



**HAL**  
open science

# Contribution à la réalisation d'un dispositif multimodal pour l'imagerie de la moelle épinière

Olivier Tsiakaka

► **To cite this version:**

Olivier Tsiakaka. Contribution à la réalisation d'un dispositif multimodal pour l'imagerie de la moelle épinière. Electronique. Sorbonne Université, 2018. Français. NNT : 2018SORUS359 . tel-02266472v2

**HAL Id: tel-02266472**

**<https://hal.sorbonne-universite.fr/tel-02266472v2>**

Submitted on 11 Jun 2020

**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.

# SORBONNE UNIVERSITÉ

École Doctorale Informatique, Télécommunications et Électronique  
ED130

*Laboratoire d'Informatique de Paris 6 – Département System On Chip*

## Contribution à la réalisation d'un dispositif multimodal pour l'imagerie de la moelle épinière

Thèse de Doctorat

Par **Olivier TSIKAKA**

Dirigée par M. Sylvain FERUGLIO

Présentée et soutenue publiquement le 12 décembre 2018

Devant le jury composé de :

M <sup>me</sup> Noëlle LEWIS	Professeure des Universités Université de Bordeaux	Rapporteur
M <sup>me</sup> Gaëlle LISSORGUES	Professeure des Universités ESIEE UPE	Rapporteur
M <sup>me</sup> Maud GORBET	Associate Professor University of Waterloo	Examineur
M. Hamid KOKABI	Professeur des Universités Sorbonne Université	Examineur
M. Hugues PASCAL-MOUSSELLARD	Professeur des Universités Praticien Hospitalier Sorbonne Université-APHP	Examineur
M. Sylvain FERUGLIO	Maître de Conférences Sorbonne Université	Directeur de thèse



# Remerciements

Je tiens à remercier les membres du jury d'avoir accepté de participer à l'évaluation de mes travaux de thèse, Maud Gorbet, Hamid Kokabi, Hugues Pascal-Moussellard, et plus particulièrement Noëlle Lewis et Gaëlle Lissorgues pour le temps consacré à l'examen de mon manuscrit de thèse.

Je remercie mon directeur de thèse, Sylvain Feruglio, pour m'avoir fait confiance dans la conduite de ces travaux de recherche. Je salue particulièrement sa patience et sa disponibilité tout au long de ce parcours. Son accompagnement dans cette tranche de vie, emplie de doutes et de questionnements parfois philosophiques, a su me guider dans cet univers si singulier de la recherche scientifique.

Je remercie les membres de l'équipe SYEL présents, Annick Alexandre, Julien Denoulet, Patrick Garda, Bertrand Granado, Khalil Hachicha, Andrea Pinna, et passés, Yuhui Bai, Alexandre Brière, Imen Dhif, Wilfried Dron, Christian Gamon, Laurent Lambert, pour leur accueil, leurs conseils et leur présence bienveillante. Je pense particulièrement à Farouk Vallette qui a su me donner le goût de l'électronique, sans lequel je n'aurais certainement pas effectué ces travaux. Je pense également à mes camarades de thèse Orlando Chuqimia, Faten Sahel, Valentin Rebiere qui empruntent ce chemin rude mais enrichissant. J'adresse un clin d'œil à Amine Rhouni pour ses conseils précieux et les échanges plaisants que nous avons, au détour d'un couloir ou d'un bloc.

Je n'oublie pas les personnes qui m'ont aidé pour toutes mes manip, particulièrement Sylvain Viateur et Jean-Charles Merton de la plateforme d'ingénierie, mais également Olivier Romain et Mehdi Terosiet de l'ENSEA.

Je remercie l'ensemble des membres du projet SpinalCOM et plus particulièrement Véronique Marchand et Pierre-François Pradat pour avoir participé à ma formation dans le domaine médical qui entoure ces travaux. Les interactions avec les praticiens hospitaliers Fabien Koskas, Thibault Couture, Isabelle Bernat, Julie Zyss, et les vétérinaires Michel Bonneau, Chantal Kang, Thomas Lillin, Pierre Moissonnier m'ont également fortement appris.

Outre l'aspect recherche, l'enseignement m'a permis de partager des moments avec des personnes dévouées, en particulier Francis Bras, Cyril Dahon, Aurélie Gensbittel, Olivier Meyer de Sorbonne Université mais aussi Inbar Fijalkow et Laurent Monchal de l'ENSEA, pour ne citer qu'eux.

Je remercie les anciens doctorants du département SoC, Armine Karami, Jad Khatib, Cédric Enagnon Klikpo, Eric Lao, Youen Lesparre, sans lesquels les pauses déjeuners et cafés auraient été bien fades.

J'adresse un *big up* à mes amis et mes proches, particulièrement la TEAM PIZZA BIÈRE qui, comme son nom le suggère, montre qu'il y a des priorités dans la vie.

Enfin, je remercie de tout cœur ma mère, ma sœur et mon frère pour leur amour et leur soutien, qui continuent de me guider pour faire de moi un homme meilleur. Je souhaite aussi exprimer toute ma reconnaissance à ma moitié qui m'accompagne et m'encourage au quotidien.



# Résumé

La Moelle Épinière (ME), membre à part entière du Système Nerveux Central (SNC), est la structure de support des influx moteurs et des retours sensoriels chez les vertébrés. Elle est également responsable de la gestion de certaines fonctions autonomes majeures. Les traumatismes de la ME et les pathologies du rachis constituent une cause majeure de mortalité et de handicap. Après la phase aiguë, des mécanismes secondaires se mettent en place et impactent le pronostic fonctionnel de la ME et des organes qui en dépendent. Les outils d'imagerie conventionnels actuels (IRM, par exemple) ne permettent pas d'obtenir d'informations suffisantes sur l'évolution des conséquences physiologiques à la suite des atteintes de la ME. Ce défaut de données amène une grande incertitude pour les praticiens sur l'efficacité et la pertinence des actes médicaux pour le rétablissement, réalisés pendant et à la suite de chirurgies.

Les activités médullaires, tout comme dans le reste du corps, sont caractérisées par une modification de l'apport énergétique local en oxygène, ainsi que par des événements électrophysiologiques. En cas d'altération des fonctions du SNC, il apparaît judicieux de pouvoir les caractériser en temps réel et permettre de quantifier les variations métaboliques en cause.

Ces travaux de thèse se concentrent sur l'instrumentation de la ME à travers le développement d'un dispositif expérimental. Il met en œuvre une méthode de suivi par Imagerie Optique Diffuse (IOD), qui permet de quantifier en direct les variations locales de flux sanguin. Pour cela, différents prototypes ont été conçus et testés durant des expérimentations animales. Une caractérisation optique a été menée sur des échantillons de ME ex vivo et sur des modèles animaux in vivo. Ces courbes, inédites dans la littérature, sont utilisées pour dresser les premières lignes d'un cahier des charges satisfaisant de ce dispositif embarqué dans un environnement biologique fort contraignant. Ce faisant, la faisabilité du suivi de l'état fonctionnel par IOD sur le gros animal (modèle porcin FBM) a été prouvée. La méthodologie de conception est également abordée, afin de permettre l'établissement plus aisé des interdépendances entre la mesure et les caractéristiques du système.

Les résultats obtenus dans cette thèse sont très prometteurs. Ils ouvrent une voie d'exploration, complémentaire aux outils présents dans le parcours de santé actuel, qui permettra de fournir des index quantitatifs importants pour l'évaluation et la prise en charge des pathologies médullaires. À l'origine destiné au personnel hospitalier, de nombreux usages pourraient en découler, à la fois dans le domaine de l'orthopédie que dans la pratique chirurgicale vasculaire chez l'humain, comme chez l'animal. Les chercheurs bénéficieraient également d'un tel dispositif qui leur permettrait d'approfondir leurs connaissances sur le fonctionnement de la ME et son indépendance vis-à-vis du cerveau.

## Mots clefs :

Moelle épinière, instrumentation, dispositif médical, monitoring, NIRS, expérimentations in vivo, opto-électronique, modèle animal, PPG, IOD,  $S_pO_2$ .



# Abstract

The Spinal Cord (SC) is the part of the Central Nervous System (CNS) responsible for the transmission of the sensory inputs and the motor outputs in all vertebrates. It also houses major autonomous functions. SC injuries and other pathologies of the spinal column represent a large cause of disabilities or deaths. After the acute phase, secondary mechanisms are set in motion and affect the functional prognosis of the SC and the depending organs. Conventional imagery tools (MRI, for example) do not provide enough information regarding the physiological consequences of such ravages. This lack of data leads to an uncertainty of the efficacy and the relevance of the medical actions taken toward the recovery of the patient, following surgeries.

Medullar activities, as in the whole body, are characterised by a modification of the local energy supply of oxygen and electrophysiological events. In case of alteration of the CNS, it is opportune to characterise it in real time and quantify the related metabolic variations.

This thesis focuses on the instrumentation of the SC, through the development of an experimental device. It uses the Diffuse Optical Imaging (DOI) technique to quantify the local variations of blood flow. For this purpose, several prototypes were designed and used during animal experiments. An optical characterisation was performed on SC samples, *ex vivo* and *in vivo*. We built up on this information, representing a first for the state of art, to establish guidelines for the development of the embedded device in the hostile biological environment. The feasibility of the functional monitoring with DOI in the big animal (FBM pig) is now proven. The design methodology is addressed in order to highlight the interdependances between the measurement and the system.

The results are very promising. They open a new path of exploration, complementary to the ones in everyday medical routine. In fine, this approach will be able to give quantitative indicators for the evaluation and the care of medullar pathologies. Destined for hospital praticians first, several purposes may be drawn from this device ranging from orthopedic to vascular surgeries for pets and humans. Researchers may also benefit from such a tool that would help them understand better the SC and its independence regarding the brain.

**Keywords :**

Spinal Cord, instrumentation, medical device, monitoring, NIRS, *in vivo* experiments, optoelectronic, animal model, PPG, DOI,  $S_pO_2$ .





# Table des matières

Liste des figures	xiii
Liste des tableaux	xvii
Liste des acronymes	xix
<b>1 Introduction</b>	<b>1</b>
1.1 Introduction générale . . . . .	2
1.2 Description des travaux de thèse . . . . .	3
1.3 Apports de ces travaux . . . . .	4
1.4 Publications . . . . .	5
<b>2 Contexte et problématique</b>	<b>7</b>
Introduction . . . . .	8
2.1 Le système cardiovasculaire . . . . .	8
2.2 La moelle épinière . . . . .	10
2.2.1 Anatomie . . . . .	10
2.2.2 Irrigation . . . . .	13
2.2.3 Fonctions . . . . .	14
2.3 Lésions de la moelle épinière . . . . .	18
2.3.1 Tendances . . . . .	18
2.3.2 Chocs traumatiques . . . . .	20
2.3.3 Malformations . . . . .	22
2.3.4 Dégénérescences . . . . .	23
2.4 Techniques actuelles de monitoring de la moelle épinière . . . . .	24
2.4.1 Imagerie structurelle . . . . .	25
2.4.2 Imagerie fonctionnelle . . . . .	28
Synthèse et problématique . . . . .	32
<b>3 Imagerie fonctionnelle par oxymétrie : principes et état actuel</b>	<b>35</b>
Introduction . . . . .	36
3.1 Interactions lumière-matière . . . . .	36
3.1.1 Propriétés optiques des tissus . . . . .	37
3.2 Modélisation de l'imagerie optique diffuse . . . . .	39
3.2.1 Modèle simplifié . . . . .	39
3.2.2 Modèle complet . . . . .	41
3.3 Oxymétrie de pouls . . . . .	43
3.3.1 Photoplethysmographie . . . . .	44
3.3.2 Principes de mesure existants . . . . .	46
3.3.3 Architecture typique . . . . .	50

3.3.4	Sources d'incertitude . . . . .	52
3.4	Imagerie de la moelle épinière par imagerie optique diffuse . . . . .	58
3.4.1	Observation indirecte . . . . .	59
3.4.2	Observation directe . . . . .	61
	Conclusion . . . . .	63
<b>4</b>	<b>Méthodologie de conception d'un système de monitoring de la moelle épinière</b>	<b>67</b>
	Introduction . . . . .	69
4.1	Déviations pratiques du modèle théorique . . . . .	70
4.1.1	Source réelle versus source idéale . . . . .	70
4.1.2	Récepteur réel versus récepteur idéal . . . . .	77
4.1.3	Impact sur le calcul d'oxygénation . . . . .	80
4.1.4	Effets de la température . . . . .	85
4.1.5	Bilan . . . . .	87
4.2	Chaîne de traitement . . . . .	88
4.2.1	Séparation des flux lumineux . . . . .	89
4.2.2	Bandes utiles . . . . .	89
4.2.3	Filtrage . . . . .	90
4.2.4	Rapport signal sur bruit et compromis . . . . .	92
4.2.5	Séparation des composantes utiles et illumination . . . . .	94
4.2.6	Stabilité et illumination . . . . .	99
4.3	Conversion . . . . .	106
4.3.1	Amplitude du signal et résolution . . . . .	108
4.3.2	Bruit intrinsèque . . . . .	109
4.4	Outils numériques et post-traitement . . . . .	112
4.4.1	Observation simple des photopléthysmogrammes . . . . .	113
4.4.2	Réduction des sources parasites . . . . .	115
4.4.3	Détermination de la fréquence cardiaque . . . . .	117
4.4.4	Détermination de la saturation . . . . .	118
	Conclusion . . . . .	120
<b>5</b>	<b>Caractérisations et expérimentations</b>	<b>121</b>
	Introduction . . . . .	122
5.1	Préambule . . . . .	122
5.1.1	Modèle animal . . . . .	122
5.1.2	Protocoles et objectifs . . . . .	124
5.2	Caractérisation optique . . . . .	125
5.2.1	Principe de la mesure . . . . .	125
5.2.2	Matériel . . . . .	127
5.2.3	Échantillons ex vivo . . . . .	128
5.2.4	Milieu de référence . . . . .	133
5.2.5	In vivo . . . . .	135
5.3	Monitoring des tissus biologiques . . . . .	141
5.3.1	Principe de la mesure . . . . .	141
5.3.2	Milieu de référence . . . . .	142
5.3.3	Matériel . . . . .	143
5.3.4	In vivo . . . . .	154
	Conclusion . . . . .	162

<b>6 Conclusion et perspectives</b>	<b>163</b>
6.1 Contributions . . . . .	164
6.2 Perspectives . . . . .	165
<b>A Figures annexes</b>	<b>I</b>
<b>B Article sélectionné</b>	<b>VII</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>XVII</b>



# Liste des figures

2.1	Système circulatoire . . . . .	9
2.2	Segmentation médullaire . . . . .	10
2.3	Structure de la Moelle Épinière (ME) . . . . .	11
2.4	Vue en coupe de la ME dans le canal vertébral . . . . .	13
2.5	Alimentation sanguine de la ME . . . . .	14
2.6	Le système nerveux autonome . . . . .	16
2.7	Les types de réflexes . . . . .	17
2.8	Tendances des Lésion de la Moelle Épinière (LME) . . . . .	19
2.9	Hernie discale . . . . .	20
2.10	Les malformations du rachis . . . . .	23
2.11	Différentes structures anatomiques visibles aux rayons X . . . . .	25
2.12	IRM anatomique . . . . .	26
2.13	Échographie transcraniale d'un rat . . . . .	27
2.14	Imagerie fonctionnelle par Ultrasons . . . . .	28
2.15	Réponses du Système Nerveux Central (SNC) à un stimulus visualisées par IRMf . . . . .	29
2.16	Examen ElectroEncéphaloGraphique . . . . .	30
2.17	Imagerie neurophysiologique intraopérative par Potentiels Evoqués . . . . .	31
2.18	Versatilité des applications de la <i>Near InfraRed Spectroscopy</i> (NIRS) . . . . .	32
3.1	Localisation de la fenêtre des proches infrarouges dans le spectre électromagnétique . . . . .	36
3.2	Application de la <i>Beer-Lambert Law</i> (BLL) aux tissus biologiques . . . . .	40
3.3	Modèle réaliste des effets optiques dans les tissus biologiques . . . . .	41
3.4	Propagation en effet banane de la réflexion d'un flux incident . . . . .	43
3.5	Absorption de la lumière dans les tissus vascularisés . . . . .	45
3.6	Différentes allures du PhotoPlethysmogramme (PPG) selon le site d'observation et l'âge du sujet . . . . .	46
3.7	Décomposition des composantes AC et DC de l'absorption des tissus . . . . .	46
3.8	Acquisition du PPG par transmission ou par réflexion . . . . .	47
3.9	Coefficients d'extinction de l'oxyhémoglobine et de l'hémoglobine désoxygénée . . . . .	49
3.10	Différentes techniques de la <i>Functional Near InfraRed Spectroscopy</i> (fNIRS) . . . . .	50
3.11	Système d'acquisition typique du PPG en illumination sur deux longueurs d'onde . . . . .	51
3.12	Traitement des PPG pour le calcul du Saturation pulsatile en Oxygène ( $S_pO_2$ ) . . . . .	52
3.13	Courbes de calibration selon la BLL et le modèle de diffusion du photon . . . . .	55
3.14	Spectre des coefficients d'extinction des hémoglobines fonctionnelles . . . . .	56

---

3.15	Coefficients d'extinction molaires des dérivés de l'hémoglobine . . . . .	57
3.16	Acquisitions normalisées du PPG sur le doigt en réflexion avec plusieurs longueurs d'onde . . . . .	58
3.17	Mise en pratique de l'imagerie du réseau collatéral de la ME . . . . .	59
3.18	Influence de la longueur d'onde sur la profondeur d'observation . . . . .	60
3.19	Dispositifs typiques de mesure des variations hémodynamiques par Imagerie Optique Diffuse (IOD) en réflexion . . . . .	61
3.20	Suivi d'épisodes hypoxiques par IOD en réflexion . . . . .	62
3.21	Mesures des variations hémodynamiques par transmission au travers de la vertèbre . . . . .	63
4.1	Approche itérative de la démarche de conception . . . . .	69
4.2	Allure idéale en pointillé et modèle de distribution gaussienne du spectre d'émission d'une source en trait plein . . . . .	71
4.3	Mesures des spectres d'émission de deux sources lumineuses distinctes à température ambiante pour des temps d'intégration différents avec AVASOFT . . . . .	74
4.4	Caractéristiques typiques des flux lumineux émis d'une LED et d'un VCSEL . . . . .	76
4.5	Calcul des déviations du $S_pO_2$ avec un couple de sources . . . . .	78
4.6	Sensibilités spectrales de différentes photodiodes fabriquées à partir de quatre semi-conducteurs distincts . . . . .	79
4.7	Exemple de résultats de simulation sous SCIPY de spectre d'émission de différentes sources lumineuses, réponse spectrale d'un photodétecteur et résultantes de leur association d'après les données des constructeurs . . . . .	81
4.8	Distribution gaussienne asymétrique du spectre d'émission d'une source réelle . . . . .	83
4.9	Simulation des distributions réelles de spectres d'émission et de réception à température ambiante . . . . .	84
4.10	Dépendance en température des caractéristiques d'une photodiode typique en silicium . . . . .	86
4.11	Dépendance en température du spectre d'émission d'une LED . . . . .	87
4.12	<i>Front-end</i> de l'acquisition du PPG . . . . .	88
4.13	Exemple du spectre d'un PPG sur le doigt . . . . .	90
4.14	Filtrage agressif du PPG . . . . .	91
4.15	Influence du rapport cyclique de l'illumination pulsée sur l'intensité moyenne . . . . .	92
4.16	La modulation de l'illumination améliore le <i>Signal-to-Noise Ratio</i> (SNR) . . . . .	94
4.17	Le photo-capteur BQJ . . . . .	95
4.18	Exploitation des jonctions du <i>Buried Quad Junction</i> (BQJ) en simultané . . . . .	96
4.19	Application de la Densité Spectrale de Puissance (DSP) sur un PPG acquis dans la ME . . . . .	97
4.20	Simulation SCIPY des contributions des composantes fréquentielles du signal en continu reconstruit et pulsé . . . . .	98
4.21	Câblage typique d'un montage <i>TransImpedance Amplifier</i> (TIA) . . . . .	99
4.22	Circuit équivalent d'une photodiode . . . . .	100
4.23	Méthode graphique de détermination de la stabilité . . . . .	101
4.24	Capacités prises en compte dans le montage transimpédance . . . . .	101

4.25	Modélisation de la correction fréquentielle effective et idéale pour l'un des prototypes réalisés . . . . .	104
4.26	Simulation de la fonction de transfert effective pour le premier prototype réalisé . . . . .	104
4.27	Phénomènes transitoires à la réception . . . . .	106
4.28	Sélection des échantillons à l'entrée du convertisseur . . . . .	107
4.29	Synchronisation pour trois échantillons par plateau . . . . .	107
4.30	Sources de bruits considérées dans le montage TIA . . . . .	109
4.31	Simulation du bruit en tension en sortie du TIA en fonction des caractéristiques du système . . . . .	111
4.32	Mesure d'un signal PPG brut converti avant traitement adéquat . . . . .	113
4.33	Exemples de montages à gains programmables . . . . .	114
4.34	Séquençement de l'illumination pour l'annulation des artéfacts en <i>Correlated Double Sampling</i> (CDS) . . . . .	116
4.35	Utilisation du CDS pour la suppression des artéfacts sur une mesure de PPG en illumination infrarouge . . . . .	116
4.36	Deux méthodes de détermination de la fréquence cardiaque . . . . .	118
4.37	Détermination de la saturation à partir de deux PPG . . . . .	119
4.38	Synoptique complet du traitement numérique des signaux PPG pour le calcul du $S_pO_2$ . . . . .	120
5.1	Comparatif des dimensions du canal spinal chez l'humain et le porc selon sa largeur et sa hauteur dans la longueur du rachis . . . . .	124
5.2	Reconstitution 3D d'un échantillon de rachis ex vivo . . . . .	125
5.3	Salle d'opération des expérimentations in vivo . . . . .	126
5.4	Principe de la mesure par spectrophotométrie en transmission sur la ME . . . . .	126
5.5	Principe de la mesure par spectrophotométrie en réflexion sur la ME . . . . .	127
5.6	Échantillons des tests ex vivo . . . . .	129
5.7	Échantillons des tests ex vivo . . . . .	129
5.8	Marquages des points de mesure sur un des échantillons . . . . .	130
5.9	Caractérisation optique d'un processus vertébral ex vivo . . . . .	131
5.10	Transmittance de la réponse optique dans les différentes configurations . . . . .	132
5.11	Le doigt est lui aussi constitué de plusieurs couches . . . . .	133
5.12	Mesure de la transmittance optique de l'index d'un adulte . . . . .	134
5.13	Colonne vertébrale dont deux vertèbres ont subi une laminectomie . . . . .	135
5.14	Orientation des fibres lors de la caractérisation optique . . . . .	136
5.15	Diverses configurations de positionnement des fibres optiques pour la mesure en transmission des paramètres optiques avant laminectomie . . . . .	136
5.16	Mesure des caractéristiques optiques par transmission après laminectomie et après extraction . . . . .	137
5.17	Réponses optiques de la source lumineuse, de la vertèbre ex vivo, de la ME avant laminectomie et après laminectomie . . . . .	138
5.18	Coefficient d'absorption des lipides chez le porc . . . . .	138
5.19	Transmittance de la ME avant laminectomie et après laminectomie . . . . .	139
5.20	Réflectance de la ME avant et après laminectomie . . . . .	140
5.21	Réflexion spéculaire vs diffuse . . . . .	140
5.22	Principe de la mesure in vivo par IOD . . . . .	141
5.23	Schématique du prototype avec échantillonneur-bloqueur pour emploi sur notre milieu de référence . . . . .	143



---

5.24	Réception en illumination pulsée infrarouge . . . . .	143
5.25	Prototypes robustes de la première génération utilisés pour les expérimentations . . . . .	144
5.26	Schématique d'un des systèmes de mesure employés pour la récupération du PPG en illumination continue . . . . .	145
5.27	TSL12S scellé hermétiquement et son système de fixation . . . . .	146
5.28	Prototype capable de mesurer en transmission et en réflexion avec son dispositif anti-éblouissement . . . . .	147
5.29	Première carte d'acquisition . . . . .	147
5.30	Algorithme de l'acquisition réalisée sur la première carte . . . . .	149
5.31	Synoptique de la seconde carte d'acquisition . . . . .	150
5.32	Photographie de la seconde carte d'acquisition . . . . .	150
5.33	Algorithme de l'acquisition réalisée sur la seconde carte . . . . .	151
5.34	Algorithme de l'acquisition réalisée sur le logiciel LABVIEW . . . . .	152
5.35	Interface de l'acquisition réalisée avec le logiciel LABVIEW . . . . .	153
5.36	Algorithme de l'acquisition réalisée par notre code PYTHON . . . . .	153
5.37	Interface de l'acquisition PYTHON réalisée avec le logiciel KST . . . . .	154
5.38	Scan in vivo de la sonde et des sources lumineuses . . . . .	154
5.39	Mesures de la ligne de base en illumination pulsée . . . . .	155
5.40	Mesures pré-laminectomie, injection adrénaline, illumination monochromatique constante à 880 nm . . . . .	157
5.41	Mesures de la ligne de base en illumination pulsée . . . . .	159
5.42	Mesures des lignes de base en illumination pulsée dans les deux cas . . . . .	160
5.43	Déphasage entre deux PPG . . . . .	161
5.44	Disposition spatiale du réseau vasculaire de la ME . . . . .	161
A.1	Code graphique de l'acquisition réalisée sur le logiciel LABVIEW . . . . .	II
A.2	Acquisition in vivo du PPG en parallèle avec l'oscilloscope et la station d'anesthésie . . . . .	III
A.3	Schématique du <i>Printed Circuit Board</i> (PCB) de la carte d'acquisition de seconde génération . . . . .	IV
A.4	Maquette 3D du PCB de la carte d'acquisition de seconde génération sous KICAD . . . . .	V

# Liste des tableaux

2.1	Comparatif des techniques usuelles d'imagerie fonctionnelle en vue du monitoring de la Moelle Épineuse (ME) . . . . .	33
3.1	Valeurs des paramètres optiques du cerveau dans la boîte crânienne d'un modèle adulte . . . . .	42
3.2	Coefficients d'extinction des hémoglobines fonctionnelles typiquement utilisés pour le calcul du Saturation pulsatile en Oxygène ( $S_pO_2$ ) aux longueurs d'onde usuelles . . . . .	49
3.3	Comparatif des principales études sur le monitoring direct et indirect par Imagerie Optique Diffuse (IOD) de la ME . . . . .	65
4.1	Contributions en émission et en réception de différentes sources lumineuses selon le modèle de distribution gaussienne . . . . .	73
4.2	Récapitulatif des mesures à température ambiante des principales caractéristiques optiques de différentes sources lumineuses de type LED et <i>Vertical-Cavity Surface-Emitting Laser</i> (VCSEL) . . . . .	75
4.3	Comparatif des deux types de sources lumineuses envisagés . . . . .	77
4.4	Calculs des différents décalages de la longueur d'onde au pic, selon le modèle de photorécepteur à température ambiante . . . . .	83
4.5	Récapitulatif des grandeurs de l'acquisition . . . . .	89
4.6	Composantes fréquentielles utiles du PhotoPlethysmogramme (PPG) . . . . .	90
4.7	Valeurs typiques dans l'équation du photocourant $i_{ph}$ . . . . .	93
4.8	Spécifications en signal du <i>TransImpedance Amplifier</i> (TIA) de l'un des prototypes réalisés . . . . .	105
4.9	Spécifications en bruit du TIA d'un prototype réalisé . . . . .	112
4.10	Relations entre les différents paramètres clés du système d'acquisition . . . . .	112
4.11	Relations entre l'évolution de la valeur DC des PPG et du $S_pO_2$ . . . . .	115
5.1	Comparaison du diamètre et de la position de l'Adamkiewicz, ou Arteria Radicularis Magna (ARM) entre l'humain et le porc . . . . .	123
5.2	Matériel utilisé pour la caractérisation optique . . . . .	128
5.3	Épaisseur de l'os aux points de marquage . . . . .	130
5.4	Configurations de la caractérisation de la vertèbre ex vivo . . . . .	133
5.5	Spécifications du prototype échantillonneur-bloqueur . . . . .	142
5.6	Variation des différents prototypes encapsulés de la sonde de première génération . . . . .	143



# Liste des acronymes

$CO_2$	Dioxyde de Carbone.
$Hb$	Hémoglobine déoxygénée, ou réduite.
$HbO_2$	Hémoglobine oxygénée.
$O_2$	Dioxygène.
$R_{OS}$	Ratio de ratios.
$SO_2$	Saturation en Oxygène.
$S_pO_2$	Saturation pulsatile en Oxygène.
$SaO_2$	Saturation artérielle en Oxygène.
AOP	Amplificateur OPérationnel.
ARM	Adamkiewicz, ou Arteria Radicularis Magna.
BLL	<i>Beer-Lambert Law.</i>
BMJ	<i>Buried Multiple Junction.</i>
BOLD	<i>Blood-Oxygen-Level Dependent.</i>
BQJ	<i>Buried Quad Junction.</i>
CAN	Convertisseur Analogique-Numérique.
CDS	<i>Correlated Double Sampling.</i>
DMIA	Dispositif Médical Implantable Actif.
DPF	<i>Differential Path Flow.</i>
DSP	Densité Spectrale de Puissance.
ECG	ÉlectroCardioGraphie.
EEG	ÉlectroEncéphaloGraphie.
EMG	ÉlectroMyoGraphie.
ENG	ÉlectroNeuroGraphie.
ESG	ÉlectroSpinoGraphie.
FIFO	<i>First In First Out.</i>
fNIRS	<i>Functional Near InfraRed Spectroscopy.</i>
FOM	<i>Figure Of Merit.</i>
FWHM	<i>Full Width at Half Maximum.</i>
GBF	Générateur Basses Fréquences.
IOD	Imagerie Optique Diffuse.
IP	Indice de Perfusion.

IRM	Imagerie par Résonance Magnétique.
IRMf	Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle.
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien.
LCS	Liquide Cérébro-Spinal.
LME	Lésion de la Moelle Épinière.
LMENT	Lésion de la Moelle Épinière Non Traumatique.
LMET	Lésion de la Moelle Épinière Traumatique.
MBLL	<i>Modified Beer-Lambert Law.</i>
ME	Moelle Épinière.
MEP	<i>Motor Evoked Potential.</i>
NIRS	<i>Near InfraRed Spectroscopy.</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé.
PA	Potentiel d'Action.
PCB	<i>Printed Circuit Board.</i>
PE	Potentiel Évoqué.
PGA	<i>Programmable Gain Amplifier.</i>
PPG	PhotoPlethysmogramme.
RIF	Réponse Impulsionnelle Finie.
SEP	Sclérose en Plaques.
SLA	Sclérose Latérale Amyotrophique.
SNC	Système Nerveux Central.
SNP	Système Nerveux Périphérique.
SNR	<i>Signal-to-Noise Ratio.</i>
SSEP	<i>SomatoSensory Evoked Potential.</i>
TIA	<i>TransImpedance Amplifier.</i>
UV	UltraViolet.
VCSEL	<i>Vertical-Cavity Surface-Emitting Laser.</i>
VFC	Variabilité de Fréquence Cardiaque.

# Chapitre 1

## Introduction

*« La probabilité de gagner au loto est légèrement plus élevée si vous achetez un ticket. »*

---

Loi de Yellin

### Sommaire

---

1.1	Introduction générale . . . . .	2
1.2	Description des travaux de thèse . . . . .	3
1.3	Apports de ces travaux . . . . .	4
1.4	Publications . . . . .	5

---

## 1.1 Introduction générale

L'avancée de la technologie a longtemps été décrite à l'aide de la loi de Moore. Cette prophétie autoréalisatrice, poussant à la miniaturisation, a été soutenue par une forte croissance de l'industrie technologique et par la multiplication des biens de consommation qui en dépendent, tels que les téléphones mobiles. Tout comme ceux-ci qui, après la quête à la puissance et à la vitesse, atteignent une saturation, l'industrie technologique se tourne actuellement vers une diversification des fonctionnalités au travers de l'hétérogénéité. À l'ère du tout connecté, de l'internet des objets, l'utilité est bien des fois supplantée par la faisabilité, avec des systèmes embarqués qui interagissent de plus en plus avec l'environnement [1]. Cependant, ce virage technologique est également emprunté par tous les domaines applicatifs. Parmi eux, la médecine y voit une opportunité digne de la série d'animation *Il était une fois la vie* [2]. En effet, l'infiniment petit permet en théorie d'obtenir un regard de l'intérieur du corps humain pendant les activités journalières [3]. Cet avantage principal sur les appareils de surveillance hospitaliers actuels est notable, car il permet de comprendre le fonctionnement d'un organisme sain. Cette compréhension mène à un meilleur traitement lors d'une altération. Or, aujourd'hui, les innovations applicables à la médecine traditionnelle se heurtent aux méthodes établies, qui souvent, s'attèlent à l'action présente plutôt qu'à la prévention.

L'aspect socio-économique est également abordé dans la mesure où la profusion actuelle de dispositifs embarqués pour la santé représente une industrie qui sort de sa niche pour venir aux poignets d'une masse de consommateurs, grâce aux montres et autres bracelets intelligents notamment. À la croisée du *quantified self* et du *big data*, c'est principalement la fiabilité de ces dispositifs qui freine aujourd'hui leur adoption par les praticiens. Cependant, tout le monde aurait à y gagner dans ce mariage entre la technologie et la médecine. En effet, cette rencontre interdisciplinaire relève d'une révolution du système de santé publique français (voire mondial) qui, à terme, pourrait devenir moins cher et disposer de prestations plus accessibles, grâce au diagnostique à distance, lorsqu'il ne sera pas automatisé ou assisté de l'intelligence artificielle [4, 5].

On étudie dans ce manuscrit le développement d'un dispositif à direction de la surveillance du centre de décision qu'est le Système Nerveux Central (SNC) et, plus particulièrement, la Moelle Épineuse (ME). On y évoque alors la problématique de la conception d'un dispositif embarqué qui, bien que confronté à de fortes contraintes de consommation, de volume et d'intégrité du signal en environnement hostile, s'envisage comme un nouvel outil pour le milieu de la recherche expérimentale et hospitalier.

## 1.2 Description des travaux de thèse

On fournit ici une description, par chapitre, de la suite du contenu de ce manuscrit, qui vient soutenir les contributions apportées par ce travail de thèse.

**Le Chapitre 2** présente le contexte et la problématique de ce travail de thèse. On y aborde l'anatomie générale de la ME en particulier. Son fonctionnement est rappelé, afin de saisir la problématique à l'origine de ces travaux. On y aborde diverses lésions qui mettent en danger l'intégrité de ses fonctions. Enfin, une revue des techniques de surveillances actuelles y est proposée, avec la mise en avant d'une méthode adéquate pour la ME.

**Le Chapitre 3** introduit les concepts théoriques nécessaires qui permettent de comprendre le principe de l'imagerie fonctionnelle optique et son application au SNC. Une analyse des résultats produits par la littérature à ce jour y est fournie.

**Le Chapitre 4** propose, quant à lui, les grandes lignes d'une méthode de conception d'un dispositif de surveillance de la ME, reposant sur les principes présentés. La méthodologie sous-jacente fournit les adaptations pratiques nécessaires à la mesure et leurs contraintes sur la chaîne d'acquisition.

**Le Chapitre 5** expose les résultats obtenus lors de différentes expérimentations in vitro et in vivo. En plus de la caractérisation in situ, il démontre la preuve de concept de cette mesure sur le gros animal et met en lumière certaines considérations liées aux expérimentations.

**Le Chapitre 6** vient conclure ces travaux et présente quelques perspectives ouvertes, suite à la validation de la mesure dans le vivant.



## 1.3 Apports de ces travaux

Par rapport à l'état de l'art à ce jour, ces travaux de thèse présentent cinq apports majeurs :

- Présentation détaillée des considérations anatomiques et leur impact sur les différents paramètres à prendre en compte pour le développement d'un dispositif de monitoring du SNC.
- Formalisation des lignes directrices d'une méthodologie de conception pour la mesure des variations hémodynamiques en milieu fortement diffusant.
- Mesures des caractéristiques optiques de :
  - la vertèbre ex vivo,
  - la ME ex vivo,
  - la ME in vivo en contact direct,
  - la ME in vivo au travers de la vertèbre.
- Développement de différents dispositifs expérimentaux pour le monitoring de l'état fonctionnel de la ME par Imagerie Optique Diffuse (IOD), principalement.
- Preuve de faisabilité du suivi par IOD des variations hémodynamiques dans la ME in vivo sur modèle animal de gros gabarit.

## 1.4 Publications

Outres les différentes présentations faites au cours des séminaires du Laboratoire d'Informatique de Paris 6, Labex SMART, BIOMEDInnov, Aviesan et de l'Institut du Cerveau et de la Moelle Épinière, et bien d'autres, ces travaux ont été valorisés par plusieurs communications nationales et internationales. En voici le détail :

### Conférences nationales

- **O. Tsiakaka** et S. Feruglio : Vers une imagerie fonctionnelle ambulatoire de la moelle épinière. *In Internet des objets pour les applications biomédicales*, Issy-les-Moulineaux, France, novembre 2016.
- **O. Tsiakaka**, M. Terosiet, O. Romain, H. Benali, V. Marchand, PF. Pradat et S. Feruglio : SpinalCOM: Ambulatory monitoring of the Spinal Cord. *In Colloque du GDR SoC-SiP*, Nantes, France, juin 2016.
- **O. Tsiakaka**, O. Romain, M. Terosiet, A. Histace, H. Benali, PF. Pradat, F. Vallette, A. Alexandre-Gauthier, M. Feher et S. Feruglio : Study of the Spinal Cord Activity in the Pig. *In JETSAN*, Compiègne, France, mai 2015.

### Conférences internationales

- **O. Tsiakaka**, M. Terosiet, O. Romain, A. Histace, H. Benali, PF. Pradat, V. Farouk, M. Feher et S. Feruglio : In Vivo NIRS Monitoring in Pig Spinal Cord Tissues. *In Engineering in Medicine and Biology Conference*, Proceedings of 37th IEEE EMBC Conference, page to appear, Milan, Italy, août 2015.
- **O. Tsiakaka**, O. Romain, H. Benali, PF. Pradat et S. Feruglio : Imaging of Haemodynamic Spinal Cord Activity in the Pig. *In 7th International IEEE EMBS Neural Engineering Conference*, Montpellier, France, avril 2015.

### Articles de revues

- **O. Tsiakaka** et S. Feruglio : Toward the monitoring of the spinal cord: A feasibility study. *Microelectronics Journal (Elsevier)*, 2018.
- S. Feruglio, T. Courcier, **O. Tsiakaka**, A. Karami, A. Alexandre-Gauthier, O. Romain, V. Aimez, P. Charette, P. Pittet et GN. Lu : A CMOS Buried Quad p-n Junction Photodetector Model. *IEEE Sensors Journal*, 16(6):1611–1620, 2016.

### Articles de vulgarisation

*Imagerie sans fil de la moelle épinière* sur le site de l'UPMC.



# Chapitre 2

## Contexte et problématique

*« Rien n'est aussi simple qu'il n'y paraît. »*

---

Corollaire de Finagle

### Sommaire

---

<b>Introduction</b> . . . . .	<b>8</b>
<b>2.1 Le système cardiovasculaire</b> . . . . .	<b>8</b>
<b>2.2 La moelle épinière</b> . . . . .	<b>10</b>
2.2.1 Anatomie . . . . .	10
2.2.2 Irrigation . . . . .	13
2.2.3 Fonctions . . . . .	14
<b>2.3 Lésions de la moelle épinière</b> . . . . .	<b>18</b>
2.3.1 Tendances . . . . .	18
2.3.2 Chocs traumatiques . . . . .	20
2.3.3 Malformations . . . . .	22
2.3.4 Dégénérescences . . . . .	23
<b>2.4 Techniques actuelles de monitoring de la moelle épinière</b>	<b>24</b>
2.4.1 Imagerie structurelle . . . . .	25
2.4.2 Imagerie fonctionnelle . . . . .	28
<b>Synthèse et problématique</b> . . . . .	<b>32</b>

---

## Introduction

Le corps humain est un système biologique complexe qui se trouve dans un environnement en perpétuelle évolution. Les interactions avec ce dernier lui permettent de perdurer dans un état que l'on reconnaît comme étant la vie, d'y croître et de s'y multiplier. Les différents processus vitaux qui en découlent n'ont qu'un seul but : permettre au corps de se stabiliser, dans cet état de vie, vis-à-vis des conditions extérieures. Claude Bernard évoquait en 1865 dans son *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale* [13] le concept d'homéostasie par l'affirmation suivante : "Tous les mécanismes vitaux, quelque variés qu'ils soient, n'ont toujours qu'un but, celui de maintenir l'unité des conditions de la vie dans le milieu intérieur". La biologie systémique définit donc le corps humain comme un système ouvert, dont les échanges avec le milieu extérieur sont complexes et cycliques. Parmi ces nombreux échanges, il en est un de première nécessité qui naît d'un besoin : l'apport en oxygène. De par sa qualité de ressource vitale pour le corps, l'oxygène est extrait de l'environnement et transporté au travers du système biologique pour y être assimilé.

Ce chapitre présente la structure anatomique sur laquelle repose ce processus vital, ainsi que l'utilisation de cette ressource par le SNC et, en particulier, par la ME. Les concepts anatomiques énoncés portent sur l'être humain, mais sont également, dans une certaine mesure, applicables à l'ensemble des vertébrés. Ce chapitre se poursuit avec une revue des lésions et pathologies, celles-ci peuvent émerger lorsque cette ressource liée à l'apport sanguin (oxygène et nutriments) est en quantité insuffisante. Les principales techniques actuelles d'observation de la ME sont ensuite discutées, pour nous conduire, au final, à l'énoncé de la problématique de cette thèse.

### 2.1 Le système cardiovasculaire

Le système sanguin, représenté en figure 2.1, est un circuit fermé qui permet de véhiculer le sang de manière continue et cyclique, entre le cœur et les extrémités. Sur son parcours, le sang apporte les nutriments et collecte les déchets métaboliques des cellules. En majorité, le sang est composé de globules rouges (ou érythrocytes). Chez les vertébrés, l'hémoglobine (*Hb*) est principalement présente au sein des globules rouges et a pour fonction de transporter l'oxygène dans le système circulatoire. Cette particularité en fait un indicateur de premier choix pour la quantification de l'oxygène dans le système cardiovasculaire. De par son rôle moteur dans ce circuit, la pompe cardiaque impose des changements globaux, tels que le débit sanguin à chaque battement et la fréquence de ces battements. Localement, le réseau subit ces changements avec plus ou moins d'impact. Les vaisseaux propagent le flux sanguin en résistant plus ou moins à la pression accrue selon leur rigidité. Leur diamètre est modifié en accord avec leur souplesse, de l'aorte jusqu'aux plus petits vaisseaux de la pulpe des doigts. On fait référence à ces variations fluidiques sous le terme variations hémodynamiques.

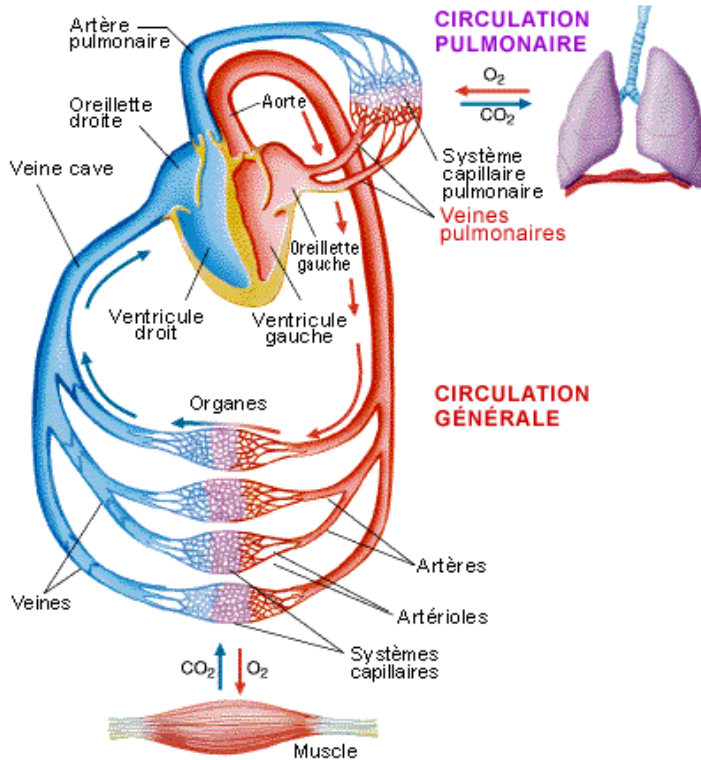


FIGURE 2.1 – Système circulatoire [14]

Le système cardiovasculaire est couplé au système respiratoire dans le sens où ce dernier extrait le Dioxygène ( $O_2$ ) de l'air ambiant, lors de l'inspiration, et relâche du Dioxyde de Carbone ( $CO_2$ ) lors de l'expiration (cycle de Krebs). Les molécules d'oxygène extraites se lient à l'hémoglobine au niveau des alvéoles dans les poumons pour se disséminer, par la suite, dans tout le corps. L'hémoglobine riche en oxygène ainsi créée, est acheminée vers les organes et les muscles au travers d'un réseau arborescent, composé des artères et des artérioles. L'oxygène est diffusé au niveau des capillaires qui tapissent les zones d'échange pour finalement alimenter les cellules. L'hémoglobine appauvrie retourne ensuite aux poumons pour s'enrichir en dioxygène par les veinules, puis les veines. Ainsi, il existe en permanence dans le système circulatoire l'Hémoglobine déoxygénée, ou réduite ( $Hb$ ), et l'Hémoglobine oxygénée ( $HbO_2$ ). De par leur liaison réversible avec le dioxygène, on nomme ces deux composés hémoglobines fonctionnelles.

Afin d'évaluer la fonction d'apport en oxygène du sang, on mesure sa capacité d'oxygénation au travers de la Saturation en Oxygène ( $SO_2$ ). Ce taux d'oxygénation du sang est calculé par le rapport des concentrations des hémoglobines fonctionnelles avec le ratio suivant :

$$SO_2 = \frac{[HbO_2]}{[Hb] + [HbO_2]} * 100 \quad [\%] \quad (2.1)$$

Lorsque la mesure est réalisée par prélèvement de sang artériel pour une quantification in vitro, on parle de Saturation artérielle en Oxygène ( $SaO_2$ ), que l'on exprime alors telle que la concentration en oxyhémoglobine par rapport à la concentration totale en hémoglobine :

$$SaO_2 = \frac{[HbO_2]}{[Hb_{total}]} * 100 \quad [\%] \quad (2.2)$$

Ce pourcentage correspond à la saturation fractionnelle qui prend en compte la concentration totale des autres composés de l'hémoglobine, que l'on nomme dyshémoglobines [15]. Ce sont les résultats non fonctionnels de liaisons irréversibles entre l'hémo-

globine et d'autres molécules qui interfèrent avec le processus de transport de l'oxygène, comme le monoxyde de carbone.

Outre le cerveau, la ME est un organe essentiel où un manque d'oxygène prolongé peut avoir des conséquences critiques sur le plan neurologique. Les séquelles qui peuvent survenir sont alors fortement liées à leur localisation dans la ME. Afin d'appréhender l'importance de telles conséquences, on présente par la suite l'anatomie de la ME dans le corps humain.

## 2.2 La moelle épinière

On décrit ici la composition de la ME et son intégration dans le système nerveux humain. Par la suite, la relation avec le système cardiovasculaire est précisée au travers du réseau sanguin spinal qui l'irrigue. Cette approche structurelle permet, dans un dernier temps, de mettre en lumière les différentes fonctions de cette partie du SNC, en conjonction avec les autres organes.

### 2.2.1 Anatomie

Le SNC est composé de l'encéphale et de la moelle spinale, autrement nommée la ME. De la même façon que le cerveau est encapsulé dans une enceinte osseuse, la boîte crânienne, la ME se loge dans le canal rachidien de la colonne vertébrale (également appelée rachis). Dans sa continuité avec le tronc cérébral, la ME est considérée longitudinalement en plusieurs régions : cervicale, thoracique (ou dorsale), lombaire, sacrée et coccygienne [17]. Ces différentes régions sont divisées en segments médullaires (ou métamères) d'où émanent les racines spinales. La ME mesure environ 45 cm de longueur chez l'homme et 43 cm chez la femme, pour un total de 31 métamères qui, en fonction de leur région, sont énumérés conformément à la figure 2.2 :

- de C1 à C8,
- de T1 (D1) à T12 (D12),
- de L1 à L5,
- de S1 à S5,
- et Co1.

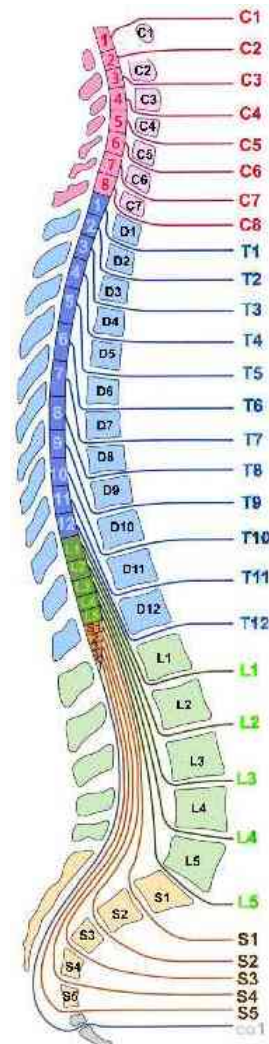


FIGURE 2.2 – Segmentation médullaire [16]

Le sillon médian antérieur (8) sur la figure 2.3a et sa commissure (7) au niveau ventral, ainsi que le sillon médian postérieur (9) au niveau dorsal démarquent la jonction des deux parties symétriques de la ME. Chaque segment dispose, à droite et à gauche, d'une paire de racines nerveuses (11 et 12) qui se rejoignent pour former les nerfs spinaux, la racine sensitive ayant pour particularité son ganglion spinale (13). Chaque nerf spinal traverse ensuite la colonne vertébrale par le foramen intervertébral. L'embryologie a montré que le développement de la ME est différent de celui de la colonne vertébrale. En conséquence, bien que la nomenclature des segments correspondent aux vertèbres du rachis, la taille plus réduite de la ME implique une différence de localisation entre segment et vertèbre du même nom. Ainsi, le cône terminal de la ME en L1 se poursuit par l'ensemble des nerfs spinaux qui restent dans le canal médullaire avant d'émerger au niveau de la vertèbre correspondant au métamère. On appelle cet amas de racines nerveuses la queue de cheval (voir bas de la figure 2.2).

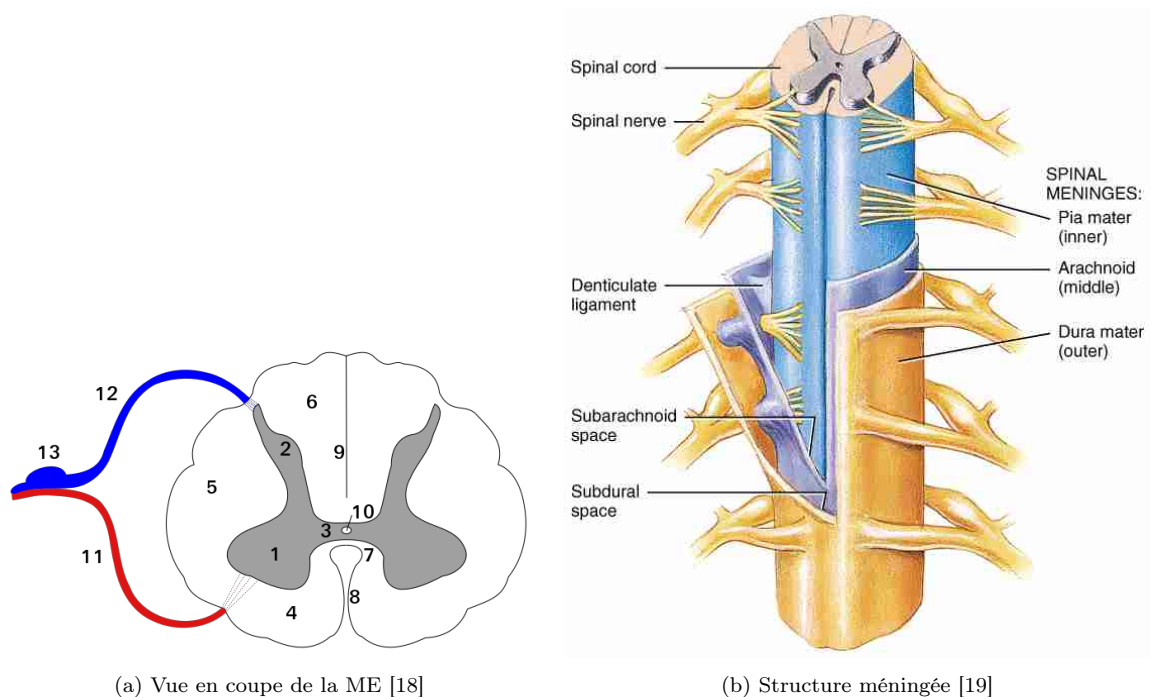


FIGURE 2.3 – Structure de la ME

La section de la ME est de forme elliptique pour une largeur d'environ 2 cm, à l'exception de deux zones d'élargissement : le renflement cervical situé entre C4 et T1 (identique pour les vertèbres) et le renflement lombaire entre L1 et S3 (vertèbres T9 à T12). La ME est entourée de trois membranes connues comme les méninges. Ces méninges enveloppent le SNC et forment un espace isolé autour du cerveau et de la ME.

On décrit ici leur agencement en partant de l'extérieur vers l'intérieur avec l'aide de la figure 2.3b. La dure-mère est l'enveloppe superficielle épaisse du SNC en contact avec l'intérieur de sa protection osseuse. Dans le cas du cerveau, elle adhère à l'intérieur du crâne. Pour la ME, la dure-mère est séparée de la face intérieure des vertèbres par l'espace épidual qui contient des vaisseaux sanguins et du gras pour faciliter les



mouvements de la moelle dans son canal. C'est dans cet espace qu'a lieu l'anesthésie péridurale par cathéter, typiquement dans la région lombaire lors de l'accouchement par voie basse. L'arachnoïde est la fine membrane transparente intermédiaire qui se trouve sous la dure-mère. Elle n'est séparée de cette dernière que si l'espace subdural se concrétise suite à une pathologie (typiquement un épanchement subdural). Avec la dure-mère, l'arachnoïde accompagne les racines nerveuses au travers des foramina intervertébraux. Les cellules plates qui la composent la rendent hermétique, afin de contenir le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR), aussi nommé Liquide Cérébro-Spinal (LCS). Enfin, la pie-mère est directement en contact avec le SNC et forme une fine barrière imperméable qui maintient le LCS dans l'espace sous-arachnoïdien avec l'arachnoïde. Le réseau de vaisseaux sanguin ayant traversé les membranes précédentes s'y étend afin d'alimenter la ME. Les ligaments denticulés s'étendent de part et d'autre de la ME. Ils attachent la pie-mère à la dure-mère au travers de l'arachnoïde, maintenant la ME qui flotte dans le LCS en place. Ce dernier, en complément de l'amortissement des chocs, participe au transport des molécules utiles au SNC et au drainage de ses déchets.

La pie-mère et l'arachnoïde forment les méninges molles ou leptoméninges. La dure-mère forme, elle, la méninge dure ou pachyméninge.

Protégée par ses méninges, la ME est, tout comme le cerveau, constituée de matière blanche et grise. La *substantia grisea* prend la forme d'un 'H' (majuscule) plus ou moins déformé en papillon sur une vue en coupe de la ME, comme présentée en figure 2.3a. On y distingue de chaque côté une corne postérieure dorsale (2) et une corne antérieure ventrale (1) qui forment à elles deux une colonne du 'H'. La commissure grise (3) complète le 'H' en reliant les deux parties symétriques de la matière grise et abrite les interneurons, servant à la coordination des signaux des commandes locomotrices en direction des motoneurons. En continuité avec le quatrième ventricule cérébral, le canal épendymaire (10) est situé au centre de la matière grise. Cette cavité circulaire qui parcourt la ME dans toute sa longueur est remplie de LCS, qu'elle produit et fait circuler. La matière grise est constituée du corps cellulaire des neurones qui représente leur centre fonctionnel. On trouve, dans la partie haute du papillon, les neurones afférents sensitifs qui traitent les informations issues des récepteurs sensoriels vers le SNC. Dans la partie basse, les neurones efférents moteurs ou motoneurons transmettent les commandes du SNC aux muscles. Les neurones de la matière grise échangent avec la périphérie à l'aide des racines correspondantes qui les relient au Système Nerveux Périphérique (SNP).

La substance grise est encapsulée par la substance blanche qui lui donne sa forme elliptique. Cette matière blanche est également séparée en plusieurs zones selon leur placement : ventrale (4), latérale (5) et postérieure (6). Sa composition se résume aux fibres nerveuses que les neurones sensoriels et des motoneurons utilisent pour communiquer avec l'encéphale. Ainsi, on y distingue plusieurs voies ou faisceaux à destination de sections prédéfinies qui, selon leur rôle sensitif ou moteur, sont identifiées comme des voies ascendantes, pour les retours sensoriels, et descendantes, pour les

commandes motrices.

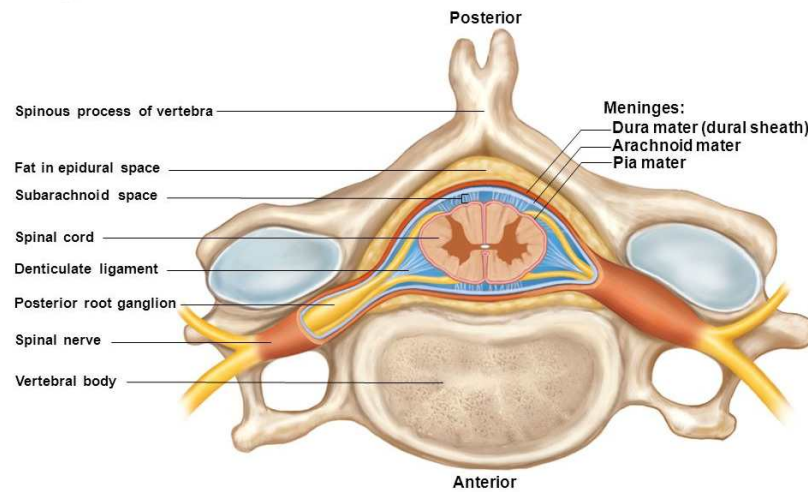


FIGURE 2.4 – Vue en coupe de la ME dans le canal vertébral [20]

Comme le montre la figure 2.4, il existe dans la colonne vertébrale un grand réseau d'aiguillage pour les informations que traite le SNC. Qu'il s'agisse de tissus de relai de la matière blanche, sous les méninges, ou des neurones qui communiquent au travers de ces voies qui parcourent la ME, les tissus biologiques ont un besoin en sang qui leur permet non seulement de fonctionner, mais avant tout de perpétuer leur état de vie.

### 2.2.2 Irrigation

À la manière de tuteurs qui accompagnent une plante dans toute sa longueur, la ME dispose d'artères spinales qui la longent dans la colonne vertébrale pour l'alimenter à plusieurs niveaux [21]. En se basant sur la figure 2.5a, l'artère spinale antérieure (A) se situe dans la fissure médiane antérieure, tandis que les deux artères spinales postérieures (B) se trouvent de part et d'autre du sillon médian postérieur. Ces axes principaux ont pour tâche d'alimenter les matières blanches et grises dans le secteur auquel elles font faces. Le réseau horizontal péri-médullaire ou réseau coronaire vient assister cette répartition en reliant, régulièrement dans leur longueur, ces axes pour former une couronne autour de la matière blanche. Ces artères coronaires (C et D), tout comme les autres artères spinales, présentent de multiples embranchements d'artérioles (E) qui vont pouvoir alimenter à la fois le pourtour de la matière blanche et atteindre les zones éloignées des artères spinales principales.

Chez l'homme, les artères radiculo-médullaire alimentent le réseau spinal. Il existe chez l'embryon humain, une artère radiculo-médullaire par métamère. Cependant, lors de son développement, seules quelques-unes atteignent la ME. Elles longent les nerfs spinaux au travers des foramina vertébraux pour irriguer la ME. Celles qui ne l'atteignent pas alimentent les tissus adjacents comme les méninges ou les racines nerveuses [22]. La totalité du réseau artériel spinal est alimenté par trois sources principales découpant la vascularisation de la ME en trois sections : l'artère radiculaire cervicale, émanant des

artères vertébrales, alimente le haut de l'artère spinale antérieure ; l'artère radriculaire thoracique irrigue la section centrale et, enfin, l'artère radriculaire antérieure d'Adamkiewicz se situe au niveau du renflement lombaire (voir figure 2.5b). L'Adamkiewicz, ou Arteria Radicularis Magna (ARM), présente un fort intérêt physiologique car c'est la plus grosse artère alimentant les deux tiers inférieurs de la ME par l'artère spinale antérieure. Elle émane typiquement de l'aorte abdominale et s'insère dans la colonne vertébrale par la gauche, au niveau de T9 [23–25].

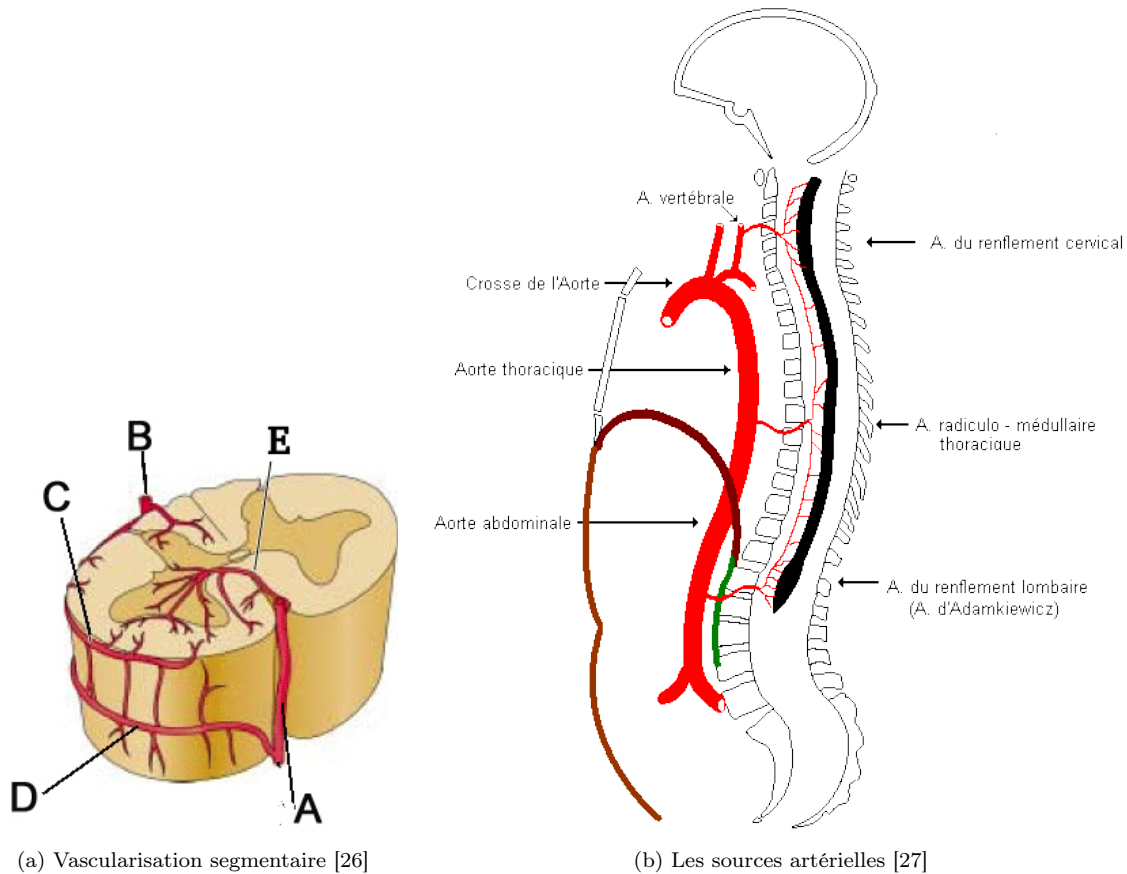


FIGURE 2.5 – Alimentation sanguine de la ME

Ce réseau artériel est évidemment complété par son pendant veineux, à la structure équivalente, pour une balance oxymétrique optimale.

On vient de voir que l'irrigation de la ME est complexe, car elle alimente une structure dont chaque segment dépend du sang pour satisfaire ses besoins énergétiques. Les cellules de la ME, lorsqu'elles sont correctement approvisionnées, utilisent ces nutriments pour réaliser leurs diverses tâches [28]. On étudie par la suite les fonctions de la ME dans le SNC, à la fois en tant que support d'interface entre le cerveau et la périphérie, mais également en tant que centre décisionnel indépendant.

### 2.2.3 Fonctions

La matière grise est le centre fonctionnel du système nerveux. Les cellules de base qui la composent sont les neurones. On peut schématiser un neurone en tant qu'un corps

cellulaire disposant d'un prolongement pour les contacts entrants vers ce neurone et un prolongement pour les contacts sortants vers d'autres cellules. Les neurones de la ME, pris individuellement ou en groupe, sont mis en jeu dans les processus décisionnels du SNC. Pour cela, le système nerveux dispose d'un outil de communication très versatile, à savoir le Potentiel d'Action (PA). Le PA est le signal qu'utilisent les neurones pour communiquer. Cette variation de potentiel électrique des cellules permet d'identifier un (groupe de) neurone(s) comme étant au repos ou en activité. Utilisé seul ou par salves, ce signal permet au SNC de converser avec la périphérie.

C'est dans le cerveau que se prennent les décisions volontaires de mouvement. Lorsqu'une telle décision est prise, un influx nerveux (signal électrique) est alors généré et transite dans la matière blanche de la ME jusqu'à arriver aux neurones du ou des segments correspondants. Pour un mouvement donné, il est typiquement nécessaire de contrôler plusieurs muscles. Ainsi, plusieurs motoneurones, appartenant éventuellement à différents métamères, s'activent et génèrent les PA adéquats en direction des muscles concernés. L'information transite alors de la racine efférente au nerf spinal pour arriver dans le nerf périphérique jusqu'à sa destination. De même, une information relative au toucher, par exemple, est relayée par les nerfs périphériques pour être reçue par la racine sensitive. Les interneurones remontent généralement par la suite cet influx jusqu'à l'encéphale. On voit, dans cette boucle d'action-information, l'interaction entre le SNC et les fibres nerveuses périphériques, qui constituent le SNP. Ce binôme fonctionnel, où la ME fait office d'interface, est le coordinateur des actions qu'effectue le corps humain suite à une décision de l'individu. Les fibres nerveuses mises en jeu lors de contrôles volontaires font partie du système nerveux somatique.

Le système nerveux autonome contrôle, quant à lui, les actions involontaires du corps, telles que les contractions cardiaques, la digestion, la vascularisation ou la sudation. La régulation de ces actions se fait à l'aide de deux systèmes complémentaires et souvent antagonistes que sont le système sympathique et parasympathique. Ils agissent de concert afin de s'adapter automatiquement aux conditions de l'environnement biologique. Ainsi, de la même façon qu'un conducteur appuie et relâche la pédale d'accélération de son véhicule pour garder une vitesse adaptée selon l'inclinaison de la route et les virages, le système parasympathique augmente la salivation, tandis que le système sympathique la réduit, afin de garder une humidification adaptée des muqueuses. Ces actions, nécessaires mais involontaires, peuvent prendre leur origine dans l'encéphale, mais également dans la ME. Ici encore, la segmentation médullaire démontre son optimisation avec la gestion "au plus proche" des fonctions autonomes : ainsi, comme on peut le voir à travers la figure 2.6, la fréquence cardiaque par exemple, est gérée par les métamères de la région thoracique qui commandent les contractions du myocarde, tandis que le contrôle de la vessie est effectué par les métamères de la zone sacrée.

Comme on le voit, les fonctions de la ME ne se limitent pas à la transmission des influx nerveux en direction du cerveau ou provenant de celui-ci. Il existe en effet une indépendance de la moelle spinale relative à l'encéphale qui lui permet de réaliser des

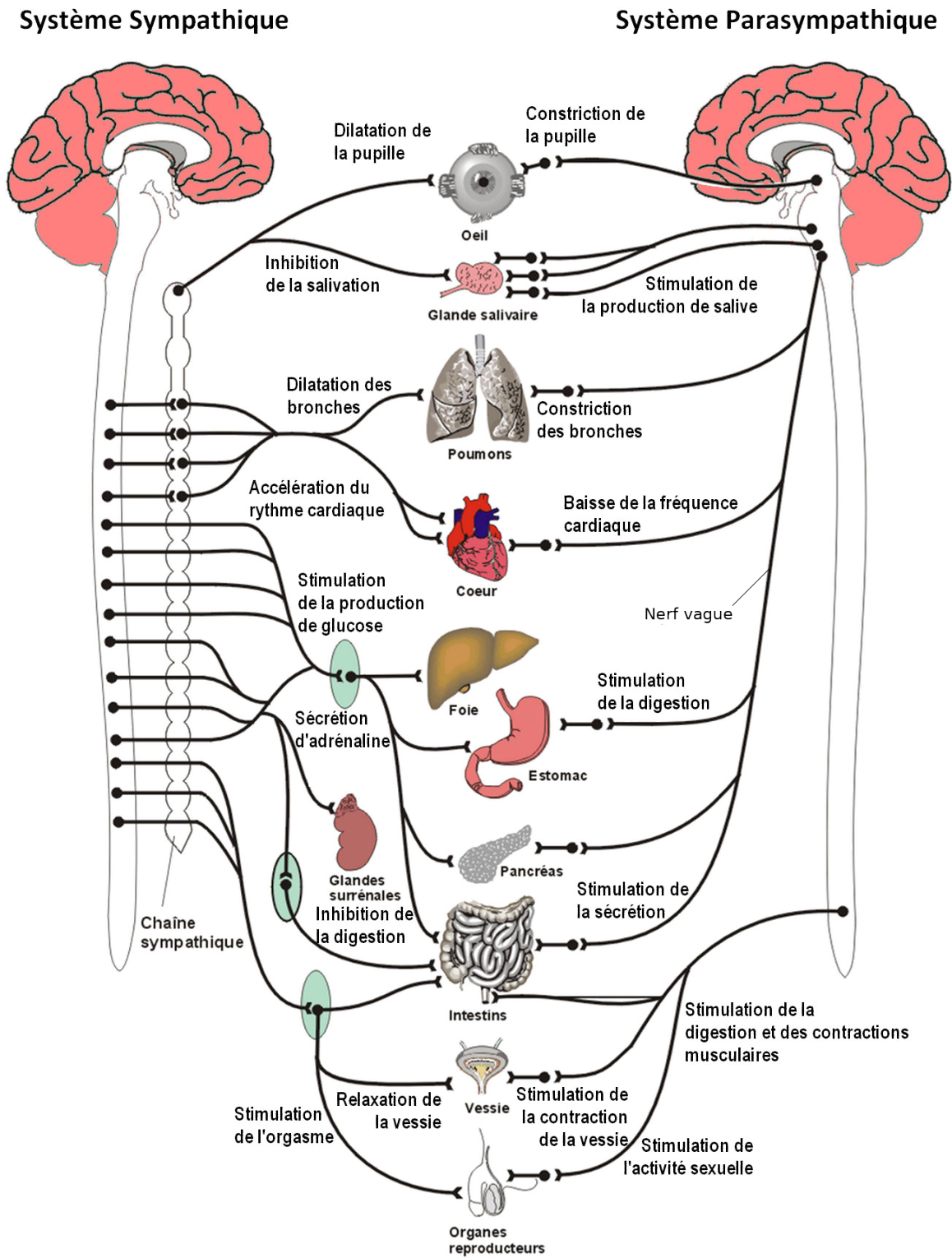


FIGURE 2.6 – Le système nerveux autonome

fonctions élémentaires, mais primordiales pour le système biologique. On compte parmi celles-ci les réflexes physiologiques. On décrit comme réflexe le mécanisme de génération automatique de PA efférents, suite à la réception d'un stimulus sans que l'information ne soit traitée par le cerveau. Ces activités musculaires sont innées et donc à différencier des "réflexes" acquis par apprentissage (garder l'équilibre sur un vélo, conduite d'un véhicule, etc). Dans le cas des réflexes innés, le stimulus généré parcourt le nerf périphérique pour arriver aux fibres afférentes de la ME. On distingue alors deux types de réflexes. Les réflexes dits polysynaptiques ont lieu lorsque l'influx nerveux est reçu par les interneurons de la matière blanche, qui vont activer à leur tour les motoneurons en charge d'effectuer le(s) mouvement(s) nécessaire(s). On distingue ainsi sur la figure 2.7a les deux connexions neurales responsables de ce réflexe, représentées par les deux nœuds en couleur. Il est également possible que le stimulus soit tel qu'un motoneurone le réceptionne directement et s'active. La figure 2.7b illustre un tel cas, avec une unique connexion neurale, et donc un unique nœud. Le réflexe est alors dit monosynaptique ou myotatique. Ces circuits neuronaux, appelés arcs réflexes, sont d'une importance majeure. En effet, ils permettent cliniquement d'observer et de qualifier non seulement l'indépendance de la ME, vis-à-vis de l'encéphale, mais surtout de cibler un niveau médullaire spécifique de façon simple et rapide. Un des cas les plus connus est celui du réflexe d'extension de la jambe par contraction du quadriceps : suite à une percussion sur le ligament de la rotule, le métamère L3 ou L4 génère la commande de contraction en direction du quadriceps. Ainsi, la réponse réflexe est visible par l'extension du genou.

Cette indépendance est aussi mise en œuvre dans des cas plus complexes, tel que le réflexe de retrait. Sous cette appellation se trouvent les actions motrices instinctives qui ont pour but la protection de l'intégrité du corps humain. On y trouve donc la ME à la fois comme centre récepteur du stimulus identifié comme une menace et, également, comme centre de commande pour éloigner le corps de cette menace par une succession de contractions musculaires coordonnées. La figure 2.7c illustre un réflexe de retrait emblématique de cette catégorie. L'information de la douleur émise par les récepteurs superficiels de la peau est véhiculée jusqu'au centre nerveux qui commande l'éloignement de la main de la source de la douleur qu'est la pointe.

La ME est donc un organe d'une importance capitale pour la survie du corps hu-

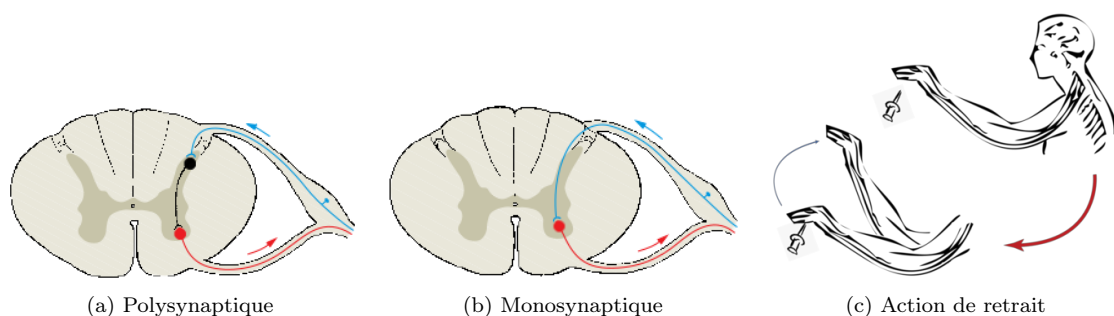


FIGURE 2.7 – Les types de réflexes

main. Bien que souvent mise de côté par la littérature au profit du cerveau, son atteinte peut avoir des conséquences majeures pour le pronostic vital des victimes.

## 2.3 Lésions de la moelle épinière

Le SNC, et plus particulièrement la ME présentent une forte intrication entre les fonctions vitales, motrices et cognitives à réaliser et les structures osseuses, ligamentaires et vasculaires qui les supportent. La médecine moderne nomme Lésion de la Moelle Épinière (LME) la moindre altération de la constitution de la ME. Ces affections étant d'une fréquence non négligeable, on se propose ici de parcourir les statistiques disponibles sur ces lésions. Les différents types de dégradations de l'intégrité de la ME sont ensuite passés en revue, ainsi que leurs conséquences. Cette inspection permet de prendre l'ampleur de l'impact sur la qualité de vie des LME et leurs implications socio-économiques notables.

### 2.3.1 Tendances

En 2013, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait dans son rapport entre 250000 et 500000 nouveaux cas de personnes souffrant de lésions médullaires chaque année [29]. Dans 90 % des cas, l'origine de la lésion étant traumatique, car elle survient lors de chutes, violences, accidents de la route ou activités sportives. On parle alors de Lésion de la Moelle Épinière Traumatique (LMET) [30]. Cette incidence au niveau mondial souffre d'une grande incertitude, car il y a peu de pays qui disposent d'un système de recensement fiable. De plus, il y a une grande variabilité selon les territoires (voir figure 2.8a), car l'incidence des traumatismes dépend grandement de l'âge moyen de la population et du niveau d'industrialisation (et donc du trafic autoroutier) qui viennent s'ajouter aux facteurs environnementaux, telles que la guerre et la criminalité. On remarque également que la qualité du système de santé et, plus particulièrement, celle des services d'urgence est à considérer, car les statistiques ne tiennent généralement pas compte des victimes de traumatismes médullaires qui succombent de leurs blessures avant d'être admis aux urgences.

À elle seule, la population française disposerait de 250 personnes concernées par million d'habitants, avec chaque année 1200 nouveaux cas de traumatismes vertébro-médullaires [32]. Cette incidence amène le service de chirurgie orthopédique et traumatologique du Centre Hospitalier Universitaire de la Pitié-Salpêtrière à conduire une cinquantaine d'opérations associées aux LME et scolioses chaque semaine [33]. Alors que l'on pourrait s'attendre à une baisse de ce chiffre, il faut comprendre que la tendance est influencée par les facteurs de risques : en tant que pays développé, la France a indiqué une diminution de l'incidence des traumatismes médullaires sur la dernière décennie et pourtant, une stabilisation des décès de la circulation routière est envisagée. En effet, les multiples campagnes de prévention et l'amélioration de la sécurité dans les véhi-

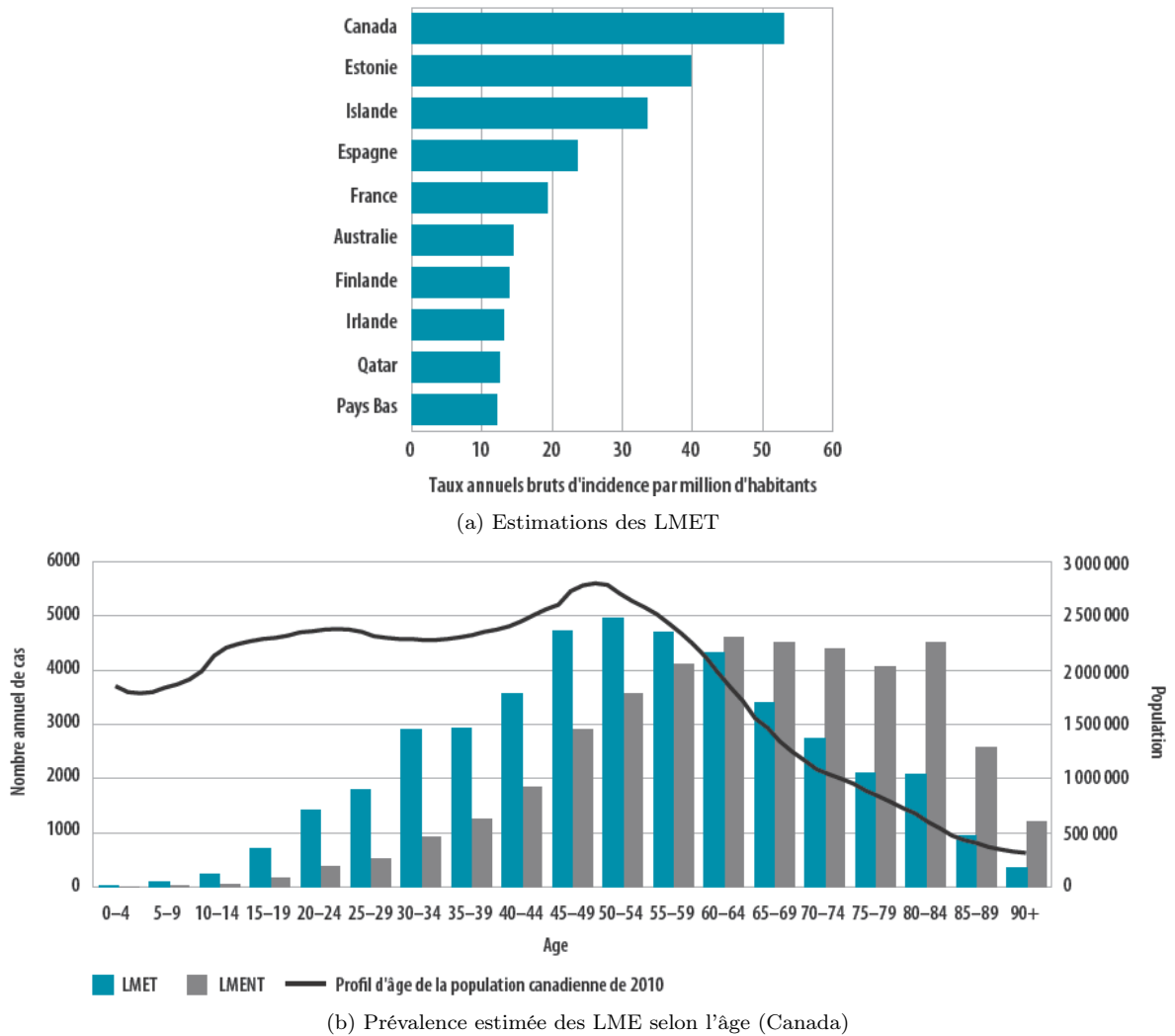


FIGURE 2.8 – Tendances des LME selon les pays et l'âge (2010) [31]

cules diminuent les risques pour les utilisateurs d'automobiles, alors que l'engouement pour les modes de transports urbains écoresponsables (vélos, gyropodes, trottinettes électriques) élèvent le risques pour leurs utilisateurs, ainsi qu'aux piétons. On note également que les lésions traumatiques sont plus nombreuses chez les hommes que chez les femmes, avec un rapport pouvant aller jusqu'à 3 pour 1 au-delà de 20 ans.

Il existe également une part des dommages de la ME qui naissent suite à des pathologies, congénitales ou neurodégénératives. Les statistiques nationales sont encore plus rares sur ce type de lésions médullaires. Cependant, comme illustré en figure 2.8b, il apparaît évident que l'incidence de ces lésions non traumatiques est fortement liée à l'espérance de vie de la population, car bon nombre de ces pathologies sont relatives à l'âge. Les maladies dégénératives de la colonne vertébrale, les troubles vasculaires et les maladies auto-immunes évoluent avec l'âge de la personne atteinte, avec encore, une prévalence plus importante chez l'homme. Le vieillissement de la population mondiale pourrait même, selon certaines prévisions, entraîner une plus grande incidence de cas non traumatiques par rapport au total. On parle alors de Lésion de la Moelle Épinière Non Traumatique (LMENT).



On évoque, par la suite, une palette non exhaustive de LME. Leur grande variété et complexité présente d'importantes conséquences sur la vie des victimes, tant sur le plan médical que sur le plan économique. En effet, même si les symptômes diffèrent selon le type de lésions, l'OMS considère, par définition, qu'elles se caractérisent par la perte motrice ou sensitive dans les membres inférieurs, supérieurs et du tronc. On ajoute à cela que les fonctions autonomes, vues précédemment, peuvent également être concernées. De façon générale, on considère que plus la lésion se trouve en amont de la ME, plus les symptômes sont étendus. On considère également une lésion comme étant complète s'il ne subsiste plus aucune fonction à l'extrémité de la ME, c'est-à-dire en S4-S5-Co1, et incomplète sinon. Pour autant, une lésion non complète peut être très handicapante pour le patient.

### 2.3.2 Chocs traumatiques

Les chocs traumatiques de la moelle sont le cas le plus facile à identifier. Les lésions sont causées par un trauma d'origine mécanique et soudaine. Évaluer leur impact n'est pas toujours aisé, car il ne s'agit que rarement d'une section totale de la ME, mais typiquement d'une combinaison de dommages sur les tissus mous de la ME, osseux et ligamenteux. De ce fait, les dégâts peuvent être indirectement amplifiés par l'état structural du rachis. Ainsi, les pathologies généralement liées à l'âge telles que la polyarthrite rhumatoïde<sup>1</sup> ou l'ostéoporose qui fragilisent la solidité de la colonne vertébrale sont des facteurs qui aggravent les chocs traumatiques.

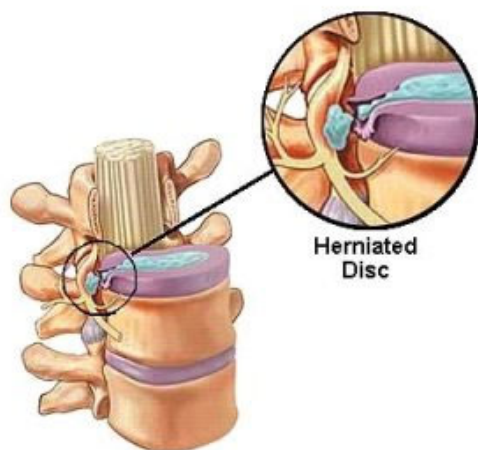


FIGURE 2.9 – Hernie discale [34]

Ces chocs peuvent également altérer l'intégrité des disques intervertébraux qui lient les vertèbres entre elles. Ces anneaux de cartilage gélatineux constituent l'articulation du rachis et permettent une mobilité de la ME. Ils ont également un rôle mécanique d'amortissement des chocs lors des mouvements. Avec l'âge, les disques intervertébraux répartissent moins efficacement la pression, laissant les vertèbres absorber directement les impacts. Également, les mauvaises postures, dues au mode de vie sédentaire et aux professions physiquement éprouvantes, sont autant de chocs répétitifs qui accélèrent l'usure de ces disques et les dé-

forment. Cette usure prématurée (appelée dégénérescence discale), relevant fréquemment d'une hernie discale, illustrée en figure 2.9, est une source de fragilité du rachis, mais aussi de douleurs chroniques, lorsque les voies ascendantes de la ME sont compressées.

1. Maladie auto-immune dégénérative inflammatoire chronique de la famille des rhumatismes qui entraîne une déformation et une destruction progressive des articulations.

La névralgie sciatique est un pincement de la racine nerveuse antérieure au niveau L5 ou S1, générant une douleur intermittente. Typiquement créée par le déplacement du disque intervertébral en dehors de son emplacement, cette maladie peut aussi bien être causée par une fracture vertébrale. Une telle désorganisation structurelle peut entraîner une compression totale des racines des membres inférieurs (syndrome de la queue de cheval) [35]. Au-delà de la douleur, les symptômes vont de l'atrophie des muscles à la paraplégie et la perte du contrôle de sphincters.

Dans une grande proportions des cas traumatiques, les lésions primaires sont causées par un stress mécanique. Par la suite, la cascade physiopathologique entraîne des lésions secondaires de nature plus complexe. L'hémorragie épidurale en est un exemple particulièrement illustrant et fréquent. Lorsque la contrainte appliquée sur la ME est très grande, le réseau sanguin qui en est solidaire subit les mêmes forces. Il arrive alors que les veines et artères de la zone traumatisée soient lésées, avec pour conséquence un épanchement du sang dans les espaces méningés. On parle donc alors d'hémorragie méningée épidurale (plus de 75 % des cas), sous-arachnoïdienne ou sous-durale avec des conséquences variables. On a précisé précédemment que les méninges forment des barrières hermétiques pour la ME. Les tissus du SNC prélèvent dans le sang les nutriments nécessaires, mais cet interfaçage ne doit se faire qu'en des endroits prédéfinis, dans la zone des capillaires. En effet, le sang est toxique pour la matière blanche et la matière grise et produit à son contact des réactions néfastes. Ces réactions modifient l'équilibre chimique du système neuronal et l'exposent à des molécules du plasma pouvant détruire les tissus environnants. Ainsi, la rupture des membranes a un risque direct pour l'intégrité des tissus de la ME. Si l'hématome est circonscrit en dehors de la pie-mère, comme dans une grande partie des cas, cette poche de sang a malgré tout une forte incidence sur le fonctionnement de la ME. La pression croissante de l'hématome en formation implique mécaniquement une pression croissante sur les tissus mous sous-jacents. Cette pression est alors origine de douleurs et du dérèglement de la sensibilité. Il est également possible que des interférences apparaissent sur les circuits moteurs de la zone lésée et des niveaux en dessous. Les répercussions peuvent s'étendre au-delà pour devenir également infectieuses. Le cas extrême étant une rupture de l'arachnoïde ayant pour résultat le mélange du LCS et du sang. Dans de tels cas, une ponction d'urgence est nécessaire, afin de limiter les dégâts encourus.

La vascularisation de la ME présente une organisation qui repose fortement sur les trois sources d'alimentation dont elle dispose (cf. 2.5b). Cette répartition explique également la fragilité de la structure vasculaire. Dans toute la longueur de la ME, on repère une plus grande probabilité de cas traumatiques qui surviennent au niveau cervical, car cette zone est particulièrement flexible. Dans le cas d'un trauma cervical, jusqu'à 44 % des victimes présentent également une lésion de l'artère vertébrale ce qui rend la situation particulièrement préoccupante quant à l'équilibre de l'afflux sanguin de la ME. On sait à présent que le système circulatoire de la ME est très complexe. Mais, il présente pour avantage d'être versatile. En effet, il est capable, selon les différentes

positions prises par le rachis lors des activités de la vie courante, d'équilibrer l'afflux sanguin local en privilégiant certaines artères par rapport à d'autres (lorsque la fluidique le permet). Cependant, cette adaptabilité a des limites qu'elle rencontre principalement lors de ruptures des artères ou de compressions médullaires importantes qui empêchent mécaniquement une irrigation correcte. Un apport local insuffisant en sang est appelé une ischémie et a généralement pour conséquence directe une hypoxie, dès lors que les tissus subissent un apport en oxygène insuffisant. Les différentes causes de cette faible perfusion induisent des dysfonctionnements des tissus nerveux réversibles, mais peuvent atteindre leur arrêt total et destruction par nécrose dans un court intervalle (de l'ordre de quelques minutes). En effet, une compression ou thrombose de l'Adamkiewicz suffit pour entraîner une paraplégie [36]. Les multiples causes menant à un handicap se combinent aux particularités artérielles présentes. Qu'il s'agisse d'une variation du réseau sanguin avec un placement inhabituel des artères spinales, de leur nombre ou de leurs dimensions, les disparités anatomiques sont autant de situations défavorables dans les situations à risque [37].

Les lésions de la ME que l'on vient d'évoquer se caractérisent par une origine externe et/ou environnementale. Pour autant, les symptômes peuvent découler d'une cause endogène que sont les malformations génétiques ou congénitales.

### 2.3.3 Malformations

Dès le développement embryonnaire, on distingue d'une part les malformations du SNC et de l'autre les malformations osseuses du rachis. Ces dernières ont des conséquences relativement identiques aux cas de compressions médullaires avec des anomalies structurelles, tant sur les dimensions et la forme des vertèbres que sur leur alignement et leurs emboîtements aux jointures. La moelle spinale, quant à elle, est considérée comme instable durant toute la petite enfance. Vers l'âge d'environ 11 ans, on considère que l'ossification de la colonne et la musculature sont assez avancées pour ne plus impacter le développement correct de celle-ci. Dès lors, les cas de scolioses, par exemple, se font plus rares. Les déviations du rachis sont courantes chez l'humain, mais on considère qu'à partir d'un angle d'une dizaine de degré il s'agit d'un cas pathologique de scoliose. C'est une déformation de la colonne vertébrale, illustrée en figure 2.10a, peut s'exprimer suivant les trois axes, typiquement suite à une malformation vertébrale congénitale ou génétique, que la croissance ou les mauvaises postures ne font qu'aggraver. Avec les nombreuses possibilités d'évolution de cette pathologie du squelette, les douleurs du rachis peuvent se cumuler à des difficultés respiratoires.

À l'opposé, les cas de spina bifida sont décelables avant la naissance. Cette malformation est due à la structuration incomplète de la ME primitive et des vertèbres lors du développement de l'embryon. La pathologie parfois bénigne ("spina bifida occulta") peut avoir des répercussions d'une grande variété. La figure 2.10b présente plusieurs types de la même pathologie, selon que les méninges seules avancent en dehors du canal

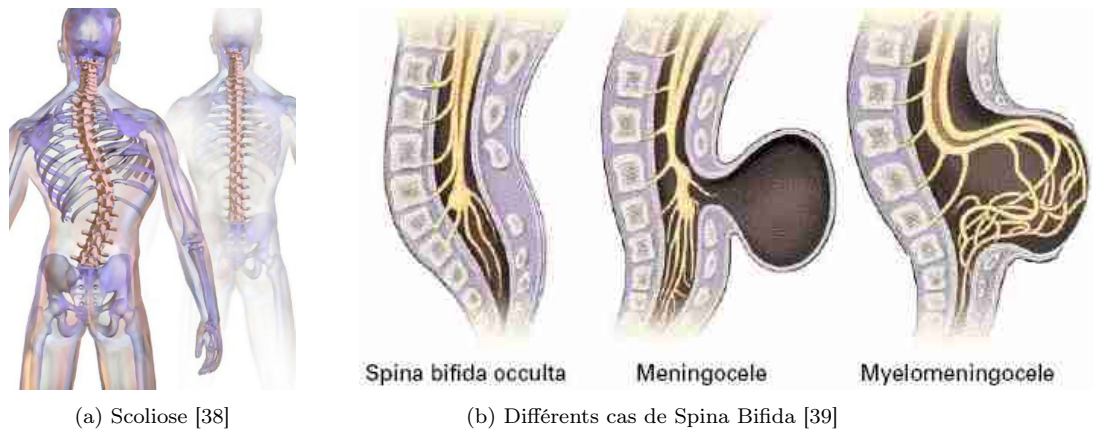


FIGURE 2.10 – Les malformations du rachis

médullaire ("méningocèle" avec peu ou pas de symptômes) ou que les tissus nerveux les accompagnent ("myéloméningocèle" avec des symptômes neurologiques concomitants) avec la forme la plus grave n'étant pas viable. Concernant typiquement les niveaux lombaires et sacrés, les fonctions associées aux membres et organes inférieurs sont impactées.

### 2.3.4 Dégénérescences

Résultat d'une évolution relativement lente, les tumeurs osseuses progressent vers l'intérieur du canal rachidien. Elles peuvent être malignes dès lors qu'elles réduisent de façon conséquente la taille du canal et réduisent la mobilité de la ME. Cela entraîne évidemment une compression médullaire, avec les conséquences classiques que sont la perte de mobilité et de sensibilité dans les membres sous les métamères concernés. On note également que les excroissances en dehors du rachis peuvent en arriver à pincer les nerfs spinaux. Il y a alors une compression nerveuse extra-rachidienne. D'origine métastatique, les tumeurs intrarachidiennes sont des amas de cellules malignes s'agglutinant dans le canal rachidien à partir des différents éléments anatomiques qui le constituent (principalement les méninges). Elles ont également pour conséquence une contrainte mécanique sur la ME.

Au-delà des pathologies squelettiques évoquées plus tôt, il existe de nombreuses pathologies neurodégénératives qui touchent le SNC. On regroupe sous cette appellation toutes les pathologies chroniques spécifiques aux tissus nerveux, typiquement les neurones, et qui, suite à une évolution lente, conduisent à terme à leur destruction (neurodégénérescence). Le SNC peut alors être touché dans sa globalité ou localement avec des degrés d'atteinte diverses. Les pathologies neurodégénératives ont pour particularité de prévaloir chez les personnes de plus de 65 ans. C'est pourquoi historiquement, nombreuses étaient confondues avec les stigmates de la vieillesse. Cependant, certains cas apparaissent chez le jeune adulte, voire chez l'enfant. Les symptômes observés sont majoritairement psychiques, avec une démence progressive dans la maladie d'Alzheimer. Mais ils peuvent également toucher les fonctions motrices dans la maladie

de Parkinson, où un déficit des neurotransmetteurs dans le cerveau des victimes fait apparaître des tremblements incontrôlables et des raideurs des membres. La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) résulte d'une destruction progressive des motoneurons de l'encéphale et de la ME, alors que la Sclérose en Plaques (SEP) est le fruit d'une dégradation de la gaine des cellules nerveuses nécessaire à la communication entre les centres du SNC. D'autres cas sont une combinaison des deux, comme avec la chorée de Huntington ou la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Typiquement héréditaires ou résultats de facteurs génétiques, ces pathologies attaquent directement les tissus nerveux pour limiter leur fonctionnement jusqu'à la mort neuronale. Les mécanismes dégénératifs ne sont pas encore totalement compris, mais s'observent de plus en plus fréquemment avec l'augmentation de la longévité.

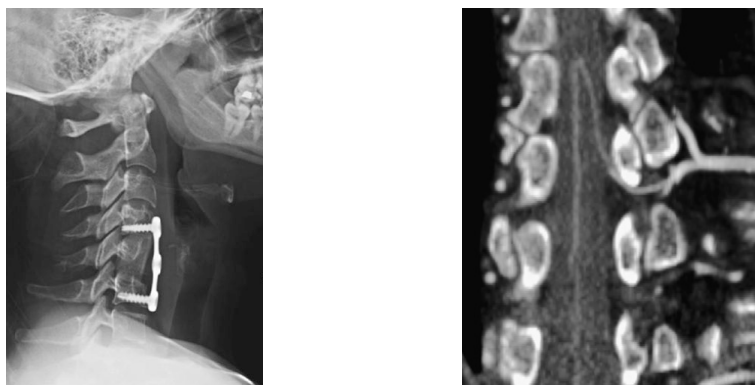
Les différents cas de lésions de la ME que l'on vient d'évoquer sont des facteurs handicapant de la vie des victimes, si tant est qu'elles soient viables. Partant de cela, la dimension socio-économique doit être prise en compte avec, entre autres, le niveau du système de soins du pays. Comme toute pathologie, les lésions de la moelle spinale peuvent évoluer vers l'amélioration ou la dégradation et les soins qu'on y apporte y prennent une grande part. Une personne affectée soudainement verra son quotidien grandement modifié avec des coûts associés, dont le montant varie selon la gravité de la pathologie au moment du diagnostic et pour le reste de sa vie. Il apparaît alors évident que l'espérance de vie dépend beaucoup du moment à partir duquel les soins sont engagés et de la justesse avec laquelle la pathologie est diagnostiquée.

### **2.4 Techniques actuelles de monitoring de la moelle épinière**

La section précédente faisait état des atteintes du SNC, avec des symptômes de gravité variables pouvant résulter dans certains cas au décès. Afin de diminuer la mortalité et d'améliorer les conditions de vie des patients souffrant de lésions médullaires, l'OMS prévoit un renforcement des systèmes de santé pour un diagnostic plus efficace et un accès aux soins médicaux adéquats plus rapide. On met ici un accent sur les technologies impliquées dans le parcours de soins, plus précisément au diagnostic avec les techniques d'imagerie. Afin de pouvoir observer toute la palette des symptômes que l'on a évoquée, il existe des techniques d'imagerie qui se centrent sur les dommages physiques, tandis que d'autres se focalisent sur les troubles des fonctions. Ainsi, on distingue par la suite l'imagerie structurelle de l'imagerie fonctionnelle. Elles ont pour objectif d'estimer la gravité des atteintes du SNC, de les localiser et de diagnostiquer les pathologies. La majorité des techniques employées dans le parcours médical sont non invasives, c'est-à-dire qu'elles ne nécessitent pas d'incisions ou autre lésions supplémentaires pour le monitoring. Cependant, lorsque l'information recherchée le demande, le personnel hospitalier est alors amené à utiliser des méthodes plus ou moins invasives.

### 2.4.1 Imagerie structurale

Comme on a pu le voir précédemment, la structure anatomique incluant le SNC est relativement complexe. De nombreuses couches interagissent ensemble pour former une encapsulation de la ME dans la colonne vertébrale. Tous les tissus de la structure peuvent être affectés par les diverses pathologies. Les technologies d'imagerie permettent d'observer ces tissus internes au travers du reste du corps sans pratiquer d'incision (ce qui ajouterait des lésions inutiles au corps du patient). Présentes dans la vie courante, ces technologies sont réglées pour observer un type, ou un ensemble prédéfini, de tissus biologiques. Par conséquent, on dénombre au moins autant de techniques que de type de tissus présents. Les techniques que l'on présente dans la suite de ce chapitre reposent sur les principes physiques pour restituer une représentation visuelle interprétable par les praticiens.



(a) Rachis consolidé avec vis et tiges [22]      (b) Artère d'Adamkiewicz dans le rachis [36]

FIGURE 2.11 – Différentes structures anatomiques visibles aux rayons X

L'imagerie par rayons X est représentative des imageries anatomiques, car elle permet de voir au travers des tissus mous, pour mettre en évidence la structure osseuse. Les rayons électromagnétiques générés par la source ne sont absorbés que par les éléments solides et denses que sont les os, contrairement à la chair qui les laisse passer au travers, comme on le voit en figure 2.11a. Cette différence d'absorption des photons de haute énergie imprègne un support historiquement 2D, pour créer une radiographie non invasive. Les traitements informatisés permettent également une reconstruction numérique tridimensionnelle des volumes biologiques, suite à plusieurs clichés pris par coupe que l'on nomme tomodynamométrie ou encore scanner, de par le nom de l'appareil. Pour la ME, cette technique est particulièrement adaptée pour observer les malformations et déformations traumatiques du rachis qui entraînent des compressions sur le SNC. La radiologie conventionnelle regroupe ainsi toutes les techniques d'imagerie à base de rayons X qui souffrent d'une restriction sur la fréquence du nombre d'examen sur une période, car la radiation employée est ionisante.

On y retrouve également des dérivés, qui visent à cibler d'autres types de tissus, telle que l'angiographie. Invisibles sur les radiographies standards, les vaisseaux sanguins sont mis en surbrillance par injection préliminaire d'un produit de contraste,

comme illustré en figure 2.11b. De par ce fait, on considère cette technique comme étant invasive et requiert donc une réflexion préalable, pour l'emploi d'autres moyens de diagnostic alternatifs. Cependant, l'utilisation d'un tel procédé est la méthode la plus directe pour observer les anomalies artérielles et lésions du système circulatoire qui sont présentes dans une zone. De plus, une fois l'injection réalisée, l'imagerie permet d'identifier avec une très haute résolution toutes les voies sanguines jusqu'aux capillaires et de suivre dans une fenêtre temporelle assez courte (quelques minutes) la progression du flux dans le système circulatoire. L'angiographie permet alors de diagnostiquer les anomalies circulatoires post-traumatiques, ainsi que de surveiller l'évolution des hématomes médullaires.

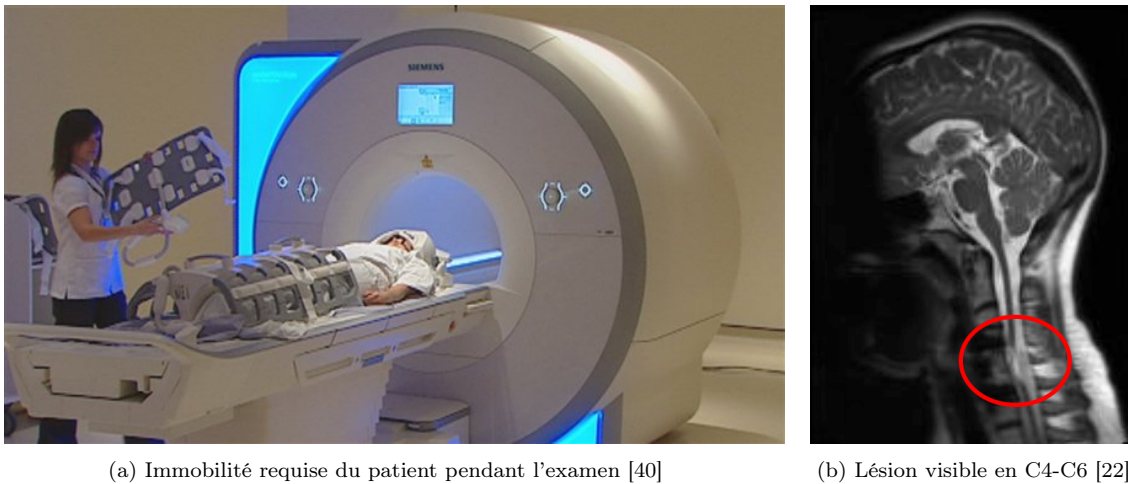


FIGURE 2.12 – IRM anatomique

En supplément de ces méthodes, l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) permet de visualiser les tissus mous. À l'aide de champs magnétiques générés par un aimant très puissant, les atomes des différents tissus s'alignent selon leur moment magnétique. On localise ensuite les différents gradients dans la matière qui sont fonction de la nature des tissus. Ces moments magnétiques étant exhibés par les atomes d'hydrogène, les tissus mous montrent des contrastes plus élevés et sont donc observables avec une bonne résolution spatiale. Pour cette raison, l'IRM est la technique préconisée pour l'imagerie du SNC, des tumeurs et des articulations du rachis (principalement les disques intervertébraux). De nature non-invasive et surtout non irradiante<sup>2</sup>, l'examen par IRM comporte peu de contre-indications, si tant est que le patient ne soit pas implanté avec des dispositifs biomédicaux non IRM-compatibles. Toutefois, comme le montre la figure 2.12a, ce type d'examen restreint le patient dans une immobilité idéalement absolue pendant la durée (environ une heure) de la procédure qui limite l'évaluation fonctionnelle des tissus. Tout mouvement, telle que la respiration, pollue les données récupérées, car la résolution temporelle de 500 ms à 3 s (avec un délai additionnel de traitement de quelques secondes) ne permet pas un suivi en temps réel. La figure 2.12b montre clairement une lésion cervicale de la ME et, pourtant, cette visualisation ne per-

2. Bien que l'on puisse manquer de recul concernant cette technique à ce jour.

met pas d'évaluer l'atteinte des fonctions neurologiques. De plus, contrairement aux appareils à rayons X, l'accès aux plateformes IRM est limité, car elles sont encore rares dans les centres médicaux à cause du coût d'achat et de maintenance important, ainsi que de l'espace qu'elles nécessitent. Avec une utilisation prévue pour les chirurgies du rachis, les appareils d'IRM récents tendent à "mapper" ou cartographier la zone ciblée pour réduire l'invasivité des opérations du SNC au préalable. En épargnant le plus de tissus au possible, le but est de réduire la durée de la chirurgie et de faciliter la récupération. Idéalement, les praticiens nécessiteraient une utilisation de l'imagerie en parallèle de l'acte opératoire. Cependant, les restrictions sur le matériel compatible et l'encombrement des appareils IRM relèguent actuellement ce type d'imagerie dans une salle dédiée.

Enfin, on peut évoquer un troisième type d'imagerie, très flexible, qui repose sur la diffusion des ondes ultrasonores, nommée échographie. Elle est utilisée pour observer les articulations, muscles, vaisseaux sanguins et organes internes. Les ondes ultrasoniques sont émises par une sonde qui réceptionne également les échos en provenance des différentes structures rencontrées. Le résultat est alors traité pour donner une représentation locale, dont les niveaux de gris sont liés aux molécules de la matière. Cette méthode courante, utilisée aussi pour surveiller le développement du fœtus, utilise un appareillage disponible jusque dans les petites structures médicales et ne présente donc pas de soucis d'accessibilité. Néanmoins, bien que pouvant être répétée sans conséquences connues à ce jour, l'imagerie par ultrasons ne pénètre pas les os. Ainsi, comme l'illustre la figure 2.13a, elle n'est pas adaptée pour observer le SNC, car il se trouve encapsulé dans une cage osseuse. Il est, par ailleurs, possible d'utiliser cette méthode d'imagerie avec l'utilisation d'un produit de contraste qui a pour but de modifier l'impédance sonore de la matière, afin d'améliorer la détection de son contour. La figure 2.13b démontre l'augmentation de la sensibilité qui permet alors de visualiser les structures vasculaires qui sont typiquement noyées dans le bruit sonore ambiant.

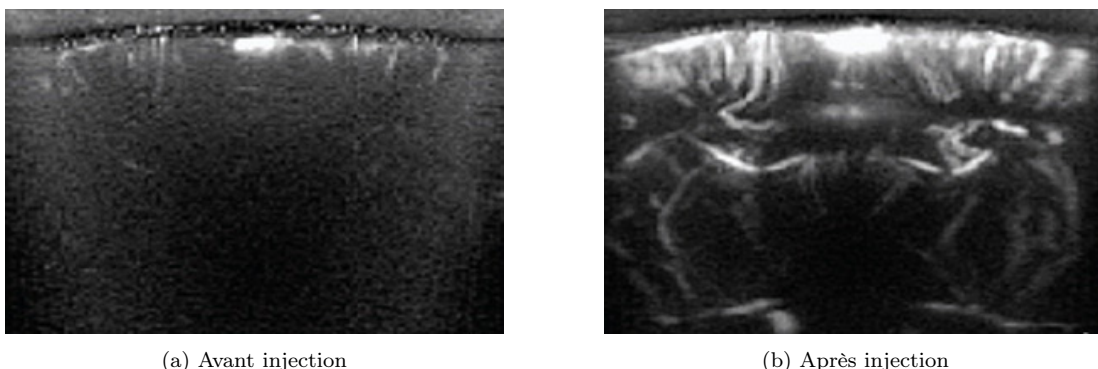


FIGURE 2.13 – Échographie transcraniale d'un rat [41]

Les techniques d'imagerie anatomiques sont variées et ont des champs d'applications différents selon les pathologies soupçonnées. Typiquement utilisées lors de modifications structurelles, elles sont dorénavant associées par des méthodes d'évaluation des fonctions biologiques que sont les imageries fonctionnelles.



## 2.4.2 Imagerie fonctionnelle

Les répercussions des LME sont d'autant plus graves qu'elles ne touchent pas uniquement aux structures en cause, mais surtout à leurs fonctionnalités. Aussi puissantes que soient les méthodes d'imagerie structurales, ces dernières ne permettent que très rarement d'évaluer la dégradation du fonctionnement des tissus nerveux. Ces fonctions reposant sur plusieurs modes, il existe par conséquent différents types d'imagerie fonctionnelle dédiés. Dans cette section, les principales techniques d'imagerie fonctionnelle sont discutées.

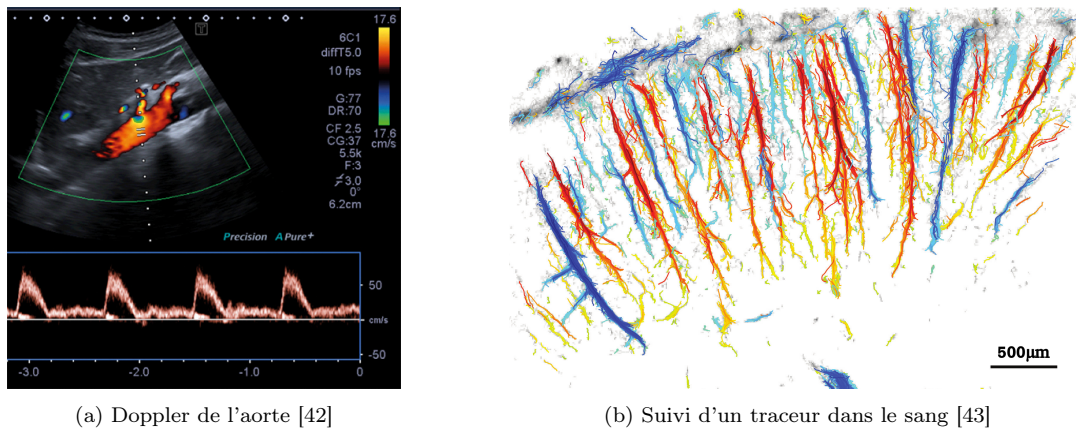


FIGURE 2.14 – Imagerie fonctionnelle par Ultrasons

En complément de l'échographie, l'imagerie par Échographie Doppler, ou plus couramment Écho-Doppler, permet de suivre les éléments biologiques en mouvement. Particulièrement utilisée pour suivre les variations de flux sanguin, cette technique permet de quantifier les vitesses circulatoires à l'aide de l'effet Doppler : lorsque qu'une salve d'ultrasons est envoyée dans les tissus, les éléments qui s'y déplacent, ici le sang, modifient la fréquence de l'écho renvoyé. Ainsi, on peut coupler l'observation structurale à l'observation fonctionnelle des tissus dans une unique acquisition, comme on le voit en figure 2.14a. L'Écho-Doppler facilite alors la surveillance du système cardiovasculaire, qui a un fort impact sur le système nerveux. En reposant sur la diffusion des ultrasons, cette technique est amoindrie par une résolution spatiale insuffisante pour le système nerveux. En effet, la diffraction des ondes ultrasonores dans les tissus est d'autant plus prononcée que l'on cherche à atteindre des sites en profondeur. Encore une fois, il est possible d'améliorer la sensibilité de la méthode à l'aide d'un agent de contraste. Les récentes avancées de Errico, et al. [43] dans leur étude (résultats illustrés en figure 2.14b), démontrent que les possibilités de l'imagerie fonctionnelle par ultrason permettent de quantifier la vascularisation dans des vaisseaux de diamètres inférieurs à 1 mm. Ceci étant, la barrière osseuse reste une forte limitation d'observation, qui empêche de ce fait l'interprétation des conséquences d'une modification du flux sanguin sur l'activité neurologique d'une zone ciblée du SNC.

Le système nerveux tire son énergie du sang. Qu'il s'agisse du cerveau ou de la ME, la répartition dynamique des ressources du sang, nécessaires localement, dépend

du régime de fonctionnement des différentes régions. Ainsi, on identifie les zones du SNC en activité par leur concentration et leur variation locale en oxygène à l'aide de l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf). Contrairement à l'IRM, cette technique d'imagerie permet d'observer les variations de l'aimantation de l'hémoglobine dans le corps. On accède alors non seulement à la densité de sang dans les tissus, mais on distingue également les molécules d'hémoglobine oxygénées des molécules déoxygénées, grâce à leurs moments magnétiques différents. Cette information, contenue dans le signal *Blood-Oxygen-Level Dependent* (BOLD) dépendante du niveau d'oxygène sanguin, montre la corrélation entre l'activité électrique des tissus observés et les variations hémodynamiques. Ce couplage neurovasculaire, visible en figure 2.15, permet alors d'observer indirectement l'activité du SNC de façon non invasive. Cependant, encore considérée par certains comme une imagerie au stade expérimentale, l'IRMf est loin d'être courante dans le parcours de soin et souffre des mêmes contraintes que l'IRM classique (immobilité, coût, compatibilité du matériel). Il est important de souligner que, là encore, la résolution temporelle des acquisitions ne permet pas réellement de suivre en continu les variations rapides d'activité du SNC, qui se trouvent à l'échelle de la milliseconde.

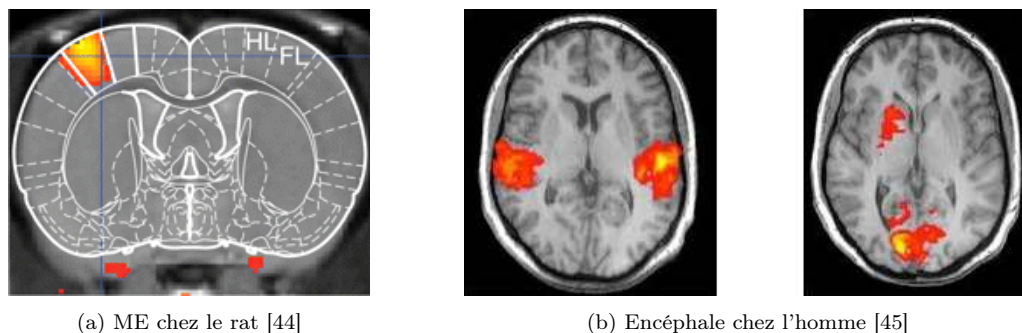


FIGURE 2.15 – Réponses du SNC à un stimulus visualisées par IRMf

C'est la raison pour laquelle jusque là, on se repose sur des méthodes de recueils purement électriques qui ont fait leurs preuves. L'électrophysiologie est la technique d'observation de référence du fonctionnement de système nerveux. À l'aide d'électrodes implantées de façon invasive ou à la surface de la peau, les signaux électriques, ou bio-potentiels, qui parcourent les tissus sont caractérisables. Lorsque l'on applique cette méthode à l'encéphale, on parle d'ÉlectroEncéphaloGraphie (EEG). Mais, il s'agit bien du même principe selon que l'on s'intéresse au cœur ÉlectroCardioGraphie (ECG) ou aux muscles ÉlectroMyoGraphie (EMG) (seule la bande des fréquences d'observation change). Toutes ces techniques, rassemblées sous l'appellation générique ExG, permettent une représentation graphique des salves de PA (ou "volées"), avec une résolution spatiale dépendante du niveau d'invasivité. En effet, le recueil des influx électriques n'est aussi précis que ne le sont les électrodes. Sachant que tout matériau conducteur peut, en principe, être utilisé en tant qu'électrode, il reste alors à s'adapter à la taille de la cible qui ne sera pas la même selon que l'on vise une cellule, un groupement ou un organe. Également, la mesure d'un seul PA requiert une précision

temporelle dépendante de l'équipement, qui ne sera pas identique si l'on ne recherche que l'enveloppe d'un groupement d'influx électriques. C'est pourquoi, il existe un large panel d'électrodes pouvant, par exemple, capter les PA de la contraction du biceps par EMG cutané en patch, tout comme en intramusculaire par aiguille, avec évidemment un signal plus important, dès lors que l'on se rapproche de la zone génératrice des influx. Si l'on souhaite récupérer la commande motrice, il est également possible de monitorer le nerf efférent. On effectue alors un examen ÉlectroNeuroGraphie (ENG). Il est alors possible de repousser la finesse de l'examen en remontant la chaîne nerveuse, si l'on monitoré les fibres spinales par ÉlectroSpinoGraphie (ESG). Enfin, si l'acte moteur est conscient, l'utilisation d'électrodes sur le scalp ou intracrâniennes permet de mesurer directement l'activité électrique de la zone du cerveau responsable (voir figure 2.16). Comme on le voit, l'électrophysiologie est un domaine reposant fortement sur les connexions neuronales dans la totalité du système nerveux. Cette connaissance permet de diagnostiquer les troubles fonctionnels dus à des dégradations des interconnexions lors de lésions traumatiques tout comme des dysfonctionnements de communication des cellules nerveuses, comme dans les maladies neurodégénératives. L'observation de signaux électriques est également un gros avantage, car le traitement du signal électrique et son exploitation sont des pratiques maîtrisées. Pour autant, l'observation par électrophysiologie du SNC requiert une utilisation d'électrodes de façon chronique, afin d'analyser le fonctionnement des tissus nerveux sur la durée. Or les développements actuels ne permettent que très difficilement une implantation invasive pour un recueil des bio-potentiels au niveau de la ME. Cela principalement en raison de sa mobilité dans le canal médullaire qui limite l'utilisation de fils liés à un dispositif externe.

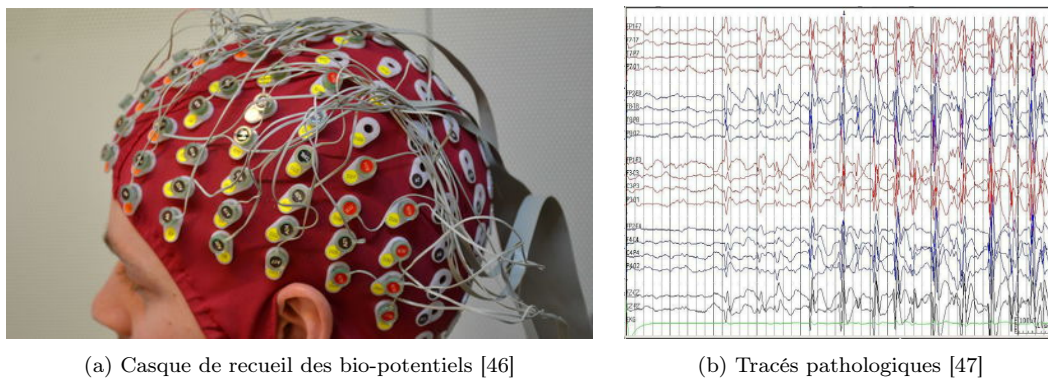


FIGURE 2.16 – Examen ElectroEncéphaloGraphique

Au-delà de la simple observation de l'activité électrique du SNC, la recherche tente également de tirer partie des mécanismes autonomes du système nerveux à l'aide du Potentiel Évoqué (PE). Depuis l'identification du principe des réflexes en 1932, par les travaux de Creed et. al. [48], il est apparu possible de substituer les stimuli des récepteurs biologiques par des PA artificiels injectés dans les voies afférentes. Ainsi, il est possible de reproduire les réactions physiologiques naturelles. Pouvant être utilisée en parallèle de l'électrophysiologie, la *SomatoSensory Evoked Potential* (SSEP) permet, typiquement, de quantifier les réponses électriques dans un arc réflexe, mais également

d'observer la bonne transmission d'un influx nerveux entre la périphérie et le centre décisionnaire. L'utilisation des PE dans le cadre de l'exploration des voies motrices par *Motor Evoked Potential* (MEP) a récemment été au centre d'une étude chez le petit animal jusqu'au chat, visant à identifier les zones codant les rythmes de marche dans la ME [49]. L'intérêt scientifique et médical est très important, puisque la localisation de ces zones permet un ciblage plus efficace des traitements pharmacologiques ou géniques dans un objectif de récupération partielle de la motricité. Également utilisées en monitoring per-opératoire pour une surveillance fonctionnelle, ces techniques permettent de détecter la souffrance des racines de la ME lors des opérations du rachis. Néanmoins, cette méthode requiert d'une part un grand nombre de câbles qui viennent s'ajouter à l'amas déjà présent dans les salles d'opération, dont se plaint le personnel hospitalier. D'autre part, une interprétation instantanée doit nécessairement être réalisée par une personne dédiée à la visualisation des nombreux signaux acquis.



(a) Analyse fastidieuse des tracés en per-opératoire [50]



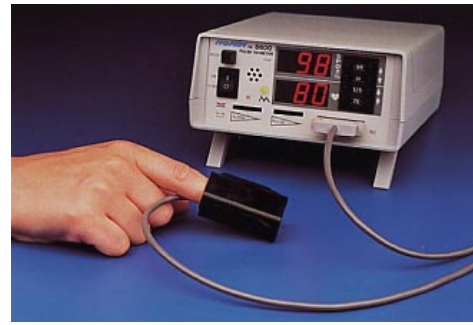
(b) Les nombreuses électrodes et câbles pour l'acquisition d'un EEG [51]

FIGURE 2.17 – Imagerie neurophysiologique intraopératoire par Potentiels Evoqués

Les nombreuses techniques d'imagerie fonctionnelles reposant sur l'électrophysiologie, bien que très employées à tous les stades de la prise en charge médicale (ante-/per-/post-opératoire), souffrent d'un inconvénient certain. Le système nerveux, lorsqu'il est atteint dans son intégrité, est capable de s'adapter à ses nouvelles conditions en tentant de remplir au mieux ses fonctions. Dès lors que son atteinte n'est pas récupérable, on relève une modification sur les volées sensitives ou motrices correspondantes. Cependant, ces modifications témoignent bien souvent d'une perte définitive de fonction. Ainsi, l'observation des signaux électrophysiologiques n'est pas en mesure de prévenir d'une atteinte, mais uniquement de la constater. Les cas de souffrances de la ME dus à une ischémie, tels que lors de redressements de scolioses ou de chirurgies thoraciques, ne sont alors pas détectés à temps [52]. De ce fait, seule l'expérience des praticiens permet dans certains cas, d'éviter les LME se créant. Cette caractéristique en fait donc, en l'état, une méthode mal adaptée dans le cadre de la prévention des lésions de la ME per-opératoire. Dans le cas de l'établissement d'un pronostic de rétablissement, son utilisation est également limitée.



(a) Appareil Near InfraRed Spectroscopy (NIRS) de laboratoire [53]



(b) Saturomètre de routine médicale [54]

FIGURE 2.18 – Versatilité des applications de la NIRS

Enfin, on termine cette revue des méthodes d'imagerie par une technique issue de la chimie moléculaire. La spectroscopie par proches infrarouges ou NIRS est une méthode d'analyse quantitative qui repose sur la détection des particules par leur spectre électromagnétique dans les régions proches infrarouges et visibles. Typiquement appliquée à des matériaux solides ou liquides pour en déduire leur composition, la NIRS requiert un échantillon à caractériser par une chaîne d'instrumentation (voir figure 2.18a). Illuminé par une source, dont le spectre d'émission est connu au préalable, l'échantillon traversé par ce flux lumineux modifie ce spectre lumineux incident en fonction des molécules qui le composent. Il est alors seulement nécessaire de détecter le flux lumineux sortant afin de pouvoir analyser son spectre et d'en déduire les composantes de la matière traversée. Depuis quelques décennies, cette méthode d'exploration est appliquée au domaine médical, car elle permet également de caractériser la composition des tissus biologiques. Ne nécessitant généralement qu'une paire de sources lumineuses et d'un photodétecteur, la NIRS s'applique particulièrement aux monitorages d'appoints au chevet du patient (voir figure 2.18b). Typiquement utilisé pour la mesure du  $SO_2$  par exemple, ce système donne en temps réel une information continue (à la milliseconde) sur l'irrigation des tissus pour une analyse non invasive rapide. Cependant, la fiabilité des dispositifs est instable, car la NIRS repose fortement sur les conditions de mesure [55, 56]. Ainsi, son utilisation est jusqu'alors restreinte aux tissus denses en vaisseaux sanguins (doigts, lobes de l'oreille), bien que certaines études tentent de formaliser l'interaction entre la lumière et les tissus pour accéder à d'autres sites [57–61].

## Synthèse et problématique

Dans ce chapitre, on a présenté le rôle de la ME dans le SNC, en tant que responsable de la coordination des actes volontaires et involontaires nécessaires à la survie et aux interactions du corps humain dans son environnement. En charge de la centralisation de la majorité des fonctions sensorimotrices et autonomes, l'intégrité de la ME est primordiale pour le bon fonctionnement du corps. Pour cela, une structure osseuse et recouverte par ses méninges la protège des chocs. Elle tire les nutriments nécessaires de son réseau d'approvisionnement en sang. Si cette structure est mise à mal par des

processus dégénératifs dans la durée ou à la suite de traumatismes, un pronostic doit être établi à l'aide des différents outils disponibles pour la médecine moderne.

Cependant, diagnostiquer les LME n'est pas une chose aisée, car ces lésions sont de formes multiples et sévissent suivant différents modes. C'est pourquoi la palette de techniques d'imagerie tente de proposer une solution de monitoring adaptée pour les différentes catégories de LME. Cet objectif est d'autant plus pressant que les pathologies de la ME se multiplient au niveau mondial en touchant toutes les tranches d'âges. Il est par conséquent nécessaire d'apporter une réponse aux besoins de la médecine en tenant particulièrement compte des caractéristiques socio-économiques de chaque territoire. Pour exemple, Medtronic Public Limited Company a développé le système d'imagerie à rayons X 3D O-Arm® qui permet de monitorer structurellement en parallèle de l'opération [62]. Malgré cet avantage, la problématique d'accessibilité est forte, car seuls quatre exemplaires existent à ce jour en France. Avec son coût d'achat prohibitif (600 k€ par machine [63]), ce dispositif, au demeurant très pratique, ne peut être standardisé dans la routine hospitalière.

On rappelle encore que le diagnostic des LME nécessite une évaluation des fonctions du SNC qui sont fortement liées aux variations hémodynamiques. On pourrait alors se tourner vers les méthodes qui permettent une imagerie fonctionnelle, telles que l'IRMf. Mettant en lumière le couplage entre la vascularisation des tissus nerveux et leur activité, l'IRMf semble toute désignée pour répondre à ces besoins. Toutefois, cette technique d'imagerie, encore au stade de la recherche, souffre d'une part de la même limitation économique. Également, elle révèle d'autres points bloquants que sont l'impossibilité de son utilisation en per-opératoire, ainsi que sa résolution spatio-temporelle modeste.

Le tableau 2.1 compare les méthodes d'imagerie fonctionnelle précédemment citées selon divers critères et permet de mettre en avant les points forts du monitoring optique pour la ME. En effet, la NIRS semble prometteuse du point de vue de sa facilité d'utilisation au cours d'un acte chirurgical et de l'interprétation de ses données. Cependant, bien que certaines études tentent une utilisation de la NIRS sur d'autres organes, son application pour le monitoring des tissus neuronaux est encore au stade

Critère	Echo Doppler	IRMf	ExG	NIRS
Modalité de la mesure	Ultrasonore	Magnétique	Électrique	Optique
Résolution temporelle	Bonne	Mauvaise	Importante	Importante
Résolution spatiale	Bonne	Moyenne	Importante	Bonne
Temps réel	Oui	Non	Oui	Oui
Interprétation	Aisée	Aisée	Délicat	Aisée
Encombrement	Faible	Grand	Faible	Faible
Invasivité	Faible	Faible	Grande	Faible
Répétabilité	Grande	Limitée	Grande	Grande
Coût	Moyen	Élevé	Faible	Faible
Pertinence	Moyenne	Importante	Importante	Importante

TABLE 2.1 – Comparatif des techniques usuelles d'imagerie fonctionnelle en vue du monitoring de la ME

de la recherche.

Au regard des autres techniques d'imagerie disponibles, et plus particulièrement des méthodes de monitoring fonctionnelles, il existe un besoin non satisfait de pouvoir monitorer la ME en per- et post-opératoire. Les travaux présentés dans ce manuscrit de thèse intitulé *Contribution à la réalisation d'un dispositif multimodal pour l'imagerie de la moelle épinière* vont donc s'attacher à répondre, au travers du développement d'un dispositif innovant, à la question suivante : est-il possible de monitorer l'état fonctionnel de la ME de façon fiable, simple d'usage et rapide avec un dispositif de NIRS à "bas" coût et un traitement élémentaire peu énergivore ?

# Chapitre 3

## Imagerie fonctionnelle par oxymétrie : principes et état actuel

*« Ne jamais tenter de reproduire une première expérience réussie. »*

---

Loi de Fett

### Sommaire

---

<b>Introduction . . . . .</b>	<b>36</b>
<b>3.1 Interactions lumière-matière . . . . .</b>	<b>36</b>
3.1.1 Propriétés optiques des tissus . . . . .	37
<b>3.2 Modélisation de l'imagerie optique diffuse . . . . .</b>	<b>39</b>
3.2.1 Modèle simplifié . . . . .	39
3.2.2 Modèle complet . . . . .	41
<b>3.3 Oxymétrie de pouls . . . . .</b>	<b>43</b>
3.3.1 Photoplethysmographie . . . . .	44
3.3.2 Principes de mesure existants . . . . .	46
3.3.3 Architecture typique . . . . .	50
3.3.4 Sources d'incertitude . . . . .	52
<b>3.4 Imagerie de la moelle épinière par imagerie optique diffuse</b>	<b>58</b>
3.4.1 Observation indirecte . . . . .	59
3.4.2 Observation directe . . . . .	61
<b>Conclusion . . . . .</b>	<b>63</b>

---



## Introduction

L'oxymétrie de pouls consiste en la quantification de l'oxygène dans les tissus vascularisés. Dans ce chapitre, le principe de cette technique est expliqué. Pour ce faire, dans un premier temps, les principes de mesure des phénomènes qui régissent les interactions entre la lumière et la matière biologique sont présentés. L'accent est mis sur la technique de spectroscopie et, plus particulièrement, sur la NIRS. Afin d'envisager la pertinence de son application au domaine médical, son pendant fonctionnel employé à la neuro-imagerie, la *Functional Near InfraRed Spectroscopy* (fNIRS), est proposé. Par la suite, on fait une revue des principales études actuelles qui reposent sur l'utilisation de flux lumineux au niveau de la ME.

### 3.1 Interactions lumière-matière

Les techniques de monitoring optiques profitent d'un avantage indéniable : la possibilité d'accéder aux informations des tissus biologiques sans contact direct avec ceux-ci. On rappelle que la lumière est vue, pour la physique classique, comme la propagation d'une onde électromagnétique, au même titre que les ondes radio. Ce qui la différencie des autres radiations est sa fréquence  $\nu$ , exprimée en  $Hz$  ou en  $s^{-1}$ . Dans le domaine de l'optique, on aura parfois tendance à utiliser des notions de l'ordre de la physique quantique pour définir le phénomène radiatif à la longueur d'onde  $\lambda$  des photons émis, liée à la fréquence selon les équations suivantes :

$$\lambda = \frac{c}{\nu} \quad [m] \quad (3.1)$$

$$E = h\nu \quad [J] \quad (3.2)$$

avec  $E$  l'énergie d'un photon (en  $J$ ),  $h$  la constante de Planck et  $c$  la vitesse de la lumière dans le vide telle que  $c = 2.998 * 10^8 \text{ m.s}^{-1}$ . Suivant la dualité onde-particule, ces deux visions (classique et quantique) permettent d'expliquer de façon mathématique, selon les cas, la propagation de l'onde électromagnétique, ou les effets particuliers.

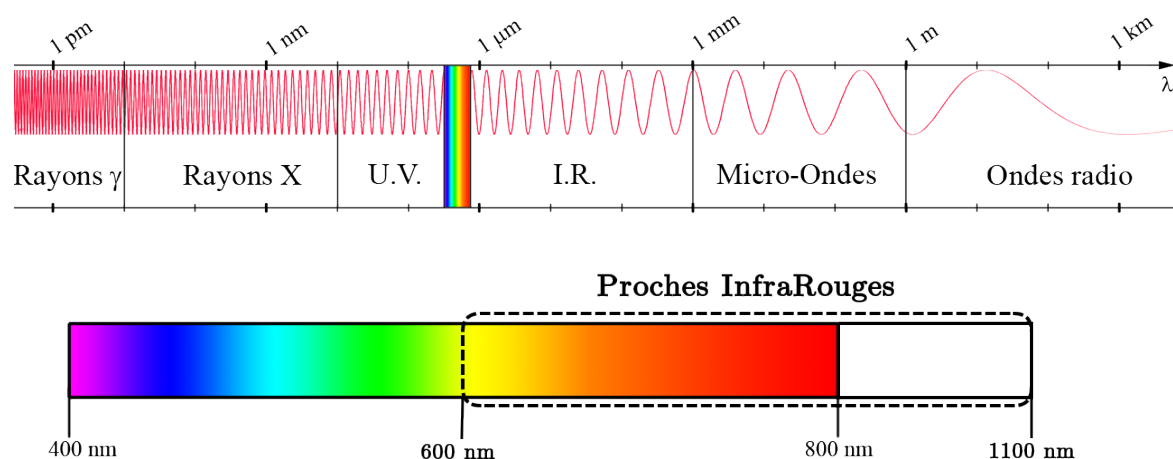


FIGURE 3.1 – Localisation de la fenêtre des proches infrarouges dans le spectre électromagnétique

On représente, en figure 3.1, la répartition du spectre des radiations électromagnétiques, avec un zoom sur la partie des proches infrarouges. Comme son nom l'indique, la NIRS se trouve aux abords de la fenêtre du spectre visible de la lumière, dans la zone [600 nm ; 1100 nm], englobant le début de la frange des infrarouges. En se propageant dans un matériau, les photons interagissent avec les éléments de la matière selon leur énergie (cf. équation 3.2). Ainsi, les rayons de type UltraViolet (UV), X et  $\gamma$ , de par leurs niveaux d'énergie, présentent un risque pour les tissus biologiques, car ils sont dits ionisants. En effet, la matière exposée à un rayonnement ionisant voit certains de ses constituants moléculaires modifiés. L'énergie reçue, capable de transférer un électron d'un atome vers un autre, va alors créer des atomes chargés dans la matière. Un tel processus est capable de modifier jusqu'à l'ADN d'un organisme. Bien que le corps humain dispose de mécanismes de réparation des dommages cellulaires, il y a une limite d'exposition à ne pas dépasser<sup>3</sup>. Ces interactions entre la lumière et la matière peuvent servir des objectifs variés. Il est alors possible d'utiliser un faisceau laser en chirurgie pour créer volontairement la destruction cellulaire pour une intervention sans infection en ophtalmologie, par exemple. Au contraire, la lumière peut servir de stimulation pour contrôler l'activité des neurones et leur régénération par l'optogénétique [64]. Ces utilisations profitent des multiples paramètres de la lumière, tels que la polarisation, la cohérence, et la longueur d'onde, pour réaliser ces fonctions. Dans le cadre de l'observation, les caractéristiques des tissus entrent en jeu. Il est alors important de prendre en considération la propagation de la lumière dans le matériau pour mieux comprendre les diverses interactions et, particulièrement, comment en déduire les informations recherchées.

### 3.1.1 Propriétés optiques des tissus

Les tissus biologiques, tout comme toute autre matière, sont composés de molécules arrangées les unes par rapport aux autres selon une structure prédéfinie. Les molécules sont, elles, un groupe d'au moins deux atomes liés entre eux. Ces différents assemblages, vus depuis la physique quantique, nous permettent de comprendre l'influence de la matière sur les photons qui la traversent. On distingue alors trois processus photo-physiques que sont la réfraction, la diffusion et l'absorption.

#### i Réfraction

La réfraction d'un milieu  $i$ , référencée à l'aide de son index de réfraction  $n_i$ , est une propriété fondamentale des milieux homogènes et décrit le comportement linéaire de l'optique dans ce milieu. On utilise particulièrement cette grandeur pour décrire et prédire les comportements des photons aux interfaces. Ainsi, pour un flux lumineux se propageant dans un milieu d'indice  $n_1$ , on prévoit la courbure de ce faisceau transmis

---

3. Un sujet s'exposant à une dose de rayons X trop importante et/ou à des intervalles de temps trop courts risque des brûlures et des anomalies cellulaires, tels que les cancers.

dans un second milieu d'indice  $n_2$  selon la loi de Snell-Descartes :

$$n_2 \sin \theta_2 = n_1 \sin \theta_1 \quad (3.3)$$

Lors de cette modification de l'angle de propagation, une fraction,  $T$  (sans unité), de l'énergie incidente est transmise (cf. équation 3.4), alors que le reste,  $R$  (sans unité), est réfléchi (cf. équation 3.5).

$$T = \frac{4n_1n_2}{(n_1 + n_2)^2} \quad (3.4)$$

$$R = 1 - T = \frac{(n_1 - n_2)^2}{(n_1 + n_2)^2} \quad (3.5)$$

Cette réflexion à l'interface, aussi appelée réflexion de Fresnel, est à distinguer de la rétrodiffusion, une des conséquences de la diffusion, que l'on aborde à présent.

## ii Diffusion

Lorsqu'un photon se propage dans un matériau, il est potentiellement, selon sa longueur d'onde, dévié de sa trajectoire initiale par les particules du matériau qu'il rencontre. Cette déviation peut alors être isotrope (de probabilité uniforme dans toutes les directions) ou anisotrope (dans une direction privilégiée). Il est donc également possible qu'une fraction d'un flux lumineux incident se retrouve déviée de sa trajectoire pour repartir dans la même direction ; il s'agit alors de rétrodiffusion.

Ce phénomène statistique est influencé par de nombreux paramètres qu'il convient d'identifier au préalable, selon le type de diffusion auquel on fait face. Dans la cadre de la fNIRS, la gamme des proches infrarouges, utilisée en direction des globules rouges, exhibe un rapport d'environ 10 entre le diamètre des particules diffusantes (environ  $7 \mu\text{m}$ ) et de la longueur d'onde des photons utilisés. On décrit alors le phénomène de diffusion selon l'optique géométrique. Dès lors, il apparaît qu'une diffusion ne peut être isotrope que si les éléments diffuseurs présentent une géométrie uniforme dans les trois dimensions (sphère) et qu'ils sont répartis de façon uniforme dans le volume dans lequel se propage le flux lumineux. On utilise alors le coefficient de diffusion<sup>4</sup>  $\mu_s$  défini par :

$$\mu_s = \rho\sigma_s \quad [m^{-1}] \quad (3.6)$$

pour décrire une matière de section  $\sigma_s$  (en  $m^2$ ), contenant une distribution uniforme de diffuseurs identiques, où ils sont présents à densité  $\rho$  (en  $m^{-3}$ ).

## iii Absorption

On a décrit précédemment la modification de trajectoire à la rencontre d'un photon et d'une molécule de la matière. L'absorption, quant à elle, est le phénomène d'extraction de l'énergie du flux lumineux (cf. équation 3.2) par les particules de la matière.

---

4. Ici, le 's' tient de l'équivalent anglais *scattering* de la diffusion.

Ce processus d'absorption d'énergie fait appelle au concept des niveaux d'énergie de la physique quantique : les électrons des molécules appartiennent à des bandes d'énergie prédéfinies et ne peuvent opérer des transitions entre ces bandes que sous l'apport ou le rejet d'une quantité d'énergie suffisante. Ces transitions sont autant de signatures pouvant être mesurées pour identifier les espèces absorbantes lorsqu'elles sont inconnues. On utilise le coefficient d'absorption  $\mu_a$  défini par :

$$\mu_a = \rho\sigma_a \quad [m^{-1}] \quad (3.7)$$

pour décrire une matière de section  $\sigma_a$  (en  $m^2$ ), contenant une distribution uniforme de diffuseurs identiques, où ils sont présents à densité  $\rho$  (en  $m^{-3}$ ).

Toutefois, l'approche classique consiste à définir l'absorption comme la quantité de lumière n'ayant pas été transmise (le lien entre ces deux équations est exprimé à travers l'équation 3.9 qui suit). Ainsi, pour un flux incident  $\phi_0$  (en  $W$ ), on mesure la capacité d'absorption sur le flux sortant  $\phi$  de la matière au travers de son absorbance  $A$  :

$$A = \log \frac{\phi_0}{\phi} = -\log T \quad (3.8)$$

qui peut être utilisée au même titre que sa transmittance  $T$ .

On peut dès à présent s'interroger sur les différentes modélisations possibles de la propagation des flux lumineux dans les tissus biologiques. Lorsque plusieurs effets se combinent, il est parfois complexe de relier la perte d'intensité de la lumière à l'absorption seule, alors que la diffusion peut faire dévier les photons dans une direction où ne se fait pas la mesure du flux sortant. De même, un photon peut être diffusé un certain nombre de fois puis, à un  $n$ -ième rebond, être absorbé. La modélisation de tels effets relève de nombreux challenges, tant les tissus sont variés, rarement homogènes et très souvent multicouches.

Les différentes approches que l'on présente par la suite comportent toutes, à des degrés différents, des hypothèses simplificatrices permettant d'approcher la modélisation des interactions entre la lumière et la matière au plus proche, selon les données disponibles.

## 3.2 Modélisation de l'imagerie optique diffuse

### 3.2.1 Modèle simplifié

L'utilisation de la fNIRS pour obtenir des informations sur les tissus biologiques porte le nom d'IOD. La forte diffusion des matières du vivant ne permettant pas d'observer les structures par transparence, on tire alors partie de la propagation de l'onde lumineuse et des interactions avec les constituants pour en déduire leurs caractéristiques.

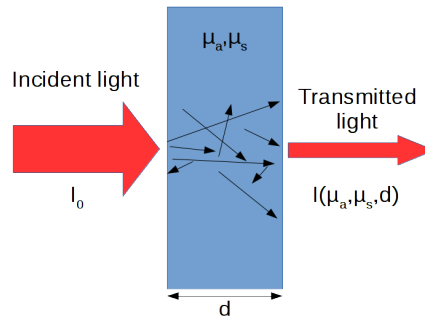


FIGURE 3.2 – Application de la Beer-Lambert Law (BLL) aux tissus biologiques

Illustrée par la figure 3.2, la loi de Beer-Lambert-Bouguer, communément rencontrée dans la littérature sous le nom BLL, permet de décrire la décroissance exponentielle d'intensité d'un flux lumineux monochromatique dans une substance uniformément absorbante selon :

$$A(\lambda) = \mu_a(\lambda) d \quad (3.9)$$

avec  $d$  (en  $cm$ ) la longueur du chemin optique dans la couche traversée. Cette formule, dépendante de la longueur d'onde  $\lambda$  employée, est principalement utilisée sous la forme suivante qui permet, à partir du coefficient d'extinction molaire  $\varepsilon$  (en  $cm^2 \cdot mol^{-1}$ ) de la particule absorbante  $X$ , de retrouver sa concentration molaire  $[X]$  (en  $mol \cdot cm^{-3}$ ) dans la substance avec :

$$A(\lambda) = \varepsilon_X(\lambda) [X] d \quad (3.10)$$

où :

$$\mu_a(\lambda) = \varepsilon_X(\lambda) [X] \quad (3.11)$$

L'équation 3.10 représente le cas simple d'un seul absorbant. On utilise classiquement une version généralisée de cette expression qui représente le cas plus réaliste où plusieurs particules absorbantes sont responsables de l'atténuation du flux incident :

$$A(\lambda) = \sum_{i=1}^N A_i(\lambda) = \sum_{i=1}^N \varepsilon_{X_i}(\lambda) [X_i] d \quad (3.12)$$

car l'absorbance est additive. On présentait en section 2.1 les composés du sang dans le système cardiovasculaire qui, en tant que chromophores responsables de sa couleur, interagissent avec le spectre de la lumière. On peut alors appliquer la forme générale de la BLL pour caractériser l'atténuation de la lumière par ces composés suivant une expression de la forme suivante :

$$A(\lambda) = \varepsilon_{Hb}(\lambda) [Hb] d + \varepsilon_{HbO_2}(\lambda) [HbO_2] d \quad (3.13)$$

Bien entendu, les coefficients d'extinction spécifiques à chaque type de particule doivent être connus. Pour cela, la littérature s'appuie typiquement sur les mesures de Prahl [65], qui sont la référence dans le domaine.

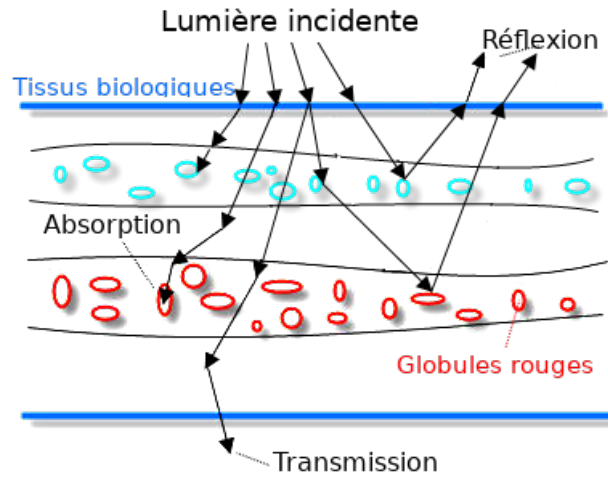


FIGURE 3.3 – Modèle réaliste des effets optiques dans les tissus biologiques

### 3.2.2 Modèle complet

La modélisation de l'atténuation de la lumière est en réalité plus complexe que ce que décrit la BLL, car elle repose sur des hypothèses simplificatrices. On présente ici les points qu'il faudrait idéalement pouvoir prendre en compte afin d'obtenir une image fidèle de la propagation de l'onde lumineuse dans les tissus du vivant. La figure 3.3 illustre ces points.

#### i Milieu multicouche à géométries variables

Les tissus biologiques sont des matières à couches imbriquées et superposées. Même si la source d'émission du flux lumineux et la source de réception se trouvent collées à sa paroi, une telle structure ne présentera donc pas un effet unique, mais plutôt des effets multiples de diffusion et d'absorption de la lumière. Il conviendrait alors de présenter un modèle à plusieurs milieux  $N > 1$  et donc à plusieurs interfaces.

#### ii Milieu hétérogène

Chaque couche en elle-même n'est pas constituée de molécules disposées de façon homogène. Bien que, statistiquement, on puisse considérer que le flux lumineux verra sur son chemin une distribution constante de particules absorbantes, les tissus biologiques ont une constitution non seulement hétérogène, mais aussi changeante. Ainsi, on modifie la représentation des interactions des tissus avec la lumière selon un modèle qui n'est constitué que d'une couche unique, mais qui, elle, serait composée d'un mélange homogène des différentes particules absorbantes avec, pour chaque type, un coefficient d'absorption différent.

#### iii Milieu fortement diffusant

On a présenté, en section 3.1.1, les propriétés des tissus qui ne sont pas uniquement absorbants mais également diffusants [66]. Cette observation, rapportée dans le domaine

de l'imagerie médicale, amène une modification de la BLL, afin de prendre en compte la forte diffusion dans les tissus. Ainsi, puisqu'on ne peut faire la part de l'atténuation entre absorption et diffusion, on les réunit sous un même coefficient total :

$$\mu(\lambda) = \mu_a(\lambda) + \mu_s(\lambda) \quad (3.14)$$

Alors, l'équation 3.9 devient :

$$A(\lambda) = \mu(\lambda) d \quad (3.15)$$

Bien que l'absorption soit clairement définie et mesurable pour une concentration donnée de molécule dans un milieu (cf. équation 3.11), la diffusion est intrinsèquement statistique et ne peut donc être précisément mesurée. Ici encore, l'anisotropie de la propagation du flux lumineux, mise en valeur par [67, 68] dans les tissus de la ME, montrent une dépendance de  $\mu_s$  et de l'alignement des cellules constituantes. Dans ce cadre, des travaux de Jacques et al. [69] ont tenté d'introduire le coefficient de diffusion réduit :

$$\mu'_s(\lambda) = \mu_s(\lambda)(1 - g) \quad (3.16)$$

où  $g = \langle \cos \theta \rangle$  permet de quantifier la diffusion anisotropique. Dans l'attente d'une méthode plus efficace, ce coefficient réduit reste à ce jour le moyen qui permet d'approcher le plus fidèlement la diffusion.

#### iv Formulation adéquate

Afin de considérer toutes ces non-idéalités, la BLL a donc été revue dans une version modifiée [70–72] :

$$A(\lambda) = \sum_{i=1}^N \varepsilon_i(\lambda) [X_i] DPF(\lambda) + G(\lambda) \quad (3.17)$$

avec :

$$DPF(\lambda) = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{3\mu'_s(\lambda)}{\mu_a(\lambda)}} \quad (3.18)$$

qui répond aux différentes simplifications à l'aide du *Differential Path Flow* (DPF), dont l'équation 3.18 traduit la modification du chemin optique réel des photons. Ce chemin est alors différent de la ligne droite attendue entre la source et le point d'observation. Également, le facteur  $G(\lambda)$  met en équation les variations selon le volume de propagation considéré en fonction de la longueur d'onde  $\lambda$ .

Tissus	$\mu_a [mm^{-1}]$			$\mu'_s [mm^{-1}]$		
	750 nm	800 nm	830 nm	750 nm	800 nm	830 nm
Crâne	0.0158	0.016	0.0181	1.79	1.60	1.47
LCS	0.0039	0.004	0.0045	0.27	0.25	0.22
Matière grise	0.0358	0.036	0.0409	2.39	2.20	2.10
Matière blanche	0.0138	0.0140	0.0158	9.62	9.10	8.82

TABLE 3.1 – Valeurs des paramètres optiques du cerveau dans la boîte crânienne d'un modèle adulte, selon [73, 74]

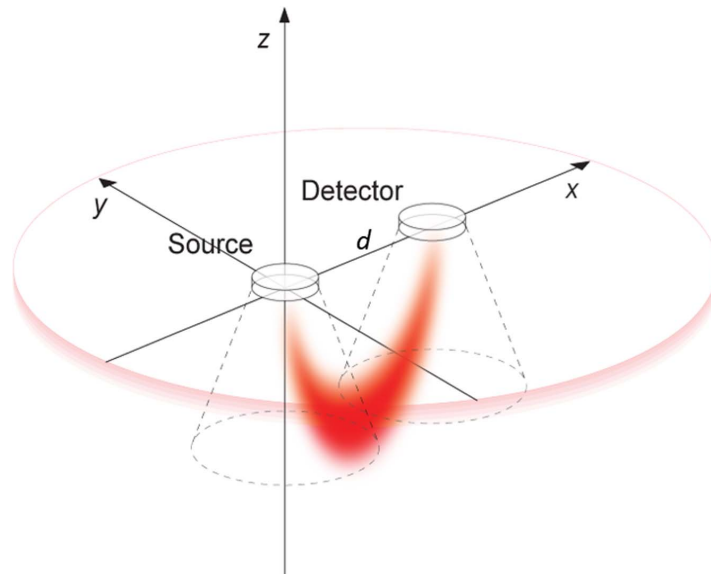


FIGURE 3.4 – Propagation en effet banane de la réflexion d'un flux incident [75]

Dans le cadre de la détermination du chemin optique le plus probable, de nombreuses études développent des prédictions à l'aide de la méthode Monte Carlo pour les tissus biologiques. Les multiples modèles actuels nécessitent donc les paramètres optiques des structures étudiées. Comme précédemment mentionné, la ME est peu étudiée en comparaison du cerveau. Cependant, en considérant que les différentes couches, telles que les matières blanches et grises et le LCS, sont d'une même constitution que les autres parties du SNC, les divers travaux disponibles dans la littérature récupèrent typiquement les paramètres optiques des modèles de l'encéphale pour le ME. Pour exemple, le tableau 3.1 recense quelques valeurs courantes utiles. Ces valeurs sont utilisées dans les modèles numériques qui exhibent typiquement un effet banane de la propagation dans les tissus biologiques. Cette particularité des cônes d'émission dans la matière vivante est illustrée en figure 3.4.

Les considérations allant vers un modèle complet sont nombreuses. Comme on vient de le montrer, il faudrait un environnement maîtrisé, dont chaque caractéristique serait connue pour évaluer avec certitude la propagation du flux lumineux dans la matière. L'application de l'IOD en serait grandement facilitée. Cependant, les tissus biologiques sont uniques dans leur composition et sont, par nature, amenés à se modifier dans le temps. Il est alors difficilement envisageable de déterminer avec certitude tous les paramètres nécessaires aux calculs. Néanmoins, on voit par la suite qu'il est, malgré tout, possible de quantifier les chromophores du sang grâce à l'oxymétrie de pouls.

### 3.3 Oxymétrie de pouls

L'oxymétrie de pouls est la mesure indirecte du  $SO_2$  (cf. 2.1) par la Saturation pulsatile en Oxygène ( $S_pO_2$ ) à l'aide des effets de propagation de la lumière dans les tissus irrigués ou directement sur les vaisseaux. Pour se faire, on s'appuie sur l'équation 3.13,



qui est valable pour toute longueur d'onde. Ainsi, afin de déterminer les concentrations en  $Hb$  et  $HbO_2$ , il apparaît évident que l'on peut résoudre le système d'équations résultant de l'utilisation de deux sources lumineuses, idéalement monochromes, de longueurs d'onde  $\lambda_1$  et  $\lambda_2$  pour mesurer l'atténuation du flux lumineux suivant :

$$\begin{pmatrix} \varepsilon_{Hb}(\lambda_1) & \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1) \\ \varepsilon_{Hb}(\lambda_2) & \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} [Hb] \\ [HbO_2] \end{pmatrix} d = \begin{pmatrix} A(\lambda_1) \\ A(\lambda_2) \end{pmatrix} \quad (3.19)$$

L'oxymétrie de pouls est typiquement utilisée sur des zones d'irrigation terminale, tels que le doigt ou le lobe de l'oreille, mais également sur bien d'autres sites du corps. Bien que souffrant des non-idéalités précédemment citées, cette méthode d'imagerie tire partie de ces phénomènes pour rendre une information quantitative pertinente de l'oxygénation des tissus.

### 3.3.1 Photoplethysmographie

Lorsqu'une source émet un flux lumineux dans des tissus irrigués, l'atténuation de l'onde peut être affectée à plusieurs éléments. La peau, les os et le gras, par exemple, atténuent de façon statique le flux lumineux émis et ne représentent qu'un décalage continu pour la mesure. Le sang, par contre, est le seul élément dont la composition, sur un même site d'observation, est amenée à être modifiée selon le rythme cardiaque. À chaque contraction du cœur (systole), lorsque le sang est envoyé dans le corps au travers des artères, puis dans les capillaires, l'absorbance des tissus augmente. Elle diminue par la suite, lorsque le cycle cardiaque se termine avec le diastole et que le cœur se relâche. Cette atténuation, variable dans le temps, est propre aux tissus vascularisés. Le signal ainsi observé est appelé PhotoPlethysmogramme (PPG) et contient des caractéristiques statiques, auxquelles on se réfère comme étant la partie DC, et des caractéristiques dynamiques du cycle cardiaque, vues comme la composante AC du signal. Pour la compréhension, la figure 3.5 représente la composante AC plus importante qu'elle ne l'est en réalité. Dans la pratique, un très faible pourcentage du signal total (moins de 10 %, typiquement) représente la partie pulsatile du PPG. En terme de traitement du signal, c'est donc à un faible rapport signal à bruit, *Signal-to-Noise Ratio* (SNR), auquel il faut faire face dans la mesure. C'est la raison pour laquelle les dispositifs d'oxymétrie de pouls nécessitent un étage de filtrage très performant pour récupérer la fenêtre fréquentielle [0.5 Hz ; 5 Hz], correspondant aux standards de la fréquence cardiaque (chez l'humain, la fréquence cardiaque peut varier de 30 à 300 bpm [15, 76]). En cela, le PPG est un outil d'observation médicale capable de donner des informations sur les fonctions du cœur (fréquence et débit cardiaque, volume d'éjection, etc), mais également de l'état du système circulatoire. En effet, les travaux de [77–82] ont démontré une corrélation entre l'allure du PPG et la raideur des vaisseaux sanguins, qui trouve son explication avec l'âge. Bien que le motif du PPG soit grossièrement connu, il n'est cependant pas le même selon les individus et les sites

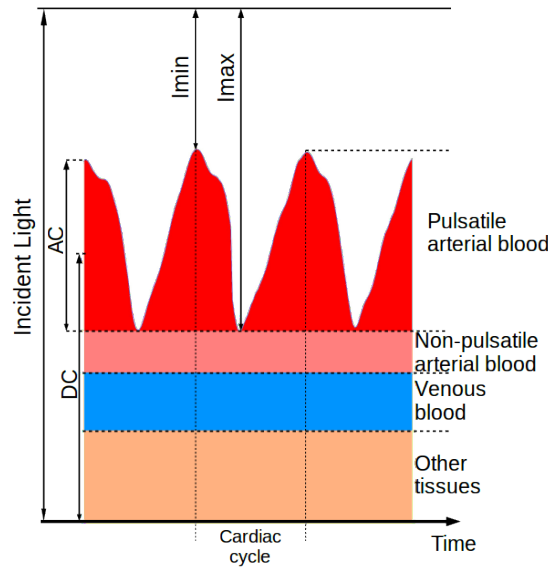


FIGURE 3.5 – Absorption de la lumière dans les tissus vascularisés (échelle non respectée)

d'observations, comme le montre la figure 3.6. Cette dernière considération, ainsi que ses conditions d'usage, comme on le voit par la suite, expliquent pourquoi il reste, jusqu'alors, un outil d'analyse qui peine à être reconnu au même titre que l'ECG, par exemple. Malgré tout, cette technique récente présente un réel potentiel pour l'aide au diagnostique qui reste, à ce jour, faiblement exploité.

Concernant l'origine de la partie dynamique du PPG, il existe en réalité deux écoles. La première incombe majoritairement la modification du flux lumineux détecté au changement de la distance parcourue par ce flux dans la zone pulsatile [70] (autrement dit, à la dilatation des artères relatives à la pression des tissus). La seconde voudrait que l'orientation axiale des érythrocytes, leur forme géométrique durant un cycle cardiaque et leur concentration dans le site d'observation modifient leurs interactions avec la lumière [83, 84]. Autrement dit, au cours de l'arrivée de sang oxygéné, les globules rouges chargés en  $O_2$  auraient une certaine orientation de part leur inertie suite à l'éjection ventriculaire et une certaine forme de par les forces s'exerçant. Cette orientation serait alors différente lorsqu'ils arrivent à la vitesse nulle pendant la diastole et leur forme ellipsoïdale modifierait la diffusion locale. Durant ce temps, leur concentration serait également en diminution à cause des échanges perpétuels dans les capillaires. Le consensus actuel de la littérature s'aligne sur la première hypothèse, d'autant plus que de récentes études ont démontré une forte corrélation entre l'allure du PPG et la pression sur les parois des vaisseaux, entraînant une modification de leur diamètre [15, 83, 85]. Ainsi, qu'elle que soit la cause réelle de la composante pulsatile du PPG, elle est modélisée par une modification du chemin optique du flux incident. Mathématiquement, on retrouve chez Webster et al. [15] la décomposition illustrée en figure 3.7, avec la partie DC du chemin optique  $d$  et le coefficient d'absorption  $\alpha = \epsilon c$  (en  $m^{-1}$ ), induisant une intensité lumineuse  $I_1$  (en  $W.m^{-1}$ ), définie par :

$$I_1 = I_0 e^{-\alpha d} \quad (3.20)$$

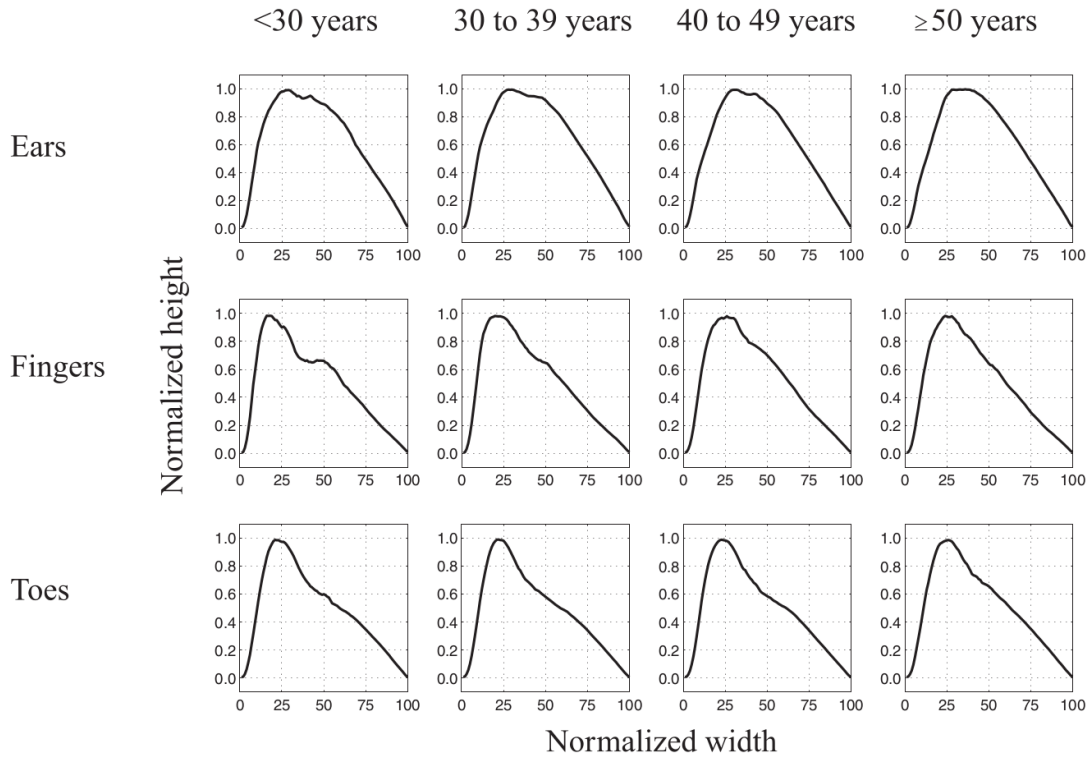


FIGURE 3.6 – Différentes allures du PPG selon le site d’observation et l’âge du sujet [77]

où  $I_0$  représente l’intensité incidente. Suit la partie AC, où  $\Delta d$  (en  $m$ ) est la por-



FIGURE 3.7 – Décomposition des composantes AC et DC de l’absorption des tissus selon [15]

tion du chemin optique variable dans le temps (avec le pouls) et  $\alpha_A$  est le coefficient d’absorption conduisant à :

$$I_2(t) = I_1 e^{-\alpha_A \Delta d(t)} = I_0 e^{-(\alpha d + \alpha_A \Delta d(t))} \quad (3.21)$$

On retrouve ainsi la transmittance de la partie AC dans :

$$\Delta A(\lambda, t) = -\alpha_A(\lambda) \Delta d(t) \quad (3.22)$$

Elle permet de s’affranchir de la connaissance de  $I_0$ , qui est généralement une inconnue dans les dispositifs de la sorte. En effet, bien que l’on contrôle le courant dans les sources d’alimentation, l’intensité du flux lumineux incident dépend du rendement spectral de la source (conversion courant-lumière), lui-même variable dans le temps selon l’âge des composants.

### 3.3.2 Principes de mesure existants

Le champ d’application de l’oxymétrie de pouls est vaste. On trouve actuellement aussi bien des dispositifs utilisés dans les hôpitaux que des produits de mesure com-

merciaux orientés vers le bien-être, telles que les *smartwatches*. En fonction de leur emploi, la fiabilité de la mesure est plus ou moins importante avec des incertitudes parfois inhérentes à la mesure ou même au calcul. On développe ici les différents modes d'applications ainsi que leurs limites.

### i Transmission et Réflexion

Les dispositifs d'oxymétrie de pouls se scindent typiquement en deux catégories selon leur mode d'acquisition du PPG : par transmission ou par réflexion. Comme le montre la figure 3.8, ces deux stratégies ne diffèrent que par la disposition spatiale des capteurs. Les oxymètres de pouls par transmission disposent d'une source lumineuse et d'un photodétecteur positionnés de part et d'autre des tissus monitorés. Cette disposition permet au capteur de réceptionner une plus grande partie du flux transmis après les phénomènes de transports des photons dans la matière. Cependant, cette disposition spatiale restreint drastiquement le choix du site d'observation. Typiquement, on les voit appliqués aux doigts et orteils, aux oreilles et à la langue, où la vascularisation est suffisamment dense pour donner une composante pulsatile détectable [86].

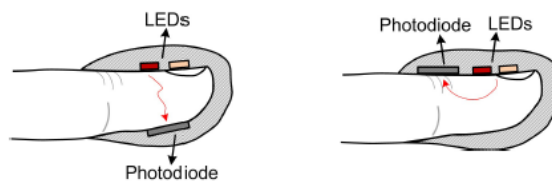


FIGURE 3.8 – Acquisition du PPG par transmission ou par réflexion [87]

Les oxymètres de pouls par réflexion sont, eux, composés d'une source et d'un photodétecteur positionnés du même côté des tissus. La mesure profite alors de la rétrodiffusion pour enregistrer le PPG. Ce mode est privilégié dans la majorité des dispositifs récents, car il permet d'atteindre une plus grande variété de sites d'observation, tels que l'avant-bras, le front et le buste. Cependant, une plus petite fraction du flux émis est reçue (comparativement au mode de transmission), ce qui résulte en un faible SNR. Ce mode de mesure est également plus sensible aux artéfacts de mouvement comme la respiration et impose une conception et un traitement du signal robustes à ces interférences [15]. Évidemment, tout dépend de la distance entre l'émetteur et le récepteur qui sont typiquement couplés de façon à pouvoir observer les couches superficielles sous le site d'observation. Enfin, il requiert un choix avisé quant à la sélection des sources lumineuses et de leur puissance, afin que le flux lumineux pénètre suffisamment dans les tissus pour atteindre les vaisseaux sanguins et maximiser leur rétrodiffusion en direction du capteur.

### ii Calcul de la saturation

L'équation 3.22 permet de mesurer la différence d'absorption dans le temps des tissus irrigués sans connaissance de l'intensité du flux lumineux incident. Cette obser-

vation étant valable pour tout  $\lambda$ , l'application de l'oxymétrie requiert l'emploi d'un minimum de deux sources lumineuses, qui donnent naissance à deux PPG, pour la détermination de la concentration des deux chromophores identifiés. Pour cela, il est d'usage de calculer le Ratio de ratios ( $R_{OS}$ ) défini par :

$$R_{OS}(t) = \frac{\Delta A(\lambda_1, t)}{\Delta A(\lambda_2, t)} = \frac{(\varepsilon_{Hb}(\lambda_1) [Hb] + \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1) [HbO_2]) \Delta d(\lambda_1, t)}{(\varepsilon_{Hb}(\lambda_2) [Hb] + \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2) [HbO_2]) \Delta d(\lambda_2, t)} \quad (3.23)$$

Bien que la différence des chemins optiques soit variable dans le temps, l'utilisation de deux sources permet de s'en affranchir, en considérant  $\Delta d$  identique pour les deux longueurs d'onde.

$$R_{OS}(t) \approx \frac{(\varepsilon_{Hb}(\lambda_1) [Hb] + \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1) [HbO_2])}{(\varepsilon_{Hb}(\lambda_2) [Hb] + \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2) [HbO_2])} \quad (3.24)$$

Dans le même temps, on peut réécrire l'équation 2.1, en remplaçant  $SO_2$  par  $S_pO_2$ , telle que :

$$[HbO_2] = S_pO_2 ([HbO_2] + [Hb]) \quad (3.25)$$

$$[Hb] = (1 - S_pO_2) ([HbO_2] + [Hb]) \quad (3.26)$$

Ainsi, il est possible de remonter à la saturation en substituant les équations 3.25 et 3.26 dans 3.23 :

$$R_{OS}(t) = \frac{\varepsilon_{Hb}(\lambda_1) + [\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1) - \varepsilon_{Hb}(\lambda_1)] S_pO_2(t)}{\varepsilon_{Hb}(\lambda_2) + [\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2) - \varepsilon_{Hb}(\lambda_2)] S_pO_2(t)} \quad (3.27)$$

On obtient alors une relation directe entre la saturation et le  $R_{OS}$ . L'équation 3.27, peut donc s'écrire comme suit :

$$S_pO_2(t) = \frac{\varepsilon_{Hb}(\lambda_1) - \varepsilon_{Hb}(\lambda_2) R_{OS}(t)}{\varepsilon_{Hb}(\lambda_1) - \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1) + [\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2) - \varepsilon_{Hb}(\lambda_2)] R_{OS}(t)} \quad [\%] \quad (3.28)$$

On peut alors, pour tout  $R_{OS}$ , calculer la saturation correspondante l'aide de la courbe de calibration.

Typiquement, les longueurs d'onde  $\lambda_1 = 660 \text{ nm}$  (rouge) et  $\lambda_2 = 940 \text{ nm}$  (proche infrarouge) sont employées en oxymétrie de pouls. Comme on le voit sur la figure 3.9, ces valeurs donnent lieu à des points où les coefficients d'extinction des chromophores ont une grande différence de valeur dans le rouge, alors qu'elle est beaucoup plus faible dans les infrarouges (cf. tableau 3.2). Ce choix permet une grande sensibilité de la saturation et une approximation affine de la relation entre  $R_{OS}$  et  $S_pO_2$ . Plusieurs équations permettent alors de calculer la saturation selon le degré de raffinement de la calibration avec les formes suivantes, où les  $k_i$  sont les  $\varepsilon_i(\lambda_j)$  :

$$S_pO_2(t) = \frac{k_1 - k_2 R_{OS}(t)}{k_3 - k_4 R_{OS}(t)} \quad [\%] \quad (3.29)$$

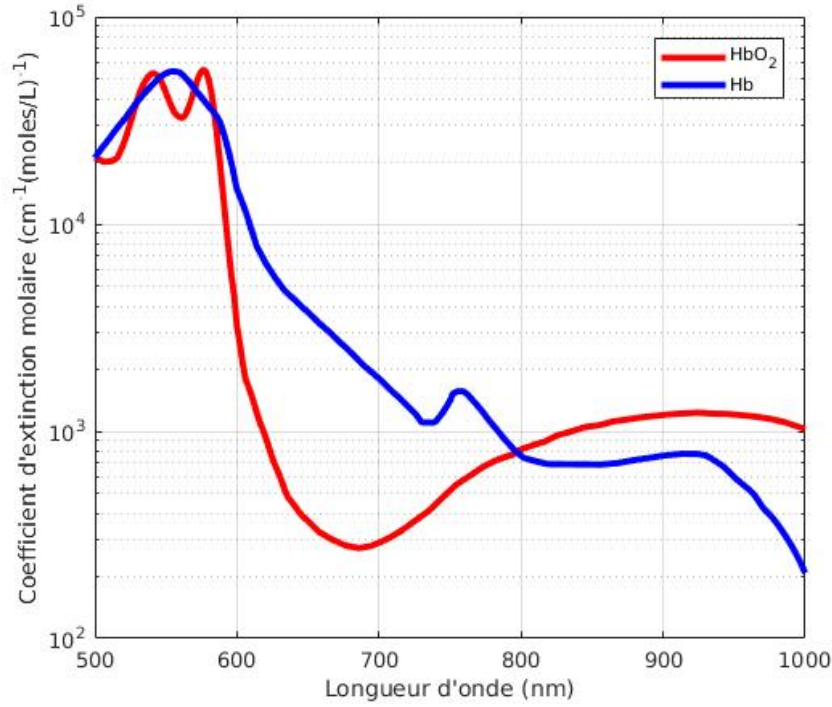


FIGURE 3.9 – Coefficients d’extinction de l’oxyhémoglobine et de l’hémoglobine désoxygénée, d’après [65]

$\lambda$ [nm]	$\varepsilon$ [ $L \cdot mmol^{-1} \cdot cm^{-1}$ ]	
	Hb	HbO <sub>2</sub>
660	0.81	0.08
940	0.18	0.29

 TABLE 3.2 – Coefficients d’extinction des hémoglobines fonctionnelles typiquement utilisés pour le calcul du  $S_pO_2$  aux longueurs d’onde usuelles, d’après [91]

Lorsqu’une approximation polynomiale n’est pas utilisée, la linéarisation est souvent poussée jusqu’à la simple droite avec une perte de précision [15, 88] :

$$S_pO_2(t) = k'_1 - k'_2 R_{OS}(t) \quad [\%] \quad (3.30)$$

Les valeurs typiquement utilisées dans ces cas amènent un calcul sous la forme :

$$S_pO_2(t) = 110 - 25 R_{OS}(t) \quad [\%] \quad (3.31)$$

Historiquement, les longueurs d’onde dans la fenêtre fNIRS supérieures à 1000 nm n’ont pas été considérées, car l’absorption de l’eau par les tissus n’est alors plus négligeable [89, 90].

Dans la majorité des dispositifs actuels, le ratio des ratios est déterminé en utilisant l’amplitude crête-à-crête du PPG correspondant à la portion AC du signal, et sa valeur moyenne, en tant que DC. Soit :

$$R_{OS}(t) = \frac{IP(\lambda_1)}{IP(\lambda_2)} = \frac{AC(\lambda_1)/DC(\lambda_1)}{AC(\lambda_2)/DC(\lambda_2)} \quad (3.32)$$

On se réfère souvent au ratio  $AC/DC$  comme l'Indice de Perfusion (IP). En théorie, cet indice est uniquement dépendant de la quantité de tissus irrigués par rapport aux autres tissus. En pratique, l'IP est dépendant des tissus qui seront traversés par le rayonnement incident et donc dépendant de tous les effets optiques présents.

### 3.3.3 Architecture typique

Il existe plusieurs méthodes d'application de la fNIRS, afin de pouvoir suivre les variations hémodynamiques au travers des tissus. La figure 3.10 en détaille les trois principales qui sont, en fonction des tissus à monitorer, employées par les dispositifs actuels. Ainsi, l'acquisition en onde continue (*Continuous Wave - CW*) est la méthode "basique" utilisée dans la majorité des dispositifs de monitoring, car elle ne nécessite que peu de composants et peut être mise en place dans de nombreux cas de façon rapide. Le flux lumineux est émis de façon constante et le résultat se mesure directement dans la différence d'intensité au point de sortie des tissus (cf. figure 3.10a). Pour chaque point de mesure en réception, il est possible de récupérer les paramètres optiques de la zone illuminée [92]. Il est également possible de moduler l'onde incidente pour observer le déphasage opéré par les tissus. Cette modification de la phase (*Frequency Domain - FD*), accompagnée de la réduction de l'amplitude (voir figure 3.10b), découle des caractéristiques optiques de la matière et permet de récupérer d'autres informations, tel que le temps de vol des photons dans les tissus. Cette modulation permet également au système d'obtenir un meilleur SNR en réduisant le bruit en  $1/f$  et le rendre plus robuste aux interférences externes [93]. Pour finir, la fNIRS peut être appliquée dans le domaine temporel (*Time Domain - TD*) avec l'emploi de pulses lumineux extrêmement courts, de l'ordre de la dizaine de picoseconde. Il est alors possible de mesurer plus de paramètres, notamment le comportement optique transitoire des tissus biologiques, comme le montre la figure 3.10c. Cependant, cette technique nécessite une instrumentation complexe qui ne peut que très difficilement s'adapter à un dispositif embarqué [94].

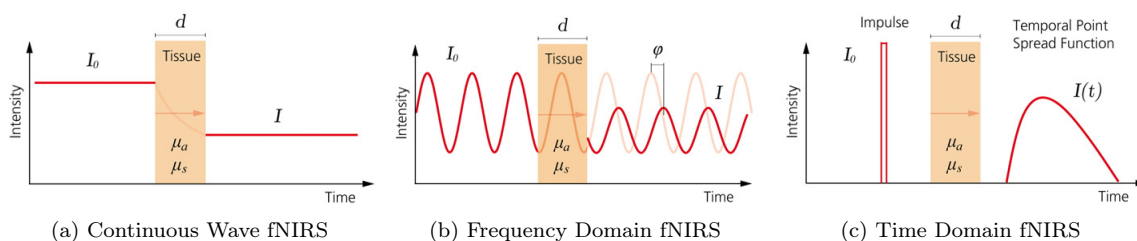


FIGURE 3.10 – Différentes techniques de la fNIRS [92]

La figure 3.11a illustre les systèmes typiques de mesure en onde continue pour l'oxymétrie de pouls avec, selon le mode d'acquisition, les sources lumineuses du même côté ou à l'opposé du photodétecteur, relativement aux tissus monitorés. Plébiscitée également pour sa simplicité de développement et d'utilisation in vivo, l'oxymétrie de pouls utilise généralement des composants du commerce peu onéreux, telles que des LEDs

pour l'émission lumineuse. Le bloc photodétecteur est responsable de la conversion entre l'intensité lumineuse et la tension correspondante. Pour cela, il associe typiquement une photodiode pour la réception et un bloc d'amplification par *TransImpedance Amplifier* (TIA), bien que des phototransistors ou un photomultiplicateurs puissent aussi être employés. Le signal converti est ensuite filtré pour en récupérer ses composantes AC et DC qui serviront au calcul du  $S_pO_2$ . Cet étage de la chaîne de traitement est critique. En effet, il doit faire face à des conditions défavorables. Comme précisé précédemment, l'IP est directement lié à l'irrigation des tissus. Cependant, bien que certains travaux parviennent à obtenir un tel indice jusqu'à 30 % dans le cas très favorable d'observation directement sur une artère [85, 95, 96], l'observation de la ME est beaucoup plus ardue, comme on le voit dans la suite de ce manuscrit. Dans son application la plus courante, le doigt rend, typiquement, un rapport de l'ordre de 10 % [15, 86].

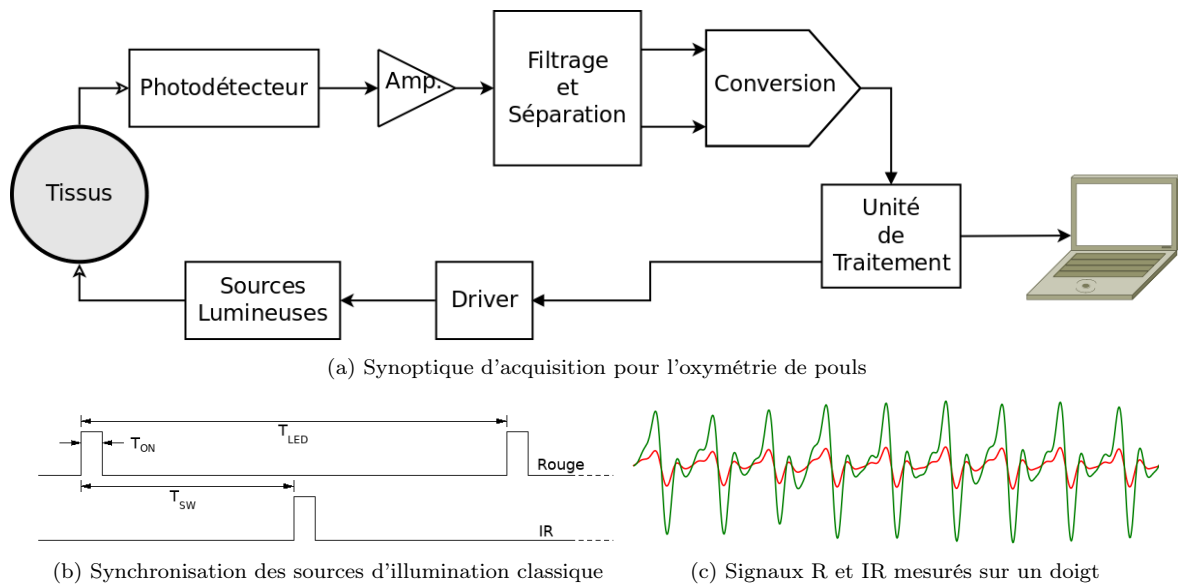


FIGURE 3.11 – Système d'acquisition typique du PPG en illumination sur deux longueurs d'onde

Le mode d'illumination continue ne permet pas, avec une simple photodiode, de distinguer l'illumination de plusieurs sources à différentes longueurs d'onde. Ainsi, pour le calcul du  $S_pO_2$ , une alternance d'illumination est opérée dans l'acquisition par le driver pour réserver une fenêtre temporelle à chaque source et donc, pouvoir identifier tout  $I(\lambda)$  et son  $I_0(\lambda)$ . Le schéma classique d'alternance est représenté en figure 3.11b pour deux sources lumineuses. Par la suite, plusieurs alternatives sont envisageables, afin de reconstruire le mode continu pour chaque longueur d'onde. Les dispositifs disposent en général d'autant de canaux de traitement que de sources lumineuses en vue de l'échantillonnage et maintien (*sample and hold*). L'utilisation d'un canal unique est également possible, dès lors que l'unité de traitement est capable de trier les échantillons pour reconstruire numériquement les signaux. Quelle que soit la stratégie utilisée, le timing est à prendre en considération pour une acquisition fidèle. La prise en compte de ces paramètres  $T_{ON}$ ,  $T_{LED}$  et  $T_{SW}$  (cf. figure 3.11b) est détaillée dans la suite de ce manuscrit. Un exemple d'acquisition à deux longueurs d'onde est donné en figure 3.11c



après reconstitution. Une fois séparés, les PPG sont traités par l'unité de traitement afin de pouvoir calculer le  $S_pO_2$ .

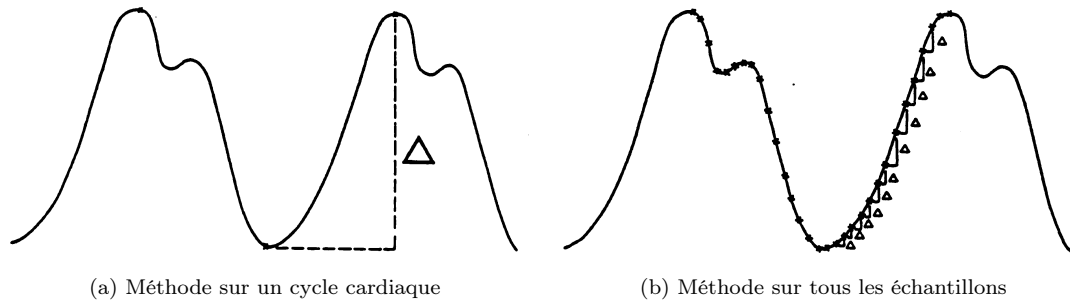


FIGURE 3.12 – Traitement des PPG pour le calcul du  $S_pO_2$  [15,97]

Il y a alors deux approches temporelles possibles. La première repose sur l'amplitude crête-à-crête et consiste en un repérage des pics et des creux (*peak and valley method*) du signal pour le découper en périodes cardiaques. Sur chacune de ces périodes, le dispositif peut calculer une valeur du  $R_{OS}$  avec les deux PPG. Toutefois, cette méthode est relativement lente, car elle nécessite d'attendre au moins un cycle cardiaque pour fournir une valeur. Sa principale alternative consiste en l'utilisation de tous les points des PPG pour en calculer la pente courante et rend donc autant de valeurs du  $S_pO_2$  que d'échantillons par PPG (*delta absorption method*) :

$$dA(\lambda) = \frac{PPG_n(\lambda) - PPG_{n-1}(\lambda)}{(PPG_n(\lambda) + PPG_{n-1}(\lambda)) / 2} \quad (3.33)$$

Cette méthode est plus proche d'un fonctionnement temps-réel. Mais, elle est plus sensible aux artéfacts d'acquisition. Ces deux approches sont théoriquement équivalentes, comme le montre l'équation 3.34 et, permettent d'obtenir, in fine, la valeur du  $S_pO_2$  avec :

$$R_{OS} = \frac{dA(\lambda_1)}{dA(\lambda_2)} \quad (3.34)$$

Diverses méthodes découlant de celles citées existent, souvent protégées par les brevets commerciaux, et peuvent mettre en avant d'autres outils mathématiques ou une combinaison de plusieurs d'entre eux. L'utilisation des outils fréquentiels, telle que la transformée de Fourier est également réalisable. Cependant, toutes ces alternatives exhibent une consommation élevée et une latence importante qui ne convient pas pour notre application.

### 3.3.4 Sources d'incertitude

#### i Composition des tissus monitorés

**Le sang** On présentait dans le premier chapitre la différence entre  $S_pO_2$  et  $SaO_2$ . La première approxime la seconde, en considérant que le sang n'est constitué que de deux composés de l'hémoglobine. Dans les faits, le  $S_pO_2$  ne donne pas la réelle saturation du sang, car il néglige la présence des dyshémoglobines principales que sont :

- la méthémoglobine (*MetHb* ou *Hi*),
- la carboxyhémoglobine (*COHb* ou *HbCO*),
- la sulfhémoglobine (*SulfHb* ou *SHb*),
- la carboxysulfhémoglobine (*SHbCO*),
- la cyanhémoglobine (*MetHbCN* ou *HiCN*).

L'impact de la présence de dyshémoglobines dans le sang peut atteindre une déviation entre la valeur calculée du  $S_pO_2$  et la valeur réelle de la saturation de l'ordre de plusieurs pourcents selon leur concentration. Bien que l'estimation de l'erreur soit imprécise avec la mesure sur seulement deux longueurs d'onde, une approximation est donnée pour la présence de *HbCO* à travers l'équation suivante [15] :

$$S_pO_2 = \frac{[HbO_2] + 0.9[HbCO]}{[Hb_{total}]} * 100 \quad [\%] \quad (3.35)$$

et dans le cas de *MetHb* par [15] :

$$S_pO_2 = \frac{[HbO_2]}{[Hb_{total}] - [MetHb] - [HbCO]} * 100 \quad [\%] \quad (3.36)$$

Les équations 3.35 et 3.36 mettent en évidence une surestimation du  $SaO_2$  par le  $S_pO_2$  qui n'est dû, en réalité, qu'à l'hypothèse simplificatrice sur le nombre de chromophores du sang. Dans le cadre médical, cette déviation est trompeuse pour l'établissement d'un pronostic car la pratique hospitalière ne laisse que peu de marge. Pour cette raison, les dispositifs de mesures commerciaux du  $S_pO_2$  sont soumis, pour leur marquage **CE** nécessaire à l'emploi, à la norme ISO 80601-2-61 [98] qui impose une erreur acceptable maximale de 4% sur le résultat de la saturation dans la plage allant de 100% à 70%. Pour autant, la majorité des dispositifs visent une incertitude de 2% à 3%, afin de pouvoir catégoriser plus aisément les cas selon les seuils médicalement admis [99]. Ainsi, on considère les paliers d'oxygénation suivants :

- Entre 100% et 98% : Normal
- Entre 98% et 90% : Préoccupant
- Inférieure à 90% : Critique

Les dyshémoglobines sont notoirement connues pour augmenter artificiellement la lecture de la saturation [15, 100]. On comprend que cette interférence amène à considérer un patient en bonne santé, alors qu'il souffre d'une faible oxygénation du sang (hypoxémie).

On note qu'il existe d'autres pathologies sanguines telle que l'anémie. Elle résulte en une faible quantité d'érythrocytes dans le sang qui n'est, d'une part, pas détectable à l'aide de l'oxymétrie de pouls mais rendra également une lecture de saturation correcte dans les tissus monitorés même si ceux-ci sont sous le seuil normal. En effet, les globules rouges présents en faible nombre peuvent malgré tout être correctement chargés en oxygène.

**Le LCS et la pression ambiante** Les variations hémodynamiques sont la base du monitoring par IOD. Sans pouls, il est difficile de distinguer les variations d'absorption du flux lumineux dues à la circulation sanguine. S'il est communément admis que la forme du PPG vient d'une modification du chemin optique, on comprend alors que toute substance de composition variable dans le temps, comme le sang, et interagissant avec la lumière peut modifier la courbe. Dans ce sens, des récents travaux de Politi et al. [101] ont montré la relation entre la pression, la composition du LCS et la forme du PPG. En effet, la structure qui enveloppe la ME (cf. section 2.2) contient ce liquide quasi-transparent, dans le visible et dans la fenêtre NIRS. Ainsi, le LCS modifie le chemin optique de deux façons. Tout d'abord, en tant que liquide dans une membrane qui entoure la ME, la pression au sein du LCS, qui évolue dans le temps à mesure que le liquide circule autour du SNC impacte également les couches intérieures, dont les matières blanches et grises, irriguées par le circuit sanguin [102, 103]. Ainsi, cette pression déforme également la structure complète et se reflète sur la courbe. Cette variation de pression est visible également si elle est appliquée de l'extérieur, comme le montre l'étude de Kamshilin [83]. Ensuite, bien que le LCS soit transparent à l'œil nu, il ne l'est pas complètement et possède des coefficients optiques  $\mu_a$  et  $\mu_s$  non nuls [104–106]. Puisque la ME flotte dans le LCS au gré des mouvements du corps (cf. section 2.2), c'est alors par une modification variable de l'absorbance totale que le signal sera également impacté. Cette modification doit alors être prise en compte par l'ajout dans le modèle optique d'une couche d'épaisseur variable dans le temps.

## ii Données empiriques

**Calibration** L'utilisation d'une courbe de référence pour le calcul du  $S_pO_2$  est une méthode de calibration empirique dont la précision dépend de façon absolue de la justesse et de la pertinence de la courbe. Or, de nombreuses critiques sont disponibles dans la littérature quant à la pertinence de cette courbe. Basée sur un groupe restreint d'individus jeunes, d'origine caucasienne, sportives et en bonne santé, cette courbe n'est pas représentative de la population utilisatrice de ces dispositifs. Dès lors, il semble nécessaire de tenter de diversifier et agrandir le panel test, afin de se rapprocher d'une mesure plus correcte de cette courbe empirique.

Une autre limitation, de l'ordre de l'éthique, limite l'acquisition de cette courbe. Il n'est en effet pas responsable de faire chuter la saturation chez des volontaires sous un seuil dangereux d'environ 70 % [15, 107, 108]. La courbe n'est donc en réalité acquise qu'en partie et le reste est issu d'une simple projection, sujette à interprétations.

Enfin, la méthode de calibration repose sur le modèle choisi initialement. Ainsi, chaque modèle de transport de la lumière dans les tissus donne lieu à une calibration différente. On illustre ce biais sur la figure 3.13, où sont confrontés deux modèles existants. L'avantage de l'analyse de Schmitt [108] repose sur une prise en compte de la diffusion dans les tissus contrairement à la BLL et qui, en plus, permet une linéarisation du rapport entre le  $S_pO_2$  et le  $R_{OS}$ .

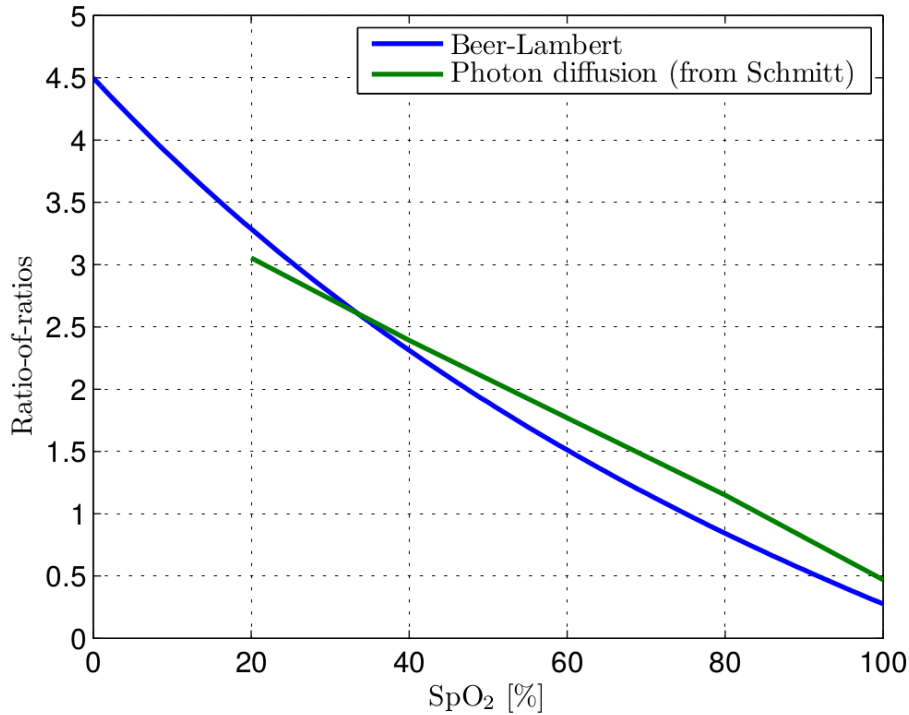


FIGURE 3.13 – Courbes de calibration selon la BLL et le modèle de diffusion du photon [87]

**Les coefficients d’extinction** L’utilisation du modèle BLL repose sur la connaissance des coefficients d’extinction des chromophores visés pour le calcul du  $S_pO_2$ . L’équation a montré qu’une petite variation sur le moindre terme du quotient entraîne un changement notable de la lecture de la valeur finale. Cependant, bien que la littérature s’accorde sur l’usage des données de Prahl [65], des études de Zijlstra [91] et de Cope [109], entre autres, ont abouti à des valeurs de coefficients d’extinction légèrement différentes. La figure 3.14 présente, dans la fenêtre spectrale [700 nm ; 900 nm], les variations analysées par Kim et Liu [110]. Leur impact sur le calcul du  $S_pO_2$  y est également calculé selon l’application. Ces divergences prennent racines dans les méthodes de mesure ainsi que le protocole expérimental optique qui permet de l’effectuer. Sans information complémentaire, il appartient alors aux concepteurs d’oxymètres de pouls de choisir le set de données avec lequel travailler en fonction de l’application.

**Choix des longueurs d’onde** En supplément de l’effort de représentation de la population au travers de la courbe de calibration, on peut également souligner le choix des longueurs d’onde. Le choix historique n’est plus forcément plébiscité et actuellement sont employées d’autres longueurs d’onde pouvant suffisamment pénétrer la peau. Dès lors, l’emploi de cette calibration qui repose sur le couple 660 nm et 940 nm n’est plus d’actualité. Bien que certains appareils commercialisés continuent de l’utiliser, ils disposent bien souvent d’un mode de calibration in situ afin d’appliquer la déviation nécessaire à la courbe empirique. Cependant, certaines études [111–113], tentent d’établir une mesure sans calibration. En reposant sur un couple de sources lumineuses à des longueurs d’onde très proches, typiquement  $\lambda_2 - \lambda_1 \leq 40 \text{ nm}$ , la différence de chemin

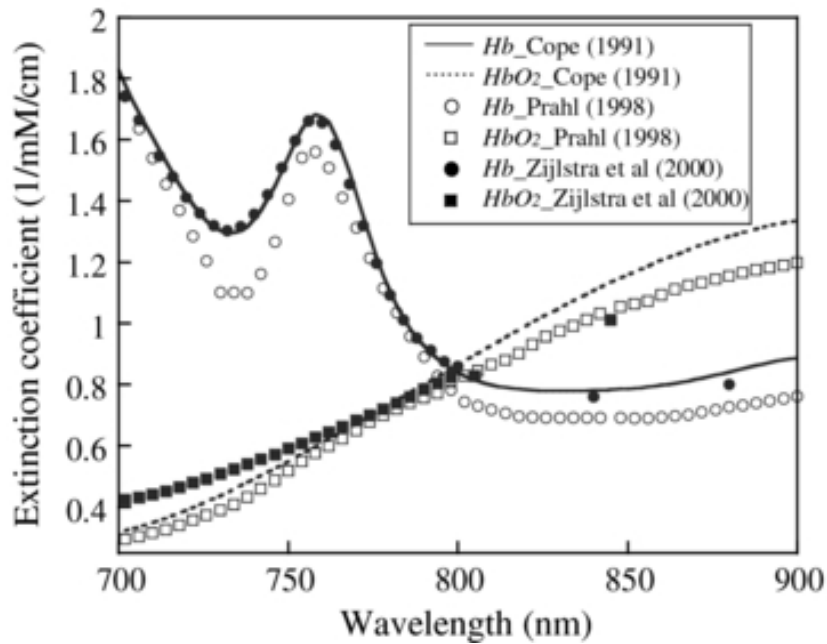


FIGURE 3.14 – Spectre des coefficients d'extinction des hémoglobines fonctionnelles [110]

optique pour ces deux longueurs d'onde est alors réellement négligeable et  $\Delta d\lambda_1/\Delta d\lambda_2$  en devient très proche de l'unité. En cela, la simplification opérée dans l'équation 3.24 ne comporte quasiment plus de biais.

**Le modèle BLL** Les simplifications et leurs limitations présentées plus haut (section 3.2) mettent en lumière l'incapacité des modèles existants de coller à la réalité, car ils considèrent les tissus monitorés comme un mélange homogène où les interactions avec les constituants de la matière sont équiprobables. La conséquence principale de cette limitation est l'absence d'information quant à la direction prise par le flux lumineux dans le milieu vivant. De nombreux travaux convergent sur ce point et tentent de modéliser la zone de sortie de l'intensité moyenne du flux incident à l'aide de méthodes Monte Carlo [75, 105, 114–117]. Du point de vue mathématique, l'utilisation de méthodes statistiques est bien venue pour représenter les phénomènes probabilistes de la lumière. Cependant, le principal obstacle à leur usage est la nécessité de paramètres (physiologiques). Plusieurs études dans ce sens ont fourni des données relatives aux différents coefficients qui régissent la propagation de l'onde lumineuse dans la matière avec, pour but final, une représentation fidèle. Néanmoins, les modèles de Monte Carlo sont d'autant plus fidèles que ne le sont ces paramètres, dont les valeurs divergent selon les études. Au-delà de cela, il y a la difficulté d'alimenter ces modèles avec les paramètres géométriques (épaisseur de l'épiderme, diamètre de l'os, etc.) uniques à chaque site d'application de l'oxymétrie pour chaque individu. Dans le cadre du monitoring médical, il n'est pas envisageable d'investir un temps considérable et des ressources matérielles, afin de déterminer ces paramètres. En effet, ceux-ci n'ont pour but que d'être appliqués à une méthode de quantification de la saturation sans contact qui est un substitut non idéal d'un prélèvement sanguin.

### iii Co-oxymétrie

Une voie amenant à diminuer les erreurs dues à la présence des dyshémoglobines consiste en la détermination de leur concentration et donc, ne plus considérer que seules les hémoglobines fonctionnelles sont les chromophores du sang [118–120]. En effet, la présence de ces dérivés de l'hémoglobines modifie la lecture de la saturation. La figure 3.15 compare les coefficients d'extinction de ces substances dans la fenêtre de travail. Ainsi, la présence de dyshémoglobines dans le sang, même en faible concentration, influe sur la modification du flux lumineux incident et donc du  $S_pO_2$ . La concentration de ces composés est variable chez les individus selon des habitudes quotidiennes. Un fumeur aura en moyenne jusqu'à 10 % de son hémoglobine totale sous forme de  $COHb$  contre moins de 2 % pour un non fumeur. Par contre dans les cas plus inquiétants, il s'agira d'une intoxication au monoxyde de carbone pouvant être fatale, si ce gaz inhalé induit une concentration supérieure à 50 % de l'hémoglobine totale [121–123]. De manière générale, on considère par exemple que le  $S_pO_2$  augmente artificiellement de 1 % pour chaque pourcentage de  $COHb$  dans le sang [15,100]. Quelle qu'en soit l'origine, le calcul du  $S_pO_2$  est amélioré dans la co-oxymétrie dès lors que plus de deux chromophores sont considérés. Pour cela, l'équation 3.12 rappelle qu'il faut au minimum autant de sources lumineuses que d'espèces à quantifier.

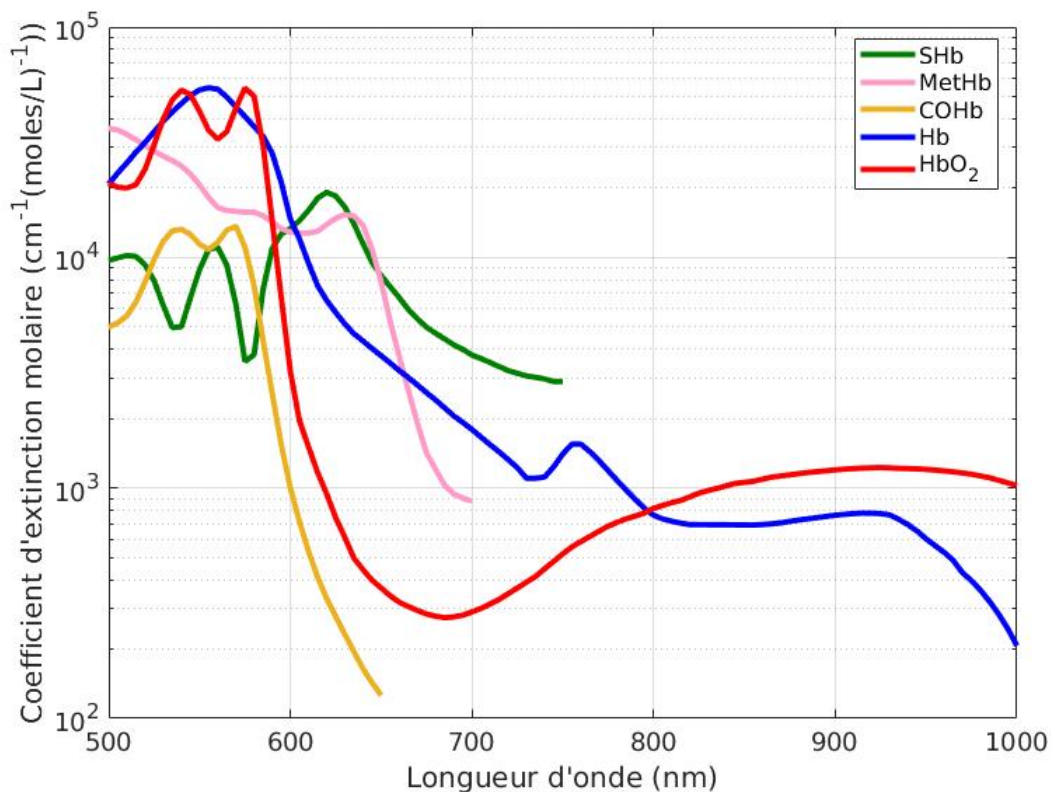


FIGURE 3.15 – Coefficients d'extinction molaires des dérivés de l'hémoglobine [65,124–126]

La figure 3.16 démontre l'application de la co-oxymétrie avec logiquement, en sortie, autant de PPG que de sources lumineuses. Les coefficients d'extinctions respectifs de

ces espèces chimiques sont par la suite nécessaires pour déterminer leur concentration. Plusieurs dispositifs commerciaux sont disponibles avec, chez chaque fabricant, une méthode propre pour le calcul du  $S_pO_2$  et optionnellement de la concentration des autres chromophores. Actuellement, on note chez Masimo une avance sur ses concurrents avec, non seulement un traitement plus performant, mais également, des dispositifs plus complets comme le modèle Radical-7® possédant jusqu'à 12 sources lumineuses pour la mesure de co-oxymétrie [127–129].

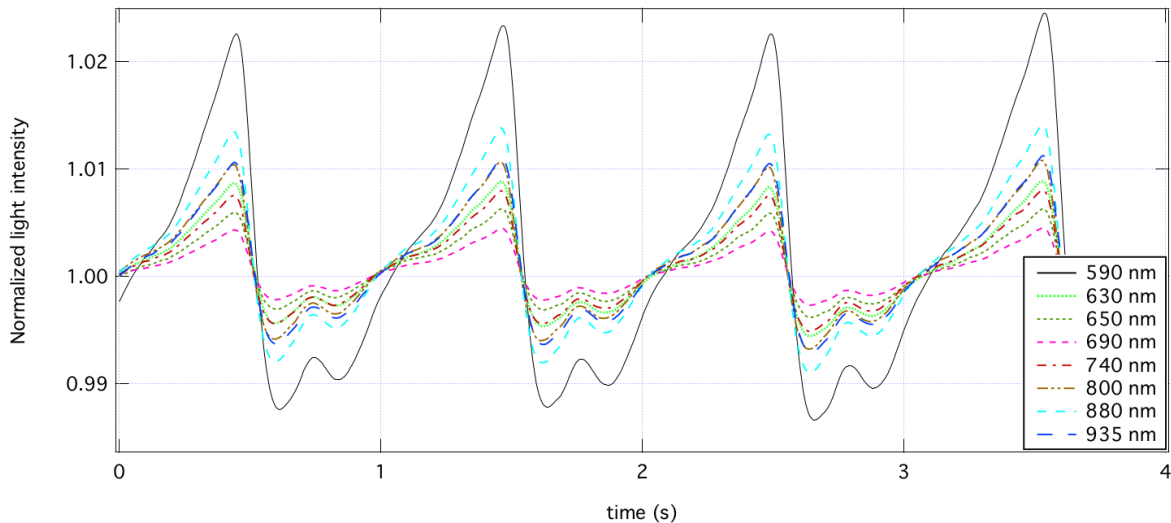


FIGURE 3.16 – Acquisitions normalisées du PPG sur le doigt en réflexion avec plusieurs longueurs d'onde [95]

Pour autant, bien que la lecture soit plus fidèle, la consommation énergétique accrue de la co-oxymétrie de par l'ajout de sources lumineuse et du traitement numérique, tout comme l'encombrement global, restent un frein pour son application au sein des dispositifs embarqués.

L'oxymétrie de pouls recèle un potentiel important pour la médecine moderne de par le large champ d'utilisation de la technique. Sa fiabilité peut être mise à profit pour les situations critiques lors de l'établissement d'un diagnostic pour les cas de souffrance de la ME.

### 3.4 Imagerie de la moelle épinière par imagerie optique diffuse

Longtemps reléguée comme un simple support de communication entre l'encéphale et la périphérie, la ME a souffert d'un désintéressement de la recherche en comparaison du cerveau. Aujourd'hui, elle regagne un intérêt à mesure que les études témoignent de son indépendance vis-à-vis de l'encéphale et de ses fonctions propres. Ainsi, bien que la littérature soit pauvre en résultats visant à monitorer l'évolution hémodynamique dans la ME, le couplage électrophysiologique sous-jacent est au cœur de quelques études qui ouvrent la voie vers une imagerie localisée du SNC [44, 130–132].

### 3.4. IMAGERIE DE LA MOELLE ÉPINIÈRE PAR IMAGERIE OPTIQUE DIFFUSE

En premier lieu, plusieurs mesures IRMf ont mis en lumière les mécanismes d'activité des neurones dans la ME, tels que ceux identifiés dans le cerveau. Dès lors, des études pilotes ont eut pour but de démontrer que l'application de l'IOD, en théorie applicable, donne des résultats exploitables et concordants. On s'intéresse ici aux différentes avancées dans ce domaine en mettant l'accent sur la pertinence des mesures réalisées, qui se présentent sous deux catégories : la mesure directe qui, comme son nom l'indique, réalise une quantification du  $SO_2$  en contact direct avec le site visé ; et la mesure indirecte, qui tire partie du réseau sanguin environnant et, plus particulièrement, de son arborescence pour en déduire la saturation par voie de conséquence.

#### 3.4.1 Observation indirecte

La méthode de suivi du  $SO_2$  par IOD, bien que réalisée de manière optique et donc sans contact nécessaire direct avec les vaisseaux de la ME, requiert une intrusion dans le corps. Le monitoring n'étant pas sensé infliger de nouvelles lésions (comme des incisions, par exemple), une catégorie d'études s'attèle à réaliser cette observation de la façon la moins intrusive possible. Divers résultats ont été produits à partir de l'observation indirecte de la ME [59, 133–135]. On rappelle ici que les artères responsables de l'irrigation de la moelle prennent leur source en dehors du rachis (cf. figure 2.5b). En toute concordance, l'aorte fournit également les vaisseaux qui entourent la colonne vertébrale, à la fois du côté ventral, tout comme du côté dorsal. Comme on peut le

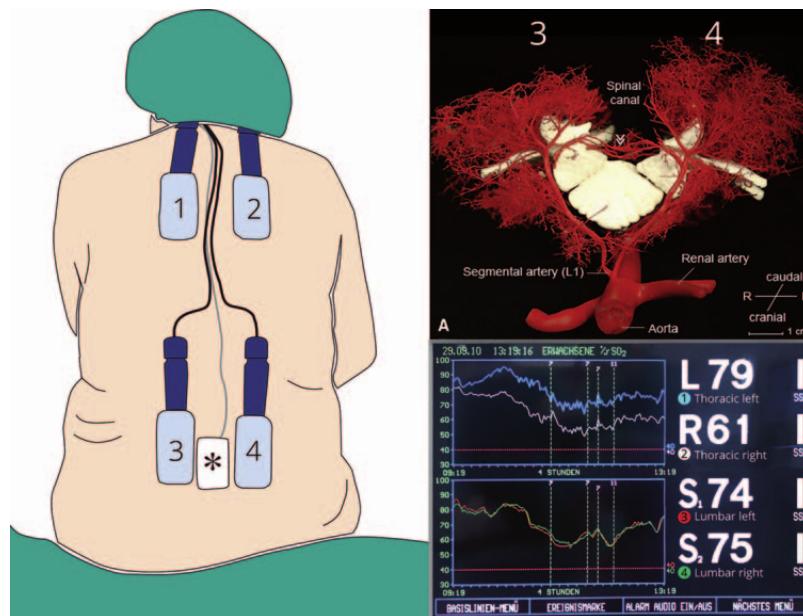


FIGURE 3.17 – Mise en pratique de l'imagerie du réseau collatéral de la ME [136]

voir sur la figure 3.17, le réseau collatéral de la ME alimente les tissus (principalement des muscles) dans la région dorsale para-vertébrale qui entoure le rachis. Par substitution, le monitoring indirect utilise la saturation de ce réseau collatéral pour en déduire l'oxygénation des tissus de la ME. Les travaux de Moermann et Etz [59, 133] montrent une forte corrélation entre la pression artérielle locale et la mesure de la fNIRS. Ap-



pliquée dans le cadre de la surveillance d'opérations thoracoabdominales, cette mesure montre que l'oxymétrie de pouls en réflexion transcutanée peut être utilisée au bloc opératoire pour un suivi des variations hémodynamiques locales. Les effets indésirables du clampage aortique, acte parfois nécessaire, peuvent alors être suivis. Ainsi, une diminution trop importante de l'oxygénation des tissus due à l'arrêt ou la diminution du flux sanguin peut être détectée et régulée avant d'atteindre le seuil critique pour les tissus au-delà duquel ils se dégradent.

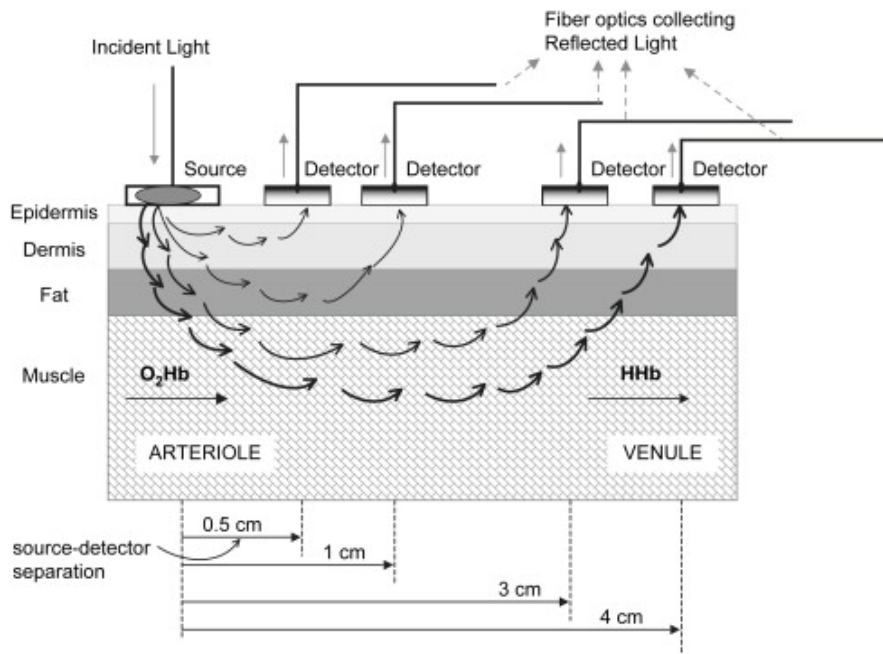


FIGURE 3.18 – Influence de la longueur d'onde sur la profondeur d'observation [112]

Cependant, bien qu'il existe un lien entre la baisse de la pression artérielle locale (et donc du débit sanguin local) et la saturation locale [137, 138], l'hypoxie, l'hypoxémie et l'ischémie n'en sont pas dépendantes et peuvent prendre place de façon indépendante. Dans le cas où une ischémie de la ME serait liée à une baisse de pression, cette mesure, distante du lieu visé, n'a pas la certitude de donner aux praticiens une information valide. Premièrement, il faudrait au préalable pouvoir identifier la profondeur exacte des tissus à observer et s'assurer que le flux lumineux les traverse, pour ensuite vérifier que la ramification de ces vaisseaux valide leur rôle de substitut de la ME. La figure 3.18 illustre cette contrainte qui est, ici encore, dépendante de la longueur d'onde et donc du chemin optique. Le mode d'observation par réflexion fonctionne pour de faibles épaisseurs, comme le doigt. Mais, il souligne aussi que pour une observation plus profonde, une source lumineuse à priori plus adaptée doit être employée [139], si ce n'est envisager une observation par transmission. Pour une application généralisée en routine opératoire, il n'est pas envisageable de devoir calibrer un tel dispositif, pour chaque individu, selon les épaisseurs de chaque couche traversée par exemple, pour en déduire l'espacement nécessaire à l'application de la mesure.

Aussi, il a été montré que le SNC est doté d'une plasticité qui s'étend à son réseau sanguin, que l'on nomme la vasoréactivité, tant au niveau du cerveau [138, 140–142],

que de la ME [143–146]. Ainsi, lorsqu’une zone est peu alimentée suite à un incident, le réseau sanguin est capable de s’adapter pour malgré tout fournir cette zone en sang. Pour ce faire, il modifie le diamètre de certaines artères et artérioles pour suppléer au chemin initial. Si tel est le cas, la zone para-vertébrale pertinente à observer n’est pas forcément la zone adjacente. Il faudrait donc explorer en amont et en aval de la zone visée pour détecter les adaptations du réseau sanguin local au préalable. Il en va de même pour les malformations et variations de réseau entre les individus évoquées au chapitre 2. L’intérêt d’une utilisation de la fNIRS, en première approche, est alors très réduite si elle nécessite une détection des conditions hémodynamiques par une autre méthode de monitoring, telle que l’angiographie. Dans ces conditions, son application transcutanée n’est plus aussi aisée qu’elle prétend l’être. Sa fiabilité est, quant à elle, aléatoire, dès lors qu’il n’y a aucune certitude sur la réelle profondeur d’observation. Il apparaît alors intéressant d’envisager une observation directe qui s’affranchit de ces points limitants.

### 3.4.2 Observation directe

Il existe une seconde catégorie d’études qui se penchent sur l’observation directe de la ME. En supprimant les intermédiaires pour se mettre en contact direct avec les méninges, il y a alors la certitude que l’information récupérée correspond au site voulu. Cette application a été réalisée avec succès sur différents modèles animaux pour montrer sa fiabilité face à d’autres méthodes de monitoring. Par exemple, les travaux [147–149] ont opté pour le rat dans leurs études. Afin de mesurer l’efficacité de l’approche, diverses protocoles de validation ont été utilisés avec pour but de corrélérer les variations hémodynamiques observées aux conditions établies. La figure 3.19 illustre les dispositifs typiques de cette application. L’utilisation de fibres optiques (cf. figure 3.19a) est courante pour la mesure des variations hémodynamiques et permet de garantir la directionnalité du flux lumineux émis, qui est l’hypothèse des points d’entrée et de sortie des photons dans les tissus dans les modèles mathématiques [115]. Dans une autre configuration, l’utilisation de plusieurs sources lumineuses de part et d’autre du photodétecteur (cf. figure 3.19b), ou du même côté 3.20a, est légèrement plus encombrante sur la ME, mais permet de calculer le  $S_pO_2$  local et, potentiellement, la concentration des dyshémoglobines.

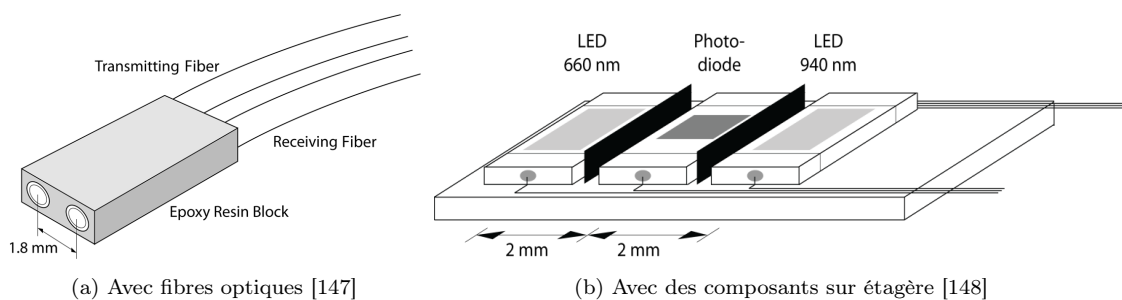
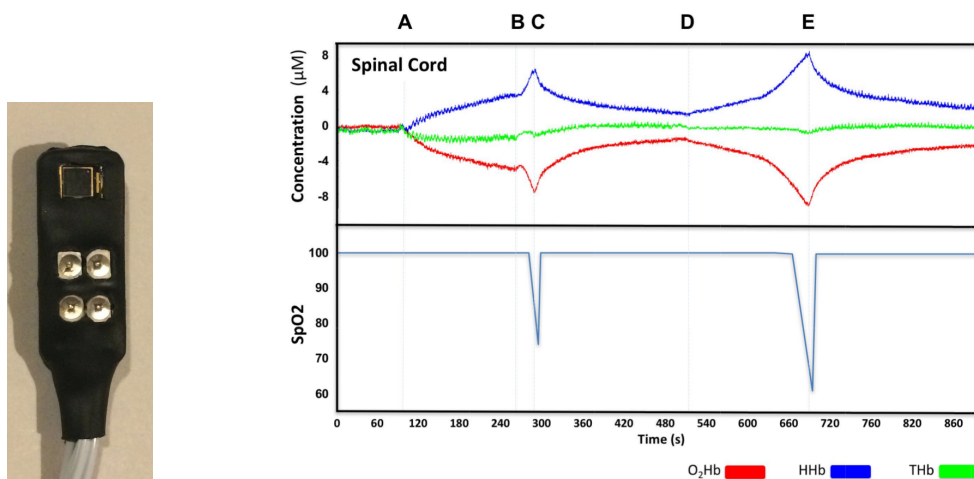


FIGURE 3.19 – Dispositifs typiques de mesure des variations hémodynamiques par IOD en réflexion

Ces études ont fourni des résultats prometteurs avec un suivi par IOD en forte corrélation avec les mesures de flux sanguin par débitmètre Doppler laser [147]. Cette validation sur principe de la fluidique est également visible sur les courbes de PPG, dès lors que la compression de la ME implique une compression de son réseau artériel [148]. Une première étude de Sharma et al. [149] a démontré le couplage électrophysiologique avec une stimulation électrique du SNC pour en observer les répercussions sur les variations hémodynamiques. Réalisée sur le rat, cette étude est un premier pas dans la compréhension des événements électriques de la ME sur le rongeur.

D'autres types de stimulations ont été réalisées sur des animaux d'envergures plus importantes, comme le mouton ou le porc [150,151]. En effet, les dimensions étant d'un tout autre ordre, les propriétés optiques des tissus ont un impact sur la conception du système. De plus, l'anatomie du rongeur est plus éloignée de l'humain. Ainsi, la modulation de la prise d'oxygène par ventilation mécanique a été au centre de plusieurs études [151,152], dans le but d'impacter directement le niveau du  $S_pO_2$ . Par ce moyen, il est plus facile de mesurer l'efficacité de la mesure car la stimulation se reflète sur l'oxymétrie de pouls. On présente une illustration de ces résultats en figure 3.20b, où le démarrage des épisodes hypoxiques est visible par la fNIRS plus de deux minutes avant la mesure par l'oxymètre du commerce. Ces courbes témoignent de la valeur ajoutée de l'IOD pour les tissus de la ME. Grâce à son application, les dégâts irréversibles dus aux épisodes de manque d'oxygène dans les secteurs médullaires sont potentiellement détectables plus rapidement que par les mesures conventionnelles.



(a) Prototype en réflexion

(b) Épisodes hypoxiques en (A-B) et (D-E) par la fNIRS

FIGURE 3.20 – Suivi d'épisodes hypoxiques par IOD en réflexion [151]

Contrairement aux techniques transcutanées évoquées précédemment, ces méthodes de mesure directe nécessitent un degré d'invasivité plus ou moins élevé. L'intrusion dans l'organisme, au mieux jusqu'au rachis, au pire jusqu'aux méninges, est le frein principal de leur application. Les résultats sont certes plus fiables, mais ce n'est pas un motif suffisant, aux yeux des praticiens, pour réaliser une opération supplémentaire. Toutefois, les cas d'application, eux, comportent déjà au moins un acte chirurgical. Autrement dit, ces dispositifs peuvent être utilisés dans les cadres de surveillances de

chirurgies thoracoabdominales qui peuvent impacter la ME. Aussi, les autres opérations orthopédiques du rachis sont également concernées. Pour autant, la mise à nu de la ME n'est pas toujours indispensable. C'est pourquoi, afin de limiter les risques inhérents aux lésions des actes chirurgicaux, les travaux de Macnab et al. [152] ont étudié la possibilité d'effectuer l'observation de la ME au travers du rachis. La figure 3.21a illustre cette étude pilote, où les fibres optiques sont disposées sur les côtés de la vertèbres pour assurer un flux lumineux en direction du canal vertébral. Appliquée sur des porcs, cette étude a démontré la faisabilité de l'observation des variations hémodynamiques avec succès, à l'aide de fibres optiques, sur un animal de gabarit plus important que le rat.

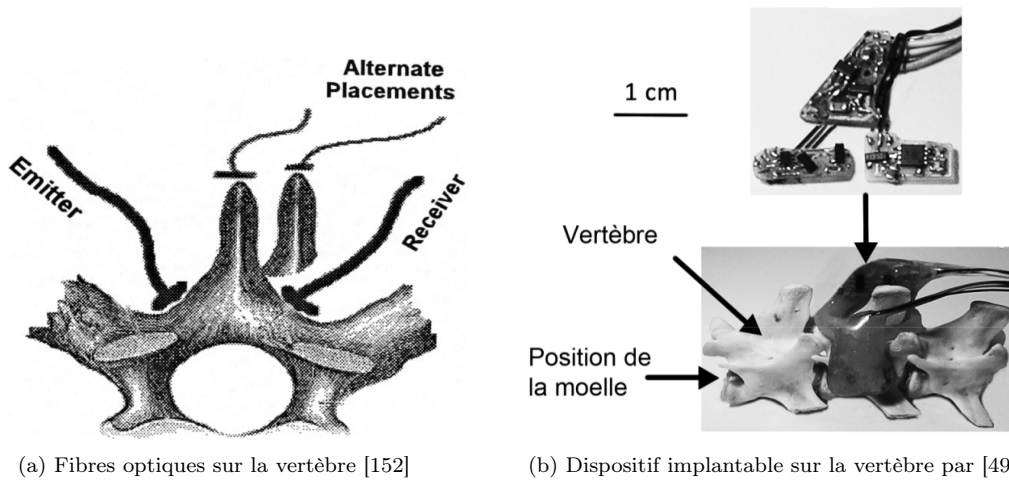


FIGURE 3.21 – Mesures des variations hémodynamiques par transmission au travers de la vertèbre

Cette observation faite en transmission présente également un autre avantage : elle permet d'atteindre la partie ventrale de la ME. Comme indiqué en section 2.2, les motoneurones, unités responsables des commandes motrices, se situent dans la partie ventrale de la ME. Ainsi, bien que de nombreuses études aient démontré le monitoring des variations hémodynamiques en réflexion, ces variations ne permettent pas d'établir complètement le couplage entre l'activité des motoneurones et du flux sanguin local.

C'est avec ces considérations que Goguin et al. [49] ont développé un dispositif implantable pour la mesure en transmission au travers de la vertèbre. Testé sur le chat, ce dispositif a fourni des mesures hémodynamiques fortement corrélées aux relevés par ENG en parallèle, lors de commandes de locomotion. Ainsi, ce mode de mesure permet une pénétration plus profonde du flux lumineux qui permet d'observer la ME dans sa totalité.

## Conclusion

Le tableau 3.3 résume les principales études portant sur ce monitoring de la ME. Ce regain d'intérêt pour cette partie du SNC s'accompagne d'une variété de travaux, dans un but exploratoire, avec différentes applications. Elles témoignent également

du potentiel de la mesure par fNIRS. L'aspect potentiellement invasif de la mesure a été ici évoqué avec la possibilité de monitorer le réseau collatéral du rachis. Bien que ne présentant pas la certitude d'observer les ramifications directement responsable de l'irrigation de la zone visée, cette application proposée est dorénavant et déjà employable sur l'humain, car faiblement invasive. L'utilisation de la fNIRS pour la ME en hôpital nécessite plusieurs étapes, dont des preuves de concept sur des modèles animaux. La sélection du modèle doit ici être mise au regard de la mesure. Les dimensions anatomiques et les paramètres optiques sont dépendants du modèle. Pour une visée sur l'humain, les rongeurs et les chats ne semblent pas le meilleur choix en première approche. Le porc et le mouton sont plus appropriés et permettent un développement avec les contraintes de propagation de la lumière plus proches du cas final. Enfin, le mode de mesure en réflexion ("R" dans le tableau 3.3), contrairement au mode par transmission ("T" dans le tableau 3.3), a montré ses limites quant à l'observation de la totalité de la structure de la ME et ne permet pas de comprendre tous les mécanismes prenant place dans le rachis.

La revue de ces applications variées de la fNIRS pour la ME nous permet de raffiner la problématique précédente. Le développement d'un outil de monitoring, utilisable en routine opératoire, nécessite une prise en compte de l'environnement physiologique pour fournir une mesure fiable et rapide. Pour des besoins de praticité, l'aspect embarqué du dispositif doit être ajouté aux contraintes de développement pour répondre au caractère ambulatoire du besoin. C'est dans cet axe que l'on détaille dans le chapitre suivant une méthodologie correspondante au développement d'un dispositif embarqué pour l'imagerie de la ME.

Auteurs	Région monitorée	Sujet	Mode	Protocole de validation
Suehiro (2017) [135]	Réseau collatéral	Porc	R	Pression artérielle
Moerman (2011) [133] Etz (2013) [59]		Humain		
Boezman (2015) [134]	ME	Rat	R	MEP
Phillips (2011) [148]				Dé/Compression
Sharma (2011) [149]		Mouton	R	Stimulation électrique
Phillips (2013) [147]				Débitmètre Doppler
Mesquita (2013) [150]		Porc	T	Stimulation chimique
Shadgan (2017) [151]				Stimulation gazeuse
Macnab (2002) [152] Goguin (2010) [49]	Chat		ENG	

TABLE 3.3 – Comparatif des principales études sur le monitoring direct et indirect par IOD de la ME



# Chapitre 4

## Méthodologie de conception d'un système de monitoring de la moelle épinière

*« Quoi que vous décidiez de faire,  
il y a autre chose à faire auparavant. »*

---

Loi générale de Murphy

### Sommaire

---

<b>Introduction</b> . . . . .	<b>69</b>
<b>4.1 Déviations pratiques du modèle théorique</b> . . . . .	<b>70</b>
4.1.1 Source réelle versus source idéale . . . . .	70
4.1.2 Récepteur réel versus récepteur idéal . . . . .	77
4.1.3 Impact sur le calcul d'oxygénation . . . . .	80
4.1.4 Effets de la température . . . . .	85
4.1.5 Bilan . . . . .	87
<b>4.2 Chaîne de traitement</b> . . . . .	<b>88</b>
4.2.1 Séparation des flux lumineux . . . . .	89
4.2.2 Bandes utiles . . . . .	89
4.2.3 Filtrage . . . . .	90
4.2.4 Rapport signal sur bruit et compromis . . . . .	92
4.2.5 Séparation des composantes utiles et illumination . . . . .	94
4.2.6 Stabilité et illumination . . . . .	99
<b>4.3 Conversion</b> . . . . .	<b>106</b>
4.3.1 Amplitude du signal et résolution . . . . .	108
4.3.2 Bruit intrinsèque . . . . .	109



CHAPITRE 4. MÉTHODOLOGIE DE CONCEPTION D'UN SYSTÈME DE MONITORING DE LA MOELLE ÉPINIÈRE

---

- 4.4 Outils numériques et post-traitement . . . . . 112**
- 4.4.1 Observation simple des photopléthysmogrammes . . . . . 113
- 4.4.2 Réduction des sources parasites . . . . . 115
- 4.4.3 Détermination de la fréquence cardiaque . . . . . 117
- 4.4.4 Détermination de la saturation . . . . . 118
- Conclusion . . . . . 120**

---

---

## Introduction

Le chapitre précédent a montré qu'il appartient, pour chaque cas, d'adapter le dispositif aux contraintes en vigueur. Le développement d'un outil employant la fNIRS pour le suivi de la consommation d' $O_2$  dans la ME est d'autant plus périlleux qu'il est embarqué et ne repose, à ce jour, que sur une faible quantité de connaissances sur l'environnement et sur l'objet de la mesure. On met en évidence dans ce chapitre l'approche itérative de ce travail exploratoire, que l'on illustre en figure 4.1, ayant pour but de dégager, puis de préciser des spécifications pour l'élaboration d'un cahier des charges réalisable et répondant (en perspective) aux besoins de la pratique médicale. Cette méthodologie est établie en conséquence du processus de raffinement qui a guidé ces travaux de thèse pour fournir, à son terme, un protocole formalisé pour les conceptions futures. Les nombreuses incertitudes, allant de pair avec le travail sur le vivant, ont mené à plusieurs itérations entre les étapes, allant du concept à la mesure. On essaie de traduire ici cet effort d'amélioration de la définition des contraintes, tant au niveau des modèles que des composants.

Les considérations primaires de la conception de la chaîne de mesure se centrent autour du *front-end* analogique pour s'étendre à la numérisation, puis au traitement numérique des données. Les choix des composants qui en découlent orientent la totalité de la conception de cette chaîne avec, toujours en visée, la réalisation de la mesure, selon des critères plus ou moins pré-établis, qui dépendent des besoins à la source de la création du dispositif. Ainsi, on se préoccupe, dans un premier temps, des éléments au cœur de la mesure, à savoir les sources lumineuses et la réception du flux lumineux. Par la suite, l'impact des choix réalisés sur ces blocs primaires est évalué sur le reste de la chaîne d'instrumentation et le post-traitement, avec les différents choix envisagés et, in fine, les performances globales du système.

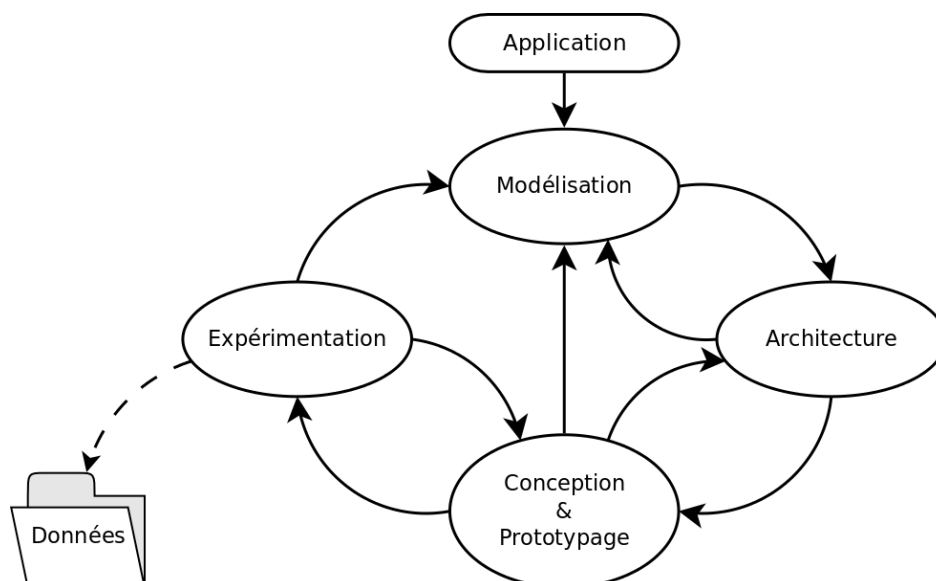


FIGURE 4.1 – Approche itérative de la démarche de conception

## 4.1 Déviations pratiques du modèle théorique

L'expression du besoin minimal doit être exprimée afin d'en découler un objectif pour la réalisation du dispositif voulu. On montre ici les conséquences de l'expression d'un besoin mal équilibré entre l'objectif voulu et les considérations théoriques préalables. Pour un besoin exprimé visant à obtenir le calcul absolu du  $S_pO_2$ , on en vient au calcul des incertitudes sur l'oxymétrie même. On se concentre ci-après sur les blocs critiques au centre de l'observation de la ME par fNIRS, c'est-à-dire les sources lumineuses et le photodétecteur.

Le principe de mesure par oxymétrie de pouls, largement détaillé dans la littérature, souffre de multiples incertitudes d'acquisition et de calcul évoquées en section 3.3. En tête de liste, on y retrouve une forte approximation dans l'équation 3.28, qui suppose les chemins optiques identiques, quelles que soient les longueurs d'onde employées et le milieu observé. Bien que, dans de rares cas, elle soit valide, par l'utilisation de sources lumineuses à des longueurs d'onde proches [111], cette hypothèse ne devrait pas être utilisée de façon généralisée. Ainsi, on se doit d'utiliser l'expression complète, certes difficilement calculable, mais plus proche du réel, qui tient compte des différents chemins optiques  $d(\lambda_i)$ , avec l'équation suivante<sup>5</sup> :

$$S_pO_2 = \frac{\varepsilon_{Hb}(\lambda_1) - \varepsilon_{Hb}(\lambda_2) R_{OS}(d(\lambda_2)/d(\lambda_1))}{\varepsilon_{Hb}(\lambda_1) - \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1) + [\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2) - \varepsilon_{Hb}(\lambda_2)] R_{OS}(d(\lambda_2)/d(\lambda_1))} \quad [\%] \quad (4.1)$$

Au-delà de l'acquisition du flux lumineux et de la chaîne de traitement, l'équation 4.1 suppose que les photocourants mesurés sont issus d'une illumination purement monochrome, correspondante à la valeur du coefficient d'extinction qui lui est affectée. Cependant, il n'existe pas de dispositif d'oxymétrie de pouls employant une illumination purement monochrome.

On voit par la suite les déviations et leurs conséquences sur le calcul de la saturation qu'imposent ces sources lumineuses réelles. On précise que toute nouvelle grandeur présentée est, sauf unité spécifiée, sans dimension.

### 4.1.1 Source réelle versus source idéale

Lorsque l'on mentionne une illumination monochrome, on sous-entend une émission à une unique longueur d'onde  $\lambda_0$ . Son spectre est alors représenté par une raie, équivalente dans le domaine des longueurs d'ondes, à un Dirac d'une certaine puissance,  $A$ , à cette valeur. Dans la réalité, une source dite monochrome présente, dans le domaine spectral, une cloche dont la valeur maximale se trouve à  $\lambda_0$ . Puisque cette cloche peut être modélisée le plus souvent comme une distribution Gaussienne, elle est également caractérisée par un écart-type,  $\sigma$ , dit "largeur de la Gaussienne" et le plus souvent défini en optique à travers la *Full Width at Half Maximum* (FWHM). Pour une puissance

5. Les grandeurs ont été définies en section 3.3.2.

électrique et une température données, selon la technologie choisie pour la sélection de la source lumineuse, on aura un rendement plus ou moins important (i.e., puissance optique plus ou moins importante) et une largeur spectrale plus ou moins importante (i.e., lobe plus ou moins large).

D'autres paramètres sont également variables, selon les sources et leur packaging, et sont à prendre en compte selon la disposition de la mesure (liste non exhaustive) :

- polarisation du flux lumineux,
- divergence (angle d'émission),
- dépendance à la température (à la fois pour le rendement et pour la valeur centrale)  $\Delta\lambda/\Delta T$ ,
- dépendance au courant (à la fois pour le rendement et pour la valeur centrale)  $\Delta\lambda/\Delta I$ ,
- astigmatisme (section du cône d'émission elliptique au lieu d'un disque),
- ...

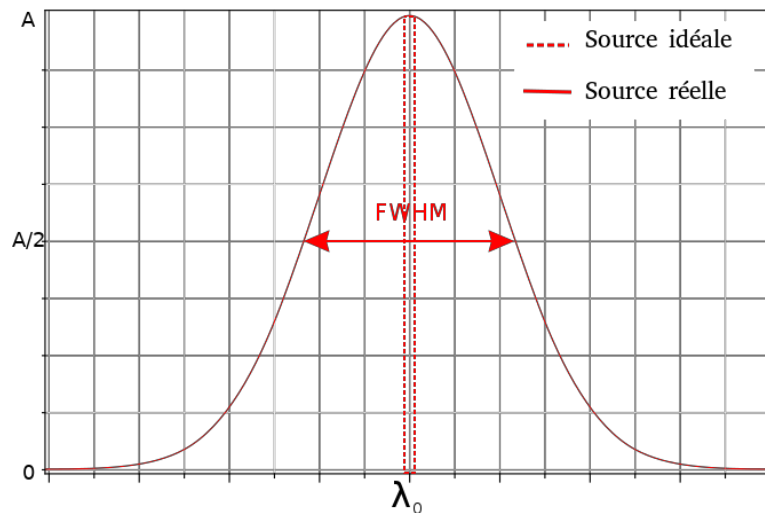


FIGURE 4.2 – Allure idéale en pointillé et modèle de distribution gaussienne du spectre d'émission d'une source en trait plein

La figure 4.2 représente les caractéristiques du spectre d'une source réelle à distribution gaussienne, avec une intensité max  $A$  (qui égale 1 si le spectre est normalisé), la valeur centrale maximale à  $\lambda_0$  (parfois appelée valeur pic  $\lambda_{pic}$ ) et la largeur à mi-hauteur FWHM. Ainsi, l'intensité lumineuse de ce type de source se formalise grâce à l'expression suivante :

$$I_{LED}(\lambda) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(\lambda - \lambda_0)^2}{2\sigma^2}\right) \quad [W.m^{-1}] \quad (4.2)$$

avec

$$FWHM = \Delta\lambda = 2\sigma\sqrt{2\ln(2)} \quad [m] \quad (4.3)$$

### i Contributions réelles

La forme de la répartition spectrale de la source a en effet une grande importance, car les photons générés seront captés, puis convertis par un photodétecteur. Or, en fonction de leur réponse spectrale, les photodétecteurs convertissent une partie plus ou moins importante du flux lumineux incident en photocourant. Ainsi, en fonction de sa fonction de transfert optique (i.e., sa sensibilité) le photodétecteur applique une somme pondérée du spectre d'émission reçu à un instant  $t$ . Ce flux incident génère donc un unique photocourant  $i_{ph}$  qui, dans le cas d'une source réelle, est la résultante d'une lumière "multicolore" (car elle contient en réalité plusieurs longueurs d'onde). Cette photoconversion trahit donc l'hypothèse de calcul de la source monochrome de l'équation 4.1. On peut représenter cet effet par le changement suivant, qui étend la génération de photons d'une longueur d'onde unique à une plage de valeurs :

$$I_{LED}(\lambda_0) \Rightarrow \sum_i I_{LED}(\lambda_i) \quad [W.m^{-1}] \quad (4.4)$$

Il paraît tentant de souhaiter de nombreux  $I_{LED}(\lambda_i)$  à sommer qui vont faciliter la mesure en augmentant la valeur du photocourant résultant (et donc le SNR). Cependant, il faut statuer sur la nature des longueurs d'onde adjacentes. Sont-elles des parasites ? Sont-elles utiles ? À l'image de la distorsion et de son calcul, si l'on regarde la contribution  $I_{LED}(\lambda_0)/\sum_i I_{LED}(\lambda_i)$ , on remarque qu'elle est d'autant plus petite et donc défavorable que la FWHM est grande. En effet, on se retrouve alors avec l'intensité lumineuse utile (à  $\lambda_0$ ) noyée dans le reste des rayonnements aux  $\lambda_i$ . L'intégrale de Gauss donne un résultat pratique, car on obtient, pour la totalité des longueurs d'onde émises, une répartition spectrale décrite comme suit :

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(\lambda - \lambda_0)^2}{2\sigma^2}\right) d\lambda = 1 \quad (4.5)$$

Pour une illumination normalisée, on a, de façon discrète, pour un gain unité constant en réception :

$$\sum_{\lambda} \exp\left(-\frac{(\lambda - \lambda_0)^2}{2\sigma^2}\right) = \sigma\sqrt{2\pi} = \frac{FWHM\sqrt{2\pi}}{2\sqrt{2\ln(2)}} \equiv \sum_i I_{LED}(\lambda_i) \quad (4.6)$$

Autrement formulée, la contribution de la longueur d'onde d'intérêt en fonction de la largeur de la gaussienne est tout simplement :

$$ContribE\% = 100 \frac{I_{LED}(\lambda_0)}{\sum_i I_{LED}(\lambda_i)} \equiv 100 \frac{I_{LED}(\lambda_0) 2\sqrt{2\ln(2)}}{FWHM\sqrt{2\pi}} \quad [\%] \quad (4.7)$$

Ce rapport apparaît maximal pour une largeur de gaussienne minimale (puisque normalisée, on a  $I_{LED}(\lambda_0) = 1$ ). On donne, dans le tableau 4.1, un exemple de calcul avec

des sources réelles, dont les paramètres ont été mesurés par nos soins au préalable. Ces paramètres sont ensuite exploités pour les modèles représentés dans la figure 4.7a, présentée ci-après. La quantité  $ContribR_{\%}$  est, quant à elle, expliquée en section 4.1.2. Il semble alors évident que le choix du concepteur ayant pour but d’obtenir une contri-

Type	Modèle	$ContribE_{\%}$ [%]	$ContribR_{\%}$ [%]
VCSEL	PSM-TO-001-W0680	55.26	55.26
	OPV310	55.26	55.26
LED	OSR5CA5111P	4.94	4.95
	SFH4845	1.74	1.75
	520A RED	4.47	4.48
	520A IR	1.38	1.39
	SFH7050 RED	6.26	6.27
	SFH7050 IR	2.14	2.15

TABLE 4.1 – Contributions en émission et en réception de différentes sources lumineuses selon le modèle de distribution gaussienne

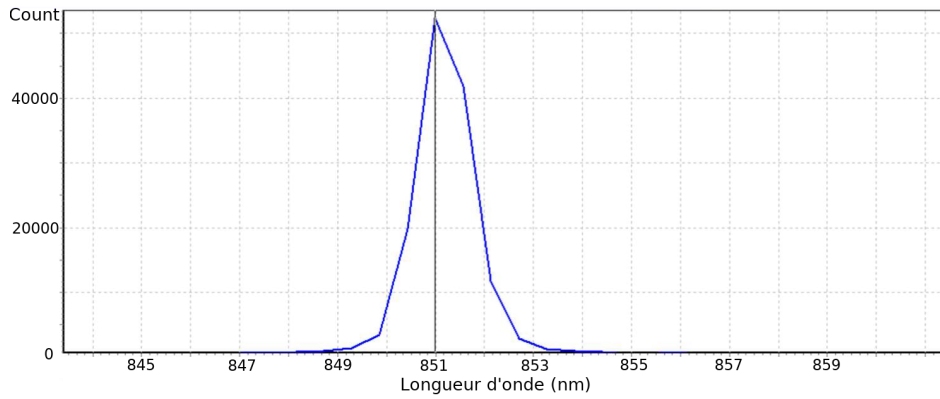
bution maximale à la longueur d’onde souhaitée se tourne vers les composants à faible largeur spectrale.

Particulièrement réputée pour ses qualités optiques, la diode laser à cavité verticale émettant par la surface, ou *Vertical-Cavity Surface-Emitting Laser* (VCSEL), est un type de source lumineuse à diode laser répondant très bien à ce besoin en comparaison aux LEDs classiques. Utilisés en spectroscopie ou pour les projections de lumière à formes structurées, ce composant est de plus en plus employé au sein des dispositifs pour le grand public, telles que les souris optiques pour ordinateur. Dans le cadre de l’oxymétrie de pouls, son emploi présente l’avantage d’un spectre lumineux très resserré autour de sa valeur nominale, proche de l’allure idéale présentée en figure 4.2. Ce spectre d’émission représente ainsi un choix idéal quant à la contribution à la longueur d’onde visée, car il présente un spectre concentré autour d’une même valeur, contrairement aux LEDs. Cet avantage est visible dans les calculs de contributions en émission (cf. tableau 4.1), où la quantité  $ContribE_{\%}$  (soit la quantité de lumière émise effectivement à la bonne longueur d’onde par rapport au reste) est bien plus importante avec les composants du type VCSEL (comme le PSM-TO-001-W0680 et le OPV310) que les composants de type LED (comme le OSR5CA5111P ou le SFH4845). Ainsi, les VCSEL dépassent d’un ordre de grandeur les composants LEDs en terme d’efficacité spectrale pour notre mesure.

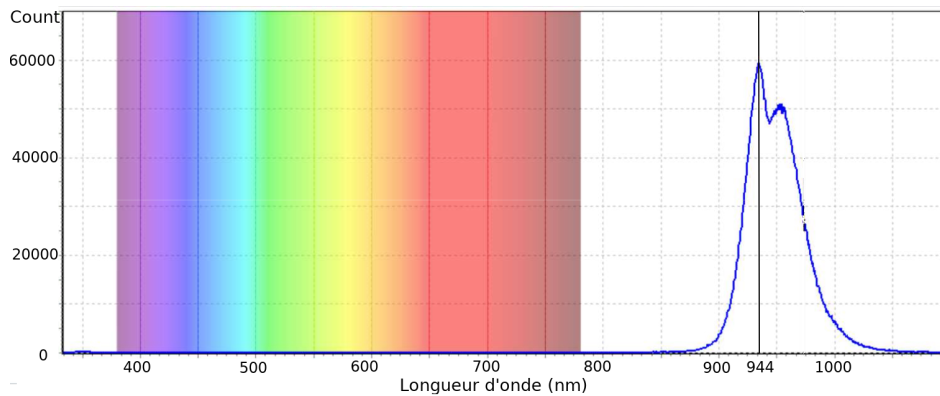
## ii LED versus VCSEL

On présente, en figure 4.3, les mesures spectrales sur des composants du commerce qui mettent en lumière les caractéristiques évoquées jusque là. Réalisées à l’aide du spectrophotomètre décrit dans la suite de ce manuscrit, on présente les spectres lumineux dans le logiciel dédié AVASOFT.

La figure 4.3b met également en évidence une particularité issue des processus de fabrication et présente sur une grande partie des LEDs. En effet, non seulement le



(a) Spectre d'émission typique du VCSEL OPV310



(b) Spectre d'émission typique de la LED SFH4845

FIGURE 4.3 – Mesures des spectres d'émission de deux sources lumineuses distinctes à température ambiante pour des temps d'intégration différents avec AVASOFT

spectre d'émission s'étale sur une large plage de longueur d'onde, mais il y a également plusieurs pics. Typiquement, on considère que le pic d'amplitude maximale détermine la longueur d'onde nominale,  $\lambda_0$ .

On présente, dans le tableau 4.2, les caractéristiques optiques de plusieurs types de sources lumineuses envisageables pour l'oxymétrie de pouls. Pour comparaison, on y joint les mesures réalisées sur un dispositif commercial de Mindray, utilisé en routine hospitalière. Le modèle 520A, à notre disposition, est destiné à une mesure au chevet du patient pour une utilisation unique. Applicable sur le doigt uniquement, il est réservé aux patients de plus de 30 kg. Également, on y ajoute les mesures sur un capteur du commerce destiné à la mesure de l'oxymétrie de pouls par réflexion de chez OSRAM, pour les bracelets connectés par exemple. Bien que le SFH7050 dispose d'une troisième longueur d'onde (verte), on ne présente ici que les sources dans la région NIRS. En effet, les rayonnements dans le domaine du visible inférieurs à 600 nm (violet, bleu, vert, jaune) ne sont pas favorables à la mesure par transmission dans le corps et ne présentent pas d'intérêt dans le cas de la ME. Ce tableau permet de comparer les caractéristiques des spectres d'émission des sources présentes, ainsi que leur efficacité en terme de puissance optique au travers de la grandeur (sans unité)  $Count(\lambda)$ . Cette grandeur fait état du nombre de photons mesurés durant la période d'intégration,  $T_{int}$  en secondes, selon la puissance électrique correspondante. Ainsi, on compare les

Type	VCSEL		LED 5 mm		Oxymètre d'hôpital	Capteur commercial
Référence	Princeton Optronic	Optek	OptoSupply	OSRAM	Mindray	OSRAM
	PSM-TO-001-W0680	OPV310	OSR5CA5111P	SFH4845	520A	SFH7050
$\lambda_0$ [nm]	686	851	633	944	660	664
$\Delta\lambda$ [nm]	1.7	1.7	19	54	21	15
$i_F$ [A]	$1.53.10^{-4}$	$1.5.10^{-3}$	$1.93.10^{-2}$	$2.40.10^{-2}$	$2.00.10^{-2}$	$2.15.10^{-2}$
$V_F$ [V]	1.95	1.6	1.96	1.2	1.8	1.97
Count [s.u.]	$5.50.10^4$	$5.10.10^4$	$6.10.10^4$	$6.00.10^4$	$5.00.10^4$	$5.50.10^4$
$T_{int}$ [s]	$1.00^{-3}$	$2.00^{-6}$	$2.27.10^{-5}$	$6.13.10^{-4}$	$5.00.10^{-5}$	$8.80.10^{-6}$
FOM [ $s^{-1}.A^{-1}.V^{-1}.m^{-1}$ ]	$1.08.10^{20}$	$6.25.10^{21}$	$3.74.10^{18}$	$6.29.10^{16}$	$1.32.10^{18}$	$9.84.10^{18}$
						954
						44
						$2.05.10^{-2}$
						1.2
						$4.20.10^4$
						$4.00.10^{-5}$
						$9.70.10^{17}$

TABLE 4.2 – Récapitulatif des mesures à température ambiante des principales caractéristiques optiques de différentes sources lumineuses de type LED et VCSEL

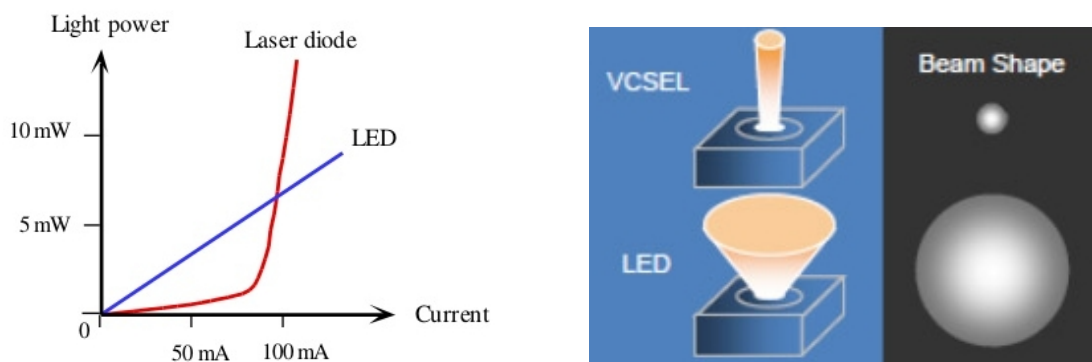


différentes sources au travers d'une *Figure Of Merit* (FOM) de notre création, présentée en équation 4.8 :

$$FOM(\lambda_0) = \frac{Count(\lambda_0)}{T_{int}i_F V_F FWHM} \quad [s^{-1} \cdot A^{-1} \cdot V^{-1} \cdot m^{-1}] \quad (4.8)$$

Elle permet d'évaluer le nombre de photons reçus, sur une période donnée, pour un courant d'alimentation  $i_F$  (en  $A$ ) et une tension de polarisation  $V_F$  (en  $V$ ). La FWHM est également prise en compte pour une comparaison de la concentration de ce nombre de photons sur le spectre lumineux. Dans le cas d'une mesure optique en milieu fortement absorbant, on se trouve alors avec le choix suivant : prendre une source lumineuse de type LED qui génère en réception un photocourant plus important par illumination multi-chromatique ou bien une source laser type VCSEL "monochromatique", mais générant en réception un photocourant plus faible, en illumination normalisée (cf. figure 4.2). Si le critère de choix est la précision de la mesure, il apparaît certain qu'une source VCSEL est plus appropriée, d'autant plus que le rendement lumineux de cette source est meilleur que celui de la LED.

En effet, les VCSEL disposent d'un second avantage sur les LEDs : à partir d'un certain courant d'alimentation, leur puissance optique générée est importante. Ainsi, comme le montre la figure 4.4a, dès lors que ce seuil est dépassé, un VCSEL a, à courant équivalent, un rendement optique bien supérieur à une LED dans le sens où sa puissance lumineuse est bien plus importante. Dans l'optique de l'autonomie d'un dispositif embarqué, cette caractéristique présente un intérêt certain, car elle permet de diminuer le quota important des sources lumineuses dans le budget énergétique total.



(a) Puissances lumineuses émises selon le courant [153]

(b) Cônes d'émission des sources [154]

FIGURE 4.4 – Caractéristiques typiques des flux lumineux émis d'une LED et d'un VCSEL

Enfin, on présente les deux cônes d'émission respectifs de ces sources en figure 4.4b. En tant que diode laser, le flux lumineux du VCSEL se propage dans un quasi-cylindre, contrairement au large cône de la LED. Avec les propriétés fortement diffusantes du milieu, la faible divergence du VCSEL est appréciable, car elle permet de soutenir l'hypothèse d'un flux lumineux entrant dans les tissus biologiques par un unique point. La LED, quant à elle, aura tendance à illuminer une grande surface et possiblement, privilégier des trajets optiques ne circulant pas nécessairement par le centre de la ME,

où se trouve la matière blanche, dégradant ainsi le SNR.

Dans la même optique de développement du système embarqué, il faut mentionner qu'à ce jour, les VCSEL sont non seulement plus chers (d'un facteur 10 au mieux), mais également moins variés dans leur packaging pour le grand public.

Enfin, on présente dans la figure 4.5 la déviation apportée par une FWHM de l'ordre d'une LED typique sur la mesure. Ainsi, on superpose le calcul du  $S_pO_2$  dans le cas d'un VCSEL et dans le cas d'une LED, pour le couple 660 nm et 940 nm. Dans le calcul, on affecte à ces modèles (VCSEL et LED) des FWHM respectivement de 2 nm et de 50 nm. Ils sont également mis en regard de l'approximation linéaire usuelle présentée précédemment (cf. équation 3.31). Comme on peut le voir dans la figure 4.5a, les deux modèles de calcul de la saturation ont une allure décroissante mais l'approximation linéaire présente un écart important avec le calcul absolu pour un  $S_pO_2$  entre 30 % et 80 %. De plus, comme visible sur la figure 4.5b, les deux courbes images des VCSEL et LED montrent qu'une FWHM de 50 nm entraîne une déviation de plus de 1 % dans la fenêtre de saturation [90 % ; 100 %]. Ainsi, on observe que l'approximation linéaire usuelle, utilisée comme telle, n'est pas nécessairement adaptée à une mesure de précision. Également, la largeur spectrale de la LED, qui ne représente pas le cas idéal, apporte une déviation dans le calcul absolu. Cumulée avec les incertitudes mentionnées en section 3.3.4, une telle déviation peut entraîner un diagnostic médical erroné.

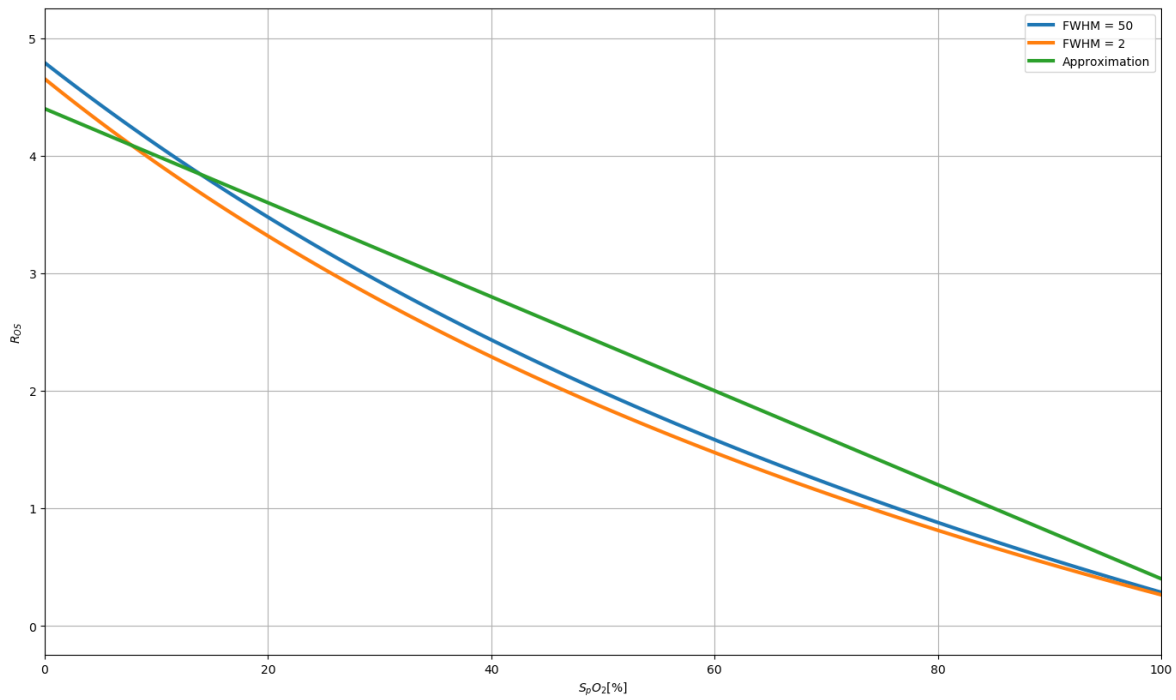
Les divers avantages que peut procurer l'usage d'un VCSEL sont, ici, occultés par l'approche exploratoire du prototypage. En effet, au travers de collaborations avec des partenaires industriels (tels que Princeton Optronics, Inc.) et d'une production en volumes, le champ des possibles s'en retrouverait élargi, mais dans le cadre de cette thèse, c'est bien la disponibilité des composants sur étagère qui a orienté, en partie, la conception vers l'usage de LEDs. En conséquence, le design du dispositif final, dans son volume particulièrement, est amené à subir cette rareté plutôt que de l'imposer. On récapitule les différents arguments de décision entre la LED et le VCSEL dans le tableau 4.3.

Catégorie	LED	VCSEL
FWHM	--	++
Puissance lumineuse	-	++
Courant d'alimentation	+	++
Divergence	-	++
Variété de couleurs	++	-
Variété de packaging	++	-
Prix	++	--

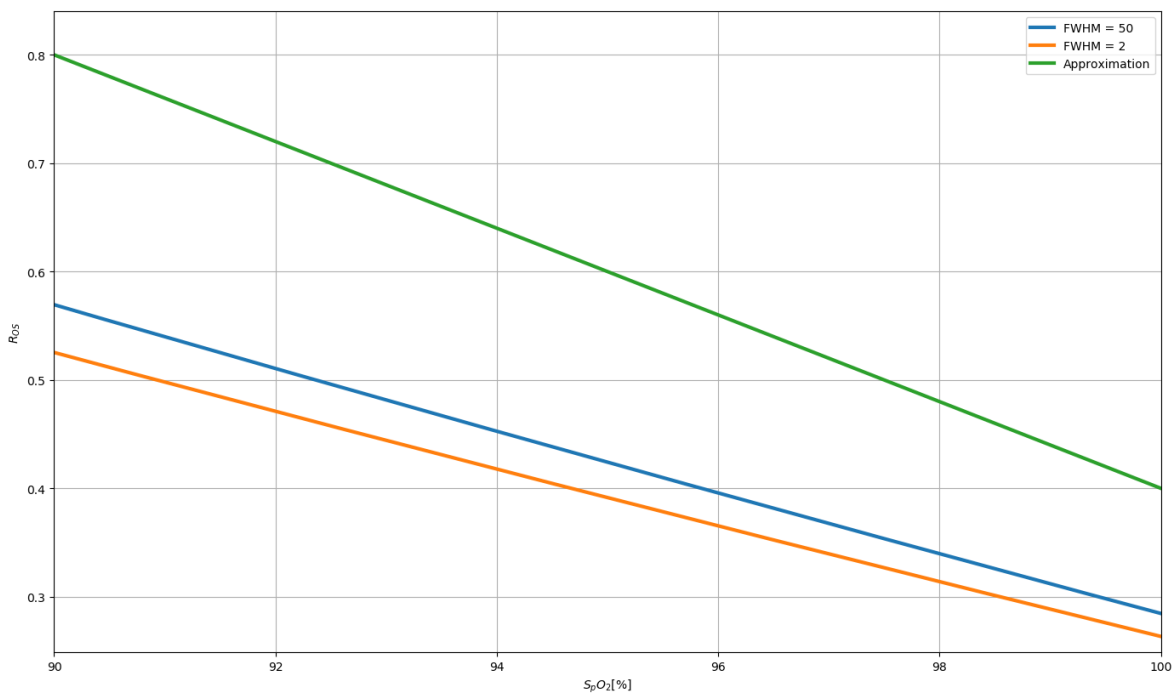
TABLE 4.3 – Comparatif des deux types de sources lumineuses envisagés

#### 4.1.2 Récepteur réel versus récepteur idéal

Dans le cas d'une mesure optique, et en particulier dans les mesures qui ont pour objectif de caractériser le milieu qui a été traversé par le flux lumineux, on souhaite



(a) Évolutions du  $S_pO_2$  selon le  $R_{OS}$



(b) Zoom sur la région de saturation [90 % ; 100 %]

FIGURE 4.5 – Calcul des déviations du  $S_pO_2$  avec un couple de sources à 660 nm et 940 nm pour : une FWHM de 50 nm (en bleu), une FWHM de 2 nm (en orange) et l'approximation linéaire de l'équation 3.31 (en vert)

idéalement avoir un photorécepteur de réponse spectrale "plate", c'est-à-dire constante sur toutes les longueurs d'onde. Connaissant le spectre d'émission de la source utilisée, il est alors aisé de remonter à la fonction de transfert optique du milieu en question  $A(\lambda)$ . Cependant, ce cas de figure n'est pas réaliste et les concepteurs ont à charge de tenir compte du spectre de réception (sensibilité spectrale) de leur photodétecteur. Encore une fois, la forme de la réponse spectrale peut être modélisée par une pseudo-gaussienne. Cependant, ce modèle est une approximation assez grossière dans le cas des photodiodes en technologie silicium (Si) ou arséniure de gallium (GaAs) couramment utilisées dans le domaine. On donne en figure 4.6 une illustration de l'allure typique de la sensibilité spectrale des photodétecteurs usuels. Toutefois, on choisit de les représenter en première approche selon le même modèle que les sources.

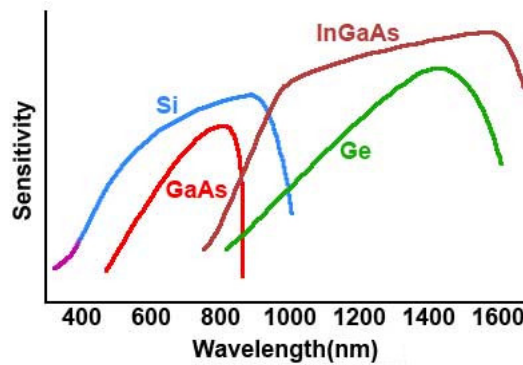


FIGURE 4.6 – Sensibilités spectrales de différentes photodiodes fabriquées à partir de quatre semi-conducteurs distincts [155]

Concernant l'intensité lumineuse transmise au photodétecteur, elle est directement reliée à l'intensité émise par la source, soit :

$$I_{PD}(\lambda) = I_{LED}(\lambda)A(\lambda) \quad [W.m^{-1}] \quad (4.9)$$

On peut alors simplement traduire cette réponse non constante à la réception comme une seconde pondération du spectre, avant l'amalgame de toutes ses composantes, lors de la génération du photocourant,  $i_{ph}$ , correspondant et écrire :

$$i_{ph}(\lambda) = I_{PD}(\lambda)H_{PD}(\lambda) \quad [A] \quad (4.10)$$

Cette fonction de transfert de la photodiode,  $H_{PD}$ , peut ainsi se répercuter dans l'expression des photocourants. La longueur d'onde  $\lambda_0$  visée initialement se retrouve encore une fois noyée dans des composantes non désirées à la réception. On peut donc calculer sa contribution finale à la réception suivant l'expression :

$$ContribR_{\%} = 100 * \frac{i_{ph}(\lambda_0)}{\sum_i i_{ph}(\lambda_i)} = 100 * \frac{I_{LED}(\lambda_0)A(\lambda_0)H_{PD}(\lambda_0)}{\sum_i I_{LED}(\lambda_i)A(\lambda_i)H_{PD}(\lambda_i)} \quad [\%] \quad (4.11)$$

Dans le tableau 4.1, on a présenté quelques valeurs de cette contribution, avec pour

$H_{PD}$ , la réponse spectrale de la photodiode du capteur TSL12 et les paramètres du tableau 4.2. En comparaison avec l'émission ( $ContribE\%$ ), l'impact de  $H_{PD}$  sur la contribution en réception n'est que faiblement observé car, comme le montre la figure 4.7, la fonction de transfert du photodétecteur est quasiment plate sur l'intervalle d'émission des sources lumineuses, au regard de leur spectre. D'autre part, comme pour  $ContribE\%$ , les VCSEL exhibent une contribution en réception  $ContribR\%$  d'environ un ordre de grandeur supérieur aux composants de type LED. On pourra s'attacher, dans des perspectives d'approfondissement de ces travaux, à modéliser plus fidèlement les fonctions de transfert des photodétecteurs usuels pour observer théoriquement l'effet de  $H_{PD}$ . Dans la suite de ce document, des valeurs réelles sont utilisées comme exemple, pour permettre d'appréhender l'importance des modèles utilisés pour la prédiction des déviations théoriques.

### 4.1.3 Impact sur le calcul d'oxygénation

Le produit des deux gaussiennes, qui représentent, dans notre cas, les spectres d'émission et de réception (voir équation 4.11), est également une gaussienne de forme :

$$g_{eq}(\lambda) = \exp\left(-\frac{(\lambda - \lambda_{eq})^2}{2\sigma_{eq}^2}\right) \quad [W.m^{-1}] \quad (4.12)$$

La valeur centrale  $\lambda_{eq}$  de ce spectre équivalent et sa largeur  $\sigma_{eq}$  sont fonction des paramètres de la source et du récepteur. Ainsi, on exprime les résultantes équivalentes à partir de la valeur centrale et de la largeur spectrale de la source  $\lambda_{LED}$  et  $\sigma_{LED}$ , et du récepteur  $\lambda_{PD}$  et  $\sigma_{PD}$  dans les équations suivantes :

$$\lambda_{eq} = \frac{\lambda_{LED}\sigma_{PD}^2 + \lambda_{PD}\sigma_{LED}^2}{\sigma_{LED}^2 + \sigma_{PD}^2} \quad [nm] \quad (4.13)$$

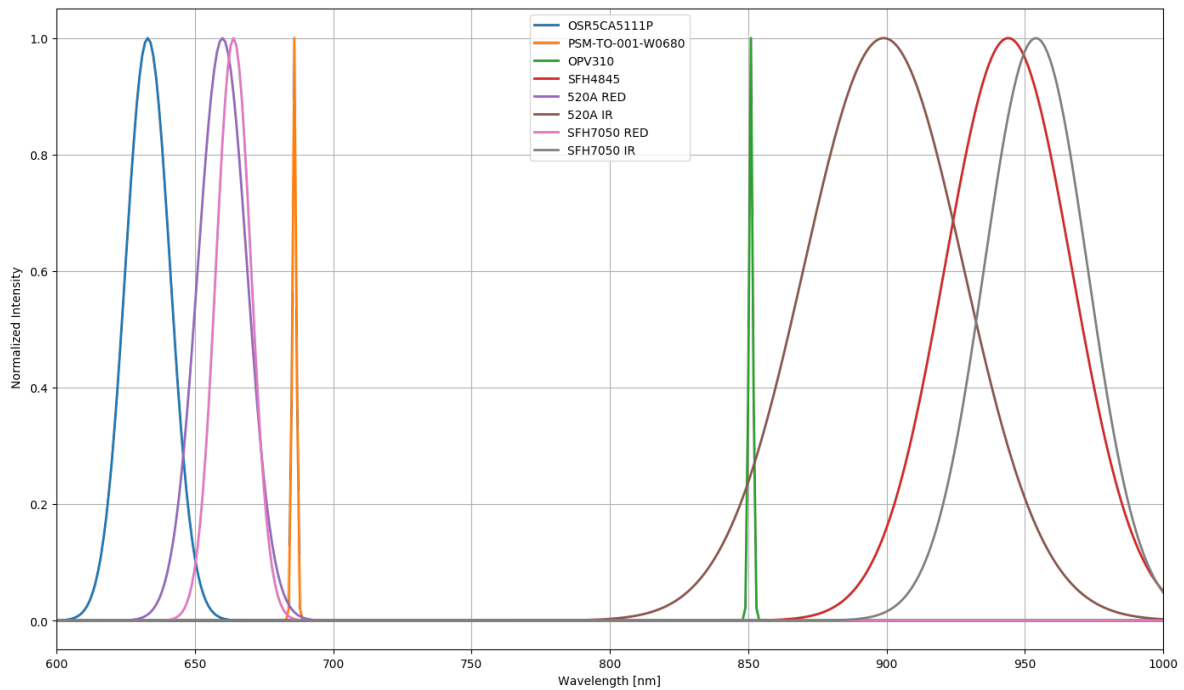
$$\sigma_{eq} = \sqrt{\frac{\sigma_{LED}^2\sigma_{PD}^2}{\sigma_{LED}^2 + \sigma_{PD}^2}} \quad [nm] \quad (4.14)$$

On remarque que le décalage de la valeur centrale résultante  $\lambda_{eq}$ , représenté par  $\delta\lambda$ , par rapport à l'illumination  $\lambda_{LED}$ , peut être exprimé en considérant  $\sigma_{LED}^2 \ll \sigma_{PD}^2$  (qui, par hypothèse, est toujours vraie dans le cadre de l'oxymétrie de pouls). On obtient alors :

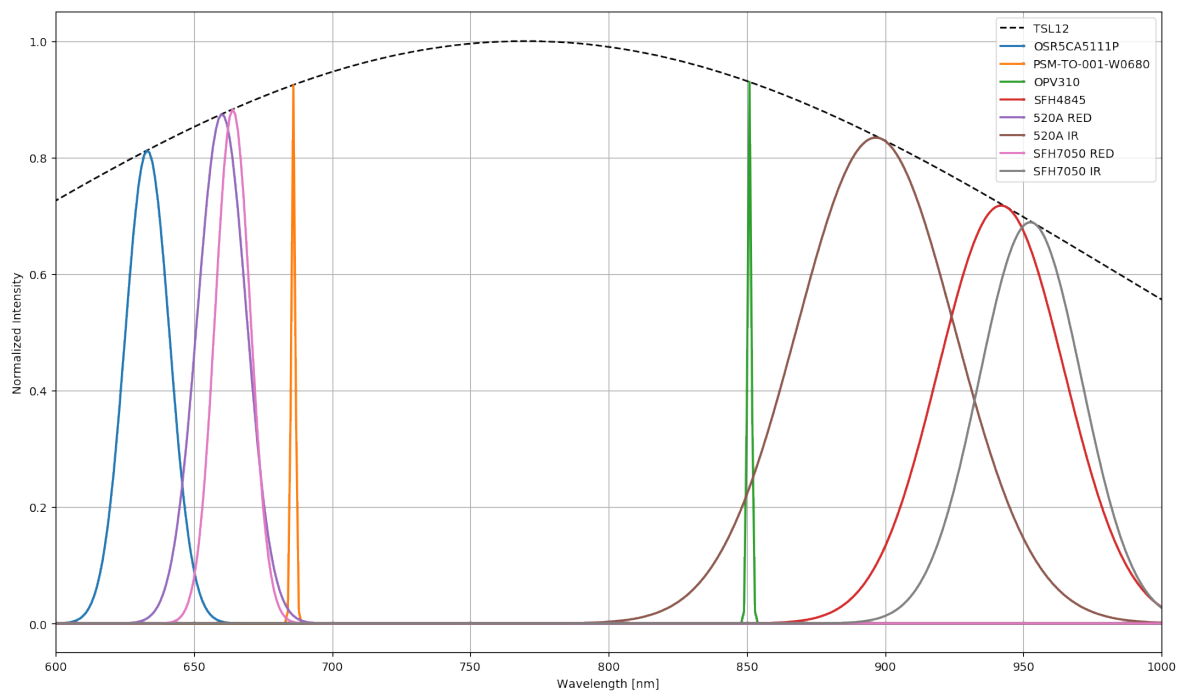
$$\lambda_{eq} = \frac{\lambda_{LED}\sigma_{PD}^2 + \lambda_{PD}\sigma_{LED}^2}{\sigma_{LED}^2 + \sigma_{PD}^2} \approx \lambda_{LED} + \underbrace{\frac{\lambda_{PD}\sigma_{LED}^2}{\sigma_{PD}^2}}_{=\delta\lambda} = \lambda_{LED}^{eff} \quad [nm] \quad (4.15)$$

Ce décalage est d'autant plus conséquent que  $\sigma_{LED}$  est grand (et toujours très petit devant  $\sigma_{PD}$ ). Il aura toujours tendance à rapprocher  $\lambda_{LED}$  de  $\lambda_{PD}$ . En conséquence, le

## 4.1. DÉVIATIONS PRATIQUES DU MODÈLE THÉORIQUE



(a) Modélisation du spectre d'émission normalisé de différentes sources lumineuses réelles partiellement décrites dans le tableau 4.2



(b) Modélisation de l'influence de la sensibilité normalisée d'un photodétecteur réel (TSL12 [156]) sur le spectre normalisé des sources lumineuses

FIGURE 4.7 – Exemple de résultats de simulation sous SciPy de spectre d'émission de différentes sources lumineuses, réponse spectrale d'un photodétecteur et résultantes de leur association d'après les données des constructeurs (courbes normalisées à 1)

calcul de la saturation devient :

$$S_pO_2 = \frac{\varepsilon_{Hb} \left( \lambda_{RED}^{eff} \right) - \varepsilon_{Hb} \left( \lambda_{IR}^{eff} \right) R_{OS}}{\varepsilon_{Hb} \left( \lambda_{RED}^{eff} \right) - \varepsilon_{HbO_2} \left( \lambda_{RED}^{eff} \right) + \left[ \varepsilon_{HbO_2} \left( \lambda_{IR}^{eff} \right) - \varepsilon_{Hb} \left( \lambda_{IR}^{eff} \right) \right] R_{OS}} \quad [\%] \quad (4.16)$$

Cependant, ici encore, la pondération de la résultante pouvant être asymétrique, on peut également avoir un centroïde de valeur différente de celle du pic. On évoque par la suite les spectres asymétriques, tant en émission qu'en réception, pour en évaluer les effets.

### i Pondération du spectre reçu

On détaille ici une autre considération à apporter quant au modèle théorique : il n'accepte qu'une unique longueur d'onde par source, alors que l'on vient de voir que les sources émettent sur une plage de longueurs d'onde. Selon le modèle utilisé, la pondération de ces contributions, tant en émission qu'en réception, est une déviation supplémentaire qui pose une incertitude sur les valeurs des coefficients d'extinction à appliquer [157]. L'équation 3.32, du  $R_{OS}$  à partir des photocourants, doit donc être réécrite comme suit :

$$R_{OS}^{eff} = \frac{\sum_i i_{ph|AC_1}(\lambda_i) / \sum_i i_{ph|DC_1}(\lambda_i)}{\sum_i i_{ph|AC_2}(\lambda_i) / \sum_i i_{ph|DC_2}(\lambda_i)} \quad (4.17)$$

De même, l'équation 4.16, qui néglige les chemins optiques, est reformulée avec :

$$S_pO_2 = \frac{\varepsilon_{Hb}^{eff}(\lambda_{RED}) - \varepsilon_{Hb}^{eff}(\lambda_{IR}) R_{OS}^{eff}}{\varepsilon_{Hb}^{eff}(\lambda_{RED}) - \varepsilon_{HbO_2}^{eff}(\lambda_{RED}) + \left[ \varepsilon_{HbO_2}^{eff}(\lambda_{IR}) - \varepsilon_{Hb}^{eff}(\lambda_{IR}) \right] R_{OS}^{eff}} \quad [\%] \quad (4.18)$$

La valeur réelle du coefficient d'extinction  $\varepsilon^{eff}$  enrichit l'étude de Reynolds et al. [157], pour y ajouter l'effet du récepteur à travers  $H_{PD}$  :

$$\varepsilon_X^{eff}(\lambda) = \sum_i \varepsilon_X(\lambda_i) I_{LED}(\lambda_i) H_{PD}(\lambda_i) \quad [L.mmol^{-1}.cm^{-1}] \quad (4.19)$$

Cette formulation traduit la pondération de la valeur du coefficient d'extinction idéal. Ainsi,  $\varepsilon_X^{eff}(\lambda)$  est le coefficient d'extinction effectif qui tient compte de la fonction d'émission de la source et de réception du détecteur (si cette pondération était idéale, i.e. Dirac unité, on verrait cette somme égaler  $\varepsilon_X$  uniquement à la seule longueur d'onde visée). Cette considération sur les coefficients d'extinction amène une certaine incertitude sur le calcul du  $S_pO_2$ , car  $\varepsilon_X(\lambda)$  n'est malheureusement pas constant sur toutes les longueurs d'onde.

## ii Modèle asymétrique

La distribution gaussienne utilisée pour modéliser le spectre d'émission des sources lumineuses (cf. équation 4.2) est une première approximation. Celle-ci a permis de mettre en lumière une déviation dans le calcul de la saturation à l'aide du décalage en longueur d'onde quantifié par  $\delta\lambda$  dans l'équation 4.16. Cependant, comme en témoignent les spectres mesurés de la figure 4.3, ces distributions ne sont pas des gaussiennes idéales, mais exhibent un décalage. En effet, selon les processus de fabrication et les matériaux, il est possible d'obtenir un spectre d'émission à l'allure asymétrique.

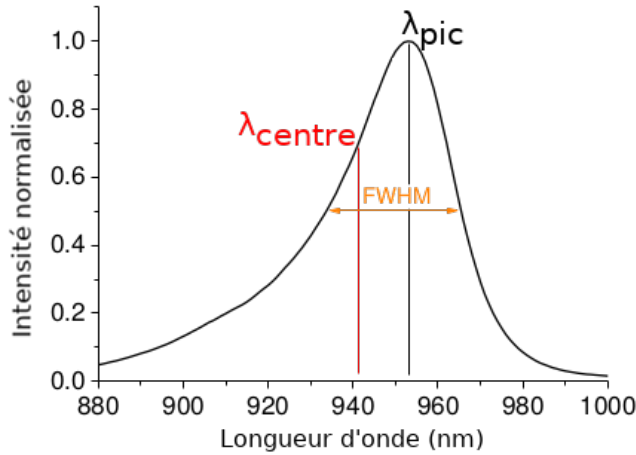


FIGURE 4.8 – Distribution gaussienne asymétrique du spectre d'émission d'une source réelle

La figure 4.8 illustre ce type de distributions avec, comme précisé précédemment, une différence entre la valeur pic  $\lambda_{pic}$  et la valeur centrale  $\lambda_{centre}$ , dont l'expression est donnée par l'équation 4.20 d'après [158]. Fait non négligeable, les documentations techniques des constructeurs ont tendance à mentionner  $\lambda_{centre}$  en tant que valeur nominale  $\lambda_0$ . Cette indication, plutôt trompeuse est également source d'erreur dans les calculs.

$$\lambda_{centre} = \frac{\int_{-\infty}^{+\infty} \lambda I_{LED} d\lambda}{\int_{-\infty}^{+\infty} I_{LED} d\lambda} \quad [nm] \quad (4.20)$$

On montre, dans le tableau 4.4, à partir de spectres réels de sources et de récepteurs, les déviations encourues par  $\lambda_{pic}$  et  $\lambda_{centre}$  par rapport au cas idéal (i.e., hypothèses d'émission monochrome et de réception à gain plat unitaire).

Modèle	655A ( $FWHM = 22$ nm)		940M ( $FWHM = 40$ nm)	
	$\lambda_{pic}$ [nm]	$\lambda_{centre}$ [nm]	$\lambda_{pic}$ [nm]	$\lambda_{centre}$ [nm]
Cas idéal ( $H_{PD}(\lambda) = 1$ )	659	654	940	935
FDS025	659.4	654.1	935.5	919.5
FDS100	659.0	653.6	939.5	926.1

TABLE 4.4 – Calculs des différents décalages de la longueur d'onde au pic, selon le modèle de photorécepteur à température ambiante

Ce type de distribution peut être modélisée par une gaussienne, modifiée exponentiellement pour tenir compte de son inclinaison. Ce modèle, utilisé entre autre pour la chromatographie [161, 162] exacerbe l'incertitude sur la mesure. En effet, on souhaite, pour une mesure d'oxygénation, illuminer à une longueur d'onde  $\lambda_0$  précise et supposée connue au préalable. Dans le cas d'une gaussienne normale, bien que le flux ne



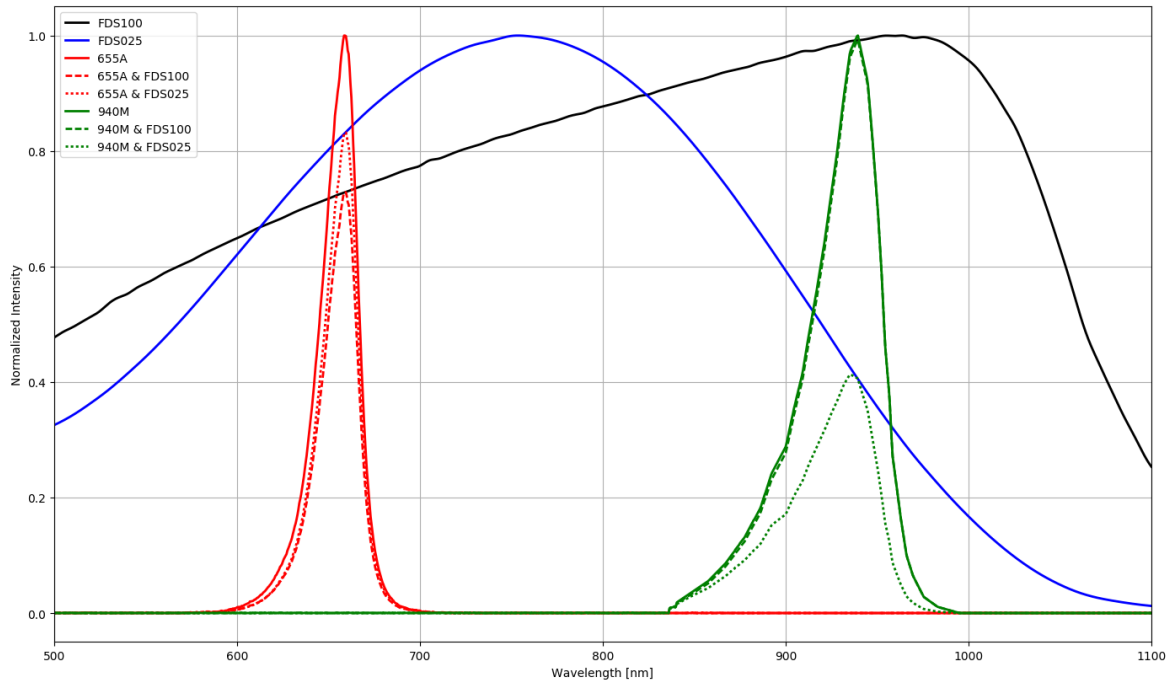


FIGURE 4.9 – Simulation des distributions réelles de spectres d'émission et de réception à température ambiante d'après les données de [159, 160] avec SciPy (les courbes en réception sont en pointillés)

soit pas monochromatique, la symétrie de la cloche égalise la moyenne et la médiane. Dans le cas d'une gaussienne asymétrique, ces deux valeurs sont bien différentes. On se retrouve alors avec une illumination qui n'est plus à la longueur d'onde initialement prévue. En conséquence, la valeur du coefficient d'extinction correspondant  $\varepsilon(\lambda)$  n'est plus adaptée. Ainsi, cela conduit à un calcul d'oxygénation erroné pouvant comporter une déviation du  $S_pO_2$  jusqu'à 4% dans la fenêtre de saturation allant de 90% à 100% [15, 99]. Comme précisé dans la section 3.3.4, une telle incertitude sur la valeur calculée peut être la cause d'un mauvais diagnostic médical.

La figure 4.3b met en lumière une autre considération issue des processus de fabrication qui peuvent mener à un spectre plus complexe ayant deux lobes. Dans le cadre commercial, il est considéré qu'une LED est monochrome même si elle montre deux lobes à partir du moment où ces lobes sont très proches. Que ces deux maxima soient de même amplitude ou pas, l'impact direct est une augmentation de la FWHM. Dans un second temps, une incertitude sur la valeur de  $\lambda_{pic}$  est à craindre.

### iii Superposition des spectres

Dans le cas de sources ayant une grande FWHM, ou simplement dans les tentatives de mesure sans calibration [111], la superposition des spectres de plusieurs sources lumineuses différentes est un facteur à prendre en compte. En effet, dans l'équation 4.18, si les sources se recouvrent spectralement sur une trop grande plage autour de  $\varepsilon(\lambda_0)$ , la double contribution peut être vue, de façon générale, comme une surestimation de la valeur du coefficient d'extinction correspondant. On formule cette surestimation

sous la forme suivante :

$$\varepsilon'(\lambda_1) = (\alpha_1 + \alpha_2)\varepsilon(\lambda_1) \quad [nm] \quad (4.21)$$

avec  $1 \geq \alpha_1 > \alpha_2$ , où  $\alpha_1$  est la contribution de la source primaire, présentant son maximum à  $\lambda_1$ .  $\alpha_2$  est la contribution de la seconde source, avec son pic primaire à  $\lambda_2$  (et secondaire à  $\lambda_1$ ). On peut donc obtenir l'inéquation suivante, dans un cas très défavorable :

$$|\lambda_1 - \lambda_2| < FWHM(\lambda_2) \quad (4.22)$$

avec la seconde source qui parasite la première à plus de 50 % (soit  $1.5\varepsilon(\lambda_1)$ ). Pour rappel : on trouve 68 % des valeurs d'une distribution normale dans une déviation ( $2\sigma_{eq}$ ), 95 % dans deux ( $4\sigma_{eq}$ ) et 98 % dans trois ( $6\sigma_{eq}$ ).

#### 4.1.4 Effets de la température

L'immersion d'un dispositif de mesure local dans l'environnement biologique entraîne une élévation de la température des composants au-dessus des typiques 25 degrés Celsius utilisés pour les caractéristiques fonctionnelles données par les constructeurs. Parmi les multiples effets impliqués par la température, on choisit d'évoquer deux dépendances des composants, ayant un impact pouvant passer inaperçu à la conception, à savoir : la sensibilité spectrale du photodétecteur  $R_\lambda$  et la longueur d'onde d'intensité maximale des sources,  $\lambda_{pic}$  (cf. figure 4.8).

Tout comme les déviations de longueur d'onde nominale évoquées précédemment, la température influe également dans le décalage de la longueur d'onde réellement en usage au travers de la quantité  $\delta\lambda$ , décrite dans l'équation 4.15. Quantifié depuis des dizaines d'années [15, 157], un décalage pour des causes de température d'environnement de quelques nanomètres est suffisant pour impacter le calcul direct du  $S_pO_2$ . En effet, les régions typiques du spectre NIRS sont classiquement choisies aux longueurs d'onde où les pentes des coefficients d'extinction sont les plus grandes. Par conséquent, la moindre déviation des spectres lumineux, en émission tout comme en réception, a un impact notable sur le calcul final de la saturation en oxygène.

##### i Dépendance de la sensibilité spectrale

Pouvant être légèrement modifiée par la configuration électronique externe (tension de polarisation, selon le montage), la sensibilité spectrale des photodétecteurs est dépendante de la température, comme le montre la figure 4.10. En effet, les photodétecteurs en silicium sont sensibles aux variations du matériau. En cela, les spécifications données par les constructeurs sont modifiées. Ainsi, dans le cas d'une température de 37 degrés Celsius, une photodiode en silicium voit sa sensibilité accrue vers les infrarouges de par l'augmentation de sa profondeur d'absorption. Autrement dit, la courbe de  $R_\lambda$  présente un rendement plus important à partir de 700 nm, typiquement. Cette

dépendance, illustrée par la figure 4.10a peut aussi se traduire par le coefficient de température, parfois présenté dans les documentations techniques en ppm par degré Celsius (ppm/°C). En exemple, le constructeur AMS [156] fournit la figure 4.10b, où l'on peut lire une augmentation de 0.5 % de la sensibilité à environ 950 nm. Dans le spectre des NIRS (pour rappel [600 nm ; 1100 nm]), les variations avec la température sont les plus notables.

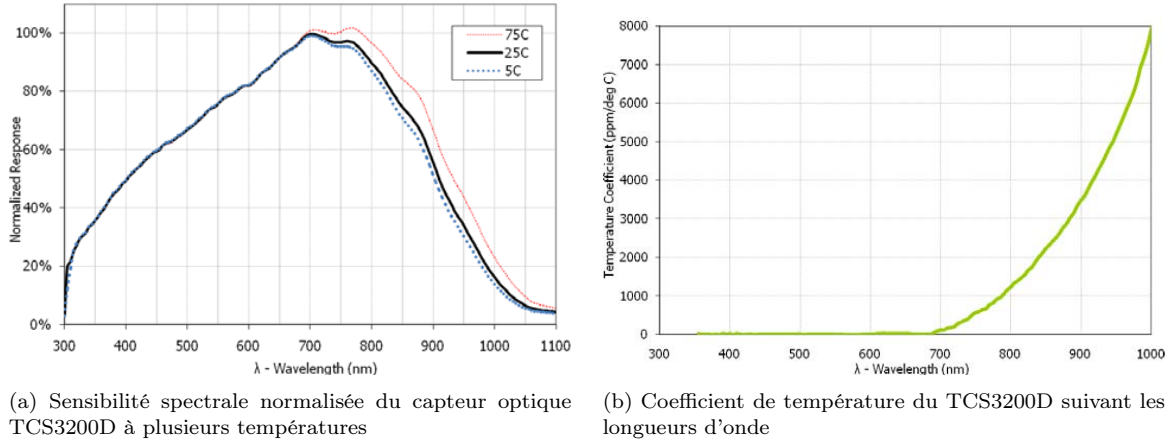


FIGURE 4.10 – Dépendance en température des caractéristiques d'une photodiode typique en silicium [156]

## ii Dépendance du rayonnement maximal

Les sources lumineuses souffrent également de l'influence de la température. De même que les photodiodes, les sources lumineuses ont des caractéristiques dépendantes des bandes de valence et de conduction de leur matériau. Théoriquement, un électron d'énergie  $E = hc/\lambda$  (cf. équation 3.2) est généré en fonction du gap d'énergie dans le semi-conducteur. Les modifications de la température se retrouvent dans les variations de l'énergie acquise par le matériau. Ainsi, avec l'augmentation de la température de l'environnement des sources (le milieu biologique dans notre cas), la différence d'énergie des bandes du semi-conducteur diminue. Cette diminution entraîne également un décalage de la longueur d'onde d'émission des photons vers les longueurs d'onde plus grandes. Ainsi, le spectre d'émission est relié à la température et à l'énergie de son matériau dans la formule suivante [163] :

$$I_{\lambda}(E) \propto \exp\left(-\frac{E}{kT}\right) \sqrt{E - E_g} \quad (4.23)$$

où  $E_g = E_v - E_c$  est la différence d'énergie qu'un électron doit perdre entre la bande de valence et la bande conduction pour générer un photon,  $k$  désigne la constante de Boltzmann et  $T$  la température.

L'énergie du spectre d'émission est maximale à la longueur d'onde pic, directement proportionnelle à la température sous la forme :

$$\lambda_{pic} \propto \frac{kT}{2hc} \quad (4.24)$$

Cette dépendance directe de  $\lambda_{pic}$  à la température est également appelée *red shift*, car elle traduit, dans le visible, un décalage du spectre vers le rouge, lorsque la température augmente. La figure 4.11 illustre ce phénomène sur une gamme de températures typiques. Il est cependant possible d'anticiper ces effets sur le système en y ajoutant la mesure de la température environnante. Cependant, cette compensation en temps réel ajoute de la complexité au système globale et augmente sa consommation. L'usage des courbes de dépendance des composants à la température (qui concerne également le photodétecteur) est une méthode simple et efficace qui permet de compenser ce biais dans le calcul du  $S_pO_2$ , car il peut être inclus dans les modèles théoriques [15, 164, 165]. De plus, dans notre cas, l'environnement du dispositif développé se trouve, en conditions normales, autour d'une température connue de 36.8 degrés Celsius.

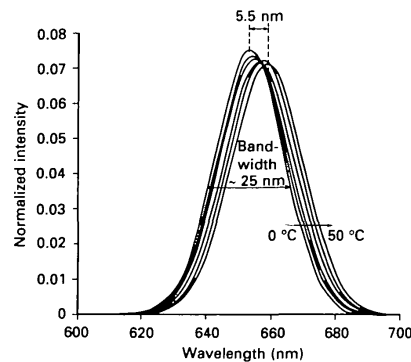


FIGURE 4.11 – Dépendance en température du spectre d'émission d'une LED [157]

L'environnement n'est pas l'unique responsable de l'élévation de la température. Dans le cas des sources lumineuses, une dissipation thermique accompagne typiquement le rayonnement optique. Ainsi, il appartient au concepteur de prévenir au mieux l'auto-échauffement des sources qui conduira aux mêmes effets cités précédemment mais aussi, à l'échauffement des tissus environnants. Comme on le voit par la suite, il existe différents modes d'alimentation de ces sources (par intermittence, par exemple) qui permettent de limiter la chaleur dégagée dans les tissus biologiques.

#### 4.1.5 Bilan

Afin d'éviter les déviations du modèle typique dans le calcul de la saturation, de nombreux constructeurs d'oxymètres de pouls ont recouru à la calibration. Le besoin de calibration est en réalité soutenu par toutes les déviations du modèle théorique que l'on vient d'aborder. Bien qu'il paraisse possible de s'affranchir de certaines de ces considérations dans le développement d'un dispositif (telles que les déviations théoriques de calcul), il en est malheureusement d'autres auxquelles on ne peut échapper (telles que les dépendances à l'environnement).

Les déviations du modèle de calcul sont, comme on vient de le voir, inévitables et la calibration semble être une solution d'appoint avec ses limites. On ne propose ici pas de solution miracle permettant d'obtenir une saturation absolue sans biais.

Cependant, dans le cadre de développement d'un outils de monitoring de la ME, les étapes de conception nous ont menés à profiter de la disponibilité d'une grande variété des composants LED pour le prototypage de la preuve de concept. Ainsi, dans la suite de ce document, on se réfère aux sources lumineuses par l'appellation LED. Cette contrainte a été assumée dans l'optique de pourvoir, non pas un calcul de saturation absolu, mais plutôt de signaux PPG les plus précis pour un calcul ultérieur aisé. Par cela, la chaîne de traitement qui suit l'acquisition porte la responsabilité de préparer le signal pour le calcul. On évalue dans la partie suivante les considérations de cette chaîne à choix multiple.

## 4.2 Chaîne de traitement

On rappelle que la quantité nécessaire pour le calcul in fine du  $S_pO_2$  repose sur la valeur du ratio de ratio,  $R_{OS}$ . Pour cela, l'acquisition des PPG sur deux longueurs d'onde (au minimum) est primordiale. On récapitule dans la figure 4.12, et son tableau 4.5, les considérations du début de ce chapitre, qui se focalisait sur le *front-end* autour de l'acquisition des PPG. Le traitement du signal prend alors en considération la grandeur  $x$  dans cette illustration, dont l'expression peut être reliée à la commande des sources lumineuses à travers l'équation suivante :

$$x = i_F S_{LED}(\lambda) e^{-A(\lambda)} H_{PD}(\lambda) R_F \quad [V] \quad (4.25)$$

Cette expression, considérée en régime instantané, représente un point du signal PPG. Ainsi, cette valeur obtenue à la sortie de la chaîne d'acquisition est amenée à varier dans le temps, avec les variations hémodynamiques visibles dans l'atténuation des tissus biologiques.

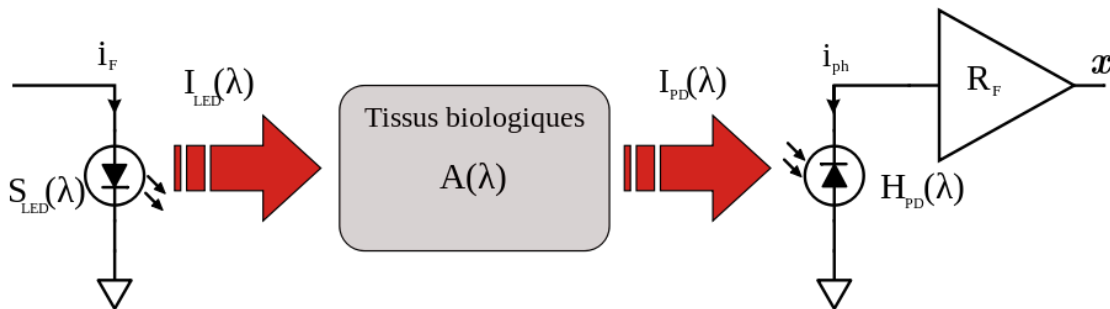


FIGURE 4.12 – *Front-end* de l'acquisition du PPG

On développe à présent les étapes de traitement des signaux qui, une fois acquis, doivent être mis en forme, avant leur conversion numérique pour les étapes de calcul de la saturation. Comme on le voit par la suite, les différentes contraintes du traitement du signal peuvent amener à revoir certains paramètres de l'acquisition présentée plus haut, pour une prise en compte de la chaîne complète.

Variable	Description	Unité
$i_F$	Courant d'alimentation de la source	$A$
$S_{LED}(\lambda)$	Efficacité de conversion de la source	$(W.m^{-1})/A$
$I_{LED}(\lambda)$	Intensité lumineuse émise par la source	$W.m^{-1}$
$A(\lambda)$	Absorbance des tissus	–
$I_{PD}(\lambda)$	Intensité lumineuse transmise au récepteur	$W.m^{-1}$
$H_{PD}(\lambda)$	Sensibilité spectrale de la photodiode	$A/(W.m^{-1})$
$i_{ph}$	Photocourant généré par le récepteur	$A$
$R_F$	Gain transimpédance	$\Omega$
$x$	Signal obtenu	$V$

TABLE 4.5 – Récapitulatif des grandeurs de l'acquisition

### 4.2.1 Séparation des flux lumineux

La mesure du  $S_pO_2$  nécessite au moins deux longueurs d'onde d'illumination pour la mesure. Tout d'abord, on établit la chaîne de traitement pour deux longueurs d'onde émises. Dans les faits, il s'agira de concevoir un chemin d'acquisition qui sera dupliqué et possiblement ajusté pour chaque source additionnelle. Le schéma de pilotage des sources lumineuses est un élément clef dans la chaîne de traitement. En effet, il doit permettre, non seulement de pouvoir identifier par la suite les signaux respectifs, mais également de créer le moins d'interférences entre eux. On présentait une des techniques usuelles en section 3.3.3 : le schéma d'alternance en illumination, qui permet de séparer temporellement les échantillons de chaque source avec, entre chaque émission, une fenêtre sans illumination qui permet de récupérer le photocourant dit d'obscurité. Dans les cas d'utilisation de l'oxymétrie sur des membres tels que le doigt ou la ME, tous les photons convertis sont issus d'une illumination des sources embarquées, mais également de la lumière ambiante, non souhaitable, induisant un biais. Ce décalage au niveau de la mesure peut être causé par l'éclairage de la pièce ou la lumière naturelle et donc, être perturbé par tout obstacle qui viendrait s'interposer sur le trajet de la lumière. Afin de supprimer ce courant parasite, il est pratique d'avoir recourt au double échantillonnage, idéalement corrélé (le *Correlated Double Sampling* (CDS)). Ainsi, le photocourant présent en absence d'illumination par les sources est mesuré et soustrait de la mesure en illumination pour annuler son effet sur les échantillons. Dans le cadre du dispositif implanté, on ne peut considérer que toute illumination extérieure sera suffisamment atténuée par la peau. Aussi, cette pratique reste donc conseillée.

### 4.2.2 Bandes utiles

Le signal PPG récupéré contient de multiples informations dans le domaine des fréquences. En fonction du traitement que l'on en fait, il est possible d'en déduire des paramètres physiologiques, telle que la fréquence cardiaque. Étant donnée que celle-ci est variable, il convient au préalable d'établir la plage de fréquence sur laquelle travailler, et ainsi pouvoir éliminer les composantes non désirées du signal. On présente les plages d'intérêt des principales composantes du PPG selon les standards de la lit-

térature [86, 166–168]. Ces plages sont définies dans le domaine de la variabilité de fréquence cardiaque qui se concentre autour du cœur et de ses interactions avec le système nerveux autonome. Ainsi, les degrés de fluctuations de la durée des contractions du cœur ou de l'intervalle entre deux contractions de la Variabilité de Fréquence Cardiaque (VFC), sont des causes de fluctuations de la fréquence cardiaque propre. Mesurer cette variabilité est également un moyen d'obtenir des informations diverses sur les adaptations du cœur aux sollicitations immédiates. On retrouve ainsi, dans le tableau 4.6, les composantes fréquentielles du PPG avec le décalage en DC et les variations comprises dans la composante globale AC. En plus de la fréquence cardiaque et de sa VFC, on pourra y retrouver la fréquence respiratoire (typiquement sous les 1.0 Hz), les artéfacts de mouvements (non prédictibles) ainsi que les bruits et autres signaux parasites à toutes les fréquences. La chaîne de réception doit donc être en mesure de travailler dans les fréquences utiles clairement spécifiées pour pouvoir isoler le signal utile des parasites et ses composantes dans les divers canaux pour le traitement. On donne en exemple dans la figure 4.13 le spectre des fréquences d'un PPG sur une large bande qui présente de nombreuses composantes, ainsi que de nombreux parasites.

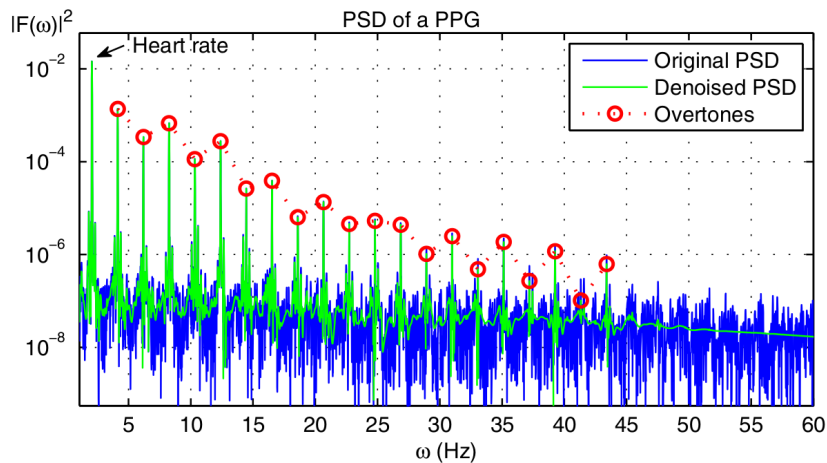


FIGURE 4.13 – Exemple du spectre d'un PPG sur le doigt d'après [95]

Variable	Plage fréquentielle [Hz]	Origine
DC	0	Tissus "inertes"
ULF	0 – 0.0033	Système autonome
VLF	0.0033 – 0.04	
LF	0.04 – 0.15	
HF	0.15 – 0.40	
Fréquence cardiaque	0.40 – 4.0	Age et activité

TABLE 4.6 – Composantes fréquentielles utiles du PPG

### 4.2.3 Filtrage

La motivation première du filtrage réside dans le calcul de l'équation 3.32 qui porte sur le calcul du  $R_{OS}$ . Ce ratio nécessite la disponibilité des composantes DC et AC des

PPG en temps réel. Présentées dans la section 4.2.2, les composantes fréquentielles dans le signal PPG sont mêlées et bruitées. La première étape consiste donc typiquement en un pré-filtrage passe-bas, pour séparer les composantes utiles du reste. De façon générale, on considère que la maximisation du SNR passe par la réduction des parasites (bruits, signaux parasites, artéfacts de mouvement, etc.) au-delà de la fréquence cardiaque avant tout. Diverses études tentent d'évaluer la fréquence de coupure optimale du PPG. Mais elles se résument globalement à récupérer la totalité, ou une partie, de la plage de fréquences allant du continu à plusieurs harmoniques des battements du cœur [15, 74, 78, 169–171]. En effet, une fois le DC extrait et la respiration éliminée, la plus grande variation dans le signal est généralement due au pouls et peut donc être suivie. Cette fréquence n'étant pas connue au préalable, on réserve généralement l'isolation de la fréquence cardiaque pour le post-traitement.

Parmi les différents type de filtres disponibles, la conception d'un oxymètre de pouls pour la ME nécessite non seulement une faible déformation des signaux filtrés, mais également un délai constant entre eux, puisque le calcul du  $S_pO_2$  fonctionne sur les échantillons qui correspondent à une illumination précise dans le temps. Ainsi, bien que les filtres de Butterworth soient parfois choisis, c'est bien le faible délai de groupe des filtres de Bessel qu'il convient de mettre à profit, afin que le déphasage entre les différentes composantes du PPG ne soit pas impacté. En effet, le moindre déphasage sur les composantes du signal peut avoir une répercussion importante sur le calcul de la saturation et donc sur l'établissement du pronostic. Aussi, la réponse aux échelons envoyés par les sources lumineuses est bien plus plate que pour les filtres de Butterworth et permet donc un échantillonnage plus aisé sur la résultante des salves lumineuses.

L'ordre, quant à lui, est variable selon les cas, car il dépend bien de la puissance des parasites à éliminer. Dans notre approche embarquée, un compromis entre le SNR et la consommation est à trouver pour le pré-filtrage. De façon générale, on peut considérer qu'un filtre d'ordre de 3 à 4 est suffisant, car il y a la possibilité de renforcer ce traitement par des filtres numériques, une fois le signal converti.

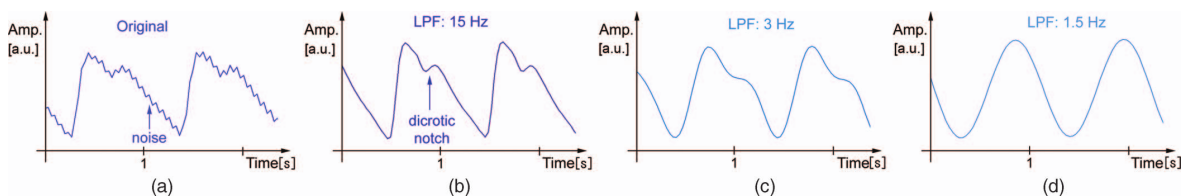


FIGURE 4.14 – Filtrage agressif du PPG [169]

Une fois encore, l'expression du besoin vient raffiner cette étape de filtrage en proposant plusieurs axes de prototypage. L'exemple donné par la figure 4.14 montre l'application d'un filtrage agressif à visée strictement opérationnelle : l'utilisation d'une fréquence de coupure très proche de la fondamentale du rythme cardiaque, pour le filtre passe-bas, déforme le signal pour n'en garder que le pouls. Dans le but du calcul de la saturation, on peut considérer que ce filtrage n'est pas destructif, tant qu'il conserve l'amplitude des composantes AC et DC et la fréquence. Il permet ainsi de



réduire les ambitions du dispositif à la seule fonctionnalité du calcul de la saturation. Cependant, dans une approche plus conservatrice et exploratoire telle que la nôtre, le développement d'un outil de suivi de l'activité de la ME nécessite de pouvoir observer toutes les composantes du PPG. La reconstitution du signal complet pouvant aider à établir un diagnostic plus précis, il n'est pas raisonnable (tout du moins à ce jour) de s'affranchir des composantes additionnelles à la fréquence cardiaque (diastole et systole, entre autres) qui peuvent, comme l'a montré la figure 3.6, détenir des informations décisives quant à la vascularisation du sujet et son état général. De plus, l'élargissement de la bande utile, typiquement dans la dizaine de Hertz, permet de récupérer les harmoniques de la fréquence cardiaque et donc, de renforcer la puissance du signal utile.

#### 4.2.4 Rapport signal sur bruit et compromis

L'objectif principal du filtrage exposé précédemment est d'augmenter le SNR de la mesure voulue, qu'il s'agisse uniquement de la pulsation cardiaque ou de ses autres composantes. Il est également possible de modifier l'illumination dans une certaine mesure pour augmenter la puissance du signal utile, au détriment de la consommation si le rapport cyclique reste inchangé. La figure 4.15 montre de quelle manière les modifications du rapport cyclique permettent de baisser le courant moyen issu de l'alimentation pour une même intensité maximale, et donc la consommation associée.

L'exploitation de l'alimentation pulsée présente également l'avantage de pouvoir éclairer les tissus sur une période plus courte. Ce mode d'alimentation permet aussi de limiter l'élévation de température de la source qui, dans une certaine mesure, représente un risque pour l'environnement biologique.

On montre ainsi de quelle manière il est possible de moduler l'intensité lumineuse moyenne dans les tissus  $I_{moy}$ , valeur de référence qui permet de vérifier que l'atténuation globale n'est pas un frein à la mesure. Sur la période  $T_S$ , on peut donc agir sur la durée de la plage,  $t_{on}$ , où la source est alimentée. Ce rapport de durées  $D$ , défini par l'équation 4.26, est le rapport cyclique qui permet d'économiser la dépense énergétique des sources lumineuse dans le schéma d'illumination à sources alternées.

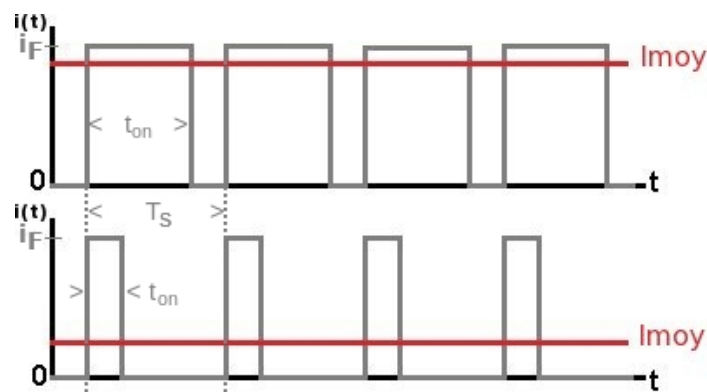


FIGURE 4.15 – Influence du rapport cyclique de l'illumination pulsée sur l'intensité moyenne

$$D = \frac{t_{on}}{T_S} \quad (4.26)$$

Ainsi, la puissance totale sur une période d'une source  $P_{LED,TOT}$  est décrite, à la manière de [170], par l'équation suivante :

$$P_{LED,TOT} = P_{LED,on}D \quad [W] \quad (4.27)$$

Une représentation en série de Fourier du courant d'alimentation  $i_F$  ainsi modulé permet de lier la dépense énergétique au rapport cyclique, en se considérant en réception :

$$i(t) = i_F \left[ D + \frac{2}{\pi} \sum_{n=1}^{+\infty} \frac{\sin(n\pi D)}{n} \cos\left(\frac{2\pi n t}{T_S}\right) \right] \quad [A] \quad (4.28)$$

Le signal étant amené à être filtré, cette approche amène au compromis entre le rapport cyclique,  $D$ , et le nombre d'harmoniques nécessaires, pour une portion voulue  $X\%$  de la puissance totale dans la bande utile, soit :

$$P_{BW} = X\%P_{LED,TOT} \quad [W] \quad (4.29)$$

Appliquée à la photodiode, de réponse spectrale  $H_{PD}(\lambda)$ , on peut alors exprimer le courant photogénéré,  $i_{ph}$ , en mettant en évidence sa dépendance de l'opacité des tissus,  $a$  (correspondant à l'atténuation des tissus), de l'indice de perfusion IP (associé au ratio AC sur DC, cf. équation 3.32) et de la fréquence des battements cardiaques  $f_0$  :

$$i_{ph}(t) = \sum_{\lambda} a(\lambda) \overbrace{\left[ 1 + IP(\lambda) \underbrace{\left( \sin(2\pi f_0 t) + \frac{1}{2} \sin(4\pi f_0 t) \right)}_{PPG(f_0,t)} \right]}^{A(\lambda,t)} H_{PD}(\lambda) \underbrace{i(t)S_{LED}(\lambda)}_{I_{LED}(\lambda)} \quad [A] \quad (4.30)$$

Afin de pouvoir saisir les ordres de grandeurs en jeu, on rassemble dans le tableau 4.7 des valeurs typiques des paramètres de l'équation 4.30. Issues des mesures réalisées durant ces travaux de thèse, ces valeurs sont justifiées dans le chapitre suivant.

Il est à noter que l'équation 4.30 présente la modulation de l'absorbance des tissus par un modèle du PPG suivant deux sinusoïdes. En utilisant une illumination pulsée, la totalité de la série de Fourier de l'illumination est prise en compte. Cependant, comme on le montre par la suite, cette méthode de détection impose une architecture capable de travailler à des fréquences "hautes" (typiquement  $f_{on} = 1/t_{on} \geq 100 \text{ Hz}$ ) et réduit l'amplitude de la composante pulsatile du PPG.

$D$	$f_0$	$IP(\lambda)$	$a(\lambda)$
0.01 % – 1 %	0.5 Hz – 5 Hz	0.01 % – 2 %	$10^{-5} - 10^{-3}$

TABLE 4.7 – Valeurs typiques dans l'équation du photocourant  $i_{ph}$

## 4.2.5 Séparation des composantes utiles et illumination

On détaille ici le lien critique entre les parties émission et réception du dispositif qui fonctionnent de pair pour la mesure précise des variations hémodynamiques. La section 3.3.3 présentait les différents modes d'illumination, avec le détail de synchronisation typique dans la figure 3.11b. Les différents schémas d'illumination imposent une détection adaptée, ce qui modifie, entre autres, la puissance globale consommée, tout comme les contraintes de filtrage pour l'optimisation du SNR. On peut alors dégager trois stratégies qui comportent chacune des avantages et des inconvénients que l'on aborde.

### i Modulation

En tant que signal présent dans les basses fréquences, les battements cardiaques détectés via le PPG sont sujets au bruit en  $1/f$ . Il est alors possible d'appliquer les méthodes classiques de traitement du signal, en modulant l'illumination pour obtenir, en réception, la fréquence cardiaque multipliée par la porteuse. La figure 4.16 illustre ce décalage en fréquence qui permet alors de déplacer la bande utile ( $f_m$ ) vers les plus hautes fréquences (autour de  $f_{ref}$ ) où, à priori, seul les bruits blancs subsistent. Les travaux de [93] présentent cette détection synchrone en profitant également de la modulation pour différencier les sources lumineuses. Ainsi, en affectant une porteuse différente pour chaque source lumineuse, la contrainte d'alternance entre ces sources disparaît. Cela permet de pouvoir les activer sans considération des unes par rapport aux autres. La détection doit alors pouvoir se centrer autour de chaque porteuse pour reconstituer les PPG.

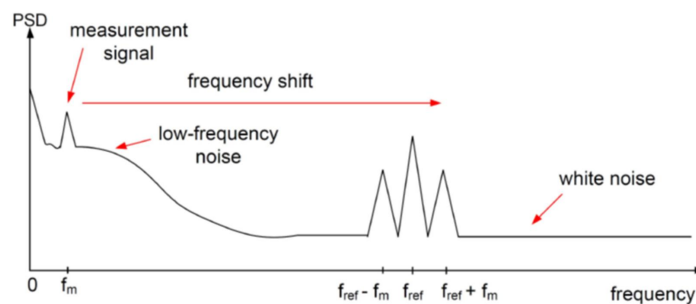


FIGURE 4.16 – La modulation de l'illumination améliore le SNR [93]

Cette approche est très intéressante, car elle repose sur un concept déjà bien connu qui a fait ses preuves. Elle permet également de mêler les flux lumineux avec la promesse de pouvoir les séparer par la suite. Pour une mesure instantanée, cet aspect est avantageux, car il permettrait de faire le calcul du  $S_pO_2$  en une fenêtre temporelle par cette illumination multiple. Cependant, s'agissant d'une observation continue dans le temps, cette liberté ne conduit qu'à la nécessité d'illuminer sans interruption. Sachant que les processus hémodynamiques n'ont pas, par nature, des variations fréquentielles très importantes (cf. section 4.2.2), une illumination en continu n'apporterait pas plus d'information sur la saturation en oxygène mesurée. En contrepartie, la

dépense énergétique est accrue, car les sources lumineuses sont constamment sollicitées et les différentes porteuses doivent être générées. En réception, la démodulation nécessite également une consommation supplémentaire qui demande, pour la précision de l'opération, une stabilité optimale de l'oscillateur formant la porteuse et des blocs multiplicateurs de modulation/démodulation. Toutes ces contraintes en font une approche peu pertinente dans le cadre de ces travaux exploratoires.

## ii Photodétecteur à multiples jonctions

Les schémas d'alternance d'illumination sont présents pour une principale raison : les photodétecteurs classiques amalgament les photons pour en fournir un unique photocourant (cf. section 4.1). On pourrait répondre à cette problématique en utilisant autant de photodétecteurs que de sources lumineuses, chacun disposant d'un filtre optique réglé pour ne percevoir que la partie du spectre qu'on souhaite lui allouer. Ainsi, la séparation des flux en serait grandement facilitée. Évidemment, cette approche est bien trop coûteuse à la fois en encombrement, tout comme en consommation. En effet, le système doit être embarqué avec une empreinte minimale au possible et ne peut supporter un grand nombre de photodétecteurs. Bien que la technologie permette aujourd'hui de disposer de composants très compacts, les propriétés fortement diffusantes de la ME dans la colonne vertébrale, présentées en section 3.2, favorisent l'emploi d'une surface photosensible adaptée au milieu et à large sensibilité spectrale. Pour ces raisons, plusieurs études mettent en œuvre les capteurs multi-jonctions, réalisés en technologies standards CMOS, capables de distinguer les flux lumineux détectés simultanément. En effet, les capteurs à multiples jonctions enterrées, ou *Buried Multiple Junction* (BMJ), disposent d'un empilement des matériaux du semiconducteur pour créer plusieurs jonctions. En tirant avantage de la dépendance de la pénétration des photons dans le silicium selon leur longueur d'onde, il est alors possible de différencier les flux incidents, de par la réponse de chaque jonction, bien qu'ils soient présents au même moment. En outre, cette acquisition simultanée permet de s'affranchir des interférences de mode commun, car l'échantillonnage est corrélé pour toutes les sources lumineuses, augmentant ainsi le SNR.

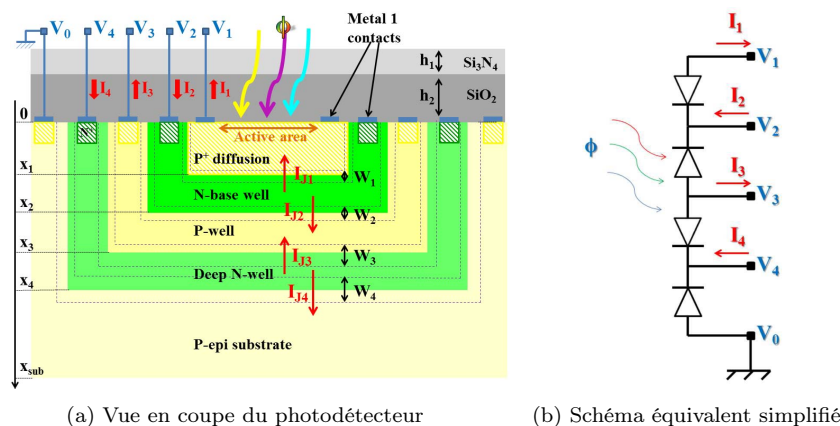
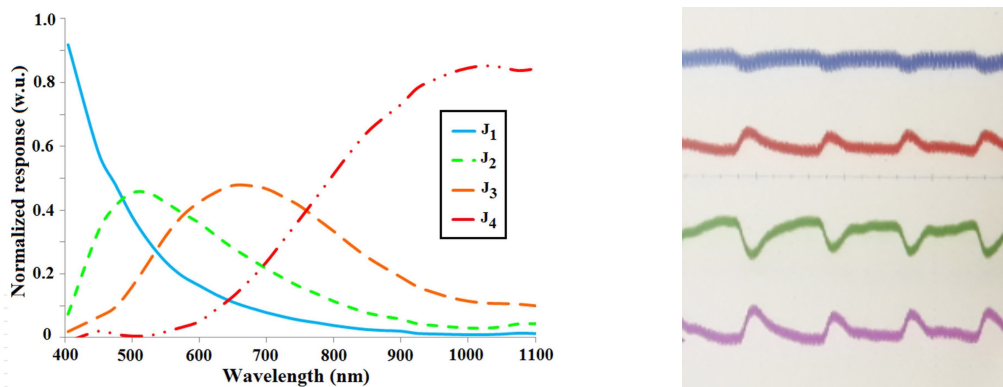


FIGURE 4.17 – Le photo-capteur BQJ [12]

La figure 4.17 représente un exemple d'un tel capteur avec quatre jonctions enterrées<sup>6</sup> dont l'empilement est représenté en figure 4.17a. Nommé *Buried Quad Junction* (BQJ), ce photodétecteur peut être vu, comme représenté à la figure 4.17b, comme autant de photodiodes que de jonctions. Les sensibilités de ces photodiodes équivalentes couvrent le spectre lumineux pour fournir, chacune, une réponse caractéristique selon la longueur d'onde incidente (cf. figure 4.18a) [12, 172, 173]. Les flux lumineux ainsi séparés peuvent être utilisés de façon conventionnelle pour un calcul de l'oxygénation. Ainsi, on peut se contenter d'un capteur à deux jonctions enterrées pour la mesure habituelle, voire plus pour des mesures additionnelles d'autres chromophores ou créer de la redondance [152, 174–176]. Cette perspective intéressante est envisagée pour de futurs prototypes<sup>7</sup>.



(a) Simulation des sensibilités spectrales normalisées de chaque jonction [12] (b) Mesures des quatre PPG résultants pour une longueur d'onde émise

FIGURE 4.18 – Exploitation des jonctions du BQJ en simultané

On note également qu'il est possible de tirer parti de la réponse caractéristique d'un flux lumineux quasi-monochromatique venant d'une seule source lumineuse élémentaire sur les multiples jonctions présentes comme d'un marqueur de saturation pour le calcul du  $S_pO_2$  alternatif. Cette approche est d'autant plus précise que du nombre de réponses distinctes disponibles (soit du nombre de jonctions). Utilisée avec ce type de photodétecteur [177], cette méthode permettrait de réduire le nombre de sources lumineuses à son minimum pour s'affranchir totalement de la problématique de séparation des composantes incidentes, mais aussi de réduire la consommation en supprimant des sources lumineuses. Ainsi, une unique source lumineuse produirait une signature sur les jonctions, pour fournir une contribution typique, selon l'oxygénation des tissus (voir figure 4.18b).

Enfin, si plus de jonctions sont disponibles que de sources, deux approches additionnelles sont envisageables. Il peut être astucieux de tenter d'employer les jonctions supplémentaires pour récupérer une portion de l'énergie dépensée. En effet, la pola-

6. En technologie standard, c'est le nombre de jonctions maximum possible à ce jour.

7. Un travail de modélisation ayant conduit à une publication en co-auteur dans une revue scientifique a été réalisé [12] en marge de ces travaux. Une étude plus approfondie dans le sens de son intégration dans le dispositif présenté dans cette thèse est en cours au moment de la rédaction de ce manuscrit.

risation de ces photodiodes équivalentes permet de les positionner en fonctionnement photovoltaïque. Dans ce mode, tout flux lumineux est alors récupérable pour alimenter un circuit ou pour être stocké. C'est ainsi que l'étude de Park et al. [178] a pu fournir un dispositif associant la détection optique et la récupération d'énergie photovoltaïque. Autrement, la seconde approche serait d'utiliser ces jonctions supplémentaires pour appliquer de la redondance à la mesure et ainsi, améliorer la précision du calcul de la saturation.

### iii Bande de base

La mesure en bande de base repose simplement sur l'illumination sans modulation et la photodétection, soit une bande utile autour de la fréquence cardiaque. À titre d'illustration, la figure 4.19 montre une décomposition en Densité Spectrale de Puissance (DSP) sous les 5 Hz du spectre d'un PPG observé dans nos travaux sur la ME. On y discerne la fondamentale cardiaque à 1.5 Hz, ainsi que ses harmoniques pouvant être utiles, tout comme pour la fréquence respiratoire, autour de 0.3 Hz et ses multiples. Dans ce cadre, une illumination continue permet de récupérer des échantillons du PPG, pour sa reconstruction potentielle, à une cadence judicieuse (on verra par la suite que cette fréquence d'échantillonnage n'est pas à choisir à la légère). Cependant, afin de pouvoir obtenir les variations d'absorption selon plusieurs longueurs d'onde, les schémas d'alternance privilégient l'illumination pulsée. Il s'agit alors de voir le signal d'illumination comme une modulation par un signal en créneaux ou de ne le visualiser que comme des plateaux d'illumination dont l'intensité est modifiée par les tissus biologiques. De multiples dispositifs concrétisent cette dernière approche au travers de l'utilisation du montage échantillonneur-bloqueur (*sample and hold*) dans le circuit de *front-end*. Dès lors que la fréquence d'illumination est assez grande, comparativement au rythme cardiaque, ce montage, qui permet de tenir la dernière valeur avant la fin d'un créneau jusqu'au début du suivant, permet de relier artificiellement les plateaux du signal pulsé pour en faire un signal continu.

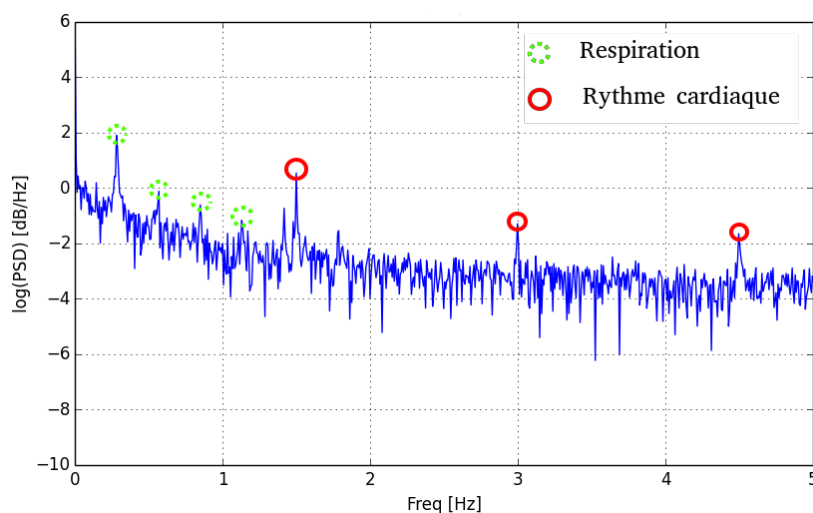


FIGURE 4.19 – Application de la DSP sur un PPG acquis dans la ME

Grâce à cette dernière approche, le SNR n'est plus spécifiquement dépendant de la consommation (au travers du rapport cyclique  $D$ ), comme évoqué dans la section 4.2.4. Mais, il devient principalement dépendant du nombre de composantes ( $k$ ) du PPG dans la bande utile par rapport aux parasites présents.

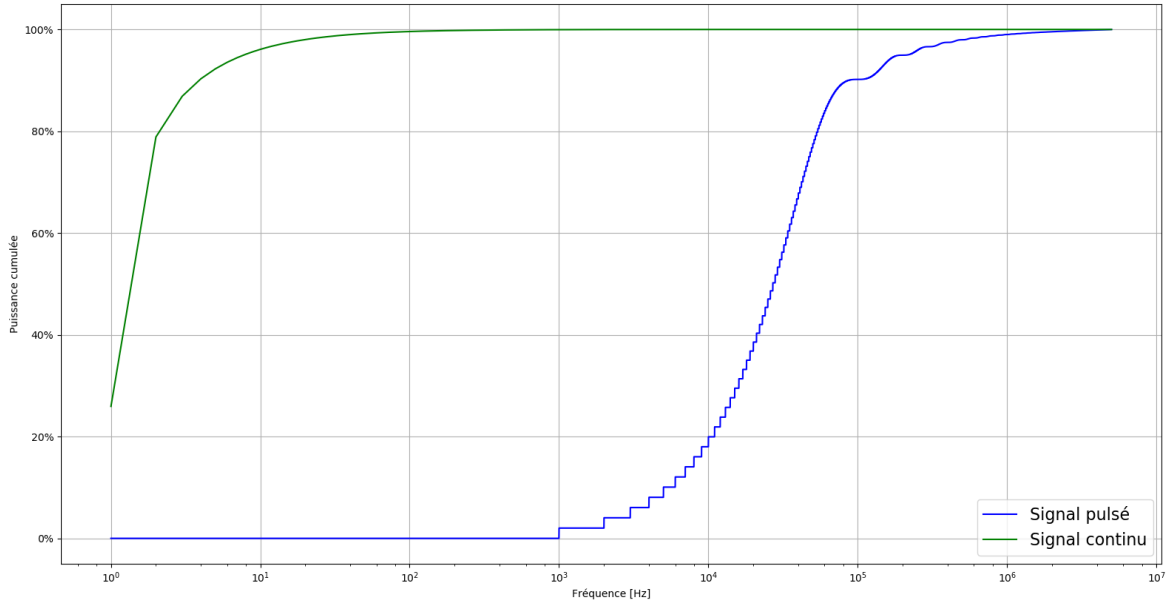


FIGURE 4.20 – Simulation SCIPY des contributions des composantes fréquentielles du signal en continu reconstruit et pulsé, selon la bande considérée avec  $t_{on} = 50\mu s$ ,  $D = 1\%$ ,  $f_0 = 1.5 Hz$ ,  $f_s = 1 kHz$

Le choix entre la récupération des créneaux dans leur intégralité ou uniquement des plateaux est orienté par la différence de la DSP de ces deux acquisitions. Dans l'espace des fréquences, la puissance du signal pulsé est étalée sur toutes ses harmoniques ( $k f_{on}$ ) qui vont chacune exprimer une portion de la puissance totale, selon une décroissance en  $1/k^2$ . Autrement dit, afin de pouvoir reformer le pulse par la suite, la bande utile doit être élargie par des multiples de la porteuse du signal pulsé, qui est typiquement très supérieure à la fréquence cardiaque. Il faut idéalement prendre plusieurs ordres de grandeurs, pour augmenter cette puissance utile. Lorsque l'alternative de reconstitution du signal "continu" est choisie (par plateaux), on bénéficie alors d'une puissance dans la bande répartie avec une décroissance en  $1/k$  et une puissance utile qui augmente par ajout de multiples de la fréquence cardiaque, très basse. Afin de se représenter les choses, on produit la figure 4.20, qui montre la puissance cumulée en fonction de la fréquence pour évaluer la portion contenue dans la bande considérée (cf. équation 4.29). On y modélise un signal pulsé décrit par l'équation 4.28, dont la puissance cumulée croît en fonction de la bande considérée. Étant donné que la porteuse de cette modulation se situe ici à 1 kHz, la puissance cumulée est nulle jusqu'à cette fréquence. On atteint un cumul de 80 % de la puissance totale du signal pour une bande d'environ 55 kHz. En comparaison, la courbe image de la reconstruction par plateaux atteint 80 % de la puissance contenue dans la bande d'environ 2 Hz. Ces deux courbes convergent vers le 100 % à des vitesses différentes : la reconstruction par plateaux les atteint pour une bande de 200 Hz, alors que le signal pulsé nécessite une bande de 3 MHz. Cette figure

démontre que la petite bande du *front-end* de photodétection doit alors être assez large pour récupérer une importante portion de la puissance du signal incident dès lors que l'on travaille avec le signal pulsé dans sa totalité. Cependant, c'est par cette augmentation de la bande utile qu'augmente la participation du bruit et des parasites.

Ainsi, on choisit pour la suite de ces travaux de s'établir sur les plateaux de l'illumination pulsée, afin de réduire au maximum les parasites de la mesure.

Bien qu'il soit facile d'opter pour une fréquence d'échantillonnage du PPG, réduit à sa simple composante cardiaque, en respectant strictement les conditions de Nyquist-Shannon (avec la fréquence d'échantillonnage  $f_s = f_0 * 2$ ), ou au-delà ( $f_s = f_0 * 10$ ), la durée minimale d'un plateau est intimement liée au circuit de réception et à la sélection voulue des échantillons.

### 4.2.6 Stabilité et illumination

L'acquisition du signal lumineux est typiquement effectuée par un montage TIA. Représenté dans sa version la plus simple en figure 4.21, ce montage se compose d'une photodiode, d'un Amplificateur OPérationnel (AOP) et d'une impédance en contre-réaction négative. Pour cette conversion opto-électronique, il est important de s'attarder sur les paramètres des composants du TIA et en comprendre leur impact sur la mesure.

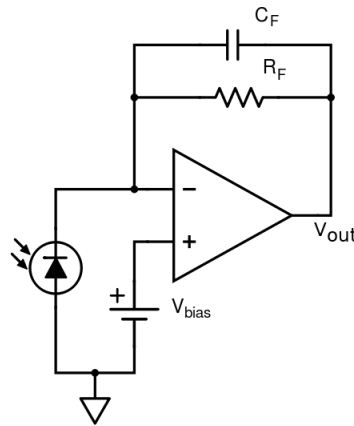


FIGURE 4.21 – Câblage typique d'un montage TIA

#### i Fonction de transfert réelle

Afin de modéliser le comportement de la photodiode, on utilise son schéma équivalent représenté en figure 4.22 avec :  $i_{ph}$  le photocourant,  $C_J$  la capacité de jonction et  $R_{SHUNT}$  et  $R_{SERIES}$  la résistance de fuite et de série. Les ordres de grandeur relatifs permettent certaines approximations : la résistance parallèle  $R_{SHUNT}$  de l'ordre de la centaine de Mégaohms ou du Gigaohms peut être généralement négligée, par rapport aux autres éléments résistifs présents quand elle est associée au montage TIA (cf. figure 4.21), de même que la résistance série  $R_{SERIES}$ , valant une dizaine d'ohms dans le pire cas. En fonction de l'architecture choisie, la capacité de jonction varie et il convient de



s'aider des documentations techniques au point de fonctionnement pour déterminer sa valeur (dépendante de la polarisation inverse appliquée à la jonction et de la température, entre autres). Sur la figure 4.21, l'entrée positive de l'AOP est à un potentiel fixe  $V_{bias}$  qui, par rétroaction, polarise la photodiode en inverse. En effet, ce mode de fonctionnement est propice à la photodétection, car il entraîne une réponse temporelle réduite et une amélioration du rendement et de la linéarité en petits signaux [180]. Cependant, par rapport au mode photovoltaïque, cette opération augmente le courant d'obscurité (que l'on soustrait en CDS) et les courants de bruits (grenaille et  $1/f$ , principalement). D'autre part, l'ajout d'une capacité en contre-réaction fixe la bande passante du montage et aide à assurer sa stabilité que l'on étudie. L'impédance totale de cette contre-réaction est donnée par l'équation :

$$Z_F(p) = \frac{R_F}{1 + pR_FC_F} \quad (4.31)$$

On obtient alors une fonction de transfert idéale à un pôle, situé en  $\frac{1}{2\pi R_FC_F}$ . Toutefois, en réalité, l'amplificateur opérationnel n'ayant pas de gain en boucle ouverte infini, la fonction de transfert attendue  $H_{TIA}(p)$ , qui tient compte du modèle à pôle unique du gain en boucle ouverte de l'AOP,  $A_{OL}(p) = \frac{A_0}{1 + p\frac{1}{w_{0AOP}}}$ , est :

$$H_{TIA}(p) = Z_F(p) \left[ 1 + \frac{1}{A_{OL}(p)\beta(p)} \right]^{-1} \quad (4.32)$$

où  $\beta$  est le facteur de boucle, définit par :  $\beta = \frac{Z_{PD}}{Z_F + Z_{PD}}$ .

## ii Stabilité

Sur un diagramme de Bode, on peut évaluer la stabilité d'un système à partir des asymptotes qui encadrent le produit  $A_{OL}\beta$ . En effet, chaque pole dans cette fonction ajoute un déphasage de 45 degrés. Or une fonction de transfert accumulant un déphasage supérieur à 180 degrés avant l'intersection avec la droite du gain unité (ou 0 dB) est, par définition, instable. On peut également l'expliquer avec la marge de phase qui doit être positive et non nulle, selon le critère de Revers-Barkhausen. Sachant que plus la marge de phase est faible, plus les phénomènes transitoires (*overshoot* et *ringing*) sont importants, il faut donc chercher à l'augmenter. Cependant, on réduirait égale-

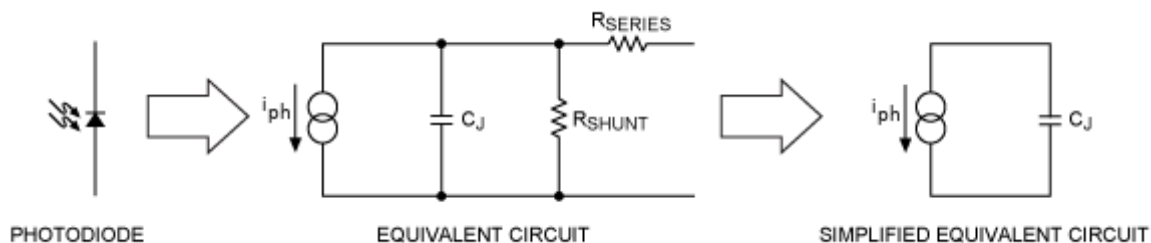


FIGURE 4.22 – Circuit équivalent d'une photodiode [179]

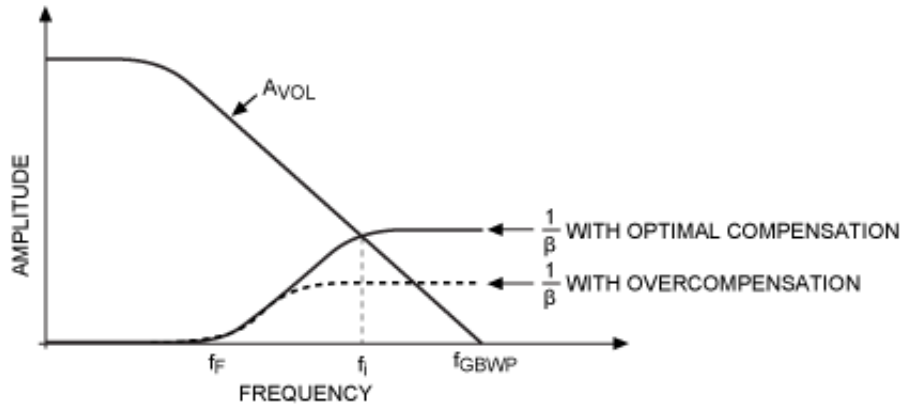


FIGURE 4.23 – Méthode graphique de détermination de la stabilité [179]

ment la bande passante du montage. On choisit donc généralement un compromis de l'ordre de 45 degrés typiquement, afin de réduire au mieux les phénomènes transitoires, sans remettre en cause la stabilité globale.

Sur la figure 4.23, on observe le point d'intersection entre  $1/\beta(f)$  (souvent nommé gain de bruit) et le gain de l'AOP en boucle ouverte  $A_{OL}(f)$ . Le système est stable si la différence des pentes est de moins de  $40\text{ dB/dec}$  avant l'intersection avec le  $0\text{ dB}$ . En terme d'asymptotes, avec le gain de l'AOP chutant à  $-20\text{ dB/dec}$ , il faut au maximum que la cassure vers  $0\text{ dB/dec}$  du gain de bruit se trouve à l'intersection avec le gain de l'AOP. En effet, même si les asymptotes ont une différence de pente de  $40\text{ dB/dec}$ , la courbe du gain de bruit aura déjà entamé sa variation vers une pente de  $0\text{ dB/dec}$  en ce point. Au-delà, le système est instable. On choisit alors de surcompenser légèrement la fonction de transfert par précaution en choisissant une capacité de rétroaction plus grande que sa valeur optimale, calculée par la suite.

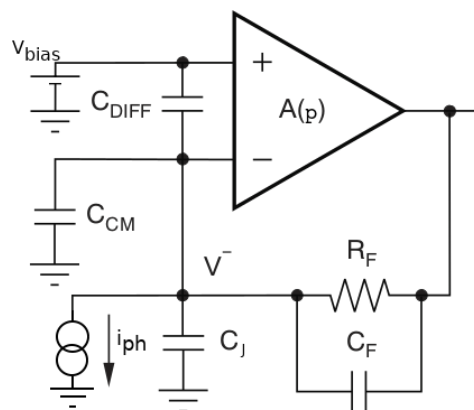


FIGURE 4.24 – Capacités prises en compte dans le montage transimpédance

La figure 4.24 met en évidence les capacités en jeu pour la correction fréquentielle, avec  $C_{DIFF}$  la capacité différentielle de l'amplificateur,  $C_{CM}$  sa capacité mode commun et  $C_J$  la capacité associée à la photodiode ; qui pour les calculs seront utilisées sous la forme  $C_{IN} = C_{DIFF} + C_{CM} + C_J$ . Dans cette configuration, on note les paramètres suivants, en concordance avec la figure 4.23 :

$$\beta(p) = \frac{Z_{IN}}{Z_{IN} + Z_F} = \frac{1 + pR_F C_F}{1 + pR_F (C_F + C_{IN})} \quad (4.33)$$

$$f_F = \frac{1}{2\pi R_F (C_F + C_{IN})} \quad [Hz] \quad (4.34)$$

$$f_i = \frac{1}{2\pi R_F C_F} \quad [Hz] \quad (4.35)$$

On peut alors calculer la valeur optimale de la capacité de contre-réaction : au point d'intersection, les asymptotes forment un triangle isocèle. La fréquence  $f_i$ , est donc le milieu géométrique logarithmique de  $f_F$  et de  $f_{GBWP}$ . Par conséquent, on peut écrire :

$$f_i = \sqrt{f_F f_{GBWP}} \Leftrightarrow \frac{1}{2\pi R_F C_F} = \sqrt{\frac{f_{GBWP}}{2\pi R_F (C_F + C_{IN})}} \quad [Hz] \quad (4.36)$$

On peut alors en déduire la valeur de capacité assurant la stabilité :

$$C_F \geq \frac{1 + \sqrt{1 + 8\pi R_F C_{IN} f_{GBWP}}}{4\pi R_F f_{GBWP}} = C_{Fopt} \quad [F] \quad (4.37)$$

Par commodité de calcul, on choisira souvent d'utiliser sa valeur simplifiée suivante :

$$C_{Fopt} \approx \sqrt{\frac{C_{IN}}{2\pi R_F f_{GBWP}}} \quad [F] \quad (4.38)$$

On remarque que cette estimation est une valeur minimale. Le compromis à trouver est le suivant : plus la valeur est proche de  $C_{Fopt}$ , plus les phénomènes liés à l'instabilité seront présents. À l'inverse, plus la valeur de  $C_F$  est importante, moins ces effets sont marqués, mais plus la bande passante se réduit. Ce dernier point est à considérer pour le système présent devant répondre à des échelons (vus comme des HF) de lumière pulsée donc, potentiellement des échelons de photocourant.

On peut maintenant décrire la fonction de transfert complète à partir de l'équation 4.32 :

$$H_{TIA}(p) = \left( \frac{R_F A_0}{1 + A_0} \right) \left[ p^2 \frac{R_F (C_F + C_{IN})}{w_{0AOP} (1 + A_0)} + p \frac{1 + w_{0AOP} R_F (C_F (1 + A_0) + C_{IN})}{w_{0AOP} (1 + A_0)} + 1 \right]^{-1} \quad (4.39)$$

Trop souvent, cette fonction est approximée très grossièrement par l'équation 4.31. On représente à présent cette fonction sous la forme d'un filtre Butterworth passe bas d'ordre 2. On choisit cette forme, car elle présente l'avantage d'un gain plat dans la bande passante. Cependant, la réponse à un échelon à considérer est celle de l'équation 4.39 et l'ordre de cette fonction de transfert fait apparaître les oscillations que l'on

cherche à minimiser. Pour cela, on identifie  $H_{TIA}$  à  $H_{Butt}$  :

$$H_{Butt}(p) = \left( \frac{R_F A_0}{1 + A_0} \right) \left[ \frac{w_n^2}{p^2 + p \frac{w_n}{Q} + w_n^2} \right] = \left( \frac{R_F A_0}{1 + A_0} \right) \left[ p^2 \frac{1}{w_n^2} + p \frac{1}{Q w_n} + 1 \right]^{-1} \quad (4.40)$$

avec :

$$w_n = \sqrt{\frac{w_{0AOP} (1 + A_0)}{R_F (C_F + C_{IN})}} \approx \sqrt{\frac{2\pi f_{GBWP}}{R_F (C_F + C_{IN})}} \quad [rad.s^{-1}] \quad (4.41)$$

Cette pulsation,  $w_n$ , représente la fréquence naturelle de la boucle fermée du montage. La nouvelle représentation de la fonction de transfert permet à présent de pouvoir utiliser le coefficient d'amortissement,  $Q$ , afin "d'aplanir" au mieux le gain en bande passante suivant :

$$Q = \frac{w_{0AOP} (1 + A_0)}{1 + w_{0AOP} R_F (C_F (1 + A_0) + C_{IN})} \left( \frac{1}{w_n} \right) \quad (4.42)$$

que l'on approxime, avec  $1 + A_0 \approx A_0$ , par :

$$Q \approx \sqrt{\frac{(C_F + C_{IN})}{2\pi f_{GBWP} R_F C_F^2}} \quad (4.43)$$

qui égale  $\frac{1}{\sqrt{2}}$  pour une réponse optimalement plate.

On estime également le temps de montée (de 10 % à 90 %) à partir de l'équation de second ordre de la fonction de transfert globale 4.40, par l'égalité suivante :

$$t_{rise} = \frac{1}{w_n \sqrt{1 - Q^2}} \left( \pi - \arctan \left( \frac{\sqrt{1 - Q^2}}{Q} \right) \right) \quad [s] \quad (4.44)$$

Dans la figure 4.25, on présente la modélisation de la correction fréquentielle au travers de  $C_F$  dans le premier prototype réalisé. On y confronte alors le gain en tension en boucle fermée  $A_{CL}$  dans deux cas : avec la valeur optimale de cette capacité de correction et avec la valeur de la capacité implémentée dans le prototype. Comme anticipé (cf. figure 4.23), la correction appliquée étant supérieure à la valeur optimale, le système est bien surcompensé et ne présentera donc que très peu d'effets transitoires face à un échelon de tension.

La figure 4.26 montre la fonction de transfert ainsi obtenue avec les deux inflexions successives, représentatives d'un modèle passe-bas du deuxième ordre. Or, comme le montre cette simulation, les pentes ne sont pas images de deux premiers ordres assemblés avec, à chaque pôle un ajout à la pente de  $-20 dB/dec$ , mais plutôt d'une première pente à  $-20 dB/dec$ , puis d'une seconde totalisant  $-32 dB/dec$ . La représentation en deuxième ordre Butterworth n'est donc valable que pour l'aplanissement des effets transitoires face à un échelon, au travers du coefficient d'amortissement  $Q$ .

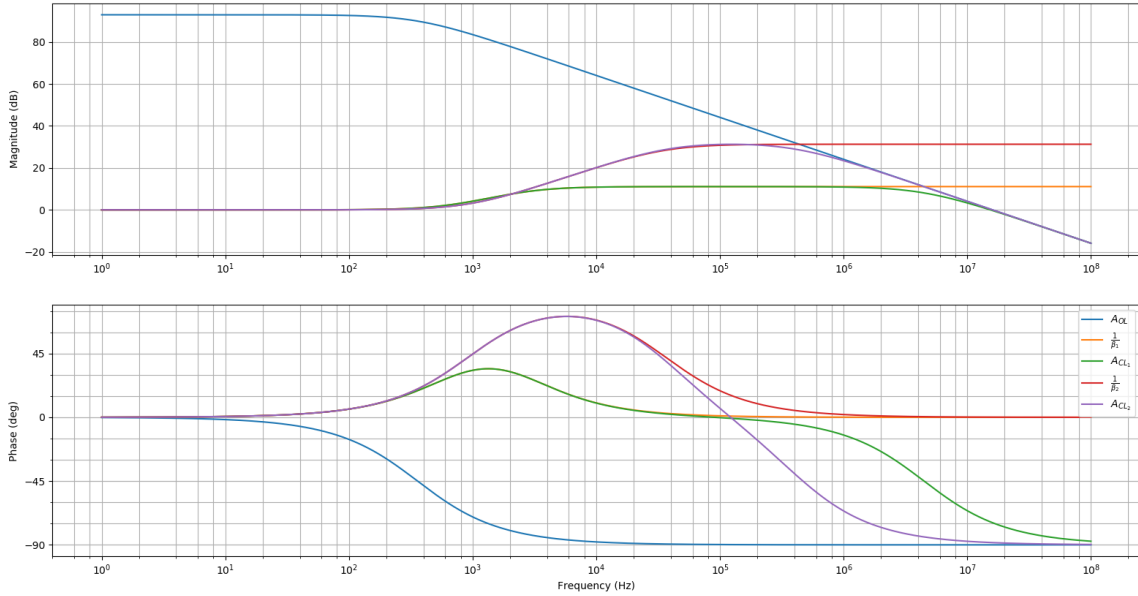


FIGURE 4.25 – Modélisation de la correction fréquentielle effective ( $\frac{1}{\beta_2}$  et  $A_{CL2}$ ) et idéale ( $\frac{1}{\beta_1}$  et  $A_{CL1}$ ) pour l'un des prototypes réalisés

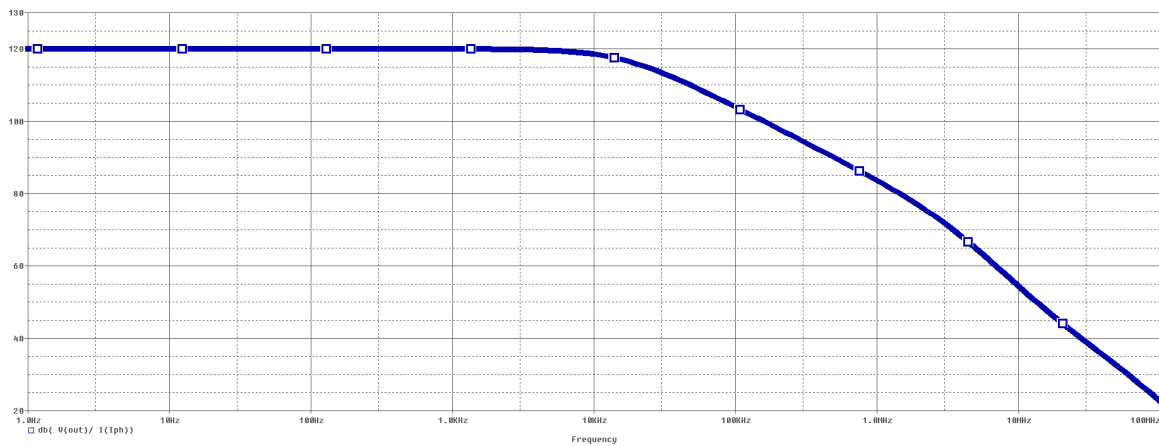


FIGURE 4.26 – Simulation de la fonction de transfert effective pour le premier prototype réalisé

### iii Influence de la bande passante

On va, à présent, considérer les temps de montée et de descente face à un créneau dans le circuit de *front-end* composé des sources lumineuses et du TIA en association avec la photodiode. On suppose ici que le temps de propagation de la lumière dans les tissus est infinitésimal. On a vu précédemment que la bande passante du montage TIA était donnée par l'équation 4.35. Le temps de réponse correspondant est donc, quant à lui, défini classiquement par :

$$t_{riseTIA} \approx \frac{0.35}{f_i} = 0.35 (2\pi C_F R_F) \quad [s] \quad (4.45)$$

L'équation précédente montre l'importance d'une bande passante la plus large possible dans le système présent, car il se doit d'être le plus réactif possible. On suppose, par la suite, que les temps de montée et de descente sont égaux, soit  $t_{riseTIA} = t_{fallTIA} = t_{TIA}$ . Ces temps sont considérés, par rapport à une origine, comme étant le courant émis

par la photodiode suite au signal lumineux reçu. Ainsi, cette durée représente, pour la conversion du signal à venir, une période "morte" durant laquelle les phénomènes transitoires se font ressentir.

Composant	Modèle	Paramètre	Valeur
AOP	AD823	$A_0$	93 dB
		$f_{GBWP}$	16 MHz
		$C_{DIFF}$	0 F
		$C_{CM}$	1.8 pF
Photodiode	BP104S	$C_J$	24 pF
Résistance	Couches métal	$R_F$	1 MΩ
Capacité	Céramique	$C_F$	10 pF
Valeurs théoriques déduites			
Compensation fréquentielle optimale		$C_{F\_opt}$	0.5 pF
Bande passante du montage		$f_i$	15.9 kHz
Temps de montée		$t_{TIA}$	22.0 μs
Rapport cyclique minimum ( $f_s = 10f_0$ )		$D_{min}$	0.1 %
Simulation SPICE			
Bande passante du montage		$f_i$	15.9 kHz
Temps de montée		$t_{TIA}$	21.86 μs
Mesure à l'oscilloscope			
Temps de montée		$t_{TIA}$	26.8 μs

TABLE 4.8 – Spécifications en signal du TIA de l'un des prototypes réalisés

Le tableau 4.8 donne un exemple de calculs de ces paramètres à partir de composants sur étagères sélectionnés pour la réalisation du premier prototype dans ces travaux. Comme on peut le voir, la légère surcompensation appliquée par  $C_F$  donne un temps de montée relativement faible, du point de vue de l'illumination. Ainsi, après cette vingtaine de microsecondes, le signal détecté peut être considéré comme étant stable pour l'échantillonnage. La simulation électrique de type SPICE montre la concordance entre le modèle établi du prototype du tableau 4.8 et les résultats du logiciel ELDO (Siemens Mentor Graphics, Inc). Ce temps de montée a également été validé par mesure à l'oscilloscope. Ainsi, la puissance consommée par les sources peut être réduite grâce à une durée d'illumination que l'on prendra à un minimum de deux fois cette valeur, soit 50 μs. On rappelle que l'on peut considérer la fréquence cardiaque contenue dans l'intervalle [0.5 Hz; 5.0 Hz]. Cet intervalle force, pour un critère d'échantillonnage fort, à une valeur minimale en fréquence de  $10 \times 5.0$  Hz. La période d'échantillonnage est alors de 20 ms. Les valeurs de notre prototype exemple permettent donc d'appréhender la marge en optimisation de l'illumination, car dans ce cas, le rapport cyclique minimum est  $D_{min} = 2 \times 27 \mu s / 20 ms$ , soit 0.3 %.

La figure 4.27 montre ainsi la fenêtre temporelle que l'on considère comme étant stable pour la mesure. Comme on peut le voir, la prise en compte des phénomènes transitoires à la réception restreint la plage temporelle pour la conversion du signal reçu. Ces effets sont présents en réponse à l'échelon de lumière à la fois en montée et descendante. Un autre compromis du montage TIA se révèle alors pour notre mesure.

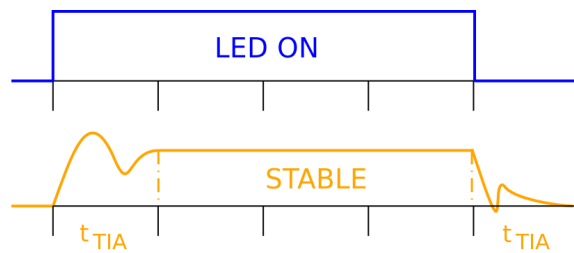


FIGURE 4.27 – Phénomènes transitoires à la réception

En effet, on aura tendance à chercher des temps de transition très petits. Cependant, ces temps sont directement proportionnels au gain d'amplification du montage (cf. équation 4.45) que l'on veut grand dans nos conditions de mesure. Il convient donc de trouver un équilibre entre la réactivité du TIA et son intégration dans un système de mesure optique en milieu fortement diffusant. On détaille par la suite de quelle façon ces phénomènes sont pris en considération dans le système global et les contraintes temporelles qu'ils imposent pour la conversion.

### 4.3 Conversion

Nous avons établi, dans les développements précédents, qu'il n'était pas nécessaire de convertir l'intégralité du signal lumineux, mais qu'il suffisait de se positionner sur les plateaux des créneaux d'illumination, afin de réaliser l'équivalent d'un montage échantillonneur-bloqueur. L'optimisation de la stabilité face à ces créneaux lumineux permet de les réduire à leur minimum, et ainsi, de réduire la consommation totale du dispositif. En sélectionnant avec soin les points à convertir, on peut alors reconstruire avec plus ou moins de fidélité les PPG correspondants à chaque source. Le dessin de principe en figure 4.28 met en lumière les points d'intérêt des signaux à convertir, avec la méthode CDS.

La synchronisation des sources lumineuses et de la conversion est primordiale pour s'assurer de pouvoir stocker séparément, pour chaque PPG : le décalage dû au courant d'obscurité et aux potentielles sources extérieures, sachant que les composantes AC et DC seront séparées par la suite quand le signal aura été numérisé.

Dans la figure 4.28, les croix représentent des échantillons à trier après conversion numérique. Dans la partie précédente, on présentait le compromis pour obtenir une illumination la plus brève possible en atteignant la stabilité sur un plateau le plus rapidement. Une fois la durée des effets transitoires terminée,  $t \geq t_{TIA}$  (cf. figure 4.27), on voit que la durée de ce plateau peut permettre, selon la fréquence d'échantillonnage, de récupérer plusieurs valeurs au lieu d'une seule (cas de la figure 4.28) et donc, de réduire l'incertitude sur la mesure d'un plateau par moyennage. On établit alors que la durée d'un plateau d'illumination dépend d'un facteur arbitraire plus ou moins empirique,  $q_{stable} > 1$ , pour atteindre la stabilité dans l'équation suivante :

$$t_{on} = q_{stable} t_{TIA} \quad [s] \quad (4.46)$$

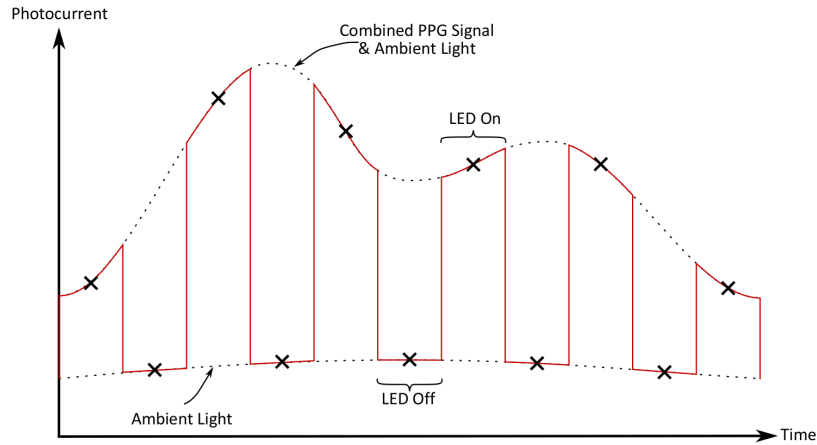


FIGURE 4.28 – Sélection des échantillons à l'entrée du convertisseur [181]

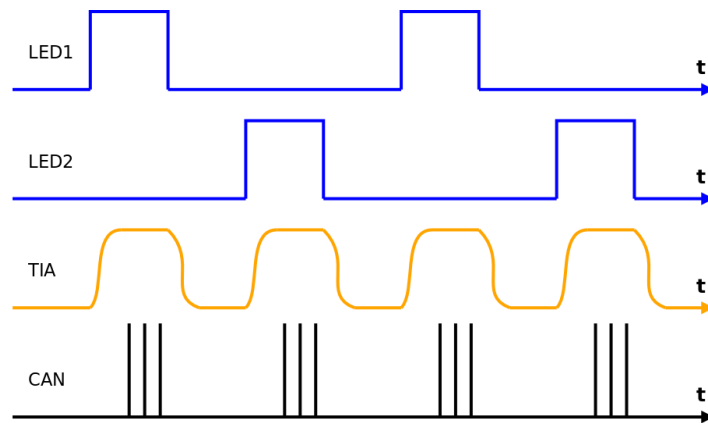
Selon ce critère, on trouve alors la durée de l'état stable  $t_{stab}$  en réception par l'équation suivante :

$$t_{stable} = (q_{stable} - 1) t_{TIA} \quad [s] \quad (4.47)$$

Enfin, on relie la durée d'un créneau au nombre désiré d'échantillons  $N_{sample} \leq q_{stab} - 1$  et à la fréquence échantillonnage par l'équation 4.48 :

$$f_{sample} = \frac{N_{sample}}{(q_{stable} - 1) t_{TIA}} \quad [Hz] \quad (4.48)$$

La figure 4.29 illustre la synchronisation entre l'illumination et le prélèvement des échantillons de mesure explicitée par l'équation 4.48. Pour des raisons de simplicité, cette figure ne tient pas compte de l'échantillonnage en l'absence de lumière, qui peut être effectué entre l'illumination de chaque source, en début de mesure ou périodiquement. En effet, le but de cette mesure par CDS est de supprimer les signaux qui pourraient se superposer au signal utile, or dans le cas de la mesure dans le corps, les signaux parasites identifiés ne sont pas variants dans le temps au regard de la fréquence de travail.

FIGURE 4.29 – Synchronisation pour trois échantillons par plateau, avec ici  $t_{on} = 2.5t_{TIA}$



### 4.3.1 Amplitude du signal et résolution

La fonction de conversion du signal analogique est réalisée par le Convertisseur Analogique-Numérique (CAN) (ou en anglais ADC). Venant se positionner directement après l'étape de filtrage, il a pour objectif de transformer le signal entrant en sa représentation numérique. La résolution de ce type de composant permet une conversion plus ou moins fine sur une échelle dont la graduation se fait par son nombre de bits. Ainsi, plus la résolution est grande, plus on pourra observer finement les légères variations du PPG. L'amplitude maximum du signal est un facteur déterminant pour l'étape de conversion. On a évidemment intérêt à maximiser cette amplitude à l'étape de conditionnement du signal, afin de nécessiter d'un minimum de résolution pour le CAN.

Que le PPG ait été au préalable scindé en ses composantes AC et DC sur deux canaux distincts ou pas, il faut se rendre compte que la résolution nécessaire dépend du besoin. En effet, si seul le calcul du  $S_pO_2$  est visé, l'amplitude totale de la composante AC est nécessaire. Ainsi, les infimes variations hémodynamiques comprises dans un cycle cardiaque sont superflues et ne nécessitent pas d'être observées. En concordance avec les réglages du bloc de filtrage, il est même déjà possible que ces variations jugées non nécessaires, y aient été supprimées (cf. figure 4.14). Ainsi, dans l'optique de maximisation de l'amplitude du signal sans écrêtage, la majorité des dispositifs disposent d'un gain programmable ou du moins modifiable. Cette adaptabilité aux multiples conditions de mesure peut se situer à plusieurs endroits de la chaîne de traitement à savoir : sur le gain du TIA, avec une étape supplémentaire de pré-amplification ou à la conversion avec le gain programmable, disponible sur de nombreux CAN. On notera également que cette amplification peut être réglée au niveau des sources, en jouant sur leur puissance lumineuse émise.

Bien que de multiples dispositifs comportent une conversion à 12 bits, il n'existe à ce jour aucun conformisme quant à la résolution optimale en oxymétrie de pouls. Une des raisons est qu'il est possible, par des astuces de traitement du signal analogique et numérique, d'obtenir un calcul de saturation avec un CAN de 10 bits ou de 16 bits. Cette absence de norme vient principalement du fait que la finesse de conversion, en plus d'être limitée par la présence des parasites, dépend fortement de la composition des tissus et de leurs caractéristiques optiques. Établir une résolution minimum pour la mesure demande de connaître le trajet du flux lumineux et la proportion de tissus irrigués sur ce chemin. Avec cela, il serait possible d'en déduire l'IP du PPG et ainsi, l'amplitude relative du AC par rapport au DC. En l'absence de ces informations, on tentera malgré tout, dans le chapitre suivant, de répondre à cette question de façon expérimentale. Pour cela, la démarche exploratoire dans ces travaux a consisté en l'emploi de plusieurs CAN de très grande résolution (24 bits), afin de ne pas être limité par ce facteur, et d'un gain programmable, intégré à ceux-ci. Comme on le verra par la suite, ce choix nous a permis d'observer des variations hémodynamiques d'intérêt. Malgré cela, il est possible de dégager quelques axes pour le choix de la résolution en

conversion. Pour cela, on se penche sur le bruit intrinsèque dans le montage TIA dans la partie suivante.

### 4.3.2 Bruit intrinsèque

On rappelle que le gain en bruit inhérent au montage TIA est invariablement égal au gain en tension en mode non-inverseurs selon l'impédance d'entrée  $Z_{IN}$  et l'impédance de contre-réaction  $Z_F$ . En effet, on a :

$$A_{CL}(p) = \frac{1}{\beta(p)} \left[ 1 + \frac{1}{A_{OL}(p) \beta(p)} \right]^{-1} \quad (4.49)$$

Mise en comparaison avec la fonction de transfert du signal (cf. équation 4.32), on remarque bien que le même facteur de limitation de bande passante est appliqué. Ceci étant, on s'applique alors à donner une expression approchée de la source équivalente de bruit de ce montage. Pour cela, on étudie le TIA seul, c'est-à-dire que l'on considère la photodiode comme une source parfaite de courant photonique et d'obscurité non bruyante et la source de polarisation inverse  $V_{bias}$  de la photodiode également parfaite. Ces sources de bruit (l'AOP et la résistance  $R_F$ ) sont considérées comme décorrélées.

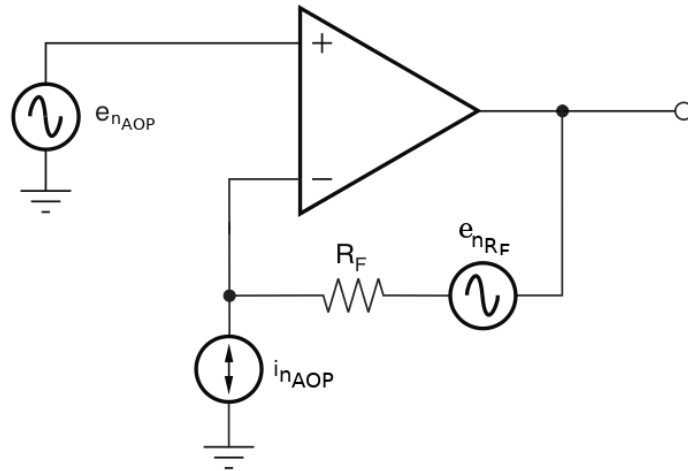


FIGURE 4.30 – Sources de bruits considérées dans le montage TIA

La figure 4.30 représente les différentes sources de bruits mises en jeu dans le montage avec la notation  $S_x$  désignant la DSP de  $x$ , où  $x$  est une source de courant ( $i_n$ ) ou de tension de bruit ( $e_n$ ), ramenée en entrée ( $IN$ ) ou en sortie ( $OUT$ ). S'agissant d'une conversion courant-tension, on s'intéresse au courant équivalent de bruit ramené en entrée, dont l'expression de sa DSP est :

$$S_{i_{n_{IN}}}(f) \approx S_{i_{n_{AOP}}}(f) + \frac{S_{e_{n_{AOP}}}(f)}{R_F^2} + S_{i_{n_{RF}}}(f) \quad [A_{rms}^2] \quad (4.50)$$

avec  $S_{i_{n_{AOP}}}(f)$  la DSP du courant de bruit de l'AOP en entrée.

Ce qui donne en sortie :

$$S_{e_{n_{OUT}}}(f) = S_{i_{n_{IN}}} R_F^2 [V_{eff}] \quad (4.51)$$

Classiquement, en considérant le bruit comme étant blanc ( $S_{e_{n_{OUT}}}(f) = S_{e_{n_{OUT_0}}}$ ), on estime alors la valeur quadratique moyenne de la tension équivalente de bruit en sortie à l'aide de :

$$\overline{e_{n_{OUT}}^2}(f) = \int_0^\infty S_{e_{n_{OUT}}}(f) df \approx S_{e_{n_{OUT_0}}} B_N [V_{eff}^2] \quad (4.52)$$

où  $B_N$  est la bande équivalente de bruit. Cependant, outre le fait que la partie du bruit coloré est négligée, ce qui est discutable en basses fréquences, mais admissible par l'utilisation de la CDS dans notre cas, ce calcul est très approximatif car :

- il suppose une bande équivalente de bruit telle que celle d'un filtre passe-bas du premier ordre, soit  $B_N = \frac{\pi}{2} f_{c-3dB}$  ;
- il suppose, à tort, que la fréquence de coupure pour le bruit est  $f_{c-3dB} = f_i$  (cf. équation 4.35) ;
- il ne distingue pas l'amplification du signal,  $H_{TIA}(f)$ , de l'amplification du bruit,  $1/\beta(f)$ .

Concernant la bande équivalente de bruit  $B_N$  du TIA, la littérature a coutume de se limiter au problème du premier ordre. Cependant, comme on a pu le voir précédemment, il s'agit plus exactement d'un deuxième ordre. Ainsi, fort de ces considérations, il convient de revenir à la base, avec la définition de la bande équivalente de bruit :

$$B_N = \frac{1}{|H_{n0}|^2} \int_0^\infty |H_n(f)|^2 df [Hz] \quad (4.53)$$

On retrouve alors l'expression suivante pour la bande équivalente de bruit pour notre filtre passe-bas Butterworth du second ordre :

$$B_{N_{LP2Butt}} = \int_0^\infty \left| \frac{1}{1 + j \left( \frac{f}{f_c} \right)^2} \right|^2 df = \left( \frac{\pi}{2\sqrt{2}} \right) f_{c-3dB} [Hz] \quad (4.54)$$

où  $f_{c-3dB} = \omega_n/2\pi$  (cf. équation 4.41). On peut à présent exprimer la tension efficace équivalente de bruit totale en sortie :

$$e_{n_{OUT}}(f) \approx \sqrt{\left( S_{i_{n_{AOP}}}(f) R_F^2 + S_{e_{n_{AOP}}}(f) + S_{e_{n_{RF}}}(f) \right) B_{N_{LP2Butt}} [V_{eff}]} \quad (4.55)$$

Au-delà de cette estimation, le calcul exact de la puissance totale de bruit en sortie

serait exprimé en réalité sous la forme suivante :

$$\overline{e_{n_{OUT}}^2(f)} = \int_0^\infty S_{e_{n_{AOP}}}(f) |A_{CL}(f)|^2 df + \int_0^\infty \left( S_{i_{n_{AOP}}}(f) + S_{i_{n_{RF}}}(f) \right) |H_{TIA}(f)|^2 df \quad [V_{eff}^2] \quad (4.56)$$

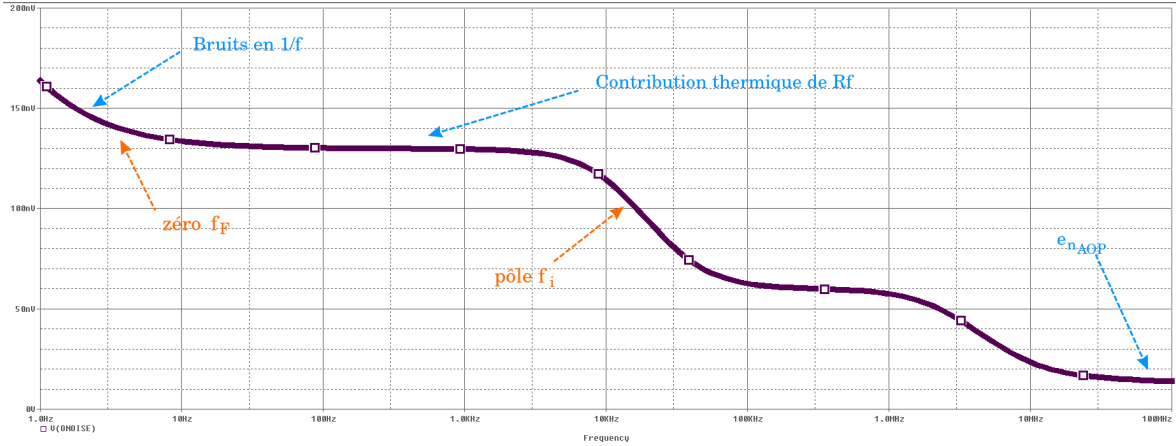


FIGURE 4.31 – Simulation du bruit en tension en sortie du TIA en fonction des caractéristiques du système

### i Signal minimum détectable

On définit le signal minimum détectable lorsque l'on obtient l'égalité  $SNR = 1$ , soit  $P_{signal} = P_{noise}$ . À cette égalité, les variations du PPG sont très difficilement visibles à la conversion, car elles correspondent à la même dynamique que le bruit entrant. Ainsi ces bits, correspondants à du bruit, sont constamment sollicités par celui-ci. Il faudra donc s'assurer que le signal à mesurer est d'une amplitude supérieure à ce plancher de bruit.

Prenons le cas d'un signal sinusoïdal de valeur pic à pic  $i_{pp\_det}$ . Sachant que pour un bruit gaussien, 99.7% de la variation de son amplitude (valeur pic à pic) est comprise dans l'intervalle  $\pm 3$  fois sa valeur efficace, on a un SNR unitaire, nous avons donc :

$$\frac{i_{pp\_det}}{2\sqrt{2}} = \frac{i_{n_{pp}}}{6} \quad [A_{eff}] \quad (4.57)$$

où  $i_{n_{pp}}$  est le plancher de bruit en courant en entrée. soit :

$$i_{pp\_det} = S_{i_{n_{IN}}} \left( 2\sqrt{2} \right) \sqrt{B_{NLP2B_{utt}}} \quad [A_{pp}] \quad (4.58)$$

Dans l'exemple du premier prototype utilisé, dont les paramètres sont récapitulés dans le tableau 4.9, le signal minimum détectable semble très avantageux pour observer de petites variations dans l'acquisition. Cependant, les paramètres optiques des tissus, tout comme la conversion des photons en courant, sont autant de facteurs, difficilement prévisibles, qui pourront mettre à mal la mesure. Dans l'absence de certitude, on se donnera pour objectif, dans les différents prototypes évoqués par la suite, de faciliter l'acquisition au maximum, en passant par un signal minimum détectable le plus petit possible.

Composant	Modèle	Paramètre	Valeur
AOP	AD823	$A_0$	93 dB
		$f_{GBWP}$	16 MHz
		$C_{DIFF}$	0 F
		$C_{CM}$	1.8 pF
		$i_{n_{AOP}}$	1 fA/ $\sqrt{Hz}$
		$e_{n_{AOP}}$	16 nV/ $\sqrt{Hz}$
Photodiode	BP104S	$C_J$	24 pF
Résistance	Couches métal	$R_F$	1 M $\Omega$
Capacité	Céramique	$C_F$	10 pF
Paramètres théoriques correspondants			
Bruit thermique de $R_F$ (27°C)		$e_{n_{R_F}}$	129 nV/ $\sqrt{Hz}$
Bande équivalente de bruit		$B_N = \frac{\pi}{2} f_i$	419 kHz
Minimum détectable		$i_{pp\_det}$	0.2 nA <sub>pp</sub>

TABLE 4.9 – Spécifications en bruit du TIA d'un prototype réalisé

On récapitule dans le tableau 4.10 l'interdépendance des paramètres sources et des performances d'un système sur mesure pour l'observation des variations hémodynamiques. Les flèches de couleur verte représentent des évolutions considérées comme bénéfiques pour la mesure embarquée, les flèches rouges comme néfastes. Bien que certains leviers soient figés dans le cas d'une solution semi-commerciale (i.e. photodétecteur intégré), la composition du système doit tenir compte des caractéristiques de tous les blocs le composants pour des performances adaptées.

	SNR	$P_{tot}$	$t_{TIA}$	$f_{sample}$	$i_{pp\_det}$	$D_{min}$
Gain $R_F$ ↗	↗	↗	↗	↘	↘	↗
$t_{on}$ ↗	↗	↗	–	–	–	↗
$T_s$ ↗	↘	↘	–	–	–	↘

TABLE 4.10 – Relations entre les différents paramètres clefs du système d'acquisition

## 4.4 Outils numériques et post-traitement

Ici, nous présentons quelques méthodes applicables pour les étapes de la mesure de la saturation qui ont été mises en œuvre dans divers travaux (dont les nôtres). On évoque principalement les traitements appliqués au signal hors-ligne, c'est-à-dire une fois les échantillons enregistrés. De cette façon, les observations expérimentales permettent d'appliquer de multiples tentatives pour une méthodologie empirique non destructive.

La figure 4.32 illustre le point de départ de cette étape dans la chaîne d'acquisition avec un signal issu de nos mesures. Comme on peut le voir, ce PPG est faiblement perturbé mais présentant la modulation respiratoire du PPG et la composante à récupérer.

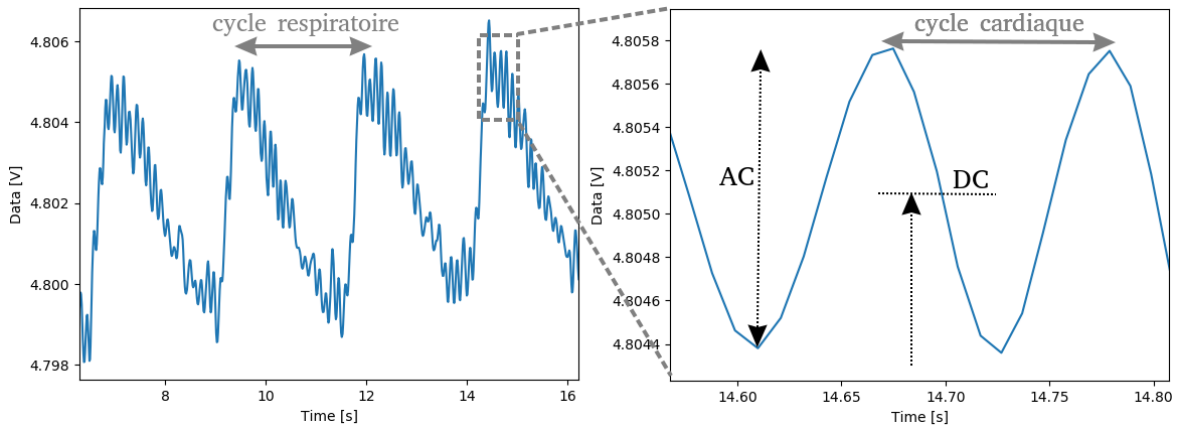


FIGURE 4.32 – Mesure d'un signal PPG brut converti avant traitement adéquat

#### 4.4.1 Observation simple des photopléthysmogrammes

Bien que l'oxymétrie de pouls soit une technique employée depuis plusieurs années, l'observation d'un PPG n'est pas si évidente qu'elle n'y paraît, car elle dépend du milieu en question. L'état de l'art actuel sur les extrémités de l'homme a permis d'apporter des valeurs de réglage autour desquelles les concepteurs peuvent s'appuyer lors du développement de leurs dispositifs. Les travaux de thèse présentés ici traitent non seulement d'un milieu inconnu qu'est la ME, mais également sur un modèle animal. Cette configuration, bien que motivée, entraîne le besoin d'une certaine flexibilité du dispositif à développer, afin de pouvoir s'adapter aux nouvelles contraintes en vigueur, imposées par l'environnement.

Les outils fréquentiels, comme la transformée de Fourier, permettent d'observer le spectre des fréquences du PPG et de confirmer expérimentalement la fenêtre cardiaque (typiquement  $[0.5 \text{ Hz} ; 5.0 \text{ Hz}]$ ). L'application de filtres numériques est alors logiquement possible, avec une inconnue qu'est l'ordre de ces filtres. Comme on le verra dans les extraits de signaux enregistrés dans le chapitre suivant, les signaux parasites présents dans la représentation fréquentielle des PPG sont totalement aléatoires, tant en terme de position, que d'amplitude. Les bruits physiologiques et parasites étant fortement variables dans le temps et d'un sujet à l'autre, leur réelle connaissance est limitée. Cela pose un verrou quant à l'établissement d'une convention unique pour le filtrage numérique optimum. Cependant, l'avantage de ces filtres implémentés dans l'unité de calcul est leur programmabilité. Ainsi, de la même façon qu'il est envisageable de faire évoluer le gain dynamiquement dans l'acquisition pour augmenter le SNR, il est possible de faire évoluer l'ordre des filtres numériques selon la qualité du signal obtenu.

Dans l'optique de cadrer le choix des filtres vers les applications embarquées, on choisit des catégories peu consommatrices en énergie et en ressources de calcul. Les filtres de type Réponse Impulsionnelle Finie (RIF) présentent de nombreux avantages dans l'acquisition des signaux pour leur traitement en temps réel. Bien qu'ils ne disposent pas des meilleures performances en terme de filtrage, leur implémentation est simple : à partir de coefficients  $b_k$  prédéterminés de l'équation 4.59, les échantillons

récupérés  $PPG_{brut}[n]$  passent dans une file de type *First In First Out* (FIFO) de taille  $N_{coeffs}$ . Chaque étape est pondérée par ces coefficients pour réaliser un filtre stable, ici passe-bas. On produit alors une combinaison linéaire en sortie, avec un échantillon de signal filtré  $PPG_{filt}$  pour un échantillon de signal brut entrant  $PPG_{brut}$ . Hormis le délais de l'opération  $\Delta t = N_{coeffs}f_s$ , l'utilisation des RIF permet d'obtenir un résultat de manière simple et disponible quasi-instantanément.

$$PPG_{filt}[n] = \sum_{k=0}^{N_{coeffs}} b_k PPG_{brut}[n - k] \quad (4.59)$$

Dans l'absence d'un ordre de grandeur de l'absorbance des tissus monitorés, il peut sembler difficile d'évaluer la puissance optique suffisante pour observer un signal à la réception. On a vu précédemment qu'il était possible de jouer sur la puissance moyenne émise dans les sources en modulant le rapport cyclique  $D$ . Il est également possible de modifier le gain global à la réception en touchant, en temps réel selon l'architecture, à plusieurs blocs de la réception. Tout d'abord, bien qu'ayant présenté un montage TIA à gain statique  $R_F$ , il est tout à fait possible de travailler avec un gain dynamique, qui est donc modifiable à la volée. Ce principe est également valable dans le cas où l'on choisirait un gain faible assurant de ne pas écrêter le signal en réception, dans le but de faire suivre le montage TIA par un montage amplificateur. Ces deux cas sont présentés en figure 4.33 pour des montages simples. D'autres cas plus complexes existent et reposent sur le même principe : l'unité de contrôle, typiquement un microcontrôleur, a ici la charge d'observer la valeur DC des PPG en temps réel et de modifier le *Programmable Gain Amplifier* (PGA) en conséquence afin, généralement, de rechercher une plus grande dynamique du signal en sortie de l'observation, c'est-à-dire une valeur DC proche de la valeur centrale des alimentations.

Ce principe est identique dans les systèmes à CAN dédié, dont l'architecture intègre un PGA.

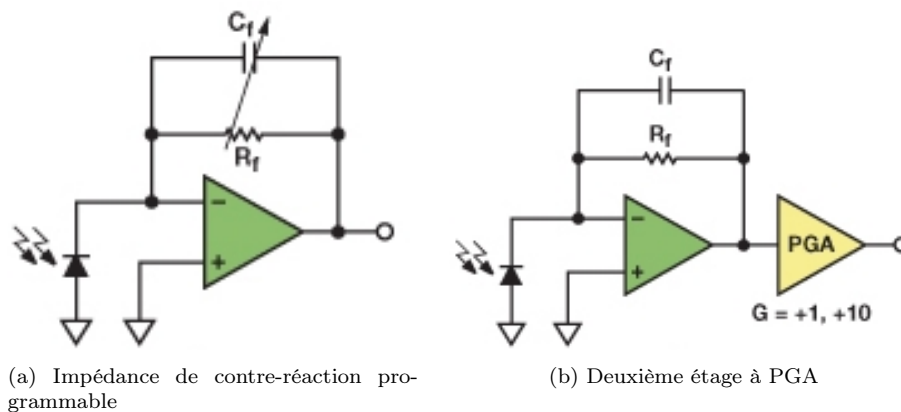


FIGURE 4.33 – Exemples de montages à gains programmables [182]

### 4.4.2 Réduction des sources parasites

L'observation des PPG de chaque illumination résulte, au repos, à des signaux qui oscillent chacun autour de la valeur DC. Cette valeur, image de la transmittance statique des tissus, peut être déterminée par des appareils dédiés mais, surtout, ne dépend que de l'illumination de la source pilotée. La variation de cette valeur DC est interprétée, selon la longueur d'onde en question, comme une variation du  $S_pO_2$  dans les calculs. Il faut donc qu'elle ne soit pas polluée par des illuminations externes. Les divers cas d'utilisation de l'oxymétrie embarquée poussent à réduire au maximum l'influence de la lumière ambiante et des autres artefacts, tels que les mouvements de la sonde et des tissus vis-à-vis des capteurs.

#### i Importance de la valeur DC

L'obtention, pour chaque PPG, d'une valeur DC débarrassée de toute influence externe est justifiée par la signification physiologique de ses variations. On rappelle que les tissus irrigués présentent une absorbance statique de la lumière différente selon la composition locale du sang. Une plus grande concentration en  $HbO_2$  signifie une plus forte absorption des infrarouges ( $>800$  nm), alors qu'une plus grande concentration en  $Hb$  signifie une plus forte absorption des longueurs d'onde typiquement rouges ( $<800$  nm). Il faut également noter que, pour un sujet sain, la quantité d'hémoglobine est fixe. Ainsi, une forte concentration en  $Hb$  ne peut se créer sans une déconcentration en  $HbO_2$ , et vice versa. Puisque cette balance physiologique a des implications optiques, on en retrouve ses effets dans la mesure de la saturation, et plus particulièrement dans la valeur DC.

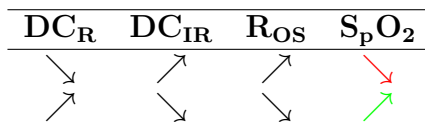


TABLE 4.11 – Relations entre l'évolution de la valeur DC des PPG et du  $S_pO_2$

De façon intéressante, on remarque dans le tableau 4.11 que le  $S_pO_2$  suit les évolutions de la valeur DC de l'illumination rouge. On peut alors imaginer, avec de fortes hypothèses, la possibilité d'une observation uniquement à cette longueur d'onde pour ne donner comme information que le sens d'évolution de la saturation. En y ajoutant une calibration pertinente, il serait possible d'en déduire directement l'oxygénation des tissus.

#### ii Réduction de la lumière ambiante et des artefacts

La soustraction de la lumière ambiante est relativement simple, dès lors que l'on emploie la méthode CDS. En effet, comme le montre la figure 4.34, puisque chaque échantillon en illumination est suivi d'un échantillon sans celle-ci qui lui sera soustrait, toute influence de source extérieure est immédiatement annulée. En effet, on suppose



que la fréquence d'échantillonnage est bien plus importante qu'une illumination ambiante, telle que l'éclairage d'une pièce, par exemple. Ainsi, même si la valeur DC a de fortes variations dues à une source non désirée, il est possible de les annuler.

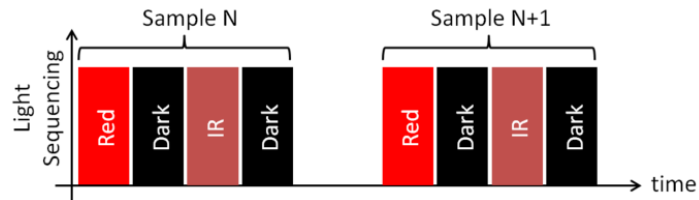


FIGURE 4.34 – Séquençage de l'illumination pour l'annulation des artefacts en CDS

Cette méthode peut être employée en temps réel ou en post traitement, mais elle nécessite l'utilisation d'une unité de calcul. La figure 4.35 montre un exemple de l'utilisation de la soustraction des échantillons "Dark" dans les PPG de nos mesures. Comme on peut le voir, la modification du DC visible sur la courbe brute n'est plus présente après application du CDS. En revanche, cette opération, qui repose sur la corrélation entre les signaux, doit être effectuée avant toute application de filtrage numérique. En effet, soustraire à un signal déjà traité des échantillons "Dark" peut créer des artefacts car il y a alors une discordance entre le PPG et l'ambiant. Par exemple, un pic sur un seul point du PPG sera pris en compte dans le filtrage numérique et aura pour impact de modifier ses voisins, alors qu'il restera indépendant dans le signal "Dark". Le soustraire par la suite reviendrait à créer un pic négatif dans le PPG.

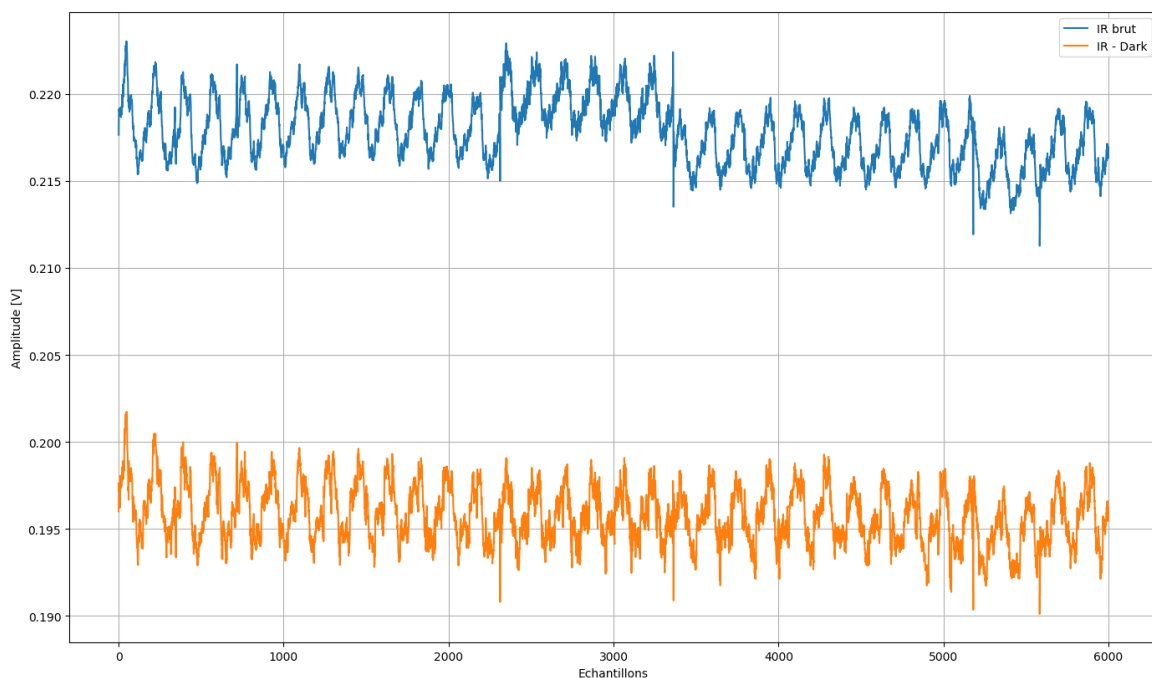


FIGURE 4.35 – Utilisation du CDS pour la suppression des artefacts sur une mesure de PPG en illumination infrarouge

### iii Fenêtre glissante

La réduction des artéfacts peut être effectuée avec une moyenne glissante pour lisser les pics et les échantillons aberrants. Pour un nombre d'échantillons donné (taille de la fenêtre), la moyenne est calculée instantanément pour le rang  $n$ , avant d'avancer d'un échantillon pour être calculée au rang  $n+1$ . Contrairement au RIF et sa FIFO, dont les coefficients sont calculés au préalable pour le gabarit du filtre, la moyenne glissante effectue son calcul avec les échantillons présents dans sa fenêtre pour en rendre une valeur au rang courant. En glissant vers le prochain échantillon, la moyenne rendra la valeur au rang suivant.

$$PPG_{moy}[n] = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N_{moy}} PPG_{brut}[n-k] \quad (4.60)$$

La sensibilité du filtre que représente cette moyenne glissante repose sur la taille de sa fenêtre  $N_{moy}$ . Directement visualisée dans le temps, cette fenêtre aura tendance à, trop lisser le PPG au point d'effacer les cycles cardiaques ou, trop peu, lisser jusqu'à se rendre inefficace. De plus, comme on le voit dans certains échantillons de résultats par la suite, il y a dans les PPG de la ME des composantes additionnelles au rythme cardiaque, relatives à la vascularisation locale, qui peuvent comporter une information physiologique. L'application d'une telle méthode ferait ici disparaître ces faibles variations hémodynamiques et potentiellement, supprimer des composantes d'intérêt pour l'observateur. C'est pourquoi elle n'est pas utilisée dans ces travaux. Cependant, dès lors que la fenêtre optimale est connue, son application est recommandée pour limiter l'influence de l'électronique, tels que les pics de courant ou les erreurs d'acquisition à l'interface analogique-numérique.

### 4.4.3 Détermination de la fréquence cardiaque

À partir du moment où les signaux PPG sont observables proprement avec un rythme cardiaque (cf. figure 4.32), il est théoriquement possible de leur appliquer tout type de traitement, car ils sont alors considérés comme "propres". Ainsi, un fenêtrage temporel pourra être appliqué avec un filtrage passe-bande pour séparer la composante cardiaque, sans le décalage en tension du DC ou même la modulation respiratoire. Ainsi séparées, ces composantes font parties des informations typiquement fournies par les capteurs optiques de fréquences cardiaques présents dans les bracelets ou montres intelligents.

Le résultat correspondant peut être généré de façon simple. En effet, une fois la composante AC désirée isolée, il est possible de garder en mémoire le temps entre deux croisements de cette composante et de l'axe des zéro Volts. Cette méthode de croisement à zéro permet par la suite de faire le lien, à l'aide d'une table de correspondance, entre cette valeur récupérée, image de la durée d'un cycle, et la valeur par minute (en bpm

pour le rythme cardiaque). Dans la figure 4.36, l'application de cette méthode sur une de nos mesures donne une période cardiaque mesurée à  $T_{card} = 599 \text{ ms}$ . Ainsi, le rythme cardiaque correspondant est de  $f_{card} = 60/T_{card} = 100.2 \text{ bpm}$ .

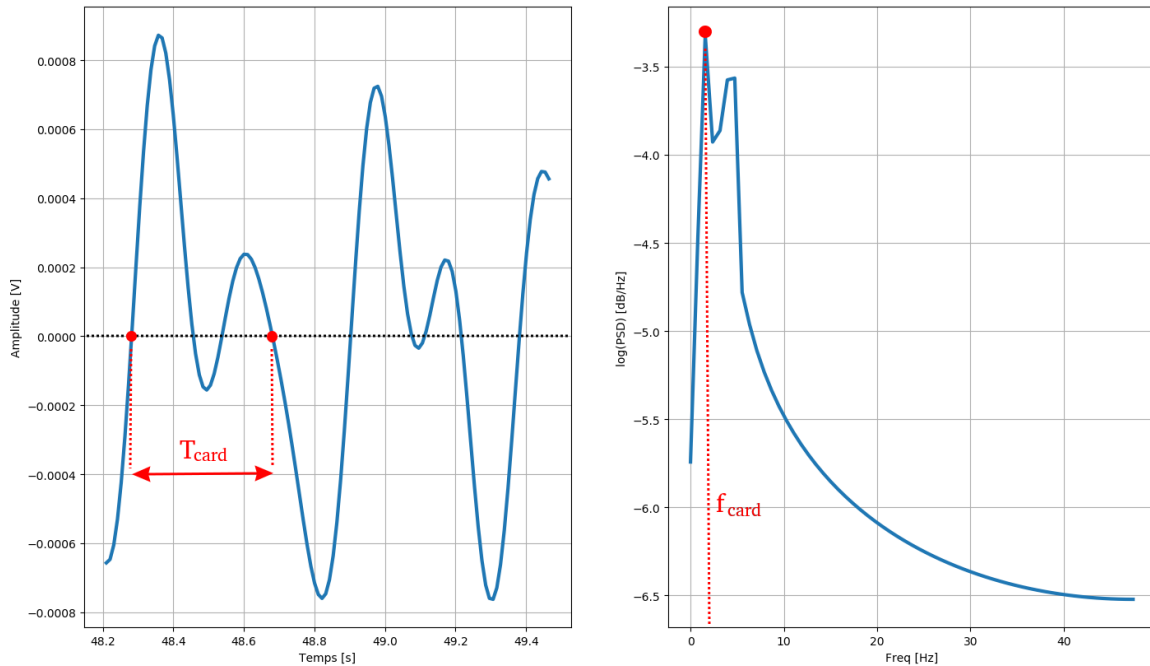


FIGURE 4.36 – Deux méthodes de détermination de la fréquence cardiaque

Une méthode plus avancée utilise la transformée de Fourier qui permet d'identifier les raies dominantes (cf. figure 4.19). La localisation de ces raies dans le spectre donne, par une simple multiplication, le résultat pour une représentation par minute. Cependant, cette méthode nécessite des ressources plus importantes que le cas précédent, où un circuit à compteur ne suffit plus. Également, les outils fréquentiels se basent sur un extrait du signal dont la durée est à définir. Trop long, il empêcherait de suivre les variations hémodynamiques précisément et nécessiterait une grosse capacité de mémoire du dispositif. Trop court, il rendrait le système aveugle aux variations dans la durée et demanderait une périodicité du calcul augmentant les sollicitations en ressources. Dans la figure 4.36, l'application de cette méthode donne une fréquence du plus grand pic à  $1.67 \text{ Hz}$ . Ainsi, le rythme cardiaque correspondant est de  $f_{card} = 60 * 1.67 = 100.2 \text{ bpm}$ . Les deux méthodes envisagées concordent bien sur le résultat dans cet exemple. Cependant, en fonction des cas, le choix de la méthode à implémenter repose sur la qualité du signal, la puissance de calcul et les contraintes de la mesure.

#### 4.4.4 Détermination de la saturation

De la même façon que précédemment, l'usage des outils fréquentiels permet de mesurer les amplitudes des raies correspondantes pour le calcul du  $S_pO_2$  au travers du  $R_{OS}$ . Encore une fois, la fenêtre temporelle considérée a toute son importance. Dans le domaine commercial, le fabricant Masimo fournit certains oxymètres de table qui s'établissent sur une fenêtre glissante de 8 secondes. Dans le cadre de l'observation de la

ME, cette durée est bien trop grande pour caractériser les chutes brutales en saturation dans une zone du SNC, suite à une lésion en per-opératoire, par exemple.

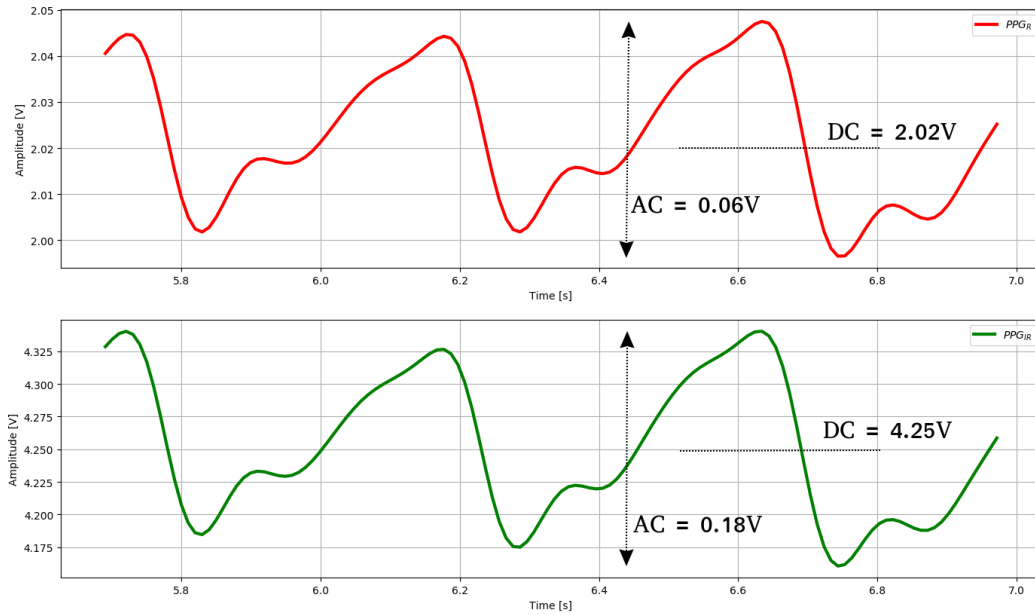


FIGURE 4.37 – Détermination de la saturation à partir de deux PPG

La figure 4.37 montre la mesure des variables nécessaires pour le calcul du  $S_pO_2$  sur un extrait de courbes recueillies par nos soins. Dans cet exemple, la valeur du  $R_{OS}$  est facilement calculée pour conduire au taux d'oxygénation local selon :

$$R_{OS} = \frac{0.06/2.02}{0.18/4.25} = 0.70 \longrightarrow S_pO_2 = 110 - 25 * 0.70 = 92.5 \quad [\%] \quad (4.61)$$

Bien que la valeur de la saturation calculée puisse sembler inquiétante, il faut rappeler ici que le calcul a été réalisé sans la calibration.

Autrement, comme on l'a vu dans la partie 3.3.3, l'équation 3.33 permet de calculer le  $R_{OS}$  instantané pour obtenir le  $S_pO_2$  sans nécessiter une fenêtre cardiaque (cf. figure 3.12b). Cette approche propose une solution idéale pour le suivi de l'oxygénation des tissus dans les cas où le débit sanguin est réduit ou absent (lors de clampages aortiques pendant des opérations thoracoabdominales, par exemple). Cependant, l'utilisation de tous les échantillons individuellement comporte une incertitude sur le résultat du calcul qui tient à la qualité des signaux utilisés. Ainsi, l'étape de traitement prend d'autant plus d'importance avec cette technique, car les moindres parasites auront une influence. On verra dans la partie suivante les artéfacts possiblement présents sur les signaux récupérés, qui peuvent rendre l'application de cette méthode très réduite. Il convient donc d'adapter le cahier des charges en fonction de l'objectif de la mesure.

La figure 4.38 propose un exemple de synoptique de traitement, implémentable dans la partie numérique d'un système de mesure ayant pour but de calculer le  $S_pO_2$ . Reprenant les différents outils numériques présentés précédemment, l'approche proposée est à la fois simple et réalisable dans un système embarqué, pour une mesure exploratoire privilégiant les manipulations des échantillons sans perte d'information. Une

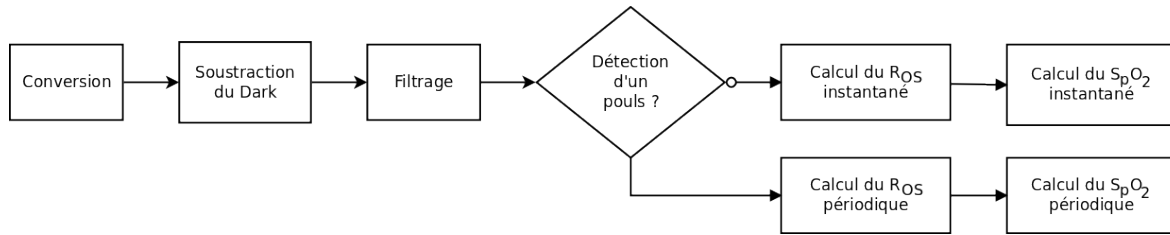


FIGURE 4.38 – Synoptique complet du traitement numérique des signaux PPG pour le calcul du  $S_pO_2$

fois la conversion des signaux réalisée, la soustraction des artéfacts et le filtrage non destructif opérés, la détection d'un pouls dans les signaux PPG (donc d'une période cardiaque plausible) oriente alors vers la méthode classique, dite périodique, ou la méthode alternative, dite instantanée. Par économie de calculs et donc d'énergie, cette approche n'utilise aucun outil fréquentiel. Enfin, comme on a pu le voir dans l'exemple précédent (cf. figure 4.37), une telle démarche sans calibration n'a que peu de sens. C'est pourquoi, on se concentre dans le chapitre suivant plus sur l'acquisition des PPG et leurs composantes, que sur le calcul du  $S_pO_2$  final.

## Conclusion

On a vu dans ce chapitre l'interdépendance du cahier des charges à suivre pour le développement d'un dispositif de mesure *in vivo* et des paramètres non seulement électroniques des composants, mais également optiques des tissus. L'étude approfondie des différents blocs de la chaîne d'acquisition a permis de mettre en avant les adaptations nécessaires vis-à-vis de la mesure dans l'environnement biologique. La revue des paramètres clefs des composants utilisés dans ce dispositif, particulièrement au niveau du *front-end*, a fait ressortir les dépendances entre les blocs pour une compréhension au niveau système des contraintes globales de la démarche de conception.

On expose, dans la suite de ce document, les différentes mesures effectuées dans ces travaux qui ont composé l'approche par raffinement. Elles ont ainsi conduit à la validation de la mise en œuvre d'un tel dispositif pour le monitoring de l'état fonctionnel de la ME chez le gros animal.

# Chapitre 5

## Caractérisations et expérimentations

*« Si une expérience marche,  
quelque chose cloche. »*

---

Première Loi de Finagle

### Sommaire

---

<b>Introduction</b> . . . . .	<b>122</b>
<b>5.1 Préambule</b> . . . . .	<b>122</b>
5.1.1 Modèle animal . . . . .	122
5.1.2 Protocoles et objectifs . . . . .	124
<b>5.2 Caractérisation optique</b> . . . . .	<b>125</b>
5.2.1 Principe de la mesure . . . . .	125
5.2.2 Matériel . . . . .	127
5.2.3 Échantillons ex vivo . . . . .	128
5.2.4 Milieu de référence . . . . .	133
5.2.5 In vivo . . . . .	135
<b>5.3 Monitoring des tissus biologiques</b> . . . . .	<b>141</b>
5.3.1 Principe de la mesure . . . . .	141
5.3.2 Milieu de référence . . . . .	142
5.3.3 Matériel . . . . .	143
5.3.4 In vivo . . . . .	154
<b>Conclusion</b> . . . . .	<b>162</b>

---

## Introduction

Le chapitre précédent a tracé les grandes lignes de la conception d'un dispositif médical à destination de la ME. On a vu que les modèles théoriques nécessitent des adaptations pour leur application à une mesure qui se veut de précision, en tenant compte des caractéristiques des composants et des circuits qui composent la chaîne d'acquisition. On ajoute maintenant à ce processus de raffinement l'influence de l'environnement sur les performances de l'observation.

Ainsi, on présente dans ce chapitre les résultats des expérimentations réalisées dans ces travaux de thèse en ce focalisant sur l'IOD. Dans un premier temps, la caractérisation optique des tissus biologiques a été effectuée, afin d'en déduire les adaptations requises dans la conception. Dans un second temps, les paramètres d'intérêt, extraits par nos soins, ont été mis à contribution pour le développement de plusieurs prototypes utilisés durant les expérimentations *in vitro* et *in vivo*. Ces résultats, exploités dans l'intention de fournir une observation des variations hémodynamiques par PPG, avant toute autre chose, constituent la preuve de concept de notre dispositif pour le monitoring fonctionnel de surveillance de la ME sur le gros animal par voie opto-électronique.

### 5.1 Préambule

Les expérimentations animales présentées dans ce chapitre ont été réalisées à l'aide des vétérinaires de la société sous-traitante XP-MED, après obtention de la permission du comité d'éthique local du Centre de Recherche en Imagerie Interventionnelle (Cr2i, APHP-INRA, Jouy-en-Josas, France), sous l'autorisation numéro 03-1405.

#### 5.1.1 Modèle animal

Le dispositif d'imagerie présenté dans ce document repose principalement sur la détection, en temps réel, des variations hémodynamiques au niveau de la ME. Bien qu'il soit possible de monter un banc de test présentant cet aspect vasculaire, les propriétés mécaniques et surtout optiques des tissus sont d'une grande importance (cf. chapitre 3). Ainsi, le développement exploratoire de ce dispositif nécessite une étape de tests *in vivo*. Comme on va le voir ici, le doigt n'est pas le meilleur substitut pour la ME. Il va tout de même, par la suite, nous servir de milieu de référence. Il s'agit donc de faire le choix d'un modèle animal qui présente des caractéristiques idéalement proches de l'homme, puisque l'on vise une application, *in fine*, dans le parcours de soin hospitalier en tant que dispositif médical.

#### i Législation

Les dispositifs médicaux sont précisément définis par la commission européenne dans la directive 93/42/CEE, ainsi que par le code de la santé publique français dans

l'article L5211-1 [183]. Les différentes caractéristiques du dispositif permettent de le classer dans les catégories existantes, selon qu'il soit implantable, ou encore actif. Le dispositif, dont il est sujet dans ces travaux, appartient à la catégorie Dispositif Médical Implantable Actif (DMIA). En effet, sa source d'énergie n'est pas générée directement par le corps humain. Par conséquent, les exigences essentielles nécessaires pour un éventuel marquage **CE** requièrent une phase de réalisation préclinique validée après des expérimentations animales [184].

## ii Similitudes anatomiques

Dans le but d'un développement orienté pour l'humain, on choisit pour les tests in vivo un animal mammifère, vertébré, dont les proportions physiques sont du même ordre que l'homme et l'anatomie relativement analogue. Historiquement, le porc est souvent sélectionné par les praticiens pour s'exercer en chirurgie sans compromettre une vie humaine. Possédant un système cardiovasculaire hautement similaire à l'humain [185], c'est également un animal de choix lors d'expérimentations de techniques innovantes, notamment en chirurgie, transplantation et génomique.

Tout comme chez l'homme, le porc dispose d'un système circulatoire avec les artères transportant le sang oxygéné du cœur au reste du corps. Des études ont identifié et cartographié les artères responsables de l'alimentation de la ME [186–188]. L'analogie entre les systèmes cardiovasculaires de l'homme et du porc s'étend jusqu'à la présence de l'ARM (cf. section 2.2 pour rappel) chez l'animal, avec la même fonction pour la ME. L'orientation vers ce modèle est ainsi renforcée par une zone d'intérêt commune, sur laquelle le dispositif pourra être testé. Le tableau 5.1 reprend les différences sur cette artère d'intérêt.

ARM	Humain adulte	Porc (30kg)
Diamètre	770 $\mu m$	391 $\mu m$
Vertèbre d'émergence	T8-L3 (90 % des cas)	L3-L5 (87 % des cas)

TABLE 5.1 – Comparaison du diamètre et de la position de l'ARM entre l'humain et le porc, données basées sur [189]

Les mesures anatomiques révèlent des dimensions comparables quant à la colonne vertébrale et les vertèbres, bien que leur forme diffère quelque peu, selon la zone de comparaison [189]. On présente ainsi, en figure 5.1, le résultat d'une étude comparative entre des dimensions chez l'homme (six spécimens de 72 ans d'âge moyen) et le porc (six spécimens de race Landrace de 40 kg en moyenne). On y voit une forte corrélation entre les dimensions de la zone thoracique chez les deux espèces, avec une intercorrélacion du canal spinal en largeur de 0.91 et en hauteur de 0.86 [190].

La littérature ne fait pas état de toutes les dimensions des vertèbres animales et humaines. Quand bien même ce serait le cas, chaque vertèbre est unique. Des valeurs référencées permettent, au mieux, d'obtenir un ordre de grandeur des couches d'os à traverser, avec toujours, l'incertitude sur le trajet optique réel.



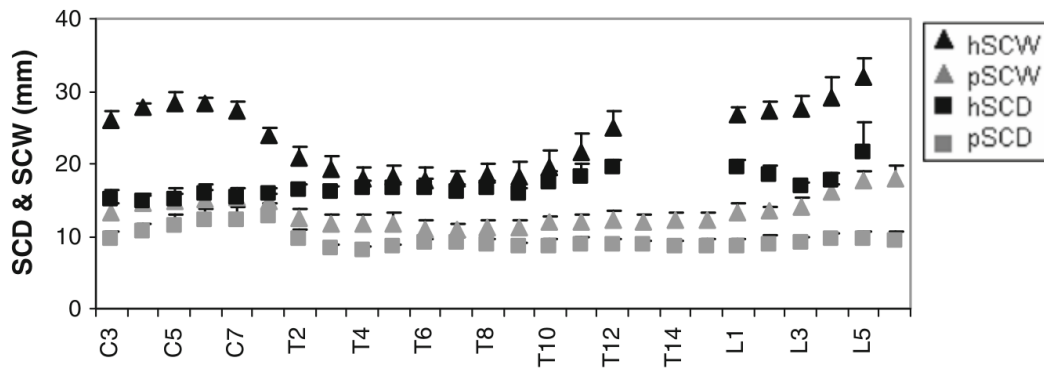


FIGURE 5.1 – Comparatif des dimensions du canal spinal chez l'humain (h) et le porc (p) selon sa largeur (SCW) et sa hauteur (SCD) dans la longueur du rachis [190]

Ainsi, de par sa proximité anatomique, tant au niveau de la structure de la ME, du rachis, et de la vascularisation correspondante, le porc de lignée FBM (Familial hypercholesterolemia Bretoncelles Meishan) a été sélectionné pour les mesures in vivo de ces travaux de thèse. Les résultats présentés ici sont l'image de tests entrepris sur trois porcs adultes (environ 12 mois), d'environ 40 kg.

### iii Vérifications préliminaires des dimensions

Afin de valider les ordres de grandeurs en jeu, les expérimentations réalisées dans ces travaux ont chaque fois été précédées d'une imagerie de la zone d'observation.

À partir des images médicales au format DICOM, il a été possible de reformer le volume pour effectuer des analyses assistées par ordinateur. La reconstitution 3D présentée en figure 5.2 a été réalisée avec le logiciel 3D SLICER. Comme on peut le voir, la vertèbre présente des mesures du canal spinal de 13.5 mm en largeur et 10.3 mm en hauteur, données en accord avec les valeurs de la figure 5.1.

## 5.1.2 Protocoles et objectifs

L'objectif premier des expérimentations réalisées dans ces travaux était la preuve de concept de la mesure de l'état fonctionnel de la ME sur le gros animal. Cette preuve de concept a été atteinte à l'aide de deux études complémentaires, que sont la caractérisation optique et la mesure des variations hémodynamiques.

La salle d'opération où se sont déroulées les expérimentations in vivo est représentée en figure 5.3. Durant ces expérimentations, chaque sujet a subi une anesthésie générale grâce à une injection de chlorhydrate de kétamine. Par la suite, l'animal est intubé avec un mélange d'isoflurane et d'oxygène, afin de la maintenir sous anesthésie. La ventilation mécanique est effectuée à l'aide de la station d'anesthésie Primus, Dräger Medical, Inc. La température corporelle est maintenue à l'aide d'un tapis chauffant, placé sous l'animal, et est monitorée en continu avec une sonde rectale. En parallèle, l'oxygénation globale est mesurée au travers d'un capteur de contrôle, situé sur la langue ou l'oreille. Ces constantes sont observées sur le moniteur Infinity Gamma XXL, Dräger Medical, Inc. Pour l'acte chirurgical, l'animal est positionné en décubitus ventral. Une

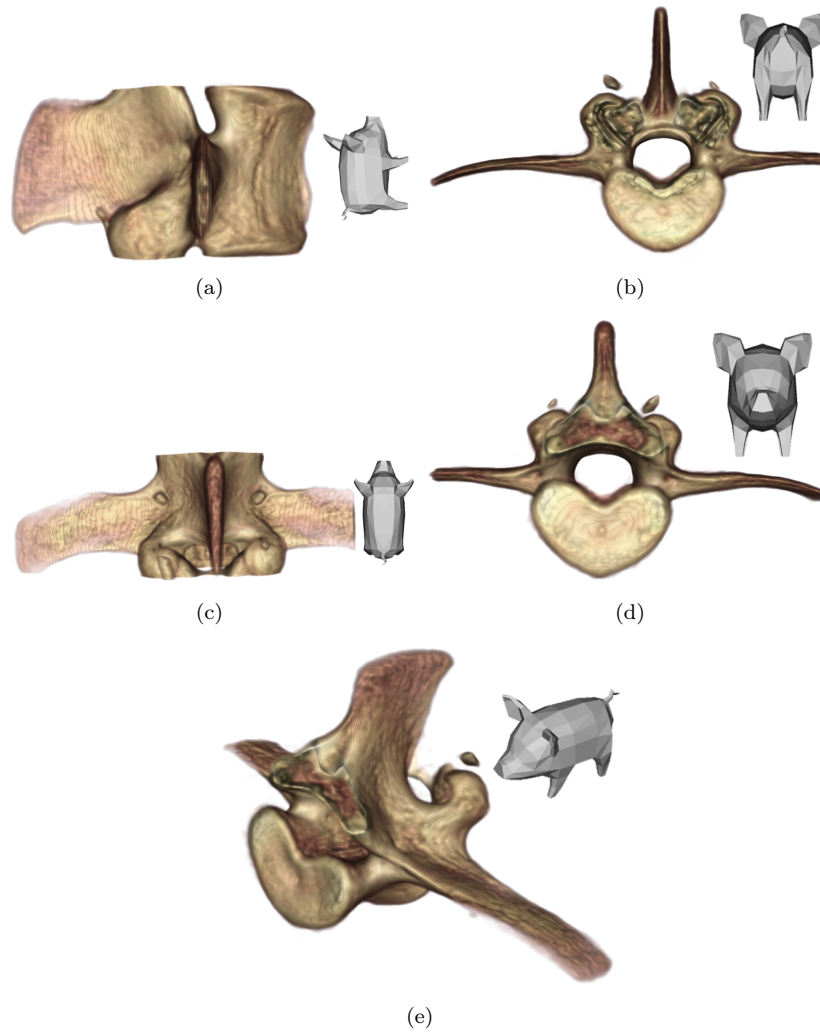


FIGURE 5.2 – Reconstitution 3D d'un échantillon de rachis ex vivo

incision est réalisée afin d'exposer le rachis entre les vertèbres T11 et L3, où la partie antérieure de l'alimentation en sang de la ME est accessible. Dans un premier temps, les mesures sont réalisées sur la vertèbre intacte. Après laminectomie sur la région d'intérêt, la mesure est répétée en contact direct avec la dure-mère.

## 5.2 Caractérisation optique

Le développement d'un dispositif optoélectronique s'appuie sur les modifications appliquées par le milieu observé sur le flux lumineux émis pour en extraire des informations d'intérêt.

### 5.2.1 Principe de la mesure

On rappelle que le synoptique d'acquisition de la figure 4.12 présentait les différentes modalités de la mesure de la saturation avec, en son cœur, l'identification des variations hémodynamiques dans la quantité  $A(\lambda)$ . Afin d'identifier au mieux les effets dépendant des caractéristiques optiques des tissus à observer, une attention particulière



FIGURE 5.3 – Salle d'opération des expérimentations in vivo

a été portée dans ces travaux à la caractérisation optiques de la ME dans différentes configurations. On illustre alors le principe de la mesure au travers de la figure 5.4, où le flux incident  $I_0(\lambda)$  est considéré comme constant lorsque la source est allumée. Le décalage attribué aux tissus, dont l'absorbance ne varie pas (à l'échelle de la mesure oxymétrique), est regroupé dans le paramètre constant  $A'(\lambda)$  et donnera naissance à la composante DC dans le PPG. Les variations hémodynamiques à l'origine du AC sont, elles, représentées dans  $A''(\lambda, t)$ . En théorie, il serait possible de les séparer à l'aide de matériel approprié. Dans les faits, on n'obtient qu'une courbe de  $A(\lambda)$  (ou son équivalent en transmission  $T(\lambda)$ ), où il est possible d'identifier les lobes correspondants aux hémoglobines.

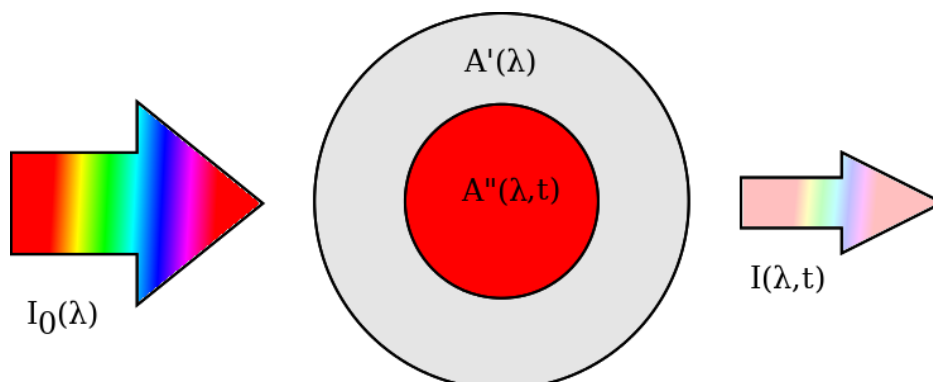


FIGURE 5.4 – Principe de la mesure par spectrophotométrie en transmission sur la ME

De façon analogue, la figure 5.5 illustre le principe de la mesure par réflexion des propriétés optiques de la matière. Dans ce cas, le flux mesuré  $I(\lambda, t)$  contient la quantité réfléchie de  $I_0(\lambda)$ . Après ses interactions avec les tissus irrigués et non irrigués, le flux lumineux contient les portions respectives au travers de  $R'(\lambda)$  et  $R''(\lambda, t)$ . On visualise, par la suite, la courbe globale  $R(\lambda)$  pour en identifier les composantes. Contrairement à la transmission, cette mesure, bien que basée sur les mêmes lobes que l'absorption, contient également les contributions des interfaces (cf. équation 3.5).

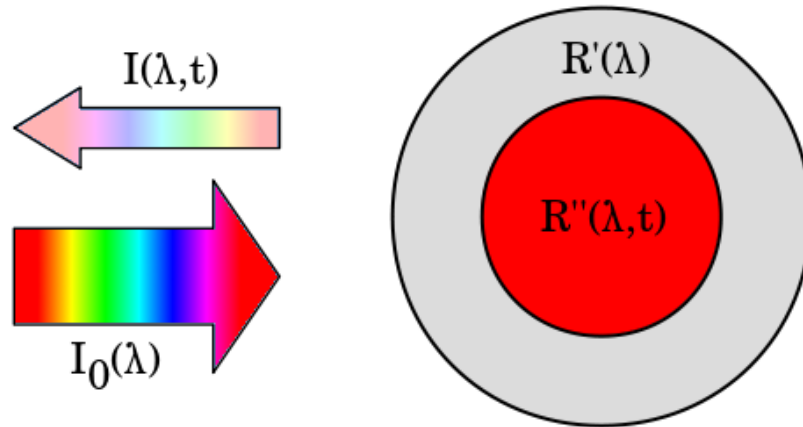


FIGURE 5.5 – Principe de la mesure par spectrophotométrie en réflexion sur la ME

Les résultats obtenus que l'on présente par la suite, inédits dans la littérature au moment de leur publication, ont permis d'une part de quantifier l'atténuation optique des tissus, mais également, d'appréhender les conditions de propagation du flux dans le milieu biologique. Ces informations sont de première importance pour le dispositif, dans le sens où la puissance lumineuse minimum à générer est directement dépendante des caractéristiques optiques des tissus, et plus particulièrement, de l'opacité des couches à traverser. Cette puissance consommée par le système impacte ainsi directement l'autonomie de ce dispositif qui se veut embarqué. On notera également que, dans le cas de conditions optiques très défavorables, une forte puissance lumineuse émise comprend typiquement une forte diffusion par effet Joule des composants et donc, un échauffement local. S'agissant ici d'une partie du SNC, on a la restriction de ne pas élever la température sous peine d'endommager irrémédiablement les tissus environnants.

### 5.2.2 Matériel

Les résultats de la caractérisation optique ont été obtenus à l'aide du spectrophotomètre portable AvaSpec-ULS2048XL-USB2 (Avantes Inc.). Associé à la source "blanche" AvaLight-HAL, le spectrophotomètre permet d'extraire les caractéristiques du matériau observé sur une large plage de longueurs d'onde pour la mesure dans le visible et les NIRS, en fonction des fibres optiques employées. Pour l'absorbance (et la transmittance), on s'appuie sur l'enregistrement du flux directement émis par cette source au travers de la fibre optique FC-UVIR800-2-ME. On mesure alors la différence en réception avec la fibre optique FC-UVIR1000-2-ME pour observer les modifications

opérées sur le spectre initial le long de la plage de longueurs d'onde considérée. Pour la réflectance, on utilise la fibre optique dédiée, FCR-7UVIR200-2-45-ME qui permet d'émettre et de recevoir le flux réfléchi par la même sonde. Enfin, le logiciel dédié AVASOFT permet d'observer et d'analyser ces courbes. On récapitule ce matériel utilisé dans le tableau 5.2.

Spectromètre	AvaSpec-ULS2048XL-USB2
Source lumineuse	AvaLight-HAL
Fibre optique en émission	FC-UVIR800-2-ME
Fibre optique en réception	FC-UVIR1000-2-ME
Fibre optique de réflexion	FCR-7UVIR200-2-45-ME
Référence blanche	WS-2
Logiciel	AvaSoft-Full

TABLE 5.2 – Matériel utilisé pour la caractérisation optique

### 5.2.3 Échantillons ex vivo

On présente ici les résultats de la caractérisation optique sur des échantillons ex vivo. On y présente la manipulation ayant conduit aux courbes présentées, ainsi que les informations d'intérêt que l'on en tire.

#### i Description des échantillons

Les premiers échantillons sur lesquelles ont été réalisées les mesures sont des prélèvements sur un cochon. Ne pouvant perdurer dans son intégrité en dehors de l'environnement biologique, la ME n'a pas été conservée et seule la vertèbre (partie osseuse) est ici utilisée pour sa caractérisation optique. Malgré ce manque, on précise ici que l'hypothèse repose sur une absorbance non négligeable du rachis, notamment réalisée par l'os. Également, on prévoit un fort phénomène de diffusion de par la nature poreuse de la matière osseuse.

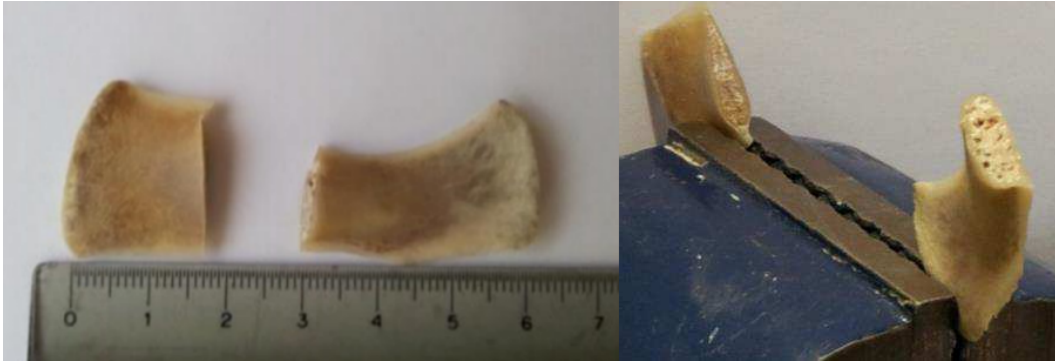
La figure 5.6 montre les trois échantillons utilisés, de deux types différents, qui ont été extraits pour cette caractérisation :

1. une vertèbre, dont on a sectionné le processus épineux (noté *spinuous process* en figure 2.4) d'une part (cf. figure 5.6a),
2. le dit processus épineux d'autre part (cf. figure 5.6b),
3. un processus transverse (cf. figure 5.6b).

Bien que sèche, on observe bien sur la figure 5.6b que la matière spongieuse des processus vertébraux a gardé ses alvéoles, sources d'une forte diffusion. La vertèbre de la figure 5.6a montre, quant à elle, un canal médullaire large d'environ 13 mm, plus petit qu'attendu pour un modèle représentatif de l'humain. Cependant, en l'absence de ME en son centre, la largeur de ce canal n'a que peu d'importance pour ces tests ex vivo.



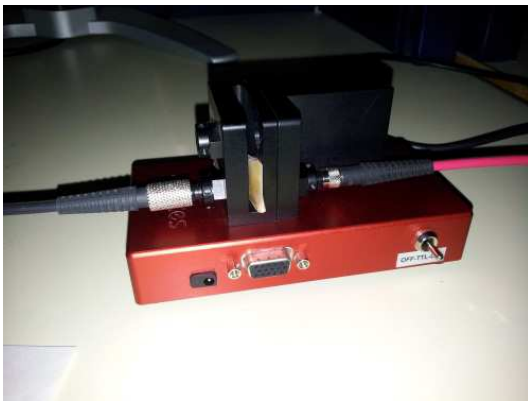
(a) Vertèbre sans son processus épineux



(b) Processus épineux (toujours à gauche) et processus transverse (toujours à droite)

FIGURE 5.6 – Échantillons des tests ex vivo

En addition du matériel présenté en tableau 5.2, l'utilisation du porte-échantillon en figure 5.7a n'a pu être effective que pour la caractérisation des processus vertébraux. Dans les autres cas, la vertèbre a été tenue immobile par un étau et les fibres par une troisième main mécanique ou manuellement, comme illustré en figure 5.7b.



(a)



(b)

FIGURE 5.7 – Échantillons des tests ex vivo

La caractéristique des échantillons a été mesurée en plusieurs points, afin de comparer les résultats en fonction du positionnement des fibres, tel qu'illustré en figure 5.8. Ces différentes positions ont principalement pour différence l'épaisseur des couches traversées par le flux lumineux. Ces dimensions sont rassemblées dans le tableau 5.3.

# Repère	Label	Épaisseur [mm]
1	Pos1	2.00
2	Pos2	2.50
3	Pos3	4.25
4	Pos4	3.00
5	Pos5	4.25
6	Pos6	4.00

TABLE 5.3 – Épaisseur de l'os aux points de marquage

## ii Résultats pour un processus vertébral

Sur la figure 5.9a, on a représenté de la source "blanche" (en rouge) et la réponse de l'un des os (en bleu), afin de bien se représenter les choses. Comme on peut le voir sur la figure 5.9b, la réponse optique de l'os est fonction de son épaisseur, mais aussi de sa forme, car les points d'entrée et de sortie du flux lumineux ne sont pas sur des surfaces plates. De plus, la structure interne joue un rôle selon qu'elle soit alvéolée ou pas. Ainsi, les résultats présentés ne font pas état d'un simple facteur d'échelle entre la réponse spectrale et l'épaisseur de l'os, mais plutôt d'une modulation, selon l'effet de diffusion l'anisotropie du milieu. La figure 5.9c donne globalement une absorbance de l'ordre de  $10^{-4}$  dans les rouges et de  $10^{-3}$  dans les infrarouges. On note ici qu'il ne s'agit de l'atténuation optique que d'une seule couche osseuse.

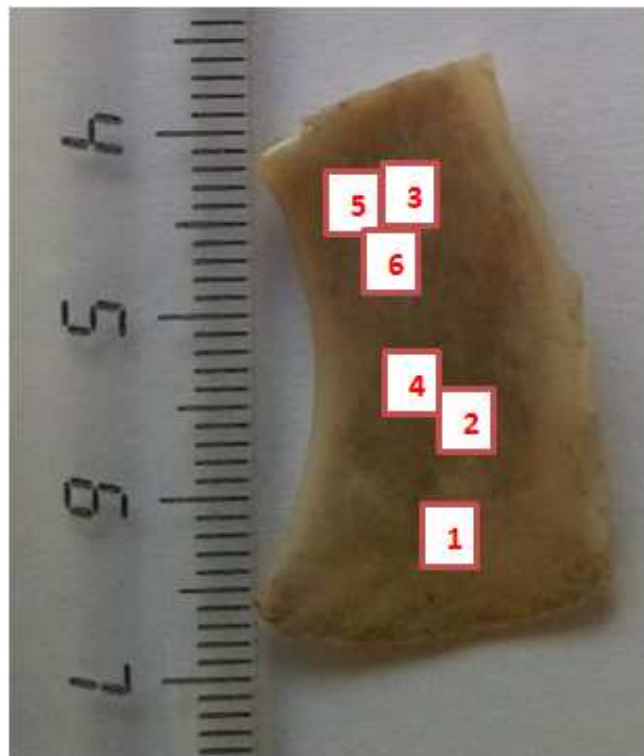
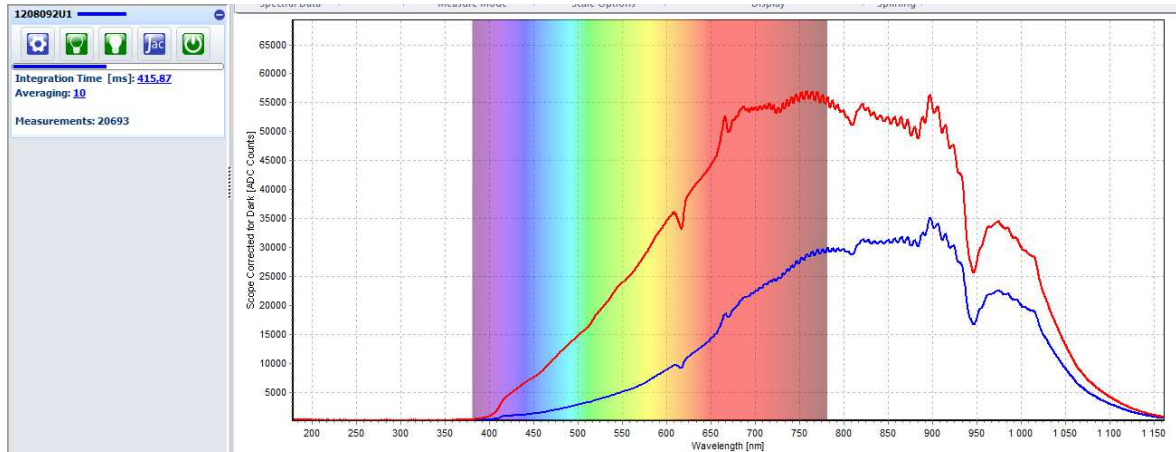
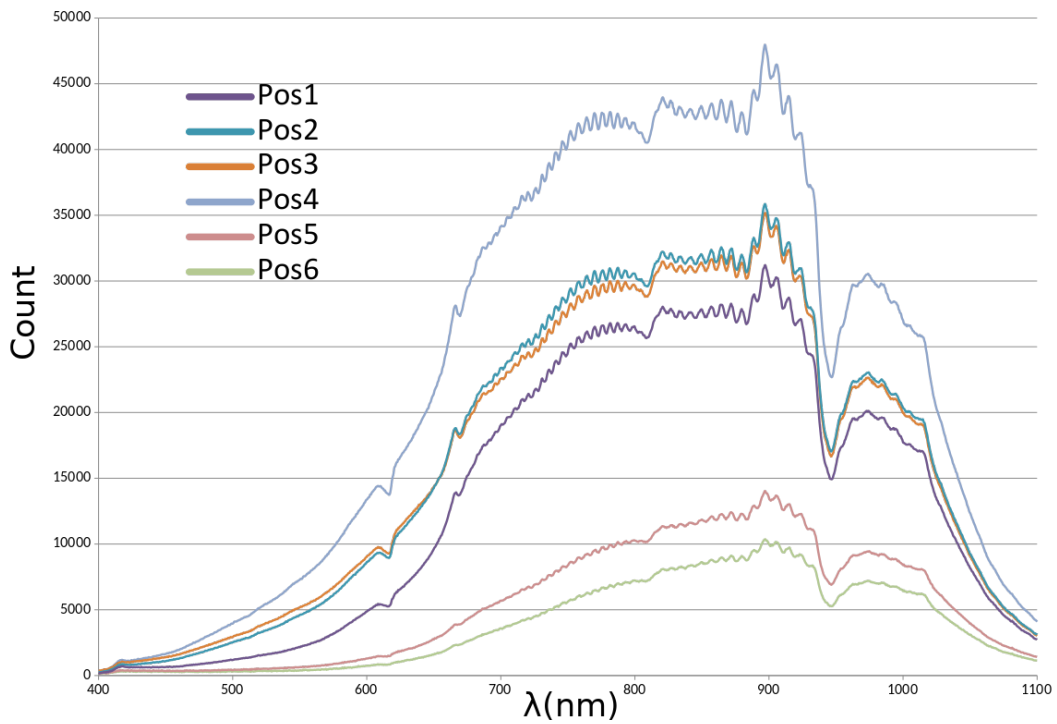


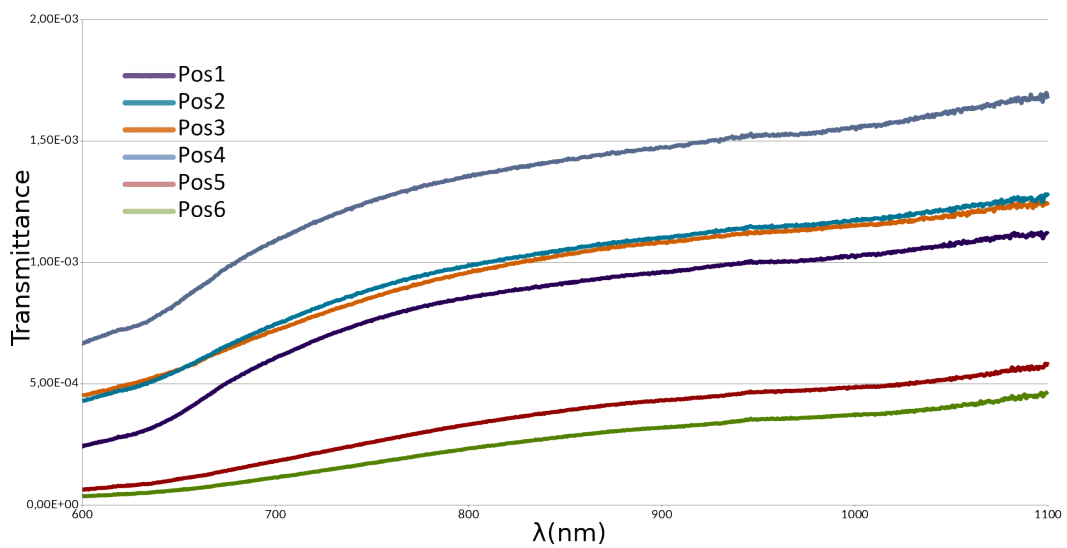
FIGURE 5.8 – Marquages des points de mesure sur un des échantillons



(a) Mesure du spectre de la source en comparaison avec une mesure de l'os



(b) Mesure du spectre de la réponse optique dans les différentes configurations



(c) Transmittance de la réponse optique correspondante aux différentes positions

FIGURE 5.9 – Caractérisation optique d'un processus vertébral ex vivo



### iii Résultats pour une vertèbre vide

La vertèbre a elle aussi été caractérisée en plusieurs positions. Sa géométrie particulière rend la mesure compliquée, dès lors que l'on ne dispose pas de porte échantillon adapté. Ainsi, bien que la répétabilité de la mesure ne soit pas assurée, on se repose principalement sur les ordres de grandeur et les tendances des courbes.

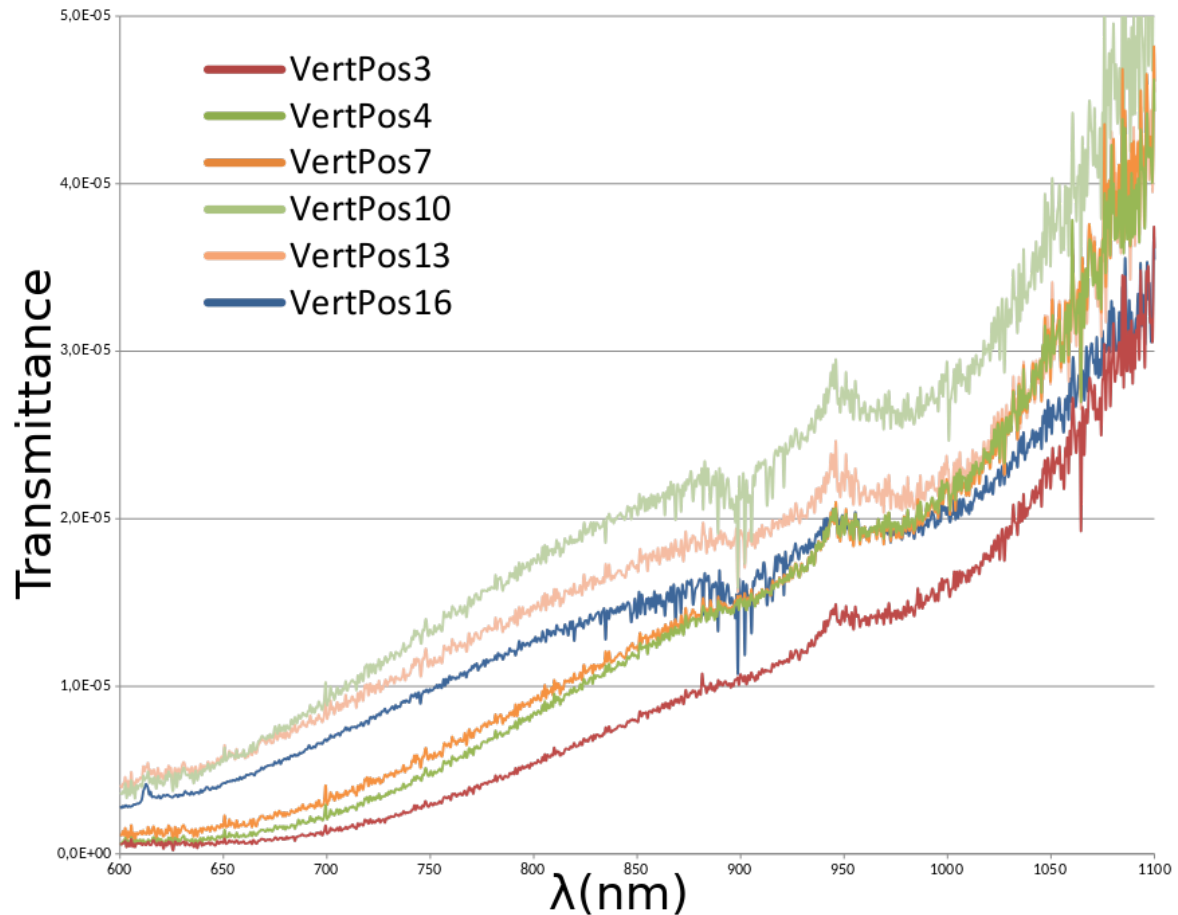


FIGURE 5.10 – Transmittance de la réponse optique dans les différentes configurations

La figure 5.10 superpose les résultats de plusieurs configurations qui comportent des différences notables. En effet, dès lors qu'il s'agit de caractériser la vertèbre ex vivo, on peut se demander si le canal médullaire vide ne sera pas un trop grand biais par rapport à la situation réelle.

On récapitule, dans le tableau 5.4, les différentes conditions des mesures effectuées, avec les matériaux d'obstruction du canal médullaire et l'utilisation ou non d'un collimateur et de la pince de la troisième main sur les fibres en émission (E) et réception (R). L'utilisation d'un matériau occultant (coton mat ou plastique brillant) dans certaines mesures a pour but de démontrer qu'une grande partie du flux incident se propage complètement dans l'os sans passer par le canal médullaire. La transmittance de cette configuration étant de l'ordre des autres cas, on prévoit donc un très faible IP dans le cas des expérimentations in vivo. On note également que, contrairement aux mesures au travers d'une couche osseuse (dans le cas des processus vertébraux précédents),

l'ordre de grandeur de l'absorbance dans la vertèbre est de  $10^{-5}$ , soit un à deux ordres de grandeurs de moins que pour le cas précédent. On note également que le bruit des courbes de transmittance, à partir de 1050 nm, est dû à la source lumineuse qui émet faiblement dans cette plage de longueurs d'onde (cf. figure 5.9a).

# Mesure	Label	Canal médullaire	Collimateur		Fixation	
			E	R	E	R
1	VertPos3	Vide	Non	Oui	Main	Pince
2	VertPos4	Coton blanc	Non	Oui	Main	Pince
3	VertPos7	Coton blanc	Non	Oui	Main	Main
4	VertPos10	Coton blanc	Non	Non	Main	Main
5	VertPos13	Vide	Non	Non	Main	Main
6	VertPos16	Plastique noir	Non	Non	Main	Main

TABLE 5.4 – Configurations de la caractérisation de la vertèbre ex vivo

### 5.2.4 Milieu de référence

La première approche des expérimentations a consisté en la réalisation de mesures sur un équivalent acceptable de la ME dans la colonne vertébrale. N'ayant pas à disposition un banc de test équivalent, nous avons considéré que le doigt était une alternative valable. Bien que présentant une très grande dispersion entre les personnes, ce choix permet en revanche de pouvoir non seulement s'appuyer sur un modèle complexe irrigué, mais disposant également d'un large état de l'art de dispositifs qui lui sont destinés.

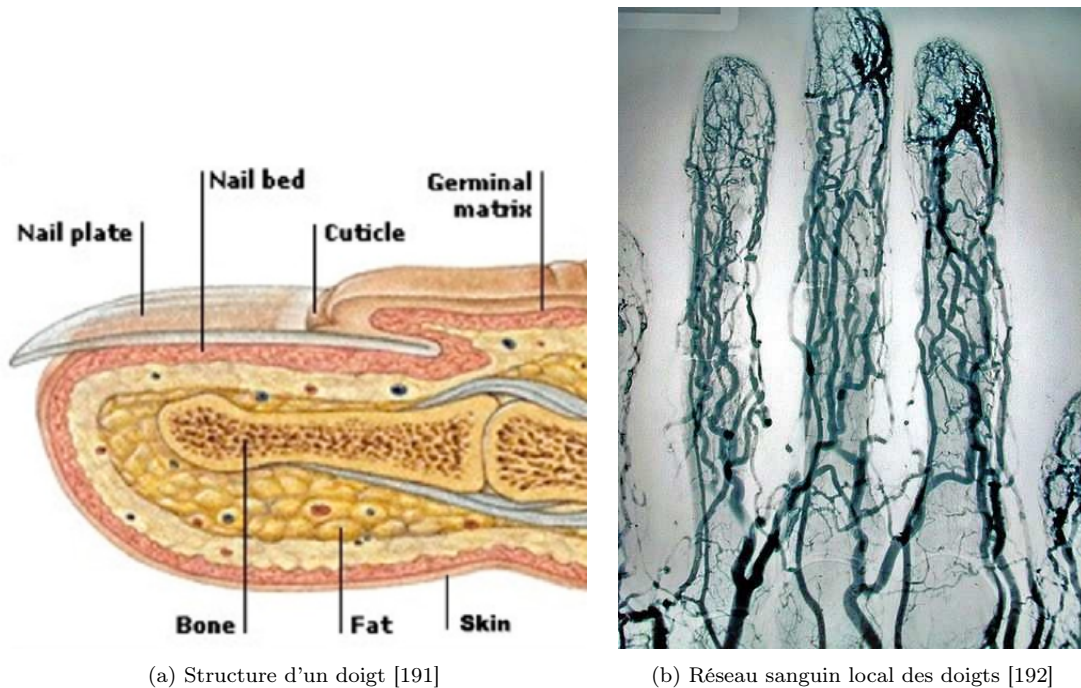


FIGURE 5.11 – Le doigt est lui aussi constitué de plusieurs couches

Les tissus qui composent le doigt sont majoritairement de la peau, du gras, de la chair et de l'os, comme le montre la figure 5.11a. Ces différentes couches représentent,

du point de vue optique, l'atténuation constante du flux lumineux. La figure 5.11b permet d'avoir un aperçu du réseau sanguin local des doigts qui supporte les fluctuations hémodynamiques. Pour rappel, le choix de cette alternative est renforcé par l'historique même de l'oxymétrie de pouls, qui a démarré avec les extrémités comme site d'observation. Il est évident que la proportion des tissus vascularisés, par rapport aux tissus à absorbance constante, est différente entre le doigt et la ME, mais l'usage de cette région présentant des variations hémodynamiques capables de fournir un PPG est très commode. Dans la pratique, on s'attend à obtenir un IP supérieur dans le cas du doigt par rapport à la ME, car les tissus irrigués entourent l'os, à l'inverse de la structure du rachis (cf. figure 2.4). De plus, il faut mentionner que les dispositifs classiques opèrent typiquement sur le doigt sec (i.e., sans sang sur le dispositif de mesure). La contrainte implantable de notre dispositif implique qu'il faut prendre en compte que la mesure optique se fait en environnement mouillé. Selon les caractéristiques du flux lumineux, cette condition peut être vue comme une couche réfléchive à la surface du milieu à observer.

De façon défavorable, cette réflexion induit une perte de la puissance incidente dans la matière. Dans le cas d'une mesure optique par réflexion, l'effet de la couche réfléchive viendrait non seulement détériorer la qualité du signal, mais possiblement rendre la mesure très délicate par éblouissement du capteur.

Afin de mesurer la transmittance statique des tissus, la mesure spectrophotométrique a été effectuée sur le doigt. On présente, en figure 5.12, les résultats d'une telle mesure. On y observe une transmittance de l'ordre de  $10^{-2}$  dans la fenêtre NIRS. Cette mesure a principalement pour but d'établir l'absorbance moyenne des tissus du doigt pour les confronter, par la suite, à celle de la ME. En première approche, le rapport entre ces absorbances se retrouverait également au niveau des gains des photorécepteurs.

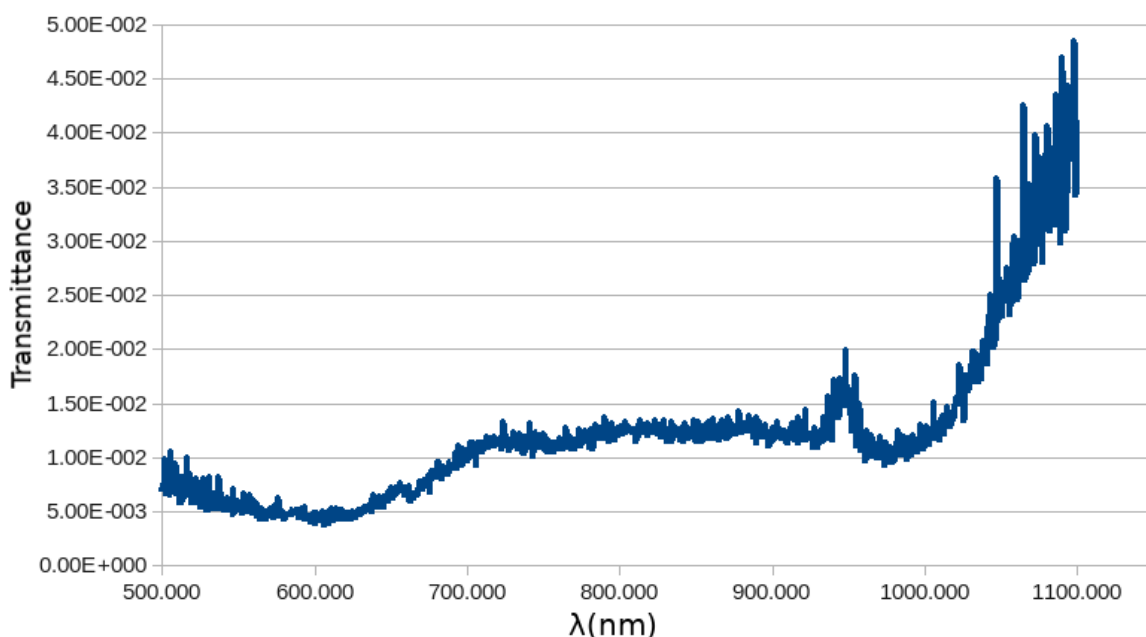


FIGURE 5.12 – Mesure de la transmittance optique de l'index d'un adulte

Les résultats *in vitro* ont clairement indiqué que l'os est une source notable d'atténuation du flux lumineux émis. L'absorbance moyenne de l'ordre de  $10^{-5}$  avec la vertèbre seule, contre  $10^{-2}$  avec le doigt, en témoigne. Ces deux modèles montrent également que les infrarouges traversent plus facilement les tissus biologiques que les rayonnements dans le visible. Cette information seule permettrait une première adaptation du dispositif avec, soit un courant d'alimentation réduit de la source infrarouge, soit un gain programmé inférieur à la réception pour cette source par rapport au rouge. Autrement, en terme de choix de composant, cette information révèle tout simplement qu'il est possible d'élargir le choix de la source infrarouge à des efficacités de conversion  $S_{LED}$  moindres, ce qui entraîne un coût réduit<sup>8</sup>. Il faut maintenant vérifier cela *in vivo*.

### 5.2.5 In vivo

On présente maintenant les résultats de la caractérisation *in vivo* de la ME dans deux cas. Ces mesures font état des deux situations envisageables quant à la forte atténuation des os : augmenter la puissance lumineuse ou s'affranchir de l'os. Le second cas est ici obtenu suite à une laminectomie. Cette intervention chirurgicale consiste à supprimer les lames vertébrales et le processus épineux, comme illustré en figure 5.13.

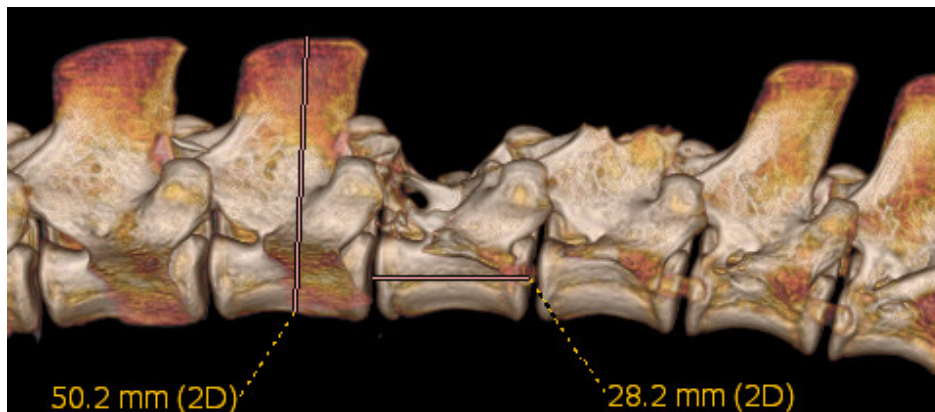


FIGURE 5.13 – Colonne vertébrale dont deux vertèbres ont subi une laminectomie

Par la suite, on nomme, cas 1, les mesures *in vivo* réalisées sur la vertèbre intacte, et, cas 2, les mesures *in vivo* réalisées sur la vertèbre après laminectomie.

#### i Alignement

Comme on l'a vu sur la reconstitution 3D et la caractérisation *ex vivo* des échantillons, la géométrie des vertèbres rend la mesure avec un alignement en transmission face-à-face difficile. On vérifie donc l'orientation des fibres optiques au cours de l'expérimentation à l'aide d'un scanner, comme illustré en figure 5.14. Compte tenu des tissus environnants et de l'accessibilité de la zone, on utilise l'effet banane (cf. figure 3.4) pour récupérer un flux transmis, malgré l'angle pouvant aller jusqu'à environ  $100^\circ$

8. Les LED *high power* sont typiquement plus chères que leurs contreparties classiques.

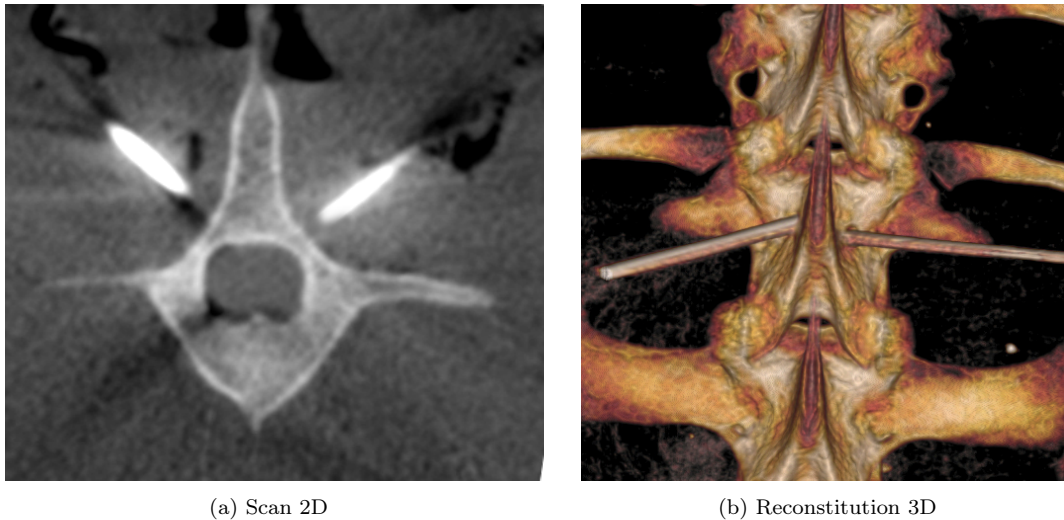


FIGURE 5.14 – Orientation des fibres lors de la caractérisation optique

entre les sondes. Dans notre cas, la mesure de la transmission en ligne droite n'est pas la plus pertinente, car elle n'a pas d'intérêt si le dispositif final n'a pas accès à cette disposition. In fine, la puissance lumineuse émise n'a de sens qu'à la photodétection, puisque la totalité des tissus de la ME sera atteinte par le flux incident (cf. figure 3.3). Également, seule la portion transmise (ou réfléchi, en profondeur) porte l'information recherchée.

## ii Disposition

Ici encore, le défaut de matériel de fixation dédié a été contourné de deux façons : le maintien manuel des fibres optiques ou l'utilisation d'un système artisanal qui garantit la stabilité de l'une des deux fibres par rapport à l'autre et qui nous permet de mesurer l'angle entre ces fibres. Ce système est rendu solidaire à un support fixe disponible dans la salle d'opération, ce qui nous permet d'obtenir une certaine répétabilité de la mesure. On illustre ces deux configurations dans la figure 5.15.

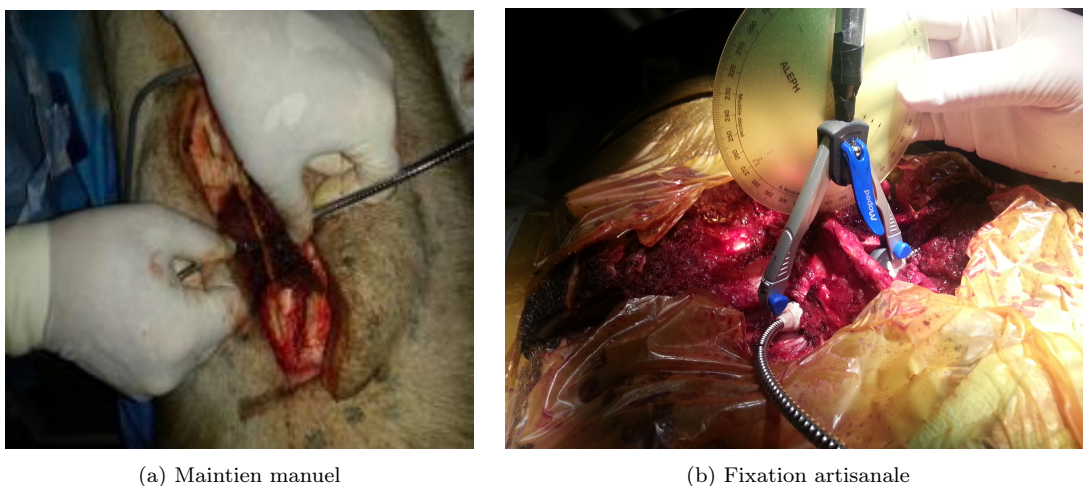


FIGURE 5.15 – Diverses configurations de positionnement des fibres optiques pour la mesure en transmission des paramètres optiques avant laminectomie

La figure 5.16 illustre les autres cas de la mesure optique réalisée. On y voit ainsi la ME exposée, et les fibres optiques en contact direct avec la dure-mère, pour fournir les caractéristiques du spectre optique sans l'os de la vertèbre. Ces mesures permettent ainsi, non seulement de quantifier la différence d'atténuation, mais également d'évaluer la modulation effective de la lumière incidente. Enfin, en plus des mesures sur les échantillons secs présentés précédemment, on effectue ici les mesures sur le prélèvement de la section de colonne vertébrale avec la ME après sacrifice, pour étudier la dégradation des propriétés optiques après extraction de cette portion de tissus biologiques.

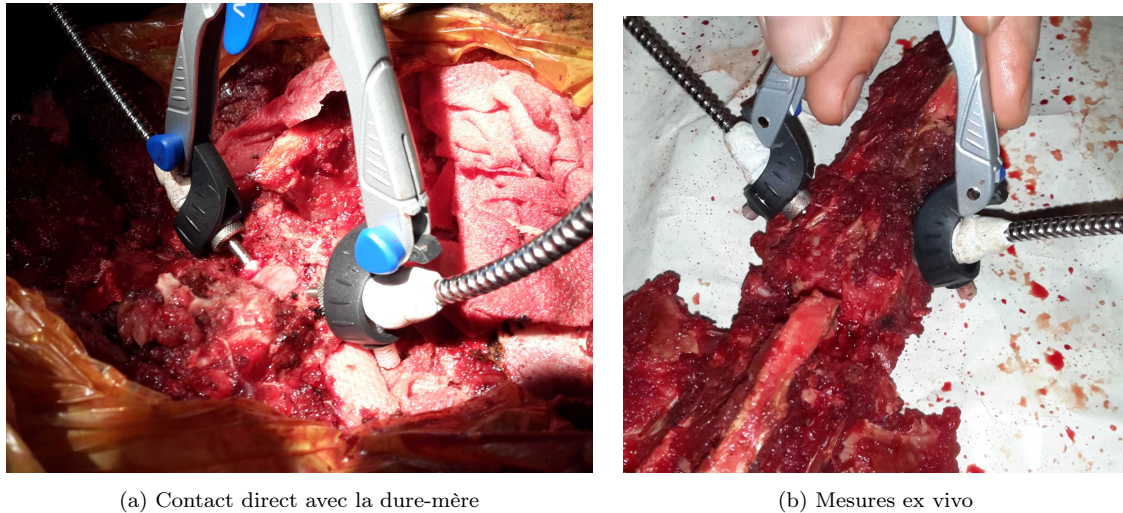


FIGURE 5.16 – Mesure des caractéristiques optiques par transmission après laminectomie et après extraction

### iii Résultats

Parmi les multiples mesures réalisées, on se concentre sur une sélection qui met en lumière la modification du spectre d'absorption de la ME dans les différentes configurations. La figure 5.17 rassemble les réponses optiques normalisées dans les trois cas : avant laminectomie (cas 1), après laminectomie (cas 2) et après extraction (ex vivo) pour les confronter au spectre de la lumière incidente.

On déduit de ces courbes, encore une fois, que la matière osseuse atténue les rouges en fonctionnant comme un filtre optique passe haut à partir d'environ 670 nm. Le creux aux alentours de 760 nm est bien plus important dans le cas de la présence de l'os. On l'explique par la présence de la couche de gras sur le trajet du faisceau lumineux. En effet, la figure 2.4 montrait les espaces méningés avec, dans l'espace épidual, la présence de graisse qui a pour but de lubrifier les contacts et amortir les chocs entre la dure-mère et la paroi intérieure de la vertèbre. On présente, en figure 5.18, l'absorption de la matière grasseuse produite par le porc qui montre deux pics d'atténuation du flux dans la fenêtre NIRS à 760 nm et 920 nm. Durant le processus de laminectomie, la suppression de la partie supérieure du canal médullaire a entraîné la quasi-disparition de cette couche de gras. Ainsi, sa contribution à 760 nm est beaucoup moins importante dans le second cas que dans le premier. Par contre, l'absorption des lipides à 920 nm n'est pas clairement visible sur nos courbes, car elle se mêle au creux du

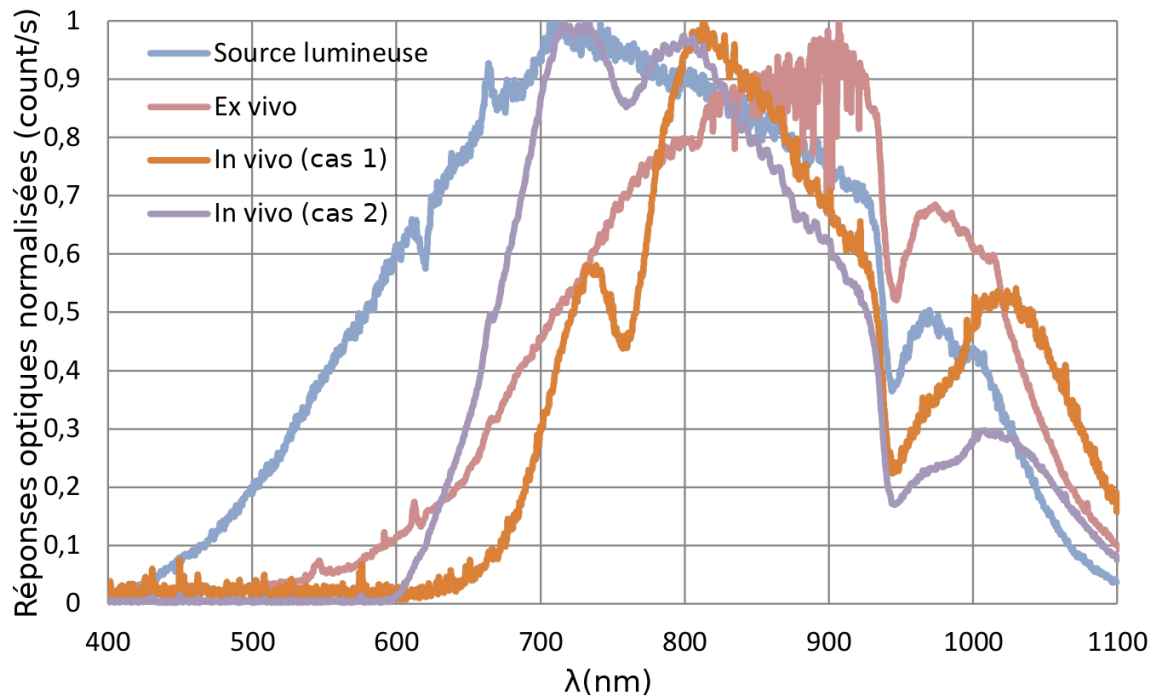


FIGURE 5.17 – Réponses optiques de la source lumineuse, de la vertèbre ex vivo, de la ME avant laminectomie (cas 1) et après laminectomie (cas 2)

spectre d'émission de la source vers 940 nm. Les performances de la source lumineuse se dégradant à partir de cette longueur d'onde, on ne s'aventure pas à analyser l'évolution des courbes au-delà de ce point.

Les mesures ex vivo, qui ont été réalisées au point de la laminectomie, soit, en contact avec la dure-mère, ont une évolution peu caractéristique. Contre toute attente, les points ne suivent pas le cas 2, configuration la plus proche. On l'explique par la détérioration des tissus, qui s'engage dès le début de l'extraction de l'échantillon. Dans notre cas, bien qu'ayant tenté d'effectuer cette mesure au plus tôt (moins de 20 minutes après le sacrifice), cette courbe n'est que peu représentative des contributions attendues.

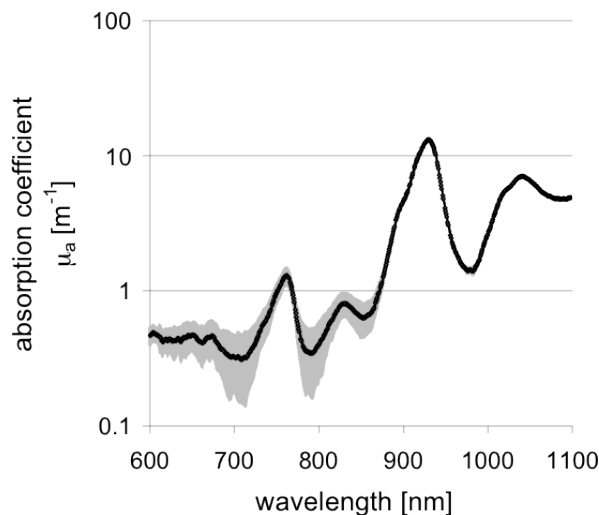


FIGURE 5.18 – Coefficient d'absorption des lipides chez le porc [193]

**Transmission** Afin de comparer les atténuations dans les deux cas in vivo, on superpose les transmittances correspondantes aux réponses optiques sur la figure 5.19. En dehors de l'artéfact de la source à 940 nm, on y observe plus précisément le creux des lipides dans le cas 1 et sa quasi-disparition dans le cas 2. De plus, l'absence d'os dans le cas 2 rend légèrement visibles les deux lobes correspondants aux formes fonctionnelles de l'hémoglobine entre 500 nm et 600 nm (cf. figure 3.9). Cette sensibilité, accrue envers les composantes du sang par suppression de l'os, est présente sur le reste de la courbe. En effet, la transmittance moyenne avant laminectomie est de l'ordre de  $10^{-5}$  alors que, dans le cas 2, elle est de l'ordre de  $10^{-4}$ . Ainsi, ôter les lames de la vertèbre revient, pour le flux lumineux, à augmenter d'un facteur 10 sa transmission au travers de la ME.

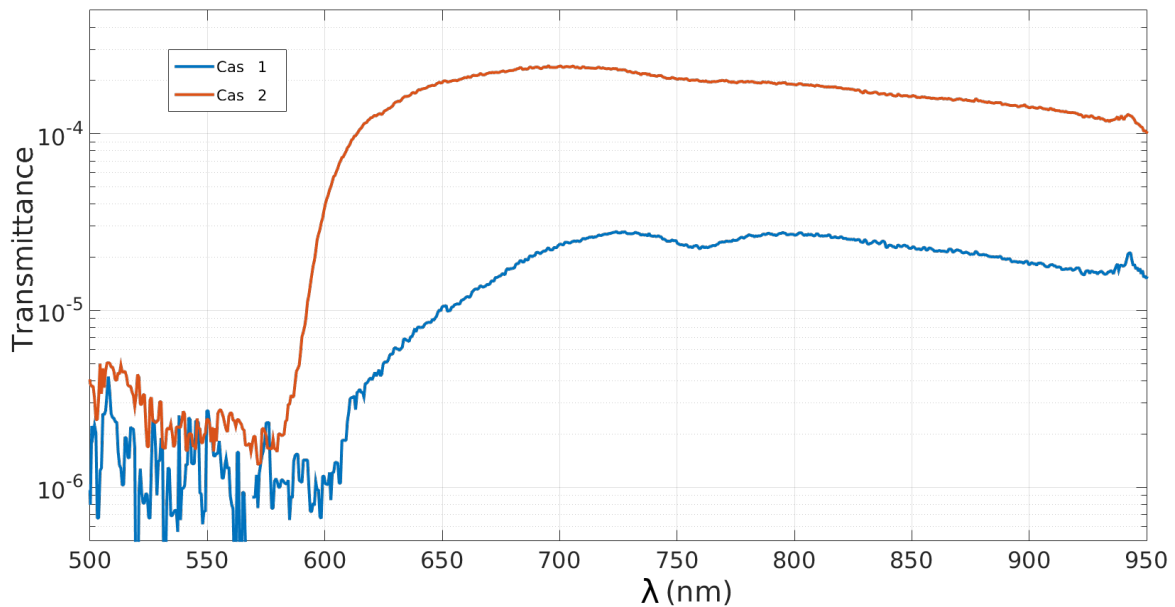


FIGURE 5.19 – Transmittance de la ME avant laminectomie (cas 1) et après laminectomie (cas 2)

En comparaison avec les résultats in vitro, on observe bien que l'os contribue significativement à l'atténuation du flux lumineux, en particulier dans le visible. D'autre part, en comparaison avec le doigt, la laminectomie ne permet que de revenir à un facteur 100 de transmission. Ces données sont de grande importance pour la conception d'un appareil dédié à la ME, qui voit des conditions de propagation de la lumière bien moins favorables que les dispositifs d'usage actuel sur les extrémités (doigt, langue, lobe de l'oreille).

**Réflexion** Afin d'envisager les différentes configurations possibles, des mesures en réflexion ont également été réalisées, bien que leur intérêt soit amoindri par la qualité et la pertinence des observations (cf. section 3.4). On présente, en figure 5.20, les résultats de la caractérisation de la réflectance des tissus de la ME. En association avec le spectromètre et la source lumineuse précédemment présentés, le matériel spécifique utilisé pour cette mesure est une fibre optique particulière qui permet de considérer le point d'émission et le point de réception comme superposés. Ainsi, le positionnement de



la fibre a une très forte incidence sur les résultats. Pour cela, on expose, pour chaque cas, les deux courbes extrêmes représentatives des nombreuses réflectances relatives aux positions employées.

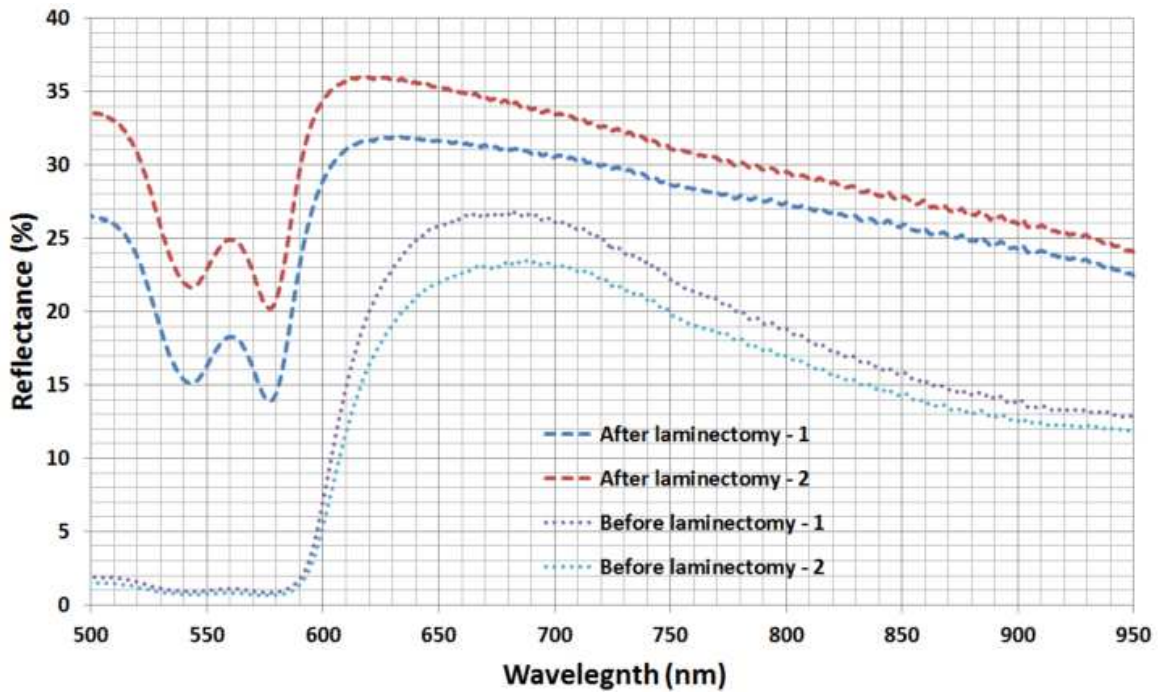


FIGURE 5.20 – Réflectance de la ME avant et après laminectomie (dans deux positions différentes pour les deux cas)

Sur la figure 5.20, avant 600 nm, on remarque alors que les deux creux relatifs aux hémoglobines fonctionnelles sont bien visibles sur les courbes après laminectomie, tout comme en transmission. Ici les tissus irrigués rencontrent en effet plus tôt le faisceau lumineux, avant qu’il soit réfléchi. Cependant, les courbes prises à même la dure-mère exhibent une réflectance plus importante que sur les lames de la vertèbre. Comme précisé précédemment, la réflexion prend en compte les effets aux interfaces. Ainsi, la quantité de lumière réfléchie dépend, en partie, de l’effet miroir des couches mouillées de la matière observée.

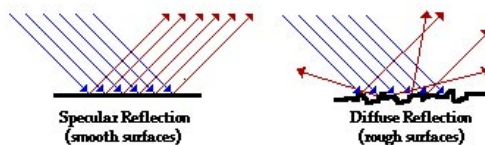


FIGURE 5.21 – Réflexion spéculaire vs diffuse [194]

Dans notre cas, la surface de la vertèbre est très irrégulière, alors que les membranes qui entourent la ME sont lisses et non sèches. La figure 5.21 explique les types de réflexions pouvant avoir lieu : si la surface est lisse, les photons sont réfléchis de façon spéculaire, c’est-à-dire selon leur angle incident (cf. équation 3.5). Par contre, si la surface est rugueuse,

ils seront réfléchis de manière diffuse. Ainsi, pour un point d’observation, à défaut d’avoir une surface favorisant la réflexion dans une direction privilégiée, l’effet spéculaire assure une quantité de lumière réfléchie supérieure. C’est pourquoi ici, on observe un écart de +10 % en faveur des mesures après laminectomie. Fort de ces résultats, le monitoring de la ME peut être envisagé grâce au prototypage de dispositifs spécifiques.

## 5.3 Monitoring des tissus biologiques

Ici, les résultats de la caractérisation optique opérée sur les divers tissus, dans diverses conditions, ont été mis à profit dans la démarche de conception. Les résultats présentés dans cette partie exposent la preuve de faisabilité de l'observation fonctionnelle de la ME par IOD, grâce aux différents prototypes conçus par nos soins.

### 5.3.1 Principe de la mesure

Conformément avec le principe en transmission (présenté en figure 5.4), la mesure des variations hémodynamiques suit la disposition de la figure 5.22. Pour la réalisation de l'IOD, on y voit ainsi les blocs d'émission et de réception (respectivement 'E' et 'R' dans l'illustration), positionnés sur les lames de la vertèbre (idéalement face à face). Le flux lumineux parcourt ainsi la matière osseuse avant de pénétrer la ME, où le réseau sanguin vient alimenter, entre autres, les motoneurons de la matière grise. La portion transmise jusqu'au détecteur, au travers de la seconde paroi osseuse, contient alors les variations hémodynamiques locales. Dans ces travaux, l'objectif principal a été porté sur l'obtention de signaux PPG dans diverses conditions de mesure, avec la prise en compte de la puissance lumineuse minimum requise, ainsi que du choix des sources. À ce système opto-électronique s'ajoutent, pour les derniers prototypes, d'autres capteurs pour l'acquisition de paramètres supplémentaires.

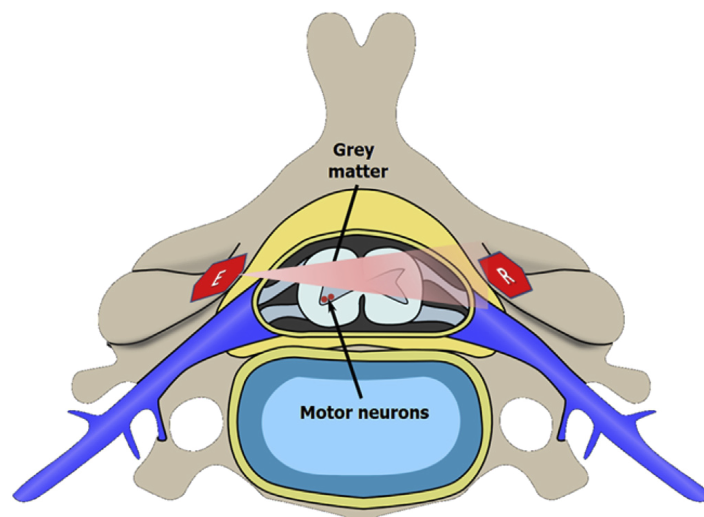


FIGURE 5.22 – Principe de la mesure in vivo par IOD [11]

Les résultats obtenus que l'on présente par la suite, inédits dans la littérature sur le gros animal au moment de leur publication, ont permis d'établir la faisabilité de la technique sur la ME. Cette mesure repose grandement sur les résultats de la caractérisation optique, présentée précédemment.

### 5.3.2 Milieu de référence

De la même façon que précédemment, on utilise le doigt comme référence pour l'optimisation des premiers prototypes du dispositif. On présente en figure 5.23 le schématique correspondant à ces tests préliminaires avec, en tableau 5.5, ses principales caractéristiques. Cette mesure de principe, illustrée en figure 5.24, met en œuvre le système d'échantillonneur-bloqueur, au travers de l'interrupteur CMOS CD4066, pour récupérer les plateaux d'illumination et les visualiser à l'oscilloscope. La photodiode PIN FDS100, de chez Thorlabs, a été utilisée pour sa grande surface active, son temps de réponse rapide et la possibilité d'acquérir un modèle calibré. L'AOP de précision AD823 a été sélectionné dans cette chaîne d'acquisition pour son faible bruit et, plus particulièrement, pour sa dynamique de sortie aussi importante que les alimentations. Cette dernière caractéristique nous permet d'amplifier le signal issu de l'illumination, ici monochromatique à 880 nm, de la LED SFH4080. En première approche, la commande de cette source est donnée par un Générateur Basses Fréquences (GBF) qui facilite l'exploration de divers scénarios. On observe ainsi sur la figure 5.24 le signal échantillonné non filtré (en vert) et la commande de l'interrupteur (en bleu). En effet, les transitions de la commande viennent s'ajouter aux parasites déjà présents et dégradent le signal. De plus, les filtres passifs, idéalement de gain 0 dB, dans la bande, sont en réalité des atténuateurs. Cette association donne donc en sortie un signal bruité mais exploitable.

Cette mesure de principe avec le prototype 0, après des mesures en illumination continue, a permis de se familiariser avec les configurations en lumière pulsée. On a pu constater que la reproductibilité de la mesure est en effet fortement dépendante du placement entre la source et la réception sur le doigt. Ainsi, on a pu vérifier qu'il est difficile d'avoir une certitude sur la dynamique du signal PPG attendu. On prévoit au moins une aussi grand variabilité sur la ME. En conséquence, une certaine adaptabilité est requise de la part du système, afin de pouvoir faire face aux conditions in vivo pouvant être très changeante d'une expérimentation à l'autre.

LED ( $\lambda = 880 \text{ nm}$ )	SFH4080
Photodiode	FDS100
AOP	AD823
Gain	$R_F = 1 \text{ M}\Omega$
Capacité	$C_F = 82 \text{ pF}$
Capacités parasites	$C_{para} = 10 \text{ pF}$
État haut du pulse	$400 \mu\text{s}$
État fermé de l'interrupteur	$100 \mu\text{s}$
Courant dans la LED	$i_F = 245 \text{ mA}$
Dynamique en sortie	$V_{AC} \approx 20 \text{ mV}_{pp}$
DC en sortie	$V_{DC} \approx 1.15 \text{ V}$

TABLE 5.5 – Spécifications du prototype échantillonneur-bloqueur

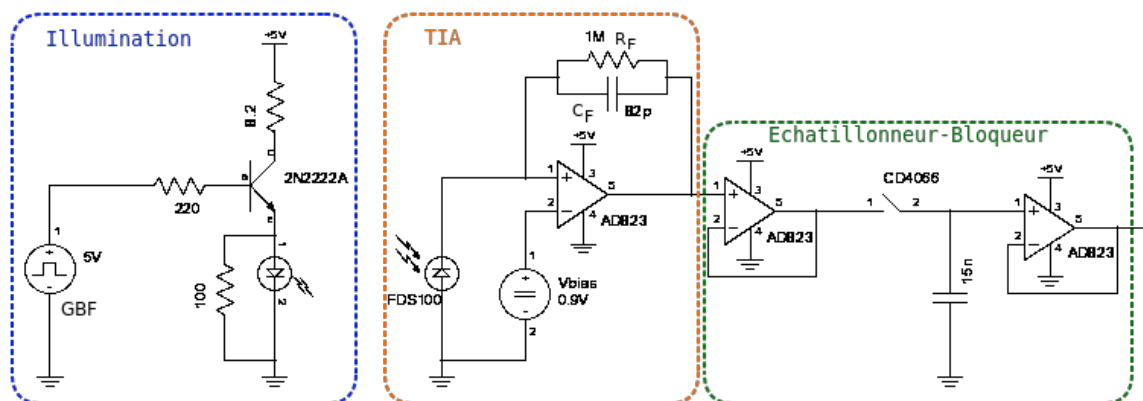


FIGURE 5.23 – Schématique du prototype avec échantillonneur-bloqueur pour emploi sur notre milieu de référence, le doigt (prototype 0)

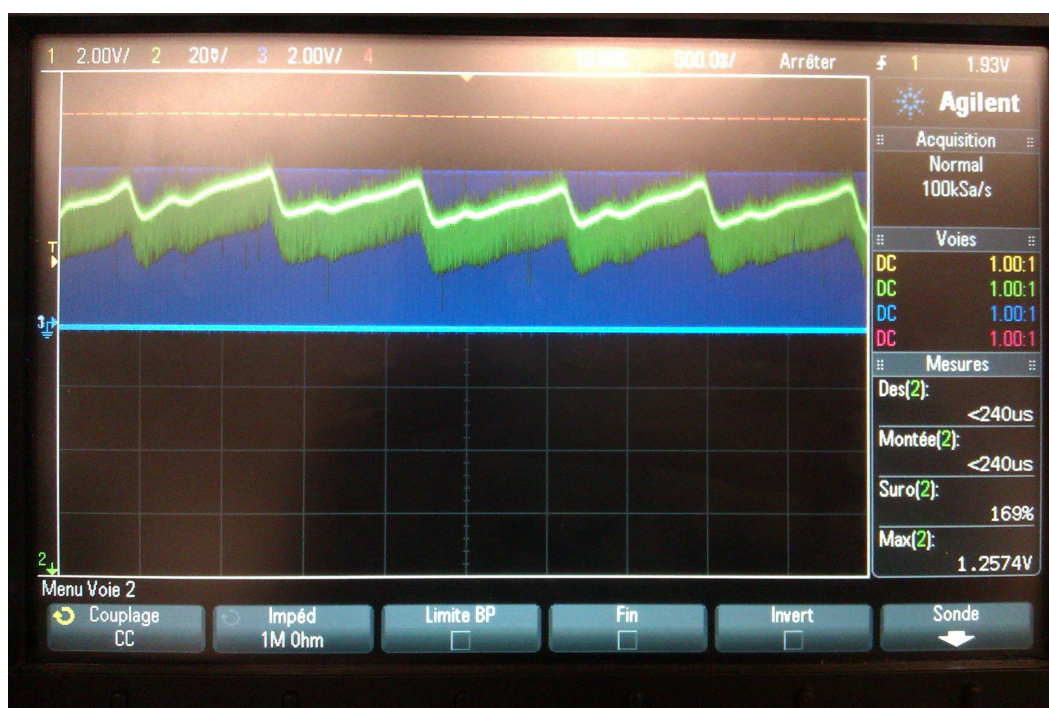


FIGURE 5.24 – Réception en illumination pulsée infrarouge

### 5.3.3 Matériel

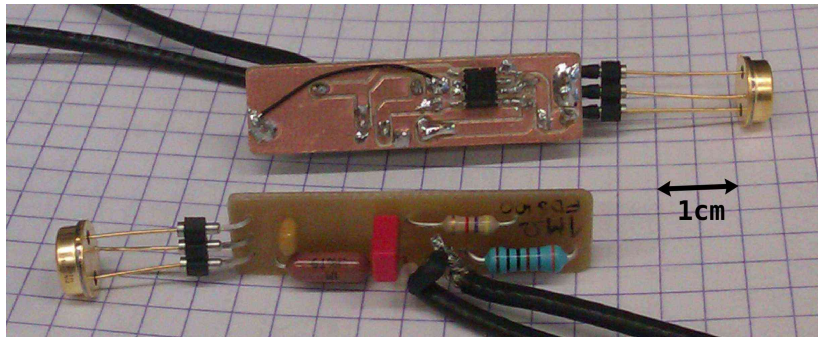
#### i Les sondes

**Première génération** Afin de pouvoir répondre aux conditions d'absorption possibles, une première gamme de prototype a été fabriquée. Présentés dans le tableau 5.6, ces prototypes ont l'avantage d'être ergonomiques pour leur manipulation durant les expérimentations, à défaut d'être miniaturisés.

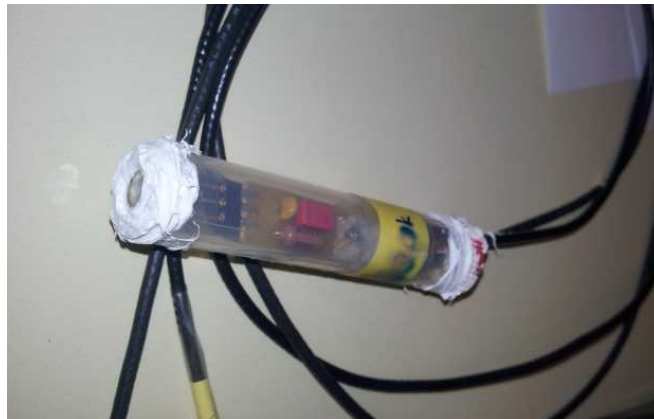
	Modèle 1	Modèle 2	Modèle 3	Modèle 4
Photodiode	FDS100	BPW34	FDS100	FDS100
Amplificateur	OPA2140	OPA2140	OPA2140	OPA2140
Gain $R_F$	$500k\Omega$	$1M\Omega$	$1M\Omega$	$4.7M\Omega$
$C_F$	$2pF$	$2pF$	$2pF$	$2pF$

TABLE 5.6 – Variation des différents prototypes encapsulés de la sonde de première génération

On présente, en figure 5.25a, le circuit imprimé, ou *Printed Circuit Board* (PCB), de notre confection, pour ces sondes. Une forme allongée a été choisie afin que la photodiode puisse être mise au plus proche de la surface des tissus, sans souffrir de l'encombrement de l'amplification. L'architecture de photodétection est donc identique pour les différentes variations de cette conception. Ce sont donc les composants, soudés par nos soins, qui divergent entre les modèles, afin de pouvoir envisager plusieurs conditions d'usage. Il est à noter que le choix des valeurs du gain et du temps de réponse du TIA est empirique, et se justifie par l'expérience acquise sur le mode de référence. L'encapsulation, visible en figure 5.25b, respecte les critères de robustesse vis-à-vis de l'opérateur (vétérinaire) et d'herméticité, nécessaires à l'emploi d'une sonde en milieu humide, guidée entre les chairs de l'animal. Optant pour la modularité, ces sondes peuvent être associées à diverses chaînes de traitement.



(a) Circuits imprimés des modèles 3 et 4 du tableau 5.6



(b) Encapsulation artisanale du prototype 1 du tableau 5.6

FIGURE 5.25 – Prototypes robustes de la première génération utilisés pour les expérimentation

On présente, en figure 5.26, l'une des chaînes d'acquisition utilisée dans ces travaux avec laquelle ces prototypes peuvent se combiner. Comme on peut le voir, la sonde s'adapte à ce nouveau montage qui réalise, contrairement à la chaîne précédente, une amplification de la totalité du signal. Pour cela, on supprime tout d'abord la composante DC, afin de se concentrer uniquement sur la partie pulsatile du PPG. De par cette particularité, on ne peut acquérir ici que des illuminations continues. Cette extraction de la composante AC nous permet, par la suite, de l'amplifier à l'aide d'un montage amplificateur non inverseur basé sur un AD823. Dans cette étape, la présence d'un potentiomètre permet d'ajuster le gain nécessaire selon la situation. Enfin, les compo-

santes parasites au-delà de 10 Hz sont filtrées dans la dernière partie de cette chaîne. On peut alors visualiser le signal en temps réel sur oscilloscope, où le numériser par conversion. Cette acquisition, embarquée sur un PCB déporté, est alimentée au travers d'une régulation de tension qui fournit 5 V à la totalité du montage, à partir d'une pile de 9 V. Afin de profiter de la plus grande dynamique possible pour le signal PPG dénué de sa composante DC, il convient alors de le centrer sur une valeur de référence, située à mi-chemin entre les valeurs de la mono-alimentation.

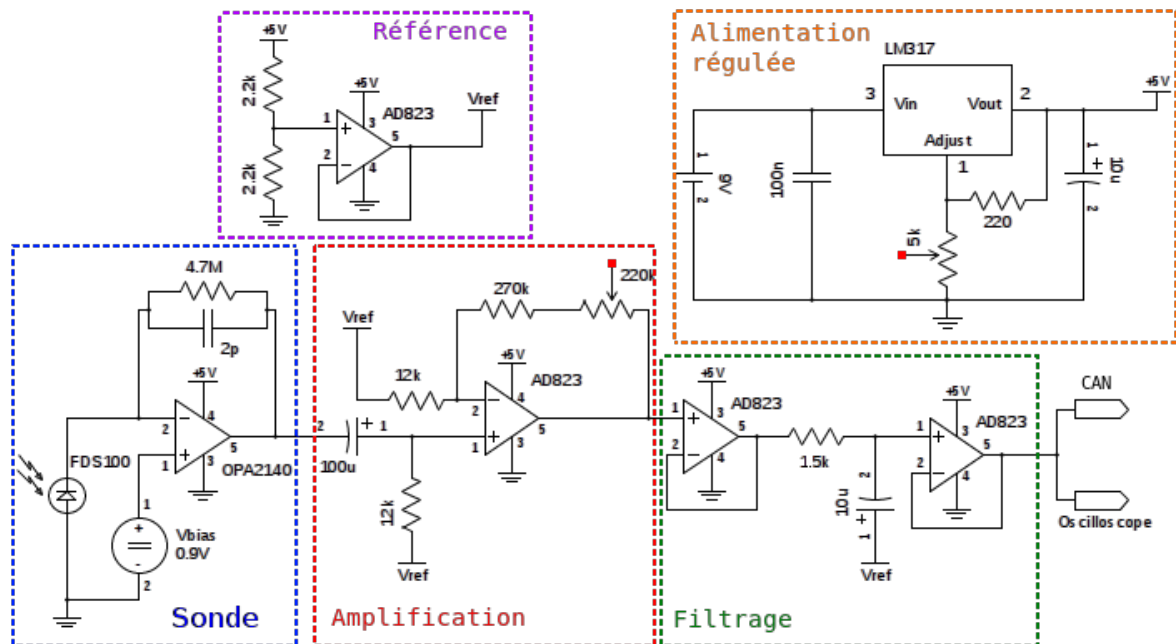


FIGURE 5.26 – Schématique d'un des systèmes de mesure employés pour la récupération du PPG en illumination continue

**Deuxième génération** Dans un second temps, le prototypage a été poursuivi dans la vision de sondes amovibles avec un système de traitement dédié. Dans cet esprit, il est clairement apparu que la gamme des composants sur étagère propose des solutions équivalentes en terme de performances, voire supérieures. Ainsi, le besoin de miniaturisation, principalement motivé par les dimensions de la vertèbre, a pu être abordé au travers de photodétecteurs du commerce à TIA intégrés. Dans les conditions optiques de l'environnement biologique, cette solution présente le choix d'une surface photosensible plus restreinte, avec un gain d'amplification beaucoup plus important. En effet, contrairement aux larges photosites des prototypes précédemment décrits ( $13 \text{ mm}^2$  pour la FDS100), le photodétecteur TSL12 de AMS possède une surface active de  $0.25 \text{ mm}^2$ . Cette différence permet de s'assurer que les photons reçus ont une plus grande probabilité d'avoir traversé la même structure, bien que leur nombre soit moindre. On présente, en figure 5.27, ce prototype protégé hermétiquement par application de silicone souple et présenté sur un support qui permet, lors des expérimentations, d'obtenir un placement à plat sur les lames de la vertèbre, à l'aide de l'outillage également visible. Le package T de ce composant présente une lentille qui, bien que ne facilitant pas le placement au plus proche des tissus, améliore la photodétection car elle concentre les

rayons vers la surface photosensible du composant.

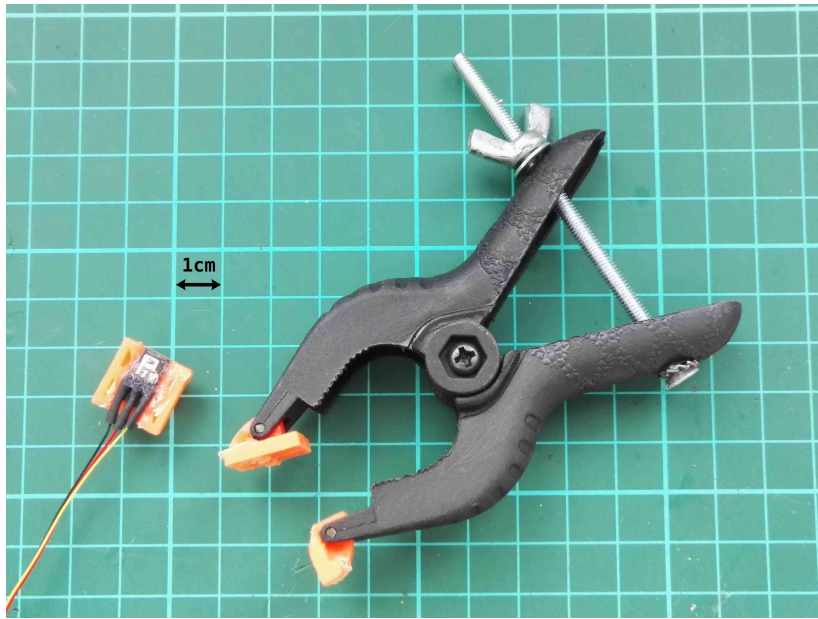


FIGURE 5.27 – TSL12S scellé hermétiquement et son système de fixation

**Troisième génération** Enfin, une troisième génération de sonde a été fabriquée dans le but d'explorer la relation entre le monitoring par réflexion et le monitoring par transmission, en simultané. Pour cela, nous avons envisagé une mesure double, faite à l'aide de prototypes versatiles. Comme le montre la figure 5.28a, le photodétecteur, placé entre les sources lumineuses, est ici encore le TSL12. Cependant, on l'a choisi dans un package S, afin qu'il s'intègre à ce PCB de surface. Dans le même scénario, une telle sonde peut à la fois mesurer en réflexion et, couplée avec une sonde similaire, être uniquement la source d'émission que cette sonde sœur pourra détecter, placée de l'autre côté des tissus.

Les sources lumineuses présentes sur ces sondes ont été soigneusement choisies afin de présenter deux couples de longueurs d'onde utilisables pour l'oxymétrie. Utilisés de concert, ces différents couples de sources permettent de réaliser une mesure par IOD sur quatre longueurs d'onde distinctes, à savoir 660 nm, 735 nm, 850 nm et 890 nm. Cette mesure permettra également de comparer les performances de la mesure en fonction des couples de longueurs d'onde choisies et, lorsque plus de deux sont utilisées, d'évaluer la redondance dans les calculs. On note qu'avec ce type de prototype, la co-oxymétrie est également réalisable. La problématique d'auto-éblouissement a été prise en compte dans la conception de cette sonde en réflexion. C'est ainsi que nous avons tiré parti de la technologie de l'impression 3D pour fabriquer un masque, avec fenêtres sur mesure, conçu par nos soins à l'aide du logiciel FREECAD. On en montre une illustration en figure 5.28b. Il faut remarquer ici que la hauteur de ce masque optique est un paramètre crucial dans les performances d'un tel dispositif. Dans l'absence de règles de conception à ce sujet, plusieurs masques ont été fabriqués afin d'être testés en expérimentation, à savoir, 3 mm, 4 mm et 5 mm. Il s'agit donc ici encore de se baser sur une méthode

empirique pour définir la hauteur de masque la plus adaptée. Il est à noter qu'en tirant partie de leur modèle identique, il est possible de les assembler afin d'obtenir différentes hauteurs, allant de 3 à 12 mm.

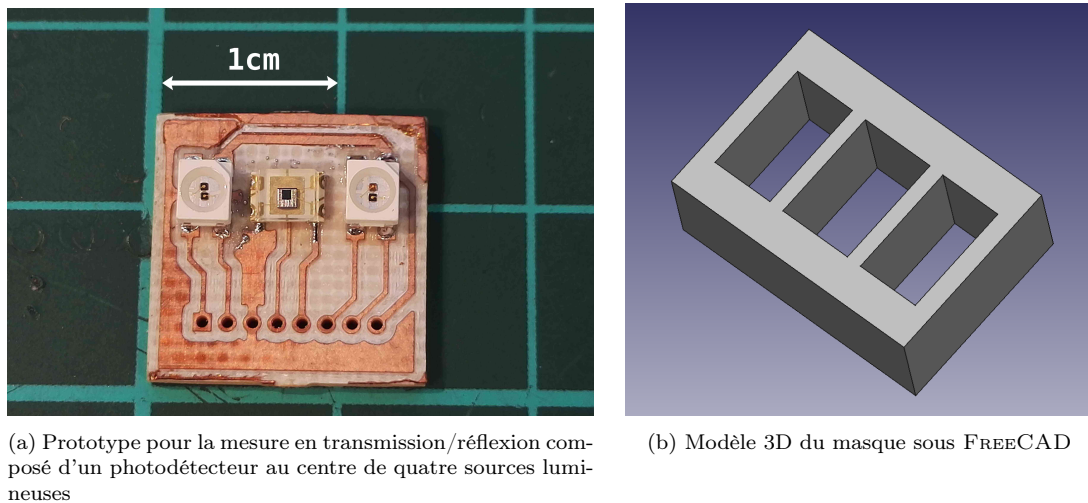


FIGURE 5.28 – Prototype capable de mesurer en transmission et en réflexion avec son dispositif anti-éblouissement

## ii L'acquisition

**Première génération** Concernant l'acquisition avec sa conversion et son traitement numérique, plusieurs PCB ont été réalisés. De plus, outre la partie optoélectronique, d'autres paramètres physiologiques clés sont acquis par l'ajout de capteurs complémentaires présentés ici. On fournit en figure 5.29 l'illustration d'un de ces systèmes avec ses différents blocs.

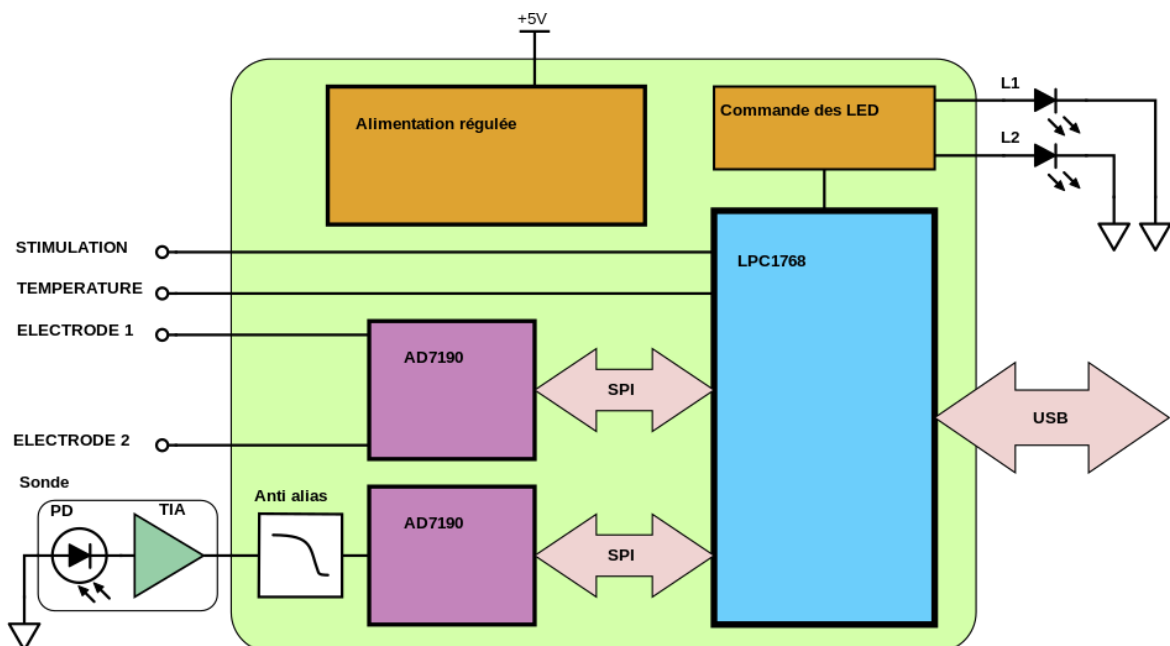


FIGURE 5.29 – Première carte d'acquisition

- Le microcontrôleur au cœur de cette carte est le mbed NXP LPC1768, qui a pour tâche principale de faire le lien entre le matériel d'acquisition et le logiciel



sur l'ordinateur. Présentant des opportunités de prototypage rapide, le mbed dispose de plusieurs modules compatibles avec l'internet des objets pour notre dispositif à visée embarquée et médicale. Dans le but de pouvoir visualiser et enregistrer les données en temps-réel, le microcontrôleur configure les CAN et synchronise les acquisitions des différents capteurs pour les envoyer, horodatées, à travers la connexion USB. De plus, il gère les schémas d'illumination des sources lumineuses, afin de pouvoir distinguer les PPG issus de chaque source.

- Une des différentes sondes prévues peut être couplée au CAN AD7190 pour la conversion des signaux PPG. Dans l'approche exploratoire envisagée, ce convertisseur  $\Sigma\Delta$  faible bruit de 24 bits, de chez Analog Device, permet de convertir la totale dynamique des signaux avec précision. Cette grande résolution facilite la récupération de la totalité du signal PPG sans perte. En effet, le besoin de recourir à un découpage préalable des contributions AC et DC au travers de filtres analogiques dédiés pour une acquisition dans des canaux distincts disparaît. Dans notre application, on programme ce CAN dans le mode de conversion continue avec un PGA de 1 et un débit sortant de 400 échantillons par seconde (cette valeur ressort d'un compromis entre la synchronisation des conversions des capteurs et du mbed). La configuration des filtres internes au composant assure un bruit en tension de 4 mVrms, dans le pire cas, et d'une résolution effective de 19 bits. Cependant, cette configuration ne pouvant différer selon les canaux d'un même AD7190, il a été choisi d'en implémenter deux sur la carte d'acquisition pour disposer d'une flexibilité d'utilisation. Reliés au LPC1768 par une liaison SPI, la coordination de ces deux convertisseurs est à la charge du microcontrôleur.
- La lecture de la température, qui est également un paramètre clef puisqu'il influe sur l'allure des signaux, est réalisée par le capteur SMT16030, directement relié au mbed. Son codage de la température permet ainsi de récupérer cette valeur numérique à des intervalles réguliers, de façon indépendante des autres capteurs.
- L'acquisition des bio-potentiels locaux par ESG/ENG, que l'on peut corrélérer avec l'activité hémodynamique, est faite à l'aide de deux électrodes en argent ou en platine que l'on place sur les tissus d'intérêt selon l'objectif visé. Aussi, dans le cas où une stimulation électrique est réalisée, un port de synchronisation permet de relever l'instant de l'action.
- Enfin, le tout est supporté par une alimentation régulée qui alimente le système avec 5 V. Se sourçant sur une pile alcaline de 9 V, cette régulation construite autour d'un LM317 permet de réduire la propagation du bruit de l'alimentation et des artéfacts au reste des composants. Dans le cadre de l'acquisition de signaux de faibles amplitudes, la présence de références d'alimentation les plus propres est recommandée. Cette précaution permet de réduire les sources potentielles d'artéfacts sur les PPG, dont l'interprétation des composantes est utilisée pour le diagnostique.

Le travail réalisé par le microcontrôleur est illustré par l'algorithme de la figure 5.30. Dans le code de l'acquisition, l'accent a été mis sur un délai de traitement et d'envoi de la donnée au strict minimum. Ainsi, le format choisi pour l'envoi est standardisé dès l'initialisation pour permettre un découpage efficace par l'ordinateur. La liaison série, ici supportée par dessus la connexion USB, ne permet pas d'assurer un envoi en temps réel. C'est pourquoi les données sont horodatées à leur acquisition et que l'instant de mesure est empaqueté avec la valeur convertie dans le chaîne envoyée. De plus, puisque le centre de calcul pilote les sources lumineuses, un identifiant correspondant à la source en activité est affecté et également empaqueté dans la chaîne de la valeur mesurée. Enfin, le tout est envoyé dans la file de la liaison série pour être récupéré par le PC.

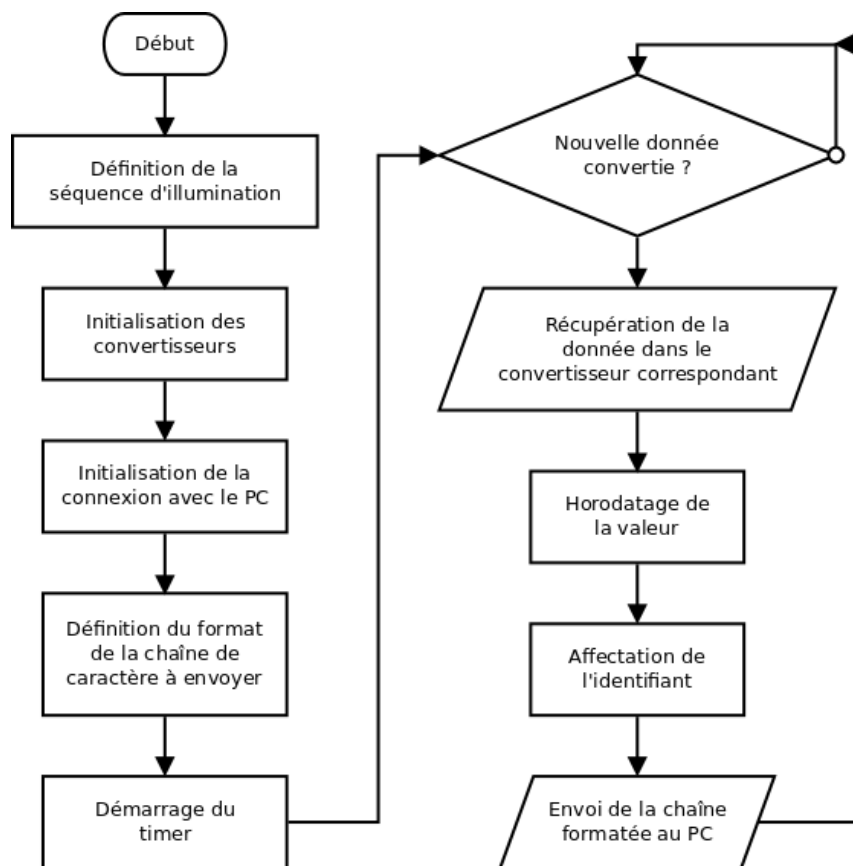


FIGURE 5.30 – Algorithme de l'acquisition réalisée sur la première carte

**Seconde version** Une seconde carte d'acquisition a été conçue dans ces travaux. Faisant suite au système présenté ci-avant, cette version a été envisagée dans le but de multiples acquisitions opto-électroniques, notamment avec plusieurs sondes de la troisième génération. Pour cela, notre choix s'est posé sur le convertisseur ADS1298 qui non seulement, dispose de huit voies de conversion à 24 bits configurables indépendamment, mais aussi d'un *front-end* orienté pour l'électrophysiologie. Ici encore, l'acquisition est organisée autour du LPC1768 qui va pouvoir commander jusqu'à un maximum de quatre sources lumineuses. Bien que les canaux de ce CAN soient interchangeables, on en dédie quatre, sur le PCB, pour la mesure optique. Les autres sont

réservés à la mesure des bio-potentiels. Enfin, la température et la synchronisation de la stimulation sont récupérées numériquement. On fournit en figure 5.31 l'illustration de ce système avec ses différents blocs. Une photographie de cette carte vous est proposée en figure 5.32.

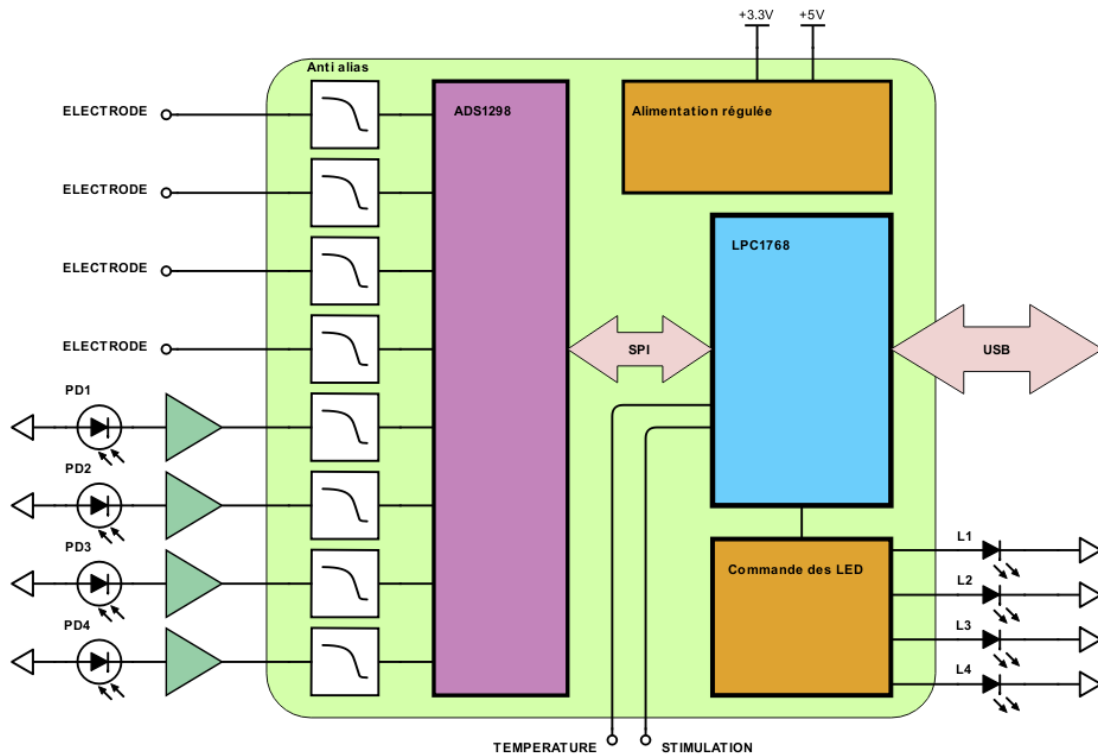


FIGURE 5.31 – Synoptique de la seconde carte d'acquisition

Le travail réalisé par le microcontrôleur est illustré par l'algorithme de la figure 5.33. L'efficacité de l'acquisition, particulièrement en terme de délai, est au cœur de l'exécution.

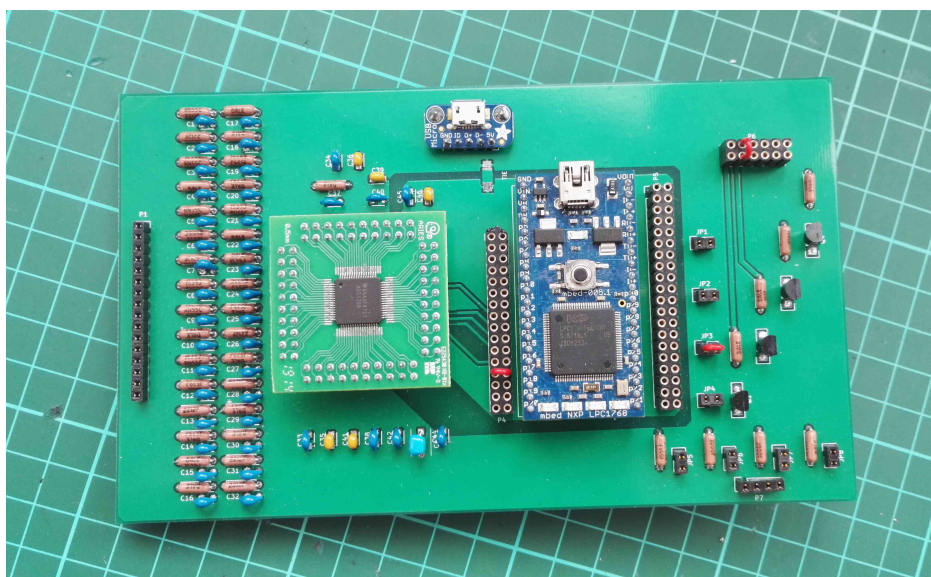


FIGURE 5.32 – Photographie de la seconde carte d'acquisition

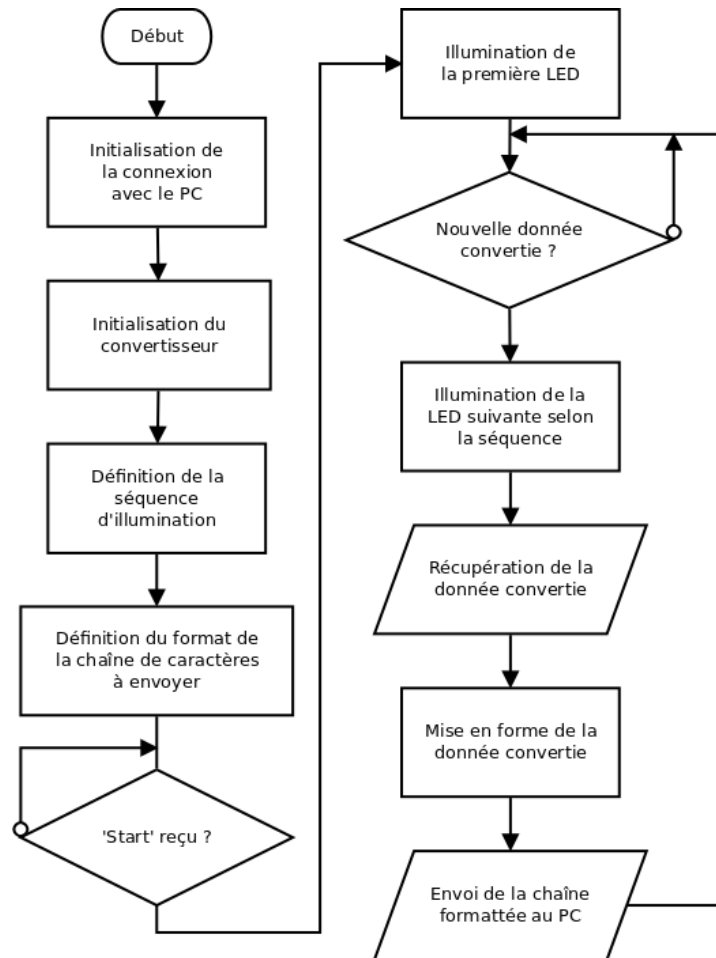


FIGURE 5.33 – Algorithme de l’acquisition réalisée sur la seconde carte

### iii L’interface logicielle

**Première version** Du côté de l’ordinateur, le logiciel LABVIEW de National Instruments est utilisé pour l’utilisation et le développement de l’interface de visualisation et d’enregistrement des données envoyées par la carte d’acquisition. Les opérations réalisées par la programmation développée pour ces travaux sont disponibles en annexes. Difficilement compréhensible de par sa structure, on lui préfère une représentation sous forme d’algorithme, présentée en figure 5.34.

L’interface développée, visible en figure 5.35 permet, par un appui sur le bouton de démarrage, de lancer à chaque acquisition la création d’une structure datée et formatée de fichiers qui sert au post-traitement standardisé. Une fois la liaison série établie avec la carte mbed, le logiciel scrute l’arrivée d’une nouvelle chaîne de caractères. En connaissance du format créé par le microcontrôleur, cette chaîne est déconstruite pour être enregistrée dans le fichier correspondant en tant que nouveau point d’acquisition (couple de valeurs  $(t, x)$ ). La présence de l’horodatage permet de ne pas dépendre des latences de traitement correspondants aux accès mémoires et aux autres délais variables du système d’exploitation. Les fichiers, ainsi remplis au fur et à mesure, constituent les courbes des PPG, ESG et température détectés qui sont tracés à l’écran en temps réel.

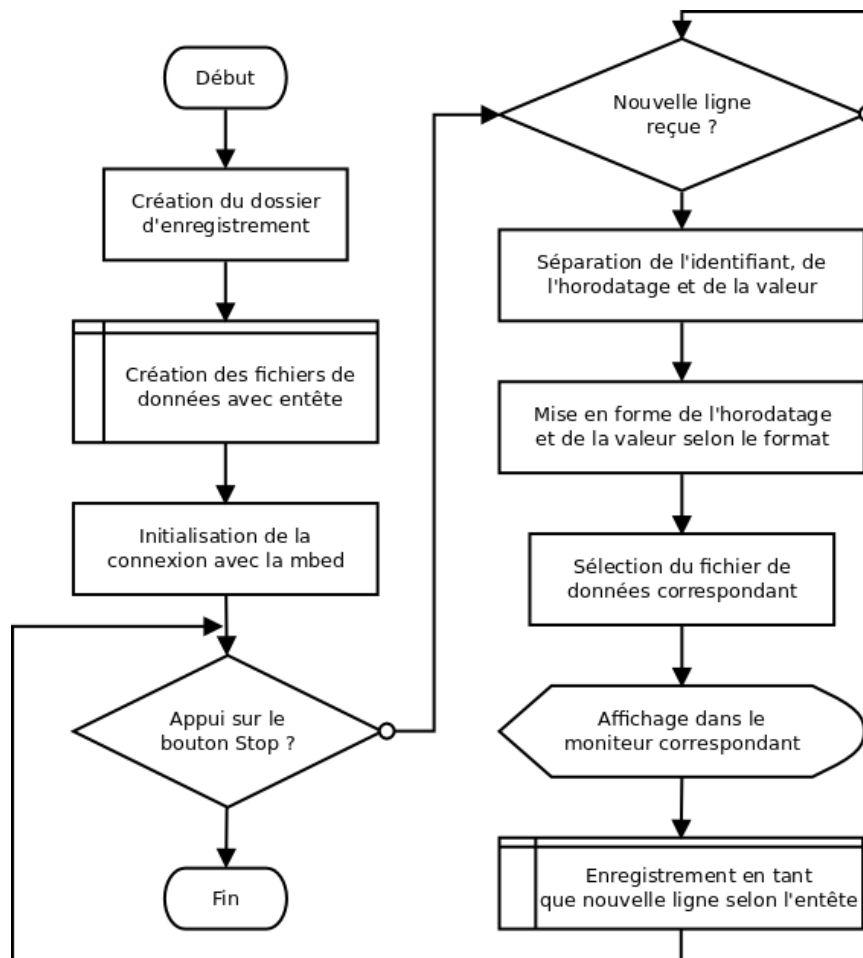


FIGURE 5.34 – Algorithme de l’acquisition réalisée sur le logiciel LABVIEW

**Seconde version** Afin d’exploiter au mieux les fonctions de la seconde version de la carte d’acquisition, une interface logicielle différente lui a été dédiée. Pour simplifier les transmissions de données et leurs traitements, on a opté pour une solution en code PYTHON dès la réception sur le PC. Le code développé, présenté à travers la figure 5.36, se contente de créer et de remplir les fichiers d’acquisition après une remise en format. L’utilisateur peut ainsi, alors même que l’acquisition est en cours, visualiser plus simplement le contenu des fichiers en cours de création au travers de l’outil de visualisation KST. Cette séparation entre les fonctionnalités d’enregistrement et de visualisation améliore la robustesse de l’acquisition en temps réel. Elle en devient également beaucoup plus efficace car elle n’utilise pas un système gourmand et lourd de type LABVIEW. Aussi, le code développé commande à la fois le début de la mesure en donnant le signal de départ au LCP1768. Mais, il est aussi capable de commander la visualisation des voies acquises au travers d’une instance de KST, comme on peut le voir en figure 5.37, où huit signaux (correspondant aux huit canaux d’acquisition) sont visualisés et mémorisés simultanément.

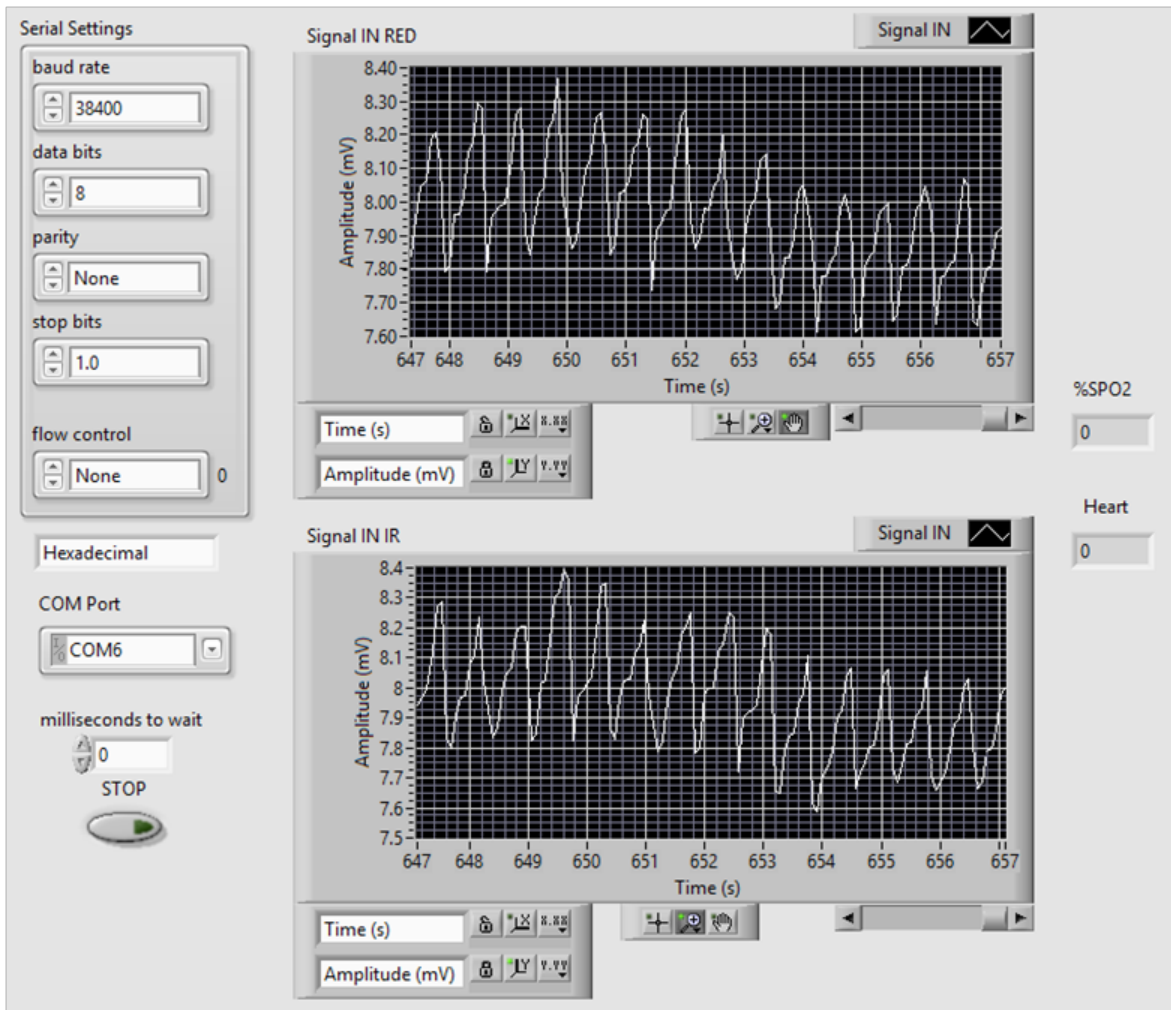


FIGURE 5.35 – Interface de l’acquisition réalisée avec le logiciel LABVIEW

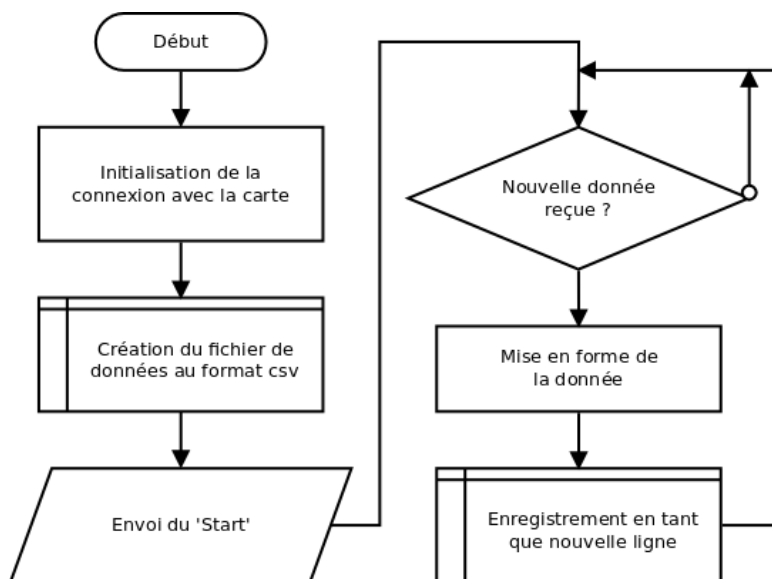


FIGURE 5.36 – Algorithme de l’acquisition réalisée par notre code PYTHON

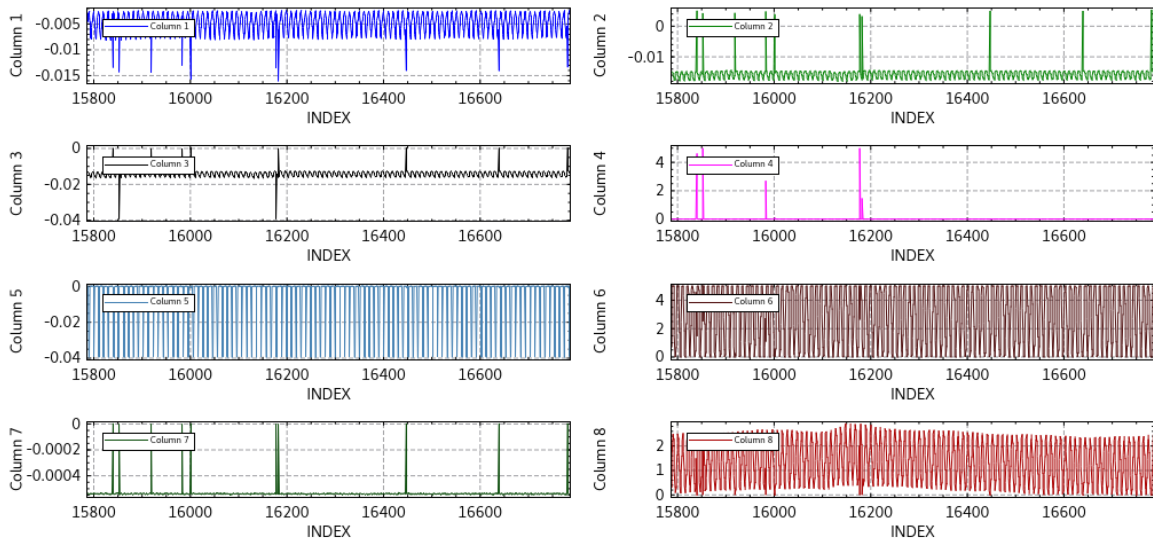


FIGURE 5.37 – Interface de l'acquisition PYTHON réalisée avec le logiciel KST

### 5.3.4 In vivo

Similairement à la caractérisation optique, le monitoring de la ME a été réalisé avant et après laminectomie. Ces deux conditions de mesure ont pu vérifier que la matière osseuse n'empêche pas l'obtention de PPG, mais que la modification de la structure a un impact sur les signaux que l'on discute par la suite. Ainsi, on identifie ici encore, les conditions pré-laminectomie en tant que cas 1, et post-laminectomie, en tant que cas 2.

#### i Alignement

On présente en figure 5.38 un scanner du matériel d'acquisition in situ. L'alignement entre l'émission et la réception durant les mesures est en concordance avec la configuration présentée précédemment (figure 5.14).

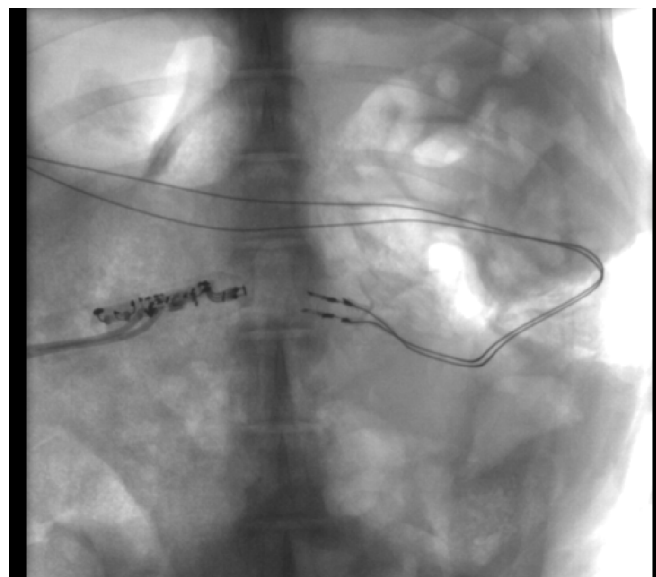


FIGURE 5.38 – Scan in vivo de la sonde et des sources lumineuses

## ii Cas 1, PPG avant laminectomie

**Ligne de base** Une fois le système d'émission et de réception placé selon un alignement favorable, on mesure les variations hémodynamiques de l'animal sans aucune stimulation. On représente dans la figure 5.39 la mesure de la ligne de base, selon deux illuminations pulsées. On y distingue les motifs classiques du pouls, mais également des variations singulières des PPG. En effet, entre les instants  $t = 25s$  et  $t = 27.5s$  par exemple, les effets de la systole et la diastole sont clairement visibles sur les courbes en rouge et en infrarouge. Mais, entre les instants  $t = 21s$  et  $t = 25s$  par exemple, ce schéma est déconstruit et présente des allures atypiques. Ce genre de phénomène est aussi présent avec les appareils de mesure du  $S_pO_2$  en milieu médical, mais dans une proportion a priori moindre. De plus, cela n'est pas toujours rendu visible à l'utilisateur. D'autre part, les sites d'observation classiques présentent une structure vasculaire dite terminale, car elle concerne typiquement une extrémité où la partie monitorée est prisonnière de tout mouvement. S'agissant ici d'une partie du SNC et de sa structure particulière, il n'est donc pas étonnant d'obtenir un schéma de pouls nouveau (tout comme l'évoquait la figure 3.6), avec ces portions pseudo-aléatoires entre les phases plus déterministes.

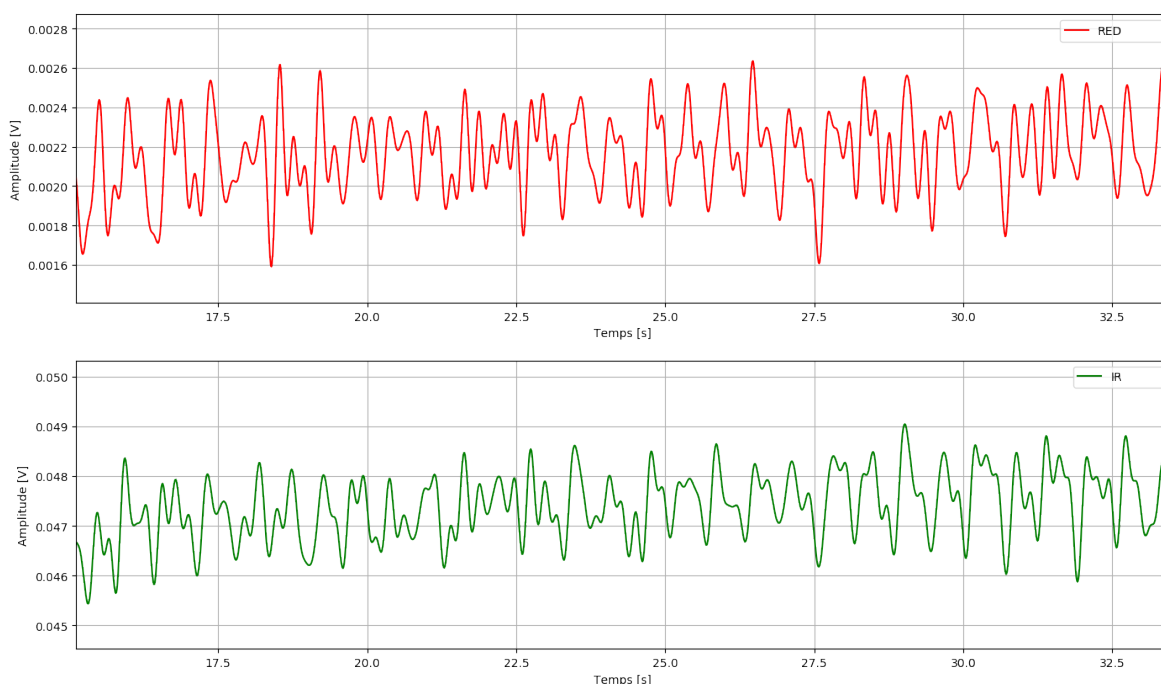


FIGURE 5.39 – Mesures de la ligne de base en illumination pulsée (640nm et 850nm, bande [0 Hz ; 5 Hz])

Comme évoqué dans le début de ce manuscrit, on rappelle que le monitoring par PPG se distingue des autres par l'absence de standard pour son exploitation (contrairement à l'ECG, par exemple). La mesure du rythme cardiaque est, quant à elle, possible à partir du moment où des cycles cardiaques sont clairement distingués. La méthode de croisement à zéro évoquée précédemment (cf. section 4.4.3) repose fortement sur cette hypothèse. Ici, on observe un grand nombre de cycles cardiaques. Cependant, on ne peut les analyser de façon classique car, bien que distincts, ils ne respectent pas



l'hypothèse d'évolution lente du rythme cardiaque. En effet, les périodes semblables au pouls, présentes sur l'illustration, donnent des valeurs de rythme cardiaque à la fois plausibles (par exemple,  $127 \text{ bpm}$ ) mais aussi aberrantes (jusqu'à  $240 \text{ bpm}$ ) en fonction de la fenêtre temporelle considérée. Ainsi, une analyse poussée de la ligne de base seule ici n'a que peu de sens, dans la mesure où le réseau sanguin de la zone présente une complexité rare, associée à des variations de pression et de position locales qui peuvent influencer sur la mesure. Il faudrait alors proposer un algorithme de traitement, comme c'est le cas dans les appareils médicaux du commerce, pour séparer les motifs "normaux" de ceux entachés d'artéfacts, ce qui n'est pas l'objet de ce travail.

Pour la suite, l'approche usuelle employée consiste à débiter toutes les expérimentations avec le sujet exempt de tout stimulus, sur une période telle que l'on puisse se considérer dans un état stable établi. Dans ces considérations, les mesures réalisées par notre dispositif, appuyées par celles de la station, constituent notre ligne de base. C'est alors de façon relative à cette ligne de base que l'on analyse les échantillons suivants qui feront typiquement suite à une stimulation.

Évidemment, l'analyse des conditions de stimulation, par exemple, ne peut se faire qu'avec l'assurance d'un placement identique, pour le même capteur et les mêmes sources. On suppose aussi la présence d'une incertitude due à la durée de l'opération. En effet, l'environnement biologique, ainsi mis à nu avec l'introduction de corps étrangers, est altéré et présente des réactions qui évoluent dans le temps. Par exemple, on a noté durant ces expérimentations une coloration progressive des chairs superficielles de l'animal au niveau de cette plaie ouverte. On peut donc envisager que ces effets visibles, accompagnés d'effets d'ordre chimiques, puissent potentiellement avoir un impact sur la mesure locale.

Ce résultat constitue donc une première preuve de faisabilité de la mesure du PPG au niveau de la ME sur le gros animal à travers la vertèbre. Avec une consommation typique de  $500 \mu W$  dans le pire cas, pour la partie IOD, l'embarqué est donc envisageable dès lors qu'il est possible d'observer des signaux hors de la ligne de base.

**Stimulation chimique** On présente ici un extrait des mesures du PPG réalisées au niveau de la ME suite à une stimulation chimique. Cette stimulation a été réalisée avec une injection par intraveineuse d'un bolus d'épinéphrine. On précise également que, bien que l'animal ait été tenu correctement oxygéné durant ces expérimentations, le respirateur artificiel de la station d'anesthésie était désactivé sur les extraits que l'on présente par la suite. En conséquence de la stimulation, une réponse clinique a pu alors être observée, au travers de contractions musculaires entraînant des mouvements de l'animal, ainsi que la reprise spontanée de la respiration du sujet. Les courbes font état de la réponse systémique du sujet, que l'on décrit par plusieurs effets. La figure 5.40 retrace cette expérimentation sur un échantillon de 10 minutes sous illumination infrarouge. On y présente trois cadrans distincts qui mettent en avant la réponse systémique de l'animal, où seule la composante AC du PPG est donnée, en raison de l'architecture

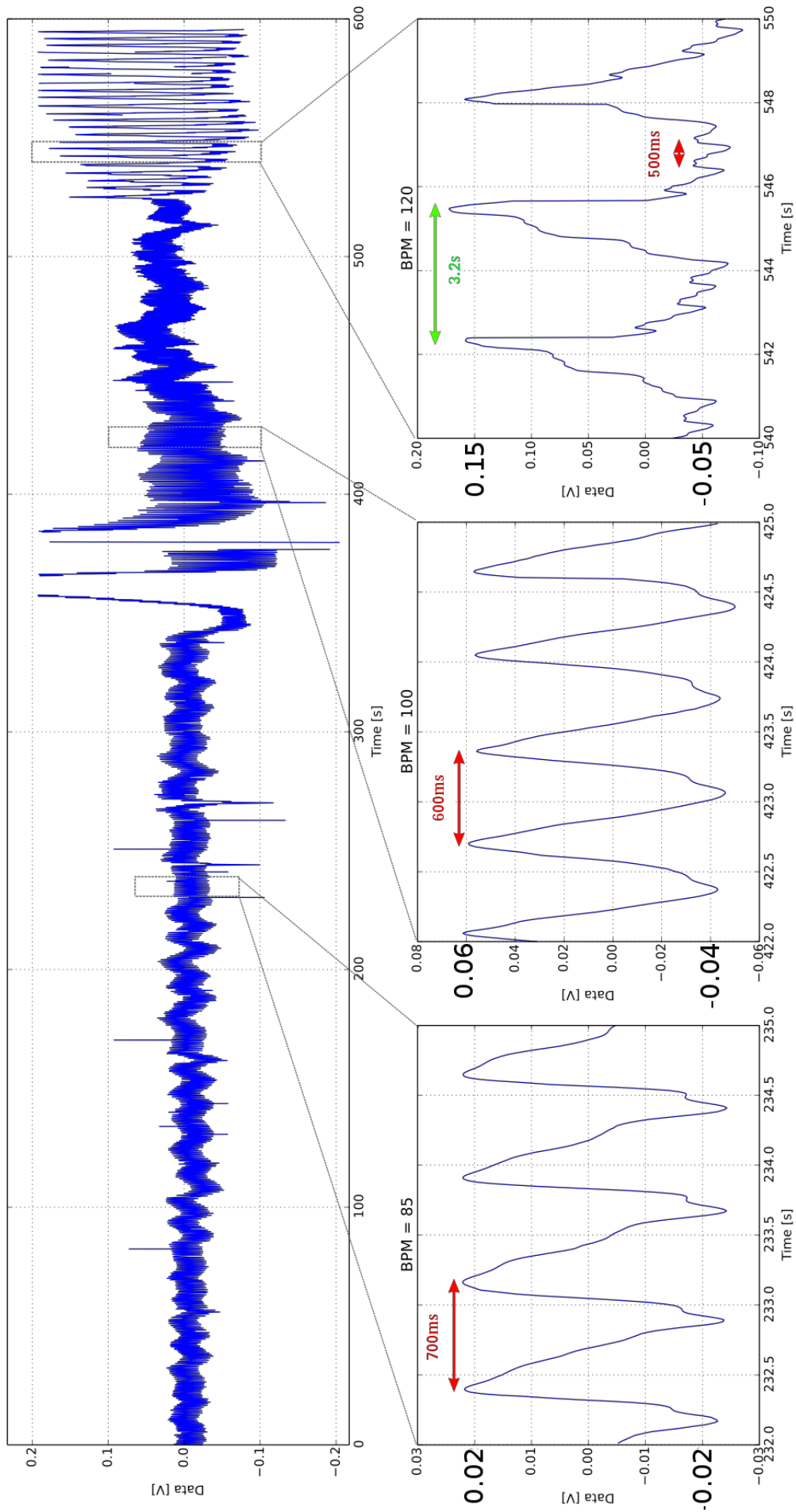


FIGURE 5.40 – Mesures pré-laminectomie, injection adrénaline, illumination monochromatique constante à 880 nm

matérielle utilisée.

1. Le premier cadran présente le PPG récupéré au repos, c'est-à-dire la ligne de base. On y mesure une période cardiaque (en rouge sur la figure) de  $700\text{ ms}$ , qui équivaut à un rythme cardiaque normal de  $85\text{ bpm}$ . On y note également une amplitude AC de  $40\text{ mV}_{pp}$ .
2. La stimulation est réalisée vers les 340 secondes. On y voit d'ailleurs que la première réaction musculaire de l'animal crée un très grand artéfact sur la courbe globale. Le deuxième cadran présente alors un agrandissement de la courbe, juste après l'injection, dont les effets sont dorés et déjà visibles. La période cardiaque rétrécit pour atteindre  $600\text{ ms}$ , soit  $100\text{ bpm}$ . De plus, l'amplitude AC augmente elle aussi à  $100\text{ mV}_{pp}$ . Ces deux paramètres sont respectivement les images du rythme cardiaque et du volume d'éjection systolique. Ce dernier est le volume de sang que le cœur éjecte à chaque contraction. Ainsi, on observe que le deuxième cadran témoigne d'un cœur qui bat plus vite et plus fort en réponse au stimulus. On en conclut donc une réponse systémique attendue d'augmentation du débit cardiaque. De plus, l'allure même du PPG est déformée. En effet, l'injection de ce neurotransmetteur induit également une augmentation de la pression artérielle par vasoconstriction. Il est alors normal d'observer un changement de l'allure de la courbe (cf. figure 3.3.1).
3. Le troisième cadran présente une accentuation de ce phénomène d'augmentation du débit cardiaque, avec une période cardiaque de  $500\text{ ms}$  (en rouge sur la figure), soit  $120\text{ bpm}$ . De façon surprenante, on observe alors une grande modulation du signal qui est due à la reprise spontanée de la respiration par l'animal. Cette période respiratoire est alors mesurée à 3.2 secondes (en vert sur la figure).

Ainsi, sur la durée de l'effet de la stimulation, avant le retour à la ligne de base, on aura pu noter une augmentation de la fréquence cardiaque de 41 %. De même, l'amplitude du signal a témoigné d'une augmentation de 150 %. Ces marqueurs d'une activité neurologique ont donc bien pu être observés à partir du monitoring par IOD.

### iii Cas 2, PPG post-laminectomie

Après la suppression des lames de la vertèbre, on replace le capteur au même niveau médullaire pour y mesurer à nouveau les variations hémodynamiques de l'animal. Lors des expérimentations, de nombreuses données ont été recueillies. On a focalisé là encore, dans un premier temps, sur un exemple de résultats où des données atypiques et plus classiques se succèdent. On représente, dans la figure 5.41, la mesure de la ligne de base, selon deux illuminations pulsées. Il est à noter que, bien que l'architecture matérielle le permette, l'observation de la valeur DC ici n'est pas faite, car la modulation respiratoire déforme bien trop le signal pour pouvoir analyser plus confortablement les modifications de la composante pulsatile sur cette figure. Contrairement au cas 1, on y identifie moins les motifs classiques du pouls (tout de même présent entre les instants  $t = 10\text{ s}$  et

$t = 12\text{ s}$ , par exemple). L'aspect "chaotique" semble prédominant, dans cet exemple de résultat, bien que l'on remarque tout de même une quasi-périodicité dans les courbes qui pourrait faire image au rythme cardiaque.

En terme de traitement numérique, la méthode de croisement à zéro pourrait donner des résultats pertinents à partir du moment où le filtrage effectué est adéquat. En effet, cette méthode donne sur les cycles visibles dans l'illustration, pour l'illumination infrarouge, une période cardiaque moyenne de  $301\text{ ms}$ , qui correspond à un rythme cardiaque moyen de  $200\text{ bpm}$ . Cette valeur est plus importante que la lecture donnée par la station d'anesthésie (aux alentours de  $100\text{ bpm}$  au repos). Contrairement au premier cas, le même filtrage ne permet donc pas d'obtenir, dans cette illustration, des motifs cardiaques de même qualité. Cette différence notable s'explique par le changement anatomique qui induit des modifications des propriétés mécano-fluidiques (nous reviendrons sur ce point par la suite). De plus, le chemin optique ne trouve plus sur sa route la matière osseuse avec son rôle de diffuseur et d'atténuateur.

Outre l'allure parfois surprenante, une autre conséquence concerne l'amplitude des signaux réceptionnés. En effet, le PPG de l'illumination rouge passe, dans le cas 1, d'une dynamique d'environ  $1\text{ mV}_{pp}$  à, dans le cas 2, une dynamique pouvant aller jusqu'à  $5\text{ mV}_{pp}$ . De même, le PPG de l'illumination infrarouge, dans le cas 1, présente une dynamique d'environ  $3\text{ mV}_{pp}$  et, dans le cas 2, la dynamique passe au maximum à  $20\text{ mV}_{pp}$ . L'atténuation venant de l'os est donc l'origine principale de ces changements. Ceci étant, bien que la puissance émise soit la même dans les deux cas, on n'exclut pas que cette augmentation puisse être aussi accentuée par un placement ou à un alignement légèrement différent du matériel.

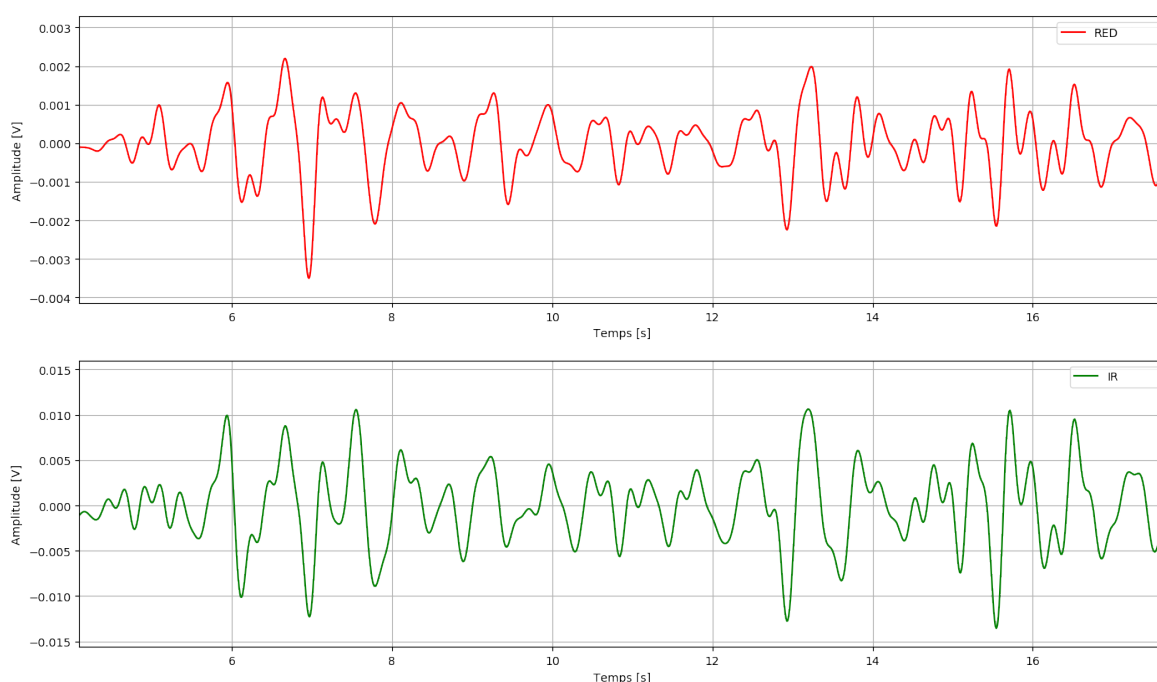


FIGURE 5.41 – Mesures de la ligne de base en illumination pulsée (640nm et 850nm, bande [1 Hz ; 5 Hz])

Les deux cas d'expérimentation présentés permettent donc d'analyser l'impact de la laminectomie. La comparaison des deux configurations permet d'évaluer le rôle de la barrière osseuse sur la technique IOD et donc, d'identifier ses effets du point de vue de la mesure. La figure 5.42 met face à face les PPG dans les cas 1 et cas 2, où l'on peut mesurer cette évolution. Bien que modulées par la respiration, ces courbes présentent ici également une valeur DC. Cette valeur peut ici être utilisée pour caractériser la difficulté de la mesure dans le sens de la consommation et du SNR, puisque les IP peuvent être déterminés. En effet, dans le cas 1, le PPG de l'illumination rouge montre un IP d'environ 1%, alors que l'infrarouge génère un IP de seulement 0.4%. Après l'étude de la littérature, cette mesure se situe à plusieurs ordres de grandeur des utilisations typiques. L'élimination de la barrière osseuse (cas 2) sur le trajet optique a permis d'augmenter cet IP, en passant à 1.4% pour l'illumination rouge et 1.7% en illumination infrarouge. Cette augmentation, bien que faible, reste notable (augmentation de plus de 40%) et facilite donc la mesure.

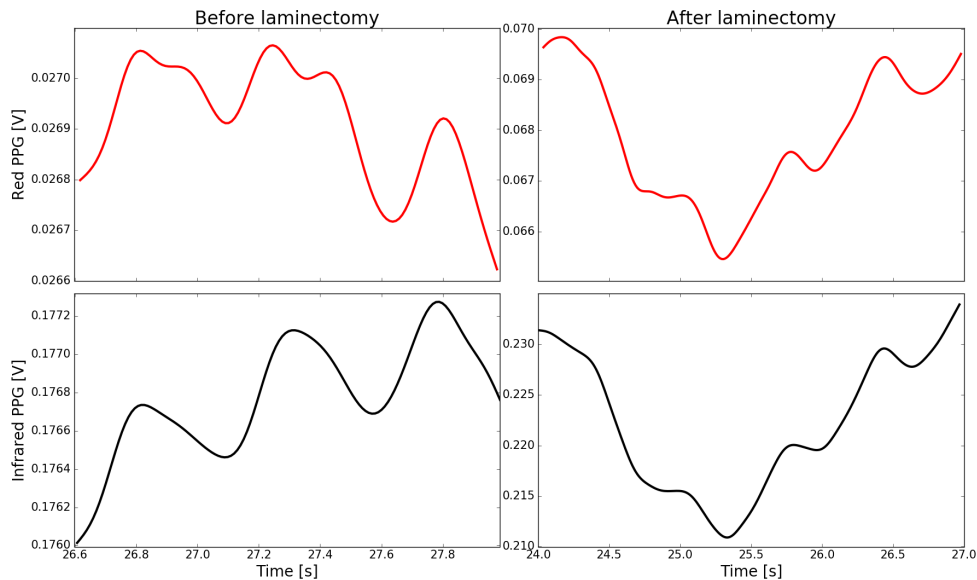


FIGURE 5.42 – Mesures des lignes de base en illumination pulsée dans les deux cas (640 nm et 850 nm, [0 Hz ; 5 Hz]) [11]

On profite aussi de ces courbes pour évaluer la saturation en oxygène. On y observe, dans le cas 1, une situation image de baisse du  $S_pO_2$ , d'après les tendances des valeurs DC (cf. tableau 4.11). Dans ce cas, l'utilisation de la formule approximative de l'équation 3.31 ne permet pas d'obtenir une valeur pertinente. Appliquée au second cas, il en est de même. En effet, cette formule nous donne un  $S_pO_2$  de 93%. Cette valeur, signe d'hypoxémie n'est effectivement pas en accord avec les conditions de l'expérimentation. Cependant, corrigée avec le facteur de calibration correspondant à l'espèce animale [195], on obtient alors un résultat bien plus rassurant de 96% qui concorde tout à fait avec la lecture de la station d'anesthésie. Ce résultat, obtenu sur un extrait validant les conditions nécessaires à son calcul, démontre qu'il est possible d'obtenir des informations non seulement hémodynamiques, mais également qualitatives quant à la composition locale du sang de la ME.

## iv Interprétation de l'allure des PPG

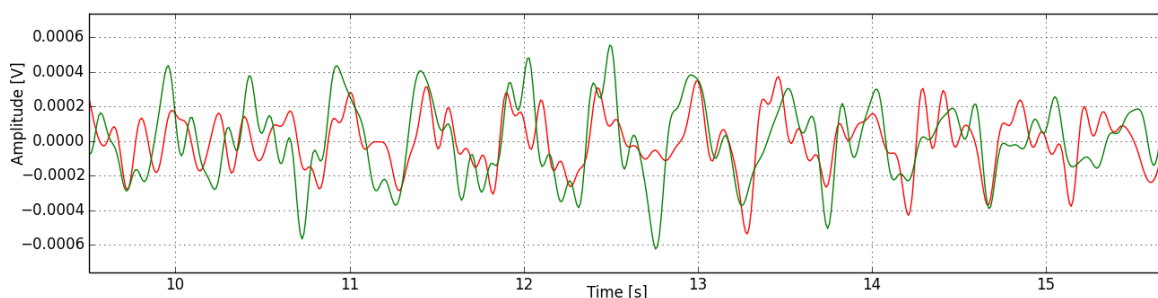


FIGURE 5.43 – Déphasage entre deux PPG (640 nm en rouge, 850 nm en vert, bande 1 Hz à 10 Hz)

Il est certain que la suppression de la partie osseuse nous permet de gagner en SNR, et par conséquent, de réduire la consommation d'un système potentiellement embarqué. Toutefois c'est un acte chirurgical très invasif. D'autre part, on a insisté sur l'allure parfois singulière des PPG obtenus. On présente, en figure 5.43, une acquisition simultanée de la partie AC de deux PPG sur la ME post-laminectomie (cas 2), obtenus à partir de deux sources lumineuses différentes émettant alternativement. Cette mesure met en lumière un phénomène non attendu. En plus des allures légèrement différentes, on observe un déphasage variable entre les deux PPG mesurés. Cet événement ne trouve pas d'explication du côté du matériel. Cependant, il convient de se reporter à la structure vasculaire elle-même pour se l'expliquer en partie. En effet, on a supposé jusqu'alors que les illuminations visaient les mêmes structures, pour générer des PPG relatifs à la concentration en oxygène sur le même chemin optique. Or, non seulement les sources produisent des photons de chemins optiques différents, mais également, ils vont interagir avec les artères et les veines de façon différente. Cette information à elle

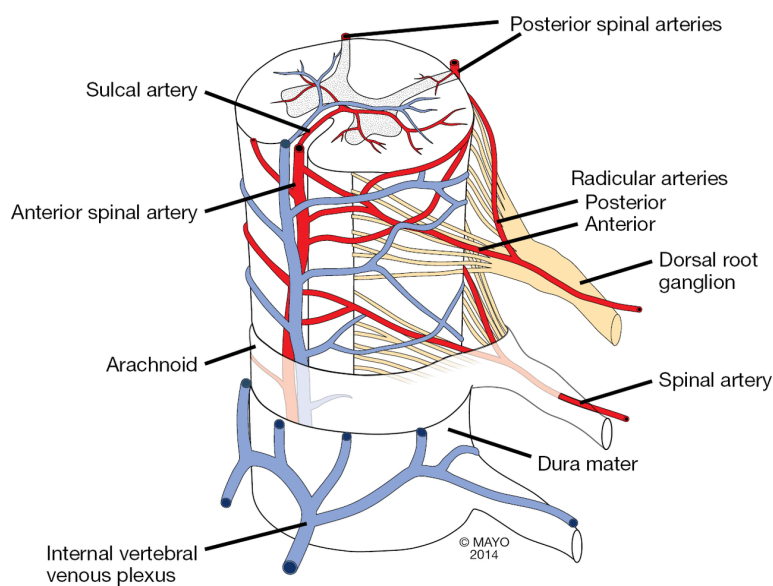


FIGURE 5.44 – Disposition spatiale du réseau vasculaire de la ME [196]

seule suffirait à expliquer une déviation constante entre les deux courbes rouge et infrarouge. Pourtant, cette différence est changeante dans le temps. Il faut alors ajouter la géométrie et les interactions des matières pour obtenir une explication satisfaisante.

En effet, les réseaux veineux et artériels ne sont pas placés aux mêmes profondeurs dans la totalité de la ME, comme le montre la figure 5.44. Cette disposition spatiale différente les rend sensibles aux variations de pression de façon différente. Or, on trouve deux sources de variations de pression dans la ME au repos : le réseau vasculaire et le LCS. La morphologie de la ME n'est en effet pas celle du doigt ou de la langue. On a évoqué précédemment une origine possible au PPG pouvant être les variations de pression dans le système circulatoire. Ces variations de pression entraînent des dilatations et compressions des artères et des veines qui, dans l'espace restreint de la ME, s'influencent les unes les autres. Dans ce cadre, en considérant que les artères sont dominantes dans l'application de la pression locale (car vecteur direct du pouls cardiaque), on pourrait en conclure que les veines subissent cette pression variable qui peut se refléter sur les PPG. Du côté du LCS, il faut rappeler qu'il se trouve dans un espace méningé limité. Or, ce liquide exhibe des variations de pression pour se déplacer dans cet espace. De nombreuses études sur ce sujet tendent à expliquer ce phénomène, représenté grossièrement par le modèle de tube dans un tube, qui relève de la dynamique des fluides [102–104, 106, 197–199]. Dans notre cas, bien qu'un modèle approprié ne soit développé à ce jour, on note tout de même que le LCS n'est pas totalement transparent et qu'il affecte les mesures IOD par ses propriétés optiques et son évolution mécanique qui impacte l'ensemble des tissus et fluides environnants.

## Conclusion

On a pu voir dans ce chapitre les résultats de la mise en œuvre de la méthode de monitoring des variations hémodynamiques sur la ME dans plusieurs situations. Bien que présentant parfois des allures de signaux atypiques, cette observation par IOD s'est montrée capable de suivre des changements concernant le métabolisme du modèle animal, tant au repos que lors de stimulations. Ces résultats constituent la preuve de la faisabilité de la mesure sur le gros animal. Cet accomplissement est le produit de nombreuses itérations lors du développement des prototypes et d'une approche exploratoire associant expérimentations *in vitro* et *in vivo* sur modèle animal, mais aussi sur un milieu de référence. Ces développements ont bénéficié d'un raffinement, grâce à l'analyse des caractéristiques optiques du milieu qui permettent, *in situ*, de dévoiler les paramètres clefs, telle que l'atténuation du milieu. L'ensemble de ces résultats expérimentaux constituent la première preuve de faisabilité du monitoring de l'état fonctionnel de la ME. Toutefois, les observations réalisées ont aussi soulevé un certain nombre d'interrogations pour lesquelles les hypothèses émises seront à confirmer.

# Chapitre 6

## Conclusion et perspectives

*« Sometimes, science is more art than science, Morty. A lot of people don't get that »*

---

Rick Sanchez

### Sommaire

---

6.1	Contributions . . . . .	164
6.2	Perspectives . . . . .	165

---



## 6.1 Contributions

Ce manuscrit de thèse a proposé une contribution notable en direction du développement d'un dispositif multimodal pour l'imagerie fonctionnelle de la ME. Il a abordé d'abord la problématique du milieu médical, qui se distingue par la limite des connaissances actuelles quant à l'environnement biologique et à son fonctionnement propre. Pour cela, une étude détaillée des structures en jeu a été réalisée, dans le but de distinguer les dépendances entre le système développé et l'environnement dans lequel la mesure est effectuée. Puis, en focalisant sur le *front-end* optoélectronique, on a analysé en détail les interactions entre la lumière et la matière vivante, pour en déduire des paramètres clefs que l'on a traduit par une sélection de critères pour choisir les composants qui constituent notre dispositif. Bien que l'état de l'art ne concerne principalement que des sites typiques de mesure (doigt, langue), on a su développer une architecture système dédiée à l'acquisition des variations hémodynamiques, image de l'activité neuronale, ainsi qu'à la mesure de la saturation en oxygène. Pour cela, nous avons dû prendre en compte de nombreux aspects théoriques et pratiques parfois très changeants. Cette approche précautionneuse a nécessité la fabrication de nombreux prototypes, qui ont profité d'une caractérisation approfondie in situ. La corrélation de ces données a permis une utilisation fructueuse de ces prototypes sur le modèle porcin. Ces résultats in vivo constituent la première preuve de faisabilité de cette mesure sur le gros animal que l'on a su valoriser dans la littérature. Ces contributions nous amènent aux conclusions suivantes :

- L'anatomie de la ME, abritée au sein de la colonne vertébrale ne peut être dissociée de la conception. Les caractérisations optiques montrent plusieurs ordres de grandeur quant à l'atténuation que subit le flux lumineux, en comparaison avec les sites classiques d'observation.
- Le système circulatoire de la ME est différent de celui d'une extrémité, ce qui modifie grandement le motif typique du PPG. Ainsi, les méthodes de traitement du signal usuelles ne sont plus applicables. Des méthodes dédiées doivent être développées.
- En conséquence du point précédent, le calcul de la consommation en oxygène dans la ME doit dépendre des paramètres in vivo et non de facteurs d'approximation prédéterminés.
- La variabilité de l'environnement biologique est un obstacle majeur quant à la théorisation complète des conditions de mesure. Pour cela, la conception d'un dispositif de monitoring par IOD ne peut se reposer entièrement sur des modèles et doit passer par une calibration in situ.
- La recherche d'un compromis entre la consommation du dispositif et la qualité de l'acquisition repose sur un choix attentif des composants et d'une architecture pertinente.

## 6.2 Perspectives

La perspective finale des travaux débutés à travers cette thèse est le développement d'un implant actif pour le monitoring chronique local de l'activité métabolique et électrique de la ME chez le vertébré (dispositif médical de classe III dès 2020 par le fait qu'il sera actif et s'intéressera à une partie du SNC). Différentes applications ont été identifiées et exposées dans ce manuscrit. Aussi, avant d'imaginer un marquage  $\text{CE}$  et se confronter à la directive 93/42/CEE, bon nombre d'étapes sont à franchir.

Avant tout, en raison de l'aspect novateur de la démarche, les données présentées dans ces travaux ont subi l'absence d'une méthode de référence pertinente et de réelles données préliminaires, qui auraient permis de mieux mettre en perspective les apports de ce dispositif et son dimensionnement. Le cerveau est en effet fort étudié de longue date, mais il n'en est pas de même de cette autre partie du SNC qu'est la ME. Ces travaux comblent ce manque. Et, sur la base de ceux-ci, des expérimentations nouvelles sont à prévoir. Plus complexes, de par les protocoles déjà discutés avec les partenaires, nous visons notamment une meilleure compréhension du couplage neurovasculaire au niveau de la ME. Cela conduira alors à s'interroger sur les conditions d'un potentiel transfert de ce type de technologie chez l'homme. De plus, le déphasage observé sur les PPG, à priori dû au LCR, sera étudié plus en profondeur.

La comparaison de la mesure avant et après laminectomie, démontre que la vertèbre ajoute un facteur 10 à l'atténuation du flux lumineux. Bien que favorable, la suppression des lames de la vertèbre se situe dans une classe de pratiques médicales bien distincte, qui est principalement composée par les actes orthopédiques (redressement de scoliose, par exemple). Pouvant être vue comme très invasive, elle se distingue du premier cas applicatif visé, qui penche du côté des opérations thoracoabdominales. Dans ce cadre, un développement spécifique à chacune de ces deux visions est à envisager.

D'autre part, le dispositif de mesure présenté dans ces travaux a démontré la faisabilité de la mesure dans un environnement contrôlé. Il appartient maintenant de confirmer que le caractère embarqué, pris en compte dans le développement, permet en effet d'effectuer cette mesure en tant que dispositif implanté à court, puis à moyen terme. Pour cela, l'efficacité énergétique est un facteur d'importance majeure qui nécessite l'emploi de sources lumineuses optimales, tels que des VCSEL. Comme discuté, leur utilisation permettra non seulement de réduire la consommation globale, mais aussi de se rapprocher des modèles théoriques actuels de propagation de la lumière. L'aspect implantable pourra également profiter des avancées considérables des télécommunications sans fils et de la télé-alimentation, afin de proposer une expérimentation avec implantation, réveil du sujet et qui permettra de poursuivre la surveillance tout au long d'une période d'activités naturelles. La biocompatibilité est aussi un chantier auquel il est obligatoire de s'atteler. L'étude du rendement lumineux vis-à-vis des éventuelles fibroscs en est un exemple.

Une miniaturisation du système (i.e., réalisation d'un ASIC) est plus que souhai-

table dans la mesure où les composants utilisés dans ces travaux ont été sélectionnés sur étagère et que les dispositifs de test développés se voulaient avant tout ergonomiques. La réalisation d'un système sur puce nous permettrait en effet de gagner en performances et en encombrement. Nous préconisons l'emploi des dernières technologies, permettant d'associer dans le substrat la source lumineuse, l'électronique de commande, mais aussi de photodétection. Celle-ci pourrait être réalisée à partir de capteurs optiques de type CMOS APS (Active Pixel Sensor) associant des photodiodes à multiples jonctions PN enterrées (BQJ ou autres) avec une architecture de post-traitement local pour un gain de consommation principalement.

Après ce traitement local, les données télétransmises vers l'extérieur du corps doivent être traitées plus en profondeur. Émanant des différents capteurs (optiques, mais aussi ESG, température et autres), l'analyse du flot de données pourra aller jusqu'au développement de modèles neuronaux spécifiques, tels que ceux développés au LIB pour l'IRMF ou l'emploi du *deep learning*, très présent au LIP6.

Une fois les précédents points acquis, la mise en place du réseau d'implants miniaturisés est aussi une perspective prometteuse. Elle permettrait l'acquisition d'informations complémentaires précieuses pour l'ensemble de la communauté médicale (rôle de la ME, son fonctionnement en interaction avec le cerveau, son autonomie dans le contrôle sensorimoteur), via une cartographie fonctionnelle de la ME du vertébré observé.

Enfin, les données originales générées par ces travaux de thèse méritent d'être mises à profit dans des modélisations multiphysiques. Une simulation d'un tel type aura pour avantage de permettre une réduction du besoin des expérimentations *in vivo* puisqu'elle sera à l'origine d'une virtualisation complète de l'environnement biologique. On pourra ainsi prévoir, avant expérimentation, la majeure partie des performances (prototypage virtuel) pour comprendre et anticiper certains phénomènes non attendus. Cela permettra aussi d'éprouver les méthodes de traitement qui sont à développer. Pour finir, cette modélisation multiphysique, effectuée sous forme de blocs élémentaires autorisera la modularité. De ce fait, tous les développements réalisés pourront être employés, par la suite, pour le déploiement d'autres applications.

# Annexe A

## Figures annexes

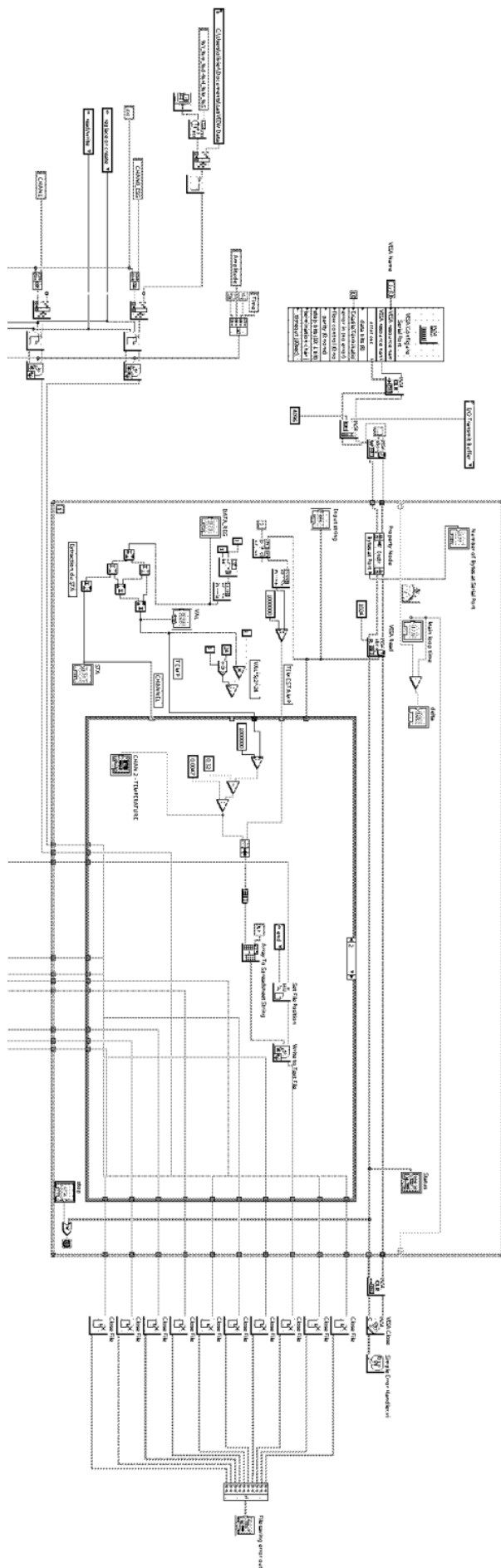
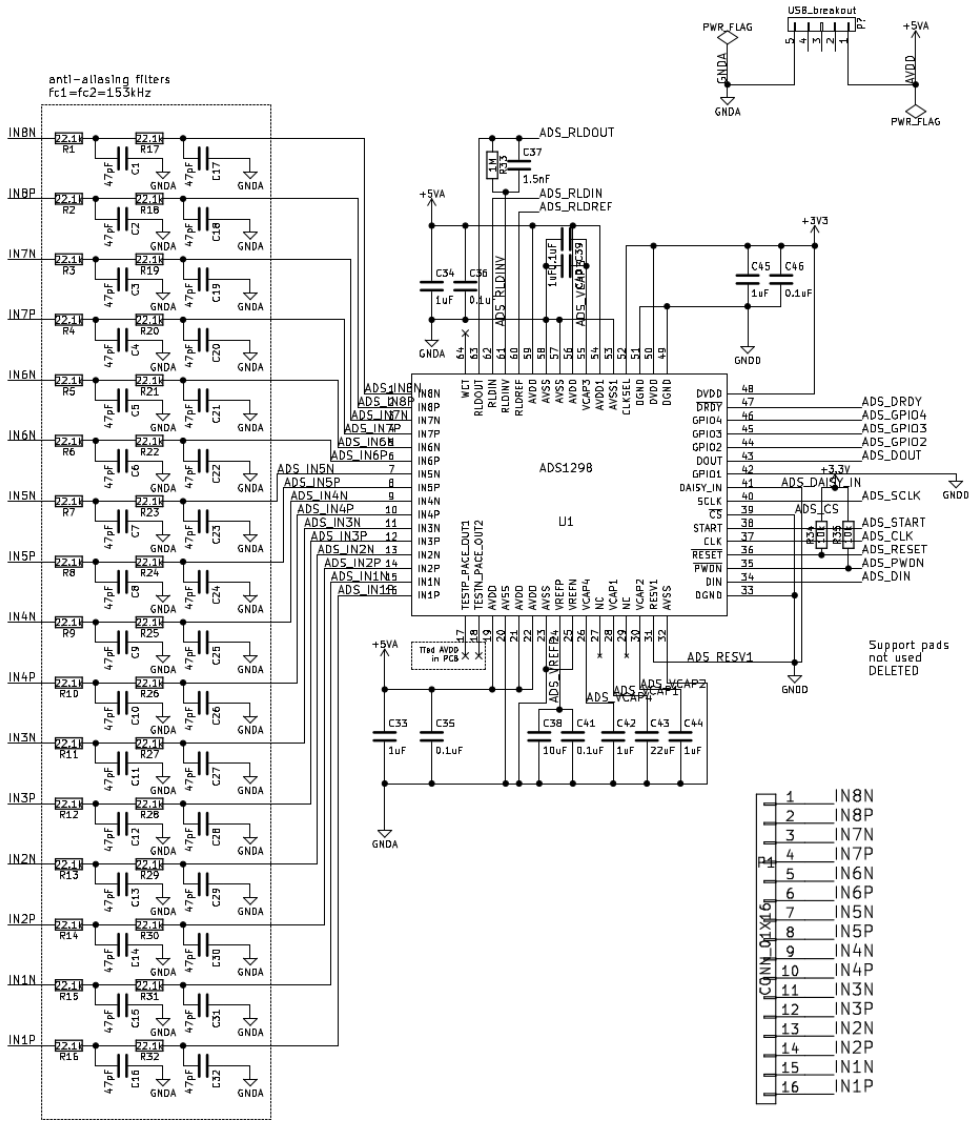


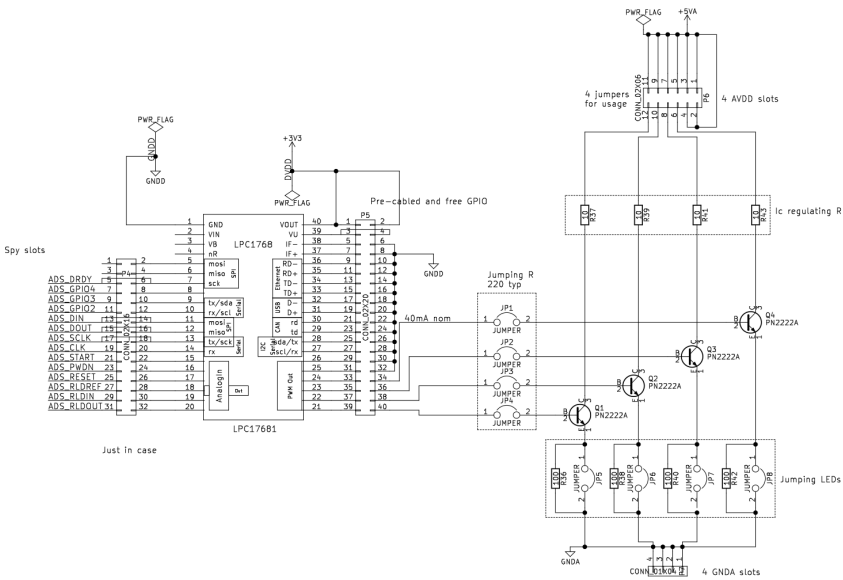
FIGURE A.1 – Code graphique de l'acquisition réalisée sur le logiciel LAB VIEW



FIGURE A.2 – Acquisition in vivo du PPG en parallèle avec l'oscilloscope et la station d'anesthésie

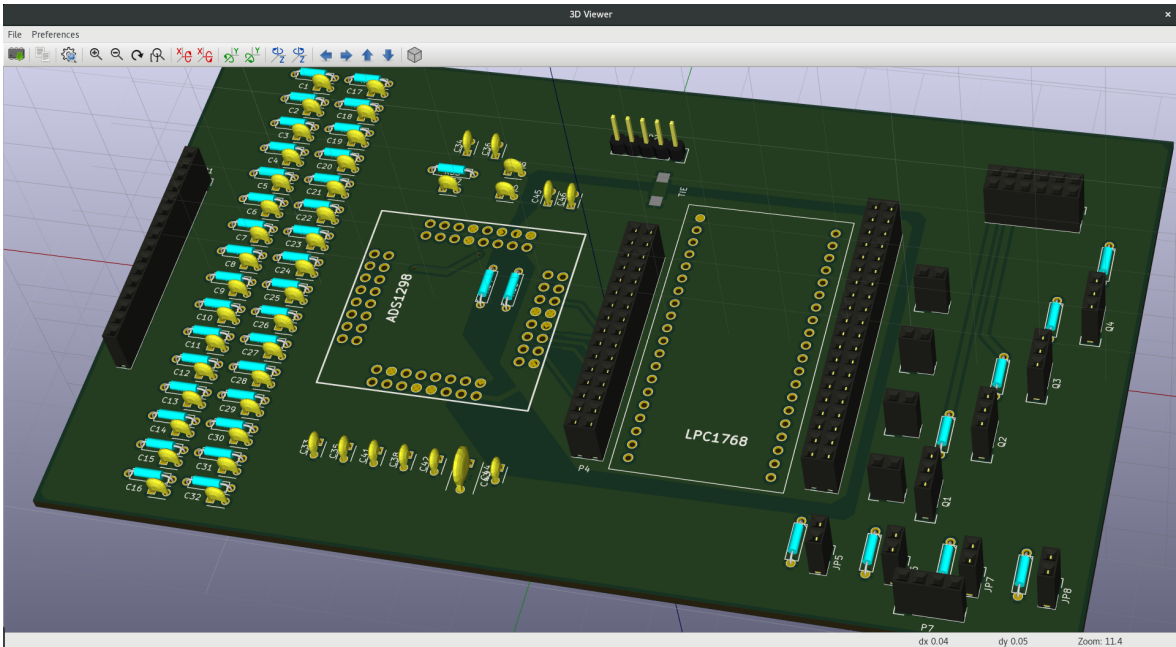


(a) Convertisseur et les connecteurs de la carte

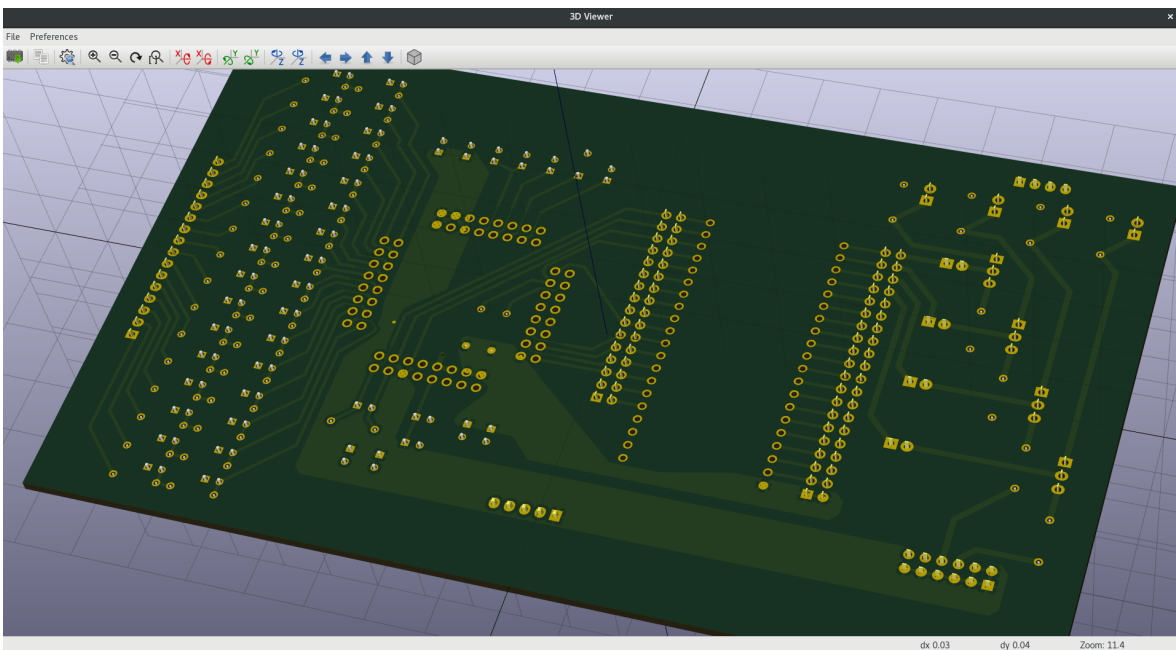


(b) Microcontrôleur et la partie de commande des sources

FIGURE A.3 – Schématique du PCB de la carte d'acquisition de seconde génération



(a) Face



(b) Dos

FIGURE A.4 – Maquette 3D du PCB de la carte d'acquisition de seconde génération sous KiCAD





# Annexe B

## Article sélectionné

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Microelectronics Journal

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/mejo](http://www.elsevier.com/locate/mejo)

## Toward the monitoring of the spinal cord: A feasibility study

Olivier Tsiakaka, Sylvain Feruglio\*

Sorbonne Université, UPMC Univ Paris 06, IFD, CNRS, UMR7606, Laboratoire d'Informatique de Paris 6 (LIP6), IFD, 4 place Jussieu, 75252 PARIS cedex 05, France

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Embedded system  
In vivo experiment  
Medical device  
Monitoring  
NIRS  
Opto-electronic  
Pig model  
PPG  
Spinal cord

### ABSTRACT

The usual imaging techniques providing only limited information, there is an unmet need for methods, firstly, to monitor in real time the functional status of the Spinal Cord (SC) and, secondly, to assess the functional consequences of the SC injuries (SCI) and the effect of therapeutic interventions. To meet these needs, our project aims to investigate a new imaging approach, through the realization of a device for measuring the SC activity. This approach will establish locally and specifically the functional state of the SC in real time, which will provide a breakthrough in surgery, as well as in the care and therapeutic trials for SCI.

This paper presents the first results of this research project on pig subjects, focusing on the opto-electrical part, based on Near-Infrared Spectroscopy (NIRS). Firstly, the pig SC optical characterization was performed in different conditions, using a portable spectrophotometer in order to define the wavelengths of interest and their corresponding optical attenuation. In transmission mode, the Optical Density (OD) was evaluated between 3.5 and 6.5 in the [500; 950] nm range. In reflection mode, a figure between 11% and 33% is obtained in the same wavelength range. We find that wavelengths between 600 nm and 940 nm are good candidates to monitor the SC functional activity. Secondly, thanks to these results, a specific opto-electrical system has been designed for the transmission mode only, with adapted light sources and custom probes with its front-end to observe the autonomic functions in the SC. Results on the measured haemodynamic variations, at rest and under stimulation, show in real time the impact of a global stimulus on a local section of the SC. However, with a low AC-to-DC ratio (around 1%), the SC Photo PlethysmoGram (PPG) acquisition isn't simple and the best trade-off between power consumption and Signal-to-Noise Ratio (SNR) must be found in the perspective of the Embedded System (ES) development.

This study demonstrates, for the first time, the feasibility of the SC activity monitoring using NIRS in transmission mode in a big animal model, where the perfect alignment of the light emitter and receptor isn't necessary due to the diffusive property of the biological media. It contributes to heading towards the use of the Internet of Things (IoT) for medical applications, through the monitoring of the SC during highly invasive processes, such as the stabilization of the spine, in the form of implants and other surgeries, such as that of the aorta, with the use of specific minimally invasive catheters.

### 1. Introduction

The Spinal Cord (SC) is a major organ composing, with the brain, the central nervous system (CNS). Trauma of the SC (TSC) and pathologies of the spine are major causes of mortality and disability, representing a real public health problem. Their incidence is 28,000 new cases per year throughout the European continent and 12,000 for the USA [1]. For France, there are about 1200 cases of vertebro-medullary injuries per year [2]. In the orthopaedic and trauma surgery department of the Pitié-Salpêtrière hospital, nearly 50 surgeries are performed each week [3]. After the acute phase, secondary mechanisms, including vascular, impact

the functional prognosis. Thus, before, during and after the spine stabilization by surgery, the SC status must be observed.

Concerning the particular case of the medullary infarctions, the aortic surgery comes at the forefront of the surgical causes [4–11]. This risk exists in the surgery of coarctation of the aorta, the thoracic aorta dissections, but the most important is the surgery of the aortic aneurysms (after 60 years old, the frequency of the disease in the French population is of 4–8% for men). The risk of paraplegia is evaluated globally at 5%. However, it can reach 30.6% in surgical surgery of extensive aneurysms involving the entire descending thoracic aorta and abdominal aorta [10, 11]. Thereby, loss of blood flow (ischaemic episode) during

\* Corresponding author.

E-mail address: [sylvain.feruglio@upmc.fr](mailto:sylvain.feruglio@upmc.fr) (S. Feruglio).

<https://doi.org/10.1016/j.mejo.2018.01.026>

Received 24 July 2017; Received in revised form 16 December 2017; Accepted 29 January 2018

Available online xxx

0026-2692/© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

thoracoabdominal surgeries increases the risk of somatosensory disorders, in addition to direct damages to the SC. It is therefore essential to be able to observe the activity of the SC in a minimally invasive way during this surgical procedure, without disturbing the surgeon and his team.

To observe the Spinal Cord (SC) and its status, many techniques are available:

- 1) The well-known Magnetic Resonance Imaging (MRI), which is a non-invasive imagery, is essential for the assessment of lesions at the acute stage and to seek complications at the chronic stage. However, it does not provide functional information (only structural), which is crucial to judge of the SC status. It is the same for myelography, which is a scanner with injection of a contrast media, or the O-arm<sup>®</sup> system of Medtronic, Inc., which requires X-rays use.
- 2) Functional MRI (fMRI) of the SC is a promising method under development. However, it faces significant limitations. The temporal resolution of fMRI is modest and the spatial resolution is limited by artefacts associated with inhomogeneous magnetic properties of the spine and the physiological movements, including breathing [12]. Moreover, as all non-mobile devices, even if such examination can be repeated, it does not provide continuous information. In addition, it imposes a total immobility of the subject. We are in remote conditions for normal living conditions of the subject. To finish, during the surgery act, its employment is not really possible (very high-cost material located in a dedicated room, obligation of the IRM compatibility of the tools in its field of action, etc.).
- 3) On the functional assessment plan also, the electrophysiological techniques, such as SomatoSensory Evoked Potentials (SSEP) or Motor Evoked Potentials (MEP), are useful as well for per-operative assessment of medullar impairment and they are also commonly used for intra-operative monitoring. During the SC surgery, intra-operative neuromonitoring is assessing the placement of pedicle screws. Misplacement of these screws can lead to lesion of SC or nerve roots that can impair the patient outcome (paralysis, pain, etc.) [13–22]. These techniques, with high temporal resolution as compared to MRI, are invasive, sometimes painful, and currently inappropriate in monitoring medullar function in daily living condition, in its actual form. Moreover and mostly, these techniques, well employed to identify some problems in surgery, cannot identify early the metabolic dysfunction (vascular phenomenon, specially) before the neurological functions are permanently degraded [4–6], which is a serious handicap.
- 4) Echo-Doppler is also an interesting non-invasive technique. However, the obtained data are rather qualitative. Indeed, only the plethysmograph on a large zone is obtained [23]. Moreover, the SC is easily analysed in newborns through the incompletely ossified posterior arches. After three months, it is more difficult [24].
- 5) Only recently, the SC is also studied by NIRS. However, it is usually realized with classical intra-operative monitoring equipment, which is not a specifically adapted system and it does not allow chronic measurement [4–6,11,25]. In particular, for accurate monitoring of the SC activity, percutaneous applications, such as proposed by Ref. [6], seem not relevant with the presence of numerous adjacent irrigated tissues (skin, muscle, etc.) that disturb the data measurement in the area of interest and, as for echo-Doppler, the covered area remains wide and shallow. In addition, in current experimental works, it is generally the small animal which has been used as a model [27–30]. Other organs (less restrictive at several levels) are also monitored by this process, with “miniaturized” systems [31–34]. Very recently, a study [26] has shown the feasibility of the SC monitoring in the pig model with a rudimentary custom NIRS system in reflective mode associated to a conventional Mean Arterial Pressure (MAP) system. As for [11], it works only by reflection, which limits the study area to the surface region.

Thus, there is a real unmet need for methods in order to: 1) monitor

the haemodynamic status of the SC during various surgeries [4–22], and 2) assess the functional consequences of TSC and, as part of clinical trials, the effect of surgical strategies, pharmacologic, or appropriate rehabilitation [12,33–39]. In this project, we aim to contribute to these aspects, proposing a device for continuously measuring various metabolic parameters at the SC level invasively or not, depending on the application context. In both cases, as shown in Fig. 1, the device will employ the Diffuse Optical Imaging (DOI) principle, which is a particular case of Near-InfraRed Spectroscopy (NIRS), and will be implemented using a minimum of one photodetector and two pulsed light sources at different wavelengths, with the associated electronic, for the acquisition of information about, at least, two forms of haemoglobin in real-time. After an elementary processing, the obtained data could be transmitted out of the body for in-depth analysis.

This paper presents the first results of this research project in the Internet of Things (IoT) scope for the biomedical applications context, focusing on the opto-electrical part. Current imaging techniques on organs take advantage of the knowledge we have acquired. Concerning the CNS, the brain is well studied since decades. However, so far, few information on the SC functioning can be found. In this paper, to fill in this lack, we firstly propose the pig SC optical characterization in different conditions, and, in a second phase, the use of these results to determine to what extent NIRS could be used to assess neural activity in the spine. This study demonstrates, for the first time, the feasibility of the SC activity monitoring in real-time using NIRS in transmission mode in a pig model, which opens the way for low cost smart embedded medical devices, employing electronics and optics, during and after the surgical act.

This paper is organized in five parts. After a proper introduction, the DOI principle is exposed in Section 2. Then, in Section 3, our methodology is presented, followed by the experimental results, proposed and discussed. Finally, Section 5 concludes this paper proposing an assessment of our contribution and overview of the perspectives.

## 2. DOI principle

The DOI imagery is based on the Beer-Lambert Law (BLL). In NIRS, the modified version of the BLL is generally employed since several non-ideal factors apply. Thanks to that, the monitoring of the haemodynamic variation can be quantified through the PPG observation with various light sources.

### 2.1. Theory of the modified Beer-Lambert Law

Light absorption in biological tissues is a complex phenomenon to characterize. However, in the spectral range of [600; 1100] nm (also called the NIR window), the absorption of photons is easily detected and can be used to quantify the optical properties of the physiological tissues. As a DOI technique, NIRS does not discriminate the chemical compositions of these multiple layer materials, thus giving uniform information about the different absorbers. Therefore, when biological tissues are illuminated with a monochromatic source, the resulting attenuation (ratio between the incident intensity  $I_0(\lambda)$  and the transmitted intensity  $I(\lambda)$ , as illustrated in Fig. 2) at this wavelength ( $\lambda$ ) is defined by the BLL:

$$A(\lambda) = -\log\left(\frac{I(\lambda)}{I_0(\lambda)}\right) = \sum_i \epsilon_i(\lambda) c_i l \quad (1)$$

It depends on the molar extinction coefficient  $\epsilon_i$  (in  $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$ ) of the each absorbing molecule  $i$ , its concentration in the material  $c_i$  (in  $L^{-1} \cdot mol$ ) and the mean pathlength of the photons  $l$  (in cm). In Fig. 3, the molar extinction of these substances is presented for the main important chromophores for our application. However, the previous BLL equation has been shown inadequate in the case of living tissues. Indeed, several attempts to take the optical complexity of the material agree in the modification of the BLL. Thus, a modified version is now used, taking into account the absorption and the scattering effects, through the respective

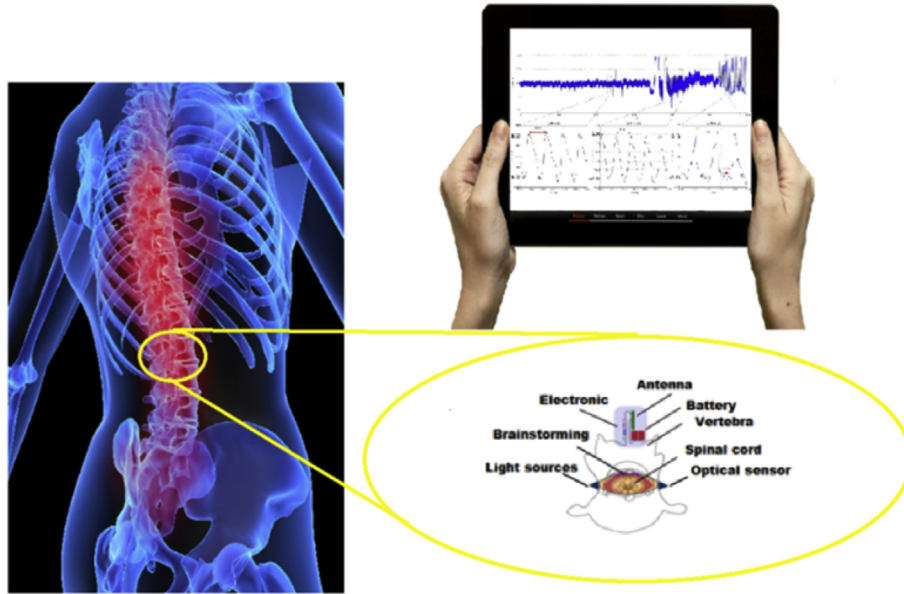


Fig. 1. Illustration of the project in the case of the TSC monitoring. Original image on the left side coming from Wikipedia.

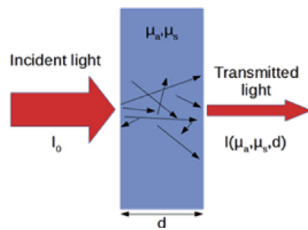


Fig. 2. Optical transmission in heterogeneous media.

coefficients  $\mu_a$  and  $\mu_s$ , in:

$$A(\lambda) = \sum_i \epsilon_i(\lambda) c_i \text{DPF}(\lambda) + G(\lambda) \quad (2)$$

$$\text{DPF}(\lambda) = \frac{1}{2} \left( \frac{3\mu'_s(\lambda)}{\mu_a(\lambda)} \right)^{1/2} \quad (3)$$

where the Differential Path Flow (DPF), expressed by equation (3) [40], accounts for the modification of the straight line source-detector length

by the wavelength and the type of tissue. The geometry of the volume is considered through  $G(\lambda)$  [41]. However, the use of the previous form of the absorption law needs the optical calibration of the volume. So then, to be applied in various conditions, a differential approach (through  $\Delta$ ) is conventionally taken in conjunction with the basic form in the following equation:

$$\begin{bmatrix} \Delta A(\lambda_1) \\ \Delta A(\lambda_2) \\ \vdots \\ \Delta A(\lambda_n) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \epsilon_a(\lambda_1) \Delta c_a l \\ \epsilon_b(\lambda_2) \Delta c_b l \\ \vdots \\ \epsilon_n(\lambda_n) \Delta c_n l \end{bmatrix} \quad (4)$$

It has to be noted that for an accurate measurement, one must identify all the chromophores in the medium. As presented in the previous set of equation (4), it is then obvious that  $n$  chromophores can only be quantified with at least  $n$  light sources. In blood perfused tissues, compounds of haemoglobin are targeted for monitoring, because whole blood is considered as the major absorbing substance. However, it is most importantly because it is the lone time varying component (as described in the following paragraph). The main chromophores are specifically oxyhaemoglobin ( $\text{HbO}_2$ ) and deoxyhaemoglobin ( $\text{Hb}$ ), although dys-haemoglobins, such as carboxyhaemoglobin ( $\text{COHb}$ ) and

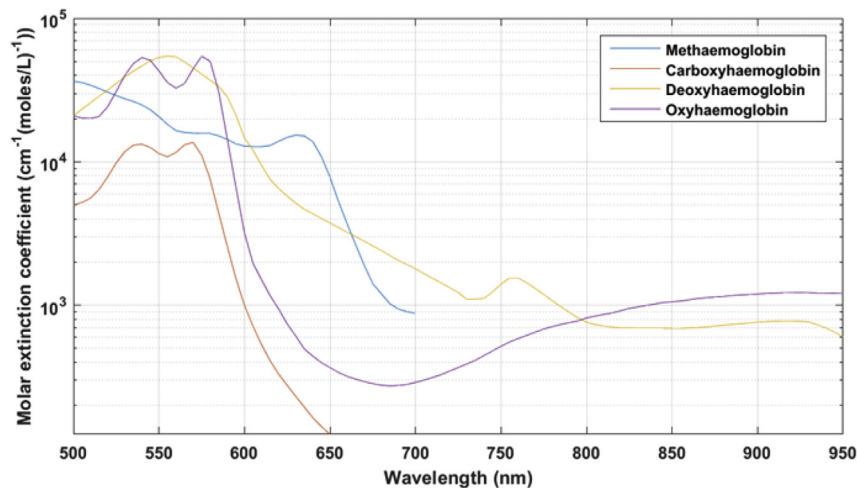


Fig. 3. Molar extinction of various haemoglobin forms. Original data coming from <http://omlc.org>.

methaemoglobin (MetHb) are infamously known to alter the measurement of oxygen saturation in blood [42,43]. Then, the necessity to quantify their concentration arises and, with it, additional light sources are needed.

## 2.2. Monitoring of the haemodynamic variation

Illuminated tissues transmit the incident photon flux attenuated by the different layers. At the 1-s time scale, the skin, flesh and bones have a static absorbance that is responsible for the DC attenuation part of the output signal, whereas blood induces an alternative modulation of the transmitted (or reflected) signal, namely the AC part. This specificity allows the discrimination of the blood related changes from the rest. The PhotoPlethysmoGraphic (PPG) monitoring is a simple technique to set up in order to assess blood volume changes, assuming the acquisition system provides a sufficient contrast (i.e. AC-to-DC ratio), typically below 10% [43]. At each contraction of the heart (systole), blood is pumped into the arteries throughout the circulatory system. As the arteries and the microvascular bed are filled, the absorbance of the tissues increases. With the end of the cardiac cycle (diastole), the blood volume in the arteries decreases, as well as the absorbance. The resulting converted signal at the photoreceptor is a time varying signal known as the PPG [43], represented in Fig. 4.

The origin of this waveform is yet unclear. On one hand, some consider that the blood returning from the periphery to the heart through the veins, as a very low frequency signal, has an additional impact on the total absorbance in the DC part [29]. On the other hand, previous studies relate the pulsatile part of the PPG to the change of diameter of the arteries, arterioles and capillaries, whether by modification of the photon pathlength [41] or pressure induced interactions [44]. Others link the AC part to the evolution of the alignment of the erythrocytes relatively to the luminous flux during the cardiac cycle, modifying the optical scattering [45]. In spite of a consensus on the matter, it remains a promising tool to assess the cardiovascular system.

In the same way as the ElectroCardioGram (ECG) is used to derive some vital signs and to monitor the electrical conduction of the myocardium, the PPG can give information about the volumetric functions of the heart, but also about the circulatory system at the location of the measurement [46–50]. Nonetheless, it still has a way to go before being truly integrated into the healthcare professionals' routine, considering there is an unlimited variety of shapes and characteristics of this waveform, depending on the observation site and among individuals [51]. So far, only pulse oximetry makes a good use PPG monitoring, when multi acquisition with different wavelengths are performed (typically, 660 nm and 940 nm). The AC and DC components of the signals are then

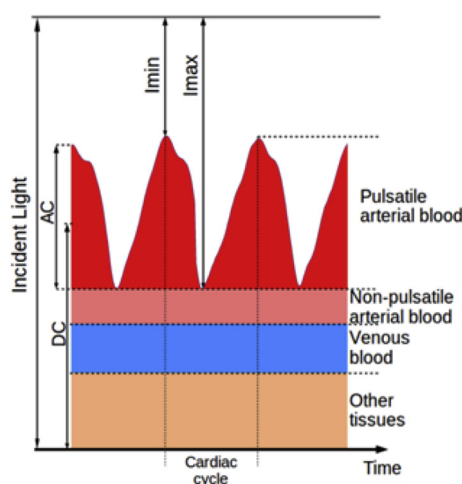


Fig. 4. Absorption of light in tissues (scale not respected, AC component dilated).

separated to compute the oxygen saturation of the blood, also called SpO<sub>2</sub> [43], through the following relation:

$$\text{SpO}_2\% = \frac{c_{\text{HbO}_2}}{c_{\text{HbO}_2} + c_{\text{Hb}}} * 100 = A - B \frac{\frac{\text{AC}}{\text{DC}}|_{\lambda_1}}{\frac{\text{AC}}{\text{DC}}|_{\lambda_2}} \quad (5)$$

where  $c_{\text{HbO}_2}$  and  $c_{\text{Hb}}$  are the concentrations of HbO<sub>2</sub> and Hb, respectively. A and B are calibration factors depending on the location of the measurement and the type of subject [43,51–53].

## 3. Methodology

In this section, the material and protocol for these in vivo experiments are presented. It is followed by the instrumentation description.

### 3.1. Material and protocol

In vivo experiments were performed with veterinaries of the XP-MED society, after obtaining permission from the ethical committee of Centre de Recherche en Imagerie Interventionnelle (Cr2i, APHP - INRA, Jouy-en-Josas, France), under the authorization number 03–1405.

Due to its anatomic proximity with humans, both in structure and vascularization, a FBM (Familial hypercholesterolemia Bretoncelles Meishan) pork subject had been chosen for these experiments. During these later described experiments, adult pigs (about twelve months old) and about 40 kg have been chosen. As you see through Fig. 5, the dimensions of the vertebral column make it a good fit for tests aiming a potential transfer to human being (diameter close to 1.5 cm for the SC, encapsulated in multiple layers in the spinal canal of approximately 2 cm, protected by the vertebral body).

Firstly, the subject was pre-medicated with a ketamine injection. Then, the animal was intubated after anaesthesia and a mixture of iso-flurane and oxygen maintained the animal under general anaesthesia during all the procedure. Mechanical ventilation was also performed with the Primus anaesthesia workstation from Dräger Medical, Inc. The body temperature measurement was executed in real-time and the oxygen level was continually controlled on its tongue, with the Infinity Gamma XXL of Dräger Medical, Inc.

For the surgery, the animal was positioned on ventral decubitus. An incision was made to expose the vertebral column from T11 to L3, where the anterior part of the blood supply of the spine is accessible [54]. On a second phase, subsequently called case 2, a laminectomy on the region of interest was performed.

This study is composed of two highly related in vivo experiments on a pig's spine into two different cases. All observations are performed on the T14 vertebral level. This location is selected because it encompasses the link between the SC and a major segmental medullary artery, the artery of Adamkiewicz. Responsible for the supply of blood in the lower section of the CNS [54,55], a strong correlation exists in human between a damaged Adamkiewicz and the loss of sensorimotor functions [56]. However, taking into account the disparity of biological parameters between two subjects of the same species, in situ characterization must precede biomedical imaging. Hence, the first experiment consists in the optical characterization on the pig SC. Then, the SC haemodynamic variations are measured thanks to the PPG monitoring. Fig. 6 shows the optical path scheme in the vertebra, which the experiments are based on. The emitter (E) and the receiver (R) are in contact with the sides of the near-flat spinous process (around 1 cm by 1 cm), called lamina, close to the pedicle region. Thus, the luminous flux propagates through multiple biological layers of the SC, including especially the vertebral body (bone), fat (in the epidural space), the dura mater, the spinal meninges in the subdural and the subarachnoid spaces, the CerebroSpinal Fluid (CSF), veins, arteries and the white and grey matters. Each layer modulates the spectrum of the input light. For us, only the variations of light due to the SC activity are relevant. They correspond to a neuronal action,

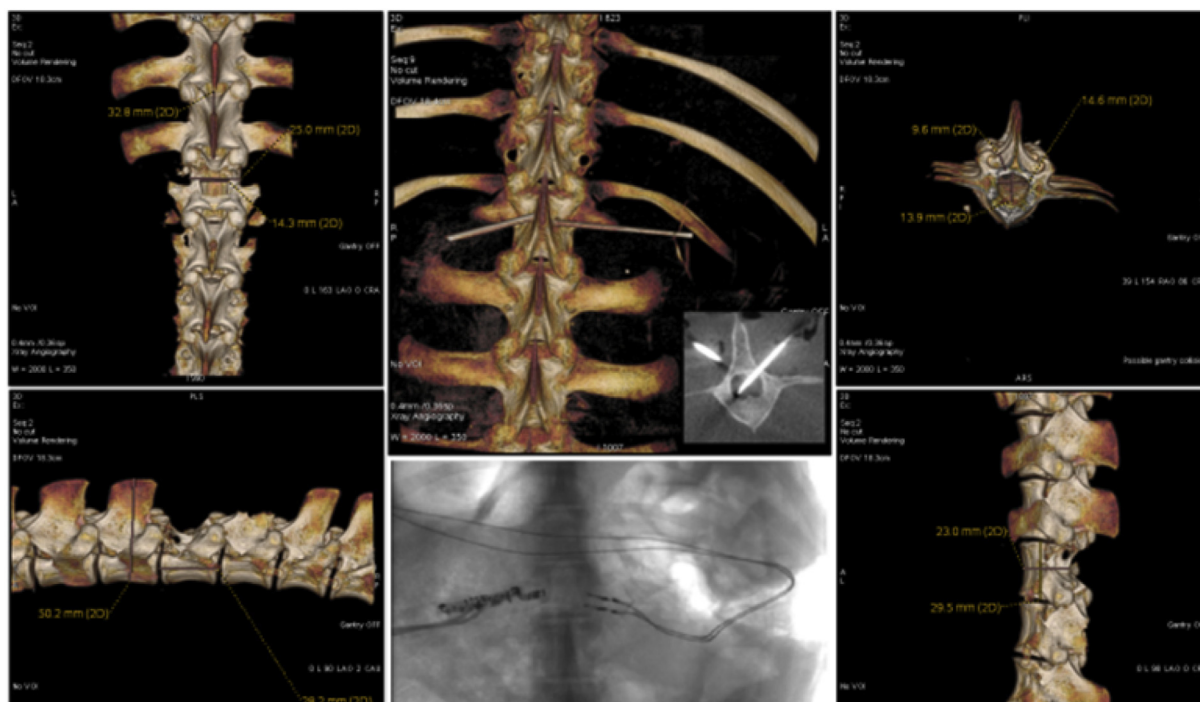


Fig. 5. In vivo X rays imagery of the pig SC region under study before and after laminectomy.

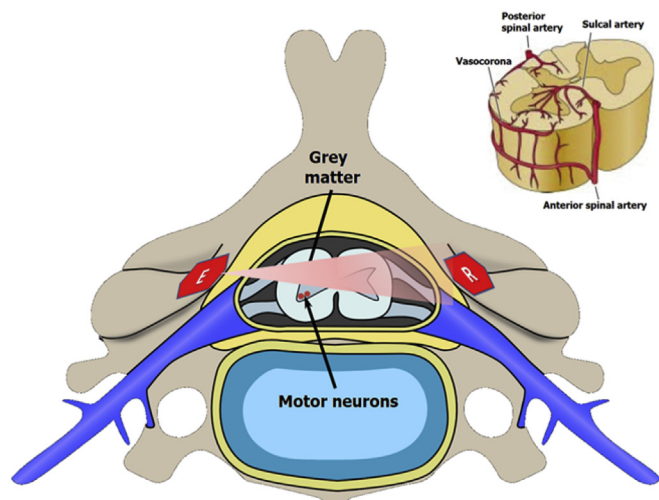


Fig. 6. Illustration of the optical imaging process in vertebra in transmission mode before laminectomy (E means emitter and R receiver). Original images coming from Wikipedia and <http://msk-anatomy.blogspot.fr>.

oxygen-consuming and visible thanks to the variations of oxygenated and non-oxygenated haemoglobin. After this first case study (case 1), the lamina is suppressed (case 2) to enable the same measurements directly in contact with the dura matter, without the presence of bone.

### 3.2. Instrumentation

Two kinds of instrumentation have been employed: A commercial system for the SC optical characterization and a custom opto-electrical system for the PPG monitoring.

#### 3.2.1. Optical characterization of the SC

The SC is a complex multi-layered structure, where optical reflections are present at each interface and interact with absorption and scattering

in each layer. Contrary to the brain, information about optical properties of the SC is sparse. Many papers talk about specific tissues, rather associated to the brain, such as grey matter, dura matter, bones, etc. [57,58]. Very few papers [58–63] mention optical reflectance in specific conditions. To our knowledge, only one curve of the optical transmittance can be found in the literature [64] for ex vivo rats. The complexity of the in vivo measurement seems to be the principal reason to the lack of data. Moreover, until now, the study of this organ did not show as much interest in the medical world as the brain.

In order to develop an optimized ES, with low power consumption especially, to monitor the SC activity of a pig, thanks to DOI, it is of first importance to quantify the transmittance and the reflectance of the SC in both the visible and NIR ranges. With it, wavelengths of interest (and irrelevant) can be highlighted. Moreover, the order of magnitude of the DC attenuation factor can be quantified, which permits to size the instrumentation chain, with the best trade-off between SNR and power consumption [65].

Spectral characterization of the pig SC has been realized in various conditions with the portable spectrophotometer (AvaSpec-ULS2048XLUSB2, Avantes Inc.), with a resolution of 3 nm, associated to a white light source (AvaLight-HAL). For the transmittance measurement, two optical fibers (FC-UVIR800-2-ME and FC-UVIR1000-2-ME) are applied to each side of the SC (see Fig. 6), for case 1 and case 2. Concerning the reflectance measurement, it is a reflective fiber probe (FCR-7UVIR200-2-45-ME) that is employed, after calibration with a white reference (WS-2). The commercial software AvaSoft has been used to command and to register the data.

Note that in this experiment, unlike the following, the perfect alignment of the both probes is obligatory due to the small diameter of the optical fibers (1000  $\mu\text{m}$  in reception).

#### 3.2.2. PPG monitoring

In the second part of this study, the DOI technique was applied on the pig SC in order to obtain the SC PPG for a minimum of two different wavelengths in transmission mode. For this purpose, a low cost custom opto-electrical system has been designed. Its synoptic is presented in Fig. 7. It is composed of:

- The microcontroller is a mbed LPC1768 of NXP Semiconductors N. V., connected to the computer for real-time signal observation and power supply in USB 2.0 in one side and to the opto-electrical system in the other side. Chosen for rapid prototyping, its capabilities make a good fit for an IoT device.
- Two different light sources emitted alternatively. This illumination used two LEDs at 640 nm (L-1513SRC-J4, Kingbright Corp.) and 850 nm (LED851L, Thorlabs, Inc.), respectively. They are pulsed at a frequency of 400 Hz, with an ON state of 50  $\mu$ s where 20 mA are typically delivered on 3.3 V, thanks to two outputs of the mbed in association with resistors. These elements have been chosen for their high illumination level mainly, with a relatively low illumination cone and low cost, at the expense of the very low power consumption and low wavelength resolution in comparison to other possible modern light sources, such as VCSEL for example. Note that the illumination angle must be chosen small in reason of the diffuse nature of the various tissues. This has the advantage of releasing the constraint on the alignment of the optical transmitter-receiver pair and on the directivity of the source. Moreover, we can remark that the 5 mm LEDs fill most of the available lamina area on the vertebra for emission (1 cm  $\times$  1 cm).
- The photodetector is a BPW34 photodiode of Vishay Intertechnology, Inc. It is selected mainly for its high spectral sensitivity for visible and NIR light and its flat packaging of 5.4 mm by 4.3 mm with a relatively large sensitive area of 7.5 mm<sup>2</sup>, particularly adapted to our application. This photodiode has been supplied with a reverse voltage of 900 mV, thanks to the TransImpedance Amplifier (TIA) circuit, in order to optimize the optical responsivity and the response time.
- The associated TIA, converting the photocurrent to a voltage, is based on a low noise precision operational amplifier OPA140, from Texas Instruments Inc., with a feedback metal resistance of 4.7 M $\Omega$  in parallel with a tantalum capacitance of 2 pF. It is powered by a voltage regulator in 0–5 V. With a rise time 10–90% of 22  $\mu$ s (i.e., bandwidth of 16.9 kHz), it allows the observation of fast varying physiological phenomena with optimally reduced oscillations.
- The ADC is an ultra-low noise 24-bits Sigma-Delta type, of reference AD7190, Analog Devices, Inc. This large number of bits was chosen with a prototyping approach in mind. With this high resolution, the conversion of the complete signal is executed in order to obtain both the AC and DC contributions without employing specific analog filters

in input and two different conversion channels. The ADC has been configured in order to have a continuous conversion, with an internal gain of 1, an output data rate of 400 Hz. The Sinc<sup>3</sup> chop filter has been disabled to limit the deformation of the spectrum. In this configuration, we have a noise voltage of 4 mV<sub>RMS</sub> in the worst case, and an effective resolution close to 19 bits.

- With the exception of the USB-powered microcontroller and LEDs, the overall system runs on a 9 V alkaline battery with a LM317 voltage regulator delivering 5 V.

Concerning the software part, a custom LabVIEW (National Instruments Corp.) interface is used to command the microcontroller, observe in real-time the waveforms, guarantee the probes placement and the good shape of the measurement (the resulting PPG signals detected by transmission process through the spine), and also record data for the off-line post-processing.

The post-processing is led in a semi-empiric fashion. Since the numerical manipulations are not made on-line, trial and error methods can be applied. Starting from the work of [43], the pulsatile component lies around 1 Hz. Depending on the heart rate, one could restrict its range to [0.5; 5] Hz, corresponding to [30; 300] bpm. The respiratory modulation is in the [0.13; 0.48] Hz window, according to [47]. Thus, all existing frequencies below 0.13 Hz belong to the DC part of the PPG.

This signal conditioning is performed with a dedicated Python program. Firstly, a Fast Fourier Transform is applied on the samples to verify the aforementioned frequency windows. Spurious signal, due to pseudo-periodic displacement of the spine in the vertebral canal with breathing for example, are taken care of. Indeed, these artefacts have been targeted in a study for a different application of NIRS on the SC [66], whereas here, they are discarded. Then, IIR filter of high order cancel out all contributions above 5 Hz to reduce intrinsic noise (output measured at 2 mV<sub>RMS</sub>) mainly, since no useful information resides there. The relevant piece of information being in a narrow band with relatively low amplitude for the AC component, the slight delay between frequency components could change the shape of the signal, hence the use of Bessel filter in post-processing. Then, for a separate observation of the DC component and the respiration mainly, the whole [0; 0.48] Hz range is extracted.

#### 4. Experimental results

The experimental results are presented in this section. Following the SC spectral characterization in both transmission and reflection modes, the first proof of concept of the SC PPG monitoring in the big animal is presented. Note that these findings, originating from two distinct experiments, are consistent.

##### 4.1. SC spectral characterization

The optical transmittance versus wavelength is presented in Fig. 8 in the range of 500 nm–950 nm before laminectomy (case 1 in Fig. 8 corresponding to thoracoabdominal surgeries) and after (case 2 corresponding to orthopaedic applications). In case 1, the distance between the fibers is then close to 23 mm and 19 mm in case 2. The reflectance can be seen in Fig. 9. Highly noisy data at lower wavelength than 500 nm aren't shown, mainly on account of low illumination of the employed light source and the high absorption of this biological environment. Moreover, wavelengths higher than 940 nm are irrelevant, because water (which corresponds to 77% of the SC) highly absorbs the illumination flow. Note that, contrary to the measure in reflection, in vivo transmittance measurements are delicate on a so peculiar geometry that is the vertebra.

Concerning the transmittance, the maximum transmittance is 2.8 10<sup>-3</sup>%, which corresponds to an OD of 3.65. In case 2, the transmittance is then improved tenfold, with a maximum value of 2.4 10<sup>-2</sup>% (OD of 4.55). Between 500 and 600 nm, lobes due to oxyhaemoglobin are dimly visible after laminectomy and indistinguishable before. Between 750 and

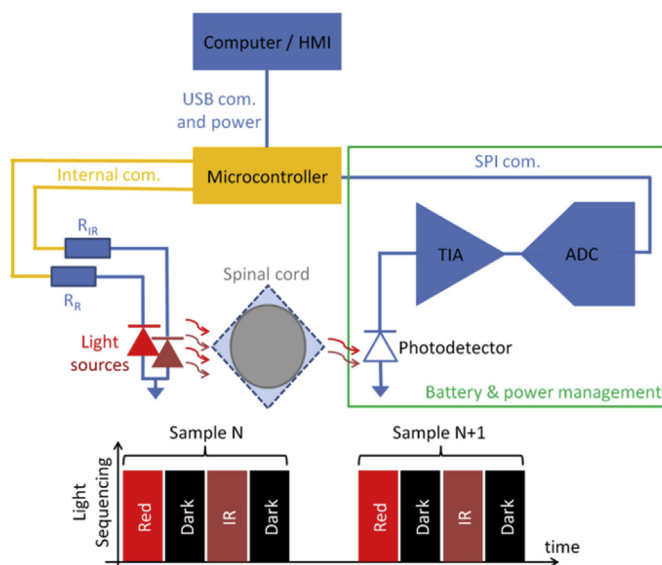


Fig. 7. Synoptic of the opto-electrical part for the SC PPG monitoring, where ADC = Analog-to-Digital Converter, TIA = TransImpedance Amplifier, HMI = Human-Machine Interface, with its timing for data acquisition, where dark information is taken between both light illuminations.



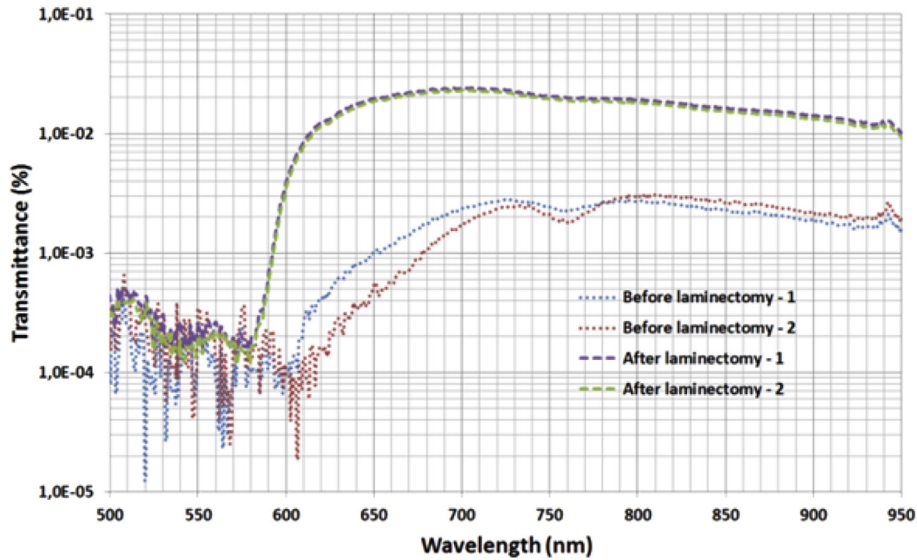


Fig. 8. In vivo transmittance versus wavelength of the SC pig in different conditions.

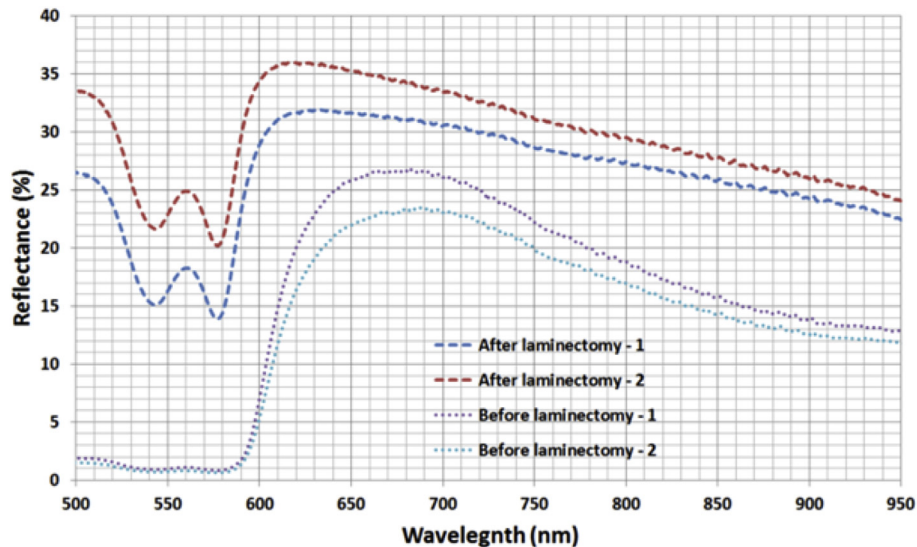


Fig. 9. In vivo reflectance versus wavelength of the SC pig in different conditions.

760 nm, we can see the effect of fat before laminectomy. After the surgical act, the most part of it has been removed. Therefore, its impact is much less pronounced. Finally, around 950 nm, the peak is due to an artefact.

Concerning the reflectance (see Fig. 9), the shape of the curves is very different between both cases. In case 1, before 600 nm, reflection is close to 0, in contrast to case 2, where the haemoglobin presence is notable. This difference is clearly due to the bone. Then, the reflectance increases to reach a maximum close to 25% in case 1 around 680 nm and 33% around 640 nm in case 2. And, finally, these curves decrease exponentially after with a minimum value close to 11%.

In the light of these observations, we can say that, in both cases, wavelengths between 600 nm and 940 nm are good candidates to monitor the SC functional activity. As the bone highly contributes to absorb light, it is advised to find methods to suppress its bad optical effect for a good observation of the haemodynamic variations and to reduce the light sources power consumption. Moreover, with a maximum depth of penetration of 5 mm typically for the visible light [67–70], only the SC surface can be observed in reflection mode. Thus, the motor neurons region, situated in the ventral side (see Fig. 6), for example, cannot be

monitored. Consequently, for a real SC monitoring, the transmission mode, with a good placement of probes, is the only possibility. The interest of the reflection mode employment is minor.

#### 4.2. PPG monitoring

The experimentation proceeds to the PPG monitoring on the aforementioned vertebral column section.

A sample of a dual PPG acquisition in the two configurations is shown in Fig. 10. With respect to Fig. 4, the static offset component is present. The cardiac influence is slightly less visible, because of the large respiratory modulation. Before laminectomy (case 1), the PPGs showed a contrast around 1% for the red source and only 0.4% for the InfraRed source. After laminectomy (case 2), it increases up to 1.4% and 1.7%, respectively. It is not surprising to have such low ratios as the low density of vascularization in the SC does not match that of typical chosen sites, like the finger or the earlobe, as well as the presence of the vertebra in case 1, influencing the DC value.

With two PPGs simultaneously recorded at different wavelengths, mean values for oxygen saturation can be computed. In case 1, the

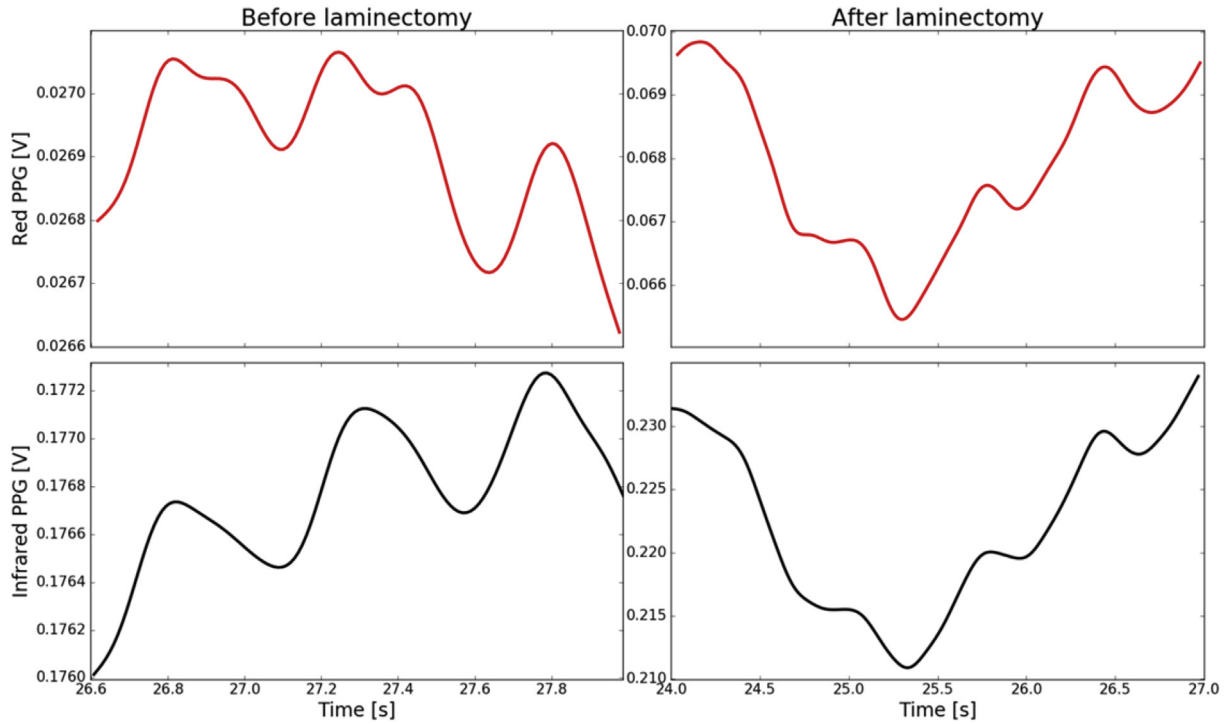


Fig. 10. PPG of the pig SC at the rest, with red and infrared light sources in both cases (case 1 and case 2). (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

classical formula gives unusual values, expressed by equation (5) with  $A = 110$  and  $B = 25$ . We suppose that it is due to the complexity of the DPF associated to the high attenuation of the red light in this configuration. In case 2, the value of 93% is calculated. Relatively to human, this number is abnormally low, warning a hypoxaemia [43]. However, when considering the different calibration for species, there is an error in the direct computation of the oxygen saturation. Applying the correction for

the pig [52,53], gives a SpO<sub>2</sub> at 96%. This value is in agreement with the Infinity Gamma XXL readings.

The impact of different stimuli was observed in the experiments. Chemical stimulations were realized with an intravenous injection of a bolus of epinephrine. An example of the systemic response is shown in Fig. 11, where the PPG, monitoring at 850 nm, sees dramatic perturbations. During the recording, the animal was not under artificial

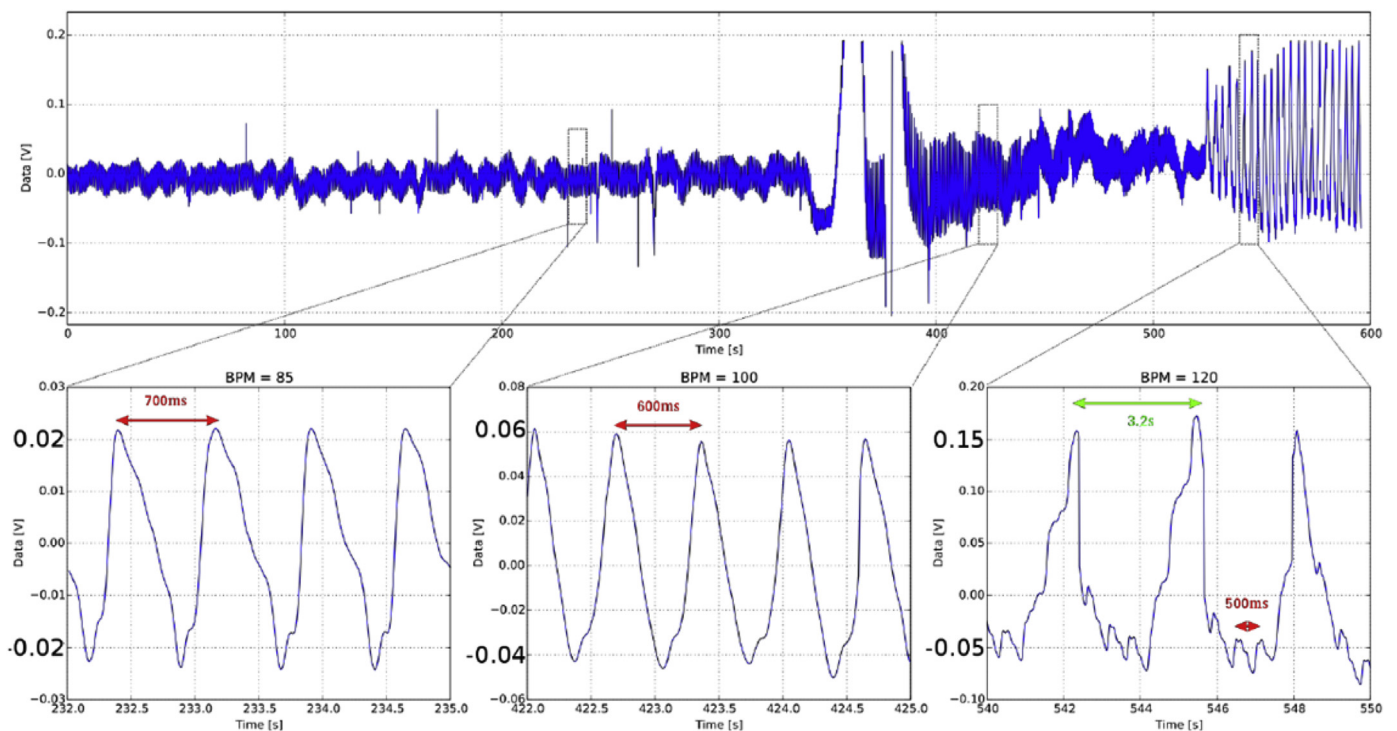


Fig. 11. PPG of the pig SC in case 2, obtained with the IR light source, before and after chemical stimulation.

ventilation. Few seconds after the injection (visible artefact on the plot), the baseline is modified as the  $\alpha$  and  $\beta$  effects of the neurotransmitter take place:

- the cardiac output, reflected by the amplitude of the signal, increases by 150%, as a sign of a strengthening blood flow;
- the heart rate raises by about 18% above the resting value;
- the signal shape shows the stiffening of the vascular structure, as the dicrotic notch flattens [49,69].

As the stimulation effects amplify, the cardiac frequency reaches 41% of the baseline cardiac frequency. Approximately 2 min after the injection, respiratory function was spontaneously re-established. It is easily distinguishable for its large low frequency modulation on the PPG.

## 5. Conclusion and perspectives

This project proposes to design a highly innovative ES in the biomedical field, responding to real public health problems and complementing systems already used routinely. It gives rise to both scientific and technical issues that have not yet been explored or too little. Indeed, up to this date, no published study has shown large animal model results with custom opto-electrical embedded probes, demonstrating the feasibility of this imaging technique on subjects of size comparable to humans for a potential transfer.

In this paper, the first steps of DOI imaging of the SC are presented on a big animal model. Optical characterization has been done with the vertebra and without it. The impact of the bone on the luminous flux has been evaluated and its impact on the power consumption of the future device has been taken into account. In a second part, the first results of DOI imaging have successfully demonstrated the ability of the transmission mode to monitor the haemodynamic variations in the same two configurations.

The proposed application of NIRS for the SC opens the way for the use of new IoT in the medical field. Through the monitoring of the SC during highly invasive processes, such as the stabilization of the spine, the device could be implemented in the form of implant and for other surgeries, such as that of the aorta, with the use of specific minimally invasive catheters for example.

However, in both scenarios, the compactness of the system has to be assured. Consequently, other light sources in a denser package could be used in the future to optimize the volume. Moreover, VCSEL components could help reduce the power consumption of the system without compromising on the measurement. As stated before, the use of a sufficiently large collection area of the luminous flux matches our needs in this application. Nonetheless, an array arrangement of several photodetectors could help for the durability and reliability of the implanted device. These sensors could be CMOS buried multi PN junction photodetectors [71,72] in order to enjoy of their multispectral ability and their rejection of certain parasitic signal and noise. Therefore, an ASIC can be designed. Finally, the addition of other sensors (humidity, temperature, pressure, etc.) is possible for a more accurate aid in the diagnosis, safety and security.

## Acknowledgement

This work was performed within the Labex SMART (ANR-11-LABX-65) supported by French state funds managed by the ANR within the Investissements d'Avenir programme under reference ANR-11-IDEX-0004-02.

We thank Dr. Pierre-François Pradat, PhD, and Veronique Marchand-Pauvert, PhD, for discussions.

## References

- [1] National Institute on Disability and Rehabilitation Research, Office of Special Education and Rehabilitative Services, US Depart. of Education, Washington, DC.
- [2] <http://www.irme.org/>.
- [3] <http://icm-institute.org/>.
- [4] M. Fok, et al., in: Proc. Of the 8th Intern. Conf. Sensing Technology, 2014.
- [5] A. Moerman, et al., J. Endovasc. Ther. 18 (1) (2011) 91–95.
- [6] C.D. Etz, et al., Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 46 (6) (2013) 651–656.
- [7] [http://www.yksi-med.com/index.php?option=com\\_comprofiler&task=viewProfile&userid=145&lang=fr](http://www.yksi-med.com/index.php?option=com_comprofiler&task=viewProfile&userid=145&lang=fr).
- [8] E. Kieffer, et al., J. Vasc. Surg. 35 (2) (2002) 262–268.
- [9] E. Kieffer, et al., Ann. Vasc. Surg. 22 (6) (2008) 822–828.
- [10] C. Masson, J. Neuroradiol. 31 (2004) 35–46.
- [11] A.S. Kogler, et al., Anesthesiology 123 (6) (2015) 1–12.
- [12] P.W. Stroman, et al., Neuroimage 1 (84) (2014) 1070–1081.
- [13] J.M. Hicks, et al., Spine 35 (11) (2010) E465–E470.
- [14] B. Calancie, et al., Spine 17 (10) (1992) 1229–1235.
- [15] B. Calancie, et al., Spine 19 (24) (1994) 2780–2786.
- [16] B. Calancie, et al., J. Neurosurg. Spine 20 (6) (2014) 692–704.
- [17] A.L. Mikula, et al., J. Neurosurg. Spine 24 (4) (2015) 624–638.
- [18] C.H. Lee, et al., Clin. Neurophysiol. 126 (10) (2015), 2019–2025.
- [19] M.L. Donohue, et al., J. Clin. Neurophysiol. 29 (6) (2012) 502–508.
- [20] D.G. Anderson, et al., Spine 27 (14) (2002) 1577–1581.
- [21] R.D. Rose, et al., Spine 22 (3) (1997) 334–343.
- [22] M.R. Isley, et al., Neurodiagn. J. 52 (2) (2012) 100–175.
- [23] N. Nair, et al., Indian J. Radiol. Imag. 26 (4) (2016) 493–501.
- [24] <http://www.sfip-radiopediatrie.org/SFIPoldpages/EPUTRO02/GUITRO02.HTM>.
- [25] A.J. Macnab, et al., Spine 27 (1) (2002) 17–20.
- [26] B. Shadgan, et al., Proc. SPIE 100720T (2017).
- [27] B. Shadgan, et al., Proc. SPIE 100380N (2017).
- [28] J.P. Phillips, et al., J. Phys. Conf. Series 307 (1) (2011) 012–016.
- [29] J.P. Phillips, et al., J. Biomed. Optic. 18 (3) (2013), 037 005.
- [30] A. Goguin, et al., IEEE Trans. Biomed. Circ. Syst. 4 (5) (2010) 329–335.
- [31] P. Bigger, et al., in: IEEE 23rd Intern. Conf. MEMS, 2010, pp. 1031–1034.
- [32] B. Shadgan, et al., Proc. SPIE 100380I (2017).
- [33] J.M. May, et al., Biomed. Phys. Eng. Express 3 (1) (2017), 015023.
- [34] Z. Patel, et al., IEEE EMBS (2017) 1840–1843.
- [35] F. Miyajima, et al., Radiology 243 (3) (2007) 820–827.
- [36] M.K. Tewari, et al., Surg. Neurol. 63 (3) (2005) 204–209.
- [37] A.E. Flanders, et al., Radiology 177 (1) (1990) 25–33.
- [38] D.M. Schaefer, et al., Spine 14 (10) (1989) 1090–1095.
- [39] D. Lammertse, et al., J Spinal Cord Med. 30 (3) (2007) 205–214.
- [40] F. Scholkmann, et al., J. Biomed. Optic. 18 (10) (2013) 105004–105011.
- [41] D.A. Boas, et al., Neuroimage 13 (1) (2001) 76–90.
- [42] J.A. Brunelle, et al., Scand. J. Clin. Lab. Invest. 56 (sup224) (1996) 47–69.
- [43] J.G. Webster, CRC Press, 1997.
- [44] A.A. Kamshilin, et al., Scientific Reports, vol. 5, 2015. Srep.10494.
- [45] I. Fine, Optical Tech. In Biophysics and Medicine XV; and Laser Physics and Photonics XV, vol. 9031, 2014, p. 903103.
- [46] J. Allen, et al., Physiol. Meas. 24 (2) (2003) 297.
- [47] J. Allen, et al., Physiol. Meas. 28 (3) (2007) R1–R39.
- [48] I. Jeong, et al., Yonsei Med. J. 51 (3) (2010) 345.
- [49] Q. Yousef, et al., Meas. Sci. Rev. 12 (6) (2012).
- [50] C.C. Wei, IEEE Trans. Biomed. Eng. 60 (1) (2013) 151–154.
- [51] J. Allen, et al., Comput. Cardiol. (2004) 485–488.
- [52] J.A. Pologe, et al., US patent 7 430 444, 2008.
- [53] W. Erhardt, et al., J. Assoc. Vet. Anaesth. G. B. Ireland 17 (1) (1990) 30–31.
- [54] L.G. Svensson, et al., Ann. Thorac. Surg. 49 (4) (1990) 528–536.
- [55] J.T. Strauch, et al., Ann. Thorac. Surg. 83 (6) (2007) 2130–2134.
- [56] G. Melissano, et al., E. J. Vasc. Endovasc. Surg. 38 (5) (2009) 567–577.
- [57] S.L. Jacques, Phys. Med. Biol. 58 (11) (2013) R37–R61.
- [58] D.A. Boas, et al., CRC Press, New York, 2011.
- [59] A.J. Macnab, et al., SPINE 27 (1) (2002) 17–20.
- [60] A.N. Yaroslavsky, et al., Phys. Med. Biol. 47 (12) (2002) 2059–2073.
- [61] R.R. Gangidi, et al., JFS C Food Chem. Toxicol. 70 (6) (2005) c397–c400.
- [62] H. Radhakrishnan, et al., J. Biomed. Optic. 10 (5) (2005), 051405.
- [63] A.E. Desjardins, et al., Biomed. Optic Express 2 (6) (2011) 1452–1461.
- [64] K.R. Byrnes, et al., Laser Surg. Med. 36 (3) (2005) 171–185.
- [65] K.N. Glaros, et al., IEEE BioCAS (2009) 245–248.
- [66] E.W. Wolf, Wiley Neuromodulation 18 (6) (2015) 448–459.
- [67] R.R. Anderson, et al., J. Invest. Dermatol. 77 (1989) 13–19.
- [68] G. Strangman, et al., Neuroimage 18 (4) (2003) 865–879.
- [69] M.T. Politi, et al., Comput. Biol. Med. 72 (2016) 54–64.
- [70] S. Chatterjee, et al., Biomed. Phys. Eng. Express 2 (6) (2016), 065018.
- [71] S. Feruglio, et al., IEEE Sensor. J. 16 (6) (2015) 1611–1620.
- [72] G.N. Lu, et al., SPIE, in: Applied Optics and Photonics China (AOPC), 2015, pp. 1–6.

# Bibliographie

- [1] Une fourchette connectée pour mieux manger? Ça existe! <http://www.objetconnecte.net/top-fourchette-connectee>.
- [2] Il Était une Fois la Vie. <http://www.hellomaestro.fr>.
- [3] Des chercheurs du MIT conçoivent un robot microscopique. <https://www.objetconnecte.com/robot-microscopique-mit>.
- [4] Google's AI can diagnose heart disease by looking at a patient's retina, say researchers. <http://www.robotics.news/2018-07-12-googles-ai-can-diagnose-heart-disease-by-looking-at-a-patients-retina-say-researchers.html>.
- [5] La Télémédecine | Haute Autorité de Santé. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2673715/fr/telemedecine](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2673715/fr/telemedecine).
- [6] **O. TSIKAKA** et S. FERUGLIO : Vers une imagerie fonctionnelle ambulatoire de la moelle épinière. *In Internet des objets pour les applications biomédicales*, Issy-les-Moulineaux, France, novembre 2016.
- [7] **O. TSIKAKA**, M. TEROSIET, O. ROMAIN, H. BENALI, V. MARCHAND, PF. PRADAT et S. FERUGLIO : SpinalCOM : Ambulatory monitoring of the Spinal Cord. *In Colloque du GDR SoC-SiP*, Nantes, France, juin 2016.
- [8] **O. TSIKAKA**, O. ROMAIN, M. TEROSIET, A. HISTACE, H. BENALI, PF. PRADAT, F. VALLETTE, A. ALEXANDRE-GAUTHIER, M. FEHER et S. FERUGLIO : Study of the Spinal Cord Activity in the Pig. *In JETSAN*, Compiègne, France, mai 2015.
- [9] **O. TSIKAKA**, M. TEROSIET, O. ROMAIN, A. HISTACE, H. BENALI, PF. PRADAT, V. FAROUK, M. FEHER et S. FERUGLIO : In Vivo NIRS Monitoring in Pig Spinal Cord Tissues. *In Engineering in Medicine and Biology Conference, Proceedings of 37th IEEE EMBC Conference*, page to appear, Milan, Italy, août 2015.
- [10] **O. TSIKAKA**, O. ROMAIN, H. BENALI, PF. PRADAT et S. FERUGLIO : Imaging of Haemodynamic Spinal Cord Activity in the Pig. *In 7th International IEEE EMBS Neural Engineering Conference*, Montpellier, France, avril 2015.
- [11] **O. TSIKAKA** et S. FERUGLIO : Toward the monitoring of the spinal cord : A feasibility study. *Microelectronics Journal (Elsevier)*, 2018.

- [12] S. FERUGLIO, T. COURCIER, **O. TSIKAKA**, A. KARAMI, A. ALEXANDRE-GAUTHIER, O. ROMAIN, V. AIMEZ, P. CHARETTE, P. PITTET et GN. LU : A CMOS Buried Quad p-n Junction Photodetector Model. *IEEE Sensors Journal*, 16(6):1611–1620, 2016.
- [13] C. BERNARD : *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. Classiques de la philosophie. Librairie générale française, 2008.
- [14] S. PLOWMAN et D. SMITH : *Exercise Physiology for Health, Fitness, and Performance*. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- [15] J.G. WEBSTER : *Design of Pulse Oximeters*. Series in Medical Physics and Biomedical Engineering. Taylor & Francis, 1997.
- [16] Neuroanatomie. <http://http://www.gremmo.net/page60.html>.
- [17] W KAHLE et M FROTSCHER : *Colour atlas and textbook of human anatomy : nervous system and sensory organs. vol 3*. Thieme Publishing Group, 2003. OCLC : 895926665.
- [18] Medulla spinalis section. [http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/4d/Medulla\\_spinalis\\_-\\_Section\\_-\\_number.svg](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/4d/Medulla_spinalis_-_Section_-_number.svg).
- [19] Meninges of the spinal cord. <http://www.thespinalcordmaerio.blogspot.fr/2015/02/meninges-of-spinal-cord.html>.
- [20] The nervous system ii : The spinal cord, spinal nerves and reflexes. <http://slideplayer.com/slide/7627546/>.
- [21] Elke HATTINGEN, Stefan WEIDAUER, Matthias SETZER, Johannes C KLEIN, Frank VRIONIS et SPRINGER-VERLAG GMBH : *Diseases of the Spinal Cord Novel Imaging, Diagnosis and Treatment*. Springer, 2016. OCLC : 953877799.
- [22] Norbert WEIDNER, Rüdiger RUPP et Keith E TANSEY : *Neurological Aspects of Spinal Cord Injury*. Springer, 2017.
- [23] Yann Philippe CHARLES, Bruno BARBE, Rémy BEAUJEU, Fazel BOUJAN et Jean-Paul STEIB : Relevance of the anatomical location of the adamkiewicz artery in spine surgery. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 33(1):3–9, janvier 2011.
- [24] P. BIGLIOLI, R. SPIRITO, M. ROBERTO, F. GRILLO, A. CANNATA, A. PAROLARI, M. MAGGIONI et G. COGGI : The anterior spinal artery : the main arterial supply of the human spinal cord — a preliminary anatomic study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 119(2):376–379, 2000.
- [25] Paolo BIGLIOLI, Maurizio ROBERTO, Aldo CANNATA, Alessandro PAROLARI, Andrea FUMERO, Francesco GRILLO, Marco MAGGIONI, Guido COGGI et Rita SPIRITO : Upper and lower spinal cord blood supply : the continuity of the anterior spinal artery and the relevance of the lumbar arteries. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 127(4):1188–1192, avril 2004.

- [26] Human anatomy. <http://www.msk-anatomy.blogspot.fr>.
- [27] Neuro-anatomie fonctionnelle. <http://www.anatomie-humaine.com/-Neuro-Anatomie-fonctionnelle-.html>.
- [28] Janusz H. SKALSKI et Marian ZEMBALA : Albert Wojciech Adamkiewicz : The Discoverer of the Variable Vascularity of the Spinal Cord. *The Annals of Thoracic Surgery*, 80(5):1971–1975, novembre 2005.
- [29] OMS - lésions de la moelle épinière. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs384/fr>.
- [30] OMS - communiqué de presse 2013. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/spinal-cord-injury-20131202/fr>.
- [31] OMS - international perspectives on spinal cord injury. [http://www.who.int/disabilities/policies/spinal\\_cord\\_injury](http://www.who.int/disabilities/policies/spinal_cord_injury).
- [32] Institut pour la recherche sur la moelle épinière et l'encéphale. <http://www.irme.org/>.
- [33] Institut du cerveau et de la moelle épinière. <http://icm-institute.org/>.
- [34] Neurochirurgie. <http://www.neuro-chirurgie.org>.
- [35] Vulgaris Medical - Syndrome de la queue de cheval. <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/syndrome-de-la-queue-de-cheval>.
- [36] G. MELISSANO et R. CHIESA : Advances in Imaging of the Spinal Cord Vascular Supply and its Relationship with Paraplegia after Aortic Interventions. A Review. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 38(5):567–577, novembre 2009.
- [37] Tokuo KOSHINO, Gen MURAKAMI, Kiyofumi MORISHITA, Tohru MAWATARI et Tomio ABE : Does the Adamkiewicz artery originate from the larger segmental arteries? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 117(5):898–905, 1999.
- [38] Scoliose - déséquilibre - symptômes - position penchée. [http://www.cliniquespinecor.ca/fr/scoliose\\_signes.php](http://www.cliniquespinecor.ca/fr/scoliose_signes.php).
- [39] Spina bifida HQ. <http://www.spinabifida.net>.
- [40] CHU de québec. <http://www.chudequebec.ca>.
- [41] Claudia ERRICO, Bruno-Félix OSMANSKI, Sophie PEZET, Olivier COUTURE, Zsolt LENKEI et Mickael TANTER : Transcranial functional ultrasound imaging of the brain using microbubble-enhanced ultrasensitive doppler. *NeuroImage*, 124:752–761, 2016.
- [42] Startradiology - ultrasound technique. <http://www.startradiology.com/the-basics/ultrasound-technique/>.
- [43] Claudia ERRICO, Juliette PIERRE, Sophie PEZET, Yann DESAILLY, Zsolt LENKEI, Olivier COUTURE et Mickael TANTER : Ultrafast ultrasound localization

- microscopy for deep super-resolution vascular imaging. *Nature*, 527(7579):499–502, 2015.
- [44] Toshiaki ENDO, Christian SPENGER, Teiji TOMINAGA, Stefan BRENÉ et Lars OLSON : Cortical sensory map rearrangement after spinal cord injury : fMRI responses linked to Nogo signalling. *Brain*, 130(11):2951–2961, novembre 2007.
- [45] Functional magnetic resonance imaging. [http://en.wikipedia.org/wiki/Functional\\_magnetic\\_resonance\\_imaging](http://en.wikipedia.org/wiki/Functional_magnetic_resonance_imaging).
- [46] EEG : Definition. [http://www.maxisciences.com/eeg/eeg-electroencephalogramme-definition-comment-se-deroule-1-039-examen-y-a-t-il-des-risques\\_art39333.html](http://www.maxisciences.com/eeg/eeg-electroencephalogramme-definition-comment-se-deroule-1-039-examen-y-a-t-il-des-risques_art39333.html).
- [47] Ramnath Santosh RAMANATHAN, Tina AHLUWALIA et Ankush SHARMA : Landau-kleffner syndrome-a rare experience. *Eastern Journal of medicine*, 17(1):36, 2012.
- [48] R.S. CREED, D. DENNY-BROWN, J.C. ECCLES, E.G.T. LIDDELL et C.S. SHERINGTON : *Reflex Activity of the Spinal Cord*. Clarendon Press, 1932.
- [49] Alexandre GOGUIN, Frederic LESAGE, Hugues LEBLOND, Mélanie PÉLÉGRINI-ISSAC, Serge ROSSIGNOL et Habib BENALI : A low-cost implantable near-infrared imaging system of spinal cord activity in the cat. *Biomedical Circuits and Systems, IEEE Transactions on*, 4(5):329–335, 2010.
- [50] Intraoperative neurophysiological monitoring. <http://www.alchetron.com/Intraoperative-neurophysiological-monitoring-3050856-W>.
- [51] NN neurophysiology diagnostics. <http://www.nnneurophysiology.co.za>.
- [52] D. PAYEN et S. WELSCHBILLIG : Lésions ischémiques secondaires : comment les prévenir? *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 26(10):878 – 882, 2007.
- [53] Metrohm - vis-nirs spectroscopy lab analyzers. <http://www.metrohm.com/en/products/spectroscopy/nirs-lab-analyzers/>.
- [54] Nonin - saturomètre. [http://users.skynet.be/medilor/pulse\\_oxymetre.htm](http://users.skynet.be/medilor/pulse_oxymetre.htm).
- [55] Edward D CHAN, Michael M CHAN et Mallory M CHAN : Pulse oximetry : understanding its basic principles facilitates appreciation of its limitations. *Respiratory medicine*, 107(6):789–799, 2013.
- [56] Gary STRANGMAN, Maria Angela FRANCESCHINI et David A BOAS : Factors affecting the accuracy of near-infrared spectroscopy concentration calculations for focal changes in oxygenation parameters. *Neuroimage*, 18(4):865–879, 2003.
- [57] Behnam MOLAVI, Babak SHADGAN, Andrew J MACNAB et Guy A DUMONT : Noninvasive optical monitoring of bladder filling to capacity using a wireless near infrared spectroscopy device. *IEEE transactions on biomedical circuits and systems*, 8(3):325–333, 2014.

- [58] AN YAROSLAVSKY, PC SCHULZE, IV YAROSLAVSKY, R SCHÖBER, F ULRICH et HJ SCHWARZMAIER : Optical properties of selected native and coagulated human brain tissues in vitro in the visible and near infrared spectral range. *Physics in medicine and biology*, 47(12):2059, 2002.
- [59] CD ETZ, K von ASPERN, S GUDEHUS, M LUEHR, FF GIRRBACH, J ENDER, M BORGER et FW MOHR : Near-infrared spectroscopy monitoring of the collateral network prior to, during, and after thoracoabdominal aortic repair : a pilot study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 46(6):651–656, 2013.
- [60] Babak SHADGAN, Majid KAJBAFZADEH, Mark NIGRO, AM KAJBAFZADEH et Andrew MACNAB : Optical monitoring of testicular torsion using a miniaturized near infrared spectroscopy sensor. *In Proc. of SPIE Vol*, volume 10038, pages 100380N–1, 2017.
- [61] Babak SHADGAN, Andrew MACNAB, Mark NIGRO et Christopher NGUAN : Optical monitoring of kidney oxygenation and hemodynamics using a miniaturized near-infrared sensor. *In Proc. of SPIE Vol*, volume 10038, pages 100380I–1, 2017.
- [62] O-Arm surgical imaging. <http://www.oarm.com/>.
- [63] Système d'imagerie 3D O-Arm. <http://www.neurochirurgie-cedres.com/techniques-equipements/systeme-imagerie-3d-o-arm>.
- [64] Kimberly R. BYRNES, Ronald W. WAYNANT, Ilko K. ILEV, Xingjia WU, Lauren BARNA, Kimberly SMITH, Reed HECKERT, Heather GERST et Juanita J. ANDERS : Light promotes regeneration and functional recovery and alters the immune response after spinal cord injury. *Lasers in Surgery and Medicine*, 36(3):171–185, mars 2005.
- [65] Optical absorption of hemoglobin. <http://omlc.org/spectra/hemoglobin/index.html>.
- [66] Victor TWERSKY : Absorption and multiple scattering by biological suspensions. *JOSA*, 60(8):1084–1093, 1970.
- [67] Alwin KIENLE, René MICHELS, Jan SCHÄFER et Oliver FUGGER : Multiscale Description of Light Propagation in Biological Tissue. *In SpringerLink*, pages 355–360. Springer Berlin Heidelberg, 2007. DOI : 10.1007/978-3-540-68764-1\_59.
- [68] Takahiro ANDO, Shunichi SATO, Hiroaki KOBAYASHI, Hiroshi NAWASHIRO, Hiroshi ASHIDA, Michael R. HAMBLIN et Minoru OBARA : Low-level laser therapy for spinal cord injury in rats : effects of polarization. *Journal of Biomedical Optics*, 18(9), septembre 2013.
- [69] Steven L JACQUES : Optical properties of biological tissues : a review. *Physics in Medicine and Biology*, 58(11):R37–R61, juin 2013.
- [70] David A. BOAS, Tom GAUDETTE, Gary STRANGMAN, Xuefeng CHENG, John J.A. MAROTA et Joseph B. MANDEVILLE : The Accuracy of Near Infra-



- red Spectroscopy and Imaging during Focal Changes in Cerebral Hemodynamics. *NeuroImage*, 13(1):76–90, janvier 2001.
- [71] Felix SCHOLKMANN et Martin WOLF : General equation for the differential pathlength factor of the frontal human head depending on wavelength and age. *Journal of biomedical optics*, 18(10):105004–105004, 2013.
- [72] Wesley B BAKER, Ashwin B PARTHASARATHY, David R BUSCH, Rickson C MESQUITA, Joel H GREENBERG et AG YODH : Modified beer-lambert law for blood flow. *Biomedical optics express*, 5(11):4053–4075, 2014.
- [73] Yuich FUKUI, Yusaku AJICHI et Eiji OKADA : Monte carlo prediction of near-infrared light propagation in realistic adult and neonatal head models. *Applied optics*, 42(16):2881–2887, 2003.
- [74] Y ZHANG, JW SUN et P ROLFE : RLS adaptive filtering for physiological interference reduction in nirs brain activity measurement : a monte carlo study. *Physiological measurement*, 33(6):925, 2012.
- [75] S CHATTERJEE, JP PHILLIPS et PA KYRIACOU : Monte carlo investigation of the effect of blood volume and oxygen saturation on optical path in reflectance pulse oximetry. *Biomedical Physics & Engineering Express*, 2(6):065018, 2016.
- [76] John ALLEN : Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiological Measurement*, 28(3):R1–R39, mars 2007.
- [77] John ALLEN et Alan MURRAY : Age-related changes in the characteristics of the photoplethysmographic pulse shape at various body sites. *Physiological measurement*, 24(2):297, 2003.
- [78] J. ALLEN et A. MURRAY : Effects of filtering on multisite photoplethysmography pulse waveform characteristics. *In Computers in Cardiology, 2004*, pages 485–488. IEEE, 2004.
- [79] Q. YOUSEF, M. B. I. REAZ et M. A. M. ALI : The Analysis of PPG Morphology : Investigating the Effects of Aging on Arterial Compliance. *Measurement Science Review*, 12(6), janvier 2012.
- [80] Ching-Chuan WEI : Developing an Effective Arterial Stiffness Monitoring System Using the Spring Constant Method and Photoplethysmography. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 60(1):151–154, janvier 2013.
- [81] Incheol JEONG, Sukhwan JUN, Daeja UM, Joonghwan OH et Hyungro YOON : Non-Invasive Estimation of Systolic Blood Pressure and Diastolic Blood Pressure Using Photoplethysmograph Components. *Yonsei Medical Journal*, 51(3):345, 2010.
- [82] Kristjan PILT, Rain FERENETS, Kalju MEIGAS, Lars-Göran LINDBERG, Kristina TEMITSKI et Margus VIIGIMAA : New photoplethysmographic signal analysis algorithm for arterial stiffness estimation. *The Scientific World Journal*, 2013, 2013.

- [83] Alexei A. KAMSHILIN, Ervin NIPPOLAINEN, Igor S. SIDOROV, Petr V. VASILEV, Nikolai P. EROFEEV, Natalia P. PODOLIAN et Roman V. ROMASHKO : A new look at the essence of the imaging photoplethysmography. *Scientific Reports*, 5:srep10494, mai 2015.
- [84] I FINE : The optical origin of the PPG signal. In *Saratov Fall Meeting 2013 : Optical Technologies in Biophysics and Medicine XV; and Laser Physics and Photonics XV*, pages 903103–903103, 2014.
- [85] Philipp BINGGER, Jens FIALA, Andreas SEIFERT, Niklas WEBER, Katharina FOERSTER, Claudia HEILMANN, Friedhelm BEYERSDORF, Peter WOIAS et Hans ZAPPE : In vivo monitoring of blood oxygenation using an implantable mems-based sensor. In *Micro Electro Mechanical Systems (MEMS), 2010 IEEE 23rd International Conference on*, pages 1031–1034. IEEE, 2010.
- [86] Toshiyo TAMURA, Yuka MAEDA, Masaki SEKINE et Masaki YOSHIDA : Wearable Photoplethysmographic Sensors—Past and Present. *Electronics*, 3(2):282–302, avril 2014.
- [87] Konstantinos N GLAROS : *Low-power pulse oximetry and transimpedance amplifiers*. Thèse de doctorat, Imperial College London, 2011.
- [88] Diwei HE, Stephen P MORGAN, Dimitrios TRACHANIS, Jan van HESE, Dimitris DROGODIS, Franco FUMMI, Francesco STEFANNI, Valerio GUARNIERI et Barrie R HAYES-GILL : A single-chip CMOS pulse oximeter with on-chip lock-in detection. *Sensors*, 15(7):17076–17088, 2015.
- [89] DT DELPY et M COPE : Quantification in tissue near-infrared spectroscopy. *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences*, 352(1354): 649–659, 1997.
- [90] Sergio FANTINI et Maria Angela FRANCESCHINI : Frequency-domain techniques for tissue spectroscopy and imaging. *Handbook of optical biomedical diagnostics*, 7:405–453, 2002.
- [91] WG ZIJLSTRA, A BUURSMA et WP Meeuwse-Van der ROEST : Absorption spectra of human fetal and adult oxyhemoglobin, de-oxyhemoglobin, carboxyhemoglobin, and methemoglobin. *Clinical chemistry*, 37(9):1633–1638, 1991.
- [92] Felix SCHOLKMANN, Stefan KLEISER, Andreas Jaakko METZ, Raphael ZIMMERMANN, Juan Mata PAVIA, Ursula WOLF et Martin WOLF : A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology. *Neuroimage*, 85:6–27, 2014.
- [93] Michael THEODOR, Utku KARAKAS, Dominic RUH, Hans ZAPPE et Andreas SEIFERT : Lock-in amplification for implantable multiwavelength pulse oximeters. In *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2013 35th Annual International Conference of the IEEE*, pages 495–498. IEEE, 2013.

- [94] Alessandro TORRICELLI, Davide CONTINI, Antonio PIFFERI, Matteo CAFFINI, Rebecca RE, Lucia ZUCHELLI et Lorenzo SPINELLI : Time domain functional nirs imaging for human brain mapping. *Neuroimage*, 85:28–50, 2014.
- [95] Jens FIALA, Robert GEHRKE, Niklas WEBER, Philipp BINGGER, Hans ZAPPE et Andreas SEIFERT : Implantable optical sensor for continuous monitoring of various hemoglobin derivatives and tissue perfusion. *In Sensors, 2009 IEEE*, pages 1971–1974. IEEE, 2009.
- [96] Jens FIALA, Philipp BINGGER, Dominic RUH, Katharina FOERSTER, Claudia HEILMANN, Friedhelm BEYERSDORF, Hans ZAPPE et Andreas SEIFERT : An implantable optical blood pressure sensor based on pulse transit time. *Biomedical microdevices*, 15(1):73–81, 2013.
- [97] Yitzhak MENDELSON : Pulse oximetry : theory and applications for noninvasive monitoring. *Clinical chemistry*, 38(9):1601–1607, 1992.
- [98] Organisation internationale de normalisation. <http://www.iso.org/fr/standard/51847.html>.
- [99] QJW MILNER et GR MATHEWS : An assessment of the accuracy of pulse oximeters. *Anaesthesia*, 67(4):396–401, 2012.
- [100] AC RALSTON, RK WEBB et WB RUNCIMAN : Potential errors in pulse oximetry iii : effects of interference, dyes, dyshaemoglobins and other pigments. *Anaesthesia*, 46(4):291–295, 1991.
- [101] María Teresa POLITI, Arthur GHIGO, Juan Manuel FERNÁNDEZ, Ismaïl KHELIFA, Julien GAUDRIC, José María FULLANA et Pierre-Yves LAGRÉE : The di-crotic notch analyzed by a numerical model. *Computers in Biology and Medicine*, 72:54–64, mai 2016.
- [102] S CIROVIC et M KIM : One-dimensional model for cerebrospinal fluid pulse in the spinal column. *In 6th World Congress of Biomechanics (WCB 2010). August 1-6, 2010 Singapore*, pages 366–369. Springer, 2010.
- [103] Francis LOTH, M Atif YARDIMCI et Noam ALPERIN : Hydrodynamic modeling of cerebrospinal fluid motion within the spinal cavity. *Journal of biomechanical engineering*, 123(1):71–79, 2001.
- [104] Erich W. WOLF : Dynamic Detection of Spinal Cord Position During Postural Changes Using Near-Infrared Reflectometry. *Neuromodulation : Journal of the International Neuromodulation Society*, 18(6):448–459 ; discussion 459, août 2015.
- [105] Manish BHATT, Kaylan R AYYALASOMAYAJULA et Phaneendra K YALAVARTHY : Generalized beer–lambert model for near-infrared light propagation in thick biological tissues. *Journal of biomedical optics*, 21(7):076012, 2016.
- [106] Anna CUSTO, William M WELLS III, Alex H BARNETT, Elizabeth MC HILLMAN et David A BOAS : Effective scattering coefficient of the cerebral spinal fluid in

- adult head models for diffuse optical imaging. *Applied optics*, 45(19):4747–4755, 2006.
- [107] Paul D MANNHEIMER, JR CASCINI, Michael E FEIN et Steven L NIERLICH : Wavelength selection for low-saturation pulse oximetry. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 44(3):148–158, 1997.
- [108] Joseph M SCHMITT : Simple photon diffusion analysis of the effects of multiple scattering on pulse oximetry. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 38(12):1194–1203, 1991.
- [109] M COPE : *the application of near infrared spectroscopy to non invasive monitoring of cerebral oxygenation in the newborn infant*. Thèse de doctorat, Ph. D dissertation in University of London, 1991.
- [110] Jae G KIM et Hanli LIU : Variation of haemoglobin extinction coefficients can cause errors in the determination of haemoglobin concentration measured by near-infrared spectroscopy. *Physics in medicine and biology*, 52(20):6295, 2007.
- [111] Meir NITZAN, Salman NOACH, Elias TOBAL, Yair ADAR, Yaacov MILLER, Eran SHALOM et Shlomo ENGELBERG : Calibration-Free Pulse Oximetry Based on Two Wavelengths in the Infrared — A Preliminary Study. *Sensors*, 14(4):7420–7434, avril 2014.
- [112] Rammohan V. MAIKALA : Modified Beer’s Law – historical perspectives and relevance in near-infrared monitoring of optical properties of human tissue. *International Journal of Industrial Ergonomics*, 40(2):125–134, mars 2010.
- [113] Dean E MYERS, LeAnn D ANDERSON, Roxanne P SEIFERT, Joseph P ORTNER, Chris E COOPER, Greg J BEILMAN et John D MOWLEM : Noninvasive method for measuring local hemoglobin oxygen saturation in tissue using wide gap second derivative near-infrared spectroscopy. *Journal of biomedical optics*, 10(3):034017–03401718, 2005.
- [114] K. Ashoka REDDY, Bobby GEORGE, N. Madhu MOHAN et Varadarajan Jagadeesh KUMAR : A novel calibration-free method of measurement of oxygen saturation in arterial blood. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, 58: 1699–1705, 2009.
- [115] Guy YONA, Nizan MEITAV, Itamar KAHN et Shy SHOHAM : Realistic Numerical and Analytical Modeling of Light Scattering in Brain Tissue for Optogenetic Applications. *eNeuro*, 3(1), février 2016.
- [116] Eiji OKADA et David T DELPY : Near-infrared light propagation in an adult head model. i. modeling of low-level scattering in the cerebrospinal fluid layer. *Applied optics*, 42(16):2906–2914, 2003.
- [117] George ZONIOS et Aikaterini DIMOU : Modeling diffuse reflectance from homogeneous semi-infinite turbid media for biological tissue applications : a monte carlo study. *Biomedical optics express*, 2(12):3284–3294, 2011.

- [118] Takuo AOYAGI, Masayoshi FUSE, Naoki KOBAYASHI, Kazuko MACHIDA et Katsuyuki MIYASAKA : Multiwavelength pulse oximetry : theory for the future. *Anesthesia & Analgesia*, 105(6):S53–S58, 2007.
- [119] Steven J BARKER et John J BADAL : The measurement of dyshemoglobins and total hemoglobin by pulse oximetry. *Current Opinion in Anesthesiology*, 21(6):805–810, 2008.
- [120] Steven J BARKER, Kevin K TREMPER et John HYATT : Effects of methemoglobinemia on pulse oximetry and mixed venous oximetry. *Anesthesiology*, 70(1):112–117, 1989.
- [121] Steven J BARKER et Kevin K TREMPER : The effect of carbon monoxide inhalation on pulse oximetry and transcutaneous po<sub>2</sub>. *Anesthesiology*, 66(5):677–679, 1987.
- [122] M IMBRIANI, A MELOTTI et S GHITTORI : Methemoglobin and carboxyhemoglobin levels in smokers and non smokers. *Giornale italiano di medicina del lavoro*, 9(1):11–14, 1987.
- [123] Kevin L GLASS, Thomas A DILLARD, Yancy Y PHILLIPS, Kenneth G TORRINGTON et Jennifer C THOMPSON : Pulse oximetry correction for smoking exposure. *Military medicine*, 161(5):273–276, 1996.
- [124] Ole SIGGAARD-ANDERSEN, Bent NØRGAARD-PEDERSEN et Jørgen REM : Hemoglobin pigments. spectrophotometric determination of oxy-, carboxy-, met-, and sulfhemoglobin in capillary blood. *Clinica Chimica Acta*, 42(1):85–100, 1972.
- [125] LL RANDEBERG, JH BONESRØNNING, M DALAKER, JS NELSON et LO SVAASAND : Methemoglobin formation during laser induced photothermolysis of vascular skin lesions. *Lasers in Surgery and Medicine*, 34(5):414–419, 2004.
- [126] Ivanna H YARYNOVSKA et Alexander I BILYI : Absorption spectra of sulfhemoglobin derivatives of human blood. In *Biomedical Optics 2006*, pages 60940G–60940G. International Society for Optics and Photonics, 2006.
- [127] Masimo. <http://masimo.com>.
- [128] Gerald J KOST et Nam K TRAN : Continuous noninvasive hemoglobin monitoring : the standard of care and future impact. *Critical care medicine*, 39(10):2369, 2011.
- [129] Julian M GOLDMAN, Michael T PETERSON, Robert J KOPOTIC et Steven J BARKER : Masimo signal extraction pulse oximetry. *Journal of clinical monitoring and computing*, 16(7):475–483, 2000.
- [130] Chris MARTIN, John MARTINDALE, Jason BERWICK et John MAYHEW : Investigating neural–hemodynamic coupling and the hemodynamic response function in the awake rat. *Neuroimage*, 32(1):33–48, 2006.
- [131] Elizabeth MC HILLMAN : Optical brain imaging in vivo : techniques and applications from animal to man. *Journal of biomedical optics*, 12(5):051402, 2007.

- [132] Elizabeth MC HILLMAN : Coupling mechanism and significance of the bold signal : a status report. *Annual review of neuroscience*, 37:161–181, 2014.
- [133] Annelies MOERMAN, Isabelle VAN HERZEELE, Caroline VANPETEGHEM, Frank VERMASSEN, Katrien FRANÇOIS et Patrick WOUTERS : Near-infrared spectroscopy for monitoring spinal cord ischemia during hybrid thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Journal of Endovascular Therapy : An Official Journal of the International Society of Endovascular Specialists*, 18(1):91–95, février 2011.
- [134] Reinout PE BOEZEMAN, Eric P van DONGEN, Wim J MORSHUIS, Uday SONKER, Eduard HJF BOEZEMAN, Frans GJ WAANDERS et Jean-Paul PM de VRIES : Spinal near-infrared spectroscopy measurements during and after thoracoabdominal aortic aneurysm repair : a pilot study. *The Annals of thoracic surgery*, 99(4):1267–1274, 2015.
- [135] Koichi SUEHIRO, Tomoharu FUNAO, Yohei FUJIMOTO, Akira MUKAI, Mitsuyo NAKAMURA et Kiyonobu NISHIKAWA : Transcutaneous near-infrared spectroscopy for monitoring spinal cord ischemia : an experimental study in swine. *Journal of clinical monitoring and computing*, 31(5):975–979, 2017.
- [136] Maximilian LUEHR, Jean BACHET, Friedrich-Wilhelm MOHR et Christian D ETZ : Modern temperature management in aortic arch surgery : the dilemma of moderate hypothermia. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 45(1):27–39, 2013.
- [137] M BONAY : Démarche diagnostique et thérapeutique devant une hypoxémie. *EMC-Médecine*, 1(5):393–405, 2004.
- [138] N. PALEIRON, E. RIVIERE, G. ROHEL, M. ANDRE, M. PIQUEMAL, U. VINSONNEAU, P. PAULE et F. GRASSIN : Démarche diagnostique d’une hypoxémie « nue » de l’adulte. *Annales de Cardiologie et d’Angéiologie*, 64(1):21 – 26, 2015.
- [139] R. Rox ANDERSON et John A. PARRISH : The optics of human skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 77(1):13 – 19, 1981.
- [140] A. DABOUSSI et O. FOURCADE : Seuil ischémique en pratique clinique. *Annales Françaises d’Anesthésie et de Réanimation*, 25(7):729 – 734, 2006.
- [141] Emilie CHIPON : *IRM fonctionnelle quantitative appliquée à la vasoréactivité cérébrale*. Thèse de doctorat, Université Joseph-Fourier-Grenoble I, 2009.
- [142] Jonathan BIRNS, Jozef JAROSZ, Hugh S MARKUS et Lalit KALRA : Cerebrovascular reactivity and dynamic autoregulation in ischaemic subcortical white matter disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(10):1093–1098, 2009.
- [143] Melissa C WERNDLER, Samira SAADOUN, Isaac PHANG, Marek CZOSNYKA, Georgios V VARSOS, Zofia H CZOSNYKA, Peter SMIELEWSKI, Ali JAMOUS, B Anthony BELL, Argyro ZOUMPROULI *et al.* : Monitoring of spinal cord perfusion pressure in acute spinal cord injury : initial findings of the injured spinal cord pressure evaluation study. *Critical care medicine*, 42(3):646–655, 2014.

- [144] Jung-Shun LEE, Shih-Yuan FANG, Jun-Neng ROAN, I-Ming JOU et Chen-Fuh LAM : Spinal cord injury enhances arterial expression and reactivity of  $\alpha$ 1-adrenergic receptors—mechanistic investigation into autonomic dysreflexia. *The Spine Journal*, 16(1):65–71, 2016.
- [145] M TACHROUNT, A DAVIES, R DESAI, K SMITH, D THOMAS et X GOLAY : Characterization of rat spinal cord vasoreactivity using arterial spins labelling at 9.4 t. *In Characterization of rat spinal cord vasoreactivity using arterial spins labelling at 9.4 T*. ISMRM 23rd Annual Scientific Meeting, 2015.
- [146] Alexander E ROPPER, Matthew T NEAL et Nicholas THEODORE : Acute management of traumatic cervical spinal cord injury. *Practical neurology*, pages practneurol–2015, 2015.
- [147] Justin P. PHILLIPS, Vincent CIBERT-GOTON, Richard M. LANGFORD et Peter J. SHORTLAND : Perfusion assessment in rat spinal cord tissue using photoplethysmography and laser Doppler flux measurements. *Journal of biomedical optics*, 18(3):037005–037005, 2013.
- [148] J P PHILLIPS et P A KYRIACOU : Photoplethysmographic sensors for perfusion measurements in spinal cord tissue. *Journal of Physics : Conference Series*, 307:012016, août 2011.
- [149] Vikrant SHARMA, Ji-Wei HE, Sweta NARVENKAR, Yuan Bo PENG et Hanli LIU : Quantification of light reflectance spectroscopy and its application : Determination of hemodynamics on the rat spinal cord and brain induced by electrical stimulation. *NeuroImage*, 56(3):1316–1328, juin 2011.
- [150] Rickson C MESQUITA, Angela D’SOUZA, Thomas V BILFINGER, Robert M GALLER, Asher EMANUEL, Steven S SCHENKEL, Arjun G YODH et Thomas F FLOYD : Optical monitoring and detection of spinal cord ischemia. *PLoS One*, 8(12):e83370, 2013.
- [151] Babak SHADGAN, Brian K KWON, Femke STREIJGER, Neda MANOUCHEHRI, Kitty SO, Katelyn SHORTT, Peter A CRIPTON et Andrew MACNAB : Optical monitoring of spinal cord hemodynamics, a feasibility study. *In Proc. of SPIE Vol*, volume 10072, pages 100720T–1, 2017.
- [152] Andrew J MACNAB, Roy E GAGNON et Faith A GAGNON : Near infrared spectroscopy for intraoperative monitoring of the spinal cord. *Spine*, 27(1):17–20, 2002.
- [153] Safa O KASAP : *Optoelectronics & photonics : principles & practices : international edition*. Pearson Higher Ed, 2013.
- [154] Princeton Optronics. <http://www.princetonoptronics.com/mass-production-of-vcsels-and-vcsel-arrays-for-optical-proximity-sensors/>.
- [155] Learn about electronics - photodiode sensitivity. <http://www.learnabout-electronics.org/>.

- 
- [156] AMS - Photo Sensor Response Sensitivity to Temperature. <http://ams.com/eng/content/download/309085/1098041/version/1>.
- [157] KJ REYNOLDS, JP DE KOCK, L TARASSENKO et JTB MOYLE : Temperature dependence of LED and its theoretical effect on pulse oximetry. *BJA : British Journal of Anaesthesia*, 67(5):638–643, 1991.
- [158] OSRAM OS - SFH7050. [http://www.osram.com/os/ecat/SFH207050/com/en/class\\_pim\\_web\\_catalog\\_103489/global/prd\\_pim\\_device\\_2220012](http://www.osram.com/os/ecat/SFH207050/com/en/class_pim_web_catalog_103489/global/prd_pim_device_2220012).
- [159] Prizmatix. <http://www.prizmatix.com/FC/Fiber-Coupled-LED-Silver-LED.aspx>.
- [160] Thorlabs. [http://www.thorlabs.com/newgrouppage9.cfm?objectgroup\\_id=285](http://www.thorlabs.com/newgrouppage9.cfm?objectgroup_id=285).
- [161] Scott HANEY : *Practical applications and properties of the Exponentially Modified Gaussian (EMG) distribution*. Thèse de doctorat, Drexel University, 2011.
- [162] Yuri KALAMBET, Yuri KOZMIN, Ksenia MIKHAILOVA, Igor NAGAEV et Pavel TIKHONOV : Reconstruction of chromatographic peaks using the exponentially modified gaussian function. *Journal of Chemometrics*, 25(7):352–356, 2011.
- [163] E Fred SCHUBERT, Thomas GESSMANN et Jong Kyu KIM : *Light emitting diodes*. Wiley Online Library, 2005.
- [164] Matti HUIKU : Compensation of human variability in pulse oximetry, décembre 31 2002. US Patent 6,501,974.
- [165] Massl E KIANI, Mohamed DIAB, Ammar AL-ALI et Walter M WEBER : Parameter compensated pulse oximeter, septembre 25 2007. US Patent 7,274,955.
- [166] Michael J LEWIS : Heart rate variability analysis : a tool to assess cardiac autonomic function. *CIN : Computers, Informatics, Nursing*, 23(6):335–341, 2005.
- [167] A John CAMM, Marek MALIK, J Thomas BIGGER, Günter BREITHARDT, Sergio CERUTTI, Richard J COHEN, Philippe COUMEL, Ernest L FALLEN, Harold L KENNEDY, RE KLEIGER *et al.* : Heart rate variability. standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European heart journal*, 17(3):354–381, 1996.
- [168] José Miguel MEDEIROS : Development of a heart rate variability analysis tool. Mémoire de D.E.A., Universidade de Coimbra, 2010.
- [169] Norbert STUBAN et Masatsugu NIWAYAMA : Optimal filter bandwidth for pulse oximetry. *Review of Scientific Instruments*, 83(10):104708, 2012.
- [170] Eduardo Aguilar PELAEZ et Esther Rodríguez VILLEGAS : Led power reduction trade-offs for ambulatory pulse oximetry. In *Engineering in Medicine and Biology Society, 2007. EMBS 2007. 29th Annual International Conference of the IEEE*, pages 2296–2299. IEEE, 2007.



- [171] KN GLAROS et EM DRAKAKIS : Trade-offs for low power integrated pulse oximeters. *In Biomedical Circuits and Systems Conference, 2009. BioCAS 2009. IEEE*, pages 245–248. IEEE, 2009.
- [172] Thierry COURCIER, Mariana GOULART, Patrick PITTET, Davies W de LIMA MONTEIRO, Paul G CHARETTE, Vincent AIMEZ et Guo-Neng LU : CMOS BQJ detector chip with integrated charge-amplifiers for fluorescence measurements. *Sensors and Actuators B : Chemical*, 190:288–294, 2014.
- [173] S FERUGLIO, Thierry COURCIER, A KARAMI, A ALEXANDRE-GAUTHIER, O ROMAIN, V AIMEZ, PG CHARETTE, P PITTET et GN LU : Opto-electrical Modeling of CMOS Buried Quad Junction Photodetector. *Key Engineering Materials*, 605:470–473, 2014.
- [174] Zhiyong ZHAN, Bin ZHOU, Zhenhong FU, Frank V BRIGHT, Alexander N CARTWRIGHT, Carrie M BARTSCH et Albert H TITUS : Filterless optical oxygen sensor based on a CMOS buried double junction photodiode. *Sensors and Actuators B : Chemical*, 176:729–735, 2013.
- [175] Sylvain FERUGLIO, Guo-Neng LU, Patrick GARDA et Gabriel VASILESCU : A review of the CMOS buried double junction (BDJ) photodetector and its applications. *Sensors*, 8(10):6566–6594, 2008.
- [176] Stefan SCHIDL, Eugenijus KANIUSAS et Horst ZIMMERMANN : CMOS chip with multi junction photo detector for sensing biomedical signals. *In SENSORS, 2013 IEEE*, pages 1–4. IEEE, 2013.
- [177] Alejandro VON CHONG, Mehdi TEROSIET, Aymeric HISTACE et Olivier ROMAIN : Towards a novel single-LED pulse oximeter based on a multispectral sensor for iot applications. *Microelectronics Journal*, 2018.
- [178] Sung-Yun PARK, Kyuseok LEE, Hyunsoo SONG et Euisik YOON : Simultaneous imaging and energy harvesting in cmos image sensor pixels. *IEEE Electron Device Letters*, 39(4):532–535, 2018.
- [179] Stabilize your transimpedance amplifier. <http://www.maximintegrated.com/app-notes/index.mvp/id/5129>.
- [180] Mark JOHNSON : *Photodetection and Measurement : Maximizing Performance in Optical Systems*. McGraw-Hill Professional, New York, 1 edition édition, août 2003.
- [181] James PATTERSON : *A Photoplethysmography System Optimised for Pervasive Cardiac Monitoring*. Thèse de doctorat, Imperial College London, 2013.
- [182] Analog device. <http://www.analog.com>.
- [183] Directive 93/42/cee du conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux | Legifrance. <http://www.legifrance.gouv.fr/>.

- [184] Parcours du dispositif médical | Haute Autorité de Santé. [http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide\\_pratique\\_dm.pdf](http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide_pratique_dm.pdf), Révision 2013.
- [185] E. J. GUINEY : The pig as an experimental animal with particular reference to cardiovascular surgery. *Irish Journal of Medical Science*, 40(6):273–280, juin 1965.
- [186] Peter de HAAN, Cor J. KALKMAN, Sven AG MEYLAERTS, Jeroen LIPS et Michael JHM JACOBS : Development of spinal cord ischemia after clamping of non-critical segmental arteries in the pig. *The Annals of thoracic surgery*, 68(4):1278–1284, 1999.
- [187] Lars G. SVENSSON, Vasishta PATEL, Joseph S. COSELLI et E. Stanley CRAWFORD : Preliminary report of localization of spinal cord blood supply by hydrogen during aortic operations. *The Annals of Thoracic Surgery*, 49(4):528–536, avril 1990.
- [188] Justus T. STRAUCH, Alexander LAUTEN, Ning ZHANG, Thorsten WAHLERS et Randall B. GRIEPP : Anatomy of Spinal Cord Blood Supply in the Pig. *The Annals of Thoracic Surgery*, 83(6):2130–2134, juin 2007.
- [189] R. DATH, A. D. EBINESAN, K. M. PORTER et A. W. MILES : Anatomical measurements of porcine lumbar vertebrae. *Clinical Biomechanics*, 22(5):607–613, juin 2007.
- [190] Iris BUSSCHER, Joris J. W. PLOEGMAKERS, Gijsbertus J. VERKERKE et Albert G. VELDUIZEN : Comparative anatomical dimensions of the complete human and porcine spine. *European Spine Journal*, 19(7):1104–1114, juillet 2010.
- [191] Shan Juan XIE, Yu LU, Sook YOON, Jucheng YANG et Dong Sun PARK : Intensity variation normalization for finger vein recognition using guided filter based single scale retinex. *Sensors*, 15(7):17089–17105, 2015.
- [192] Angiographie de la main. [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Arterio\\_main.JPG](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Arterio_main.JPG).
- [193] Robert LP van VEEN, HJCM STERENBORG, A PIFFERI, A TORRICELLI et R CUBEDDU : Determination of vis-nir absorption coefficients of mammalian fat, with time-and spatially resolved diffuse reflectance and transmission spectroscopy. In *Biomedical Topical Meeting*, page SF4. Optical Society of America, 2004.
- [194] Specular and diffuse reflection. <http://hesed.info/blog/specular-and-diffuse-reflection.abp>.
- [195] W ERHARDT, Christine LENDL, R HIPPE, G von HEGEL, G WIESNER et H WIESNER : The use of pulse oximetry in clinical veterinary anaesthesia. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 17(1):30–31, 1990.

- [196] Oxford medicine. <http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780190214883.001.0001/med-9780190214883-chapter-1>.
- [197] Bryn A MARTIN, Philippe REYMOND, Jan NOVY, Olivier BALÉDENT et Nikolaos STERGIOPULOS : A coupled hydrodynamic model of the cardiovascular and cerebrospinal fluid system. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 302(7):H1492–H1509, 2012.
- [198] Kozo NAKAMURA, Koki URAYAMA et Yuichi HOSHINO : Site of origin of spinal cerebrospinal fluid pulse wave. *Journal of orthopaedic science*, 3(1):60–66, 1998.
- [199] Michael EGNOR, Mark WAGSHUL, Joe MADSEN, Rui ZOU, Erin MCCORMACK, Raphael HAZEL et Pat MCALLISTER : The cerebral windkessel and its relevance to hydrocephalus : the notch filter model of cerebral blood flow. *Cerebrospinal fluid research*, 3(S1):S48, 2006.

