, hormones, médicaments). Elle est aussi liée à des facteurs internes comme la taille du cœur ou le mécanisme lié à une augmentation de la force de contraction des fibres musculaires lors de leur étirement (Loi de Starling) (Barrett *et al.*, 2010a). Ainsi lorsque le « remplissage du cœur » ou volume télédiastolique augmente (volume des ventricules en fin de systole), l'étirement plus important des fibres contribue à augmenter le VES en raison d'une force de contraction plus grande du muscle cardiaque.

## Le débit cardiaque instantané et moyen

Le débit cardiaque noté  $Q_c$  ou  $CO$  (pour « *cardiac output* » en anglais) fait référence au débit moyen de sang circulant dans le système cardiovasculaire.  $Q_c$  est une fonction du  $VES$  et de la fréquence à laquelle l'éjection se produit. La fréquence cardiaque est notée  $F_c$  ou HR (pour « *Heart Rate* » en anglais). Elle s'exprime en battements par minute (BPM) ou en hertz selon l'expression :

$$Q_c = VES * F_c \quad (2.1)$$

$Q_c$  : débit cardiaque moyen ( $ml.min^{-1}$ )

$F_c$  : fréquence cardiaque (BPM)

$VES$  : volume d'éjection systolique (ml)

$Q_c$  s'adapte en fonction des besoins de l'organisme. En particulier, pendant l'effort le débit cardiaque augmente de façon importante afin de fournir un apport supplémentaire en  $O_2$  aux muscles. La régulation cardiaque fait intervenir différents mécanismes neurologiques et hormonaux.  $Q_c$  peut également être normalisé en fonction de la surface corporelle sous la forme de « l'index cardiaque » (IC) exprimé en  $l/min/m^2$  afin d'être comparé entre des sujets de taille différente (Barrett *et al.*, 2010a).

Certaines techniques de mesure permettent d'obtenir un débit instantané circulant dans un vaisseau spécifique observé que l'on notera  $Q_c(t)$ .

## La pression artérielle

La pression artérielle (Pa) correspond à la pression exercée par le sang sur la paroi des vaisseaux. Ce paramètre dépend à la fois de la contractilité du cœur et de l'élasticité des vaisseaux. La valeur de la Pa est variable au fil du cycle cardiaque. C'est un des déterminants de la bonne perfusion des organes. La Pa joue également sur le remplissage du cœur pendant la diastole et sur la fermeture des valves cardiaques.

La pression est généralement mesurée à des instants particuliers notamment au moment de l'éjection cardiaque (systole) où la pression est maximale. Cette pression est connue sous l'appellation de pression artérielle systolique ( $PaS$ ). À l'inverse, la pression est minimale entre deux battements cardiaques lorsque le cœur se relâche et se remplit (diastole). À cet instant, la pression est appelée pression artérielle diastolique ( $PaD$ ).

### 2.1.2 État de l'art des méthodes de suivi fonctionnel cardiaque

Il existe de nombreuses techniques plus ou moins invasives qui permettent de suivre l'activité mécanique du cœur. Cette partie dresse la liste des principales méthodes citées dans la littérature et décrit rapidement le principe mis en œuvre, leur degré d'invasivité, le niveau d'usage et d'adoption au regard des pratiques réglementées.

La bague de débit :

Les bagues de débits sont des instruments de mesure directe de débit aortique ou veineux instantané. Le capteur est placé directement autour du vaisseau sanguin. Cette méthode est largement reconnue et utilisée en tant que standard de mesure des débits cardiaques (Gao *et al.*, 2001; Uemura *et al.*, 2004; Berthonneche *et al.*, 2005). Elle sera présentée plus en détail au paragraphe 2.2.

Échocardiographie et Doppler

Ces techniques reposent sur l'estimation du VES ou de  $Q_c(t)$  et  $Q_c$  par imagerie ultrasonore. L'échographie consiste à mesurer les échos d'ondes ultrasonores se réfléchissant contre les tissus présents dans l'organisme afin de reconstituer une image bidimensionnelle du cœur. Les différents tissus apparaissent en niveaux de gris en fonction de leur *échogénicité* (propension à réfléchir les ultrasons). L'imagerie Doppler repose sur la réflexion des ondes par les globules rouges à l'intérieur du cœur ou des vaisseaux. Cela permet de déterminer la direction d'un débit cardiaque et sa vitesse.

Ces deux procédés sont non invasifs, mais nécessitent l'utilisation d'une sonde comportant un transducteur ultrasonore. Sur des petits animaux, la dimension de la sonde est comparativement bien plus importante que chez l'homme et des pressions importantes sur le thorax de l'animal peuvent être requises pour obtenir des signaux de bonne qualité. L'anesthésie nécessaire peut modifier la fonction cardiaque (Hanton *et al.*, 2008). Il existe également un risque important que l'animal se trouve en hypothermie en raison du gel échographique (utilisé pour améliorer la propagation des ultrasons).

Les premières tentatives de diagnostic par échocardiographie datent de la fin des années 1940 (Edler and Lindström, 2004). Ces techniques sont largement utilisées pour les essais de pharmacologie chez le rongeur (Hanton *et al.*, 2008) et pour des études physiopathologiques en aigu (Gao *et al.*, 2001) et en chronique (Reboul, 2004). Le plus souvent, la grandeur cardiaque exploitée est le débit cardiaque moyen (Slama *et al.*, 2003).

Il revient à l'utilisateur d'utiliser les informations fournies par les appareils pour reconstruire le débit ciblé. Cela requiert un apprentissage et engendre une dépendance à l'opérateur de la qualité des résultats. La mesure du débit cardiaque instantané ou moyen est manuelle. Ces techniques donnent en outre accès à des paramètres cardiaques mécaniques étendus (diamètres des ventricules, épaisseurs pariétales, volumes des oreillettes, évaluation des valves, etc.).

Thermodilution

Le principe est d'injecter une quantité précise de liquide dans le vaisseau par un cathéter. La température exacte du liquide est connue et la variation de température est mesurée à l'aide d'un capteur placé en aval du lieu d'injection (Pugsley and Lerner, 2010). Cette information permet de déterminer le débit moyen circulant dans le vaisseau. Cette méthode est invasive et lourde à mettre en œuvre puisqu'elle nécessite d'insérer un cathéter directement dans le vaisseau.

Son utilisation préclinique est rapportée dès 1954 chez le chien (Fegler, 1954). Elle est reconnue comme étant une méthode fiable et standardisée de mesure du débit (Slama *et al.*, 2003; Pironet *et al.*, 2016). Toutefois, son utilisation semble bien moins répandue en recherche préclinique que l'échocardiographie ou les bagues de débits. Cette technique fait encore l'objet de développements chez les rongeurs (Cabrales *et al.*, 2003).

### Cathéter Pression Volume et dérivés

Ce procédé consiste à mesurer la pression artérielle ( $Pa$ ) et la variation de volume ( $V$ ) par un cathéter placé directement dans le ventricule ou dans le vaisseau. La mesure de pression est réalisée par un microcapteur intégré dans la tête de la sonde et celle des volumes repose sur l'utilisation la mesure de la conductance à l'intérieur de la cavité du cœur. Un champ électrique alternatif est généré par deux premières électrodes séparées d'une distance connue. Deux autres électrodes enregistrent les variations de tension qui en résultent ce qui permet de reconstruire le volume (Transonic Sys Inc, 2013). Il est possible de reconstruire une courbe de pression-volume permettant de déduire un nombre important de paramètres cardiaques comme  $CO$ , le  $VES$ , l'élastance, les volumes ventriculaires, la rigidité artérielle, etc. (Millar Inc., 2015).

Cette technique est reconnue comme un standard de mesure cardiaque utilisable dans le cadre d'études de pharmacologie et de physiopathologie (Murphy, 1994; Pacher *et al.*, 2008).

L'invasivité de cette mesure est forte et sa mise en œuvre lourde, car elle nécessite l'insertion du cathéter directement dans le vaisseau ou dans le cœur. La reconstruction de certains paramètres se fonde sur l'utilisation de modèles ce qui peut limiter la pertinence de ces méthodes lorsque ces derniers ne sont plus valides.

### Implants télémétriques

Ce sont des capteurs radio-télémétriques de très faible dimension destinés à être implantés pour du suivi chronique sur un animal. Les grandeurs cardiaques accessibles sont selon les configurations un électrocardiogramme (ECG), la température corporelle et la pression artérielle. Les données sont transmises par une liaison sans fil.

Malgré leur caractère invasif, ces implants sont perçus de façon très positive, car ils permettent d'atteindre des conditions expérimentales plus naturelles. Une fois implantés et après une phase de récupération, les animaux peuvent être laissés en conditions de vie. Lorsqu'elle est pertinente, l'approche radiotélémétrique permet d'accéder à des conditions physiologiques plus naturelles et il a été démontré que le niveau de stress des animaux s'en trouve réduit (Kramer and Kinter, 2003).

L'utilisation de ces implants se démocratise depuis les années 2000 avec l'arrivée de dispositifs abordables (Kramer and Kinter, 2003) notamment commercialisés par les sociétés DSI ou EMKA.

### Sphygmomanomètres, anneau de pression artérielle ou « Tail cuff »

Les *Tail-cuff* sont des systèmes de mesure de la pression artérielle prenant la forme d'un anneau placé autour de la queue de l'animal.

Cette méthode est utilisée de façon courante pour la mesure non invasive de la pression artérielle chez les rongeurs (Cervenka *et al.*, 1999; Hefler *et al.*, 2001; Buyukakilli *et al.*, 2014).

Cette technique est non invasive, mais l'animal doit être immobilisé pendant l'opération soit par une anesthésie légère soit en étant confiné. Il est important d'accoutumer l'animal à ce type de manipulation pour minimiser le stress induit.

### Méthodes basées sur les mesures impédancemétriques

La modification du contenu liquide du tronc induit des changements de l'impédance du tronc. L'impédancecardiographie et la bioréactance reposent sur l'enregistrement des variations d'impédance correspondant à l'activité cardiaque (Marik, 2013). Ces techniques donnent accès à une image de la fonction cardiaque pouvant être calibrée à l'aide d'un modèle afin d'estimer les paramètres cardiaques tels que le débit cardiaque moyen.

Chez l'homme, ces procédés sont totalement non invasifs. Chez les animaux à fourrure tels que le rat, un rasage est requis pour la pose des électrodes de mesure.

Sans avoir obtenu une place de standard, ces techniques ont été utilisées chez le rat depuis les années 1970 (Gotshall, Breay-Pilcher and Boelcskev, 1987; Buyukakilli *et al.*, 2014; Payseur *et al.*, 2016). Il existe plusieurs systèmes commerciaux utilisables chez le rat tels que le Physioflow (Manatec Biomedical, France) ou les solutions d'ICG de Biopac MP36R, MP160, etc. (BIOPAC Systems Inc.)

### Séismocardiographie, Ballistocardiographie, Phonocardiographie

La séismocardiographie et la ballistocardiographie sont deux techniques ayant recours à un accéléromètre. Dans le premier cas, ce sont les vibrations sonores du tronc créées par l'activité cardiaque qui sont mesurées, et dans le second cas les forces appliquées par le cœur sur le corps du sujet (Paukkunen, 2014). Ces techniques connaissent un essor chez l'homme (Smrcka *et al.*, 2005; Castiglioni *et al.*, 2007; Brüser *et al.*, 2011; Dinh, 2011; Di Rienzo *et al.*, 2013) en raison des progrès de la microélectronique dans le domaine des MEMS (« *MicroElectroMechanical Systems* » en anglais), mais n'ont *a priori* pas été évaluées chez le petit rongeur de laboratoire.

La phonocardiographie a été décrite dès 1894 par Einthoven (Sprague, 1957). Elle consiste à enregistrer les sons produits par le cœur et les déplacements de sang à l'aide d'un microphone généralement placé sur la poitrine (Paukkunen, 2014). Les informations fournies sont très proches de celles accessibles lors d'une auscultation clinique avec un stéthoscope. Deux sons principaux S1 et S2 sont généralement audibles. Le premier son « toc » est causé par la fermeture des valves mitrales et tricuspides au commencement de la phase de systole ventriculaire. Le second son est un court « tac » à plus haute fréquence engendré par la fermeture des valves aortique et pulmonaire en fin de systole ventriculaire (début du remplissage). Dans certaines conditions, deux sons supplémentaires S3 et S4 sont également audibles. La position temporelle des sons S1 et S2 donne des indications sur le fonctionnement des valves. L'étude de ces sons est donc un moyen de caractérisation indirect de la mécanique cardiaque (Dimond, Benchimol and Jolla, 1961). Cette technique est implémentée dans certains stéthoscopes numériques. On trouve peu de publications en recherche préclinique (Mineev and Sel'tser, 1960) ce qui suggère que cette technique est encore au stade de la mise au point. Elle semble donner de bons résultats pour du suivi rythmique chez la souris (Sato, Yamada and Inagaki, 2006).

Synthèse

Tableau 1 : synthèse des méthodes de suivi cardiaque fonctionnel largement reconnues et utilisées en CRO chez le petit mammifère de laboratoire

| Méthode                                   | Paramètres fonctionnels cardiaques accessibles | Niveau d'invasivité                         | Conditions physiologiques accessibles | Types d'études             |
|---|--|---|---------------------------------------|----------------------------|
| Bague de débit                            | $HR, CO^{\dagger}$                             | Invasif (Chirurgie)                         | Anesthésie, vigile restreint          | Aigu-Terminal<br>Chronique |
| Thermodilution                            | $HR, CO$                                       | Invasif (Chirurgie)                         | Anesthésie,                           | Aigu-Terminal              |
| Échocardiographie/Doppler                 | $HR, CO^{*\dagger}, PME$                       | Non invasif (Gel et Pression sur le Thorax) | Anesthésie,                           | Aigu,<br>Chronique         |
| Cathéter pressions-volumes                | $PV, HR, CO^*, Pa, PME$                        | Invasif (Chirurgie)                         | Anesthésie,                           | Aigu-Terminal              |
| Mesures impédancemétriques                | $HR, CO^*$                                     | Rasage sous anesthésie légère               | Anesthésie                            | Aigu                       |
| Implants télémétriques                    | $HR, Pa^*$                                     | Invasif (Chirurgie)                         | Vigile libre                          | Chronique                  |
| Anneau de pression artérielle (Tail-Cuff) | $Pa, HR$                                       | Non invasif (Immobilisation ou anesthésie)  | Vigile restreint                      | Chronique                  |

\*Modèle de reconstruction

†Mesure instantanée

PME : Paramètres mécaniques étendus

## 2.2 Focus sur le fonctionnement de la bague de débit ultrasonique

### 2.2.1 Information fournie

La bague de débit fournit un signal du débit instantané de sang dans le vaisseau autour duquel elle est placée. Un débit moyen peut être facilement déterminé et il est généralement indiqué sur le module d'acquisition. Elle peut être placée autour de tout type de vaisseaux (artère, veines, etc.) du moment que le diamètre de l'anneau est adapté (Transonic Sys Inc, 2012). Le choix du vaisseau dépend de la question expérimentale. Si l'on souhaite mesurer un débit cardiaque central, il faudra se placer au plus proche du cœur par exemple sur l'aorte ascendante.

Dans le cadre de cette thèse, on s'intéresse à l'utilisation de cet instrument pour l'obtention du débit aortique instantané  $q_c(t)$  de référence. Le profil typique du signal fourni par le capteur est montré sur la Figure 2.1.

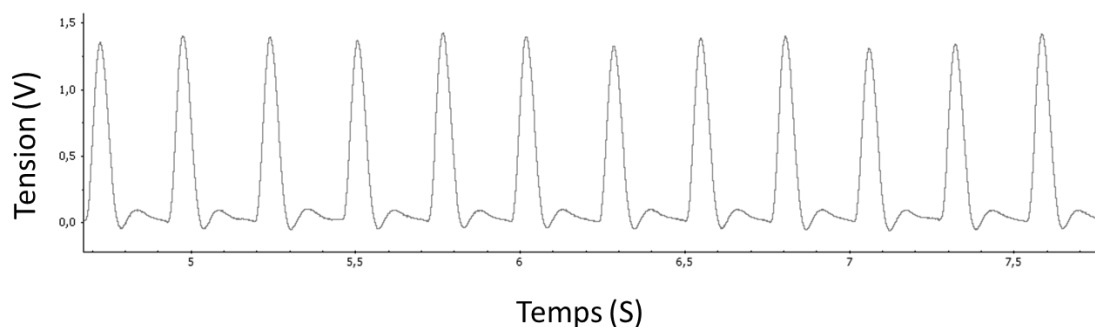


Figure 2.1 : signal de débit aortique fourni par une bague MA-PS-1.5 (Transonic, USA).

### 2.2.2 Utilisation

La pose de la bague nécessite une chirurgie permettant d'exposer le vaisseau autour duquel le capteur doit être placé. Selon la position du vaisseau, la chirurgie sera plus ou moins complexe. Le diamètre de la bague doit être adapté au vaisseau ciblé (Transonic Sys Inc, 2012). Ces capteurs ont été validés pour un suivi en aigu (D'Almeida, Gaudin and Lebrec, 1995) ou en chronique (Doursout *et al.*, 2001; Janssen *et al.*, 2002). La forme de la bague, son diamètre et l'angle de sortie du câble sont importants pour que la bague ne bouge pas au cours de l'expérimentation.

Lors d'une utilisation en aigu, le capteur est étalonné pendant plusieurs minutes dans une solution saline. Puis il est implanté et peut être utilisé immédiatement. L'ajout d'un gel assurant la continuité du milieu entre l'anneau et l'artère est recommandé. En fin d'expérimentation, l'animal est euthanasié. La bague ultrasonique peut par exemple être utilisée pour du suivi de la fonction cardiaque pendant un challenge hémodynamique (Gao *et al.*, 2001).

Pour les cas de suivi chronique, le capteur est posé lors d'une intervention chirurgicale suivie d'une phase de convalescence. Le capteur est prévu pour être utilisé après l'apparition d'une fibrose. La pose d'un tissu spécifique autour de la zone où est placé le capteur favorise ce processus qui nécessite plusieurs jours avant de pouvoir réaliser des mesures (Transonic Sys Inc, 2014). Le suivi chronique se fait par intermittence, car la bague doit être connectée par une liaison filaire au module d'acquisition pendant les mesures. Entre les acquisitions, l'animal est en condition de vie dans sa cage. Il est ainsi possible de suivre l'évolution du débit cardiaque central sur plusieurs jours comme illustré par ce protocole chez la souris (Janssen *et al.*, 2002).

### 2.2.3 Indication de performance des bagues de débit

À des fins de comparaison ultérieure avec le dispositif développé, le Tableau 2 liste un certain nombre de spécifications métrologiques issues de la documentation technique des bagues ultrasoniques pour rongeurs de la série PS (Transonic, USA).

Tableau 2 : spécifications métrologiques des bagues ultrasoniques pour une bague 1.5PS (Transonic Sys Inc, 2012)

| Paramètre                                     | Valeur                        |
|---|-------------------------------|
| <b>Biais</b>                                  | $\pm 0,8 \text{ ml.min}^{-1}$ |
| <b>Précision absolue (% de la valeur lue)</b> | $\pm 15$                      |
| <b>Précision relative (linéarité en %)</b>    | $\pm 2$                       |
| <b>Résolution</b>                             | $0,075 \text{ ml.min}^{-1}$   |



### 2.2.4 Principe de mesure

La première technologie de bague de débit reposait sur une mesure électromagnétique. Elle a été abandonnée au profit de mesures ultrasonores bien plus fiables. Les bagues de débit cardiaque utilisées en recherche préclinique reposent sur un principe assez ancien (1950) de mesures de temps de vol d'impulsion ou de trains d'ondes ultrasonores.

Principe physique : Mesure de temps de vols

Le temps de vol d'une impulsion ultrasonore (« *pulse mode* ») entre deux transducteurs (notés 1 et 2 sur la Figure 2.2) est mesuré. Le temps d'arrivée ( $t$ ) de l'impulsion est lié à la distance parcourue ( $D$ ) entre l'émetteur et le récepteur par la célérité du son ( $c$ ). L'onde parcourt une distance  $D=d$  lorsqu'elle est transmise en direct, le double de la distance en réflexion ( $D=2d$ ).

Le temps de propagation s'exprime :

$$t = \frac{D}{c} \quad \begin{array}{l} t : \text{temps d'arrivée (s)} \\ D : \text{distance entre les transducteurs (m)} \\ c : \text{célérité du son } (\sim 1500 \text{ m.s}^{-1})^3 \end{array} \quad (2.2)$$

Lorsqu'un train d'ondes est transmis (« *burst mode* » en anglais) on peut exprimer la phase du signal arrivant sur le récepteur :

$$\frac{\Phi}{2\pi} = \frac{D}{\lambda} = \frac{Df_0}{c} \quad \begin{array}{l} \Phi : \text{phase du signal (rad)} \\ D : \text{distance entre les transducteurs (m)} \\ \lambda : \text{longueur d'onde (m)} \\ f_0 : \text{fréquence de l'onde ultrasonore (Hz)} \\ c : \text{célérité du son } (\sim 1500 \text{ m.s}^{-1}) \end{array} \quad (2.3)$$

Application à la mesure de débits de fluides

Lorsque l'onde se déplace dans un milieu en mouvement, la vélocité du milieu ( $V$ ) affecte son temps de vol et sa phase. Si l'onde se déplace dans le même sens que le fluide le temps de vol est réduit ( $t_{2-1}$ ) et si les directions sont opposées la vitesse de propagation est réduite et le temps de vol augmente ( $t_{1-2}$ ). Le principe est de placer deux transducteurs en aval et en amont pour estimer la vitesse moyenne du fluide ( $V$ ).

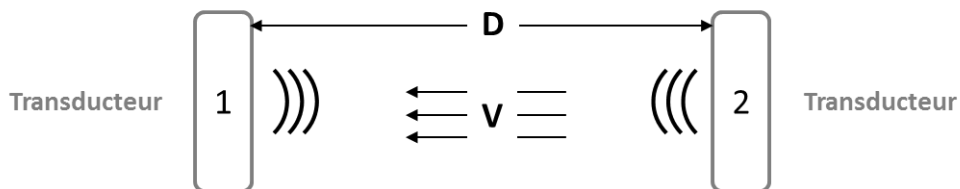


Figure 2.2 : principe de mesure par temps de vol. 1 et 2 sont les transducteurs alternativement émetteurs et récepteurs d'une impulsion ou d'un train d'ondes ultrasonore.  $D$  est la distance séparant les deux transducteurs et  $V$  la vitesse du fluide dans lequel les ondes se propagent.

<sup>3</sup> La vitesse du son dans un milieu fluide est très supérieure (environ  $1500 \text{ m.s}^{-1}$ ) à celle de l'onde se propageant dans l'air ( $340 \text{ m.s}^{-1}$ ).

À condition que  $V$  soit très inférieure à  $c$ , pour une impulsion, en mesurant alternativement la variation de temps de vol  $\Delta t$  d'amont à aval ( $t_{2-1}$ ) et d'aval à amont ( $t_{1-2}$ ) et en la divisant par le temps de vol moyen on obtient une quantité proportionnelle à la vitesse du milieu (Moore Jr, Maitland and Vert, 2013).

$$\frac{\Delta t}{t_{avg}} = \frac{2V}{c}$$

$\Delta t$  : variations de temps de vol (s)  
 $t_{avg}$  : temps de vol moyen (s)  
 $V$  : vitesse moyenne du fluide ( $m.s^{-1}$ )  
 $c$  : célérité du son ( $\sim 1500 m.s^{-1}$ )

( 2.4 )

Dans le cas de trains d'ondes, la phase des ondes arrivant sur les récepteurs s'écrit :

$$\begin{cases} \frac{\Phi_{1-2}}{2\pi} = \frac{D}{\lambda} = \frac{Df_0}{c - V} \\ \frac{\Phi_{2-1}}{2\pi} = \frac{D}{\lambda} = \frac{Df_0}{c + V} \end{cases}$$

Ce qui permet d'exprimer une relation proportionnelle entre la différence de phase et la vitesse (Moore Jr, Maitland and Vert, 2013)

$$\frac{\Delta\Phi}{2\pi} = \frac{2DV}{\lambda c}$$

$\Delta\Phi$  : variation de phase (rad)  
 $D$  : distance entre les transducteurs (m)  
 $\lambda$  : longueur d'onde (m)  
 $C$  : célérité du son ( $\sim 1500 m.s^{-1}$ )  
 $V$  : vitesse moyenne du fluide ( $m.s^{-1}$ )

( 2.5 )

Application à la mesure de débits circulant dans un vaisseau

L'application de cette technique à la mesure de débit sanguin circulant dans un vaisseau utilise deux transducteurs pouvant être placés selon deux configurations :

- diagonalement opposés de part et d'autre du vaisseau (montage /) - Figure 2.3.a
- du même côté avec un réflecteur placé en face (montage V) - Figure 2.3.b

La relation entre la différence de phase dans le sens amont (2 vers 1) et dans le sens aval (1 vers 2) et la vitesse moyenne du fluide s'exprime (Moore Jr, Maitland and Vert, 2013) :

$$\frac{\Delta\Phi}{2\pi} = \frac{2LV}{\lambda c}$$

( 2.6 )

$\Delta\Phi$  : différence de phase ( $rad.s^{-1}$ )  
 $L$  : distance entre les transducteurs le long du vaisseau (m)  
 $\lambda$  : longueur d'onde (m)  
 $c$  : célérité du son ( $\sim 1500 m/s$ )  
 $V$  : vitesse moyenne du fluide ( $m.s^{-1}$ )

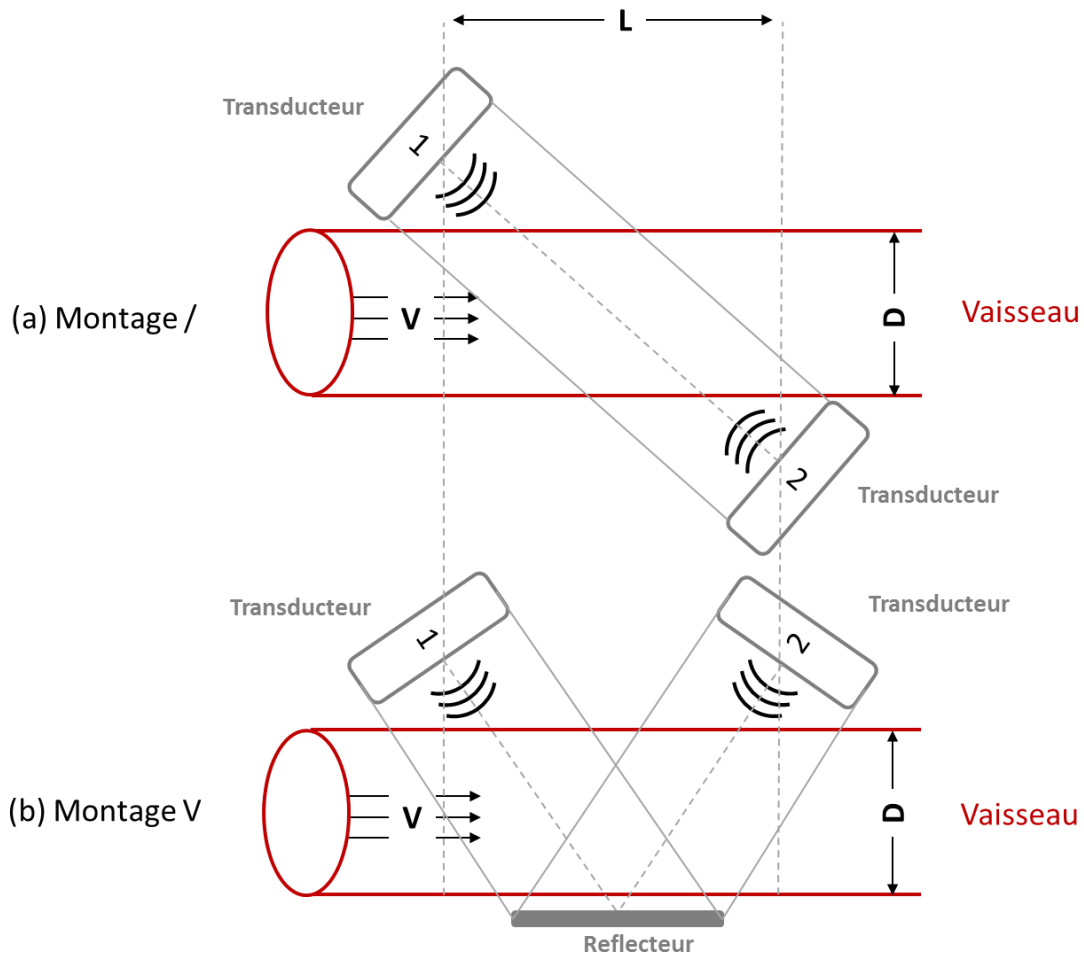


Figure 2.3 : représentation schématique des configurations de transducteurs utilisées pour la mesure du débit circulant dans un vaisseau sanguin. (a) configuration conventionnelle dite en « / » et (b) configuration par réflexion ou en « V » (Moore Jr, Maitland and Vert, 2013)

Le débit est déterminé en multipliant la vitesse du fluide par la section du vaisseau considérée comme étant circulaire :

$$Q = \frac{V\pi d^2}{4} \quad (2.7)$$

$Q$  : débit du fluide ( $\text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$ )

$V$  : vitesse moyenne du fluide ( $\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$ )

$d$  : diamètre du vaisseau ( $\text{m}$ )<sup>4</sup>

<sup>4</sup> D correspond en réalité au diamètre de la bague qui doit être adapté à celui du vaisseau. C'est pour cela que les fabricants de bagues de débit proposent des gammes de sections très étendues permettant de couvrir différents vaisseaux (Transonic Sys Inc, 2012).

## Chapitre 3 De l'importance de faire progresser les techniques de mesure

---

L'état de l'art qui vient d'être dressé met en évidence la diversité des méthodes, mais surtout la complexité de comparer des techniques aux principes et usages bien différents. La pertinence d'une méthode plutôt qu'une autre ne peut être définie qu'en fonction d'un contexte précis propre à chaque question expérimentale et aux objectifs poursuivis (recherche amont, R&D de molécules, enseignement, etc.). Ce choix revient au concepteur de l'expérimentation et le cas échéant aux instances qui seront amenées à valider les résultats du protocole.

Le contexte socioéconomique actuel engendre un accroissement des contraintes externes telles que la réglementation, les normes, les règles éthiques et même la pression de l'opinion publique. Il contribue à une forme de restriction des choix de méthodes d'investigation alors que dans le même temps les expérimentateurs se voient confrontés à des exigences croissantes sur la qualité des investigations qu'ils ont à mener.

Sur le plan instrumental, l'enjeu pour les scientifiques est de continuer à proposer de nouvelles alternatives afin d'enrichir l'état de l'art, tout en essayant de tenir compte de l'évolution des contraintes éthiques, scientifiques et économiques qui pèsent sur les méthodes d'investigation. On s'intéressera en particulier à mettre en évidence l'interaction entre les méthodes sur le phénotype des animaux et les questions d'éthique.

### 3.1 Préservation du phénotype et de la physiologie

Toute manipulation ou opération sur l'animal est susceptible d'influencer son état et sa physiologie. Les anesthésies, le stress, la chirurgie ont des effets sur les fonctions respiratoires et cardiaques (Leishman *et al.*, 2012). Par exemple, les méthodes invasives de suivi respiratoire modifient les « *patterns* » (forme du débit et du volume) (Bates and Irvin, 2003) et la fréquence respiratoire (Hoymann, 2007). Le fait de contraindre les animaux est connu pour engendrer un stress qui augmente le rythme cardiaque, la pression artérielle, modifie la réponse à des agents médicamenteux et influence les prises d'alimentation des animaux (Kramer and Kinter, 2003). D'autres phénomènes plus complexes peuvent altérer le phénotype pathologique (diabète, asthme, etc.) de l'animal et le rendre inapproprié à l'étude menée. La pertinence de l'expérimentation s'en trouve dégradée, car elle est directement liée à l'adéquation entre le phénotype de l'animal et l'objet de l'étude (Bates and Irvin, 2003). La principale conséquence de ces phénomènes est de dégrader la sensibilité<sup>5</sup> des études. Dans ses recommandations de 2012, la Société de Pharmacologie de Sécurité préconise de travailler sur les questions d'impact de la méthode et des conditions expérimentales lorsque des problèmes de sensibilité sont rencontrés au cours d'études (Leishman *et al.*, 2012).

---

<sup>5</sup> Le terme de sensibilité désigne ici non pas la caractéristique métrologique d'un instrument mais la capacité d'une approche expérimentale à mettre en évidence de façon significative l'évolution d'un paramètre physiologique. Une sensibilité insuffisante empêchera ainsi l'expérimentateur de tirer des conclusions de son étude et l'obligera à modifier son protocole expérimental.

L'utilisation de méthodes minimisant ces effets est préconisée autant que possible dans les recommandations S7A (ICH Expert Working Group, 2000). Il a par ailleurs été montré que ces conditions d'investigation diminuent les marqueurs de stress cardiaque (rythme et pression artérielle) des animaux (Deveney *et al.*, 1998). Ces éléments illustrent l'importance d'alimenter un processus continu d'amélioration des connaissances de ces effets et des méthodes de mesure au service de la préservation du phénotype des animaux. D'immenses progrès ont été faits en ce sens avec l'arrivée des implants télémétriques cardiaques, ou de la pléthysmographie à corps entier non contrainte UWBP (pour « *Unrestrained Whole Body Plethysmography* » en anglais) permettant un suivi respiratoire sur des animaux « libres ».

Cette logique doit se poursuivre et à titre d'illustration il est possible de citer un certain nombre de besoins en la matière. Les méthodes non invasives de suivi fonctionnel respiratoire chez le rongeur ne permettent pas de réaliser de suivi sur des animaux sociabilisés ou à l'effort. Or pour certaines pathologies telles que l'asthme, il est connu que les symptômes ne s'expriment que lorsque le système respiratoire est sollicité par un effort ou un stress. Sur le plan cardiaque, la télémétrie est considérée comme une avancée significative (Deveney *et al.*, 1998), mais elle ne permet toujours pas d'accéder à une mesure non invasive du débit cardiaque (Data Science International Inc., 2016). L'exploration simultanée de paramètres physiologiques avec des études comportementales apparaît également comme extrêmement pertinente (Deveney *et al.*, 1998), mais elle reste difficile à réaliser sur des rongeurs.

### 3.2 La question de l'éthique

Les contraintes croissantes relatives à l'éthique et au bien-être animal font émerger le besoin d'une nouvelle génération d'instruments de mesure pour lesquels la non invasivité ne sera probablement plus suffisante. Les exigences actuelles vont plus loin en demandant de minimiser l'intrusivité des techniques de mesure : impact minimal sur l'animal, conditions naturelles, possibilité de sociabilisation et même de réhabilitation d'animaux à l'issue des protocoles.

Le contexte incertain et les exigences toujours croissantes auxquelles sont confrontés les acteurs de la recherche préclinique constituent un défi, car elles remettent en cause des méthodes actuelles d'investigation cardiaque et respiratoire. L'analyse du contexte et l'état de l'art font émerger le besoin de prendre en considération la préservation du phénotype et de la physiologie des animaux, ainsi que le bien-être des animaux lors de la mise au point de techniques de mesure alternatives. Dans ce contexte, il apparaît que les instrumentalistes ont un rôle important de support à jouer. Leur contribution consiste à faire émerger de solutions alternatives en proposant des solutions techniques et en travaillant main dans la main avec les expérimentateurs à la production d'éléments de preuve de la pertinence de ces techniques.

### 4.1 La pléthysmographie par inductance comme une alternative supplémentaire pour le suivi fonctionnel chez le rat

Il a depuis longtemps été observé que les variations de volume du tronc comportent une composante respiratoire (Menzies, 1790) et cardiaque (Blair and Wedd, 1939) pouvant présenter un intérêt pour un suivi physiologique. La mesure de ces variations est appelée pléthysmographie (du grec « *plethysmo* » qui signifie « augmentation »).

#### 4.1.1 Les techniques de mesure pléthysmographique



Figure 4.1 : système de pléthysmographie mis au point par

La première mise en œuvre d'une mesure pléthysmographique date de 1790 avec la description par Menzies d'un système permettant de déterminer le volume courant respiratoire d'un sujet (Menzies, 1790). Cette mesure repose sur le suivi des variations de niveau de liquide engendrées par la respiration de la personne lorsqu'elle est plongée dans un tonneau rempli d'eau. En 1868, Bert présente un papier à la Société de biologie de Paris (Bert, 1868) dans lequel il décrit un appareil non invasif de mesure de la respiration d'un animal placé dans une boîte. Le système sera repris et modernisé par Dubois et coll. (Dubois *et al.*, 1955) qui publieront plusieurs articles sur la mesure des volumes des poumons et la résistance des voies aériennes. De nos jours, il existe de nombreuses techniques pléthysmographiques qui exploitent des principes physiques très différents.

- **Pléthysmographie corps entier (WBP) (« Whole body plethysmograph » en anglais)** : mise en œuvre dès 1790 par Menzies (Menzies, 1790), elle est aujourd'hui réalisée dans une boîte étanche ce qui permet de suivre les échanges d'air avec l'extérieur et des variations de pression dans la boîte (West, 2004; Goldman, Smith and Ulmer, 2005; Lim *et al.*, 2014) - Figure 4.2.a ;

- **Pléthysmographie à jauge de contrainte (Extensomètre)** : Suivi des variations de périmètre par une jauge de contrainte (Cause and Glenn, 1974; Brimacombe, MacFie and McCrerrick, 1992) ;
- **Pléthysmographie par impédance (IPG) ou impédancecardiographie (ICG)** : Mesure des variations de l'impédance du tronc (Kinnen *et al.*, 1967; Allison, 1977) ;
- **Pléthysmographie par inductance (PI)** : Mesure électromagnétique des variations de section du tronc à l'aide d'inductances (Cohn *et al.*, 1978; Stradling *et al.*, 1984; Gerald Williams *et al.*, 1994) — Figure 4.2.c ;
- **Pléthysmographie optoélectronique (« *Optoelectronic plethysmography* » ou OEP)** : Analyse cinématique et reconstruction des volumes à partir du suivi tridimensionnel de marqueurs optiques par des caméras (Aliverti and Pedotti, 2014) — Figure 4.2.b ;

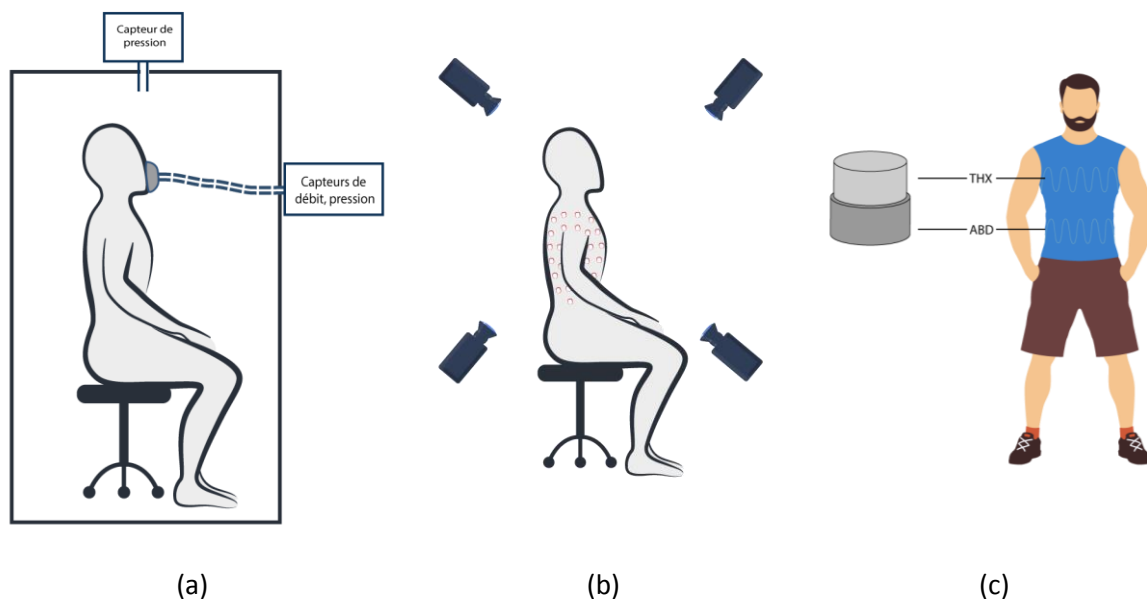


Figure 4.2 : (a) un pléthysmographe à corps entier. (b) Schéma de principe de la pléthysmographie optoélectronique. (c) dessin d'un individu portant un gilet de pléthysmographie par inductance et du modèle de reconstruction du tronc généralement associé<sup>6</sup>.

#### 4.1.2 Le choix de la pléthysmographie par inductance (PI)

Avant d'aller plus loin dans l'état de l'art de la pléthysmographie, il est préférable d'analyser la pertinence de conduire des développements sur ces méthodes dans le contexte d'utilisation sur des rats à l'aide de critères à haut niveau. Certaines techniques ont fait l'objet de développements nombreux et sont largement utilisées. Cela concerne en particulier la WBP (Bates and Irvin, 2003; Hoymann, 2007; Bates *et al.*, 2008; Delaunois *et al.*, 2009) qui est donc écartée. L'ICG a déjà été utilisée sur des rats (Buyukakilli *et al.*, 2014) mais elle est considérée comme légèrement invasive en raison des électrodes qui nécessitent un rasage sur les animaux à fourrure. L'OEP est également éliminée, car la reconstitution du volume par un suivi tridimensionnel avec des caméras paraît complexe que ce soit sur des animaux anesthésiés sur une table ou lorsqu'ils sont vigiles et libres de leurs mouvements.

<sup>6</sup> Dessins réalisés à partir d'images vectorielles libres de droits tirées de Freepik : <http://www.freepik.com> et créés notamment par Aleksall

Les deux techniques restantes (PI et extensométrie) sont toutes deux non invasives. Elles reposent sur des capteurs externes entourant le tronc ce qui les rend particulièrement adaptées pour un usage chez les animaux à fourrure. Les extensomètres mesurent des variations de périmètre et la PI détecte des changements de section. On considère que la mesure d'une section est plus proche du volume que le périmètre et potentiellement moins sujette à des artefacts. La PI a été largement validée et utilisée pour du suivi physiologique respiratoire chez l'homme (Eberhard *et al.*, 2001). Les travaux chez l'homme suggèrent également un intérêt à appliquer cette technique pour du suivi fonctionnel cardiaque (Bloch *et al.*, 1998; Fontecave-Jallon, Guméry, *et al.*, 2013; Fontecave-Jallon, Videlier, *et al.*, 2013). La PI est d'ores et déjà intégrée dans des systèmes portatifs dédiés aux mammifères de taille moyenne (chiens, primates, cochons, moutons) et utilisée pour du suivi respiratoire (Brazelton III *et al.*, 2001; Maucotel *et al.*, 2010; Murphy, Renninger and Schramek, 2010). L'application à des animaux plus petits se limite au lapin (Hepponstall *et al.*, 2012) et cette technologie n'a pour le moment pas été étudiée chez les petits animaux de laboratoire comme le rat.

#### 4.2 Origine des travaux de thèse

Ces travaux de thèse trouvent leur origine dans la formulation d'un concept de « Pléthysmographie CardioRespiratoire par Inductance » (PCRI) appliqué au suivi fonctionnel cardiaque et respiratoire non invasif chez le rat de laboratoire. Les concepts relatifs à l'application cardiaque ont été décrits dans un brevet princeps déposé par l'équipe PRETA (Gumery, Boucher and Baconnier, 2015) et ceux touchant à la mesure « pléthysmographique » s'appuient sur les nombreux travaux qui se sont intéressés à la PRI chez l'homme (Konno and Mead, 1967; Loveridge *et al.*, 1983; Sackner *et al.*, 1989; Sartene *et al.*, 1990; Brüllmann *et al.*, 2009; Grossman, Wilhelm and Brutsche, 2010). Des observations préliminaires (2012) réalisées avec un matériel de PI dédié à l'homme et détourné de son usage ont démontré la présence effective d'une dimension cardiaque et respiratoire sur les signaux de PI du thorax chez le rat anesthésié. Les signaux obtenus sont illustrés sur la Figure 4.3.

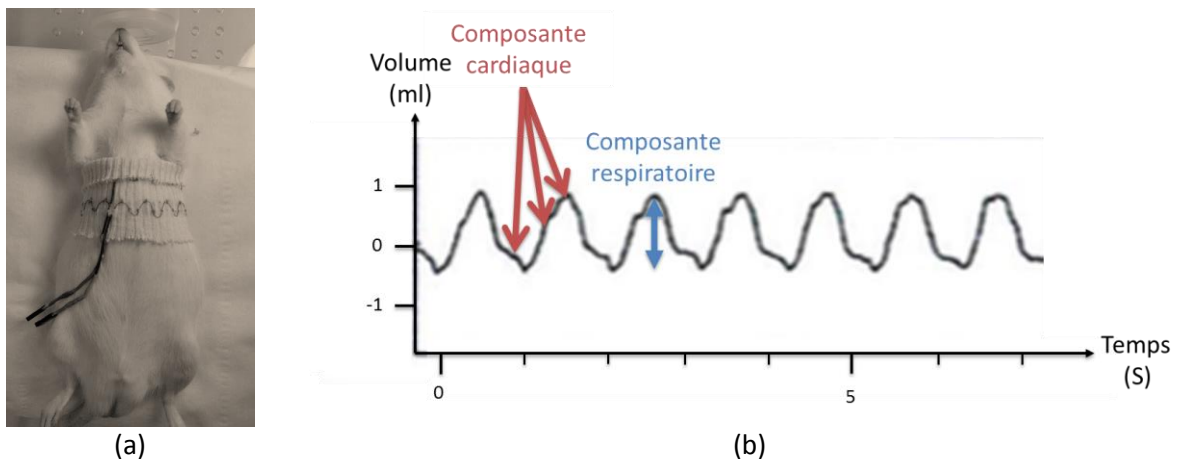


Figure 4.3 : 1<sup>ères</sup> observations des composantes cardiaque et respiratoire de la PI chez le rat anesthésié. Essais réalisés en 2012 avec un système VISURESP (RBI, Meylan France) détourné de son usage et un gilet artisanal. (a) Rat anesthésié portant le gilet de pléthysmographie artisanal. (b) Signal de volume reconstitué à partir d'une mesure de PI sur le rat.



Ces éléments permettent d'envisager une application en suivi cardiaque non invasif qui justifie le développement d'un dispositif. La thèse se positionne à l'issue de cette étape préliminaire (cf. Figure 4.5) qui a contribué à l'évaluation et la formalisation d'un ensemble d'éléments correspondants à un niveau de maturité TRL2<sup>7</sup>.

#### 4.3 Objectifs des travaux de thèse

Cette thèse est focalisée sur l'application de la PCRI au suivi fonctionnel cardiaque et le choix a été fait de s'intéresser à son utilisation chez le rat. L'objectif de la thèse est d'apporter une preuve analytique et expérimentale (TRL3) du concept de « Bague Aortique virtuelle » (BAOV) décrit dans un contexte expérimental représentatif des usages du domaine ce qui conduit les développements à émerger sur des niveaux de TRL4/5. Il s'agit également de mettre au point les éléments (méthodes, technologies, protocoles, etc.) nécessaires à sa mise en œuvre et sa validation.

##### 4.3.1 Enjeux scientifiques

Les travaux récents sur la PCRI cardiaque chez l'homme proposent une interprétation physiologique de la grandeur cardiaque sous la forme d'un volume de sang chassé du tronc (BS) (ou « blood shift » en anglais). (Fontecave-Jallon, Videlier, *et al.*, 2013). Des écarts très importants sont observés entre le BS et le VES et suggèrent la nécessité de préciser la notion. Le concept de BAOV a fait l'objet d'un dépôt de brevet (Gumery, Boucher and Baconnier, 2015). Il propose une interprétation différente de la modalité cardiaque de la PCRI sous la forme d'un débit aortique. La BAOV suggère la possibilité de réaliser une mesure externe de débit cardiaque en remplacement d'une bague de débit placée directement autour du vaisseau.

La question scientifique centrale de la thèse est de réévaluer le principe de la BAOV afin de permettre sa mise en œuvre en condition d'usage. La PCRI cardiaque chez le rat doit être confrontée à une mesure de référence de la variable physiologique ciblée (en l'occurrence le débit aortique). Cela doit se faire dans le cadre d'un protocole permettant d'induire des variations de la variable ciblée pour mettre en évidence l'équivalence du suivi dynamique accessible avec les deux appareils de mesure. La démonstration de l'interchangeabilité de la technologie proposée avec des méthodes de référence impose de pouvoir se placer dans des conditions représentatives des usages du domaine (TRL4/5). La phase industrielle qui sera portée par la suite avec la création d'une société permettra d'aborder le passage à l'animal vigile et libre de ses mouvements, le prototypage et la qualification de la technologie en environnement opérationnel (TRL6/7).

##### 4.3.2 Verrous technologiques

Des verrous technologiques sont à lever avant de pouvoir valider les concepts de mesure cardiaque formulés. La technologie de PI est utilisée depuis des décennies en physiologie et en recherche préclinique. Elle ne représente pas un obstacle technologique, car les concepts sous-jacents sont largement décrits. En revanche, le fait de cibler la mesure de variations de volume cardiaques de très faible amplitude constitue un saut d'échelle illustré à la Figure 4.4. Cela engendre des contraintes fortes sur la résolution et les niveaux de bruits de la mesure qui constituent les verrous technologiques de la thèse.

---

<sup>7</sup> Pour plus de détails concernant l'échelle TRL il est possible de se référer à l'annexe (Annexe IV) ou au document « Quelques explications sur l'échelle TRL » disponibles en téléchargement libre sur le site web de la Direction Générale des Entreprises (DGE and Ministère de l'économie et des Finances, 2015).

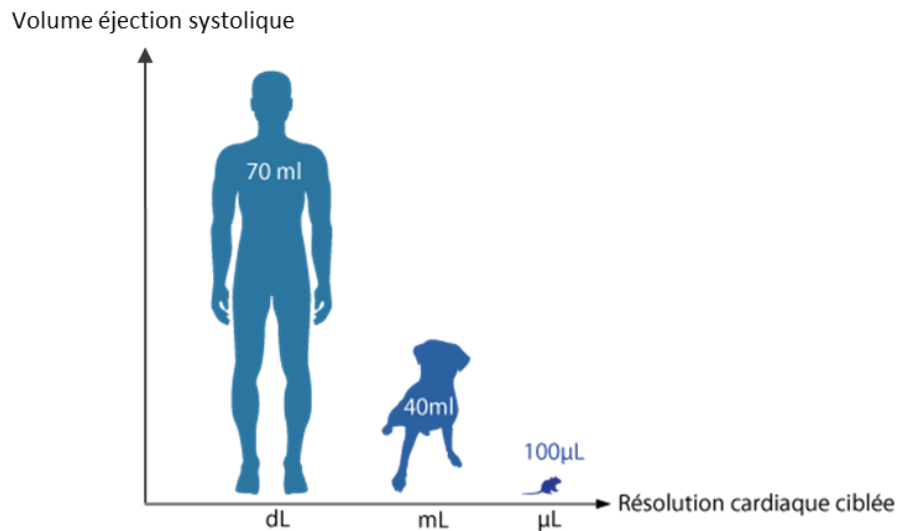


Figure 4.4 : illustration visuelle du saut d'échelle de la pléthysmographie cardiaque chez l'homme, le chien et le rat par une mise en correspondance des VES et de la résolution ciblée sur la mesure des variations de volume du tronc.<sup>8</sup>

Ce besoin d'une « Ultra-haute résolution » s'approchant du microlitre qui sera mis en évidence dans la partie instrumentale de ce manuscrit (cf. PARTIE I :), explique très certainement l'absence de mise en œuvre de cette technologie chez le rongeur. Seule une implémentation dédiée sera à même de repousser les limites des systèmes actuels de PI en permettant une optimisation de chacun des éléments de la chaîne de mesure.

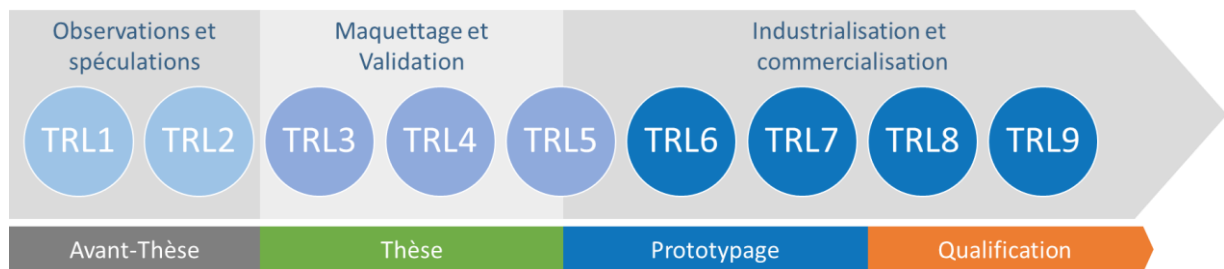


Figure 4.5 : positionnement de la thèse dans le cycle de montée en TRL

## Construction du manuscrit

À la suite de cette introduction, le manuscrit est divisé en deux parties. La partie I présente la démarche de spécification et de conception de l'électronique de PI à ultra-haute résolution puis sa caractérisation sur un banc de test. La partie II traite de la conception du dispositif de suivi cardiaque non invasif exploitant la mesure par PI. Elle aborde la conception et la validation en condition physiologique de la mesure pléthysmographique des variations du tronc pour enfin présenter les éléments de validation du concept de BAOV proposé. Le corps du document se termine enfin sur des éléments de discussion et de perspectives relatifs au travail réalisé pendant ces trois années de thèse.

<sup>8</sup> Schéma réalisé à partir d'un vecteur de silhouette tiré de Freepik : <http://www.freepik.com> et d'images vectorielles d'animaux créées par Akira et distribuées sous la licence [Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



PARTIE I : DÉVELOPPEMENTS  
INSTRUMENTAUX ET CARACTÉRISATION  
SUR BANC



Il n'existe actuellement aucun dispositif de pléthysmographie par inductance (PI) permettant de détecter des variations de volume du tronc de quelques microlitres. C'est pourquoi il a été nécessaire de développer un instrument spécifique avant de pouvoir évaluer la pertinence de la pléthysmographie cardiorespiratoire par inductance (PCRI) chez le rat. La problématique principale est liée au fait d'atteindre une résolution de mesure et des niveaux de bruits en cohérence avec l'amplitude de la composante cardiaque mise en jeu.

À partir de spécifications fonctionnelles guidées par les contraintes de l'application ciblée, une chaîne de mesure par PI a été intégralement conçue. Le système réalisé suit l'architecture usuelle retrouvée dans les appareils de PI commerciaux. Toutefois, les éléments ont été revus grâce aux techniques numériques modernes et optimisés afin de pouvoir repousser les limites des systèmes de PI existants.

Des outils de test et de caractérisation de la technologie ont également été développés afin d'aboutir rapidement à un premier niveau de caractérisation métrologique. Ils simplifient l'évaluation régulière du système et permettent d'éliminer un nombre important de défauts avant le passage à la validation *in vivo*.



# Chapitre 5 Conception d'une électronique de mesure de variations de section à ultra-haute résolution.

## 5.1 Enjeux instrumentaux : vers le microlitre

### 5.1.1 Un saut d'échelle

Les pratiques instrumentales historiques ciblent un suivi respiratoire ou cardiaque sur l'homme ou sur des mammifères de taille moyenne. Il existe un écart d'au moins trois ordres de grandeur entre les volumes respiratoires humains et les volumes cardiaques du rat (cf. Tableau 3).

Tableau 3 : comparaison des paramètres physiologiques cardiaques et respiratoires au repos entre un homme de 70-80kg et un rat de 300 à 400 g

| Paramètre physiologique                | Homme<br>(adulte 70 - 80 kg) | Rat<br>(300 - 400 g)                |
|--|------------------------------|-------------------------------------|
| Capacité pulmonaire totale (TLC)       | 6 L                          | 11 ml (Krinke <i>et al.</i> , 2000) |
| Volume courant ( $V_t$ )               | 0,5-1 L                      | 2,5-3,5 ml                          |
| Volume d'éjection systolique (VES)     | 70 ml                        | 100-200 $\mu$ L<br>(Gross, 2009)    |
| Fréquence respiratoire ( $F_R$ )       | 10-20 CPM                    | 65-110 CPM<br>(Gross, 2009)         |
| Fréquence cardiaque au repos ( $F_c$ ) | 60-80 BPM                    | 305-500 BPM (Gross, 2009)           |

Les systèmes existants ont été développés pour l'homme et plus récemment pour le suivi respiratoire sur des mammifères de taille moyenne avec les solutions « JET » (Data Science International Inc., 2015) ou « emkaPACK4G » (EMKA Technologies, 2016). Chez l'homme, les travaux relatifs à l'exploitation de la composante cardiaque ont été réalisés avec des systèmes initialement conçus pour un suivi respiratoire (Sackner *et al.*, 1991; Bloch *et al.*, 1998; Fontecave-Jallon, Videlier, *et al.*, 2013). Chez le chien, les volumes respiratoires ciblés sont de l'ordre de 150 ml (Orpet and Welsh, 2001).

Aucun système existant n'est adapté au suivi de l'activité cardiaque chez le rat qui met en jeu des volumes physiologiques situés entre 100 et 200  $\mu$ L. Notre objectif est de pouvoir mesurer le VES d'un rat avec une résolution de 1 %, soit une résolution absolue en volume de 1 $\mu$ L. Le fait qu'aucun des systèmes existants n'ait été exploité pour des mesures à ces niveaux de résolution justifie l'appellation « ultra-haute résolution ».

### 5.1.2 Vers une utilisation ambulatoire robuste

L'utilisation du système sur des animaux de laboratoire en conditions ambulatoires laisse envisager d'autres contraintes de développement. Des niveaux d'intégration et d'ergonomie élevés seront nécessaires pour que le système soit supporté sans gêne par l'animal. Le vêtement est un point clé puisque c'est lui qui assure l'interfaçage entre les capteurs et l'animal. L'électronique devra, par ailleurs, être suffisamment intégrée de façon à représenter une fraction raisonnable du poids de



l'animal (10%). Sur le plan du traitement du signal, des stratégies d'élimination ou de gestion des artéfacts (mouvements de l'animal, changement de la position du gilet au fil du temps, etc.) devront être élaborées pour atteindre un niveau de robustesse satisfaisant. Ces problématiques s'éloignent toutefois de l'objectif de ces travaux de thèse et ne seront donc pas abordées. Ces perspectives ont malgré tout conditionné certains choix de conception.

## 5.2 Implémentation des systèmes de PI et principe théorique.

### 5.2.1 Implémentation des systèmes de pléthysmographie par inductance (PI)

La PI repose sur l'existence d'une relation de proportionnalité entre la surface entourée par un conducteur et son inductance propre comme cela sera évoqué au 5.2.2. Dans un contexte de suivi physiologique, cette propriété est exploitée pour estimer des variations de volumes. À partir de la mesure des modifications de section de zones anatomiques définies, des modèles sont utilisés et permettent de remonter aux volumes ciblés (par exemple ceux du tronc).

Les systèmes de PI sont composés de capteurs entourant les sections du volume cible. Le nombre de capteurs permet d'obtenir un échantillonnage spatial qui joue sur le nombre de degrés de liberté du modèle de représentation du volume. Les capteurs sont appelés spires et sont réalisés avec des fils conducteurs souples et isolés. Les spires sont cousues en zigzag sur un tissu extensible de façon à épouser la géométrie entourée et à pouvoir s'étirer. Certains systèmes comme le Respirace (Ambulatory Monitoring, Ardsley, NY) ont recours à des spires qui sont montées sur des bandes élastiques, d'autres dispositifs comme le VISURESP (RBI Meylan France) intègrent les capteurs dans un vêtement de façon à maintenir le positionnement des spires.

L'application la plus courante est celle du suivi respiratoire non invasif chez l'homme (Pléthysmographie Respiratoire par Inductance – PRI). La PRI est utilisée pour reconstituer les variations de volume du tronc créées par les échanges de gaz entre les poumons et l'extérieur du corps. Le tronc est généralement représenté avec deux degrés de liberté sous la forme de deux cylindres « thoracique » ( $S_{THX}$ ) et « abdominal » ( $S_{ABD}$ ) adjacents. Les spires sont connectées à une électronique de mesure de l'inductance.

### 5.2.2 Principe théorique de la PI : mesure électromagnétique de variation de section

La PI exploite les lois de l'électromagnétisme qui permettent d'exprimer une relation liant l'inductance d'un conducteur à la section entourée par ce dernier.

#### Modèle théorique

Comme représenté sur la Figure 5.1, le modèle général est celui d'un conducteur de géométrie quelconque entourant une surface  $S$ . Lorsque ce circuit est parcouru par un courant, il crée un champ magnétique  $B$  dans lequel il est plongé.

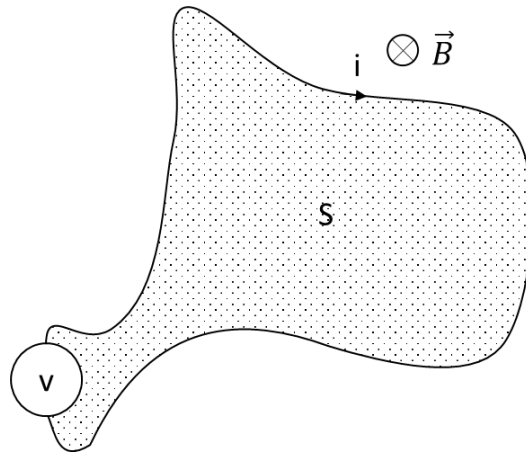


Figure 5.1 : modèle d'une inductance de géométrie quelconque

Le flux  $\Phi$  de ce champ  $B$  à travers le circuit (lorsqu'il peut être défini) est proportionnel au courant  $i$ . Le rapport entre ces deux grandeurs est appelé inductance propre ou auto-inductance. (Perez, Carles and Fleckinger, 1990). Il est noté  $L$  et il s'exprime en Henry (H) :

$$L \equiv \frac{\Phi}{I} \quad \begin{array}{l} L : \text{inductance de la spire (H)} \\ \Phi : \text{flux électromagnétique (Wb)} \\ I : \text{courant circulant dans la spire (A)} \end{array} \quad (5.1)$$

Le flux électromagnétique  $\Phi$  s'exprime par :

$$\Phi = \iint_S B dS = \frac{e}{2\pi f} \quad \begin{array}{l} \Phi : \text{flux électromagnétique (Wb)} \\ B : \text{champ électromagnétique (Wb.m}^{-2}\text{)} \\ S : \text{section de la spire (m}^2\text{)} \\ e : \text{force électromotrice circulant dans la spire (V)} \\ f : \text{fréquence de variation de la section (Hz)} \end{array} \quad (5.2)$$

Si les conditions suivantes sont réunies :

- $B$  est uniforme sur toute la surface  $S$  ;
- les variations de  $S$  se produisent à une fréquence très inférieure à celle de  $B$  ;
- l'orientation de  $S$  par rapport à  $B$  est stable.

Alors il est possible d'écrire :

$$\Phi = B \iint_S dS = B.S \quad \begin{array}{l} \Phi : \text{flux électromagnétique (Wb)} \\ B : \text{champ électromagnétique (Wb.m}^{-2}\text{)} \\ S : \text{section de la spire (m}^2\text{)} \end{array} \quad (5.3)$$

L'inductance propre du circuit est alors proportionnelle au courant le traversant et elle s'exprime par :

$$L = \frac{B.S}{I} \quad \begin{array}{l} L : \text{Inductance de la spire (H)} \\ B : \text{champ électromagnétique (Wb.m}^{-2}\text{)} \\ S : \text{section de la spire (m}^2\text{)} \\ I : \text{courant circulant dans la spire (A)} \end{array} \quad (5.4)$$

Discussion de la validité du modèle théorique

Le fait de considérer une relation linéaire entre  $\Phi$  et  $S$  de l'équation (5.3), est en pratique une approximation qui introduit une erreur dans l'estimation de la section. Watson et coll. (Watson, Poole and Sackner, 1988) et Martino et coll. (Martinot-Lagarde *et al.*, 1988) ont montré que la relation entre  $L$  et  $S$  était dépendante d'un certain nombre de facteurs :

- non-uniformité du champ  $B$  sur la section  $S$  entourée ;
- amplitude de  $B$  dépendante de la géométrie de la section (rectangle, ellipse, cercle) et (5.5) de la forme des spires (triangle, sinus, etc.) ;
- déformation inhomogène de la spire.

Ces facteurs introduisent des non-linéarités qui conduisent à des erreurs d'estimation des variations de section. Pour la gamme de variations physiologiques de section chez l'homme (100-150cm<sup>2</sup>), les non-linéarités sont inférieures à 4 % et sont considérées comme négligeables à condition que la géométrie reste approximativement circulaire (Martinot-Lagarde *et al.*, 1988). Dans le cas du rat, on peut s'attendre à une linéarité plus importante compte tenu de la plage de variation de surface qui sera plus faible.

Considérant les nombreuses publications de validation et d'utilisation de la PI, la proportionnalité entre section et inductance n'est plus à démontrer pour les cas d'usage de la PI pour du suivi physiologique.

$$L = k * S \qquad \begin{array}{l} L : \text{inductance de la spire (H)} \\ S : \text{section de la spire (cm}^2\text{)} \\ k : \text{sensibilité de la mesure (H.m}^{-1}\text{)} \end{array} \qquad (5.6)$$

Par conséquent, l'amplitude des variations relatives d'inductance et de section sont également proportionnelles :

$$\frac{\Delta L}{L} = k * \frac{\Delta S}{S} \qquad \begin{array}{l} L : \text{inductance de la spire (H)} \\ S : \text{section de la spire (cm}^2\text{)} \\ \Delta S : \text{variations de section de la spire (cm}^2\text{)} \\ \Delta L : \text{variation d'inductance de la spire (H)} \\ k : \text{sensibilité de la mesure (H.m}^{-1}\text{)} \end{array} \qquad (5.7)$$

### 5.3 Conception de l'architecture de la chaîne de mesure

#### 5.3.1 Choix du principe de mesure d'inductance

Considérant la relation de proportionnalité ( 5.6 ), la mesure des variations de section nécessite d'identifier un procédé technologique de mesure d'inductance qui soit compatible avec une implémentation dédiée au rat. Il existe 5 grands principes de mesure d'inductance qui sont listés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : principes de mesure d'inductance (Matko and Jezernik, 2010)

| Nom de la méthode                        | Description du principe  | Références   |
|--|--|--|
| <b>U – I</b>                             | Déduction de l'impédance inconnue à partir de la mesure de la phase et du module de la tension (U) et du courant (I)   | (Mak, 2002)  |
| <b>Ponts et méthodes différentielles</b> | Comparaison entre l'impédance à mesurer et une valeur ajustée jusqu'à atteindre un état d'équilibre : égalité des impédances des différentes branches.   | (Szyper, 2003)<br>(Agilent Technologies Co. Ltd, Okada and Sekino, 2003)(Szyper, 2003)(Webster and Eren, 2014) |
| <b>Mesure par résonance LC</b>           | Excitation d'un circuit résonant LC et mesure de sa fréquence de résonance   | (Agilent Technologies Co. Ltd, Okada and Sekino, 2003)(Szyper, 2003)(Webster and Eren, 2014)                   |
| <b>Oscillateur à quartz</b>              | Excitation d'un circuit résonant à quartz avec une inductance en série ou en parallèle. L'ajout d'éléments réactifs externes engendre des variations de la fréquence de résonance du cristal selon des lois connues. | (Matko and Jezernik, 2010, 2012)   |
| <b>Analyse de réseau</b>                 | Mesure des paramètres S d'un circuit électronique permettant de caractériser un quadripôle (filtre, amplificateur, etc.)   | (Agilent Technologies Co. Ltd, Okada and Sekino, 2003; Dunsmore, 2012)   |

Les méthodes U-I, les analyseurs et les techniques exploitant des ponts différentiels sont encombrantes. Elles sont donc inadaptées à une utilisation sur des animaux aussi petits que le rat. Pour ce qui est des techniques exploitant des oscillateurs à quartz, bien qu'elles offrent en théorie une très grande exactitude leur mise en œuvre est complexe. Premièrement, elles nécessitent un ajustement très précis des composants placés autour du cristal pour arriver à en faire varier la fréquence ; deuxièmement, l'étendue des variations de fréquence est très réduite ce qui signifie que le système aura une plage de fonctionnement très faible. Des essais préliminaires de montages à quartz ont été réalisés à partir de travaux de Matko et coll. (Matko and Jezernik, 2010, 2012) mais n'ont pas donné de résultats concluants.

Les circuits oscillants LC sont relativement aisés à concevoir et offrent en outre un bon potentiel d'intégration. Cette technique a été largement utilisée comme le montrent les dépôts de brevets et les travaux relatifs à la PI (Gerald Williams *et al.*, 1994; GAL Berkeley CA (US), 2011; Zhang *et al.*, 2012; Roy *et al.*, 2016). Cette dernière technique a été retenue pour le développement du système DECRO en raison de sa simplicité et de son faible encombrement.

### 5.3.2 Chaîne de mesure à développer

Le propos est de décrire les différents éléments nécessaires pour réaliser une chaîne de mesure de pléthysmographie par inductance exploitant le principe du circuit résonant LC.

Le premier composant du système est le vêtement (ou les bandes) servant de support pour les capteurs pléthysmographiques. Ce gilet doit être adapté à la morphologie des animaux et garantir un positionnement correct au cours de l'expérimentation.

Les capteurs sont associés à une électronique de mesure des variations d'inductance (LDC) qui se compose de deux étages :

- un circuit électronique de conditionnement décrit au 6.1 et appelé « oscillateur ». Ce circuit joue le rôle de transducteur en fournissant un signal numérique dont la fréquence est pilotée par la valeur de l'inductance connectée ;
- un convertisseur analogique numérique (CAN) qui sera présenté au 6.2. Celui-ci assure la détection et la numérisation des variations de fréquence du signal provenant de l'oscillateur.

Enfin, les données produites par le CAN doivent être acquises, traitées et affichées par un ou plusieurs logiciels exécutés sur un ordinateur.

En résumé, la chaîne de mesure est décomposée en 4 briques pouvant être développées de façon séparée et incrémentale (Figure 5.2) :

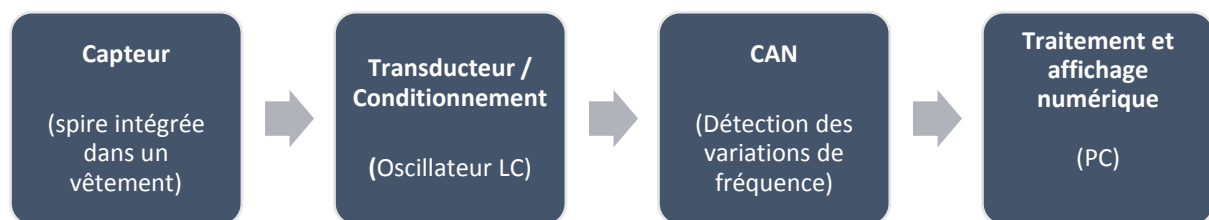


Figure 5.2 : schéma de principe de la chaîne de mesure d'un système de pléthysmographie par inductance à résonateur LC

### 5.3.3 Capteur : Conversion section – inductance par une spire

La modélisation de la physique de l'inductance des spires est un sujet complexe qui s'écarte de la problématique centrale de ces travaux. Dans la mesure où ce n'est pas la valeur absolue d'inductance qui porte l'information mais ses variations relatives, cet aspect n'est pas essentiel. Un minimum de modélisation est néanmoins requis étant donné que l'inductance a une influence sur le point de fonctionnement du montage. En particulier, on souhaite éviter les cas où la valeur d'inductance sort de la gamme de fonctionnement des montages électroniques.

#### A Modèle d'inductance

Pour estimer la valeur d'inductance des spires, on se propose de retenir une géométrie cylindrique de rayon  $r$ . Les capteurs sont réalisés avec un conducteur de rayon  $a$  épousant le contour du cylindre, le modèle d'inductance correspondant est celui d'une bobine de forme circulaire formée d'une seule spire.

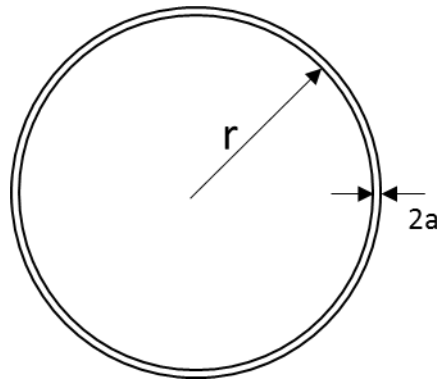


Figure 5.3 : vue latérale de la spire circulaire de rayon  $r$  et de rayon du conducteur  $a$ .

L'expression analytique de l'inductance propre d'une spire dont le rayon  $r$  est très supérieur au rayon  $a$  du conducteur est définie par l'expression approchée suivante (Grover, 1946; Martinot-Lagarde *et al.*, 1988; Stevens, Destrycker and Verschelde, 2011) :

$$L = \mu_0 \mu_r r \left[ \ln \left( \frac{8r}{a} \right) - 1.75 \right] \quad (5.8)$$

$L$  : inductance de la spire (H)  
 $\mu_0$  : constante magnétique ( $4\pi \times 10^{-7} \text{ H.m}^{-1}$ ).  
 $\mu_r$  : permittivité relative du matériau ( $1 \text{ H.m}^{-1}$ )  
 $r$  : rayon du cercle (m)  
 $a$  : rayon du conducteur formant la spire (m)

Dans le cas d'un fil multibrins, on calcule un rayon équivalent du conducteur formée par les rayon des différents brins du fil :

$$a = \sqrt{n} * a_u \quad (5.9)$$

$a$  : rayon équivalent du conducteur formant la spire (m)  
 $n$  : nombre de brins  
 $a_u$  : rayon de chaque brin (m)

## B Extension aux phénomènes parasites

Il convient également de tenir compte des éléments parasites dont l'influence est la plupart du temps négligeable (sauf dans une certaine bande de fréquence). Le schéma équivalent visible sur la

Figure 5.4 est celui d'une inductance en série avec une résistance parasite et en parallèle avec une capacité (Hara, 1993). La résistance parasite modélise les pertes induites par la résistivité des matériaux composant l'inductance et la capacité parasite représente différents effets capacitifs.

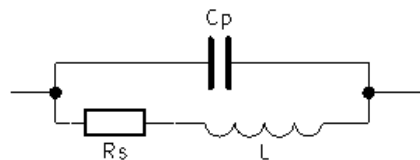


Figure 5.4 : schéma équivalent d'une inductance ( $L$ ) tenant compte de la capacité ( $C_p$ ) et de la résistance parasite série ( $R_s$ ) (Hara, 1993).

En pratique, on observe la prédominance de comportements résistifs en basses fréquences et capacitifs en hautes fréquences (Hara, 1993). Lors de l'utilisation d'une inductance, il convient donc de s'assurer que l'on travaille dans sa zone inductive.

La résistance parasite de la spire doit également être considérée, car elle influe directement sur  $Q$ , le facteur de qualité du circuit résonant LC.  $Q$  se définit comme le rapport entre l'impédance de  $L$  ou de  $C$  à la fréquence de résonance et la résistance parasite :

$$Q = \frac{Z_0}{R_s} \quad \begin{array}{l} Q : \text{facteur de qualité du montage} \\ Z_0 : \text{impédance de } L \text{ ou } C \text{ à la fréquence de résonance } (\Omega) \\ R_s : \text{résistance parasite série } (\Omega) \end{array} \quad (5.10)$$

Dans le cas de la PCRI, la diminution du facteur de qualité devient problématique si elle dégrade trop la sélectivité de l'oscillateur. En particulier, cela peut empêcher le démarrage du montage oscillant dans les situations où la résistance parasite est trop importante. La résistance d'un conducteur s'exprime en fonction de sa section, de la résistivité du matériau et de la longueur du conducteur :

$$R_s = \frac{\rho L}{s} \quad \begin{array}{l} \rho : \text{résistivité du matériau conducteur } (\Omega.m^{-1}) \\ L : \text{longueur de la spire } (m) \\ s : \text{section du conducteur } (m^2) \\ R_s : \text{résistance parasite série } (\Omega) \end{array} \quad (5.11)$$

Dans le cas d'un conducteur multibrins, on calcule la résistance série de chaque brin que l'on divise par le nombre  $n$  de brins pour obtenir la résistance parasite totale de la spire. On obtient :

$$R_s = \frac{\rho L}{n\pi r_u^2} \quad \begin{array}{l} \rho : \text{résistivité du matériau conducteur } (\Omega.m^{-1}) \\ L : \text{longueur de la spire } (m) \\ r_u : \text{rayon des brins } (m) \\ n : \text{nombre de brins} \end{array} \quad (5.12)$$

Dans la gamme de fréquences de fonctionnement envisagée, le modèle d'impédance des spires s'exprime donc par :

$$\bar{Z} = \frac{\rho L}{n\pi r^2} + j\omega \mu_0 \mu_r r \left[ \ln\left(\frac{8r}{a}\right) - 1.75 \right] \quad \begin{array}{l} Z : \text{Impédance de l'inductance } (\Omega) \\ L : \text{longueur de la spire } (m) \\ r : \text{rayon de la spire } (m) \\ \mu_0 : \text{constante magnétique } (4\pi \times 10^{-7} \text{ H.m}^{-1}). \\ \mu_r : \text{permittivité relative du matériau } (1 \text{ H.m}^{-1}). \\ a : \text{rayon du conducteur } (m) \\ \omega : \text{pulsation } (rad.s^{-1}) \end{array} \quad (5.13)$$

### C Expression des variations relatives d'inductance

D'après le modèle d'inductance précédemment défini à l'équation (5.8), il est possible de calculer la sensibilité relative de  $dL/L$  en fonction de  $dr/r$ . Pour simplifier les calculs, la constante 1.75 est arrondie à 2.

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dr} &= \mu_0 \mu_r * \left( \ln\left(\frac{8r}{a}\right) - 2 \right) + r \mu_0 \mu_r * \frac{8}{a} \frac{a}{8r} \\ &= \mu_0 \mu_r * \left( \left( \ln\left(\frac{8r}{a}\right) - 2 \right) + 1 \right) \end{aligned}$$

$$= \mu_o \mu_r \left( \ln \left( \frac{8r}{a} \right) - 1 \right)$$

La variation relative de L par rapport à celle de r s'exprime alors :

$$\begin{aligned} \frac{dL}{L} &= \frac{dr}{r} * \frac{\mu_o \mu_r \left( \ln \left( \frac{8r}{a} \right) - 1 \right)}{\mu_o \mu_r \left( \ln \left( \frac{8r}{a} \right) - 2 \right)} \\ &= \frac{\left( \ln \left( \frac{8r}{a} \right) - 1 \right) dr}{\left( \ln \left( \frac{8r}{a} \right) - 2 \right) r} \end{aligned}$$

En considérant un rapport  $r/a$  fixe, par exemple  $r = 200.a$ , il est possible de simplifier l'expression précédente :

$$\frac{dL}{L} = \frac{(7,37 - 1)}{(7,37 - 2)} * \frac{dr}{r}$$

Ce qui permet d'obtenir un modèle approché de sensibilité relative :

$$\frac{dL}{L} \sim 1,19 * \frac{dr}{r} \quad \begin{array}{l} L : \text{inductance du gilet (H)} \\ r : \text{rayon du contour circulaire entouré par la spire (m)} \end{array} \quad (5.14)$$

Ce modèle peut également être exprimé en fonction d'autres grandeurs comme la section ou le volume entouré par l'inductance.

|                | Relation avec r | Sensibilité en fonction de r | Sensibilité relative à r          | Sensibilité relative à L   |        |
|----------------|-----------------|------------------------------|-----------------------------------|--|--------|
| <b>Section</b> | $S = \pi r^2$   | $dS = 2\pi r dr$             | $\frac{dS}{S} = 2 * \frac{dr}{r}$ | $\frac{dL}{L} \sim 1,19 * \frac{1}{2} * \frac{dS}{S} \leftrightarrow \frac{dS}{S} \sim \frac{5}{3} \frac{dL}{L}$ | (5.15) |
| <b>Volume</b>  | $V = \pi r^2 h$ | $dV = 2\pi r h dr$           | $\frac{dV}{V} = 2 * \frac{dr}{r}$ | $\frac{dL}{L} \sim 1,19 * \frac{1}{2} * \frac{dV}{V} \leftrightarrow \frac{dV}{V} \sim \frac{5}{3} \frac{dL}{L}$ | (5.16) |



### 5.3.4 Transducteur : conversion inductance - fréquence par oscillateur LC

#### A Principe de mise en œuvre

Les circuits résonants LC se composent d'une bobine et d'un condensateur montés en parallèle. Ils sont caractérisés par une fréquence propre ou fréquence de résonance qui dépend des caractéristiques du système. Elle se situe à la fréquence pour laquelle les parties imaginaires des impédances et admittances des éléments  $L$  et  $C$  s'annulent.

$$f_0 = \frac{1}{2\pi\sqrt{LC}} \quad \begin{array}{l} L : \text{inductance de la spire (H)} \\ C : \text{capacité de résonance (F)} \\ f_0 : \text{fréquence de résonance du montage (Hz)} \end{array} \quad (5.17)$$

Le facteur de qualité  $Q$  qui définit la sélectivité du montage résonant s'exprime :

$$Q = \frac{R_p}{Z_0} = \frac{Z_0}{R_s} \quad \begin{array}{l} Q : \text{facteur de qualité} \\ R_p : \text{résistance parasite équivalente en parallèle du montage } (\Omega) \\ R_s : \text{résistance parasite équivalente en série du montage } (\Omega) \\ Z_0 : \text{module de l'impédance de } L \text{ ou de } C \text{ à la fréquence de résonance } (\Omega) \end{array} \quad (5.18)$$

Les résistances  $R_p$  ou  $R_s$  découlent des faibles résistances parasites de  $L$ , de  $C$  et de la connectique du montage. L'analogie mécanique de ce système est celle d'une masse couplée à un ressort sans frottement. Lorsque l'ensemble est excité (ressort tendu puis relâché), il va osciller infiniment à sa fréquence de résonance qui dépend uniquement de la raideur du ressort et de la masse. Quand le système est soumis à des frottements, les pertes d'énergie se traduisent par un amortissement progressif des oscillations qui finissent par disparaître.

En électronique, l'élément résonant doit être intégré dans un circuit de compensation des pertes afin de maintenir l'amplitude des oscillations. La structure classique d'un montage oscillant est présentée à la Figure 5.5. Les oscillations sont amorcées par le bruit thermique des composants électroniques (bruit à large bande qui se trouve filtré par l'élément résonant (équivalent à un filtre passe-bande très sélectif) présent dans la boucle de contre-réaction puis amplifié. L'amplification compense les pertes et fournit également la puissance nécessaire au signal de sortie.

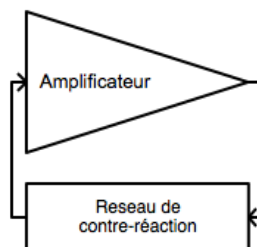


Figure 5.5 : principe de fonctionnement d'un oscillateur (ECS inc., 1999)

Pour osciller spontanément, un oscillateur doit remplir deux conditions connues sous le nom de critères de Barkhausen :

1. le gain de la boucle d'amplification doit être unitaire ;
2. le déphasage doit être égal à 0, 2π, 4π, etc. radians.

### B Variations relatives de fréquence :

D'après la relation liant les variations de fréquence et d'inductance rappelée à l'équation (5.17), pour une variation d'inductance  $dL$ , la variation en fréquence correspondante peut s'écrire :

$$df_0 = -\frac{1}{4\pi\sqrt{LC} * L} * dL \quad \begin{array}{l} L : \text{inductance de la spire (H)} \\ C : \text{capacité de résonance (F)} \\ f_0 : \text{fréquence de résonance du montage (Hz)} \end{array} \quad (5.19)$$

Ainsi, la variation relative de fréquence s'exprime :

$$\frac{df_0}{f_0} = -\frac{1}{4\pi\sqrt{LC} * L} dL * 2\pi\sqrt{LC} = -\frac{1}{2} \frac{dL}{L}$$

$$\frac{df_0}{f_0} = -\frac{1}{2} \frac{dL}{L} \quad \begin{array}{l} L : \text{inductance de la spire (H)} \\ f_0 : \text{fréquence de résonance du montage (Hz)} \end{array} \quad (5.20)$$

D'après la fonction de sensibilité relative de la section par rapport à l'inductance donnée à l'équation (5.15), il est possible d'exprimer la variation relative de la fréquence en fonction de la section :

$$\frac{df_0}{f_0} = -\frac{3}{10} * \frac{dS}{S} \quad \begin{array}{l} f_0 : \text{fréquence de résonance du montage (Hz)} \\ S : \text{section entourée par l'inductance (m}^2\text{)} \end{array} \quad (5.21)$$

#### 5.3.5 CAN : Numérisation des variations de fréquences

L'inductance des spires peut être décomposée en une constante  $L_{nom}$  de forte amplitude équivalente à la section moyenne entourée, et une composante variable  $\Delta L$  correspondant aux variations de section dynamiques produites par les mouvements de fluides d'origine cardiorespiratoire. La valeur de  $L_{nom}$  est liée aux dimensions du tronc de l'individu d'après un modèle circulaire précédemment décrit à l'équation (5.8). Elle sera considérée comme invariante au cours des expérimentations (à condition que la position du gilet soit stable).  $\Delta L$ , la grandeur d'intérêt reflétant les échanges de fluides au sein du tronc, est comparativement d'une amplitude bien inférieure à  $L_{nom}$ .

$$L_{spire} = L_{nom} + \Delta L(t) \quad \begin{array}{l} L_{spire} : \text{valeur instantanée l'inductance de la spire (H)} \\ L_{nom} : \text{valeur nominale de l'inductance théorique (H)} \\ \Delta L : \text{variations d'inductance (H)} \end{array} \quad (5.22)$$

D'après l'équation (18), lorsqu'une inductance de ce type sert d'élément résonnant pour un oscillateur LC elle en pilote également la fréquence instantanée. La fréquence d'oscillation du montage sera centrée autour d'une valeur nominale fixée par  $L_{nom}$  et sera légèrement décalée par les variations d'inductance  $\Delta L$ . L'expression (5.23) ne tient pas compte des effets de dérives de l'oscillateur qui peuvent ajouter une composante variable supplémentaire.

$$f(t) = f_p(L_{nom}) + \Delta f(\Delta L(t))$$

$f(t)$  : fréquence instantanée du montage (Hz)  
 $f_p$  : fréquence de la porteuse (Hz)  
 $\Delta f(t)$  : déviation instantanée de la fréquence (Hz) (5.23)  
 $L_{nom}$  : valeur nominale de l'inductance théorique (H)  
 $\Delta L$  : variations d'inductance (H)

Le principe de conversion utilisé est tout à fait analogue aux techniques de modulation de fréquence très largement utilisées dans les télécommunications.  $\Delta f(t)$  est très faible (quelques centaines de hertz au plus) et correspond au signal modulant. La porteuse a une fréquence très élevée du fait de la faible valeur d'inductance propre de la spire. L'information est portée par les variations de fréquence  $\Delta f$  et permet de remonter aux variations d'inductance  $\Delta L$  en inversant l'équation (5.17).

$$\Delta L = \frac{1}{4\pi^2 \Delta f_0^2 C}$$

$\Delta L$  : variation d'inductance de la spire (H)  
 $\Delta f_0$  : fréquence de résonance du montage (Hz) (5.24)  
 $C$  : capacité de résonance fixe et connue (F)

La conversion analogique numérique de ce signal modulé peut se faire de différentes manières : soit en extrayant puis numérisant le signal modulant basse fréquence ; soit en mesurant à chaque instant la fréquence instantanée du signal puis en déterminant la variation de fréquence par traitement numérique.

### C Méthode 1 : démodulation de fréquence puis numérisation

Dans la mesure où la transduction repose sur le principe de la modulation de fréquence classique, il est tout à fait possible d'exploiter les montages de démodulation couramment utilisés en transmission FM et télécommunications pour extraire l'information. Cohen et coll. ont évalué l'intérêt de cette approche pour la réalisation d'un système de PI (Cohen *et al.*, 1994). Le schéma de principe est représenté sur la Figure 5.6. Il consiste à extraire un signal analogique basse fréquence  $\Delta V$  dont l'amplitude est l'image des variations d'inductance modulant la fréquence de l'oscillateur  $f_p$ . La numérisation de ce signal avec une résolution suffisante (pour en représenter les très faibles variations) permet de remonter successivement aux fluctuations de fréquence  $\Delta f$ , d'inductance  $\Delta L$  et enfin de section  $\Delta S$  de la spire.

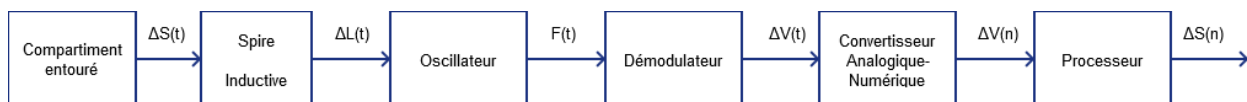


Figure 5.6 : schéma de principe de conversion analogique numérique des variations de section par une démodulation du signal de PI à oscillateur LC

Il existe différentes implémentations de démodulateur de fréquences. La structure traditionnelle repose sur une boucle à verrouillage de phase (« *Phase-Locked Loop* » - PLL en anglais). Le signal modulé est injecté en entrée de la PLL pour en comparer la phase avec un oscillateur interne commandé en tension (« *Voltage controlled oscillator* » – VCO en anglais). La boucle d'asservissement est représentée sur la Figure 5.7. La valeur moyenne de l'écart de phase ou erreur de phase est obtenue à l'aide d'un filtre passe-bas. Le VCO est asservi par l'erreur de phase et modifie sa fréquence de façon à minimiser l'erreur (e). Celle-ci va devenir très faible, voire nulle, au bout d'un temps très court (quelques ms). La PLL est alors dite verrouillée. Dans cette situation, toute variation de période du signal d'entrée engendre l'apparition d'une tension en sortie du filtre qui modifie la fréquence du VCO en conséquence. Lorsque le filtre est correctement calculé, le signal en sortie correspond à l'information basse fréquence démodulée.

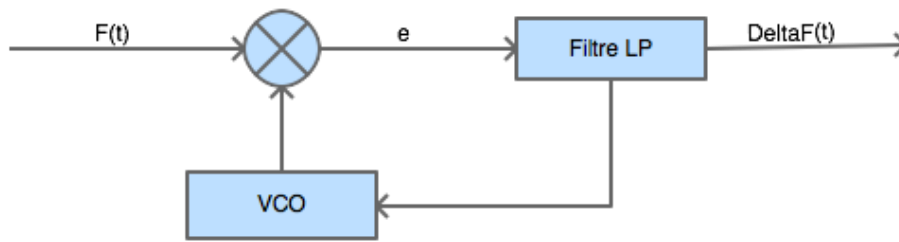


Figure 5.7 Schéma de principe d'un démodulateur de fréquence à PLL.

## D Méthode 2 : numérisation par mesure de la fréquence et démodulation ultérieure par traitement numérique

La seconde méthode repose sur un principe totalement différent dont la chaîne est détaillée sur la Figure 5.8. Cette technique nécessite d'utiliser un fréquencemètre qui acquiert une fréquence instantanée dont les variations peuvent être déterminées *a posteriori* par traitement numérique afin de remonter à leur équivalent en section.

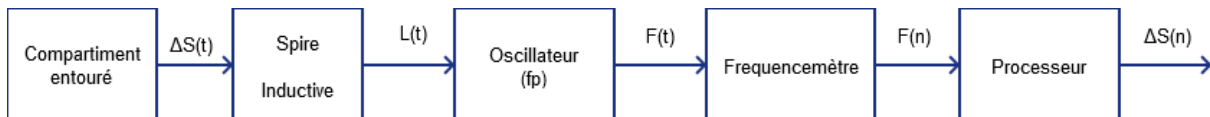


Figure 5.8 : schéma de principe de conversion analogique numérique par utilisation d'un fréquencemètre.

La mesure de la fréquence d'un signal inconnu est la plupart du temps implémentée à l'aide de techniques de comptage consistant à « chronométrer » la durée d'une ou plusieurs périodes du signal. Il existe deux approches pour la mesure de cette durée : directe ou réciproque, distinguées selon le signal servant d'élément déclencheur de la mesure (Main, 2006).

Les deux procédés nécessitent l'usage de deux compteurs servant à détecter les fronts du signal inconnu et ceux d'une base de temps ( $T_{ref}$ ), respectivement nommés  $C_{osc}$  et  $C_{ref}$ .  $T_{ref}$  est fournie par un oscillateur de grande stabilité et permet de « chronométrer le temps » écoulé.

### Méthode directe

La méthode directe consiste à compter le nombre de périodes du signal inconnu durant un temps fixé.

La fenêtre temporelle de mesure ( $T_{mes}$ ) est définie selon un nombre entier de périodes de la base de temps ( $T_{ref}$ ).  $T_{ref}$  doit être suffisamment stable et petite par rapport à la période du signal inconnu pour pouvoir constituer une base de temps correcte. La Figure 5.9 montre un chronogramme synthétisant le principe de la mesure. Un compteur ( $C_{osc}$ ) s'incrémente à chaque front du signal « inconnu » (1) au cours de la durée de mesure définie ( $T_{mes}$ ) ou (3) fixée en nombres de cycles d'horloge de la base de temps (7 dans cet exemple). Ces périodes sont détectées par le compteur  $C_{ref}$  ou (4) sur la figure.  $C_{ref}$  s'incrémente à chaque front de la base de temps (2). Lorsque la mesure commence, le second compteur  $C_{osc}$  ou (6 sur la figure) s'incrémente à chaque période de la base de temps. Dès que la valeur de ce compteur atteint la constante définie, la mesure (5) s'arrête.

### Méthode par comptage réciproque

La méthode réciproque consiste à compter les fronts du signal de référence pour un nombre entier défini de périodes du signal inconnu.

La Figure 5.10 présente un chronogramme résumant le principe de la mesure. Un compteur  $C_{osc}$  initialisé à 0 au début de la mesure (4) s'incrémente à chaque front du signal « inconnu » (1), lorsque le nombre N de périodes désirées (3) est atteint le comptage s'arrête. Durant toute la mesure le second compteur  $C_{ref}$  (5) s'incrémente à chaque front du signal de référence (2). La durée de la mesure  $T_{mes}$  est variable et dépend de la période du signal en entrée ( $T_{osc}$ ) :

$$T_{mes} = N * T_{osc} \quad \begin{array}{l} T_{osc} : \text{période du signal inconnu (s)} \\ N : \text{nombre de cycles du signal inconnu à détecter} \\ T_{mes} : \text{durée totale de la mesure (s)} \end{array} \quad (5.25)$$

### Expression de la fréquence

Quel que soit le procédé choisi, l'expression de la période du signal est identique. Aux erreurs de mesures près, on peut écrire l'égalité suivante :

$$T_{mes} = C_{osc} * T_{osc} = C_{ref} * T_{ref} \quad (5.26)$$

$T_{mes}$  : temps de mesure (s)

$C_{osc}$  : nombre de périodes du signal inconnu qui se sont produites pendant  $T_{mes}$

$T_{osc}$  : période du signal inconnu (s)

$C_{ref}$  : nombre de périodes de la base de temps qui se sont produites pendant  $T_{mes}$

$T_{ref}$  : période de la base de temps (s)

Ce qui permet de retrouver la période du signal inconnu :

$$T_{osc} = \frac{C_{ref}}{C_{osc}} * T_{ref} \quad (5.27)$$

$T_{osc}$  : période du signal inconnu (s)

$T_{ref}$  : période de la base de temps (s)

$C_{ref}$  : nombre de périodes de la base de temps écoulées durant  $T_{mes}$

$C_{osc}$  : nombre de périodes du signal inconnu écoulées durant  $T_{mes}$

Ou encore en fréquence :

$$F_{osc} = \frac{C_{osc}}{C_{ref}} * F_{ref} \quad (5.28)$$

$F_{osc}$  : fréquence d'oscillation (Hz)

$F_{ref}$  : fréquence de la base de temps (Hz)

$C_{ref}$  : le nombre de périodes de la base de temps écoulées durant  $T_{mes}$

$C_{osc}$  : le nombre de périodes du signal inconnu écoulées durant  $T_{mes}$

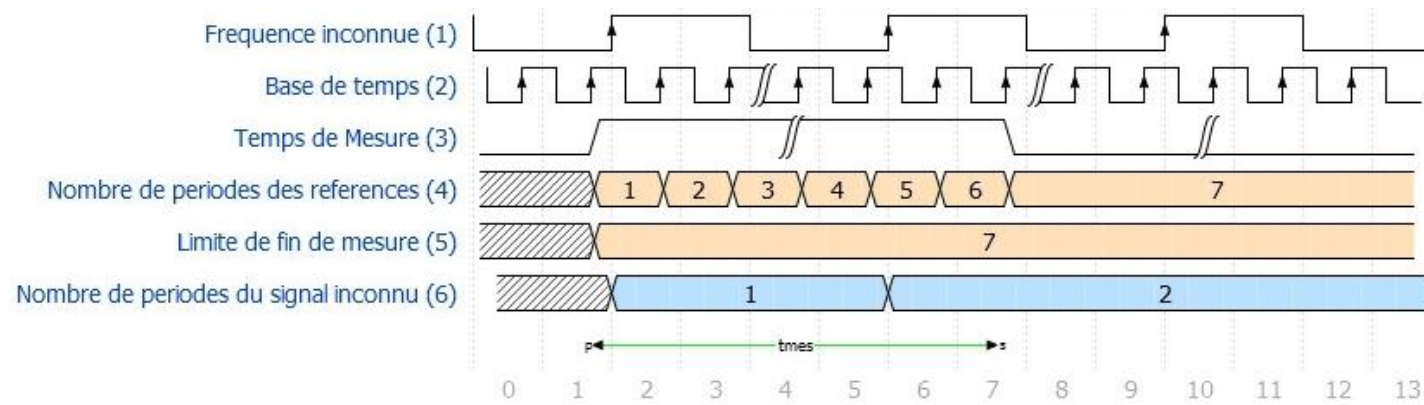


Figure 5.9 : chronogramme de principe d'une mesure de fréquence par comptage direct

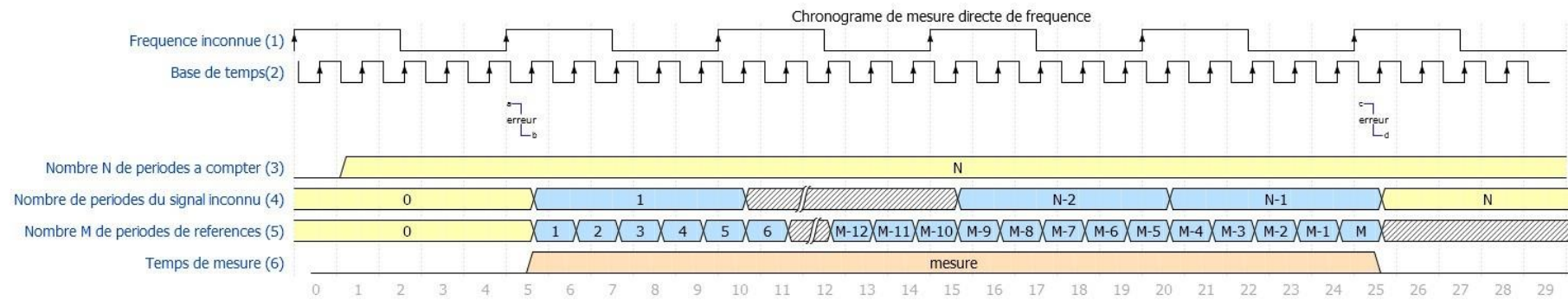


Figure 5.10 : chronogramme de principe d'une mesure de fréquence par comptage réciproque

## Démodulation et récupération des variations de section

Le signal doit être numérisé dans des conditions de résolution préservant les faibles variations noyées dans une forte valeur moyenne. Différentes solutions peuvent être mises en œuvre pour extraire les variations de fréquence  $\Delta f$  du signal de fréquence instantanée. Il est possible d'atténuer fortement la valeur nominale en recourant à un filtrage passe-haut numérique ou en soustrayant la valeur moyenne de fréquence. Cette solution permet de fournir des signaux instantanés de variation de section. La mesure de l'amplitude peut aussi être réalisée directement sur le signal par des détections de maximums et minimums locaux.

### E Comparaison et choix de l'architecture à implémenter

Pour diverses raisons, les fonctions de démodulation de fréquence par PLL nécessitent des implémentations dédiées à chaque application. En particulier, les plages de fréquences de fonctionnement des PLL sont limitées et doivent être optimisées. Sauf à faire fabriquer un circuit dédié de type ASIC (« *Application-specific integrated circuit* » ou ASIC en anglais), ces fonctions sont généralement implémentées avec des composants discrets. De plus, même si elle est faible, l'erreur sur la démodulation n'est pas nulle et introduit un biais dans la mesure. La résolution dépend ensuite de la sensibilité et de la stabilité du VCO ainsi que de la résolution numérique du convertisseur analogique numérique utilisé. En l'occurrence, ceux intégrés dans les microcontrôleurs permettent généralement une conversion sur 12 bits et ont des niveaux de bruits variables qui sont très insuffisants pour l'application de PI chez le rat. Pour accéder à de meilleures performances, il serait nécessaire de s'orienter vers des convertisseurs sous forme de composants discrets. Cette solution risque de conduire à un encombrement supérieur du système et n'a par conséquent pas été retenue.

Quant à la seconde méthode consistant à mesurer la fréquence du signal, elle peut être implémentée à l'aide de deux compteurs. Ce type de fonctions logiques est généralement inclus dans les microcontrôleurs ce qui laisse envisager une implémentation avec un encombrement moindre. Le principal critère de choix entre la solution réciproque ou directe est l'erreur commise sur la mesure. Ces erreurs sont illustrées sur la Figure 5.11 par les zones hachurées montantes et descendantes. Avec la méthode directe, le comptage est synchronisé sur la période de la base de temps ( $T_{ref}$ ), par conséquent dans le pire des cas, l'erreur commise est d'une période du signal inconnu ( $T_{osc}$ ). Pour le comptage réciproque, c'est le signal inconnu qui est utilisé pour cadencer la mesure. Lorsque celle-ci se termine, l'erreur est au plus d'une période de la base de temps ( $T_{ref}$ ).

Par conséquent, pour que la mesure de fréquence soit de bonne qualité,  $F_{ref}$  doit nécessairement être très supérieure à celle de  $F_{osc}$ .

La méthode par comptage réciproque met en œuvre une moyenne qui permet de diminuer l'influence de la résolution temporelle du convertisseur ( $T_{ref}$ ). Plus la durée de mesure augmente ( $T_{mes} = N * T_{osc}$ ), et moins l'influence de la résolution sur la quantification est importante. L'erreur relative de quantification décroît linéairement en fonction du nombre de cycles du signal inconnu ce qui s'écrit :

$$\varepsilon_{T_{osc}} = \frac{T_{ref}}{N * T_{osc}} = \frac{T_{ref}}{T_{mes}} \quad (5.29)$$

$T_{osc}$  : période du signal inconnu (s)

N : nombre de cycles du signal inconnu à détecter

$T_{mes}$  : durée totale de la mesure (s)

$T_{ref}$  : période de la base de temps (s)

$\varepsilon_{T_{osc}}$  : erreur de quantification (s)

En résumé, le temps de mesure a une influence sur la résolution exploitable de la mesure. Plus il est faible et plus le signal sera bruité. À l'inverse lorsque la durée de mesure augmente le niveau de bruit diminue. L'erreur commise sera minimisée avec la méthode réciproque ce qui justifie le choix de cette technique.

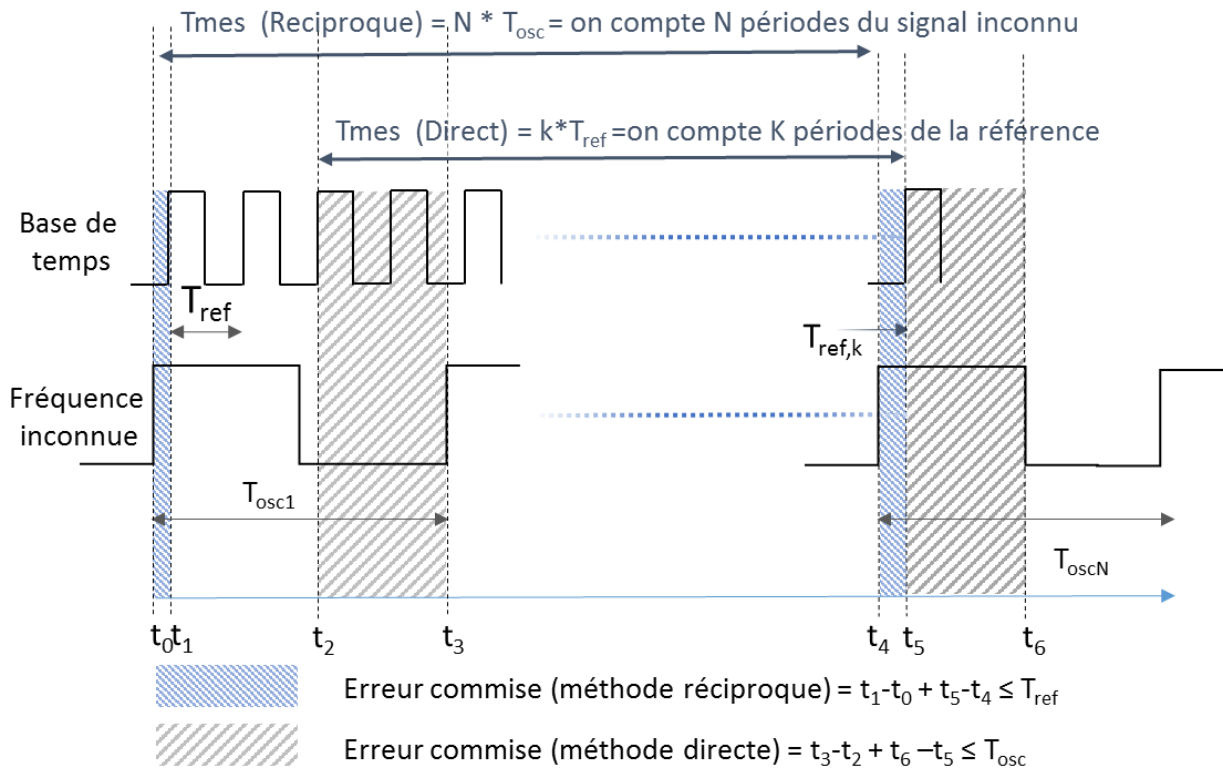


Figure 5.11 : comparaison schématique des erreurs commises pour les méthodes directe et réciproque. Les erreurs sont indiquées par les zones hachurées montantes et descendantes.





## Chapitre 6 Spécifications sous contraintes physiologiques

Ce chapitre se focalise sur les caractéristiques affectant les performances de mesures et qui sont à mettre en regard de contraintes physiologiques. Des éléments complémentaires de spécifications sont disponibles à l'Annexe I.

### 6.1 Cahier des charges du transducteur : l'oscillateur

#### 6.1.1 Point de fonctionnement

Le volume (et donc la section) du tronc du rat est très inférieur à celui d'un humain. En pratique, cela se traduit par une diminution conséquente de la valeur de l'inductance des spires intégrées dans le gilet. Le facteur de qualité du montage s'en trouve dégradé ce qui durcit les contraintes de conception de l'oscillateur (oscillations à plus hautes fréquences, sensibilité aux résistances parasites des fils utilisés pour réaliser les spires, etc.). En connaissant les sections attendues du tronc, il est possible d'estimer les valeurs d'inductance des spires chez l'homme et chez le rat en utilisant la loi d'inductance définie à l'équation (5.8) ces estimations sont indiquées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : comparatif des ordres de grandeur des inductances des spires chez l'homme et le rat.

|       | Section du thorax <sup>9</sup> | Ordre de grandeur de l'inductance attendue |
|-------|--------------------------------|--|
| Homme | 450-800 cm <sup>2</sup>        | 1-2μH                                      |
| Rat   | 7-30 cm <sup>2</sup>           | 100-250nH                                  |

#### 6.1.2 Stabilité de l'oscillateur

Au 5.3.5, il a été admis que la fréquence instantanée de l'oscillateur peut se décomposer comme la somme d'une fréquence centrale ou porteuse  $f_p$  et de variations de faibles amplitudes pilotées par l'inductance de la spire. En réalité, comme sur tous les oscillateurs, la fréquence nominale de résonance varie dans le temps en raison de trois phénomènes : (1) le vieillissement des composants, (2) la dérive thermique et (3) le bruit du montage. L'origine et les bandes passantes de ces variations de fréquences sont distinctes. On se propose de retenir les limites indiquées sur la Figure 6.1.

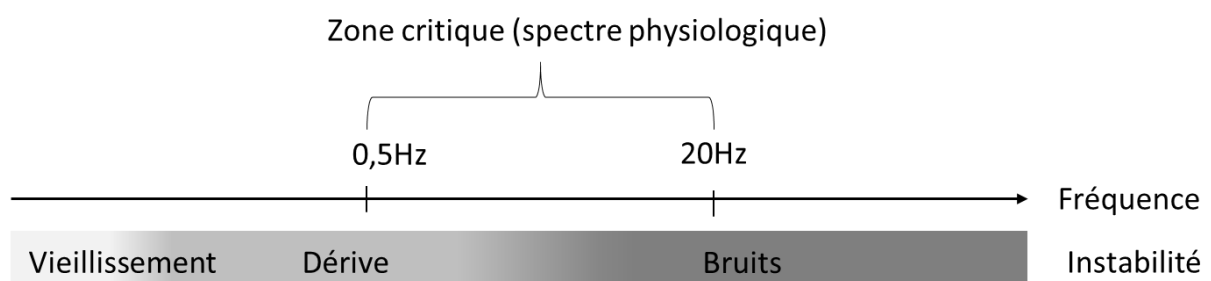


Figure 6.1 : bande passante des instabilités de l'oscillateur et spectre des signaux physiologiques

<sup>9</sup> Estimation de section déterminée à partir d'un modèle cylindrique du volume du thorax.

## Vieillessement ou stabilité à long terme de l'oscillateur

Ce phénomène se caractérise par une évolution très lente (à l'échelle de jours, de mois, voire d'années) de la fréquence d'oscillation d'un montage du fait de la modification des valeurs de composants se produisant lors de leur vieillissement.

À nouveau, étant donné que l'information utile de la PCRI n'est pas portée par la valeur de fréquence nominale mais par ses variations relatives, ces dérives n'impactent pas la mesure.

## Dérive de l'oscillateur

La dérive des oscillateurs résulte principalement de l'influence de la température sur les propriétés des composants électroniques utilisés. Ce phénomène est généralement maximal à la mise sous tension du système puis s'atténue dès lors qu'un équilibre thermique s'instaure. Il se stabilise ensuite si la température de l'environnement est constante.

Traditionnellement, la dérive est minimisée par un filtrage numérique passe-haut du signal de la PCRI. Cette méthode fonctionne très bien lorsque le spectre des dérives de l'oscillateur est très inférieur à la limite basse de la bande passante physiologique (notée zone critique sur la Figure 6.1).

Comme on peut le voir sur la Figure 6.2, la présence d'une dérive trop importante génère des erreurs de mesure sur la détermination de l'amplitude des variations de volumes cardiaques. La mesure repose sur le calcul de la différence entre le maximum et le minimum de chaque cycle. Lorsque la dérive est trop forte entre l'instant où le maximum est atteint et celui où le minimum se produit, la valeur moyenne du signal change ce qui a pour effet de décaler le minimum. Une erreur  $\epsilon$  telle que représentée sur la Figure 6.2 est alors commise. Plus la dérive se superposant au signal dans la durée de mesure est forte, et plus la valeur de  $\epsilon$  sera importante.  $\epsilon$  est une quantité qui dépend du rapport entre les vitesses de variation (en  $\text{Hz}\cdot\text{s}^{-1}$ ) du signal physiologique et de la dérive.

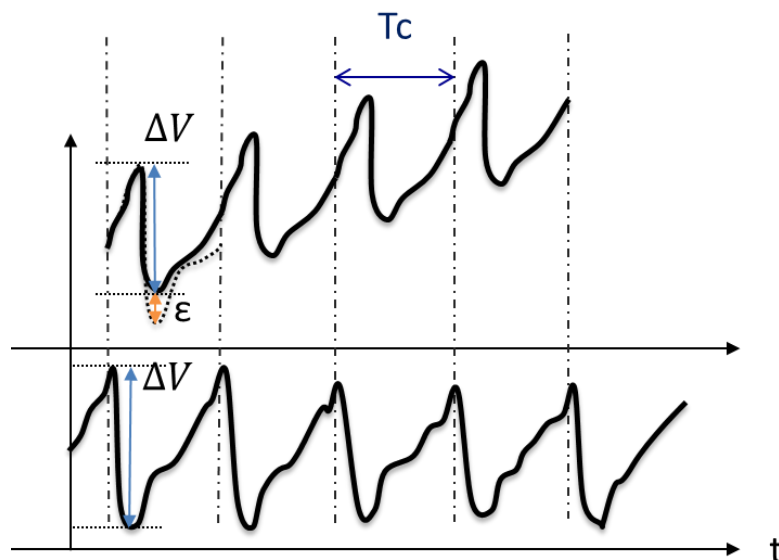


Figure 6.2 : illustration de l'influence de la dérive sur la mesure de l'amplitude des variations de volume d'origine cardiaque

La composante cardiaque du signal brut fourni par le fréquencemètre représente des variations d'amplitude d'environ 1 kHz<sup>10</sup> et la période cardiaque peut durer jusqu'à 300 ms (fréquence cardiaque minimum du rat de 3 Hz). On souhaite estimer la dérive maximum tolérable pour la détection de l'amplitude sur cette fenêtre. La dérive et le signal sont comparés par leurs vitesses de variation qui s'expriment par :

$$\frac{df}{dt} = \frac{f_{t+T} - f_t}{T} \quad (6.1)$$

$df/dt$  : vitesse de variation du signal de fréquence (Hz.s<sup>-1</sup>)

$T$  : durée maximale de la période cardiaque (s)

$t$  : temps de l'échantillon (s)

$f$  : fréquence instantanée du signal (Hz)

D'après l'équation ( 6.1 ), la vitesse de variation du signal physiologique cardiaque est donc d'environ 3300 Hz.s<sup>-1</sup>. Si l'on souhaite borner l'erreur causée par la dérive à 1 %, sa vitesse doit être inférieure à 330 Hz.s<sup>-1</sup> sur une période cardiaque.

### 6.1.3 Bruit de l'oscillateur

Le bruit de l'oscillateur correspond à toutes les instabilités de fréquence supérieure à 1 Hz. Il est critique de le minimiser dans la zone du spectre physiologique (0.5 Hz -20 Hz), car il sera impossible de filtrer ces bruits. Idéalement, pour éviter une dégradation du rapport signal sur bruit, la stabilité à court terme de l'oscillateur dans ces zones de fréquences devrait être aussi proche que possible de la résolution du système.

## 6.2 Cahier des charges du convertisseur analogique numérique (CAN) : le fréquencemètre

Le système prend en entrée le signal de fréquence inconnue provenant de l'oscillateur et fournit l'information convertie sur une interface numérique. L'une des caractéristiques essentielles de ce système est sa résolution.

### 6.2.1 Résolution de mesure sur les variations de fréquence

Considérant un modèle du tronc cylindrique de rayon  $r = 2 \text{ cm}$  et de hauteur  $h = 3 \text{ cm}$ , le volume total du tronc s'exprime :

$$V_{tr} = h * S = h * \pi r^2 = 3 * \pi 2^2 = 37.7 \text{ cm}^3 \approx 40 \text{ ml} \quad (6.2)$$

$V_{tr}$  : volume du tronc (ml)

$S$  : section du cylindre (cm<sup>2</sup>)

$h$  : hauteur du cylindre (cm)

$r$  : rayon du cylindre (cm)

Les variations relatives de volumes à mesurer avec une résolution de 100 points sont donc de

$$\frac{\Delta V}{V} = \frac{0,100 \text{ ml}}{40 \text{ ml} * 100} = 2.5 * 10^{-5} = 25 \text{ ppm}$$

<sup>10</sup> Données issues des observations préliminaires.

La question ici est de savoir comment cette contrainte doit se traduire sur les spécifications en matière de variations  $\Delta f$  de fréquence à détecter. D'après la relation ( 5.15 ), et sachant que pour une géométrie constante cylindrique, les variations relatives de section et de volumes sont équivalentes :

$$\left| \frac{df}{f} \right| = \left| -\frac{3}{10} * 25ppm \right| = 8ppm \quad (6.3)$$

Le système développé doit donc avoir une résolution suffisante pour mesurer des variations d'environ 8 ppm de la fréquence d'oscillation. À titre d'illustration de la ultra-haute résolution qui est ciblée, on peut ramener cela à des variations absolues d'inductance sachant que

$$\frac{df_{osc}}{f_{osc}} = -\frac{1}{2} * \frac{dL}{L}$$

Pour une inductance de spire de 100 nH, cela revient à détecter un changement de la valeur d'inductance de 8 pH :

$$-dL = \frac{df_{osc}}{f_{osc}} * 2 * L = 8ppm * 2 * 100nH = 8 * 10^{-13} \approx 8pH$$

### 6.2.2 Échantillonnage

Le Tableau 6 met en évidence des contraintes d'échantillonnages plus sévères chez le rat en raison de fréquences plus élevées et d'une durée moindre des événements cardiaques. Les instruments existants conçus pour un usage chez l'homme sont donc impropres à une représentation temporelle correcte des fluctuations de volume. Par exemple, le système VISURESP (RBI, Meylan France) échantillonne les signaux de PI à 40 Hz ce qui garantit seulement quatre points par cycle cardiaque si on considère la fréquence cardiaque max d'un rat (10 Hz). Ces performances sont inadaptées à une détection précise du début et de la fin de la systole (phase d'éjection cardiaque) dont la durée varie entre 15 et 60 ms. Dans ces conditions, il sera impossible de déterminer l'amplitude du VES avec exactitude.

Tableau 6 : caractéristiques temporelles cardiaques : comparaison des ordres de grandeur physiologiques et observations empiriques

|   | Homme                                       | Rat                    |
|---|---|------------------------|
| <b>Plage de fréquence cardiaque</b>       | 1-3.5 Hz<br>(Barrett <i>et al.</i> , 2010b) | 3-10 Hz                |
| <b>Durée cycle cardiaque</b>              | 285-1000 ms                                 | 100 - 300 ms-          |
| <b>Durée de la systole</b>                | 160-270 ms (Barrett <i>et al.</i> , 2010b)  | 30-110ms <sup>11</sup> |
| <b>Spectre des signaux physiologiques</b> | 0,5-20 Hz                                   | 0,5-20 Hz              |
| <b>Échantillonnage usuel</b>              | 40 Hz                                       | Nd                     |

Nd : Non disponible

<sup>11</sup> Un ratio de 1,5 entre la durée de la diastole et de la systole est retenu (Barrett *et al.*, 2010b; Zhao *et al.*, 2013), ce qui permet d'estimer la durée de la systole à partir des durées de la période cardiaque.

La fréquence d'échantillonnage est contrainte par le besoin de pouvoir détecter correctement des minimums et maximums d'origine cardiaque dont l'espacement est au minimum de 15 ms. La période d'échantillonnage doit impérativement être inférieure à cette durée. On se propose de concevoir un système capable de capturer au moins 20 points par battement.

$$T_{ech} \leq \frac{T_{card_{mini}}}{20} = \frac{100}{20} = 5ms \rightarrow F_{ech} \geq 200Hz$$

Les mesures d'inductance devront être réalisées en moins de 5 ms de façon continue (sans intervalle entre deux échantillons). Un mécanisme de synchronisation avec d'autres éléments extérieurs est également requis.

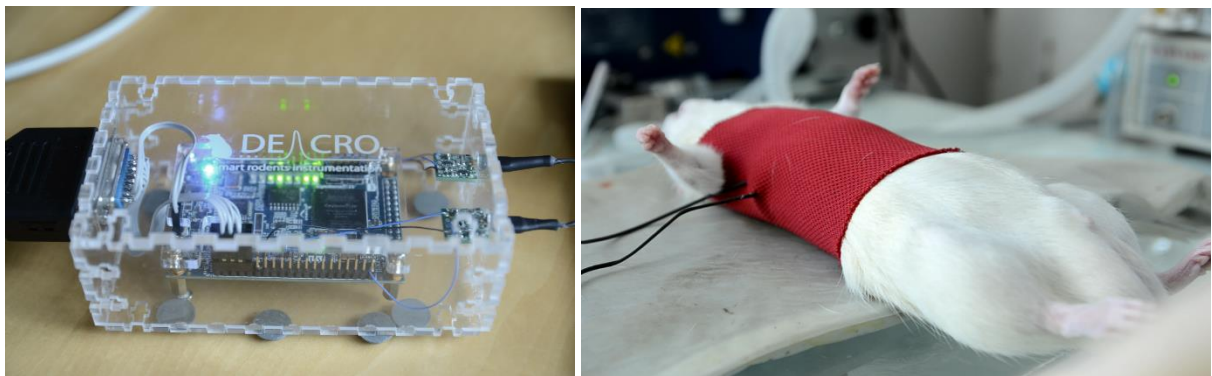


L'objet de ce chapitre est de présenter les développements et la maquette de PCRI à ultra-haute résolution mise au point au cours de ces trois années de thèse. Compte tenu du contexte de valorisation, la présentation de la maquette de PCRI à ultra-haute résolution est volontairement succincte afin de préserver la confidentialité d'un certain nombre d'éléments clés. Ces informations incluent en particulier le descriptif complet des implémentations matérielles (Schéma électrique, Références des composants) et logicielles. Ces éléments viennent compléter le brevet (Gumery, Boucher and Baconnier, 2015) déposé et ont été formalisés dans un dossier de savoir-faire transmis à l'Université Grenoble Alpes.

### 7.1 Maquette de système de pléthysmographie cardiorespiratoire par inductance

Des clichés de la maquette actuelle sont visibles sur la Figure 7.1. Celle-ci se compose d'un gilet à deux spires (b), et d'un boîtier électronique (a) comportant un oscillateur et une électronique de conversion analogique numérique à ultra haute résolution (UHR-LDC).

Les données sortant du convertisseur sont lues par un microcontrôleur et transmises à un microordinateur. Le programme exécuté sur le PC assure la sauvegarde et l'affichage en temps réel. L'extraction des grandeurs physiologiques est à l'heure actuelle réalisée en post-traitement.

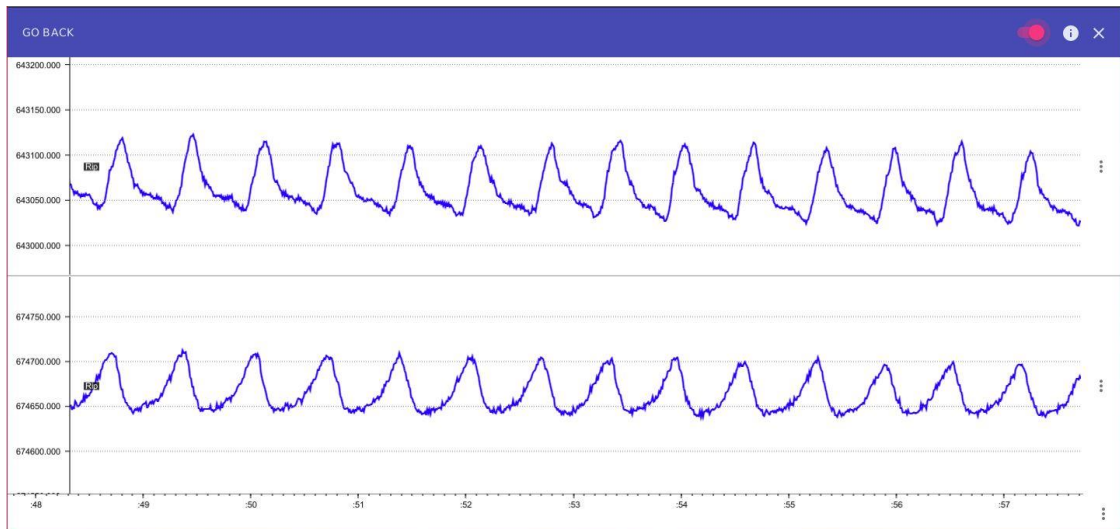


(a)

(b)

Figure 7.1 : (a) boîtier de conditionnement de la maquette de laboratoire du système DECRO. (b) Animal équipé d'un prototype de gilet pléthysmographique. Le gilet se connecte au boîtier de conditionnement.





*Figure 7.2 : capture d'écran de l'interface d'affichage des signaux DECRO lors de la visualisation en temps réel de deux signaux bruts de PCRI. En haut variations de section vues par les deux spires du gilet.*

## 7.2 Gilet et spires

Le modèle actuel de gilet a été développé en collaboration avec une plateforme technologique spécialisée dans le textile. De nombreux prototypes de formes et de tissus différents ont été testés sur animaux afin d'optimiser l'ergonomie du vêtement. Cette prestation a également mené à la mise au point d'un procédé de montage des spires dans le tissu compatible avec une future production industrielle.

## 7.3 Oscillateur

Concernant l'oscillateur, différents essais ont été réalisés en interne avec plusieurs types d'oscillateurs LC (Colpitt, Clapp, etc.). La version actuelle a été finalisée en collaboration avec un bureau d'étude spécialisé en électronique analogique. L'intervention de ce prestataire a permis d'atteindre des performances très élevées en ce qui concerne la stabilité (malgré le très faible facteur de qualité du montage LC) ainsi que de réduire la dimension à quelques centimètres carrés.

## 7.4 CAN

L'implémentation de fréquencesmètre réalisée est similaire à celle utilisée dans bon nombre de fréquencesmètres de laboratoire (Agilent Technologies, 1997; Johansson, 2006). Le système réalisé permet de fournir une mesure synchrone de deux signaux de pléthysmographie par inductance à une fréquence d'échantillonnage de 200 Hz. La base de temps utilisée permet d'atteindre une résolution sur la mesure de la période du signal inconnu de 5 ns.

## 7.5 Traitement et affichage

Le stockage et l'affichage sont gérés par un microordinateur exécutant une suite logicielle développée avec l'aide d'un ingénieur du pôle Yeastlab de l'institut CARNOT-LSI de Grenoble.

Cet ensemble de programmes assure :

- l'acquisition synchrone des différents signaux du système ;
- le stockage sous forme de fichiers au format.hdf5. ;
- l'affichage et le contrôle de l'acquisition en temps réel avec une Interface Homme Machine (IHM) utilisant des technologies web.

L'extraction est réalisée en post-traitement à l'aide de scripts Matlab. À terme, les algorithmes développés ont vocation à être directement intégrés dans le système d'acquisition. Le logiciel développé intègre la possibilité de traiter les données à l'aide de scripts Python.

Le choix de l'utilisation d'un format standard tel que le hdf5 résulte du souhait de garantir la compatibilité des données avec un grand nombre de logiciels (notamment Matlab, Python). Il est spécifié et promu par le HDF Group (*The HDF Group*, no date). Il est de plus particulièrement adapté au stockage de signaux physiologiques, d'une part parce qu'il a été conçu pour gérer des quantités de données volumineuses, et d'autre part parce qu'il gère nativement dans un seul fichier des flux de données multiples provenant par exemple de plusieurs capteurs.

L'IHM a été conçue de façon à afficher de façon flexible différentes configurations de signaux. Grâce à son architecture reposant sur des technologies web, elle est exécutée directement dans le système d'acquisition. L'utilisateur y accède par son navigateur internet sans avoir à installer de logiciel sur sa machine.



## Chapitre 8 Caractérisation métrologique à l'aide d'un banc de test mécanique

Il s'agit ici de s'assurer que le système est compatible avec la mise en œuvre dans de bonnes conditions de la PCRI chez le rat.

Un banc de test mécanique a été conçu et utilisé pour la réalisation de 3 protocoles ciblant des caractéristiques métrologiques différentes. Le banc a également servi pour des tests réguliers du comportement d'ensemble du système.

### 8.1 Conception et réalisation du banc de test

#### Simulation du tronc du rat

Lorsque le volume de la cage thoracique augmente, cela se fait principalement par un accroissement de sa section. Une géométrie cylindrique dont la section varie selon un seul degré de liberté devrait donc permettre de représenter assez fidèlement les phénomènes de variations de volume du tronc d'un rat.

Le principe sera de placer le gilet autour du modèle de tronc puis de simuler des variations de volume connues et répétables. De cette façon, il sera possible de fournir un premier niveau de caractérisation du système de PCRI. Idéalement, les variations de volume appliquées doivent être connues avec une incertitude inférieure à celle de l'instrument testé.

#### Simulateur mécanique

Le banc réalisé est visible Figure 8.1. Il se compose de pièces mécaniques du commerce et d'une partie usinée à façon. La platine à trous et la platine de déplacement linéaire utilisées sont des éléments commercialisés pour les montages d'optique de précision ce qui assure une bonne qualité des assemblages mécaniques (en particulier de faibles jeux). Deux demi-cylindres (marqués 1 et 2 sur la Figure 8.1.a) et des supports métalliques ont été usinés par un atelier de mécanique de précision. Les demi-cylindres sont en matériau non ferromagnétique afin d'éviter toute perturbation sur la mesure par l'introduction d'un noyau entre les inductances, lorsque le gilet sera placé sur le banc test.

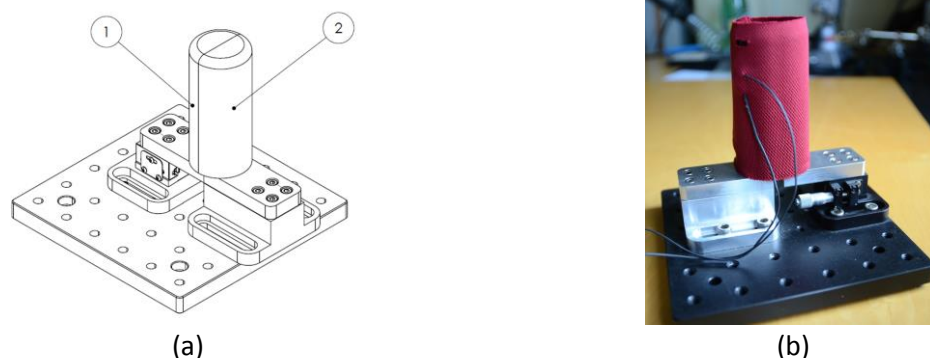


Figure 8.1 : (a) Schéma du banc de test mécanique réalisé. 1 et 2 : Demi-cylindre modélisant le tronc du rat (b) Photographie du banc de test avec un prototype de gilet placé autour des demi-cylindres.

Principe de variation de section

La simulation de la variation de section de la cage thoracique repose sur la modification de l'espacement entre deux demi-cylindres (visibles en foncé sur la Figure 8.2).

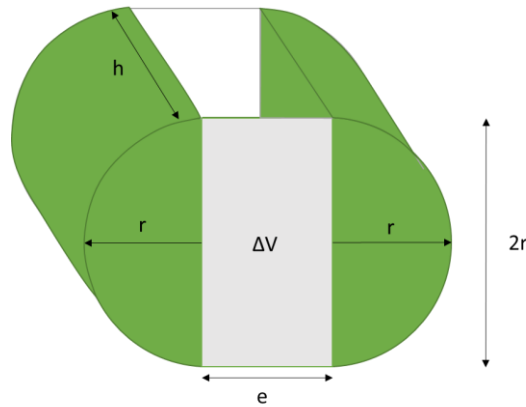


Figure 8.2 : schéma de principe de la variation de volume

La section de l'ensemble est égale au volume des deux demi-cylindres ajouté à celui du pavé les séparant :

$$S = \overbrace{\pi * r^2}^{\text{cylindres}} + \overbrace{2r * e}^{\text{pavé}} \quad \begin{array}{l} r : \text{ rayon des demi-cylindres (cm)} \\ e : \text{ espacement entre les demi-cylindres (cm)} \end{array} \quad (8.1)$$

Si les demi-cylindres restent parfaitement parallèles, les variations de section en fonction de l'écartement s'expriment alors :

$$dS = 2r * de \quad \begin{array}{l} r : \text{ rayon des demi-cylindres (cm)} \\ e : \text{ espacement entre les demi-cylindres (cm)} \\ h : \text{ hauteur des demi-cylindres (cm)} \\ dS : \text{ variation de section (cm}^2\text{)} \end{array} \quad (8.2)$$

Considérant un modèle cylindrique du thorax il est possible de se ramener à une estimation des variations de volume équivalentes appliquées par le banc qui s'exprime par :

$$dV = 2r * de * h \quad \begin{array}{l} r : \text{ rayon des demi-cylindres (cm)} \\ e : \text{ espacement entre les demi-cylindres (cm)} \\ h : \text{ hauteur des demi-cylindres (cm)} \\ dV : \text{ variation de volume (ml)} \end{array} \quad (8.3)$$

Résolution et incertitude de la consigne en section du banc

Les déplacements  $de$  sont appliqués à l'aide d'une vis micrométrique ce qui garantit une résolution élevée et une faible incertitude. Le déplacement  $de$  pour une graduation est de  $25\mu\text{m}$  avec une incertitude liée à la lecture d'une demi-graduation soit  $12,5\mu\text{m}$ . En retenant une hauteur du cylindre de  $h = 3\text{ cm}$  et un rayon  $r = 2\text{ cm}$ , la résolution atteignable sur les variations de section et de volume est estimée à respectivement  $1 \pm 0,5\text{ mm}^2$  et  $30 \pm 15\text{ }\mu\text{L}$ . Par comparaison, le volume de VES ciblé est de  $100\text{ }\mu\text{L}$  et la variation de section correspondante de  $3,3\text{ mm}^2$ .

## 8.2 Protocole 1 : résolution numérique et niveau de bruit.

L'objectif de ce protocole est de déterminer les niveaux de résolution et de bruit du système.

### 8.2.1 Protocole

Le gilet est placé sur le banc de test et une quarantaine de déplacements de 2 graduations de la vis micrométrique sont répétés à la main. Cela correspond à une variation de section de  $2 \text{ mm}^2$  ou  $60 \mu\text{L}$ . Ces variations d'amplitude connue permettent d'étalonner la mesure pour déterminer les niveaux de bruit et de résolution. Ceux-ci sont mesurés sur une période stable (dernière partie de la Figure 8.3).

### 8.2.2 Traitement et analyse des signaux

Les traitements sont réalisés avec MATLAB (MathWorks, Natick, MA, USA). L'amplitude moyenne des variations de fréquences observées sur une des spires du gilet est déterminée en calculant la moyenne de la différence entre 20 maximums et minimums consécutifs. Le rapport entre l'amplitude moyenne mesurée et celle appliquée à l'aide du banc ( $60 \mu\text{L}$ ) est calculé. Il est utilisé pour calibrer le signal de la PCRI qui est montré sur la Figure 8.3.

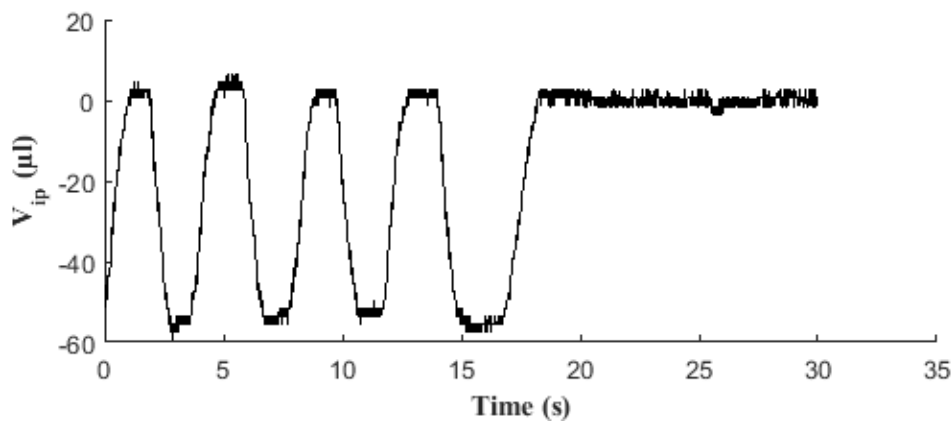


Figure 8.3 : variations de volume mesurées avec l'une des spires du système de PCRI placée autour des demi-cylindres du banc de test (cf. Figure 8.1.b). La première partie correspond à l'application de variations répétées de volume de  $60 \mu\text{L}$  et la seconde partie (à partir de 18 s) à un état statique des demi-cylindres du banc.

Les signaux de la Figure 8.3 n'étant pas filtrés, ils mettent clairement en évidence la résolution numérique et le bruit du système de mesure. La résolution numérique du système mesurée sur la partie stable du signal est de  $2 \mu\text{L}$  (ou  $0,06 \text{ mm}^2$ ). Le niveau de bruit est lui de  $4 \mu\text{L}$  ( $0,12 \text{ mm}^2$ ) ce qui correspond au bruit de quantification du système. À titre de comparaison, si l'on considère l'ordre de grandeur des variations de volume cardiaque observées avec la PCRI (qui est d'environ  $100 \mu\text{L}$  crête à crête), le niveau de rapport signal sur bruit du système est donc supérieur à 26 dB.

### 8.2.3 Discussion

Cette étude met en évidence de très faibles niveaux de bruits de l'instrument de mesure. Dans les conditions de test mises en œuvre, ceux-ci semblent se limiter au bruit de quantification du système. Rapporté à l'amplitude attendue des variations de volume d'origine cardiaque, le rapport signal sur bruit est de 26 dB.

La résolution numérique du système permet de garantir 50 points sur un signal cardiaque d'une amplitude minimum attendue de  $100 \mu\text{L}$ . Ce qui est adapté pour réaliser une détection des variations de l'amplitude du phénomène.

### 8.3 Protocole 2 : estimation de la dérive du système au repos

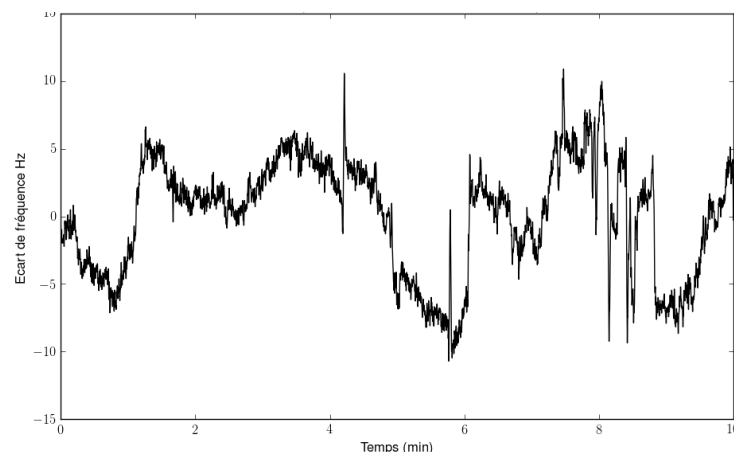
Comme cela a été spécifié au 6.1, il convient d'apporter une attention particulière à la dérive du montage. Cette dernière peut introduire des erreurs dans la mesure des amplitudes des variations de volumes.

#### 8.3.1 Description du protocole

L'objectif est d'estimer expérimentalement la dérive maximale présente lorsque le système est au repos afin de la comparer à la spécification de  $330 \text{ Hz}\cdot\text{s}^{-1}$  sur une fenêtre de 300 ms définie dans le cahier des charges. On considère, comme c'est souvent le cas pour les montages oscillants, que la période de démarrage est la plus critique en matière de dérive. Pour étudier cette phase, un essai a été réalisé en mesurant la fréquence de sortie du système pendant 20 minutes après sa mise sous tension. Pendant toute la durée de l'essai, le gilet est placé sur le banc de test sans aucun mouvement. Le signal d'une des deux bandes est enregistré à l'aide du système de PCRI à une fréquence d'échantillonnage de 200 Hz. La question du bruit ayant déjà été traitée celui-ci sera éliminé par un filtrage passe-bas.

#### 8.3.2 Traitement et analyse des signaux

Les traitements sont réalisés avec MATLAB (MathWorks, Natick, MA, USA). Le phénomène de préchauffe de l'électronique dure pendant les 6 à 8 premières minutes qui suivent la mise sous tension du système (vitesse de dérive d'environ de  $20 \text{ Hz}\cdot\text{s}^{-1}$ ). Les traitements débutent à partir de la 10<sup>ème</sup> minute (après cette phase). Lorsque le système est dans un état constant, on considère que la valeur moyenne de fréquence correspond à la fréquence propre du montage ( $f_0$ ) liée à la section du banc. Dans ce cas, toutes les variations par rapport à cette moyenne sont équivalentes à du bruit. La valeur moyenne du signal sur la totalité de la durée de mesure est calculée puis retirée au signal de fréquence afin de ne conserver que les variations. Un filtre passe-bas dont la fréquence est fixée (RIF,  $F_{cut}=3,3 \text{ Hz}$ , Ordre=100) est ensuite appliqué afin de supprimer le bruit et de conserver uniquement la dérive.



**Figure 8.4 : variation de la fréquence d'oscillation filtrée passe-bas ( $F_{cut} = 3,3 \text{ Hz}$ , Ordre=100). Mesure réalisée pendant 10 min avec un gilet placé sur le banc de test sans aucun mouvement**

Le calcul de la différence de fréquence entre le premier et le dernier échantillon d'une fenêtre glissante de 300 ms permet de déterminer la vitesse de variation de la dérive visible sur la Figure 8.5. Un histogramme des vitesses de variation est également présenté sur la Figure 8.6.

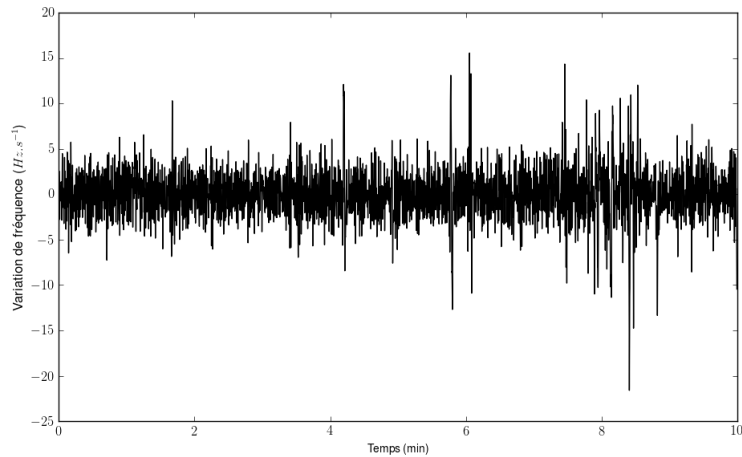


Figure 8.5 : vitesse de variation de la fréquence d'oscillation mesurée pendant 10 minutes sur une fenêtre glissante de 300 ms.

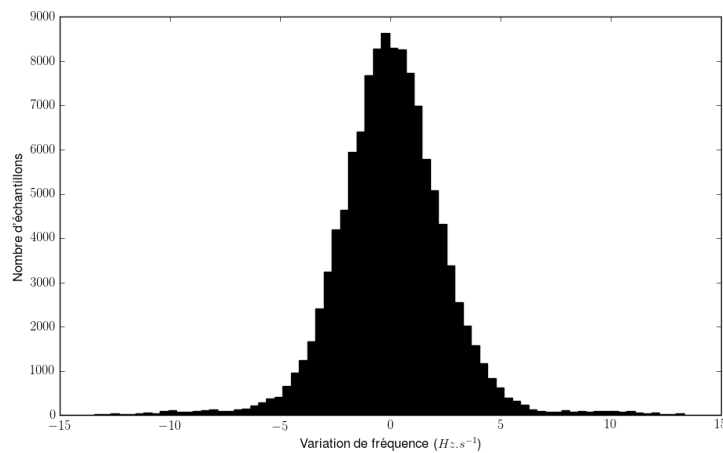


Figure 8.6 : histogramme de la vitesse de dérive mesurée pendant 10 minutes sur une fenêtre glissante de 300 ms.

### 8.3.3 Discussion

La dérive présente une distribution normale centrée en zéro et inférieure ou égale à  $5\text{Hz}\cdot\text{s}^{-1}$  95 % du temps. Le niveau de dérive constaté est très inférieur à ceux spécifiés au 6.2 ce qui valide le montage oscillateur mis au point. Il sera éventuellement nécessaire d'attendre la préchauffe du système pendant une dizaine de minutes avant de réaliser des mesures.

## 8.4 Protocole 3 : sensibilité, linéarité et fidélité

Le but est d'évaluer la possibilité de déterminer une fonction de sensibilité empirique reliant les variations de fréquences mesurées par la PCRI aux variations de section appliquées à l'aide du banc. D'après l'étude théorique conduite à l'Annexe II on s'attend à ce que cette fonction soit linéaire sur les plages de variations correspondantes aux phénomènes physiologiques respiratoires et cardiaques. Cet essai vise également à caractériser la fidélité de la mesure c'est-à-dire sa capacité à produire une variation de fréquence constante pour une variation de section donnée.

### 8.4.1 Description du protocole

Le gilet est placé sur le banc de test autour de la partie cylindrique de la même façon que sur la Figure 8.1.b. Le principe est ensuite d'appliquer différents niveaux de variations à l'aide du banc de test à une



fréquence supérieure à 1,5 Hz. La vis micrométrique est réglée et les déplacements se font en butée. Chaque palier de section est maintenu 15 secondes (soit un total d'environ 25 créneaux par palier) et espacé du précédent par un intervalle de 5 secondes permettant de régler la vis micrométrique. Chacun des paliers de variations de section est réalisé deux fois : une fois dans le sens aller (augmentation de la section) et l'autre fois dans le sens retour (diminution de la section) à l'exception du palier où a lieu le changement de sens. Le protocole est illustré sur la Figure 8.7.

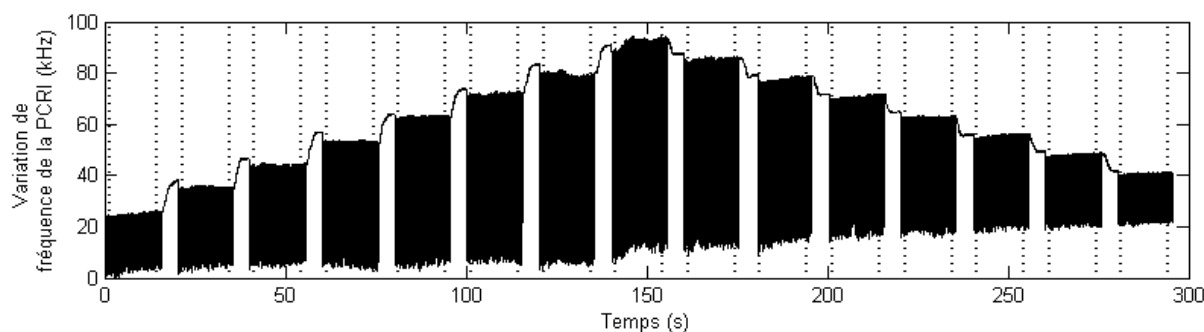


Figure 8.7 : variations de section vues sur un des essais du protocole. Les barres pointillées désignent les limites des paliers.

Deux plages de caractérisation distinctes sont appliquées : la première balaye les variations de section correspondantes à la plage physiologique des volumes courants respiratoires d'un rat WISTAR de 300 g (entre 1,5 et 3 mL) ; la seconde couvre des variations de section proches de l'ordre de grandeur attendu pour un volume d'éjection systolique d'un rat WISTAR de 300 g (entre 100 et 200  $\mu$ L).

Les temps des transitions appliquées pendant les paliers sont inférieurs à ceux de l'éjection cardiaque ce qui permet également de caractériser le comportement dynamique du système. La durée de la variation de section est d'une vingtaine de ms (durée des fronts visibles sur la Figure 8.8) contre 30 ms au minimum pour l'éjection cardiaque.

#### Caractérisation sur la plage respiratoire

Ce protocole a été répété trois fois en retirant puis replaçant le gilet sur le banc. Cela permet d'évaluer la répétabilité de la mesure sur un même gilet d'un positionnement à l'autre.

Tableau 7 : synthèse des différents paliers de variation de section appliqués pour la gamme respiratoire

| Pallier | Variation section (cm <sup>2</sup> ) | Variation équivalente de volume (ml) | Début Palier (min : sec) | Fin Palier (min : sec) |
|---------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|------------------------|
| 1       | -0,4                                 | -1,2                                 | 00:00                    | 00:15                  |
| 2       | -0,7                                 | -2,0                                 | 00:20                    | 00:35                  |
| 3       | -0,9                                 | -2,7                                 | 00:40                    | 00:55                  |
| 4       | -1,2                                 | -3,5                                 | 01:00                    | 01:15                  |
| 5       | -1,4                                 | -4,2                                 | 01:20                    | 01:35                  |
| 6       | -1,7                                 | -5,0                                 | 01:40                    | 01:55                  |
| 7       | -1,9                                 | -5,8                                 | 02:00                    | 02:15                  |
| 8       | -2,2                                 | -6,5                                 | 02:20                    | 02:35                  |
| 9       | -1,9                                 | -5,8                                 | 02:40                    | 02:55                  |
| 10      | -1,7                                 | -5,0                                 | 03:00                    | 03:15                  |
| 11      | -1,4                                 | -4,2                                 | 03:20                    | 03:35                  |
| 12      | -1,2                                 | -3,5                                 | 03:40                    | 03:55                  |
| 13      | -0,9                                 | -2,7                                 | 04:00                    | 04:15                  |
| 14      | -0,7                                 | -2,0                                 | 04:20                    | 04:35                  |

|    |      |      |       |       |
|----|------|------|-------|-------|
| 15 | -0,4 | -1,2 | 04:40 | 04:55 |
|----|------|------|-------|-------|

Caractérisation sur la plage cardiaque

La répétabilité ayant déjà été évaluée sur la plage respiratoire, seul un essai a été réalisé sur la plage cardiaque.

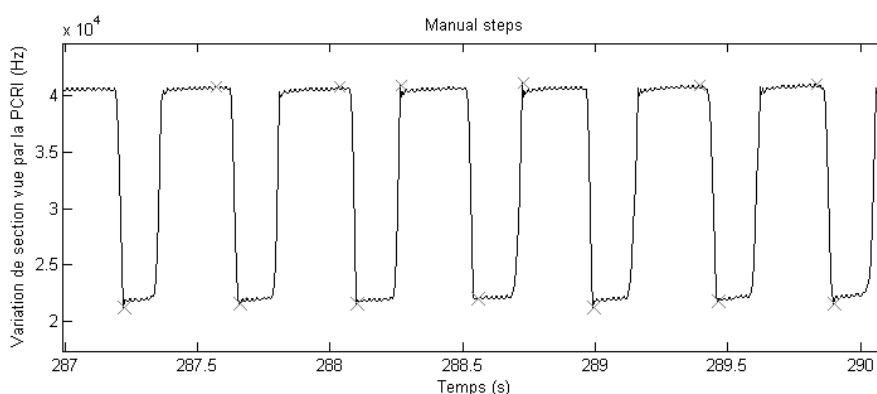
*Tableau 8 : synthèse des différents paliers de variation de section et volumes équivalents appliqués pour la gamme cardiaque*

| Pallier | Variation section (cm <sup>2</sup> ) | Variation équivalente volume (μL) | Début Palier (min : sec) | Fin palier (min : sec) |
|---------|--------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|------------------------|
| 1       | -0,20                                | -600                              | 00:00                    | 00:15                  |
| 2       | -0,18                                | -539                              | 00:20                    | 00:35                  |
| 3       | -0,15                                | -448                              | 00:40                    | 00:55                  |
| 4       | -0,13                                | -387                              | 01:00                    | 01:15                  |
| 5       | -0,10                                | -295                              | 01:20                    | 01:35                  |
| 6       | -0,13                                | -387                              | 01:40                    | 01:55                  |
| 7       | -0,15                                | -448                              | 02:00                    | 02:15                  |
| 8       | -0,18                                | -539                              | 02:20                    | 02:35                  |
| 9       | -0,20                                | -600                              | 02:40                    | 02:55                  |

#### 8.4.2 Traitement et analyse des signaux

Le modèle de banc est un modèle géométrique à un seul degré de liberté, par conséquent les spires sont stimulées par une variation de section identique. Les traitements sont donc réalisés sur le signal provenant d'une seule des deux spires du fait de l'équivalence entre les signaux des deux spires.

Le signal d'une des spires du gilet est acquis avec le système de PCRI développé à une fréquence d'échantillonnage de 200 Hz, les traitements sont réalisés avec MATLAB (MathWorks, Natick, MA, USA). Pour chacun des essais, dans un premier temps le signal choisi est découpé par paliers et l'amplitude des minimums et maximums de chacune des variations de section du palier est détectée comme indiqué par les croix sur la Figure 8.8.



*Figure 8.8 : zoom sur une succession de variations de section de 0,34 cm<sup>2</sup>. Les croix marquent les maximums et les minimums détectés de façon automatique.*

Cette amplitude est associée à la variation de section appliquée par le banc pour le palier en cours. Ceci permet de tracer les courbes des variations de sections vues par la PCRI par rapport à celles appliquées par le banc (Figure 8.9 et Figure 8.11). Une régression linéaire est ensuite appliquée sur le nuage de données. La loi de sensibilité empirique obtenue est utilisée pour convertir les variations de

fréquences en variations de section. Il est alors possible de caractériser la concordance entre la variation de section appliquée par le banc de test et celle vue par la PCRI. Le biais moyen entre les méthodes est calculé en prenant la moyenne de l'écart entre les méthodes. La plage d'incertitude entre les deux mesures est estimée avec un indice de confiance à 95 % en ajoutant au biais moyen une quantité égale à 1,96 fois l'écart type des écarts individuels entre les deux méthodes. La concordance pour les mesures sur la plage respiratoire est résumée sur la Figure 8.10 et celui pour la plage cardiaque sur la Figure 8.12.

### 8.4.3 Résultats sur la plage respiratoire

#### Loi de sensibilité empirique

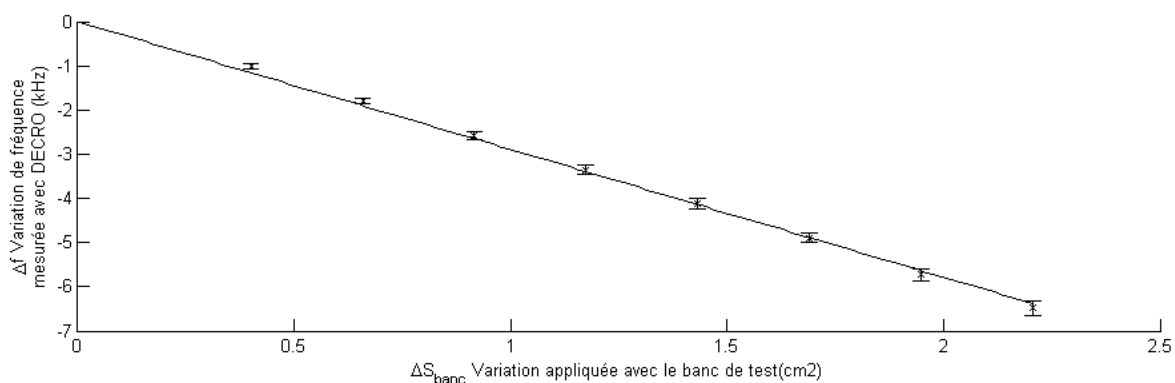


Figure 8.9 : variations de fréquence mesurées par la PCRI en fonction des variations de section appliquées à l'aide du banc de test sur une plage de variations de section couvrant la plage physiologique des variations de volume du thorax. Les barres d'erreur correspondent à l'écart type des mesures cumulé sur les 3 essais. N = 1380.

Une régression linéaire sur ces données (N=1380) indique une excellente linéarité de la mesure avec un R<sup>2</sup> de 0,99 (cf. Figure 8.9 ). La droite de régression obtenue donne une fonction de sensibilité de la forme :

$$\Delta f = -2.9 * 10^4 * \Delta S_{banc} \quad \begin{array}{l} \Delta f : \text{variation de fréquence (Hz)} \\ \Delta s : \text{variation de section (cm}^2\text{)} \end{array} \quad (8.4)$$

La faible dispersion de la régression réalisée sur la combinaison des données provenant des trois essais indique une bonne répétabilité de la mesure.

### Concordance avec le banc de test

En utilisant la loi de sensibilité empirique ( 8.4 ) pour calibrer la mesure, on peut étudier l'écart entre les mesures de la PCRI et l'excitation du banc de test. D'après cette analyse après calibration le biais entre les deux méthodes est nul et la différence est inférieure à 5,5 % (limites de concordance en traits pointillés).

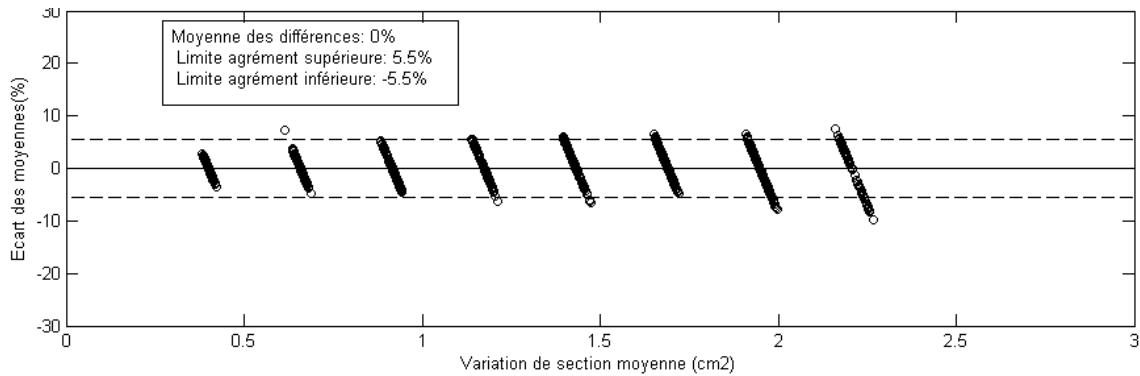


Figure 8.10 : évaluation de l'écart et du biais entre les variations de section vues par la PCRI et celles appliquées par le banc de test. Lignes pointillées : limites de concordance à 95 %

### 8.4.4 Résultats sur la plage cardiaque

#### Sensibilité

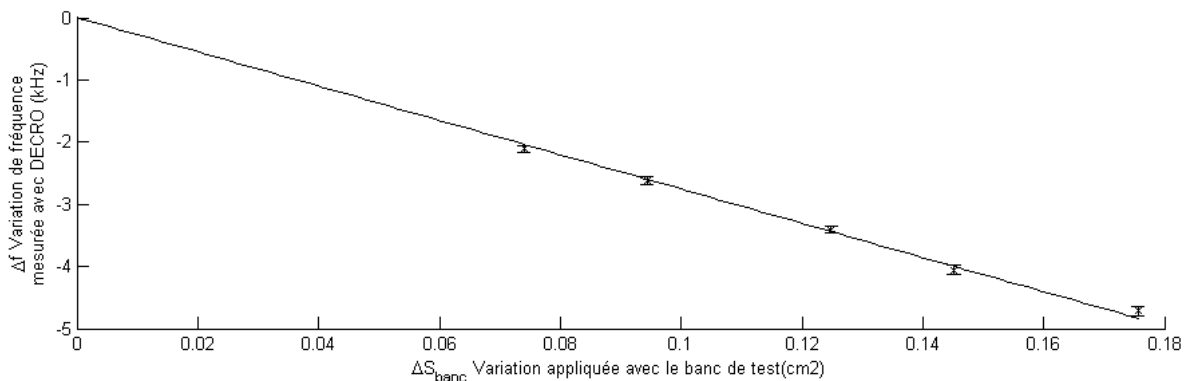


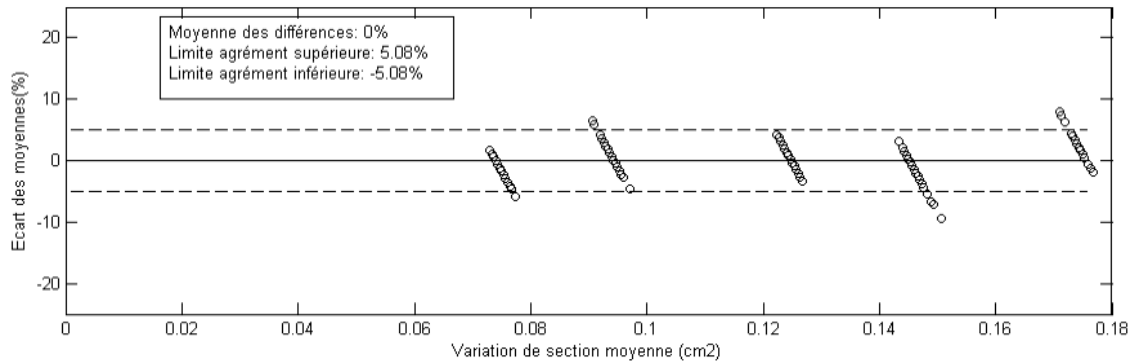
Figure 8.11 : variations de fréquence mesurées par la PCRI en fonction des variations de section appliquées à l'aide du banc de test sur une plage de variations de section couvrant la plage physiologique des variations de volume cardiaques attendues. Les barres d'erreur correspondent à l'écart type des mesures. N = 228.

Une régression linéaire sur ces données (N=228) indique une excellente linéarité de la mesure avec un  $R^2$  de 0,99 (cf. Figure 8.9). La droite de régression obtenue donne une fonction de sensibilité de la forme :

$$\Delta f = -2.8 * 10^4 * \Delta S_{banc} \quad \begin{array}{l} \Delta f : \text{variation de fréquence (Hz)} \\ \Delta s : \text{variation de section (cm}^2\text{)} \end{array} \quad (8.5)$$

## Concordance avec le banc de test

À nouveau après calibration à l'aide de la loi empirique ( 8.5 ), la concordance avec le banc de test est étudiée. Le biais entre les mesures est nul et l'écart est inférieur à 5,1 % (limites de concordance en traits pointillés).



**Figure 8.12 :** évaluation de l'écart et du biais entre les variations de section vues par la PCRI et celles appliquées par le banc de test. Lignes pointillées : limites de concordance à 95 %

## 8.4.5 Discussion

Les coefficients de corrélation élevés valident la linéarité de la mesure sur la gamme des variations de section physiologiques attendues. Les écarts proches de 5 % entre les mesures réalisées avec la PCRI et le banc montrent qu'après calibration, le système de mesure présente une bonne fidélité et une bonne exactitude. De tels niveaux de performances sont tout à fait compatibles avec un usage physiologique. Ils sont de plus, comparables à ceux annoncés dans les spécifications de systèmes de mesures cardiaques de référence tels que les bagues de débit ultrasonique Transonic (Transonic Sys Inc, 2012). Au vu des résultats obtenus lors des essais qui ont été menés sur le banc de test, il semble possible de déterminer des lois empiriques d'étalonnage pour la PCRI. La répétabilité entre les différents essais (avec repositionnement du gilet) est démontrée mais n'a pas été évaluée avec suffisamment de paramètres d'influence pour permettre de conclure sur la validité d'une loi générale de sensibilité. Cet aspect devra faire l'objet d'études plus approfondies, car il conditionne fortement les stratégies d'étalonnage qui relèvent de la phase industrielle (TRL5/6).

Cette partie a permis d'expliciter les verrous technologiques liés au saut d'échelle que représente le passage de l'homme au rat. Les contraintes de l'application visée ont été utilisées pour guider les spécifications des niveaux de performances nécessaires sur la mesure de PI (résolution, niveaux de bruits, etc.). L'architecture de la chaîne de mesure a été entièrement passée en revue. Chacun des composants a fait l'objet d'une évaluation spécifique des technologies disponibles afin de déterminer la plus pertinente. Ces différents éléments ont contribué à la définition du cahier des charges fonctionnel du système à développer et à l'explicitation des contraintes d'ordre physiologique.

À l'issue de ces trois années de thèse, une maquette de laboratoire du système de pléthysmographie par inductance à ultra haute résolution est disponible. Afin d'arriver à repousser les limites des systèmes actuels, chaque composant du système a fait l'objet d'optimisations successives et nous avons également fait appel à des prestataires externes pour des éléments nécessitant des compétences très spécifiques tels que le gilet ou l'oscillateur.

Les niveaux de performances de l'appareil développé ont été évalués au regard des spécifications établies lors d'une campagne de caractérisation métrologique. Pour cela, un banc de test mécanique a été spécifiquement conçu. Les résultats obtenus démontrent une concordance de 5 % entre les mesures de variation de section réalisées avec le système de PCRI et le banc de test. Par ailleurs, ils confirment la linéarité de la relation entre la fréquence et la section sur la gamme de mesure ciblée.

Ces performances étant valables sur des gammes de variation de section respiratoire et cardiaque, il est avéré que le système permet de mesurer des variations de section avec des performances métrologiques compatibles avec la détection des volumes cardiaques chez le rat. Les verrous technologiques ont donc tous été levés.

La preuve expérimentale des caractéristiques principales de l'instrument qui est présentée dans ce chapitre correspond à un niveau de maturité TRL3. L'étape suivante va consister à appliquer cette électronique de mesure de section au suivi physiologique des variations de volume du thorax de l'animal et à démontrer la validité des mesures réalisées.



**PARTIE II :**

**CONCEPTION ET VALIDATION D'UN  
DISPOSITIF DE SUIVI PHYSIOLOGIQUE  
CARDIAQUE NON INVASIF**





# De l'observation d'une composante cardiaque dans les variations de volume du tronc aux tentatives d'exploitation pour du suivi fonctionnel

---

*Ce chapitre introductif présente un bref historique de l'utilisation de la pléthysmographie par inductance pour le suivi fonctionnel cardiaque. Il est focalisé chez l'homme étant donné que cette approche n'a pas été évaluée en recherche préclinique.*

La présence d'une composante cardiaque dans les variations de volume du tronc a été mise en évidence dès 1939 avec les travaux de Blair et Wedd (Blair and Wedd, 1939). Au début des années 90, Sackner et coll. montrent qu'un système de pléthysmographie par inductance (PI) à une seule bande (thoracardiographie) permet un suivi qualitatif du volume d'éjection systolique (VES) (Sackner *et al.*, 1991). Pour cela, ils comparent l'évolution de l'amplitude de la composante cardiaque présente dans la PI et les valeurs de débit cardiaque obtenues par thermodilution. Les enregistrements simultanés en thoracardiographie et en échographie réalisés en 1998 par Bloch et coll. révèlent une forte proximité entre le profil des variations de volumes du tronc mesurées par la PI et les profils de volumes du ventricule gauche suivis par échocardiographie (Bloch *et al.*, 1998).

Une alternative à l'étalonnage de Sackner et coll. (par rapport à une méthode de référence cardiaque) a été proposée en 2009 par l'équipe PRETA du laboratoire TIMC-IMAG. L'emploi d'un système de PRI VISURESP (RBI, Meylan France) a permis d'étalonner les variations de volume du tronc d'origine cardiaque à partir d'une mesure du débit respiratoire plus facile d'accès. Ces travaux ont également validé l'extraction de la composante cardiaque par des méthodes avancées de traitement du signal comme la décomposition modale empirique (Abdulhay *et al.*, 2009).

En 2010, Aliverti et coll. arrivent à isoler chez l'homme les variations de volumes du tronc de nature liquidienne liées aux déplacements de sang ( $V_{tr,bs}$ ). Pour cela, ils combinent deux méthodes de mesure. Les modifications du volume total du tronc sont suivies avec un pléthysmographe à corps entier. Elles caractérisent les échanges gazeux ( $V_{tr,gs}$ ) avec l'extérieur de la boîte. En parallèle, le volume du tronc est déterminé par un système de pléthysmographie optoélectronique ( $V_{tr,oepe}$ ) capable de reconstituer une image en 3 dimensions du tronc du sujet. Cette seconde méthode est sensible à toutes les variations de volumes : liquidiennes ( $V_{tr,bs}$ ) et gazeuses ( $V_{tr,gs}$ ). Le calcul de la différence des variations de volumes mesurées par ces deux méthodes permet donc d'isoler les variations de volumes liquidiennes :

$$V_{tr,bs} = V_{tr,oepe} - V_{tr,gs} \quad (8.6)$$

$V_{tr,bs}$  : « blood shift » ou « chasse de sang » du tronc (ml)

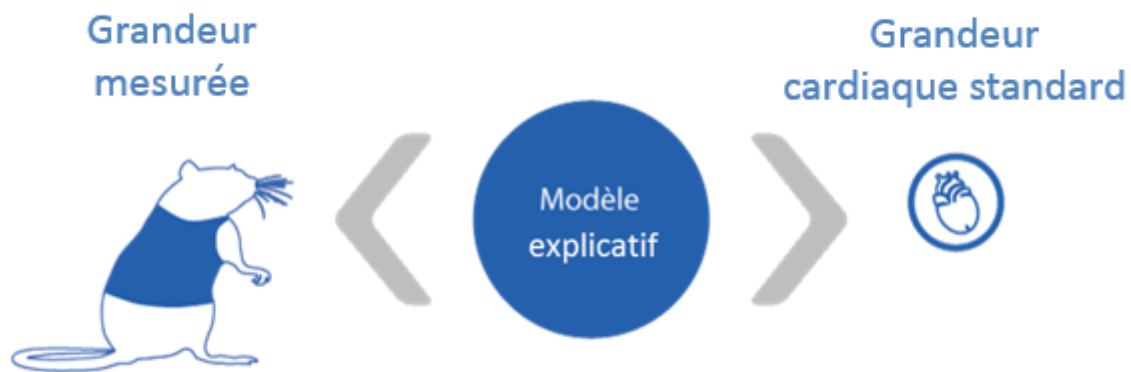
$V_{tr,oepe}$  : variations de volumes du tronc (vues avec la pléthysmographie optoélectronique) (ml)

$V_{tr,gs}$  : variations de volume du tronc de nature gazeuse (vues avec la pléthysmographie à corps entier) (ml)

$V_{tr,bs}$  est appelé « *blood shift* » ou « chasse de sang » et désigne les déplacements de sang entre le tronc et le reste du corps.  $V_{tr,bs}$  correspond à la composante cardiaque du phénomène mesuré par les procédés de pléthysmographie du tronc ou du thorax.

En 2013, les travaux de l'équipe PRETA ont montré une bonne corrélation entre l'évolution de l'amplitude des variations de volume du tronc d'origine cardiaque  $V_{tr,c}$  estimées par PRI, et un suivi du VES par impédancemétrie cardiographique (ICG) au cours d'un challenge hémodynamique (Fontecave-Jallon, Videlier, *et al.*, 2013). En revanche, les valeurs de  $V_{tr,c}$  obtenues sont largement sous-estimées par rapport aux ordres de grandeur physiologiques du VES chez l'homme. Cette sous-estimation reste à expliquer.

Ce travail de thèse vient à la suite de ces études qu'il se propose de poursuivre chez le rat. L'historique qui vient d'être évoqué met en évidence le besoin d'identifier une variable physiologique cardiaque plus cohérente que le VES permettant d'identifier le sens physiologique de ce qui est mesuré par l'approche pléthysmographique. Cela passe par la définition d'un modèle explicatif du signal fourni par le capteur de PCRI. La conception du dispositif cardiaque repose sur la mise en cohérence de ces trois éléments (cf. Figure 8.13) elle sera abordée au cours du Chapitre 9.



*Figure 8.13 : triptyque de la PCRI appliquée au suivi cardiaque chez le rat : capteur, modèle et variable cardiaque associée. Le modèle explicatif a pour rôle de donner un sens physiologique à la grandeur mesurée par la PCRI intégrée dans le vêtement.*

# Chapitre 9 Spécifications d'un dispositif de suivi cardiaque non invasif chez le rat exploitant la pléthysmographie cardiorespiratoire par inductance

---

## 9.1 Dispositif de mesure des variations de volume du thorax chez le rat

*Ce chapitre détaille la démarche ayant conduit à l'identification du nombre et du positionnement des capteurs nécessaires à la mise en œuvre de la PCRI pour du suivi cardiaque chez le rat. Les spécifications établies au fil de ce chapitre sont également guidées par des considérations d'ordre anatomique.*

### 9.1.1 Positionnement courant des capteurs

En 1967, Konno et Mead (Konno and Mead, 1967) ont montré qu'en mesurant les mouvements antéro-postérieurs de la partie antérieure de la cage thoracique et de l'abdomen, il est possible de reconstruire les variations de volume respiratoire mesurées avec un spiromètre. Pour cela, ils utilisent une modélisation du tronc à deux degrés de liberté. C'est sur ces travaux fondateurs qu'a été défini le modèle usuel de la PRI (détaillé sur la Figure 9.1). Le principe est de décomposer le volume du tronc en deux compartiments de géométrie cylindrique qui représentent respectivement le volume du thorax ( $V_{THX}$ ) et de l'abdomen ( $V_{ABD}$ ). Chaque compartiment correspond à une partie spécifique du tronc délimité par des éléments anatomiques tels que le diaphragme, le bassin, la cage thoracique, etc.

Comme cela a été détaillé dans la Partie I du manuscrit, la variation de section est mesurée à l'aide de capteurs inductifs placés autour du tronc. Le nombre de spires définit le nombre de degrés de liberté modélisés sous forme de compartiments et permet un échantillonnage spatial du volume du tronc.

À l'instar des expérimentations réalisées par Konno et Mead (Konno and Mead, 1967), dans le cas général de la PRI, deux spires sont placées autour des compartiments thoracique et abdominal et permettent de mesurer leurs variations de section  $\Delta S_{THX}$  et  $\Delta S_{ABD}$ . (Chadha *et al.*, 1982; Dall'Avantucci *et al.*, 1992; Masa *et al.*, 2003; Sabil, 2005). La hauteur des compartiments  $H_{THX}$  ou  $H_{ABD}$  est un paramètre inconnu, mais considéré comme fixe pour une position donnée. D'après ce modèle thoraco-abdominal, on peut écrire les variations de volume de chacun des compartiments selon les expressions suivantes :

$$\begin{cases} \Delta V_{THX}(t) = H_{THX} * \Delta S_{THX}(t) \\ \Delta V_{ABD}(t) = H_{ABD} * \Delta S_{ABD}(t) \end{cases} \quad (9.1)$$

$\Delta V_{THX}$  et  $\Delta V_{ABD}$  : variations de volume des compartiments thoracique et abdominal (ml)

$H_{THX}$  et  $H_{ABD}$  : hauteurs des compartiments (cm)

$\Delta S_{THX}$  et  $\Delta S_{ABD}$  : variations de section des compartiments (cm<sup>2</sup>)

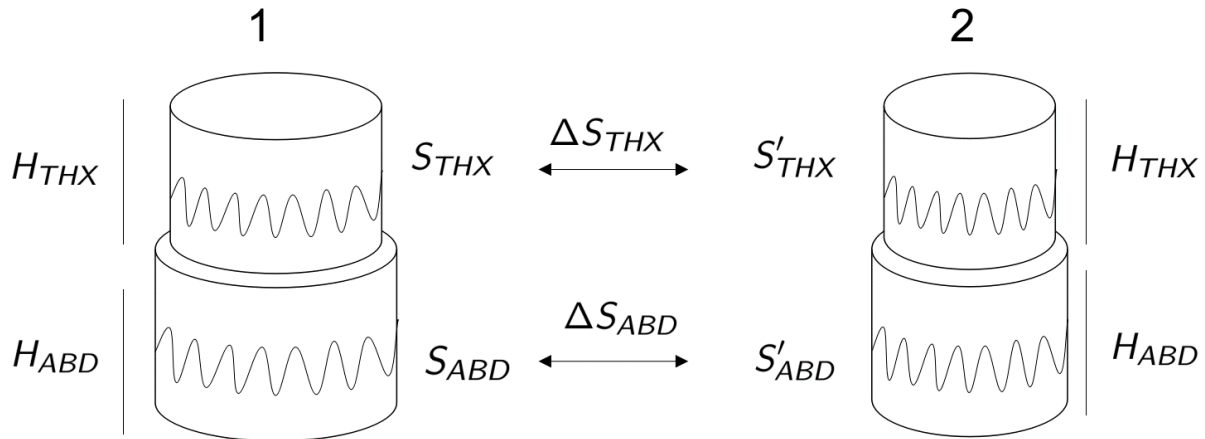


Figure 9.1 : modèle thoraco-abdominal du tronc utilisé en PRI (THX : Thorax, ABD : Abdomen). 1 et 2 illustrent deux volumes différents par exemple à poumons pleins et vides. La grandeur d'intérêt est la variation de section entre les différents états. Les hauteurs des compartiments sont considérées comme étant invariantes, ce qui permet de calculer une variation de volume à partir de la mesure de variations de section  $\Delta S_{THX}$  et  $\Delta S_{ABD}$ .

Au vu des éléments bibliographiques, théoriques et expérimentaux qui ont été présentés dans la Partie I, on admet que pour de faibles variations de sections, la fonction de sensibilité de la mesure est linéaire comme cela est défini à l'équation ( 5.6) (cf. page 58). La variation totale de volume du tronc  $V_{tr}(t)$  peut donc s'écrire en fonction de l'inductance des spires par :

$$V_{tr}(t) = H_{THX} * \overbrace{k_{THX} * \Delta L_{THX}(t)}^{\Delta S_{THX}(t)} + H_{ABD} * \overbrace{k_{ABD} * \Delta L_{ABD}(t)}^{\Delta S_{ABD}(t)} \quad (9.2)$$

$V_{tr}$  : variations de volume du tronc (ml)

$H_{THX}$  et  $H_{ABD}$  : hauteurs des compartiments abdominaux et thoraciques (cm)

$k_{THX}$  et  $k_{ABD}$  : coefficients de sensibilité exprimant la section en fonction de l'inductance ( $cm^2 \cdot H^{-1}$ )

$\Delta L_{THX}$  et  $\Delta L_{ABD}$  : inductances propres des spires (H)

$\Delta S_{THX}$  et  $\Delta S_{ABD}$  : variations de section des compartiments ( $cm^2$ )

L'identification des facteurs  $H_{THX} * k_{THX}$  et  $H_{ABD} * k_{ABD}$  spécifiques à chaque spire permet de calculer le volume du compartiment à partir des variations d'inductances. Ces facteurs sont généralement notés  $\alpha$  pour l'abdomen et  $\tau$  pour le thorax.

Par souci de simplicité, les variations d'inductance de l'abdomen ( $\Delta L_{THX}$ ) et du thorax ( $\Delta L_{ABD}$ ) seront notées  $ABD$  et  $THX$  et les  $\Delta$  seront omis. La variation de volume du tronc ( $V_{tr,PRI}(t)$ ) peut donc s'écrire :

$$V_{tr,PRI}(t) = \alpha * ABD(t) + \tau * THX(t) \quad (9.3)$$

$\alpha, \tau$  : coefficients d'étalonnage de la PRI ( $ml \cdot H^{-1}$ )

$ABD, THX$  : variations d'inductance (H)

$V_{tr,PRI}$  : variation de volume du tronc mesurée par la PRI (ml)

### 9.1.2 Adaptation du modèle pour suivi cardiaque chez le rat

Les travaux historiques concernant la mesure pléthysmographique appliquée au suivi cardiaque ont fait appel à différents positionnements de spires. La thoracocardiographie a été mise en œuvre avec des configurations à une seule ou plusieurs spires thoraciques (Sackner *et al.*, 1991; Bloch *et al.*, 1998),

et une configuration thoraco-abdominale (comportant une spire thoracique et une spire abdominale) a également été évaluée à l'aide d'un système de PRI (Fontecave-Jallon, Guméry, *et al.*, 2013).

Les travaux d'Aliverti et coll. sur la pléthysmographie optoélectronique (OEP) mettent en évidence l'existence de deux compartiments thoraciques (marqués *RCa* et *RCp* sur la Figure 9.2) avec des comportements distincts (Aliverti and Pedotti, 2014). Ces deux degrés de liberté se manifestent en particulier chez les sujets pathologiques (souffrant par exemple de « bronchopneumopathie chronique obstructive » ou BPCO). Cela suggère l'apport d'une subdivision du volume thoracique en deux compartiments quant à la robustesse du suivi du volume dans des situations pathologiques.

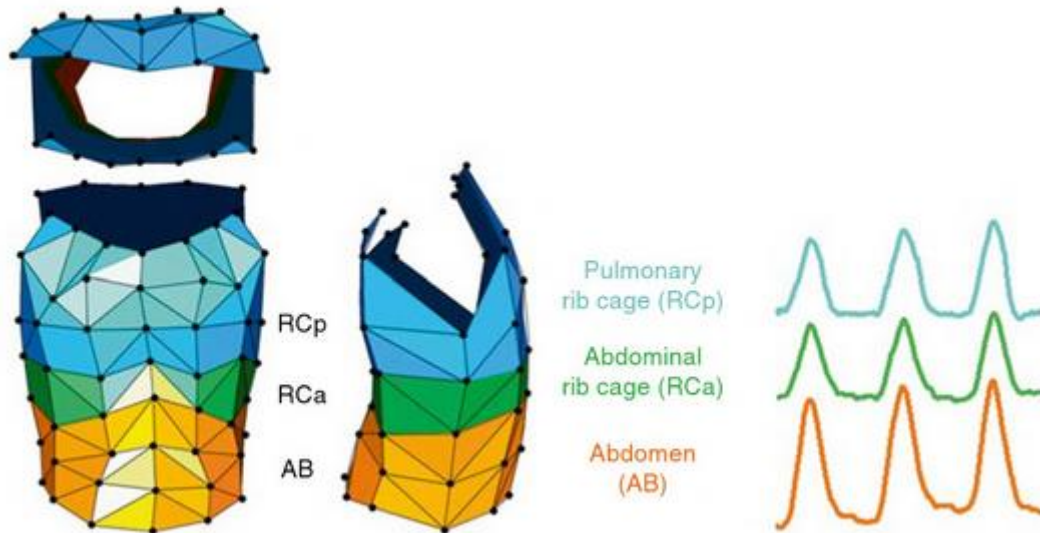


Figure 9.2 : modèle du tronc à trois compartiments : Cage thoracique pulmonaire (RCp), Cage thoracique abdominale (RCa) et abdomen (AB) (partie de gauche de l'illustration) et les variations de volumes correspondantes pendant une respiration spontanée calme. © Springer 2014 reproduit avec la permission de l'éditeur à partir du livre « Mechanics of Breathing ». (Aliverti and Pedotti, 2014).

Pour des raisons de contenu physiologique du signal pléthysmographique qui seront exposées au 9.2, le suivi cardiaque est préférentiellement effectué dans une configuration de thoracocardiographie (ou de PCRI thoracique). Nous proposons de décomposer le thorax en deux compartiments afin de tenir compte de la manifestation éventuelle d'un second degré de liberté thoracique. Le positionnement anatomique des deux capteurs (montré sur la Figure 9.3) est défini par rapport à l'appendice xiphoïde qui matérialise la séparation entre le thorax et l'abdomen de l'animal. La première spire est placée sur la partie supérieure du tronc juste au-dessous des pattes avant. Elle est appelée spire crâniale ( $THX_{cra}$ ). La seconde est placée au-dessus de l'appendice xiphoïde. Elle est notée spire caudale ( $THX_{cau}$ ). Dans ces conditions, le modèle de reconstruction s'exprime comme la combinaison linéaire du volume de deux compartiments thoraciques crânial et caudal :

$$V_{tr,PCRI}(t) = \alpha * THX_{cra}(t) + \tau * THX_{cau}(t) \quad (9.4)$$

$\alpha, \tau$  : coefficients d'étalonnages des compartiments ( $ml.H^{-1}$ )

$THX_{cra}, THX_{cau}$  : variations d'inductance des compartiments crânial et caudal (H)

$V_{tr,PCRI}$  : variation de volume du tronc mesurée par la PCRI (en ml)

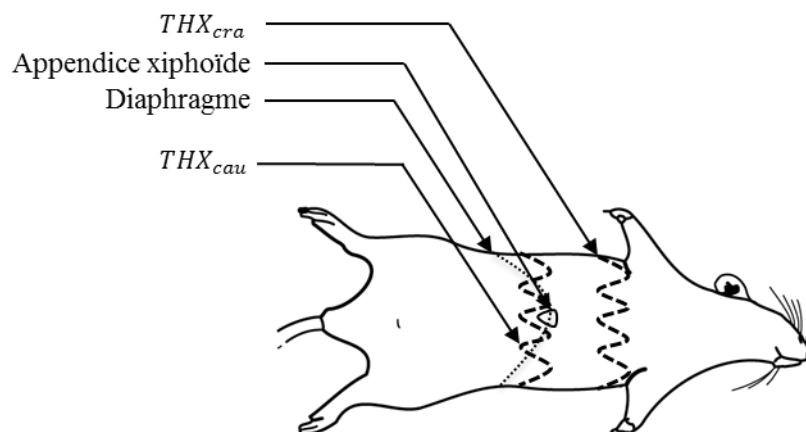


Figure 9.3 : position anatomique des spires pour la mise en œuvre d'une PCRI thoracique chez le rat. La spire  $THX_{cau}$  est située au niveau du diaphragme (ligne pointillée) et de l'appendice xiphoïde. La spire  $THX_{cra}$  est localisée sous les pattes avant.

### 9.1.3 Confection du gilet

Le gilet a fait l'objet de développements conséquents en partenariat avec une plateforme technologique spécialisée dans le tissu. Pour des questions de propriété industrielle, les détails donnés ci-après sont volontairement très succincts.

Le vêtement est un substrat essentiel à la mesure, car il assure le couplage des capteurs avec l'animal. Il est fondamental de minimiser la gêne de l'animal tout en garantissant le bon contact des capteurs avec le tronc. Le vêtement ne doit pas irriter le rat ni lui procurer de gêne lorsqu'il est porté pendant plusieurs heures en conditions vigiles. La confection du vêtement est guidée par le modèle de reconstruction du thorax qui impose que le prototype développé comporte deux bandes thoraciques, l'une crâniale et l'autre caudale. D'après les travaux de Martino et Lagarde (Martinot-Lagarde *et al.*, 1988), la géométrie retenue pour les spires est sinusoïdale. Elles sont réalisées avec un fil conducteur isolé ultra souple cousu dans le tissu. De plus, deux orifices pour les pattes avant permettent un meilleur maintien du gilet et contribuent à améliorer la répétabilité du positionnement sur l'animal.

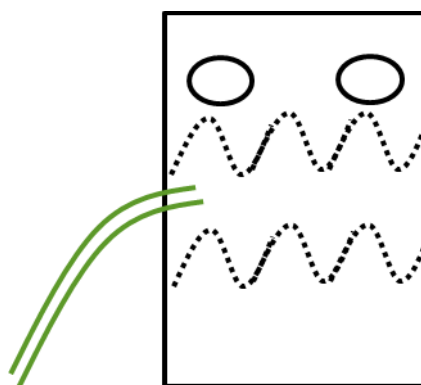


Figure 9.4 : dessin schématique du gilet de PCRI chez le rat (Vue extérieure/ventre)

## 9.2 Modèle de bague aortique virtuelle (BAOV)

### 9.2.1 Grandeur mesurée par la PCRI

*La PCRI permet de suivre les variations de volume des compartiments entourés par les spires qui résultent de différents phénomènes. Cette section vise à expliciter les différentes composantes du signal de PCRI qui seront manipulées lors de l'exploitation des données.*

Dans la configuration thoraco-abdominale, la PCRI est sensible aux échanges entre le tronc et le reste de l'organisme. Dans une configuration thoracique comme c'est le cas pour le dispositif développé, on mesure les échanges entre le thorax et le reste de l'organisme. Les fluides concernés peuvent être des gaz (air) ou des liquides (sang) et leurs déplacements d'origine cardiaque ou respiratoire. Une approche simplifiée consiste à considérer que les fonctions respiratoire et cardiaque sont respectivement responsables des échanges d'air et de sang. En réalité, chacune des deux fonctions a une influence sur l'autre. Aliverti et coll. ont montré que les variations de pressions intra thoraciques nécessaires à la mise en mouvement des gaz pulmonaires chassent et aspirent également des volumes de sang (Aliverti *et al.*, 2010). À l'inverse, on peut également observer très facilement des variations de débit aérien en phase avec l'activité cardiaque comme cela est montré dans l'annexe (Annexe IV).

Le Tableau 9 résume les différentes composantes des variations instantanées de volume du tronc présentes dans le signal de PCRI. Chaque case des deux colonnes centrales du tableau correspond à une combinaison entre un déplacement d'origine cardiaque (notée c) ou respiratoire (notée r) et concernant du sang (notée bs pour « blood shift ») ou du gaz (notée gs). La dernière colonne et la dernière ligne correspondent à des composées de différentes composantes. Par exemple les variations d'origine cardiaque  $V_{tr,c}$  (déplacement de sang et de gaz) ou les variations liées à un déplacement de sang  $V_{tr,bs}$  (d'origine respiratoire et cardiaque).

*Tableau 9 : les différentes composantes du signal de PCRI. L'origine fait référence à un déplacement de fluide en phase avec les cycles respiratoires ou cardiaques. Les fluides se déplaçant peuvent être du sang ou du gaz (débits aériens).*

| Origine             | Type de fluide se déplaçant         |                                       | Composante                        |
|---------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
|                     | Gaz (Air)                           | Liquide (Sang)                        |                                   |
| <b>Cardiaque</b>    | $V_{tr,c,gs}$                       | $V_{tr,c,bs}$                         | $V_{tr,c}$                        |
| <b>Respiratoire</b> | $V_{tr,r,gs}$                       | $V_{tr,r,bs}$                         | $V_{tr,r}$                        |
|                     | $V_{tr,gs}$<br><b>« Gaz shift »</b> | $V_{tr,bs}$<br><b>« Blood shift »</b> | $V_{tr}$<br><b>Signal de PCRI</b> |

Les variations de volume vues par la PCRI correspondent à la somme de ces différents phénomènes :

$$V_{tr,PCRI}(t) = \underbrace{V_{tr,c,gs}(t) + V_{tr,c,bs}(t)}_{\text{composante cardiaque}} + \underbrace{V_{tr,r,gs}(t) + V_{tr,r,bs}(t)}_{\text{composante respiratoire}} \quad (9.5)$$

La composante cardiaque extraite de  $V_{tr,PCRI}$  que l'on cherche à exploiter pour du suivi physiologique correspond à des déplacements de sang  $V_{tr,c,bs}$  et de gaz  $V_{tr,c,gs}$  s'échappant des compartiments entourés par les spires du gilet. La composante gazeuse sera négligée par la suite, car sa contribution aux variations de volume est très faible (cf. Annexe IV).



### 9.2.2 De la notion de « *blood shift* » à la bague aortique virtuelle

*Le « blood shift » résulte d'un déséquilibre dynamique entre deux phénomènes : la chasse de sang des compartiments du tronc vers le reste de l'organisme et le retour veineux correspondant. Afin de pouvoir modéliser ce déséquilibre, on se propose d'étudier en détail chacun de ces phénomènes en se fondant à la fois sur des données anatomiques et physiologiques. Par la suite, on adoptera la convention suivante : Q fait référence à des débits aortiques ou artériels et D à des débits veineux.*

#### **A Étude détaillée des débits sanguins sortant et entrant du thorax**

La chasse de sang provoquée à chaque éjection cardiaque est à l'origine de la circulation du sang dans l'organisme. Le débit cardiaque total ( $Q_c$ ) est fourni en sortie du cœur par l'aorte ascendante puis se distribue au niveau de différentes bifurcations pour alimenter les organes et les membres. Une représentation schématisée des réseaux artériels et veineux est visible sur la Figure 9.5.

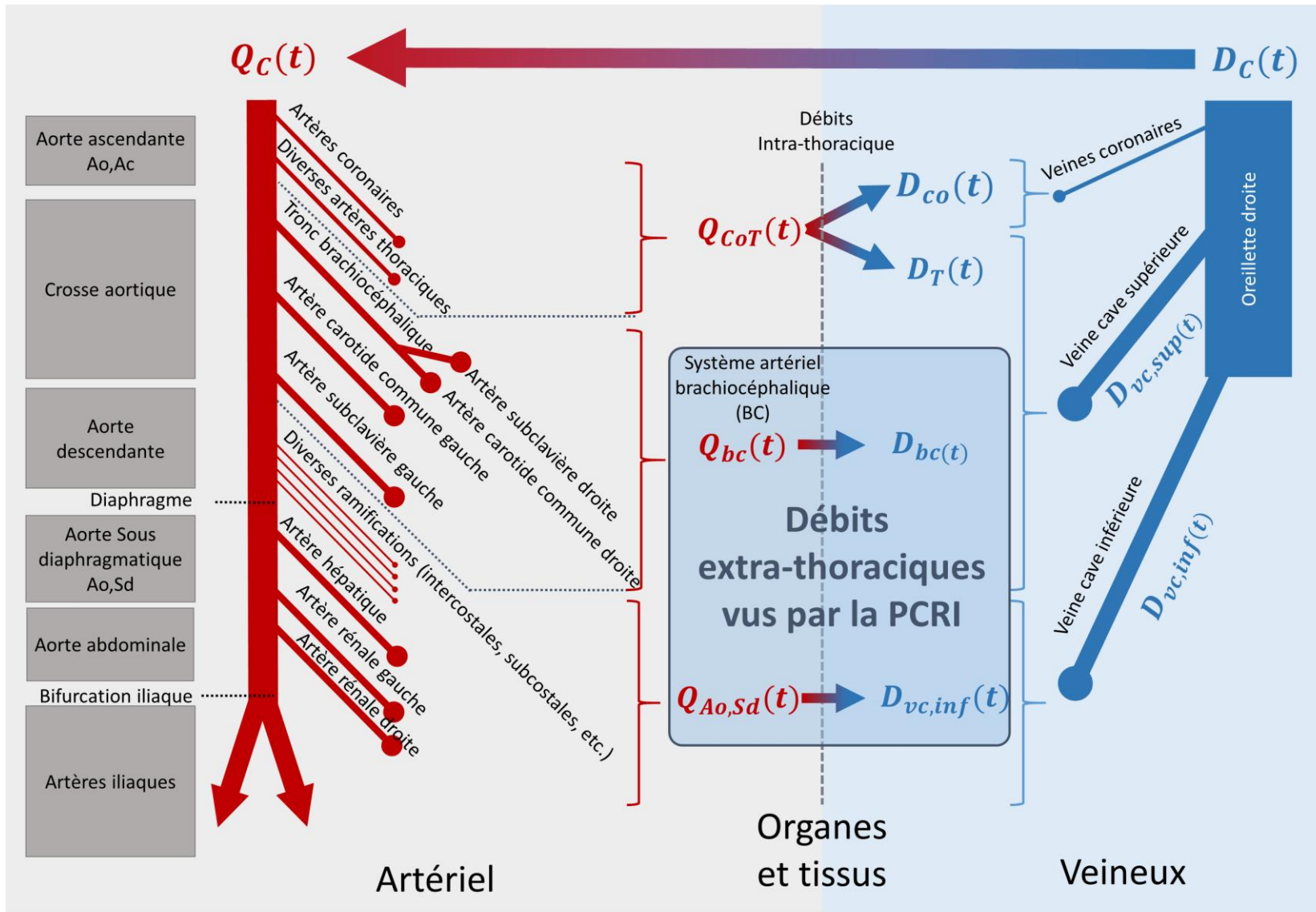


Figure 9.5 : schéma fonctionnel de la circulation sanguine et de son effet sur les variations de volume du thorax. La circulation sanguine est regroupée sous forme de débits artériels en rouge et veineux en bleu équivalent.

Nous proposons une représentation fonctionnelle du circuit cardiaque sous forme de réservoirs disposés en série ou en parallèle et alimentés par la pompe cardiaque. Le réseau de distribution des débits tel que décrit à la Figure 9.5 est ramené à une représentation simplifiée regroupant tous les vaisseaux alimentant un réservoir donné. Cette représentation est illustrée sur le schéma de la Figure 9.6.

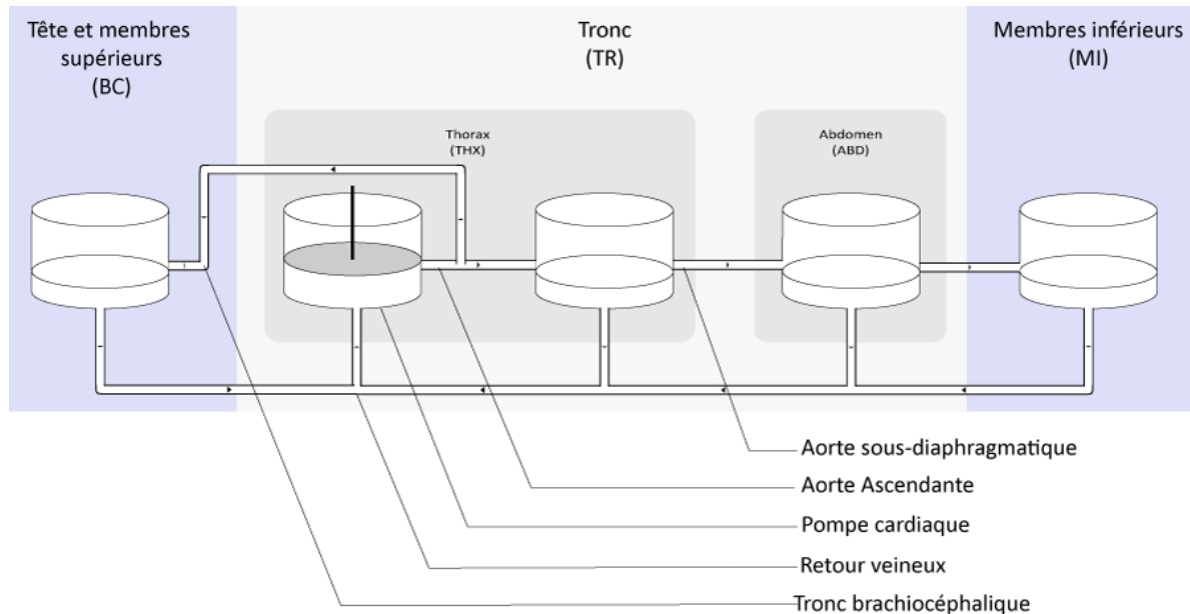


Figure 9.6 : schéma fonctionnel de distribution du débit cardiaque sous forme d'un modèle à compartiment. Adaptation à partir d'une figure du brevet « Bague Aortique Virtuelle » (Gumery, Boucher and Baconnier, 2015)

Le cœur (noté pompe cardiaque sur la Figure 9.6) est situé dans le compartiment thoracique doté de son propre réservoir qui représente le sang pompé. Le débit cardiaque total de sang  $Q_C$  est éjecté par le ventricule gauche dans l'aorte ascendante. Les artères coronaires sont situées juste en sortie du cœur et prélèvent un débit  $Q_{co}(t)$ . Le débit prélevé au niveau de la crosse aortique pour aller alimenter les viscères et les muscles de la paroi thoracique est noté  $Q_T(t)$ . Les débits  $Q_T(t)$  et  $Q_{co}(t)$  étant tous deux destinés à alimenter le compartiment thoracique, on se propose de les regrouper en considérant un débit intra-thoracique global que l'on notera  $Q_{coT}(t)$ .  $Q_{coT}$  ne contribue pas aux variations de volume du thorax, il est donc invisible pour la PCRI thoracique.

Le débit alimentant le système artériel brachiocéphalique c'est-à-dire les membres supérieurs et le cerveau est noté  $Q_{bc}(t)$ . Il comprend le tronc brachiocéphalique droit, la carotide gauche, la sous-clavière gauche (comme indiqué sur la Figure 9.5).  $Q_{bc}$  alimente un réservoir hors du thorax et est donc visible avec la PCRI thoracique (compartiment BC sur la Figure 9.6).

Le reste du débit est envoyé vers l'abdomen (ABD) par l'aorte descendante. Il est visible par la PCRI à partir du moment où il sort du thorax c'est-à-dire au niveau du diaphragme. Il est appelé débit aortique sous-diaphragmatique et sera noté  $Q_{Ao,Sd}(t)$ . Ce débit alimente les organes et muscles de l'abdomen (ABD sur la Figure 9.6) et les membres inférieurs (MI sur la Figure 9.6).

En résumé, le modèle propose de décomposer le débit aortique cardiaque total  $Q_C(t)$  de la manière suivante :

$$Q_C(t) = Q_{Ao,sd}(t) + Q_{bc}(t) + Q_{coT}(t) \quad (9.6)$$

$Q_C(t)$  : débit cardiaque total ( $ml.min^{-1}$ )

$Q_{coT}(t)$  : débit irriguant le compartiment thoracique (cœur, muscles intercostaux, etc.) ( $ml.min^{-1}$ )

$Q_{bc}(t)$  : débit irriguant le système artériel brachiocéphalique ( $ml.min^{-1}$ )

$Q_{Ao,sd}(t)$  : débit de l'aorte descendante au niveau sous-diaphragmatique ( $ml.min^{-1}$ )

Débit entrant dans le tronc : Le retour veineux

On se propose de décomposer de la même manière les débits provenant des différents compartiments et retournant dans le cœur par le système veineux.

Le sang veineux pauvre en oxygène arrive dans l'oreillette droite par les veines caves inférieure et supérieure. Il est ensuite propulsé dans l'artère pulmonaire par le ventricule droit afin de se saturer en oxygène. Enfin, il retourne dans le cœur gauche par la veine pulmonaire afin d'être renvoyé dans la circulation artérielle systémique.

La veine cave supérieure collecte le sang en provenance des membres supérieurs, de la région de la tête, du cou ainsi que du thorax  $D_{bc}(t)$  (cf. Figure 9.5). Le débit cardiaque coronaire  $D_{co}(t)$  retourne directement dans l'oreillette droite sans passer par la veine cave. Le retour veineux intra-thoracique  $D_T(t)$  se compose du retour veineux coronaire et du sang revenant des viscères et des muscles du thorax. Pour la partie inférieure du corps, c'est-à-dire les membres inférieurs et l'abdomen, le retour se fait par la veine cave inférieure  $D_{Vc,inf}(t)$ . Le débit circulant dans la veine correspond à des volumes de sang précédemment sortis du thorax et qui y retournent par ce vaisseau. La PCRI est insensible aux débits intra-thoraciques  $D_{co}(t)$  et  $D_T(t)$ .

Le débit du retour veineux vers le cœur s'exprime donc par :

$$D_C(t) = \overbrace{D_{Vc,inf}(t) + D_{bc}(t)}^{D_{TXH}(t)} + \overbrace{D_T(t) + D_{co}(t)}^{\text{Débit intra-thoracique}} \quad (9.7)$$

$D_C(t)$  : débit correspondant au retour veineux total ( $ml.min^{-1}$ )

$D_{co}(t)$  : débit correspondant au retour veineux coronaire ( $ml.min^{-1}$ )

$D_T(t)$  : débit correspondant au retour du compartiment thoracique (hors débit coronaire) ( $ml.min^{-1}$ )

$D_{bc}(t)$  : débit correspondant au retour du compartiment brachiocéphalique ( $ml.min^{-1}$ )

$D_{THX}(t)$  : débit correspondant au retour veineux vers le thorax ( $ml.min^{-1}$ )

Synthèse

Dans la configuration thoracique précédemment décrite, le système de PCRI est sensible aux débits aortiques suivants :  $Q_{bc}$  le débit alimentant le système artériel brachiocéphalique et  $Q_{ao,sd}$  le débit de l'aorte au niveau sous-diaphragmatique. Concernant les débits veineux, la PCRI est sensible au retour correspondant à la veine cave inférieure  $D_{Vc,inf}(t)$  et à celui du compartiment brachiocéphalique  $D_{bc}(t)$  (cf. Figure 9.5).

Ceci permet de définir le modèle suivant pour les variations instantanées de volume du tronc liées à l'activité cardiaque et vues par la PCRI :

$$\dot{V}_{tr,c,bs}(t) = D_{THX}(t) - Q_{Ao,Sd}(t) - Q_{bc}(t) \quad (9.8)$$

$\dot{V}_{tr,c,bs}(t)$  : débit de sang instantané entre le thorax et le reste du corps correspondant également aux variations instantanées de volumes du tronc mesurées avec la PCRI ( $ml.min^{-1}$ )

$D_{THX}(t)$  : retour veineux vers le thorax ( $ml.min^{-1}$ )

$Q_{bc}(t)$  : débit brachiocéphalique ( $ml.min^{-1}$ )

$Q_{Ao,Sd}(t)$  : débit de l'aorte sous-diaphragmatique ( $ml.min^{-1}$ )

Le modèle décrit à l'équation ( 9.8 ) reflète le déséquilibre dynamique entre retour veineux et chasse de sang du tronc. Il correspond à la représentation fonctionnelle de la Figure 9.6 et permet de formaliser un lien entre le débit équivalent à un somme de débits cardiaques et les variations de volume liées à l'activité cardiaque qui sont mesurées par PCRI ( $V_{tr,c,PCRI}$ ).

## B Réduction du modèle

Tel qu'il est exprimé à l'équation ( 9.8 ), le signal de la PI dépend de 4 débits cardiaques différents, ce qui rend difficile son interprétation et sa validation. Idéalement, le modèle doit être réduit à une relation entre les variations de volumes de la PCRI et un débit cardiaque unique mesurable par un procédé existant. Si l'on admet que la fraction du débit prélevée par le compartiment thoracique  $Q_T$  est comparativement faible par rapport à celle des débits sortants du tronc  $Q_{Ao,Sd}(t)$  et  $Q_{bc}(t)$  on peut considérer que la somme de ces derniers est relativement proche du débit cardiaque mesuré au niveau de l'aorte ascendante :

$$Q_{Ao,Ac}(t) \approx Q_{Ao,Sd}(t) + Q_{bc}(t)$$

Ce qui permet d'exprimer le débit instantané vu par la PCRI sous la forme suivante :

$$\dot{V}_{tr,c,bs}(t) \approx D_{THX}(t) - Q_{Ao,Ac}(t)$$

D'un point de vue physiologique, on sait que le premier terme  $D_{THX}$  n'est pas pulsatile. Il peut donc être considéré comme constant au cours du cycle cardiaque :

$$D_{THX}(t) = D_{THX}$$

Ce qui permet d'exprimer un modèle physiologique fonctionnel qui réduit les échanges de sang entre le thorax et le reste du corps à ceux passant par l'aorte ascendante, et à un retour veineux global constant vers le thorax.

$$\dot{V}_{tr,c,bs}(t) \approx D_{THX} - Q_{Ao,Ac}(t) \quad (9.9)$$

$\dot{V}_{tr,c,bs}(t)$  : variation de volume du tronc d'origine cardiaque et de nature liquidienne ( $ml.min^{-1}$ )

$D_{THX}(t)$  : retour veineux vers le thorax ( $ml.min^{-1}$ )

$Q_{Ao,Ac}(t)$  : débit instantané dans l'aorte ascendante ( $ml.min^{-1}$ )

### C Estimation de $D_{THX}$

D'après l'équation ( 9.9 ), si l'on est en mesure d'estimer la valeur de la constante  $D_{THX}$  on réduit l'expression à une seule inconnue. Il est alors possible d'exprimer à chaque instant le débit dans l'aorte ascendante.

L'éjection de sang provoquée par la contraction du muscle cardiaque pendant la systole (contraction du ventricule gauche) est relativement courte (environ 50 à 75 ms chez le rat). Le reste du cycle cardiaque (diastole) est occupé par le remplissage du cœur. L'allure typique d'un débit cardiaque instantané est représentée Figure 9.7. L'éjection cardiaque engendre un pic de débit en première partie du cycle, suivi d'un léger reflux en fin d'éjection avec une valeur négative de débit. La seconde moitié du cycle cardiaque est caractérisée par un débit quasi nul et l'annulation systématique du débit aortique en fin de cycle.

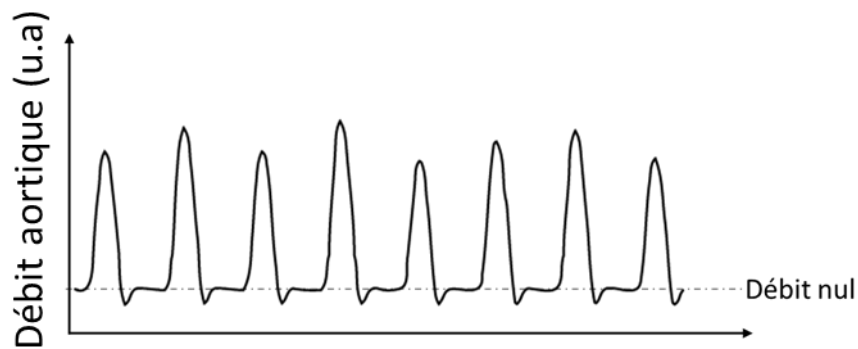


Figure 9.7 : profil typique de débit cardiaque chez le rongeur (conformément à ce qui est visible dans les références suivantes (Gao et al., 2001; Uemura et al., 2004; Barrett et al., 2010b))

Nous nous sommes intéressés aux tracés de débits publiés en se limitant aux protocoles explicitant la position anatomique du débit mesuré. Un premier protocole réalisé chez le rat montre des tracés de l'évolution du débit cardiaque chez le rat pendant une occlusion de la veine cave inférieure (Uemura et al., 2004). L'activité cardiaque est suivie par une bague de débit ultrasonique placée sur l'aorte ascendante. Une seconde publication présente un protocole de suivi de l'évolution du débit de l'aorte ascendante chez la souris pendant un challenge hémodynamique provoqué par une injection de dobutamine et une surcharge volumique (Gao et al., 2001). L'annulation du débit est bien visible sur les tracés de ces deux publications et confirme que le débit s'annule en fin de diastole. À cet instant, la seule composante présente dans la composante cardiaque de la PCRI est le retour veineux :

$$\dot{V}_{tr,c,bs}(Q_{Ao,Ac=0}) \approx D_{THX}$$

À condition de pouvoir détecter l'occurrence de cet évènement, il est donc théoriquement possible de réaliser une estimation du retour veineux  $D_{THX}$ .

$$\dot{V}_{tr,c,bs}(t) \approx V_{tr,c,bs}(Q_{Ao,Ac=0}) - Q_{Ao,Ac}(t) \quad (9.10)$$

$\dot{V}_{tr,c,bs}(t)$  : variation de volume du tronc d'origine cardiaque et de nature liquidienne ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ )

$Q_{Ao,Ac=0}$  : instants où le débit aortique est nul

$Q_{Ao,Ac}(t)$  : débit instantané dans l'aorte ascendante ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ )

#### D Algorithme d'estimation du retour veineux $D_{THX}$

Ce paragraphe détaille l'approche proposée dans le brevet déposé par l'équipe PRETA du laboratoire TIMC-IMAG (Gumery, Boucher and Baconnier, 2015) pour détecter l'annulation du débit aortique et estimer le débit  $D_{THX}$ .

Les signaux types utilisés pour la conception de l'algorithme sont présentés sur la Figure 9.8

Figure 9.8.  $V_{tr,c,bs}(t)$  la composante cardiaque des variations de volumes est représentée en haut et sa dérivée  $\dot{V}_{tr,c,bs}(t)$  en dessous. Le signal  $V_{tr,c,bs}(t)$  évolue périodiquement, il augmente en diastole puis décroît brutalement à chaque systole.

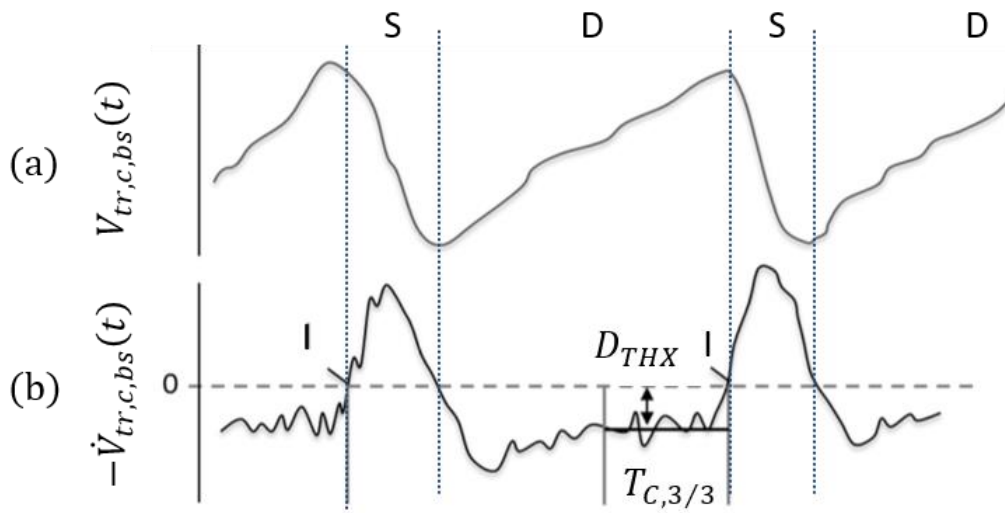


Figure 9.8 : D et S indiquent la diastole et la systole mécaniques. (a)  $V_{tr,c,bs}(t)$ , composante cardiaque des variations de volume du thorax. (b) dérivée de  $V_{tr,c,bs}(t)$ . Le débit  $D_{THX}$  est estimé en calculant la moyenne pendant le dernier tiers du cycle cardiaque (fin de diastole) noté  $T_{C,3/3}$ . I correspond à l'intersection entre  $-\dot{V}_{tr,c,bs}$  et l'axe des abscisses. Reproduction et adaptation à partir du brevet « Bague Aortique Virtuelle » (Gumery, Boucher and Baconnier, 2015).

Pour déterminer le retour veineux, les différentes étapes proposées dans le brevet (Gumery, Boucher and Baconnier, 2015) sont les suivantes :

1. détection du début de la phase d'éjection comme étant l'intersection de  $-\dot{V}_{tr,c,bs}(t)$  avec l'axe des abscisses avant le pic positif d'amplitude maximale (notée I) ;
2. calcul de la moyenne du signal  $\dot{V}_{tr,c,bs}(t)$  sur le dernier tiers du cycle ( $T_{C,3/3}$ ) ;
3. assignation de cette valeur à  $D_{THX}$  ce qui permet le calcul de  $Q_{Ao,Ac}(t)$  selon l'équation (9.11).

En définitive, on peut proposer le modèle suivant exprimant le débit cardiaque au niveau de l'aorte ascendante à partir de la composante cardiaque des variations de volume du tronc mesuré par la PCRI :

$$Q_{Ao,Ac}(t) = \dot{V}_{tr,c,bs}(t) - \overline{\dot{V}_{tr,c,bs}(t = T_{C,3/3})} \quad (9.11)$$

$\dot{V}_{tr,c,bs}(t)$  : variation de volume du tronc d'origine cardiaque et de nature liquidienne ( $ml \cdot min^{-1}$ )

$Q_{Ao,Ac}(t)$  : Débit instantané dans l'aorte ascendante ( $ml \cdot min^{-1}$ )

$t = T_{C,3/3}$  : Indique le dernier tiers du cycle cardiaque

### 9.3 Conclusion

Le dispositif de suivi cardiaque non invasif chez le rat spécifié repose sur l'exploitation d'une mesure par PCRI du thorax à deux spires. Le modèle explicatif proposé est celui d'un instrument de mesure appelé « Bague aortique virtuelle » (BAOV), car il permet de mesurer un débit aortique instantané virtuellement équivalent à une mesure directe par une bague de débit placée autour de l'aorte ascendante.

Dans la suite de cette partie, il s'agit en premier lieu de valider les performances métrologiques du dispositif de PCRI du thorax avant de pouvoir démontrer la validité du modèle de BAOV dans un contexte de suivi cardiaque.





# Chapitre 10 Validation en conditions physiologiques du dispositif de pléthysmographie du thorax chez le rat anesthésié

---

L'exploitation de la PCRI pour le suivi cardiaque nécessite de pouvoir mesurer les variations de volume du thorax liées à la chasse de sang du tronc vers le reste de l'organisme. Avant de pouvoir s'intéresser à cette composante cardiaque, il convient de s'assurer que la mesure pléthysmographique fournie par le dispositif développé est fiable en conditions physiologiques. Pour cela, on se propose de valider l'interchangeabilité de la mesure par PCRI vis-à-vis d'une méthode de référence de mesure des variations de volume du thorax. Ces éléments de validation en conditions physiologiques de la mesure de volumes viennent en complément de la caractérisation métrologique des mesures de section préalablement détaillée au Chapitre 8 de la Partie I.

## 10.1 Méthode de calibration de la mesure des volumes du thorax

### 10.1.1 Calibration de la PRI chez l'homme

Chez l'homme, la reconstruction et l'étalonnage sont généralement réalisés de pair en déterminant les coefficients  $\alpha$  et  $\tau$  permettant d'exprimer  $V_{PRI}(t)$  à partir de ABD et THX. Il existe un nombre important de méthodes permettant de déterminer  $\alpha$  et  $\tau$ <sup>12</sup>. La méthode retenue qui est en usage au laboratoire donne de bons résultats chez l'homme (Sackner *et al.*, 1989; Eberhard *et al.*, 2001). Le principe est de déterminer les coefficients  $\alpha$  et  $\tau$  par une régression linéaire sur un sujet en respiration spontanée (Loveridge *et al.*, 1983). Pour cela, l'écart  $\varepsilon$  entre le signal de débit tiré des variations de volume vues par la PRI et un signal de débit de référence ( $\dot{V}_{REF}$ ) est minimisé. La reconstruction se fait par une combinaison linéaire des deux variations d'inductance exprimée comme à l'équation ( 9.3 ).

$$\varepsilon = \sum_{i=1}^N ((\alpha \cdot A\dot{B}D_i + \tau TH\dot{X}_i) - \dot{V}_{REF_i})^2 \quad (10.1)$$

*N* : nombre d'échantillons utilisés pour l'optimisation (dépend de la fréquence d'échantillonnage et de la taille de la fenêtre utilisée)

*THX<sub>i</sub>, ABD<sub>i</sub>* : variations instantanées des inductances des spires thoracique et abdominale ( $H \cdot \text{min}^{-1}$ )

*$\alpha, \tau$*  : coefficients d'étalonnage des compartiments ( $\text{ml} \cdot \text{H}^{-1}$ )

*$\dot{V}_{REF_i}$*  : débit instantané de référence ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ )

Les coefficients  $\alpha$  et  $\tau$  obtenus permettent de reconstruire les variations de volume du tronc et les débits aériens associés. Chez l'homme, il a été montré qu'après calibration, le modèle à deux compartiments cylindriques permet d'accéder à une bonne reconstitution des volumes respiratoires dans des situations très variées : chez l'adulte au repos (Sackner *et al.*, 1984; Whyte *et al.*, 1991), en mouvement (Brüllmann *et al.*, 2009) et à l'effort (Sackner *et al.*, 1980; Chapman *et al.*, 1985). Les signaux de débits reconstruits ont une forte correspondance avec un débit aérien mesuré à la bouche et il est possible d'en extraire une mesure fiable du volume courant (Eberhard *et al.*, 2001).

---

<sup>12</sup> Une revue détaillée de ces méthodes est établie au chapitre 1.3 du manuscrit de thèse de Abdelkebir SABIL (Sabil, 2005) disponible en [accès libre sur HAL](#).

### 10.1.2 Calibration des mesures de variations de volume du thorax chez le rat

Chez l'homme, dans le cas d'individus anesthésiés la distribution des volumes entre thorax et abdomen est équilibrée (Dall'Ava-Santucci *et al.*, 1992; Sartene *et al.*, 1993) ce qui se traduit par un rapport de 1 entre  $\alpha$  et  $\tau$ . Dans ces conditions, l'utilisation d'une configuration thoracique permet de reconstruire les variations de volume respiratoires. On considère alors qu'il y a équivalence entre les variations de volume du thorax ou du tronc et le volume courant respiratoire. Par conséquent, le calcul d'un volume courant à partir d'une mesure de référence des débits aériens permet d'étalonner des variations de volume du thorax. Le débit de référence est généralement obtenu par une mesure à la bouche avec un spiromètre ou un pneumotachographe. Le sujet porte un masque pendant la durée de la calibration qu'il peut ensuite retirer pour le reste de l'expérimentation. Cette méthode est relativement simple à mettre en œuvre et totalement non invasive.

En admettant que ces observations soient également valables chez le rat, la mesure des débits aériens devrait donc permettre d'étalonner les mesures de variations de volume du thorax de la PCRI. Le principe de la méthode proposée est donc analogue à la procédure décrite par Loveridge et coll. et utilisée pour la PRI chez l'homme. Les méthodes de références reconnues pour le suivi respiratoire chez le rat sont les techniques reposant sur les boîtes pléthysmographiques ou celles consistant à intuber l'animal puis à placer un capteur de débit ou de pression sur le trajet (cf. Annexe III). La cible pour ces travaux de thèse étant l'animal anesthésié, le choix s'est naturellement porté vers la mesure directe du débit par un pneumotachographe qui est une technique largement reconnue (Hoymann, 2007, 2012).

## 10.2 Validation chez le rat anesthésié et ventilé

### 10.2.1 Définition du protocole

Le critère retenu de validation de l'instrument de PCRI se fonde sur la démonstration de l'interchangeabilité avec une méthode de mesure directe des variations de volume du thorax par un pneumotachographe (PNT). Pour être pertinente, la comparaison entre les deux méthodes doit couvrir l'étendue de mesure attendue pour le dispositif, à savoir la plage physiologique des variations de volume du thorax. Celles-ci étant principalement dues à la modification des volumes du poumon la plage est définie en fonction des volumes courants physiologiques normaux.

Le recours à la ventilation artificielle est la solution pratique retenue pour pouvoir contrôler le volume courant de l'animal et parcourir la plage ciblée. Pendant toute la durée de l'expérimentation, les mesures seront réalisées en parallèle avec le PNT et la PCRI. Afin de pouvoir être ventilé, l'animal doit être anesthésié puis intubé soit par trachéotomie soit par voie endotrachéale ce qui permettra de connecter le capteur de PNT.

## 10.2.2 Montage expérimental et signaux enregistrés

**A Préparation de l'animal**

Les expérimentations ont été conduites conformément à la directive L276-33 2010/63/EU (European Parliament, 2010) relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques et aux recommandations de la déclaration d'Helsinki. Le protocole a obtenu un agrément ministériel<sup>13</sup> après délivrance d'un avis positif du comité d'éthique.

Le protocole a été réalisé sur 9 rats de souche WISTAR âgés de 4 mois (Charles River France) dont le poids varie entre 350 et 400 g. Les animaux ont été anesthésiés par une injection intrapéritonéale d'un mélange de kétamine (50 à 75 mg/kg) et xylazine (10 à 15 mg/kg). Ils ont ensuite été habillés avec le gilet pléthysmographique. Chaque animal a subi une trachéotomie puis une intubation afin d'être ventilé à un volume courant de 2,5 ml et une fréquence respiratoire de 60 CPM. La ventilation est assurée par un ventilateur « Harvard Model 683 Small Animal Ventilator » (Harvard Apparatus, Holliston, Massachusetts USA). L'anesthésie a été maintenue durant la suite du protocole avec un mélange d'air (78-79 %), d'O<sub>2</sub> (20 %) et d'isoflurane (1–2 %). En fin d'expérimentation, les animaux ont été euthanasiés sans réveil préalable par une injection intraveineuse de pentobarbital sodique (120mg/kg) dans une veine saphène.

**B Signaux enregistrés**

Le montage expérimental est résumé sur la Figure 10.1. Les variations de section des deux compartiments thoraciques crânial  $THX_{cra}$  et caudal  $THX_{cau}$  ont été enregistrées avec le système de PCRI développé, à une fréquence d'échantillonnage de 100 Hz.

La mesure du débit aérien de référence  $\dot{V}_{PNT}(t)$  a été réalisée à l'aide d'un pneumotachographe (noté PNT sur la Figure 10.1). Le capteur utilisé est un débitmètre Zephyr (modèle HAFBLF0750CAAX5, Honeywell, USA). Il est placé en sortie de la canule précédemment intubée et connecté sur l'arrivée du ventilateur et du système d'extraction des gaz. Ce capteur est particulièrement adapté au cas d'usage présent puisqu'il est conçu pour des mesures de débit dans des machines d'anesthésie et d'assistance ventilatoire. Le capteur a préalablement été monté dans un boîtier en plexiglas afin de le protéger et de faciliter son utilisation en environnement de laboratoire. Il est alimenté en 5 V continu avec une alimentation de laboratoire standard (Modèle 72-10480, Tenma). Le Zephyr fournit une sortie analogique pleine échelle de  $\pm 750 \text{ cm}^3$  qui est linéarisée et calibrée en température. Le débit s'exprime :

$$\dot{V}_{PNT} = \frac{V_{FS} \left( \frac{V_{out}}{V_{alim}} - 0.5 \right)}{0.4} \quad (10.2)$$

$\dot{V}$  : débit instantané ( $\text{cm}^3/\text{min}$ )

$V_{FS}$  : pleine échelle spécifiée pour le capteur ici  $\pm 750 \text{ cm}^3$

$V_{out}$  : tension de sortie du capteur (V)

$V_{alim}$  : tension d'alimentation du capteur (V)

Le signal de débit a été acquis à une fréquence de 100 Hz avec un système d'acquisition PowerLab et le logiciel LabChart (ADInstruments Pty Ltd).

<sup>13</sup> Référencé sous le numéro APAFIS#5099-2016041916128833 v3

La synchronisation entre la PCRI et le PowerLab est assurée avec un signal de déclenchement envoyé par le système de PCRI sur l'une des entrées du PowerLab. Le principe est de démarrer l'acquisition lorsque le signal dépasse un certain seuil sur la voie du PowerLab. Dans le cas présent, le système de PCRI fournit un signal carré dont le premier front correspond au démarrage de son échantillonnage.

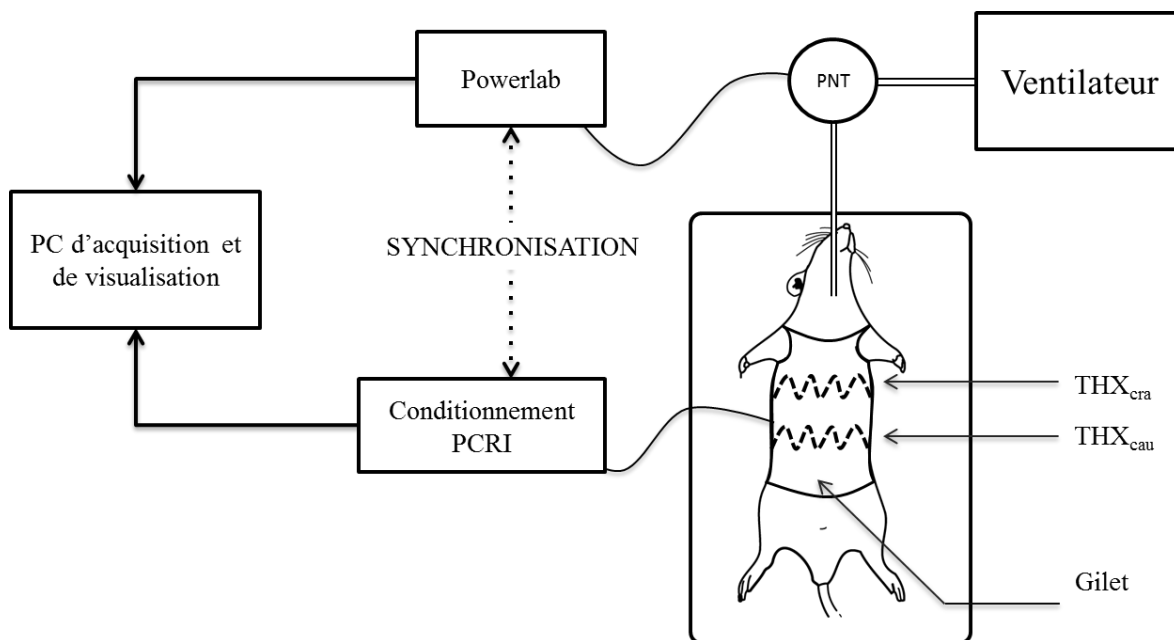


Figure 10.1 : montage expérimental. Le pneumotachographe (PNT) produit un signal de débit acquis avec un système PowerLab. Les variations de section des compartiments thoraciques crânial et caudal sont enregistrées avec le système de PCRI à ultra-haute résolution. La synchronisation de l'échantillonnage est assurée par un signal dédié généré par le système de PCRI et connecté au PowerLab. Les signaux sont enregistrés et visualisés sur un ordinateur.

### C Protocole expérimental

Le protocole expérimental de variation du volume courant est décrit à la Figure 10.2. Après la phase de préparation de l'animal, les conditions basales de ventilation (2,5 ml–60 CPM) ont été maintenues pendant 5 minutes pour vérifier la stabilisation de l'animal. Par la suite, 6 niveaux différents de ventilation répartis entre 1 ml et 3,5 ml et espacés de 0,5 ml sont successivement appliqués à l'aide du ventilateur. La fréquence respiratoire est constante durant la totalité du protocole. Chaque niveau de ventilation est maintenu pendant une minute. Ces paliers sont espacés d'un temps supplémentaire dédié au réglage du volume courant. Le volume courant imposé par le ventilateur est contrôlé sur l'indicateur visuel de l'appareil et à l'aide d'un volume calculé à partir du débit aérien  $\dot{V}_{PNT}(t)$ . La plage de variations des volumes courants a été volontairement choisie légèrement plus large que les valeurs physiologiques normales afin d'étendre la validation au-delà de la gamme utile.

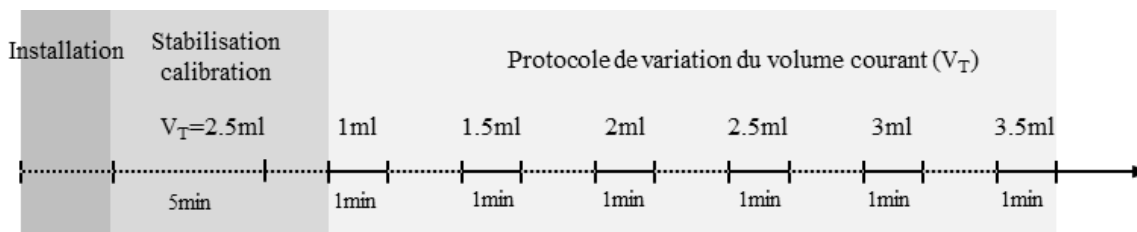


Figure 10.2 : protocole expérimental. Les traits pleins représentent les phases de mesure. Les traits pointillés indiquent les périodes de réglage et de stabilisation du volume courant.

### 10.2.3 Méthodologie

#### A Traitement des signaux

Un volume de référence du thorax  $V_{PNT}(t)$  est calculé en intégrant le débit respiratoire  $\dot{V}_{PNT}(t)$  fourni par le pneumotachographe ce qui permet notamment de déterminer les volumes courants appliqués par le ventilateur. Les signaux  $THX_{cra}$  et  $THX_{cau}$  sont tout d'abord filtrés avec un filtre numérique passe-bas (RIF,  $F_{cut} = 10$  Hz, Ordre = 100). Les variations instantanées de volume du thorax  $V_{PCRI}(t)$  sont reconstruites à partir des signaux  $THX_{cra}$  et  $THX_{cau}$  selon le modèle précédemment défini à l'équation (9.4) du paragraphe 9.1.2 :

$$V_{PCRI}(t) = \alpha * THX_{cra}(t) + \tau * THX_{cau}(t)$$

Les coefficients  $\alpha$  et  $\tau$  sont trouvés par une optimisation par les moindres carrés de la distance euclidienne séparant la référence  $\dot{V}_{PNT}(t)$  et  $\dot{V}_{PCRI}(t)$  d'après la méthode proposée Loveridge et coll. (Loveridge *et al.*, 1983). Le débit aérien instantané  $\dot{V}_{PCRI}(t)$  est calculé à partir du signal de PCRI. Il est obtenu en dérivant  $V_{PCRI}(t)$  puis en le filtrant avec un filtre passe-bas numérique (RIF,  $F_{cut} = 25$  Hz, Ordre = 100).

À l'image de ce qui est détaillé dans (Eberhard *et al.*, 2001), l'optimisation est réalisée durant une période stationnaire de 30 secondes ( $V_T = 2,5$  ml, Fréquence respiratoire  $F_R = 60$ cpm) prise à la fin de la période de stabilisation (marquée comme stabilisation calibration sur la Figure 12).

#### B Comparaison entre PNT et PCRI

Qualité de l'ajustement entre les débits aériens de la PCRI et du PNT

La distance euclidienne  $\rho$  entre  $\dot{V}_{PCRI}(t)$  et  $\dot{V}_{PNT}(t)$  a été utilisée en tant qu'indicateur de la qualité de l'ajustement entre les deux signaux. Cette approche est similaire à celle utilisée dans une étude équivalente chez l'homme (Eberhard *et al.*, 2001) :

$$\rho = \left(1 - \frac{\sum_{i=1}^N (\dot{V}_{PCRI}(t_i) - \dot{V}_{PNT}(t_i))^2}{\sum_{i=1}^N (\dot{V}_{PNT}(t_i) - \overline{\dot{V}_{PNT}})^2}\right) * 100 \quad (10.3)$$

$\rho$ : coefficient d'ajustement entre PCRI et PNT (%)

$\overline{\dot{V}_{PNT}}$ : moyenne de  $\dot{V}_{PNT}(t_i)$  sur la totalité de l'enregistrement ( $ml.min^{-1}$ )

$N$ : nombre total d'échantillons dans la fenêtre analysée

$t_i$ : échantillon courant.

$\dot{V}_{PNT}(t_i)$ : débit du PNT à l'instant  $t_i$  ( $ml.min^{-1}$ )

$\dot{V}_{PCRI}(t_i)$ : débit de la PCRI à l'instant  $t_i$  ( $ml.min^{-1}$ )

Comparaison des variations de volume du thorax

Les volumes courants  $V_{T,PCRI}$  et  $V_{T,PNT}$  ont été obtenus en calculant la différence entre les maximums et minimums consécutifs respectivement sur  $V_{PCRI}(t)$  et  $V_{PNT}(t)$  comme cela est illustré sur la Figure 10.3. À chaque étape du protocole (marquées par des traits pleins sur la Figure 10.2), une valeur moyenne a été calculée sur une durée de 20 secondes. Par la suite, les volumes du thorax sont assimilés aux volumes courants ( $V_T$ ).

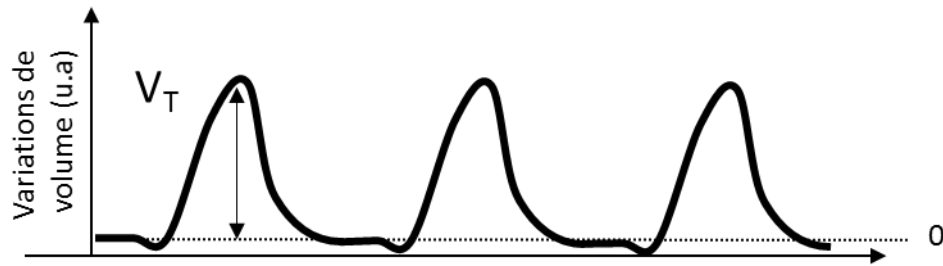


Figure 10.3 : illustration de la mesure du volume courant ( $V_T$ ) sur le signal de volume du tronc.

#### Analyse statistique

La moyenne et l'erreur standard à la moyenne (SEM) sur les volumes courants ont été calculées sur le groupe de 9 rats. La SEM indique la variabilité des mesures et permet de caractériser leur fidélité. L'écart entre la SEM sur la mesure de référence et celle sur la mesure à valider est calculé afin d'estimer la variabilité supplémentaire introduite par la PCRI. Afin de caractériser la linéarité de la sensibilité du système de PCRI, une régression linéaire aux moindres carrés est calculée sur le nuage de points des volumes courants de la PCRI versus le PNT. Enfin, l'interchangeabilité entre les deux mesures est évaluée avec la méthode d'analyse proposée par Bland et Altman (Bland and Altman, 1986).

#### 10.2.4 Résultats

Par la suite sauf précision contraire, les résultats moyens sont présentés sous la forme moyenne  $\pm$  SEM.

#### A Signaux

Une portion de signaux respiratoires obtenus sur un rat avec le système de PCRI durant une ventilation artificielle constante en fréquence et en volume est visible sur la Figure 10.4. Les deux premières courbes (a) et (b) correspondent aux signaux bruts fournis par la PCRI. Ils sont à l'image des variations instantanées de section des compartiments thoraciques. Le dernier signal (c) montre les variations de volume du tronc reconstruites à partir des deux précédents en utilisant la combinaison linéaire décrite à l'équation ( 9.4 ) du paragraphe 9.1.2. Les périodes respiratoires sont délimitées par les lignes pointillées verticales. Un exemple d'amplitude de volume courant pour un cycle respiratoire en particulier est marqué par la ligne en trait discontinu. Le système de PCRI a fourni des signaux équivalents pour tous les animaux.

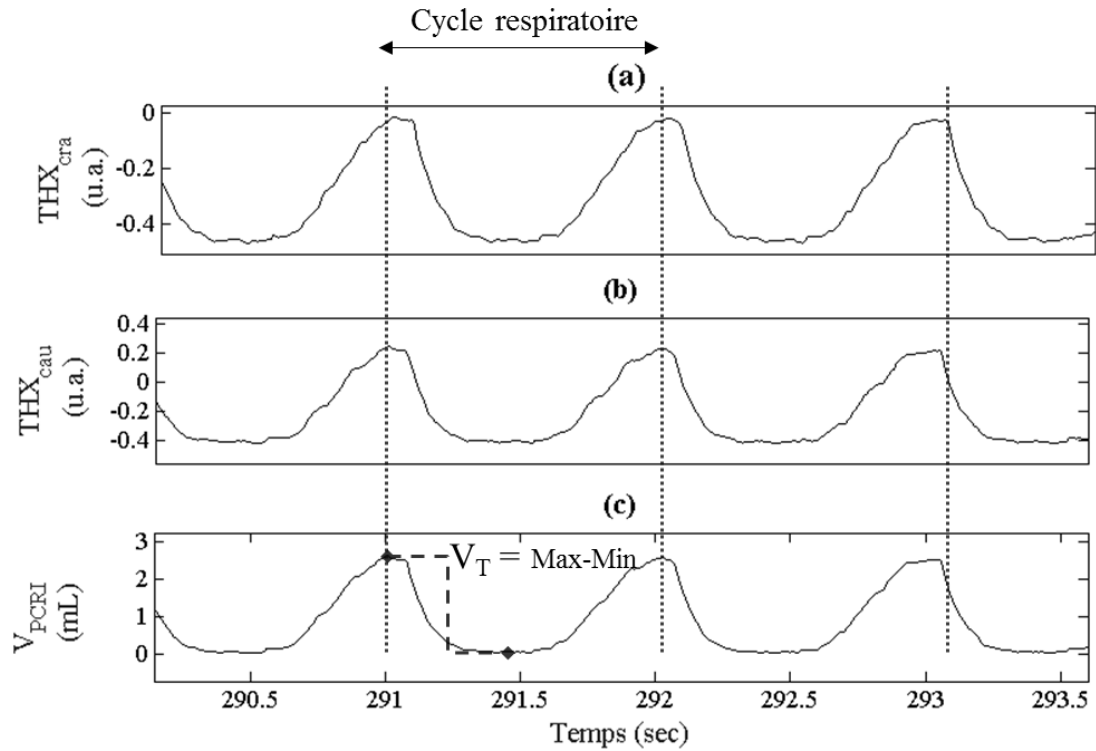


Figure 10.4 : signaux obtenus pour un rat. (a) et (b) représentent les variations de section des deux compartiments thoraciques. (c) ou  $V_{PCRI}$  correspond aux variations de volume du tronc. Les lignes pointillées délimitent les périodes respiratoires et le trait discontinu marque un exemple de mesure de l'amplitude du volume courant  $V_{T,PCRI}$  sur un cycle donné.

## B Comparaison entre PCRI et PNT

La Figure 10.5 montre un agrandissement sur 3 cycles respiratoires de la superposition des signaux de débit de la PCRI  $\dot{V}_{PCRI}(t)$  et du pneumotachographe  $\dot{V}_{PNT}(t)$ . Le coefficient d'ajustement moyen  $\rho$  calculé pour les neuf rats est de  $93 \pm 0,5 \%$ .

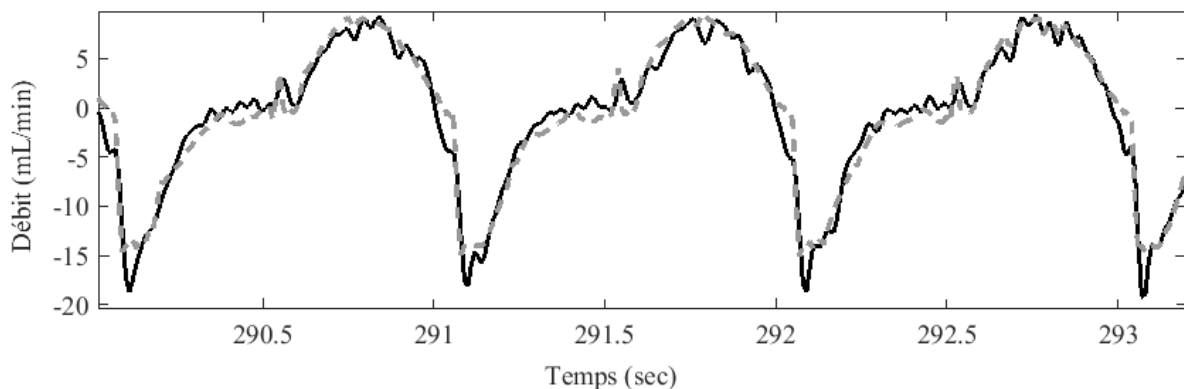


Figure 10.5 : superposition de  $\dot{V}_{PCRI}(t)$  le débit reconstruit à partir de la PCRI (ligne discontinue gris clair) et de  $\dot{V}_{PNT}(t)$  le débit de référence du pneumotachographe (trait plein).

Des différences locales sont observables sur la Figure 10.5, en particulier une amplitude des pics de débit de la PCRI plus faible et de forme plus arrondie. Ces écarts ne font varier que très peu l'aire sous la courbe de débit. Par conséquent, la mesure du volume courant correspondant ne sera que très faiblement sous-estimée.



En ce qui concerne la reconstruction, pour chaque individu les coefficients  $\alpha$  et  $\tau$  optimaux ont un ratio de 1 ce qui indique que la contribution relative des deux compartiments au volume du thorax est équilibrée. Sur le groupe, les couples  $\alpha$ ,  $\tau$  varient d'un animal à l'autre autour d'une valeur moyenne de  $1,8 \pm 0,1$  soit un coefficient de variation de 16,6 %.

### C Interchangeabilité des méthodes

La Figure 10.6 montre le tracé de corrélation entre les volumes courants mesurés avec la PCRI et ceux mesurés avec le PNT.

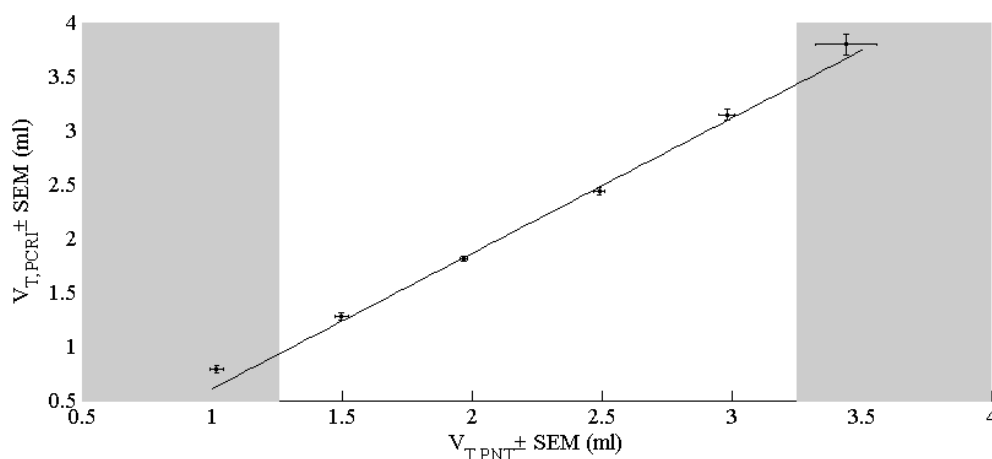


Figure 10.6 : en ordonnée, variations du volume courant (en ml) estimées avec le système PCRI DECRO ( $V_{T,PCRI}$ ). En abscisse, le volume courant de référence mesuré avec le débitmètre ( $V_{T,PNT}$ ). Le trait plein représente la régression linéaire aux moindres carrés. Les barres d'erreur représentent la SEM. Les zones grisées indiquent des volumes courants supra et infra physiologiques. N = 4-9

La régression linéaire donne d'excellents résultats ( $p < 0,001$ ,  $R^2 = 0,975$ ,  $N=37$ ,  $V_{T,PCRI} = a * V_{T,PNT} + b$ ,  $a = 1,24$ ,  $b = -0,40$ ) ce qui indique une bonne linéarité de la mesure. Visuellement, le modèle linéaire est bien ajusté au nuage de points dans la plage physiologique normale délimitée par les zones grisées. On observe un écart un peu plus important pour les valeurs infra et supra physiologiques de  $V_T$ . Les valeurs de SEM du Tableau 10, montrent que l'écart entre la SEM de la PCRI et du PNT est très faible. Cela tend à indiquer que le système de PCRI introduit une variabilité supplémentaire faible et présente une bonne fidélité de mesure. Pour des raisons expérimentales, le nombre de rats varie selon les niveaux de ventilation et principalement sur les extrêmes.

Tableau 10 : synthèse des mesures moyennes de  $V_T$  et de leur variabilité pour les différents paliers

| Palier (ml) | N | $V_{T,PNT}$ (ml) | $V_{T,PCRI}$ (ml) | SEM supplémentaire (ml) |
|-------------|---|------------------|-------------------|-------------------------|
| 1           | 4 | $1,02 \pm 0,03$  | $0,79 \pm 0,04$   | 0,01                    |
| 1,5         | 4 | $1,5 \pm 0,03$   | $1,28 \pm 0,04$   | 0,01                    |
| 2           | 7 | $1,97 \pm 0,01$  | $1,81 \pm 0,02$   | 0,00                    |
| 2,5         | 9 | $2,49 \pm 0,02$  | $2,44 \pm 0,03$   | 0,01                    |
| 3           | 9 | $2,98 \pm 0,03$  | $3,15 \pm 0,05$   | 0,02                    |
| 3,5         | 4 | $3,44 \pm 0,12$  | $3,8 \pm 0,1$     | -0,02                   |

La Figure 10.7 montre le diagramme de Bland-Altman (B&A) concernant la mesure des variations de volume du thorax avec la PCRI et le PNT. En abscisse, on représente la moyenne des deux capteurs considérée comme étant le meilleur estimateur disponible de la valeur vraie à mesurer. En ordonnée, on trace l'écart relatif entre les deux méthodes de mesures. Le trait plein représente la moyenne de la différence entre les deux méthodes. Les lignes pointillées indiquent l'intervalle dans lequel 95 % des différences sont contenues.

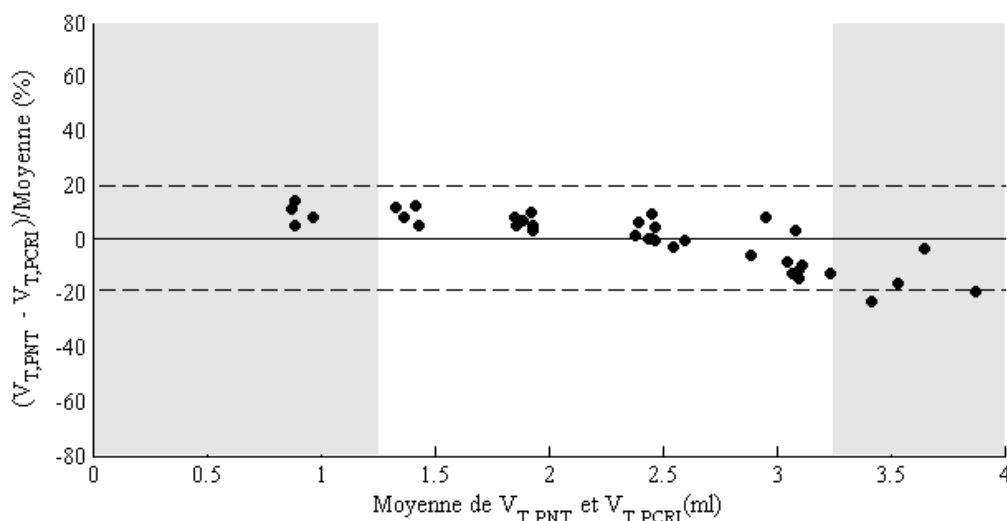


Figure 10.7 : diagramme de Bland-Altman des variations de volume du thorax.  $V_{T,PNT}$  est la référence acquise avec un débitmètre et  $V_{T,PCRI}$  le volume donné par le système pléthysmographie par inductance à valider. Les traits discontinus représentent les limites de concordance ( $1.96\sigma$ -95%). Les zones grisées indiquent des conditions de ventilation infra et supra physiologiques.

La moyenne des différences (trait plein) pour  $N=37$  est égale à  $12 \mu\text{L}$ , ce qui indique que le biais constant entre les deux méthodes est considéré comme négligeable devant les  $V_T$  considérés. Cela confirme que la méthode de calibration utilisée est effective. L'écart entre les mesures de variations de volume du thorax de la PCRI et du PNT est inférieur à 19,6 % comme le montrent les limites de concordance.

#### 10.2.5 Discussion

##### A Validité de la solution de mesure des variations de volume du thorax

Le coefficient d'adéquation  $\bar{p}$  moyen sur les 9 rats du protocole est égal à 93 %, ce qui indique que la reconstruction des débits respiratoires fonctionne très bien. La concordance entre la mesure de la PCRI et du PNT est de 19 % (indice de confiance de 95 %) et peut être améliorée à 17 % en réduisant la comparaison aux volumes courants respiratoires purement physiologiques.

Pour des mesures physiologiques chez l'homme, des niveaux de concordance de 20 à 30 % sont généralement admis comme satisfaisants pour se prononcer sur l'interchangeabilité de deux mesures (Critchley and Critchley, 1999; Brüllmann *et al.*, 2009). Cela permet de conclure que la mesure des variations de volume du thorax par PCRI dans la configuration proposée est interchangeable avec un PNT.

## **B Modèle géométrique et banc de test**

Le fait de trouver des coefficients  $\alpha$  et  $\tau$  optimaux avec un ratio de 1 indique que la distribution des volumes des deux compartiments thoraciques est équilibrée. Par conséquent, dans les conditions expérimentales du protocole un seul degré de liberté et une seule bande sont nécessaires pour reconstruire les variations de volume du thorax comme cela a été observé chez l'homme anesthésié (Dall'Ava-Santucci *et al.*, 1992). Le banc de test mis en œuvre dans la partie I peut donc être vu comme un simulateur du thorax d'un rat anesthésié. La présence des deux spires thoraciques pourra toutefois se révéler nécessaire dans les cas pathologiques où les compartiments thoraciques sont potentiellement distincts (Aliverti and Pedotti, 2014).

## **C Sensibilité de la mesure**

Les Figure 10.6 et Figure 10.7 mettent toutes deux en évidence un biais (pente de 1,4 et diagramme de Bland-Altman) entre PCRI et PNT. Ce biais contribue largement à diminuer la concordance entre les deux mesures, mais est répétable d'un animal à l'autre (faibles valeurs de SEM). Il peut être interprété comme étant une loi empirique de sensibilité de la PCRI.

Compte tenu de la linéarité de l'appareil de mesure préalablement constatée sur le banc de test (cf. PARTIE I :) et du caractère supra ou infra physiologique des points extrêmes, on peut raisonnablement considérer que l'écart plus important observé pour 1 et 3,5 ml est d'origine physiologique. Cela est corroboré par l'observation de comportements similaires chez l'homme qui ont été attribués à des changements dans la mécanique respiratoire (Eberhard *et al.*, 2001).

Ces observations suggèrent que des études complémentaires devront à l'avenir être conduites pour déterminer des lois de sensibilité applicables à toutes les conditions physiologiques. Ces problématiques s'éloignent des objectifs de thèse et seront abordées dans la suite du projet.

### 10.3 Conclusion

Les résultats présentés viennent étendre la validation métrologique de la mesure des variations de section établie sur le banc de test. Ils démontrent la capacité de la PCRI à suivre les variations de volume du thorax au regard d'une méthode de référence dans des conditions d'interchangeabilité compatibles avec un suivi physiologique. Le modèle simplifié implémenté dans le banc de test peut être considéré comme représentatif d'un animal anesthésié et ventilé. Le protocole mis en œuvre apporte également des éléments de preuve qui confirment un premier niveau d'aptitude à l'utilisation du système de PCRI en conditions de laboratoire.

La nature de la grandeur mesurée par la PCRI et ses qualités métrologiques ont donc été confirmées à la fois sur le banc de test et sur animal. Cela confirme qu'il est possible d'extraire et d'étalonner la composante cardiaque ( $V_{tr,c,bs}$ ) et permet d'aborder la phase suivante de preuve expérimentale du concept de « bague aortique virtuelle ».

## Chapitre 11 Application au suivi fonctionnel cardiaque non invasif : vers une bague aortique virtuelle (BAOV)

---

En recherche préclinique, les mesures de débit ont le plus souvent vocation à permettre un suivi hémodynamique moyen ciblant la progression d'une pathologie cardiaque, l'étude des effets secondaires ou thérapeutiques d'une molécule sur la fonction cardiaque, ou simplement le suivi d'un paramètre vital de l'animal. Dans ces situations, l'information attendue est la détection des changements de l'activité cardiaque moyenne. Compte tenu de ces usages, le protocole mis en place ici ciblera la comparaison des débits moyens  $Q_c$ . L'objectif de cette étude est d'apporter une preuve expérimentale de l'« aptitude à l'utilisation » (pour « *usability* » en anglais) de la BAOV dans ce contexte.

Sur un plan instrumental, l'utilisateur s'attend à une comparaison simultanée des valeurs de débit mesurées avec une méthode de référence, mais aussi à la démonstration de l'efficacité de l'appareil à détecter une évolution de l'activité cardiaque. L'ergonomie est également essentielle puisque le dispositif est destiné à un usage en environnement contraint.

La démarche de validation présentée dans ce chapitre est fixée par ces trois critères. Elle repose sur un protocole expérimental consistant à suivre l'évolution du débit cardiaque moyen mesuré par la PCRI d'une part et par une méthode de référence d'autre part, pendant un challenge hémodynamique artificiellement provoqué.

### 11.1 Stratégie de validation expérimentale

#### 11.1.1 Méthode de référence : choix de la bague aortique ultrasonique et débit ciblé

La BAOV définit un instrument mesurant un débit aortique instantané de façon externe. L'appareil proposé dans cette thèse doit donc être validé par rapport à une mesure simultanée de débit qui soit reconnue et comparable. La technique retenue doit en outre être compatible avec une utilisation sur un animal portant le gilet de PCRI. D'après le Tableau 1 de l'état de l'art des méthodes de suivi fonctionnel (cf. page 38), deux méthodes peuvent convenir : l'échocardiographie et les bagues de débit ultrasoniques. L'échocardiographie n'est pas adaptée à une utilisation sur l'animal équipé d'un gilet sur le thorax, ce qui empêche toute mesure en parallèle. L'utilisation d'une bague aortique est quant à elle envisageable, mais un placement au niveau de l'aorte ascendante est à exclure. La chirurgie thoracique lourde et le passage de la sortie de la bague sous le gilet sont susceptibles d'altérer l'interface gilet-thorax et donc de dénaturer la mesure de la PCRI. Le compromis retenu est de placer la bague de débit plus en aval, autour de l'aorte abdominale. De cette façon, la chirurgie sera uniquement abdominale ce qui permettra de préserver le couplage entre le gilet et le thorax de l'animal. Pour des contraintes expérimentales liées à la chirurgie et pour faciliter un positionnement répétable, la bague sera placée plus en aval au niveau sous-diaphragmatique entre les deux veines rénales et en dessous de l'artère rénale droite comme cela est représenté en bleu sur la Figure 11.1. D'après le modèle précédemment décrit au chapitre 9.2, la BAOV mesure un débit équivalent à la somme de débits circulant dans l'aorte sous-diaphragmatique et dans le système artériel brachiocéphalique comme cela est montré en vert sur la Figure 11.1. Les débits irriguant le

compartiment brachiocéphalique, le foie et les reins sont prélevés en amont de la bague de débit. Elle n'y est donc pas sensible et les deux débits mesurés sont de fait physiologiquement différents.

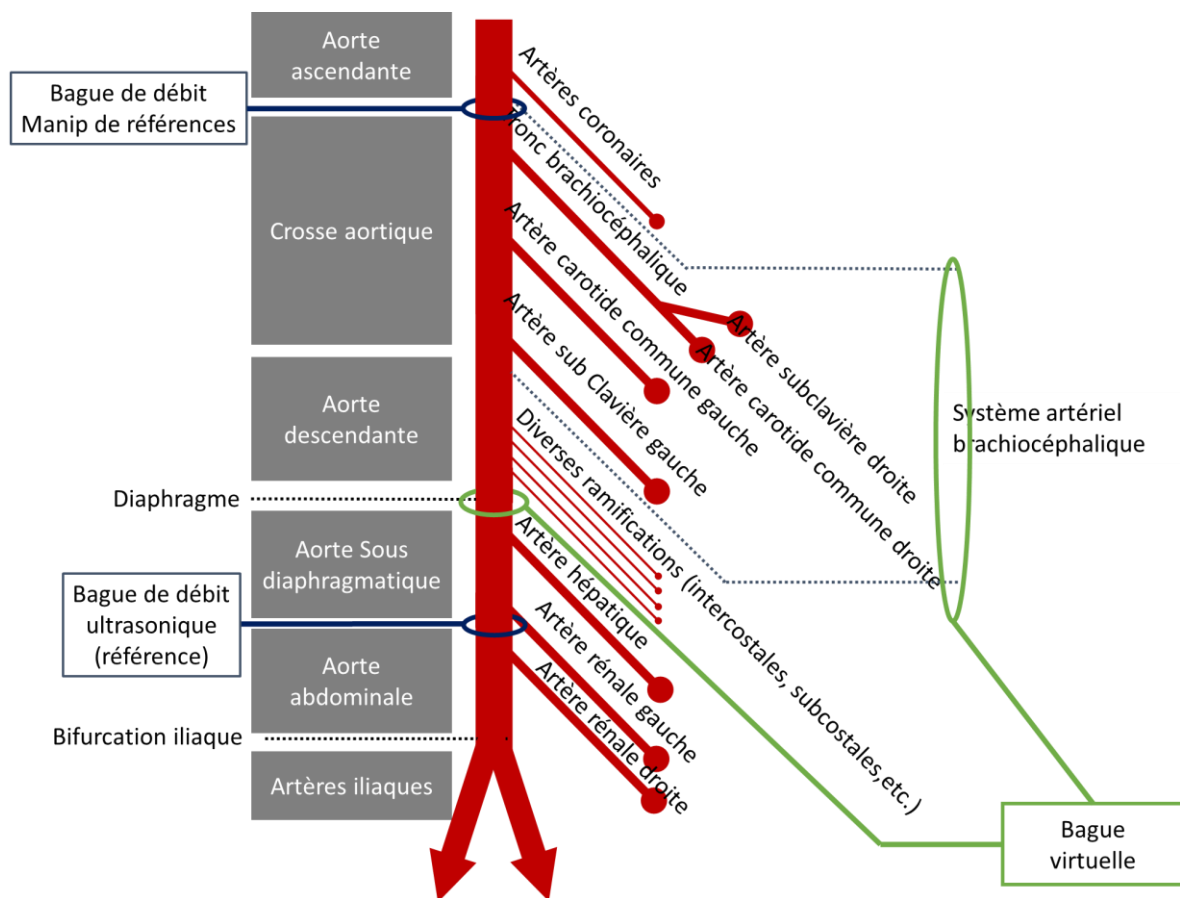


Figure 11.1 : positionnement de la bague de débit ultrasonique (en bleu) pour la comparaison à la bague de débit virtuelle de la PCRI (en vert) qui englobe un ensemble de vaisseaux correspondant au système artériel brachiocéphalique et à l'aorte descendante.

### 11.1.2 Conception du protocole expérimental

Moyen d'induction d'un challenge hémodynamique sur un rat anesthésié

Le challenge du système cardiovasculaire consiste à induire une augmentation de l'activité cardiaque se traduisant par une hausse du débit cardiaque moyen. La régulation du débit cardiaque résulte d'un ajustement combiné de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique (VES). La contribution du modèle de BAOV est de permettre l'explicitation du lien entre les variations de volumes vues par la PCRI et un débit cardiaque. L'effet recherché dans le cadre de ce protocole est principalement celui d'une augmentation du VES qui se traduira par une augmentation du « blood shift » mesuré par la PCRI.

Parmi les moyens de challenger la fonction cardiaque d'un animal anesthésié, on privilégiera une approche consistant à augmenter le VES en agissant sur le retour veineux, par rapport à l'usage de stimulants cardiaques tels que la dobutamine. Ces molécules agissent à la fois sur la contraction cardiaque (action inotrope) et sur la fréquence. Le choix s'est porté sur un modèle de surcharge volumique décrit dans la littérature et en usage au sein du laboratoire. Cette approche fournit un challenge dont la cinétique et la dynamique sont connues. Chez le rat, il a notamment été utilisé au

cours d'études s'intéressant à l'effet de l'entraînement (Reboul, 2004) ou de physiopathologie cardiaque (Berthonneche *et al.*, 2005).

Sur le plan mécanique, le cœur est assimilable à une pompe sans aspiration dont le remplissage se fait de manière quasi passive<sup>14</sup>. Si le retour veineux est insuffisant, le cœur ne se remplit pas et ne peut éjecter de sang. Le principe de la surcharge est de réaliser une injection de liquide dans le système cardiovasculaire pour renforcer artificiellement le retour veineux vers le cœur en raison d'une pression artérielle et veineuse accrue. Cette augmentation de la précharge se traduit par un remplissage du cœur plus important (volume télédiastolique - VTD) et une éjection plus importante. L'augmentation du VES est d'autant plus forte que plus les fibres musculaires sont étirées et plus leur force de contraction est importante (loi de Frank Starling) (Starling and Visscher, 1927). Autrement dit plus le cœur se remplit et mieux il se vidange.

#### Extraction de la composante cardiaque

Pour ce protocole, la composante respiratoire sera éliminée en ayant recours à des phases d'apnées imposées par l'arrêt du ventilateur. La profondeur d'anesthésie sera suffisante pour que les centres nerveux respiratoires soient inhibés et qu'il n'y ait plus de réflexe respiratoire. La durée des apnées a été optimisée pour être la plus courte possible et éviter la désinhibition des réflexes respiratoires.

### 11.2 Mise en œuvre

#### 11.2.1 Matériel et protocole

##### **A Dispositif expérimental et signaux enregistrés**

Les expérimentations ont été conduites conformément à la directive L276-33 2010/63/EU (European Parliament, 2010) relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques et aux recommandations de la déclaration d'Helsinki. Le protocole a obtenu un agrément ministériel<sup>15</sup> après délivrance d'un avis positif du comité d'éthique désigné.

Le protocole a été réalisé sur 18 rats de souche WISTAR âgés de 4 mois (Charles River, France). Le poids moyen des animaux est de 362 g avec un écart type de  $\pm 8$  g.

La bague de débit est placée autour de l'aorte descendante entre les deux artères rénales par une chirurgie abdominale. 6 animaux ont été nécessaires pour arriver à une répétabilité suffisante de ce protocole relativement complexe. Cette phase de mise au point a montré que la chirurgie perturbe l'animal et qu'une période de stabilisation de 30 minutes s'est avérée nécessaire.

#### Préparation de l'animal

Les animaux sont anesthésiés avec une injection intrapéritonéale d'un mélange de kétamine (50 à 75 mg/kg) et xylazine (10 à 15 mg/kg). Ils sont ensuite habillés avec le gilet pléthysmographique. Des électrodes pour une mesure d'électrocardiogramme (Red Dot, 3M, St Paul Minnesota USA) sont placées sur les pattes antérieures et la patte postérieure gauche de l'animal selon une dérivation de type D2 (Cercles rouges sur la Figure 11.2). Un cathéter relié à une seringue de Ringer thermostaté est alors inséré dans la veine jugulaire en prévision de l'injection du liquide nécessaire à la surcharge volumique. L'animal est intubé après une trachéotomie afin d'être ventilé à un volume courant de

---

<sup>14</sup> En fin de diastole, le remplissage n'est plus passif, car les oreillettes se contractent et fournissent environ 20 % du remplissage.

<sup>15</sup> L'autorisation est référencée sous le numéro APAFIS#5099-2016041916128833 v3.

2,5 ml et à une fréquence respiratoire de 60 CPM environ. La respiration artificielle est assurée par un ventilateur « *Harvard Model 683 Small Animal Ventilator* » (Harvard Apparatus, Holliston, Massachusetts USA). Le débit aérien est mesuré par un pneumotachographe placé entre le ventilateur et la canule intubée dans la trachée de l'animal. L'anesthésie est maintenue durant la suite du protocole avec un mélange d'air (78–79 %), d'O<sub>2</sub> (20 %) et d'isoflurane (1-2 %). L'étape suivante consiste à réaliser la chirurgie abdominale qui permet de poser la bague. Le segment de l'aorte situé entre les deux veines rénales est exposé et la bague est placée autour de l'aorte en aval de l'artère du rein droit. Le modèle de bague utilisé est une bague de débit ultrasonique (Probe MA1.5PS, Transonic, USA). L'animal est ensuite placé en stabilisation pendant 30 min avant de réaliser le protocole de surcharge volumique qui sera décrit au paragraphe B. En fin d'expérimentation, les animaux sont euthanasiés sans réveil préalable par une injection intraveineuse de Pentobarbital sodique (120mg/kg) dans une veine saphène.

#### Signaux physiologiques enregistrés

Les variations de section du tronc  $THX_{cra}$  et  $THX_{cau}$  sont enregistrées à 200 Hz avec le système de PCRI développé au sein du laboratoire (DECRO, Laboratoire TIMC-IMAG, France).

L'électrocardiogramme est enregistré à l'aide d'un système BioAmp (ADInstrument Pty Ltd) connecté à un système d'acquisition PowerLab et du logiciel LabChart (ADInstrument Pty Ltd). La fréquence d'acquisition est de 1 kHz.

Le capteur de débit utilisé est identique à celui utilisé au protocole du Chapitre 10, il est connecté au système PowerLab. Le signal de débit enregistré est noté  $\dot{V}_{PNT}(t)$ .

Le débit cardiaque au niveau sous-diaphragmatique de l'aorte ( $Q_{Ao, sd, B}(t)$ ) est mesuré avec la bague de débit aortique connectée à un module de conditionnement TS420 (Transonic, USA). Les filtres passe-bas du module sont configurés avec une fréquence de coupure de 10 Hz (Butterworth 2<sup>nd</sup> ordre). Le module TS420 fournit une sortie analogique acquise sur une des voies du PowerLab à une fréquence de 1 kHz.

La synchronisation entre la PCRI et le PowerLab est assurée avec un signal de déclenchement envoyé par la PCRI sur l'une des entrées du PowerLab.

Afin de pouvoir contrôler l'état de l'animal, la fréquence cardiaque est calculée tout au long de l'expérimentation. La détection du rythme cardiaque sur le signal d'ECG est faite après application d'un filtre réjecteur de bande centré en 50 Hz. L'algorithme utilisé est intégré au logiciel LabChart.

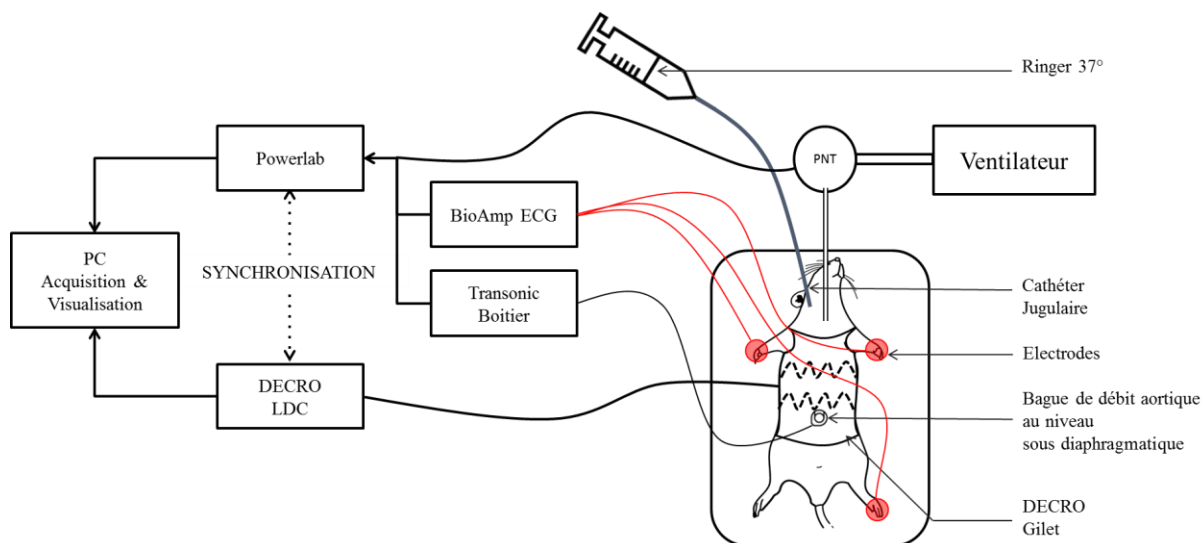


Figure 11.2 : représentation schématique du dispositif expérimental de validation de la PCRI pendant le protocole de challenge hémodynamique visant à comparer la PCRI à une bague de débit ultrasonique. Les électrodes sont connectées dans une dérivation D2 avec la référence sur la patte antérieure droite.

## B Protocole expérimental

Le protocole de surcharge volumique est résumé sur la Figure 11.3. Le début de l'enregistrement a lieu après une période de stabilisation de 30 minutes, il est indiqué T0. La durée des apnées est de 10 secondes. Une apnée est réalisée à T0+2 puis à T0+4 pour mesurer l'activité cardiaque de référence en conditions basales. La surcharge est réalisée entre T0+5 et T0+6, un volume de 15 ml/kg/min de Ringer thermostaté à 37 ° est injecté dans la veine jugulaire. Elle est immédiatement suivie d'une apnée, des apnées sont ensuite réalisées à des temps définis (indiqués par les marques « A » sur la Figure 11.3) pendant une période de 15 min couvrant le retour à la normale.

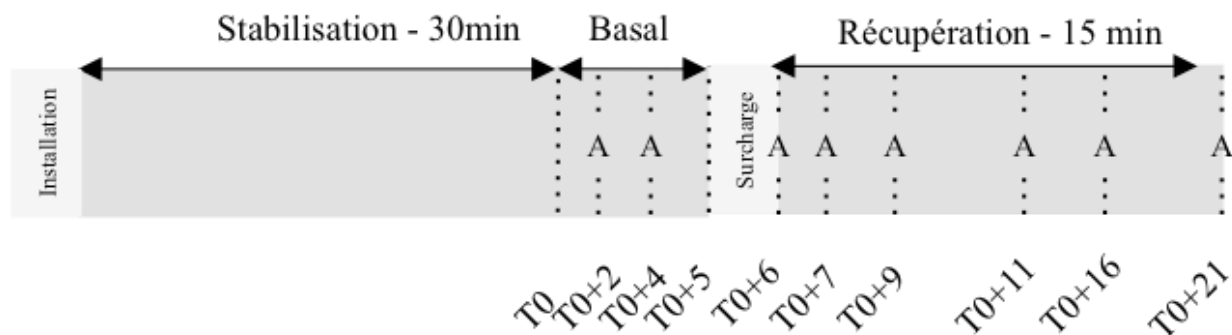


Figure 11.3 : protocole expérimental de suivi pendant le challenge hémodynamique. Les marques « A » indiquent les phases d'apnées pendant lesquelles le débit cardiaque moyen est mesuré sur la PCRI.



### 11.2.2 Traitement et analyse

D'après le modèle défini au chapitre 9.2 la PCRI donne une estimation du débit au niveau de l'aorte ascendante  $Q_{Ao,ac,PCRI}(t)$  et la bague une estimation du débit aortique au niveau sous-diaphragmatique  $Q_{Ao,sd,B}(t)$ . Par la suite, on adopte la convention de notation simplifiée suivante : l'indice « B » fait référence à un signal mesuré avec la bague de débit et l'indice « PCRI » à un signal mesuré avec le système développé. Les signaux instantanés sont explicitement notés en fonction du temps « (t) » par opposition aux valeurs moyennes de ces variables. Les débits cardiaques sont donc notés  $Q_{c,PCRI}(t)$  et  $Q_{c,B}(t)$  et les volumes de sang chassés du thorax  $V_{bs,PCRI}(t)$  et  $V_{bs,B}(t)$ .

#### A Traitement

Les traitements sont réalisés de façon automatique et *a posteriori* avec des scripts MATLAB (MathWorks, Natick, MA, USA).

Pour la bague :

L'algorithme utilisé pour extraire les différents paramètres est résumé sur la Figure 11.5. Comme le détaille la Figure 11.4, à partir de  $Q_{c,B}(t)$  le débit instantané mesuré au niveau sous-diaphragmatique, on estime le débit cardiaque moyen vu par la bague  $Q_{c,B}$  pour chaque cycle. Pour cela, les cycles sont identifiés par les maximums du signal puis la moyenne du débit est calculée sur la durée du cycle. Une fréquence cardiaque  $F_{c,B}$  instantanée est obtenue à partir de la période instantanée ( $T_{c,B}$ ).

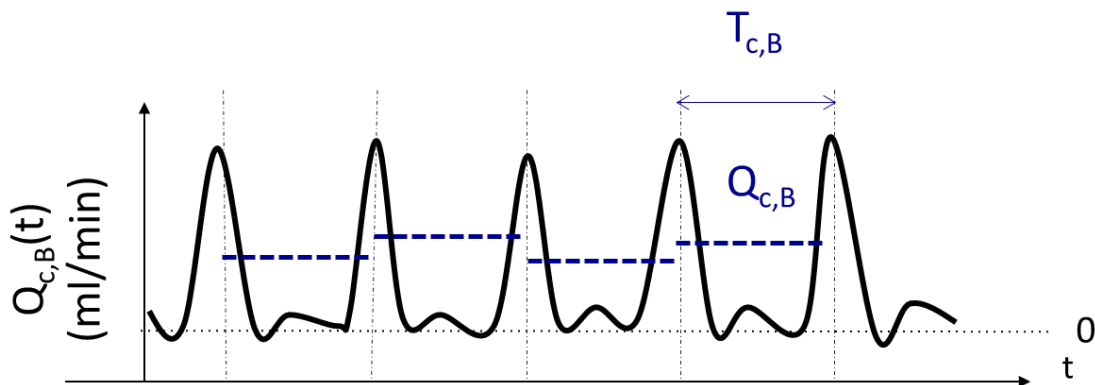


Figure 11.4 : schéma présentant le principe d'extraction des paramètres cardiaques sur le signal de la bague aortique.  $T_{c,B}$  indique la période cardiaque et  $Q_{c,B}$  les niveaux de débit moyen.

En divisant le débit moyen par  $F_{c,B}$  on détermine le volume moyen de sang vu par la bague ( $V_{bs,B}$ ). Celui-ci correspond au volume de sang chassé par l'aorte descendante vers les membres inférieurs et l'abdomen.

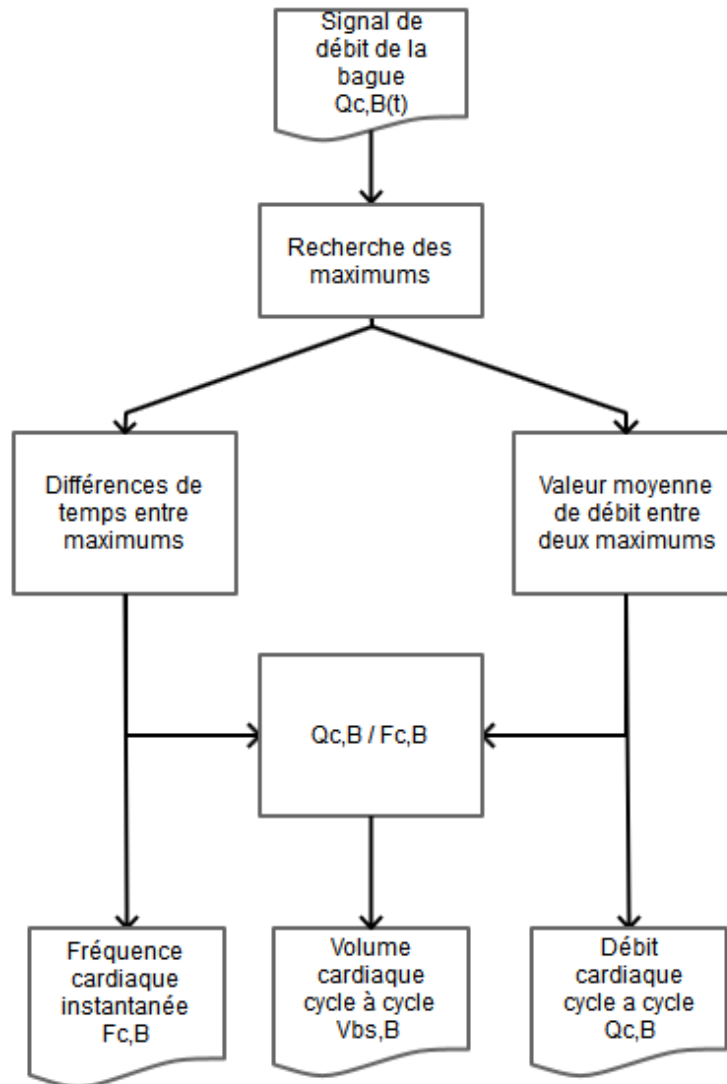


Figure 11.5 : algorithme de traitement et d'extraction des paramètres hémodynamiques de la bague de débit

Pour la PCRI :

L'algorithme utilisé pour extraire les différents paramètres est résumé sur la Figure 11.7.

L'étalonnage des variations de volumes vues par la PCRI se fait selon la méthode validée au Chapitre 10. Les coefficients  $\alpha$ ,  $\tau$  sont déterminés pendant une phase de ventilation stable de façon à minimiser l'écart entre l'amplitude du volume courant respiratoire mesuré sur les volumes du thorax vus par la PCRI  $V_{PCRI}(t)$  et celle du volume donné par le capteur de débit aérien  $V_{PNT}(t)$  sur un nombre de cycles respiratoires entiers. Les volumes du tronc sont ensuite reconstruits en utilisant le modèle du tronc défini à l'équation ( 9.11 ) du paragraphe 9.1.2. L'analyse se fait sur les phases d'apnée qui sont détectées automatiquement d'après le signal de débit aérien  $\dot{V}_{PNT}(t)$ . Le signal de PCRI est filtré avec un filtre FIR passe-bande entre 2 Hz et 30 Hz (Ordre = 100) afin de supprimer la dérive et de retirer les bruits haute fréquence hors du spectre du signal pléthysmographique cardiaque. Les cycles cardiaques sont détectés sur le signal filtré par une recherche de maximums puis l'amplitude de la chasse de sang du tronc vue par la PCRI ( $V_{bs,PCRI}$ ) est déterminée par la différence entre le maximum et le minimum de volume instantané sur chaque cycle cardiaque marqué par les pastilles sur la Figure 11.6.

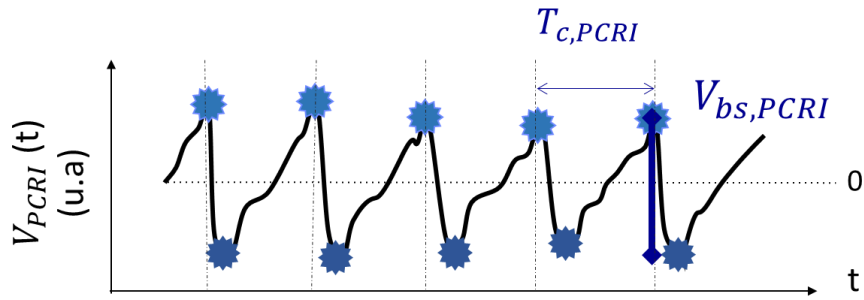


Figure 11.6 Principe de mesure du « blood shift » ou chasse de sang cardiaque  $V_{bs,PCRI}$ , et de la période cardiaque.

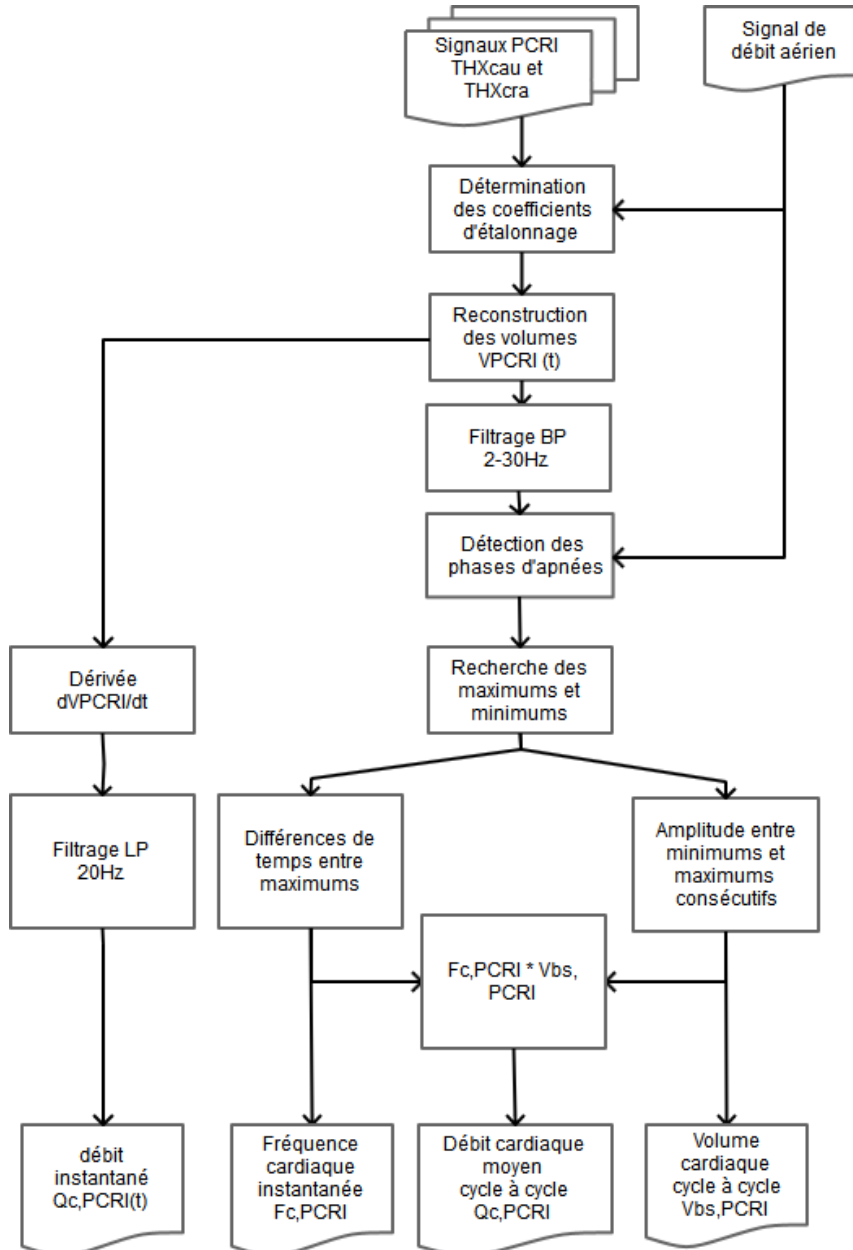


Figure 11.7 : algorithme d'étalonnage du signal de PCRI et d'extraction des paramètres cardiaques moyens. LP pour filtre passe-bas ou « Low pass » en anglais. BP pour passe-bande ou « band pass » en anglais

Pour les différents cycles, le produit entre la fréquence cardiaque  $F_{c,PCRI}$  et les volumes de chasse de sang cardiaque mesurés ( $V_{bs,PCRI}$ ) est calculé pour estimer le débit cardiaque moyen cycle à cycle ( $Q_{c,PCRI}$ ).

Le débit cardiaque instantané vu par la PCRI ( $Q_{c,PCRI}(t)$ ) est reconstruit en dérivant le signal  $V_{PCRI}(t)$  pendant les apnées puis en le filtrant avec un passe-bas (RIF, Ordre = 100,  $F_{cut} = 20$ ).

## B Analyse statistique

### Signaux de débits instantanés

Des profils moyens de débits pour la bague et de la PCRI sont obtenus en utilisant une technique de moyenne cohérente calculée sur 12 cycles cardiaques pris pendant une apnée. Le signal moyen de débit instantané  $\overline{Q_{c,PCRI}(t)}$  est traité conformément à l'algorithme proposé au 9.2. La moyenne du dernier tiers du cycle est calculée puis retranchée au signal afin d'obtenir le débit aortique. La comparaison entre les deux profils sera qualitative.

### Comparaison des valeurs absolues

Les valeurs moyennes et les SEM associées des différents paramètres hémodynamiques sur le groupe de rats sont calculées pour les 8 apnées. Compte tenu de l'écart anatomique entre les débits mesurés par les instruments, les paramètres hémodynamiques sont normalisés (par rapport à la première apnée de l'état basal) afin de pouvoir être comparés (Figure 11.10).

### Validation du suivi de l'évolution cardiaque

Un test statistique est utilisé pour comparer les trois conditions suivantes : basale, fin de surcharge et récupération. L'objectif est de caractériser si les changements de débits cardiaques détectés par la PCRI et la bague sont statistiquement significatifs. La limite de tolérance est fixée à 5 % et ces analyses statistiques sont réalisées avec Matlab. Les données étant supposées suivre une loi normale et la taille des échantillons étant inférieure à 30, un test non paramétrique de Wilcoxon (ou Wilcoxon-Mann-Whitney) est utilisé pour tester l'égalité entre les débits cardiaques.

Les apnées sont regroupées : T0+2 et T0+4 correspondent à un état basal ; T0+6 et T0+7 donnent une valeur de débit après la surcharge ; enfin T0+16 et T0+21 donnent un débit en fin de récupération. Pour chaque méthode de mesure, les résultats sur le test de Wilcoxon sont réalisés deux à deux entre les trois conditions basale, surcharge et récupération.

## 11.3 Résultats

### 11.3.1 Critères d'exclusion

Sur les 18 animaux utilisés, 6 ont servi pour la mise au point et la stabilisation du protocole. La version stabilisée du protocole a été conduite sur 12 animaux. Un animal est décédé au cours du protocole chirurgical à la suite d'une hémorragie par rupture de la veine cave.

La correspondance de la dynamique et de la cinétique de l'évolution des paramètres cardiaques  $F_{c,B}$  et  $Q_{c,B}$  donnés par la bague de débit avec les comportements attendus de la surcharge (Reboul, 2004; Berthonneche *et al.*, 2005) sert de critère d'inclusion des animaux pour la phase d'analyse. Ce critère a conduit à l'écartement d'un rat pour lequel le débit aortique vu par la bague présentait un comportement anormal incohérent avec la surcharge. L'analyse est donc réalisée sur un groupe de 10 animaux.

## 11.3.2 Analyse sur les signaux instantanés

**A Chasse de sang du tronc vue par la PCRI**

Les variations de volumes vues par la PCRI ( $V_{bs,PCRI}(t)$ ) pendant les apnées sont en phase avec le débit instantané donné par la bague  $Q_{c,B}(t)$  comme cela est montré sur la Figure 11.8. On remarque une diminution rapide du volume du tronc en phase avec le pic de débit correspondant au sang chassé du tronc pendant la phase de systole. Pendant la diastole, le débit aortique est très faible et le volume du tronc augmente de façon quasi constante. Le signal de variation de volume du thorax visible sur la courbe (a) présente un rapport signal sur bruit adapté à la mesure de  $V_{bs,PCRI}$  par une détection de minimums et de maximums. Cela confirme les performances en termes de niveau de résolution pour du suivi cardiaque.

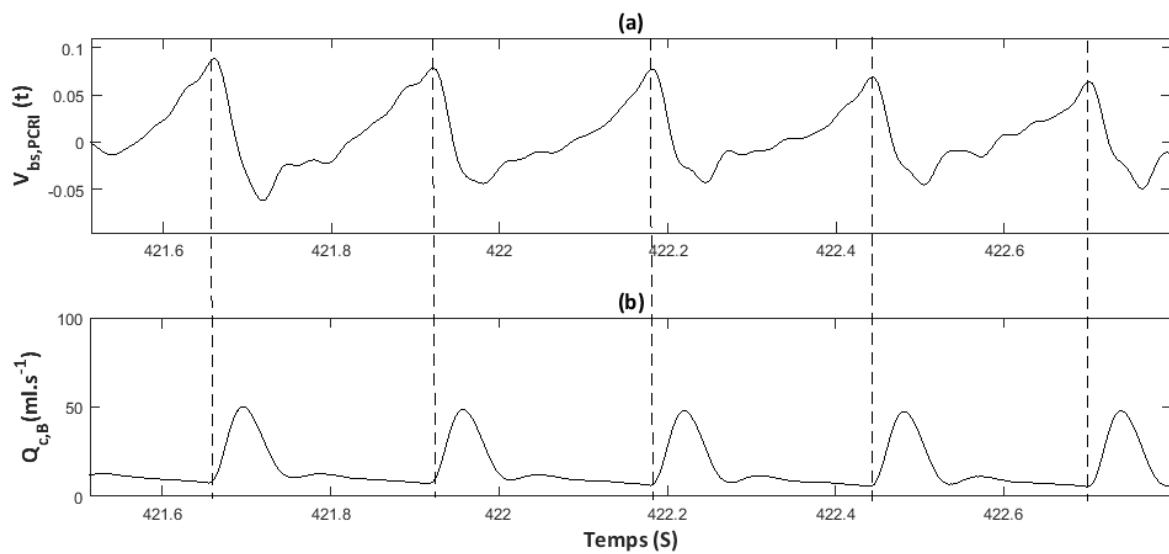


Figure 11.8 : (a) Composante cardiaque de la PCRI en microlitres ( $V_{bs,PCRI}(t)$ ). (b) Signal de débit au niveau sous-diaphragmatique donné par la bague ultrasonique. Les traits discontinus délimitent les cycles cardiaques.

**B Comparaison des formes des signaux instantanés moyens bague vs PCRI**

Les profils moyens de débit sur un cycle cardiaque calculés par une méthode de moyenne cohérente appliquée sur 12 cycles du signal de débit  $Q_{c,PCRI}(t)$  et  $Q_{c,B}(t)$  sont visibles sur la Figure 11.9. Les oscillations présentes sur le signal de débit de la PCRI  $Q_{c,PCRI}(t)$  sont attribuées au filtrage numérique qui suit la dérivée.

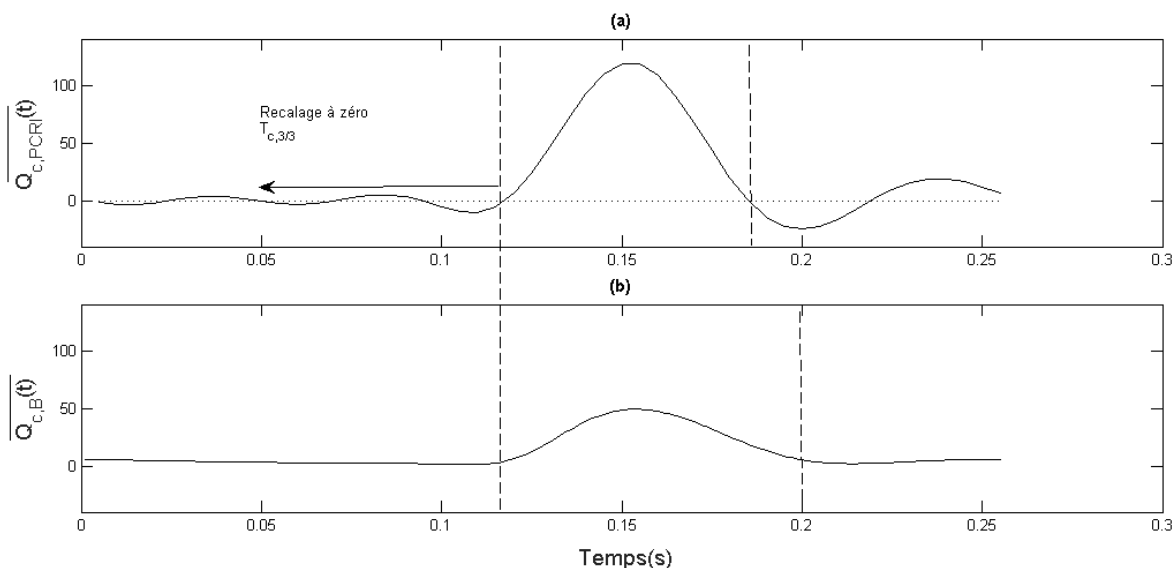


Figure 11.9 : comparaison des profils moyens de débits instantanés de la BAOV (a) et de la bague (b) obtenus par une moyenne cohérente sur 12 fenêtres de la taille d'un cycle cardiaque. La phase d'éjection est située entre les lignes en traits discontinus. La flèche indique le dernier tiers du cycle sur lequel a été effectué un recalage du zéro pour estimer le débit aortique à partir du débit thoracique.

Le débit maximum observé sur le profil moyen donné par la PCRI est de  $120 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$  contre  $50 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$  pour celui donné par la bague. La durée de l'éjection est de 60 ms PCRI contre 84 ms. Un aplatissement progressif du profil de débit tel qu'observé sur la Figure 11.9 est cohérent avec les tracés d'évolution des profils de débit ou de pression disponibles dans la littérature (Milnor, 1982; Reymond *et al.*, 2009). Les écarts entre les profils de débits peuvent donc être attribués au positionnement différent des instruments (cf.

Figure 11.1 du 10.2.2C). Ces éléments tendent à confirmer que le signal extrait de la PCRI correspond bien à un débit aortique comme cela a été exprimé à l'équation (9.11).

### 11.3.3 Comparaison des valeurs absolues de débit

L'évolution des valeurs moyennes de débit aortique de la PCRI et de la bague est détaillée dans le Tableau 11.

Tableau 11 : évolution des valeurs moyennes de débits et de l'écart entre la PCRI et la bague, pour 3 points caractéristiques du protocole de surcharge.  $N=10$ .

| Condition    | $Q_{c,B} \text{ (ml} \cdot \text{min}^{-1}\text{)}$ | $Q_{c,PCRI} \text{ (ml} \cdot \text{min}^{-1}\text{)}$ | Écart moyen (ml.min <sup>-1</sup> ) |
|--------------|---|--|-------------------------------------|
| Basale       | $11,6 \pm 0,7$                                      | $17,4 \pm 1,4$   | $6,2 \pm 1,3$                       |
| Surcharge    | $17,0 \pm 0,9$                                      | $29,1 \pm 2,9$   | $12,0 \pm 2,0$                      |
| Récupération | $12,3 \pm 0,74$                                     | $20,9 \pm 1,5$   | $8,5 \pm 1,2$                       |

Valeurs : moyennes  $\pm$  SEM.

La présence d'un écart entre un débit aortique mesuré par la PCRI ( $Q_{c,PCRI}$ ) censé être proche de celui circulant dans l'aorte ascendante et le débit circulant au niveau sous-diaphragmatique ( $Q_{c,B}$ ) est cohérente d'un point de vue physiologique. En effet, par rapport au débit mesuré au niveau sous-diaphragmatique, la BAOV mesure un ensemble de débits plus proche du débit cardiaque total incluant notamment les débits irriguant le rein droit, le foie et le compartiment brachiocéphalique.

La biobibliographie révèle une très forte variabilité sur le débit cardiaque total et les débits tissulaires<sup>16</sup>. À titre d'exemple, le débit perfusant le foie peut varier entre 4 et 182 ml.min<sup>-1</sup>.100g de tissu<sup>-1</sup>(Gross, 2009). Les débits sont sujets à des variations physiologiques d'un animal à l'autre, mais également d'un moment à l'autre (ex. perfusion du foie après un repas, etc.). Par ailleurs, l'exactitude des valeurs de débits données par les instruments est à considérer avec précaution. Ce point est notamment illustré par la publication récente de Pironet et coll. concernant la comparaison simultanée de quatre standards de mesures de débits pendant une surcharge volumique chez le cochon (Pironet *et al.*, 2016). Cette étude constate que chaque technique de mesure présente une répétabilité élevée, mais que la concordance est très faible lorsque les valeurs de débits moyens sont comparées entre les différentes techniques (entre 25 et 80 %). Cela illustre très bien la complexité de réaliser des mesures fiables du débit cardiaque.

L'écart entre les deux mesures résulte de trois phénomènes : la différence physiologique entre les débits moyens mesurés, l'exactitude respective des deux instruments de mesure inconnue et enfin la variabilité entre les individus. La contribution respective de chacune des causes ne peut être déterminée de façon exacte et c'est pourquoi on se limitera à constater le fait que l'écart va dans le bon sens puisque le débit vu par la BAOV est supérieur à celui vu par la bague aortique sous-diaphragmatique. Cela est cohérent sur un plan physiologique.

#### 11.3.4 Comparaison de l'évolution des profils de débits

Afin de faciliter la comparaison entre les deux débits mesurés, les valeurs présentées dans ce paragraphe sont normalisées par rapport à la première apnée. Les profils moyens de surcharge et la SEM associée pour les différents paramètres hémodynamiques pour la bague de débit et la PCRI sont présentés sur la Figure 11.10. L'accroissement de fréquence est faible (<12 %). La surcharge provoque une augmentation immédiate de 44 % du débit mesuré par la bague et de 66 % sur le débit vu par la PCRI avec un retour à la normale ayant lieu entre 10 (T0+16) et 15 minutes (T0+21). La dynamique et la cinétique de la réponse au challenge hémodynamique sont donc cohérentes avec les protocoles équivalents publiés (entre +60 % et +120 % avec un retour en basal en 10 min) (Berthonneche *et al.*, 2004, 2005; Reboul, 2004).

---

<sup>16</sup> L'important travail de synthèse des publications publié par David Gross dans son livre « *Animals Models in Cardiovascular research* » illustre très bien ce point (Gross, 2009).

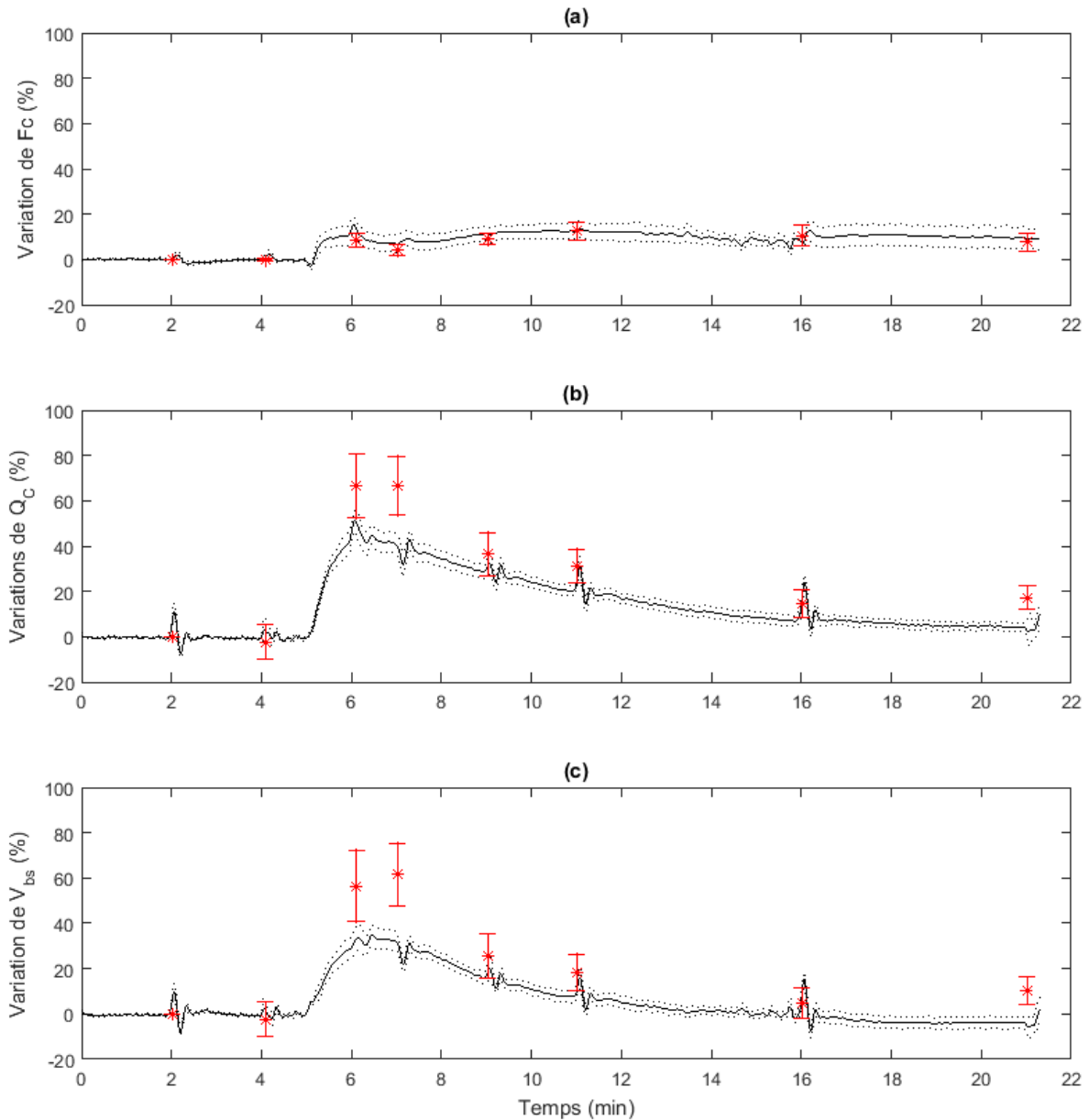


Figure 11.10 : superposition des profils moyens des paramètres cardiaques pour la bague et la PCRI normalisés par rapport à la valeur basale. Les étoiles correspondent aux points de mesure de la PCRI pendant les apnées et les barres d'erreur à la SEM associée. Les courbes noires en trait plein représentent les valeurs moyennes calculées à partir de la bague et les traits pointillés la SEM correspondante. La courbe du haut représente la fréquence cardiaque  $F_c$ , celle du milieu le débit cardiaque  $Q_c$  vu par l'instrument et celle du bas le volume cardiaque  $V_{bs}$ .

### 11.3.5 Détection de l'évolution du débit cardiaque

Les valeurs de débit cardiaque de la PCRI et de la bague regroupées pour les trois conditions (basale, surcharge, récupération) sont présentées sur la Figure 11.11. D'après le test de la somme des rangs de Wilcoxon, les augmentations de débit vues par la PCRI (66 %) et par la bague (44 %) sont significatives entre l'état basal et la surcharge ( $p < 0,01$ ,  $N=10$ ). La diminution du débit cardiaque est également significative entre la surcharge et la récupération ( $p < 0,05$ ,  $N=10$ ). La différence observée entre l'état basal et la récupération est non significative pour les deux instruments ce qui corrobore le fait que les débits cardiaques sont bien retournés à la normale entre 10 et 15 minutes.



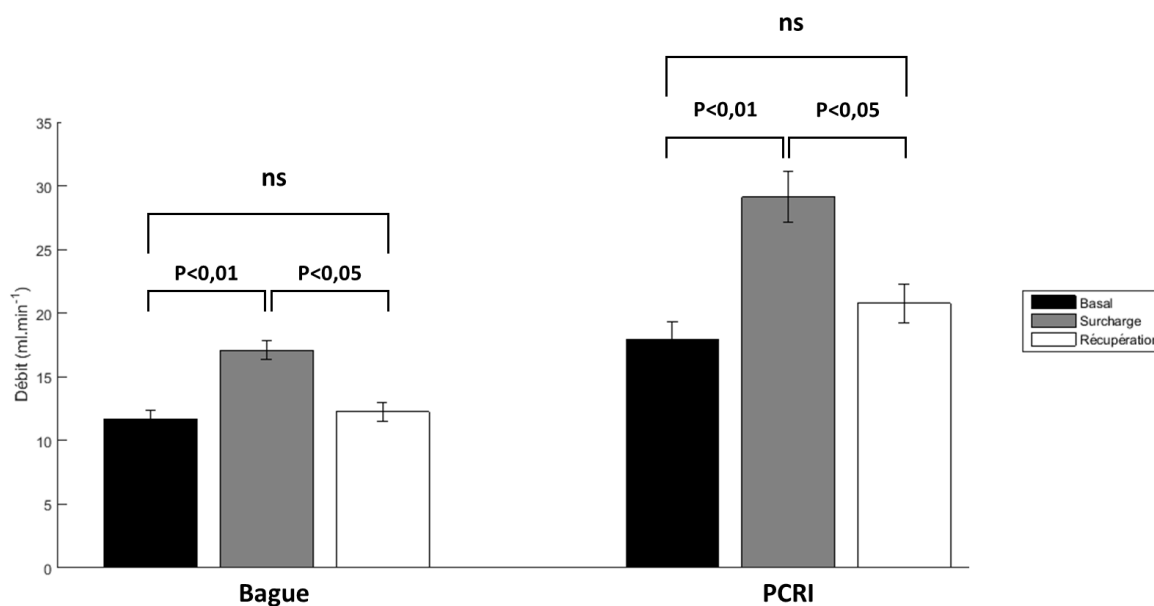


Figure 11.11 : valeurs moyennes de débits aortiques de la bague et de la PCRI pour 3 conditions : basale (avant surcharge), surcharge (challenge hémodynamique maximum), récupération (retour à la normale). « ns » signifie que le test de la somme des rangs de Wilcoxon est non significatif et les valeurs de P indiquent la probabilité (p-valeur) lorsque le test est significatif. Les barres d'erreur indiquent la SEM.

L'analyse statistique s'appuyant sur le test de la somme des rangs de Wilcoxon confirme la capacité de la BAOV à détecter une variation du débit cardiaque d'une façon équivalente à la bague.

#### 11.4 Conclusions, limites et perspectives

##### 11.4.1 L'importance d'une extraction en ventilation spontanée

Le recours aux apnées dans le cadre de ce protocole est un biais permettant de faciliter la validation et la comparaison de mesures réalisées avec la BAOV. À terme, la BAOV se destine à être utilisée sur des animaux anesthésiés ou vigiles en respiration spontanée. Les solutions d'extraction de la composante ventilatoire proposées chez l'homme sont appliquées à une ventilation spontanée qui diffère sur le plan spectral de la ventilation artificielle. La forme très pointue appliquée par le respirateur a tendance à élargir le spectre de la composante respiratoire qui vient se chevaucher avec celui de la composante cardiaque. Aucune solution robuste d'extraction dans ces conditions défavorables n'a été étudiée. Étant donné que ces conditions expérimentales ne seront à terme pas ciblées en raison de leur caractère invasif, le choix a été fait de ne pas s'intéresser à ces aspects de traitement du signal.

Deux techniques d'extraction de la composante cardiaque en condition de respiration spontanée ont à ce jour été validées : une première par filtrage conventionnel et une autre par décomposition empirique modale (EMD) (Huang *et al.*, 1998; Yeh *et al.*, 2008; Wu and Huang, 2009). Bloch et coll. ont employé un filtrage passe-bande pour extraire la composante cardiaque d'un signal de thoracocardiographie. La fréquence de coupure basse du filtre est définie de façon relative par rapport au rythme cardiaque (0,7 fois) afin de s'adapter à la variation de cette fréquence. La fréquence haute est fixée chez l'homme à 10 Hz (Bloch *et al.*, 1998). Cette approche est compatible avec un traitement en ligne permettant un affichage en temps réel des paramètres cardiaques. Les premiers essais réalisés avec un filtrage passe-bande (RIF,  $F_{cut,low} = 3,5$  Hz et  $F_{cut,high} = 20$  Hz, Ordre 250) en respiration spontanée sont très encourageants comme le montre la Figure 11.12. Dans le cas d'une analyse  $a$

*posteriori* des signaux, le recours à des traitements non linéaires plus exigeants en puissance de calcul est envisageable. En particulier, la décomposition empirique modale a montré des performances intéressantes pour l'extraction de la composante cardiaque de la PCRI (Abdulhay *et al.*, 2009; Fontecave-Jallon, Videlier, *et al.*, 2013).

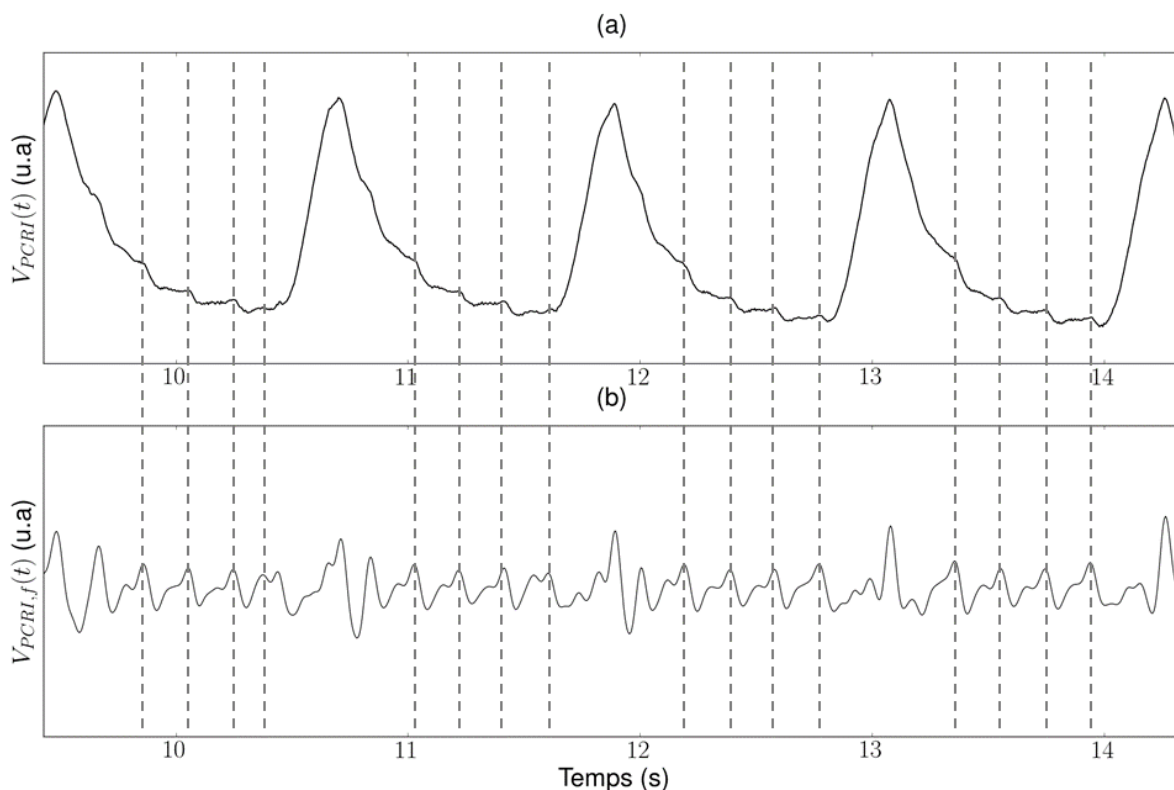


Figure 11.12 : essai de mise en œuvre du filtrage inspiré de Bloch et coll. sur un signal de PCRI thoracique acquis chez un rat anesthésié en respiration spontanée. (a) Signal de variation de volume du thorax. (b) signal filtré avec un filtre passe-bande dont les fréquences de coupures sont définies de façon similaire à ce qui a été proposé par Bloch et coll. ( $RIF$ ,  $F_{cut,low} = 3,5$  Hz et  $F_{cut,high} = 20$  Hz, Ordre 250). Les traits pointillés indiquent les évènements cardiaques détectables.

#### 11.4.2 Validation de l'instrument de mesure

Les résultats qui viennent d'être détaillés sont obtenus en conservant tous les animaux et les traitements sont réalisés de façon automatique (10 rats) ce qui indique une bonne robustesse du suivi accessible avec la PCRI. Le système de PCRI a montré un rapport signal sur bruit adapté à une exploitation des mesures sur tous les animaux.

La fidélité apparente de la mesure de PCRI est inférieure à celle de la bague comme le montrent les valeurs de SEM. Une partie de cet écart peut être attribuée à la variabilité de la réponse de chaque animal au protocole. Cela est notamment montré par l'accroissement de la SEM constatée sur les deux méthodes au moment du pic de surcharge. Ce résultat est toutefois à analyser avec précaution au vu de l'hétérogénéité des valeurs de débits normales décrites dans la littérature et de la variabilité des techniques standard de mesure de débit. Face à ce constat, nous avons préféré éviter de proposer des explications potentiellement discutables concernant les écarts de valeurs de débits ou les valeurs absolues de débits. On se limitera à constater des ordres de grandeur raisonnables sur un plan physiologique. Compte tenu de la difficulté à comparer les deux instruments, il n'est pas possible de conclure sur la supériorité d'une méthode par rapport à l'autre sur un plan métrologique ni sur la justesse des mesures données par les deux techniques.

En revanche, ce protocole permet de conclure sur l'aptitude et la pertinence de la BAOV à réaliser un suivi hémodynamique. La démonstration apportée au travers d'un challenge hémodynamique sur un groupe d'animaux de taille significative s'inscrit pleinement dans les usages de suivi fonctionnel cardiaque en recherche préclinique. Ces résultats viennent conforter un papier concernant le suivi cardiaque par PCRI publié en 2016 lors de la conférence EMBC (Flenet *et al.*, 2016) (cf. Annexe VI) en ajoutant une dimension comparative avec une technique de référence. L'aptitude avérée de la BAOV à suivre l'évolution du débit cardiaque moyen et la proximité des profils de débits instantanés avec la bague nous amènent à considérer le modèle explicatif de BAOV comme étant valide.

La partie expérimentale de ce travail de thèse prend la suite des travaux réalisés sur l'exploitation cardiaque de la pléthysmographie par inductance en proposant et confrontant à une validation physiologique un modèle explicatif de la grandeur mesurée se démarquant des approches se fondant sur un rapprochement avec le VES (Sackner *et al.*, 1991; Bloch *et al.*, 1998; Fontecave-Jallon, Videlier, *et al.*, 2013).

Le concept de la thoracardiographie a été réévalué sous la forme d'un dispositif de PCRI du thorax adapté au rat. Il a été associé à un modèle fonctionnel de la circulation cardiaque réduisant les échanges à des débits globaux circulant entre le thorax et le reste de l'organisme. Ce modèle permet de conceptualiser le positionnement d'une « bague aortique virtuelle » sensible à ces débits. En pratique, cette bague de débit est équivalente à un réseau de bagues positionnées autour des vaisseaux réels par lesquels transitent les débits regroupés dans le modèle. Le modèle fonctionnel sous-jacent au concept de BAOV est volontairement simplifié. La pertinence d'une modélisation plus poussée est discutable, car son effet serait probablement noyé dans les difficultés à estimer et valider les mesures de débits.

La mesure pléthysmographique fournie par le dispositif a été validée par rapport à une mesure de référence respiratoire (PNT). La concordance entre les deux appareils inférieure à 20 % est considérée comme conforme aux niveaux couramment acceptés dans un contexte de suivi physiologique (Critchley and Critchley, 1999). Sur un plan instrumental, le dispositif montre des performances en résolution et en niveaux de bruits adaptées à la mesure de volumes cardiaques de quelques dizaines de microlitres. Cela confirme les caractéristiques métrologiques observées sur le banc et le fait que les verrous instrumentaux ont bien été levés.

Le modèle de BAOV a enfin été confronté à une mesure simultanée de débit cardiaque provenant d'une bague de débit aortique placée au niveau sous-diaphragmatique. Ce protocole apporte la preuve expérimentale que les variations de volumes d'origine cardiaques observées par la PCRI sont bien assimilables à un débit aortique. Le sens de l'écart observé entre le débit aortique vu par la PCRI et la bague est cohérent avec leur positionnement. Cette observation assoit l'hypothèse d'un débit mesuré par la PCRI plus proche du débit cardiaque total au niveau de l'aorte ascendante, mais ne permet pas de conclure avec certitude sur son positionnement exact. Cette étude se heurte aux limites de ce qu'il est possible de faire sur un plan métrologique lorsqu'il s'agit de valider un dispositif de suivi physiologique. Cela n'enlève en rien à la pertinence de ce dispositif pour les usages en recherche préclinique ciblés puisque les résultats présentés démontrent également sa capacité à détecter un changement d'activité cardiaque.

En termes de fonctionnalité et d'ergonomie, des algorithmes d'extraction automatique de paramètres cardiaques usuels tels que la fréquence cardiaque, le volume de sang chassé du tronc et le débit cardiaque moyens ont été proposés et validés. Le système est parfaitement utilisable dans le cadre d'un protocole aux contraintes très proches de celles d'un environnement industriel (nombre d'animaux, plateau de chirurgie animale, etc.). Il a été utilisé avec succès sur une trentaine d'animaux inclus dans des protocoles relativement complexes comportant notamment : un cathétérisme veineux, une chirurgie abdominale, une intubation et un suivi par ECG. Cela atteste de l'ergonomie et de la

facilité d'intégrer la PCRI dans un dispositif expérimental et nous amène à considérer que le dispositif émerge sur un niveau de maturité proche du TRL5 pour une utilisation sur animal anesthésié.

Les limites principales du dispositif pour une exploitation sur des cas d'usage réel sont l'absence d'une extraction en continu de la composante cardiaque et la nécessité de mettre au point un étalonnage en usine. Sur la première question, l'existence de solutions chez l'homme permet d'être optimiste quant à une mise en œuvre rapide chez le rat. Toutefois, cela doit être abordé de façon globale en considérant le contexte d'application ciblé (animal vigile ou anesthésié en respiration spontanée, etc.). En ce qui concerne l'étalonnage, les observations au fil des différents protocoles montrent une répétabilité des lois empiriques de sensibilité qui suggère qu'une généralisation est possible. Ces problématiques devront être abordées durant la phase industrielle qui s'annonce à la suite de ces travaux.

# PERSPECTIVES



Le choix a été fait de présenter les conclusions et les limites de ces travaux de thèse au fil du manuscrit. Les résultats analytiques et expérimentaux de validation métrologique et physiologique du dispositif de bague aortique virtuelle constituent un fondement scientifique permettant d'envisager la mise sur le marché d'un dispositif de suivi fonctionnel cardiaque non invasif chez le rat. Ce travail a contribué à l'émergence de perspectives qui seront au cœur du processus d'industrialisation et de création d'activité qui s'annonce. Dans ce contexte de valorisation, nous n'évoquerons ici que de manière très synthétique les perspectives générales de ce travail de thèse.

## 1.1 Suivi physiologique cardiaque

### Vers un étalonnage de la mesure en usine

Les protocoles réalisés ont démontré la possibilité d'étalonner la mesure. Les écarts constatés entre la mesure de PCRI du thorax et le PNT suivent une loi déterministe et répétable sur un nombre significatif d'animaux. Cette relation peut donc être interprétée en tant que loi de sensibilité empirique de la mesure. Sa répétabilité dans des conditions expérimentales élargies reste à évaluer. Ces questions relèvent de la phase d'industrialisation du processus et nous avons choisi de ne pas les aborder plus en détail. La phase qui suit pourra s'appuyer sur l'exploitation statistique d'une base de données de signaux physiologiques acquis sur une trentaine de rats. À titre d'illustration, l'utilisation de la loi empirique déterminée au chapitre 10 ( $p < 0,001$ ,  $V_{T,PCRI} = 1,24 * V_{T,PNT} - 0,4$ ) permet d'améliorer considérablement la concordance entre la PCRI et le PNT comme nous pouvons le constater la Figure 11.1. Cela présage la possibilité d'améliorer les performances du dispositif de PCRI.

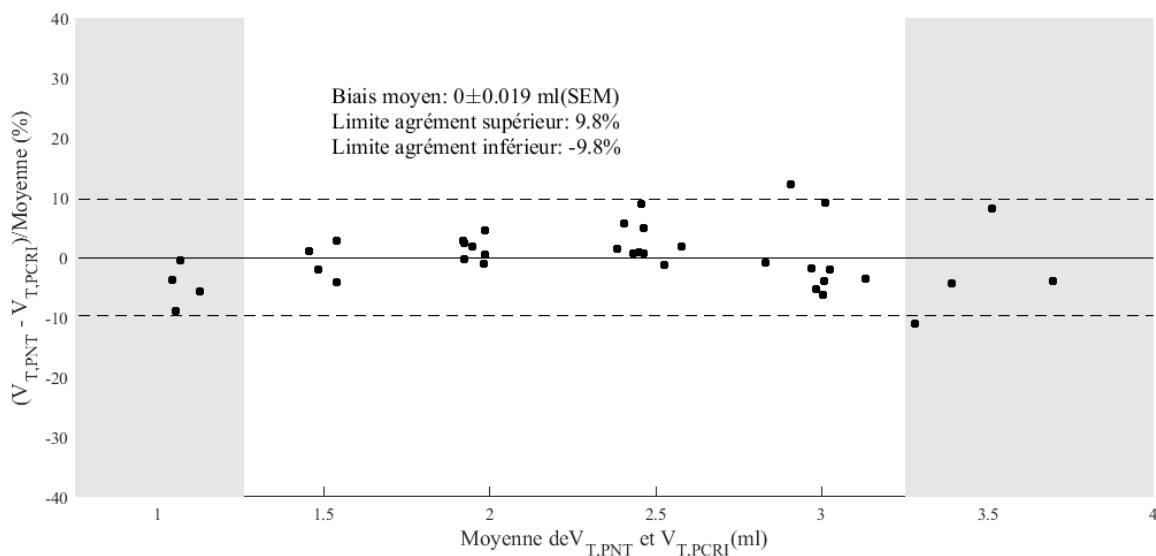


Figure 11.1 : concordance de la PCRI avec le PNT sur la mesure des volumes courants respiratoires sur un rat anesthésié après correction par application de la loi empirique de sensibilité ( $p < 0,001$ ,  $R^2 = 0,975$ ,  $N=37$ ,  $V_{T,PCRI} = a * V_{T,PNT} + b$ ,  $a = 1,24$ ,  $b = -0,40$ ).

### Du rat anesthésié au rat vigile

Un des objectifs à terme est de pouvoir réaliser un suivi physiologique sur des animaux vigiles en conditions physiologiques naturelles. Les capteurs de pléthysmographie par inductance ont déjà été intégrés dans des systèmes portatifs en combinaison à d'autres mesures (ECG, température, actimétrie, etc.) destinées aux mammifères de taille moyenne (chiens, primates, cochons, moutons,



lapins) (Brazelton III *et al.*, 2001; Maucotel *et al.*, 2010; Murphy, Renninger and Schramek, 2010; Hepponstall *et al.*, 2012).

Comme le montre la figure (Figure 11.2) tirée d'une étude visant à étudier les comportements sociaux de rats à l'aide de capteurs de proximité portés par les animaux, l'acceptation du port d'un gilet par des animaux sociabilisés est avérée (Thiele *et al.*, 2008). Par ailleurs, chez les fournisseurs de matériel scientifique on constate l'émergence de solutions textiles destinées à la recherche préclinique sur les rongeurs. En particulier, la société EMKA a récemment lancé un produit permettant un suivi radio télémétrique de l'électrocardiogramme sur des rats de laboratoire équipés d'un vêtement (EMKA, 2015).



Figure 11.2 : un rat (*Rattus Norvegicus*) vigile portant un gilet instrumenté destiné à l'étude des interactions entre individus (Thiele *et al.*, 2008) © 2011 IEEE

Sur le plan instrumental, des problématiques restent à résoudre. Elles sont liées au niveau d'intégration et à l'ergonomie du dispositif sur l'animal. Le passage sur des animaux vigiles va introduire un certain nombre d'artéfacts qui vont nécessiter la mise au point de stratégies permettant une extraction robuste. Pour cela, nous envisageons de nous appuyer sur une approche par fusion de données (seismocardiographie, phonocardiographie, actimétrie, etc.).

## 1.2 Suivi physiologique respiratoire

Les résultats présentés au Chapitre 10 ouvrent également des perspectives de développement sur un plan respiratoire. Ils démontrent qu'il est possible de suivre les variations de volume courant sur des rats anesthésiés avec une concordance de 19 % par rapport à une mesure directe du débit (standard invasif du domaine). De plus, ils permettent de montrer la capacité de la PCRI à fournir des débits aériens et des volumes instantanés.

Le protocole de validation de la mesure par PCRI démontre indirectement l'intérêt de la PI pour du suivi fonctionnel respiratoire. Cela reste à évaluer dans des conditions expérimentales pertinentes du point de vue du suivi respiratoire soit sur des animaux anesthésiés en respiration spontanée ; soit sur des animaux vigiles. Cela nécessitera une implémentation et une évaluation spécifique du système de PCRI (étalonnage, position des spires, gestion des artéfacts, etc.).

# BIBLIOGRAPHIE

Abdulhay, E., Gumery, P.-Y., Fontecave, J. and Baconnier, P. (2009) "Cardiogenic oscillations extraction in inductive plethysmography: Ensemble empirical mode decomposition," in *2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. IEEE, pp. 2240–2243. doi: 10.1109/IEMBS.2009.5335004

Agilent Technologies (1997) "Fundamentals of the Electronic Counters."

Agilent Technologies Co. Ltd, Okada, K. and Sekino, T. (2003) *The impedance measurement handbook*. USA.

Aliverti, A. and Pedotti, A. (2014) "Optoelectronic Plethysmography: Principles of Measurements and Recent Use in Respiratory Medicine," in Springer-Verlag (ed.) *Mechanics of Breathing*. Milano: Springer Milan, pp. 149–168. doi: 10.1007/978-88-470-5647-3\_11

Aliverti, A., Uva, B., Laviola, M., Bovio, D., Mauro, A. L., Tarperi, C., Colombo, E., Loomas, B., Pedotti, A., Similowski, T. and Macklem, P. T. (2010) "Concomitant ventilatory and circulatory functions of the diaphragm and abdominal muscles," *Journal of Applied Physiology*, 109(5), pp. 1432–1440. doi: 10.1152/jappphysiol.00576.2010

Allison, R. D. (1977) "Garment for impedance plethysmograph use." USA, Brevet N°US4016868 A, déposé le April 12, 1977 .

Barrett, K., Brooks, H., Boitano, S. and Barman, S. (2010a) "SECTION VI Cardiovascular Physiology," in *Ganong's review of medical physiology*. MC Graw Hill Medical, pp. 507–520.

Barrett, K., Brooks, H., Boitano, S. and Barman, S. (2010b) "The Heart as a Pump," in *Ganong's review of medical physiology*. MC Graw Hill Medical, pp. 507–520.

Bates, J. H. T. and Irvin, C. G. (2003) "Measuring lung function in mice: the phenotyping uncertainty principle," *Journal of Applied Physiology*, 94(4), pp. 1297–1306. doi: 10.1152/jappphysiol.00706.2002

Bates, J. H. T., Thompson-Figueroa, J., Lundblad, L. K. a and Irvin, C. G. (2008) "Unrestrained video-assisted plethysmography: a noninvasive method for assessment of lung mechanical function in small animals.," *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 104(1), pp. 253–61. doi: 10.1152/jappphysiol.00737.2007

Bauer, A. (2014) "Médicaments : les eurodéputés votent la transparence des essais cliniques," *Les Echos*, 3 April.

Benkimoun, P. (2016) "Essai clinique : la mort d'un volontaire « clairement liée à la molécule testée »,," *Le Monde*, 19 April.

Bergren, D. R. (2001) "Chronic tobacco smoke exposure increases airway sensitivity to capsaicin in awake guinea pigs," *Journal of Applied Physiology*, 90(2).

Bert, P. (1868) "Changements de pression de l'air dans la poitrine pendant les deux temps de l'acte respiratoire," *CR Soc Biol*, 20(1), pp. 22–23.

Berthonneche, C., Sulpice, T., Boucher, F., Gouraud, L., de Leiris, J., O'Connor, S. E., Herbert, J.-M. and Janiak, P. (2004) "New insights into the pathological role of TNF-alpha in early cardiac dysfunction and subsequent heart failure after infarction in rats.," *American journal of physiology. Heart and circulatory*

*physiology*, 287(1), pp. H340-50. doi: 10.1152/ajpheart.01210.2003

Berthonneche, C., Sulpice, T., Tanguy, S., O'Connor, S., Herbert, J.-M., Janiak, P., de Leiris, J. and Boucher, F. (2005) "AT1 receptor blockade prevents cardiac dysfunction after myocardial infarction in rats.," *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*, 19(4), pp. 251–9. doi: 10.1007/s10557-005-3695-6

Blair, H. A. and Wedd, A. M. (1939) "The measurement in man by a pneumocardiographic method of the excess of arterial outflow from the chest over venous inflow during the heart cycle," *American Heart Journal*. Elsevier, 17(5), pp. 536–541.

Bland, J. M. and Altman, D. G. (1986) "Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement.," *Lancet*, 1(fig 1), pp. 307–310. doi: 10.1016/S0140-6736(86)90837-8

Bloch, K. E., Jugoan, S., de Socarraz, H., Manning, K. and Sackner, M. A. (1998) "Thoracocardiography: Noninvasive monitoring of left ventricular stroke volume," *Journal of Critical Care*, 13(3), pp. 146–157. doi: 10.1016/S0883-9441(98)90019-3

Brazelton III, T. B., Watson, K. F., Murphy, M., Al-Khadra, E., Thompson, J. E. and Arnold, J. H. (2001) "Identification of optimal lung volume during high-frequency oscillatory ventilation using respiratory inductive plethysmography," *Critical care medicine*. LWW, 29(12), pp. 2349–2359.

Brimacombe, J., MacFie, A. and McCrirrick, A. (1992) "The extensometer," *Anaesthesia*, 46(January), pp. 756–761.

Brown, R. H., Walters, D. M., Greenberg, R. S. and Mitzner, W. (1999) "A method of endotracheal intubation and pulmonary functional assessment for repeated studies in mice," *J Appl Physiol*, 87(6), pp. 2362–2365.

Brüllmann, G., Fritsch, K., Thurnheer, R. and Bloch, K. E. (2009) "Respiratory monitoring by inductive plethysmography in unrestrained subjects using position sensor-adjusted calibration," *Respiration*, 79(2), pp. 112–120. doi: 10.1159/000212117

Brüser, C., Stadlthanner, K., De Waele, S. and Leonhardt, S. (2011) "Adaptive beat-to-beat heart rate estimation in ballistocardiograms," *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, 15(5), pp. 778–786. doi: 10.1109/TITB.2011.2128337

Buyukakilli, B., Gurgul, S., Cıtırık, D., Hallioglu, O., Ozeren, M. and Tasdelen, B. (2014) "Determination of the effects of pulmonary arterial hypertension and therapy on the cardiovascular system of rats by impedance cardiography," *Croatian Medical Journal*, 55(5), pp. 498–506. doi: 10.3325/cmj.2014.55.498

Cabinet Frost & Sullivan (2015) *Global CRO Market Transformation , Developments , Opportunities and Future*.

Cabrales, P., Acero, C., Intaglietta, M. and Tsai, A. G. (2003) "Measurement of the cardiac output in small animals by thermodilution," *Microvascular Research*, 66(2), pp. 77–82. doi: 10.1016/S0026-2862(03)00044-X

Canadian Council on Animal Care (2012) *Animal Data Report - 2012*. Ottawa.

Castiglioni, P., Faini, A., Parati, G. and Di Rienzo, M. (2007) "Wearable seismocardiography.," *Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference, 2007*, pp. 3954–7. doi: 10.1109/IEMBS.2007.4353199

Cause, R. L. and Glenn, G. (1974) "Conductive Elastomeric Extensometer." USA, Brevet N°US 3870529,

déposé le 1974 .

Cervenka, L., Harrison-Bernard, L. M., Dipp, S., Primrose, G., Imig, J. D. and El-Dahr, S. S. (1999) "Early Onset Salt-Sensitive Hypertension in Bradykinin B2 Receptor Null Mice," *Hypertension*, 34(2), pp. 176–180. doi: 10.1161/01.HYP.34.2.176

Chadha, T. S., Watson, H., Birch, S., Jenouri, G. A., Schneider, A. W., Cohn, M. A. and Sackner, M. A. (1982) "Validation of respiratory inductive plethysmography using different calibration procedures.," *The American review of respiratory disease*, 125(6), pp. 644–9. doi: 10.1164/arrd.1982.125.6.644

Chapman, K. R., Perl, A., Zamel, N. and Rebeck, A. S. (1985) "Thoracoabdominal motion during hypercapnia, hypoxia, and exercise," *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 63(3), pp. 188–192. doi: 10.1139/y85-035

Claridge, J. A., Enelow, R. I. and Young, J. S. (2000) "Hemorrhage and Resuscitation Induce Delayed Inflammation and Pulmonary Dysfunction in Mice," *Journal of Surgical Research*. Academic Press, 92(2), pp. 206–213. doi: 10.1006/jsre.2000.5899

Cohen, K. P., Panescu, D., Booske, J. H., Webster, J. G. and Tompkins, W. J. (1994) "Design of an inductive plethysmograph for ventilation measurement.," *Physiological measurement*, 15(2), pp. 217–29.

Cohn, M. A., Watson, H., Weisshaut, R., Stott, F. and Sackner, M. A. (1978) "A transducer for non-invasive monitoring of respiration," in *Proceedings of the second international symposium on ambulatory monitoring*. Academic Press New York, pp. 119–128.

Courtier, J.-C. and Giacomo, P. (2003) "Vocabulaire de la mesure," *Techniques de l'ingénieur Organisation et vocabulaire de la métrologie*. Directeur honoraire du Bureau international des poids et mesures (BIPM): Editions T.I., base docum(ref. article : r113).

Critchley, J. a J. H. and Critchley, L. A. H. (1999) "A Meta-Analysis of Studies Using Bias and Precision Statistics to ...," *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 15(2), pp. 85–91. doi: 10.1023/A:1009982611386

D'Almeida, M. S., Gaudin, C. and Lebec, D. (1995) "Validation of 1- and 2-mm transit-time ultrasound flow probes on mesenteric artery and aorta of rats," *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 268(3).

Dall'Ava-Santucci, J., Brunet, F., Nouria, S., Armaganidis, A., Dhainaut, J. F., Monsallier, J. F. and Lockhart, A. (1992) "Passive partitioning of respiratory volumes and time constants in ventilated patients.," *The European respiratory journal*, 5(8), pp. 1009–17.

Data Science International Inc. (2015) *JET - Respiration*. Available at: <https://www.datasci.com/products/external-telemetry/jet-respiration> (Accessed: October 10, 2016)

Data Science International Inc. (2016) "Implantable Telemetry Device Guide."

Delaunois, A., Dedoncker, P., Hanon, E. and Guyaux, M. (2009) "Repeated assessment of cardiovascular and respiratory functions using combined telemetry and whole-body plethysmography in the rat.," *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 60(2), pp. 117–29. doi: 10.1016/j.vascn.2009.07.003

Deveney, A. M., Kjellström, Å., Forsberg, T. and Jackson, D. M. (1998) "A pharmacological validation of radiotelemetry in conscious, freely moving rats," *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 40(2), pp. 71–79. doi: 10.1016/S1056-8719(98)00036-7

DGE and Ministère de l'économie et des Finances (2015) *Quelques explications sur l'échelle des TRL*. Paris.

- Dimasi, J. A. and Grabowski, H. G. (2007) "The cost of biopharmaceutical R&D: Is biotech different?," *Managerial and Decision Economics*, 28(4–5), pp. 469–479. doi: 10.1002/mde.1360
- Dimond, E. G., Benchimol, a and Jolla, L. (1961) "Phonocardiography," *California Medicine*, 94(3).
- Dinh, A. (2011) "Design of a Seismocardiography Using Tri-Axial Accelerometer Embedded with Electrocardiogram," II, pp. 19–22.
- Direction de l'environnement - OCDE (1998) "Les Principes de l'OCDE de Bonnes pratiques de laboratoire (tels que révisés en 1997 )." Paris, France.
- Doursout, M.-F., Wouters, P., Kashimoto, S., Hartley, C. J., Rabinovitz, R. and Chelly, J. E. (2001) "Measurement of cardiac function in conscious rats," *Ultrasound in Medicine & Biology*, pp. 195–202. doi: 10.1016/S0301-5629(00)00330-6
- Dubois, B. A. B., Botelho, S. Y., Bedell, G. N. and Comroe, J. H. (1955) "A RAPID PLETHYSMOGRAPHIC METHOD FOR MEASURING THORACIC GAS VOLUME : A COMPARISON WITH A NI-," c, pp. 322–326. doi: 10.1172/JCI22992.1924
- Dunsmore, J. P. (2012) *Handbook of microwave component measurements : with advanced VNA techniques*. John Wiley & Sons.
- Eberhard, A., Calabrese, P., Baconnier, P. and Benchetrit, G. (2001) "Comparison between the respiratory inductance plethysmography signal derivative and the airflow signal," in *Frontiers in Modeling and Control of Breathing*. Springer, pp. 489–494.
- ECS inc. (1999) "Oscillation circuit design considerations," *Technical Reference*, pp. 84–87.
- Edler, I. and Lindström, K. (2004) "The history of echocardiography," *Ultrasound in Medicine & Biology*, 30(12), pp. 1565–1644. doi: 10.1016/S0301-5629(99)00056-3
- EMKA (2015) *rodent PACK2 telemetry for rats*. Available at: [http://telemetry.emka.fr/2-emka\\_technologies\\_rodentpack2-3.html](http://telemetry.emka.fr/2-emka_technologies_rodentpack2-3.html) (Accessed: April 25, 2016)
- EMKA Technologies (2016) *emkapack4g - RIP*. Available at: <http://www.emka.fr/product/emkapack4g/> (Accessed: October 10, 2016)
- Les entreprises du médicament - LEEM (2011) *L'innovation thérapeutique, un processus long et coûteux*. Available at: <http://www.leem.org/article/l-innovation-therapeutique-un-processus-long-couteux-0> (Accessed: April 18, 2015)
- Les entreprises du médicament - LEEM (2014) *Recherche et développement*. Available at: <http://www.leem.org/article/recherche-developpement>
- European commission (2013) *Seventh Report on the Statistics on the Number of Animals used for Experimental and other Scientific Purposes in the Member States of the European Union (Part 1-5)*. Bruxelles.
- European commission (2015) *Communication from the Commission on the European Citizens' Initiative "Stop Vivisection."*
- European Council and European Parliament (2010) "Caring for animals aiming for better science." Official Journal of the European Union.
- European Parliament (2010) "Directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques," *Journal officiel de l'Union européenne*, 2010, pp. 33–79.
- Fegler, G. (1954) "MEASUREMENT OF CARDIAC OUTPUT IN ANAESTHETIZED ANIMALS BY A THERMO-

- DILUTION METHOD," *Quarterly Journal of Experimental Physiology and Cognate Medical Sciences*, 39(3), pp. 153–164. doi: 10.1113/expphysiol.1954.sp001067
- Férard, G., Pontet, F., Giroud, C. and Dumontet, M. (2009) "[Introducing the new international vocabulary of metrology].," *Annales de biologie clinique*, 67(5), pp. 591–4. doi: 10.1684/abc.2009.0365
- Flandre, T. D., Leroy, P. L. and Desmecht, D. J.-M. (2003) "Effect of somatic growth, strain, and sex on double-chamber plethysmographic respiratory function values in healthy mice," *Journal of Applied Physiology*, 94(3).
- Flenet, T., Fontecave-Jallon, J., Tanguy, S., Boucher, F., Baconnier, P. and Gumery, P.-Y. (2016) "Non-invasive cardiac output monitoring in pharmacology: A plethysmographic solution in rats," in IEEE (ed.) *2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. Orlando, United States: IEEE, pp. 4933–4936. doi: 10.1109/EMBC.2016.7591834
- Fontecave-Jallon, J., Guméry, P.-Y., Calabrese, P., Briot, R. and Baconnier, P. (2013) "A Wearable Technology Revisited for Cardio-Respiratory Functional Exploration," *International Journal of E-Health and Medical Communications*, 4(1), pp. 12–22. doi: 10.4018/jehmc.2013010102
- Fontecave-Jallon, J., Videlier, B., Baconnier, P., Tanguy, S., Calabrese, P. and Guméry, P.-Y. (2013) "Detecting variations of blood volume shift due to heart beat from respiratory inductive plethysmography measurements in man," *Physiological Measurement*, 34(9), pp. 1085–1101. doi: 10.1088/0967-3334/34/9/1085
- France Inter (2016) <https://www.franceinter.fr/emissions/le-telephone-sonne/le-telephone-sonne-18-aout-2016>, France Inter. Available at: <https://www.franceinter.fr/emissions/le-telephone-sonne/le-telephone-sonne-18-aout-2016> (Accessed: October 2, 2016)
- GAL Berkeley CA (US), Y. [US] (2011) "Sensors for inductive plethysmographic monitoring applications and apparel using same," *US Patent App. 13/242,929*. Berkeley, US, , déposé le October 11, 2011 .
- Gao, X., Lambert, E., Dart, A. M. and Du, X. (2001) "Cardiac Output In Mice Overexpressing  $\beta$ 2-Adrenoceptors Or With Myocardial Infarct," *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. Wiley Online Library, 28(5-6), pp. 364–370.
- Gerald Williams, 485 Ridgewood Rd. Key Biscayne F L 33149, Herman Watson, 105 11 S W 12 Ct. Miami F L 33186, Marvin A. Sackner, 300 Rivo Alto Dr. Miami Beach F L 33139, Chu Pak, 6525 Chapman Field Dr. Miami F L 33156 and Chong, J. W. (1994) "Inductive plethysmographic transducers and electronic circuitry therefor." US, , déposé le July 26, 1994 .
- Gircor (2016) *La réglementation*. Available at: <http://www.recherche-animale.org/decouvrir-la-recherche-animale/la-reglementation> (Accessed: October 2, 2016)
- Glaab, T., Hoymann, H. G., Hohlfeld, J. M., Korolewitz, R., Hecht, M., Alarie, Y., Tschernig, T., Braun, A., Krug, N. and Fabel, H. (2002) "Noninvasive measurement of midexpiratory flow indicates bronchoconstriction in allergic rats," *Journal of Applied Physiology*, 93(4), pp. 1208–1214. doi: 10.1152/jappphysiol.01121.2001
- Goldman, M. D., Smith, H. J. and Ulmer, W. T. (2005) "Whole-body plethysmography," in *European Respiratory Society Monograph*, pp. 15–43. doi: 10.1007/s10405-009-0343-z
- Gotshall, R. W., Breay-Pilcher, J. C. and Boelcskev, B. D. (1987) "Cardiac output in adult and neonatal rats utilizing impedance cardiography.," *The American journal of physiology*. Am Physiological Soc, 253(5 Pt 2), pp. H1298-304.
- Gross, D. (2009) *Animal Models in Cardiovascular Research*. 3rd ed. New York, NY: Springer US. doi: 10.1007/978-0-387-95962-7

- Grossman, P., Wilhelm, F. H. and Brutsche, M. (2010) "Accuracy of ventilatory measurement employing ambulatory inductive plethysmography during tasks of everyday life," *Biological Psychology*. Elsevier B.V., 84(1), pp. 121–128. doi: 10.1016/j.biopsycho.2010.02.008
- Grover, F. W. (1946) *Inductance calculations: working formulas and tables*. 2nd ed. Edited by Dover Phoenix Edition. Courier Dover Publications.
- Gumery, P.-Y., Boucher, F. and Baconnier, P. (2015) "BAOV." France, , déposé le 2015 .
- Hanton, G., Eder, V., Rochefort, G., Bonnet, P. and Hyvelin, J.-M. (2008) "Echocardiography, a non-invasive method for the assessment of cardiac function and morphology in preclinical drug toxicology and safety pharmacology.," *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 4(6), pp. 681–696. doi: 10.1517/17425255.4.6.681
- Hantos, Z. and Brusasco, V. (2002) "Assessment of respiratory mechanics in small animals: the simpler the better?," *Journal of Applied Physiology*, 93(4), pp. 1196–1197. doi: 10.1152/jappphysiol.00526.2002
- Hara, M. O. (1993) "Modeling Non-Ideal Inductors in SPICE." Milton Keynes, U.K: Newport Components Limited, pp. 1–4.
- Hefler, L. A., Tempfer, C. B., Moreno, R. M., O'Brien, W. E. and Gregg, A. R. (2001) "Endothelial-derived nitric oxide and angiotensinogen: blood pressure and metabolism during mouse pregnancy.," *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 280(1), pp. R174–82.
- Hepponstall, J. M., Tingay, D. G., Bhatia, R., Loughnan, P. M. and Copnell, B. (2012) "Effect of closed endotracheal tube suction method, catheter size, and post-suction recruitment during high-frequency jet ventilation in an animal model," *Pediatric Pulmonology*, 47(8), pp. 749–756. doi: 10.1002/ppul.21607
- Hoymann, H. G. (2007) "Invasive and noninvasive lung function measurements in rodents," *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 55(1), pp. 16–26. doi: 10.1016/j.vascn.2006.04.006
- Hoymann, H. G. (2012) "Lung Function Measurements in Rodents in Safety Pharmacology Studies," *Frontiers in Pharmacology*, 3(August), pp. 1–11. doi: 10.3389/fphar.2012.00156
- Huang, N. E., Shen, Z., Long, S. R., Wu, M. C., Shih, H. H., Zheng, Q., Yen, N.-C., Tung, C. C. and Liu, H. H. (1998) "The Empirical Mode Decomposition and the Hilbert Spectrum for Nonlinear and Non-Stationary Time Series Analysis," *Proceedings: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. The Royal Society, 454(1971), pp. 903–995.
- Hughes, J. P., Rees, S. S., Kalindjian, S. B. and Philpott, K. L. (2011) "Principles of early drug discovery," *British Journal of Pharmacology*, 162(6), pp. 1239–1249. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x
- ICH (2001) "ICH Guideline S4: Duration of chronic toxicity testing in animals(rodent and non rodent toxicity testing)." Geneva, Switzerland: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), p. 2001.
- ICH (2011) "Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals S6(R1)." Geneva, Switzerland: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), p. 23.
- ICH Expert Working Group (2000) "Safety Pharmacology Studies For Human Pharmaceuticals S7A," *I*. Geneva, Switzerland: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), pp. 1–13.
- Janssen, B., Debets, J., Leenders, P. and Smits, J. (2002) "Chronic measurement of cardiac output in

- conscious mice," *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 282(3), pp. R928–R935. doi: 10.1152/ajpregu.00406.2001
- JCGM (2008) *Évaluation des données de mesure — Guide pour l'expression de l'incertitude de mesure*. 1st ed. Sevres: Bureau International des Poids et Mesures (BIPM).
- Johansson, S. (2006) *Modern frequency counting principles*. Bromma: Pendulum Instruments AB.
- Kinnen, E., Kubicek, W. G., Patterson, R. P. and Witsoe, D. A. (1967) "Impedance plethysmograph," Brevet N°3,340,867, déposé le September 12, 1967 .
- Kong, Q. and Qin, C. (2009) "Analysis of current laboratory animal science policies and administration in China.," *ILAR journal / National Research Council, Institute of Laboratory Animal Resources*, 51(1), pp. e1–e11. doi: 10.1093/ilar.51.1.E1
- Konno, K. and Mead, J. (1967) "Measurement of the separate volume changes of rib cage and abdomen during breathing," *Journal of Applied Physiology*. Am Physiological Soc, 22(3), pp. 407–422.
- Kramer, K. and Kinter, L. B. (2003) "Evaluation and applications of radiotelemetry in small laboratory animals," *Physiological Genomics*, 13(3), pp. 197–205. doi: 10.1152/physiolgenomics.00164.2002
- Krinke, G. J., Bullock, G. R., Bunton, T. and The Laboratory Rat (2000) "Selected lung function parameters of different rat strains," in *The Laboratory Rat*. Elsevier Science (Handbook of Experimental Animals), p. 326.
- Leishman, D. J., Beck, T. W., Dybdal, N., Gallacher, D. J., Guth, B. D., Holbrook, M., Roche, B. and Wallis, R. M. (2012) "Best practice in the conduct of key nonclinical cardiovascular assessments in drug development: Current recommendations from the Safety Pharmacology Society," *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. Elsevier Inc., 65(3), pp. 93–101. doi: 10.1016/j.vascn.2011.08.006
- Likens, S. A. and Mauderly, J. L. (1982) "Effect of elastase or histamine on single-breath N<sub>2</sub> washouts in the rat.," *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*, 52(1), pp. 141–6.
- Lim, R., Zavou, M. J., Milton, P.-L., Chan, S. T., Tan, J. L., Dickinson, H., Murphy, S. V., Jenkin, G. and Wallace, E. M. (2014) "Measuring Respiratory Function in Mice Using Unrestrained Whole-body Plethysmography," *Journal of Visualized Experiments*, (90), pp. 1–11. doi: 10.3791/51755
- Loveridge, B., West, P., Anthonisen, N. R. and Kryger, M. H. (1983) "Single-position calibration of the respiratory inductance plethysmograph," *Journal of Applied Physiology*. Am Physiological Soc, 55(3), pp. 1031–1034.
- Lundblad, L. K. A., Irvin, C. G., Adler, A. and Bates, J. H. T. (2002) "A reevaluation of the validity of unrestrained plethysmography in mice," *Journal of Applied Physiology*, 93(4), pp. 1198–1207. doi: 10.1152/jappphysiol.00080.2002
- Main, J. (2006) *Two types of frequency counter*. Available at: <http://www.best-microcontroller-projects.com/article-frequency-counter.html> (Accessed: January 20, 2014)
- Mak, S. (2002) "Six ways to measure inductance," *Physics Education*, 37(5), pp. 439–445. doi: 10.1088/0031-9120/37/5/411
- Marguénaud, J.-P. (2011) *Expérimentation animale, entre droit et liberté*. Edited by Quae. Versailles.
- Marik, P. E. (2013) "Noninvasive Cardiac Output Monitors: A State-of the-Art Review," *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. Elsevier Inc., 27(1), pp. 121–134. doi: 10.1053/j.jvca.2012.03.022



- Martinot-Lagarde, P., Sartene, R., Mathieu, M. and Durand, G. (1988) "What does inductance plethysmography really measure?," *Journal of Applied Physiology*. Am Physiological Soc, 64(4), pp. 1749–1756.
- Masa, J. F., Corral, J., Martín, M. J., Riesco, J. A., Sojo, A., Hernández, M. and Douglas, N. J. (2003) "Assessment of thoracoabdominal bands to detect respiratory effort-related arousal," *European Respiratory Journal*, 22(4), pp. 661–667. doi: 10.1183/09031936.03.00010903
- Matko, V. and Jezernik, K. (2010) "Greatly improved small inductance measurement using quartz crystal parasitic capacitance compensation.," *Sensors (Basel, Switzerland)*, 10(4), pp. 3954–60. doi: 10.3390/s100403954
- Matko, V. and Jezernik, K. (2012) "New quartz oscillator switching method for nano-Henry range inductance measurements.," *Sensors (Basel, Switzerland)*, 12(3), pp. 3105–17. doi: 10.3390/s120303105
- Maucotel, J., Amrani-callens, F. El, Lorient, S., Amrani, A. El, Forster, R. and Legrand, J. (2010) "Evaluation of respiratory function in the conscious non-restrained cynomolgus monkey using respiratory inductive plethysmography," *10th Annual focused issue on methods in safety. Pharmacology*, 68(1), p. 27005.
- Menzies, R. (1790) "Tentamen physiologicum inaugurale, de respiratione..."
- Mervoyer, E. (2009) *Bases de la cardiologie, Université Médicale Virtuelle Francophone*. Available at: [http://campus.cerimes.fr/semiologie-cardiologique/enseignement/cardiologie/site/html/2\\_4.html](http://campus.cerimes.fr/semiologie-cardiologique/enseignement/cardiologie/site/html/2_4.html) (Accessed: October 4, 2016)
- Millar Inc. (2015) *Complete PV Loop Analysis*. Available at: <http://millar.com/products/research/pressure-volume> (Accessed: October 15, 2016)
- Milnor, W. R. (1982) *Hemodynamics*. 2nd ed, Baltimore, MD. 2nd ed. Williams & Wilkins.
- Mineev, I. F. and Sel'tser, V. K. (1960) "A simple method for phonocardiography in small laboratory animals," *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 49(2), pp. 203–204. doi: 10.1007/BF00788793
- Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la forêt (2013) "Décret no 2013-118 du 1er février 2013 relatif à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques," *Journal officiel de la République Française*, 7(Février), p. 24.
- Moore Jr, J. E., Maitland, D. J. and Vert, M. (2013) *Biomedical technology and devices*. CRC press. doi: 10.1080/09205063.2014.931461
- Murphy, D. J. (1994) "Safety Pharmacology of the Respiratory System : Techniques and Study Design," 246, pp. 237–246.
- Murphy, D. J., Renninger, J. P. and Schramek, D. (2010) "Respiratory inductive plethysmography as a method for measuring ventilatory parameters in conscious, non-restrained dogs," *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. Elsevier, 62(1), pp. 47–53. doi: 10.1016/j.vascn.2010.04.006
- National Institutes of Health (1985) *Health Research Extension Act of 1985*. Available at: <https://grants.nih.gov/grants/olaw/references/hrea1985.htm> (Accessed: October 17, 2016)
- Oostveen, E. and Zwart, A. (1994) "Effects of pentobarbital and halothane anaesthesia on the respiratory transfer impedance of rats," *EUROPEAN RESPIRATORY REVIEW*. EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, p. 172.
- Orpet, H. and Welsh, P. (2001) *Handbook of Veterinary Nursing*. Edited by H. Orpet and P. Welsh. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd. doi: 10.1002/9780470690376

- Pacher, P., Nagayama, T., Mukhopadhyay, P., Batkai, S. and Kass, D. A. (2008) "Measurement of cardiac function using pressure-volume conductance catheter technique in mice and rats," *Nat. Protocols*. Nature Publishing Group, 3(9), pp. 1422–1434.
- Palecek, F., Palecekova, M. and Aviado, D. M. (1967) "Emphysema in Immature Rats," *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 15(3), pp. 332–342. doi: 10.1080/00039896.1967.10664929
- Paukkunen, M. (2014) *Seismocardiography: Practical implementation and feasibility*. Aalto University publication series DOCTORAL DISSERTATIONS, 145/2014.
- Payseur, J. D., Rigney, J. J., Turner, S. L., Wu, X., Murphy, D. J. and Rossman, E. I. (2016) "Evaluation of a method utilizing PhysioFlow®, a novel signal morphology-based form of impedance cardiography, to measure cardiac output in the conscious beagle," *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 81, pp. 115–119. doi: 10.1016/j.vascn.2016.03.007
- Pennock, B. E., Cox, C. P., Rogers, R. M., Cain, W. A. and Wells, J. H. (1979) "A noninvasive technique for measurement of changes in specific airway resistance," *Journal of Applied Physiology*, 46(2).
- Perez, J.-P., Carles, R. and Fleckinger, R. (1990) *ELECTROMAGNETISME FONDEMENTS ET APPLICATIONS*. 2nd ed. Edited by MASSON. Paris.
- Pironet, A., Dauby, P. C., Chase, J. G., Morimont, P., Janssen, N., Lambermont, B., Davidson, S., Desai, T. and Data, A. E. (2016) "A Comparison between four Techniques to Measure Cardiac Output," pp. 2717–2720.
- Pouchard, A. (2012) "Affaire du Mediator : le point si vous avez raté un épisode," *Le Monde*, 12 December.
- Pugsley, J. and Lerner, A. B. (2010) "Cardiac output monitoring: is there a gold standard and how do the newer technologies compare?," *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*, 14(4), pp. 274–282. doi: 10.1177/1089253210386386
- Reboul, C. (2004) "Cardiac remodeling and functional adaptations consecutive to altitude training in rats: implications for sea level aerobic performance," *Journal of Applied Physiology*, 98(1), pp. 83–92. doi: 10.1152/jappphysiol.00214.2004
- Reymond, P., Merenda, F., Perren, F., Rufenacht, D. and Stergiopoulos, N. (2009) "Validation of a one-dimensional model of the systemic arterial tree," *AJP: Heart and Circulatory Physiology*, 297(1), pp. H208–H222. doi: 10.1152/ajpheart.00037.2009
- Di Rienzo, M., Vaini, E., Castiglioni, P., Merati, G., Meriggi, P., Parati, G., Faini, a. and Rizzo, F. (2013) "Wearable seismocardiography: Towards a beat-by-beat assessment of cardiac mechanics in ambulant subjects," *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. Elsevier B.V., 178(1–2), pp. 50–59. doi: 10.1016/j.autneu.2013.04.005
- Roy, J. F., Fournier, P. A., Robillard, C., CORRIVEAU, R., DUBEAU, S., GAGNE-TURCOTTE, A. and KHOUYA, D. (2016) "Wearable respiratory inductance plethysmography device and method for respiratory activity analysis." Google Patents.
- Russell, W. M. S. and Burch, R. L. (1958) *Facebook Connect Google Analytics The Principles of Humane Experimental Technique*. Available at: [http://altweb.jhsph.edu/pubs/books/humane\\_exp/addendum](http://altweb.jhsph.edu/pubs/books/humane_exp/addendum) (Accessed: October 1, 2016)
- Sabil, A. (2005) *La plethysmographie respiratoire par inductance sans étalonnage. Développements en exploration, surveillance et assistances respiratoires*. Université Joseph Fourier.
- Sackner, J. D., Nixon, A. J., Davis, B., Atkins, N. and Sackner, M. A. (1980) "Non-invasive measurement

of ventilation during exercise using a respiratory inductive plethysmograph. I.," *The American review of respiratory disease*, 122(6), pp. 867–71.

Sackner, M. A., Gonzalez, H. F., Jenouri, G. and Rodriguez, M. (1984) "Effects of abdominal and thoracic breathing on breathing pattern components in normal subjects and in patients with chronic obstructive pulmonary disease.," *The American review of respiratory disease*, 130(4), pp. 584–7.

Sackner, M. A., Watson, H., Belsito, A. S., Feinerman, D., Suarez, M., Gonzalez, G., Bizousky, F. and Krieger, B. (1989) "Calibration of respiratory inductive plethysmograph during natural breathing," *Journal of Applied Physiology*. Am Physiological Soc, 66(1), pp. 410–420.

Sackner, M. a, Hoffman, R. A., Stroh, D. and Krieger, B. P. (1991) "Thoracocardiography," *Chest*, 99(3), pp. 613–622. doi: 10.1378/chest.99.3.613

Sartene, R., Dartus, C., Bernard, J. L., Mathieu, M. and Goldman, M. D. (1993) "Comparison of thoracoabdominal calibration methods in normal human subjects.," *Journal of Applied Physiology*. UNITED STATES: Am Physiological Soc, 75(5), pp. 2142–2150.

Sartene, R., Vincent, A., Goldman, M., Durand, G., Martinot-Lagarde, P. and Mathieu, M. (1990) "Respiratory cross-sectional area-flux measurements of the human chest wall," *Journal of Applied Physiology*. American Physiological Society, 68(4), pp. 1605–1614.

Sato, S., Yamada, K. and Inagaki, N. (2006) "System for simultaneously monitoring heart and breathing rate in mice using a piezoelectric transducer.," *Medical & biological engineering & computing*, 44(5), pp. 353–62. doi: 10.1007/s11517-006-0047-z

Scireq (2016) *Plethysmograph*. Available at: <http://www.scireq.com/plethysmographs>

Slama, M., Susic, D., Varagic, J., Ahn, J. and Frohlich, E. D. (2003) "Echocardiographic measurement of cardiac output in rats.," *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 284(2), pp. H691–H697. doi: 10.1152/ajpheart.00653.2002

Smrcka, P., Jirina, M., Trefny, Z. and Hana, K. (2005) "New methods for precise detection of systolic complexes in the signal acquired from quantitative seismocardiograph," *IEEE International Workshop on Intelligent Signal Processing, 2005.*, pp. 375–380. doi: 10.1109/WISP.2005.1531688

Sprague, H. B. (1957) "History and Present Status of Phonocardiography," *IRE Transactions on Medical Electronics*, PGME-9(December), pp. 2–3. doi: 10.1109/IRET-ME.1957.5008615

Starling, E. H. and Visscher, M. B. (1927) "The Regulation of the Energy Output of the Heart," *The Journal of Physiology*, 62(3), pp. 243–261.

Stevens, N., Destrycker, L. and Verschelde, W. (2011) "Procedure to Calculate the Inductance of a Circular Loop Near a Metal Plate," (9), pp. 255–258.

*Stop Vivisection* (2013). Available at: <http://www.stopvivisection.eu/fr/> (Accessed: October 2, 2016)

Stradling, J. R., Chadwick, G. A., Quirk, C. and Phillips, T. (1984) "Respiratory inductance plethysmography: calibration techniques, their validation and the effects of posture.," *Bulletin europeen de physiopathologie respiratoire*, 21(4), pp. 317–324.

Szyper, M. (2003) "Inductance Measurement," in *Electrical Measurement, Signal Processing, and Displays*. CRC Press (Principles and Applications in Engineering), pp. 13–14. doi: doi:10.1201/9780203009406.ch14

Taylor, K., Gordon, N., Langley, G. and Higgins, W. (2008) "Estimates for worldwide laboratory animal use in 2005.," *Alternatives to laboratory animals : ATLA*, 36(3), pp. 327–42.

*The HDF Group* (no date). Available at: <https://www.hdfgroup.org/> (Accessed: December 9, 2016)

- Thiele, J., Osechas, O., Bitsch, J. and Wehrle, K. (2008) "Smart sensors for small rodent observation," *2008 IEEE Sensors*. Ieee, pp. 709–711. doi: 10.1109/ICSENS.2008.4716540
- Transonic Sys Inc (2012) "Perivascular Flowprobe Specifications," pp. 4–5.
- Transonic Sys Inc (2013) "Theory of Operation PV loops," pp. 1–7. doi: 10.1021/ac60180a004.
- Transonic Sys Inc (2014) "T400-Series Surgical Protocol Rat Femoral Artery : Chronic Blood Flow Measurement Rat Femoral Artery." U.S.A.
- Uemura, K., Kawada, T., Sugimachi, M., Zheng, C., Kashihara, K., Sato, T. and Sunagawa, K. (2004) "A self-calibrating telemetry system for measurement of ventricular pressure-volume relations in conscious, freely moving rats," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. Am Physiological Soc, 287(6), pp. H2906–H2913.
- Vijayaraghavan, R., Schaper, M., Thompson, R., Stock, M. F. and Alarie, Y. (1993) "Characteristic modifications of the breathing pattern of mice to evaluate the effects of airborne chemicals on the respiratory tract.," *Archives of toxicology*, 67(7), pp. 478–90.
- Watson, H. L., Poole, D. A. and Sackner, M. A. (1988) "Accuracy of respiratory inductive plethysmographic cross-sectional areas," *Journal of Applied Physiology*. Am Physiological Soc, 65(1), pp. 306–308.
- Webster, J. G. and Eren, H. (2014) *Measurement, Instrumentation, and Sensors Handbook: Spatial, Mechanical, Thermal, and Radiation Measurement*. CRC press.
- West, J. B. (2004) "The birth of clinical body plethysmography : it was a good week," (8), pp. 1043–1045. doi: 10.1172/JCI22992.1924
- Whyte, K. F., Gugger, M., Gould, G. A., Molloy, J., Wraith, P. K. and Douglas, N. J. (1991) "Accuracy of respiratory inductive plethysmograph in measuring tidal volume during sleep," *Journal of Applied Physiology*, 71(5), p. 1866 LP-1871.
- World Health Organization - WHO (2014) *The top 10 causes of death, Fact sheet N°310*. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (Accessed: April 25, 2016)
- Wu, Z. and Huang, N. E. (2009) "Ensemble Empirical Mode Decomposition: a Noise-Assisted Data Analysis Method," *Advances in Adaptive Data Analysis*, 1(1), pp. 1–41. doi: 10.1142/S1793536909000047
- Yeh, J. R., Lin, T. Y., Shieh, J. S., Chen, Y., Huang, N. E., Wu, Z. H. and Peng, C. K. (2008) "Investigating complex patterns of blocked intestinal artery blood pressure signals by empirical mode decomposition and linguistic analysis," *Isnd 2007: Proceedings of the 2007 International Symposium On Nonlinear Dynamics, Pts 1-4*, 96, p. 12153. doi: 10.1088/1742-6596/96/1/012153
- Zhang, Z., Zheng, J., Wu, H., Wang, W., Wang, B. and Liu, H. (2012) "Development of a respiratory inductive plethysmography module supporting multiple sensors for wearable systems.," *Sensors (Basel, Switzerland)*, 12(10), pp. 13167–84. doi: 10.3390/s121013167
- Zhao, Y., Xu, D., Xiao, S., Yan, X., Liu, J., Liu, Y. and Luo, L. (2013) "Measurement of two new indicators of cardiac reserve in humans , rats , rabbits , and dogs," 2013(October), pp. 960–963.



# ANNEXES



## ANNEXE I. ÉLÉMENTS COMPLÉMENTAIRES DE CAHIER DES CHARGES

*Cette annexe détaille quelques éléments de cahier des charges spécifiques aux aspects purement technologiques.*

### a. Transducteur : oscillateur

Le besoin est de réaliser des montages oscillants (un pour chaque spire) dont la fréquence d'oscillation dépend d'une inductance variable connectée au circuit.

#### Forme du signal

Le signal de sortie peut être de forme carrée. L'amplitude doit être adaptée à une détection des fronts par des composants numériques de type CMOS, alimentés en 3,3 V.

#### Fréquence nominale

Il n'est pas nécessaire que la fréquence d'oscillation des montages soit fixée de façon précise puisque ce sont les variations relatives qui importent pour la mesure. Toutefois, pour éviter tout couplage électromagnétique entre les différents capteurs du gilet, les fréquences nominales doivent être décalées. La valeur nominale de l'inductance pilotant la fréquence d'oscillation est de quelques centaines de nH environ (entre 100 nH et 300 nH). Cette valeur est dépendante du procédé de fabrication des spires et des matériaux utilisés et peut varier avec les différents prototypes de gilets. Les montages doivent pouvoir supporter ces variations de point de fonctionnement dont l'amplitude est difficilement définissable sans avoir abordé une phase d'industrialisation de la fabrication des gilets. Afin d'éviter les problématiques liées à la propagation de signaux haute fréquence sur des lignes, la limite maximum de fréquence d'oscillation est fixée à 30 MHz.

#### Alimentation et consommation

Pour que le système puisse être alimenté sur batterie quand il sera utilisé en ambulatoire, l'oscillateur devra travailler avec des alimentations à faible tension ( $\leq 3$  V). La consommation doit être aussi faible que possible. La limite acceptable est fixée à quelques dizaines de milliwatts.

### b. CAN : Fréquencemètre

#### Signaux d'entrée

Il est fondamental de pouvoir utiliser des composants numériques standards du commerce en évitant au maximum le recours à des briques de conditionnement supplémentaires (trigger de Schmidt, etc.). Pour cela, les signaux de fréquence inconnue sont limités à des formes carrées avec des niveaux compatibles avec les composants CMOS 3,3 V. Leur fréquence est comprise entre 1 MHz et 30 MHz.

#### Interface de sortie

Les valeurs de variations de fréquences mesurées doivent être mises à disposition sur une interface numérique pouvant être lue par un processeur (SPI, UART, I2C, etc.). Cette interface doit avoir un débit suffisant pour transmettre les données acquises entre deux échantillons et implémenter un mécanisme permettant la vérification de la contiguïté des échantillons.



## ANNEXE II. VALIDATION DU MODÈLE D'IMPÉDANCE DES SPIRES DU GILET

Afin d'évaluer expérimentalement le modèle d'impédance des spires du gilet retenu au chapitre 5.3.3, une mesure réelle des valeurs de l'impédance du gilet a été réalisée à l'aide d'un analyseur d'impédance Alpha-A® (NOVOCONTROL Technologies). Cet appareil est capable de mesurer avec la tension, le courant et le déphasage d'un circuit donné ce qui permet de calculer le module de l'impédance de ce circuit.

Le gilet est placé sur un cylindre ( $r = 2$  cm). L'une des spires du gilet est connectée aux pointes de mesures. L'appareil a été précédemment calibré pour compenser l'impédance de la connectique (câbles coaxiaux, pointes, etc.).

### a. Correspondance entre modèle théorique des spires et gilet réel

#### Valeurs théoriques d'inductance

Le fil utilisé pour réaliser l'inductance comporte dix brins de rayon 0,025 mm. D'après l'équation (5.9) le rayon équivalent est donc de  $7,91E^{-5}m$ . D'après le modèle théorique d'inductance de l'équation (5.8), sachant que  $\mu_r = 1$  et  $\mu_0 = 1,26 E-6$ , l'inductance de la spire placée autour d'un cylindre de rayon  $r = 2$  cm vaut 141 nH.

#### Valeurs théoriques de résistance parasite

La longueur de fil  $L$  utilisée pour réaliser chacune des spires du gilet est de 50 cm. La résistivité  $\rho$  du cuivre est de  $1.7.10^{-8} \Omega.m$ . Le fil étant multibrin, il faut calculer la résistance d'un brin et diviser par  $n$  le nombre de brins pour obtenir la résistance totale en utilisant l'équation (5.12). Cela donne :  $R_s = 0.43\Omega$ .

#### Mesure d'impédance

L'appareil permet de mesurer la partie réelle et imaginaire de l'impédance. Les valeurs obtenues pour le gilet testé sont présentées sur la Figure 11.1. Les courbes mettent en évidence un comportement purement résistif en basse fréquence (zone plate de la partie réelle  $|Z|$  indiquée par la zone grisée) laissant progressivement la place à une composante selfique (zone plate de la partie imaginaire  $|L|$ ). Le point d'inflexion se situe à 500 kHz environ.

Conformément à l'équation **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** et à nos fréquences de travail, le gilet doit être modélisé par une inductance en série avec une résistance. La composante capacitive n'a pas pu être mesurée, car la bande passante de l'appareil est insuffisante (maximum 10 MHz).  $R_s$  peut être déterminée à partir de la mesure du module moyen de l'impédance à basse fréquence (ici  $f < 100$  kHz). Cela donne  $R_s = 0,56 \Omega$ . Pour  $L$ , on peut obtenir simplement sa valeur en moyennant le module de l'inductance dans la partie selfique ( $f > 800$  kHz). Cela donne  $L = 140$  nH ;

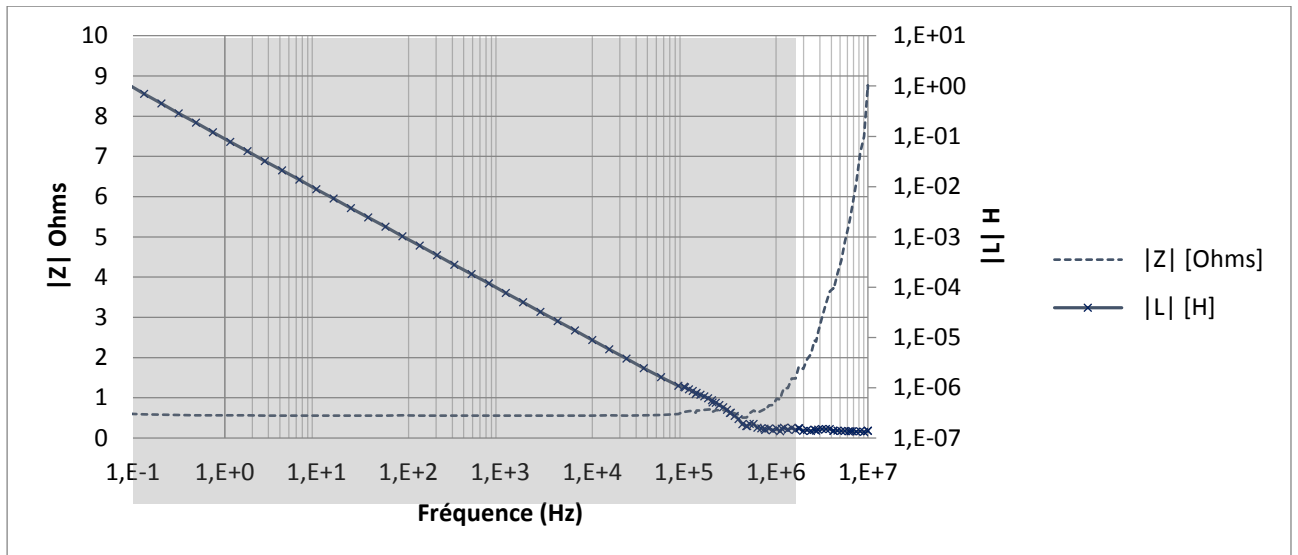


Figure 11.1 : module de l'impédance et de l'inductance d'un prototype de spire cousu dans un gilet pour rat et placé sur un cylindre de diamètre 4 cm. Les données sont mesurées avec un analyseur d'impédance Novocontrol Alpha-A. La zone grisée indique la zone résistive de la spire

Comparaison aux valeurs théoriques

La valeur donnée par le modèle théorique est de 141 nH et la valeur réelle mesurée est de 140 nH, soit un écart de 0,7 %. Ce résultat confirme la validité du modèle d'inductance retenu en conditions statiques. Concernant la résistance parasite, on mesure 0,56  $\Omega$  contre 0,43  $\Omega$  en théorie soit un écart de 23 %. Il est possible que cet écart soit dû aux résistances supplémentaires apportées par les éléments de connectique.

## b. Linéarité de la fonction de sensibilité de la mesure de section

Linéarité de la fonction de sensibilité de l'inductance en fonction de la section

Cette étude a pour objectif de caractériser la sensibilité théorique de la valeur d'inductance sur la plage de variations de section attendue. Afin d'évaluer la gamme à couvrir, on considère un rat de 300 g dont le rayon du tronc est estimé à 2 cm et la hauteur à 3 cm. Le volume du tronc est environ égal à 40 ml. Dans ces conditions, la section du cylindre s'exprime :

$$S = \pi r^2 = \pi 2^2 = 12,56 \text{ cm}^2$$

Le phénomène respiratoire est le principal contributeur aux variations de volumes du tronc. La valeur maximale de volume courant attendue pour un rat de ce gabarit est d'environ 3,5 ml. La variation de section correspondante s'exprime ainsi :

$$dS = \frac{dV_{tot}}{h} = \frac{3,5E^{-6}}{2E^{-2}} = 1,16E^{-4} \text{ ou } 1,16 \text{ cm}^2$$

Les traitements qui suivent sont réalisés à l'aide du logiciel MATLAB (MathWorks, Natick, MA, USA). La valeur théorique d'inductance selon le modèle de l'équation (5.8) est calculée sur une plage couvrant la gamme de sections sur laquelle le système travaille ( $11,4 < S < 13,72 \text{ cm}^2$ ). Une régression linéaire aux moindres carrés est effectuée afin d'estimer la corrélation avec un modèle linéaire. Ces tracés sont visibles sur la Figure 11.2.

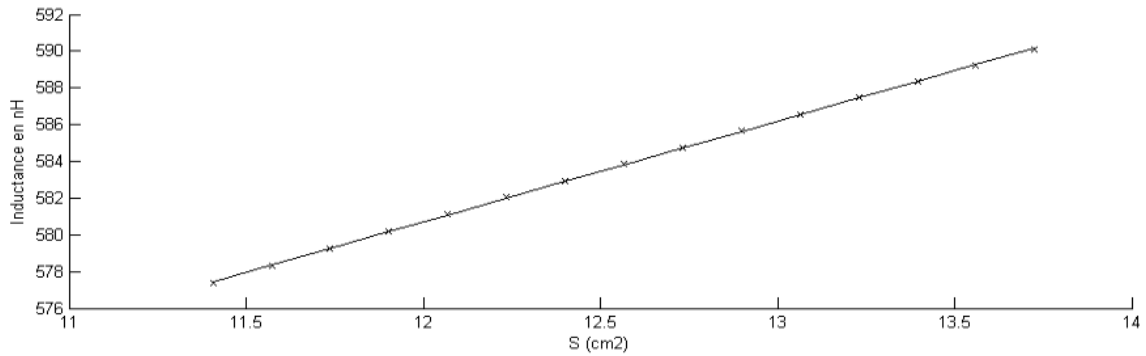


Figure 11.2 : fonction de sensibilité de l'inductance d'une spire circulaire en fonction de la section entourée. Le tracé couvre une plage de variation de section correspondant aux ordres de grandeur physiologiques respiratoires d'un rat WISTAR de 300 g. Croix : valeurs d'inductance calculées en utilisant le modèle théorique. Trait plein : régression linéaire par les moindres carrés.

La courbe théorique et le modèle linéaire apparaissent comme superposés. La corrélation est totale ( $R^2 = 1$  et  $P < 0,001$ ). La fonction de sensibilité théorique permettant d'exprimer L en fonction de S est :

$$L(S) = 5.5 * 10^{-5} * S + 5.1 * 10^{-7} \quad \begin{array}{l} L : \text{inductance de la spire (H)} \\ S : \text{section entourée par la spire (m}^2\text{)} \end{array} \quad (11.1)$$

Afin de quantifier l'éloignement entre les modèles, le maximum de la distance euclidienne entre les deux courbes est déterminé. Sur la plage d'inductance concernée, il est de 0,02 %.

En admettant que la fonction liant l'inductance à la section soit monotone et linéaire, il est donc possible d'exprimer S en fonction de L inversant l'expression ( 11.1 ) :

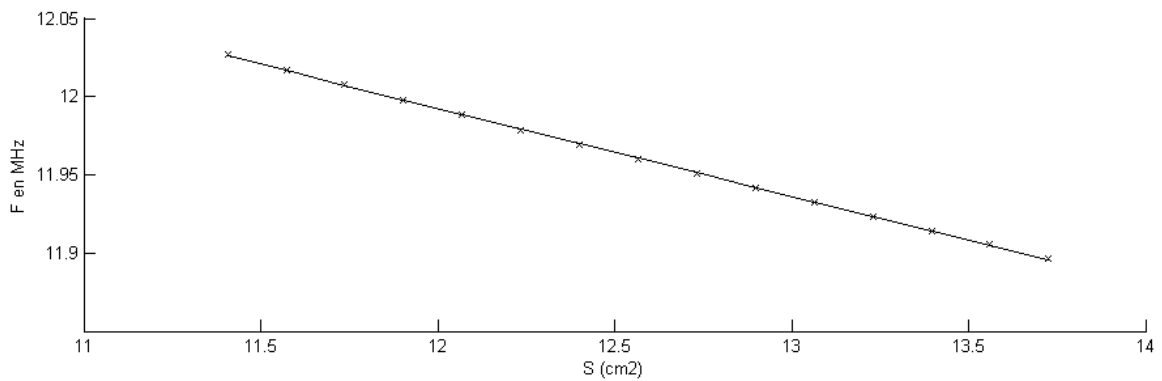
$$S = \frac{L - 5,1 * 10^{-7}}{5,4 * 10^{-5}} = 1,9 * 10^5 * L + 9,4 * 10^{-3} \approx 1,9 * 10^5 * L$$

Pour conclure, on peut considérer que la relation entre inductance et section est linéaire pour une plage de fonctionnement donnée. Dans le cas retenu elle s'exprime par :

$$S = 1.9 * 10^5 * L \quad \begin{array}{l} L : \text{inductance de la spire (H)} \\ S : \text{section entourée par la spire (m}^2\text{)} \end{array} \quad (11.2)$$

Linéarité de la fonction de sensibilité de la fréquence en fonction de la section

Cette étude peut être étendue en y intégrant le modèle liant la fréquence à la valeur de l'inductance définie à l'équation (5.17). Ce faisant, on observe que la linéarité de la fonction de sensibilité est conservée. L'écart maximum avec une régression linéaire sur la plage de variations de section couvrant la gamme physiologique est inférieur à 0,01 %.



**Figure 11.3** : tracé de la fonction de sensibilité de la fréquence en fonction de la section entourée par la spire sur une plage de variation de sections correspondant aux ordres de grandeur physiologiques respiratoires d'un rat WISTAR de 300 g. Croix : valeurs de fréquences théoriques calculées en utilisant le modèle théorique d'inductance et de résonance. Trait plein : régression linéaire aux moindres carrés.

### Conclusion

La linéarité est très forte sur la plage de sensibilité concernée. Comme attendu, les écarts sont largement inférieurs aux 4 % observés chez l'homme (Martinot-Lagarde *et al.*, 1988). Ces éléments théoriques confirment que pour des plages de variations de section physiologiques, il devrait être possible de déterminer un coefficient permettant d'exprimer les variations de fréquences mesurées sous la forme de variation de section comme indiqué à l'équation ( 5.6 ). Ce résultat théorique sera par la suite évalué sur banc de test.

## ANNEXE III. ÉTAT DE L'ART DES MÉTHODES D'EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE EN RECHERCHE PRÉCLINIQUE

*Cette annexe décrit les principales méthodes de suivi respiratoire utilisées en recherche préclinique.*

Mesures directes : Pneumotachographe, spiromètres et débitmètres

Ce sont des appareils positionnés sur le trajet du débit aérien de façon à réaliser une mesure directe. Ils reposent sur différents principes physiques. Le pneumotachographe exploite l'effet venturi : lorsque le fluide est forcé à passer à travers un élément résistant cela engendre une perte de charge. Cette différence de pression en amont et en aval de la perte de charge est liée au débit de fluide selon une loi connue. Les spiromètres utilisent quant à eux une hélice dont la vitesse de rotation est proportionnelle au débit d'air traversant le capteur. D'autres débitmètres reposent sur la mesure de la quantité de matière traversant le capteur. Le réchauffement du fluide traversant le débitmètre est mesuré à l'aide de deux sondes placées en entrée et en sortie. La puissance thermique nécessaire au maintien d'une différence de température constante entre les deux sondes est mesurée. La capacité calorifique massique du fluide permet de remonter à la quantité de matière traversant le capteur.

Chez l'homme, le sujet porte un masque étanche qui garantit que le débit aérien traverse les capteurs. Cette méthode est non invasive, mais le port du masque peut gêner certains sujets et engendrer une modification de leur activité respiratoire. Chez les rongeurs, il n'est pas possible d'utiliser un masque et une intubation endotrachéale ou orotrachéale est pratiquée. Le capteur est connecté sur la canule préalablement intubée.

Cette technique est largement utilisée chez les rongeurs (Palecek, Palecekova and Aviado, 1967; Likens and Mauderly, 1982; Brown *et al.*, 1999). Elle est considérée comme le standard pour l'étude étendue des propriétés mécaniques des poumons (Hoymann, 2012).

Pléthysmographie à corps entier

Les pléthysmographes à corps entier (*Whole Body Plethysmograph* — WBP en anglais) sont des enceintes hermétiques dans lesquelles le sujet ou l'animal est placé. Le principe est de mesurer les échanges gazeux avec l'extérieur ainsi que les variations de pression à l'intérieur de la boîte.

Chez les rongeurs, il existe plusieurs configurations différentes commercialisées et utilisées en routine (Hoymann, 2012; Scireq, 2016) :

- pléthysmographie à tête à l'extérieur (*Head-out Plethysmography* — HOP) (Vijayaraghavan *et al.*, 1993; Glaab *et al.*, 2002) ;
- pléthysmographie à double chambre (*Dual Chamber Plethysmography* — DCP) (Pennock *et al.*, 1979; Flandre, Leroy and Desmecht, 2003) ;
- boîte pléthysmographique à corps entier où l'animal est non restreint (*Unrestrained Whole Body Plethysmograph* — UWBP) (Oostveen and Zwart, 1994; Claridge, Enelow and Young, 2000; Bergren, 2001)

La HOP consiste à placer le corps de l'animal dans un tube hermétique et la tête à l'extérieur. L'étanchéité est assurée à l'aide d'un collier. Le sujet est immobile, conscient et en respiration spontanée. Les variations de volume à l'intérieur de la boîte sont directement liées aux échanges gazeux respiratoires. Elles permettent d'estimer le volume courant (VT), la fréquence respiratoire ( $F_R$ ) et la ventilation minute (MV).

La DCP est une extension de la HOP dans laquelle un compartiment supplémentaire est ajouté autour de la tête de l'animal afin de permettre l'administration contrôlée de composés aérosols. Un second Pneumotachographe est ajouté sur la chambre afin de mesurer les débits nasaux et thoraciques. Le déphasage temporel permet d'accéder à des paramètres temporels tels que la résistance aérienne spécifique ( $sR_{aw}$ ) et la conductance aérienne spécifique ( $sG_{aw}$ ).

Enfin, l'UWBP permet de réaliser un suivi sur un animal libre de ses mouvements dans une petite enceinte hermétique. Les variations de pressions sont mesurées ainsi que le débit sortant et entrant de la boîte. Cette technique permet de mesurer la fréquence respiratoire, d'estimer le volume courant (VT) et la ventilation minute. Une grandeur sans unité appelée Penh est parfois déterminée pour évaluer la broncho-constriction. Sa pertinence est toutefois remise en cause par certains auteurs (Hantos and Brusasco, 2002; Bates and Irvin, 2003).

Les techniques de WBP sont totalement non-invasives et largement utilisées en recherche préclinique. Elles sont reconnues comme permettant d'accéder à des états ventilatoires plus naturels (Hoymann, 2012) et un nombre de paramètres respiratoires important (Lundblad *et al.*, 2002). Leur mise en œuvre est relativement lourde, car elles nécessitent un temps de stabilisation thermique relativement long en début d'expérimentation. De plus, il est indispensable d'accoutumer l'animal pour minimiser son niveau de stress. Enfin, l'enceinte hermétique est une contrainte importante pour l'expérimentateur, car elle limite l'accès à l'animal ce qui peut limiter son intérêt dans le cadre de certains protocoles.

## Synthèse

**Tableau 12 : synthèse des méthodes de suivi respiratoire largement reconnues et utilisées en CRO chez le petit mammifère de laboratoire**

| Méthode                      | Paramètres primaires accessibles                        | Niveau d'invasivité   | Conditions physiologiques               | Type d'étude       |
|------------------------------|---|---|---|--------------------|
| <b>Débitmètres en direct</b> | $F_R, V_T, EF50$ ,<br>résistance des voies<br>aériennes | Invasif<br>(Intubation<br>endotrachéale<br>ou trachéotomie) | Anesthésié                              | Aigu — Terminal    |
| <b>HOP</b>                   | $F_R, V_T, M_V$   | Non invasif   | Vigile immobilisé                       | Aigu<br>Chronique, |
| <b>DCP</b>                   | $F_R, V_T, M_V$ , phasage,<br>Pehn                      | Non invasif   | Vigile immobilisé                       | Aigu<br>Chronique, |
| <b>UWB</b>                   | $F_R, V_T, M_V$ , Peñh                                  | Non invasif   | Vigile en<br>environnement<br>restreint | Aigu<br>Chronique, |

## ANNEXE IV. INFLUENCE DE L'ACTIVITÉ CARDIAQUE SUR LE DÉBIT AÉRIEN

Le tracé de la Figure 11.4 a été obtenu chez un rat du protocole présenté au Chapitre 11. Le volume respiratoire dérivé du pneumotachographe est montré au début (a) et pendant une apnée (c). L'électrocardiogramme de l'animal acquis de façon synchrone est visible sur la courbe (b). Les courbes (b) et (c) sont échantillonnées de façon synchrone et montrent la concordance d'une variation de volume gazeux ( $V_{tr,c,gs}$ ) de quelques microlitres d'amplitude avec le pic R de l'ECG. L'activité cardiaque génère des variations de pressions intrathoraciques qui se traduisent par de faibles variations du volume pulmonaire.

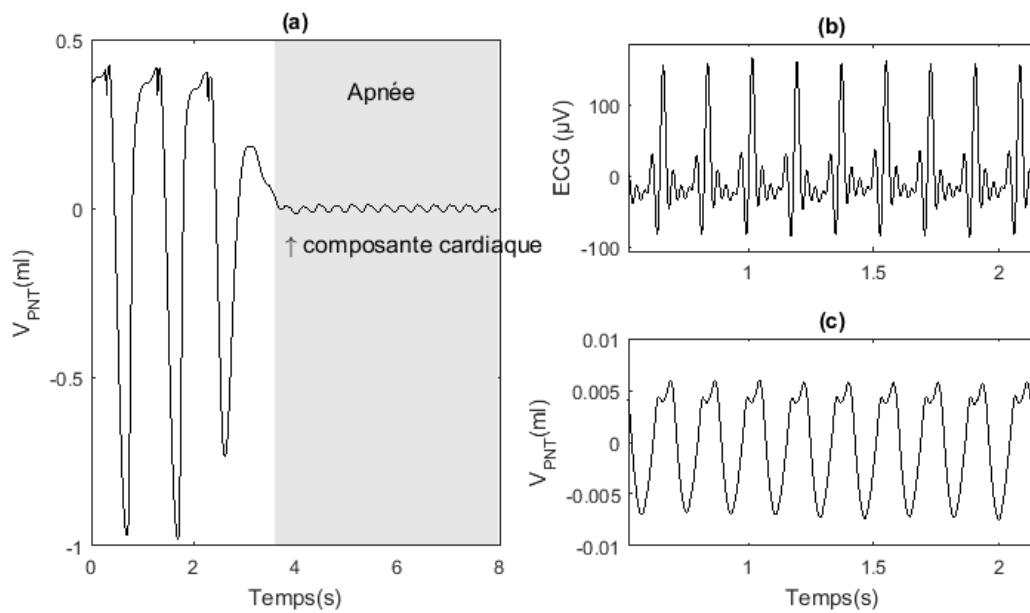


Figure 11.4 : (a) tracés de volume respiratoire mesuré par un pneumotachographe chez un rat anesthésié et ventilé par intubation. La zone grise indique l'application d'une apnée. (b) et (c) sont échantillonnés de façon synchrone et représentent respectivement l'électrocardiogramme du rat et les variations de volume du thorax de nature gazeuse pendant l'apnée visible en (a).<sup>17</sup>

<sup>17</sup> Données issues d'un animal du protocole présenté au Chapitre 11

## ANNEXE V. L'ÉCHELLE TRL

Les TRL (pour « *Technology Readiness level* ») sont une échelle de mesure du niveau de maturité d'une technologie imaginée par la Nasa en vue de gérer le risque technologique de ses programmes. Elle est intégrée depuis 2013 au catalogue de normes de l'Organisation Internationale de Normalisation (ISO)<sup>18</sup>. Moyennant quelques adaptations minimales, son utilisation s'est rapidement généralisée à de nombreux domaines et diffusée dans le monde entier. Cette échelle permet de contribuer à une meilleure gestion du risque technologique dans les programmes de R&D. L'utilisation des TRL est très répandue dans le domaine des programmes d'innovation institutionnels (H2020, SATT, etc.) et privés, car elle permet de caractériser de façon relativement objective le niveau d'avancement de la technologie mise au point. Un descriptif rapide des différents niveaux est donné sur la Figure 11.5 et une description détaillée des différents niveaux est disponible en ligne sur le site de la Direction Générale des Entreprises du Ministère de l'Économie et des Finances<sup>19</sup>.

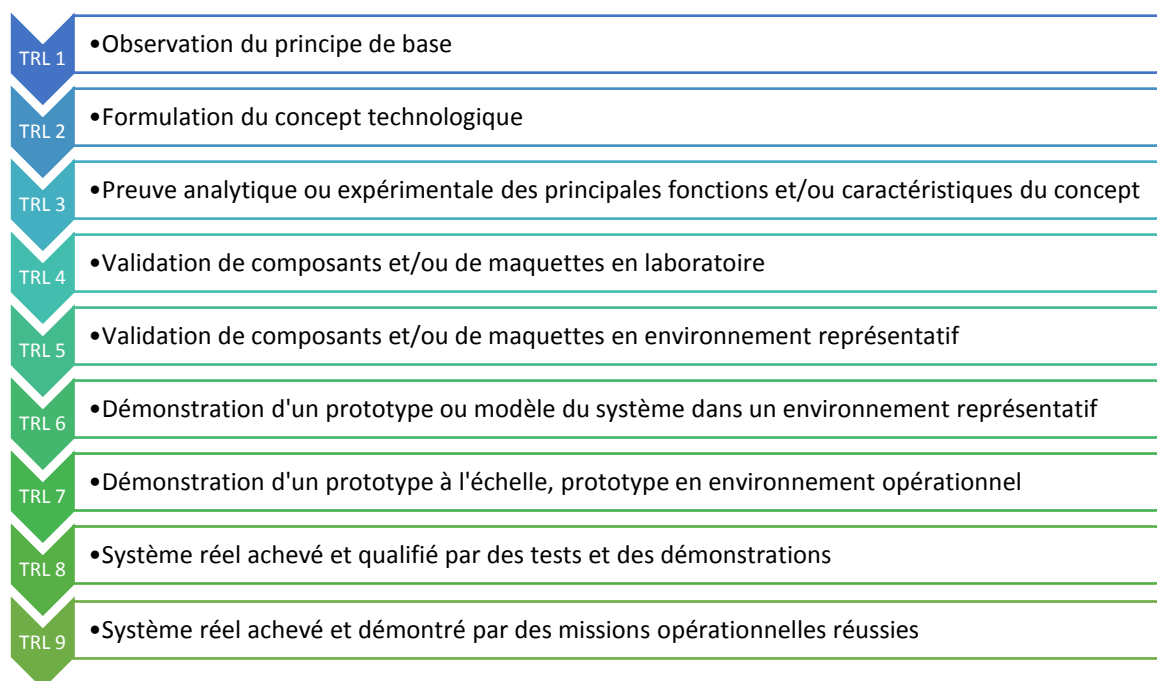


Figure 11.5 : les différents niveaux de l'échelle TRL tirée du précis de la direction générale des entreprises (DGE and Ministère de l'économie et des Finances, 2015).

<sup>18</sup> Norme ISO : [http://www.iso.org/iso/fr/catalogue\\_detail.htm?csnumber=56064](http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail.htm?csnumber=56064)

<sup>19</sup> [http://www.entreprises.gouv.fr/files/files/directions\\_services/politique-et-enjeux/innovation/tc2015/technologies-cles-2015-annexes.pdf](http://www.entreprises.gouv.fr/files/files/directions_services/politique-et-enjeux/innovation/tc2015/technologies-cles-2015-annexes.pdf)



## ANNEXE VI. LA PRÉCISION ET LA MÉTROLOGIE

Le cadre métrologique est défini de façon très précise par les normes internationales éditées par le Bureau International des Poids et Mesures (BIPM). Quelques définitions des terminologies utilisées tout au long de ce manuscrit sont précisées dans cette annexe.

### i. Précision de mesure

Bien que les normes internationales proscrivent cet usage (JCGM, 2008, chap. B.2.14), le terme de précision est très souvent utilisé pour faire référence à la qualité d'une mesure. Au lieu de la précision le « *Joint Committee for Guides in Metrology* » (JCGM) du BIPM a proposé l'usage de trois critères plus spécifiques : la justesse, l'exactitude et la fidélité qui sont illustrés sur la Figure 11.6.

L'exactitude d'une mesure caractérise l'écart entre le résultat d'une mesure et la valeur vraie. L'exactitude requiert de mettre en œuvre un processus de mesure à la fois juste et fidèle. La fidélité fait référence à « *l'écart entre les valeurs mesurées obtenues par des mesurages répétés du même objet ou d'objets similaires dans des conditions spécifiées* » (Férard *et al.*, 2009). La justesse correspond à l'adéquation entre la valeur moyenne mesurée par l'instrument et la valeur vraie que l'on cherche à mesurer.

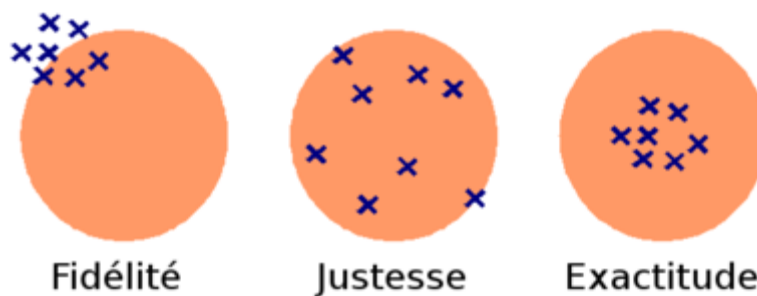


Figure 11.6 : vocabulaire de la métrologie : Justesse, Fidélité et Exactitude d'une mesure. Reproduction à partir de Wikipedia, image sous licence [CC BY-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/)

### ii. La résolution

Bien qu'elle soit souvent confondue, résolution et précision (utilisé ici dans le sens d'exactitude) sont deux notions très différentes. Un système peut avoir une très faible résolution combinée à une faible exactitude. Dans le précis « Vocabulaire de la mesure » édité par les Techniques de l'ingénieur, on trouve la définition suivante de la résolution : « la plus petite différence d'indication d'un dispositif afficheur qui peut être perçue de manière significative. Pour un dispositif numérique, cela correspond au changement d'une unité du chiffre le moins significatif » (Courtier and Giacomo, 2003, chap. 5.3.2).

Dans ce manuscrit, la résolution s'entend comme la combinaison d'une capacité à détecter de très petites variations de la grandeur mesurée et d'un niveau de bruit adapté à ce que la mesure soit exploitable.

### iii. La sensibilité

La sensibilité peut se définir comme le « quotient de la variation d'une indication d'un système de mesure par la variation correspondante de la valeur de la grandeur mesurée ». (Férard *et al.*, 2009). Par exemple : la variation de l'inductance en fonction de la section pour un système de PCRI.

## ANNEXE VII. PUBLICATIONS

### Articles publiés

*Flénet, T., Fontecave-Jallon, J., Tanguy, S., Boucher, F., Baconnier, P. et Guméry, P.-Y. (2016) « Non-invasive cardiac output monitoring in pharmacology : a plethysmographic solution in rats . », in IEEE (éd.) EMBC - IEE. Orlando, United States: IEEE.*

### Articles soumis :

*Flénet, T., Fontecave-Jallon, J., Guméry, P.-Y., Eynard, C., Boucher, F., Baconnier, P. et Tanguy, S. (2016) « High-resolution respiratory inductive plethysmography in rats: Preliminary validation in anesthetized conditions. », Physiological measurement.*