

ÉCOLE DE TECHNOLOGIE SUPÉRIEURE
UNIVERSITÉ DU QUÉBEC

MÉMOIRE PRÉSENTÉ À
L'ÉCOLE DE TECHNOLOGIE SUPÉRIEURE

COMME EXIGENCE PARTIELLE
À L'OBTENTION DE LA
MAÎTRISE AVEC MÉMOIRE EN GÉNIE ÉLECTRIQUE
M. Sc. A.

PAR
Antoine BRASSARD SIMARD

IMAGERIE FONCTIONNELLE DE LA RÉTINE PAR ÉLECTRORÉTINOGRAPHIE
MULTI-ANGULAIRE

MONTRÉAL, LE 30 MARS 2016

©Tous droits réservés, Antoine Brassard Simard, 2016

©Tous droits réservés

Cette licence signifie qu'il est interdit de reproduire, d'enregistrer ou de diffuser en tout ou en partie, le présent document. Le lecteur qui désire imprimer ou conserver sur un autre media une partie importante de ce document, doit obligatoirement en demander l'autorisation à l'auteur.

PRÉSENTATION DU JURY

CE MÉMOIRE A ÉTÉ ÉVALUÉ

PAR UN JURY COMPOSÉ DE :

M. Jean-Marc Lina, directeur de mémoire
Département de génie électrique à l'École de technologie supérieure

M. Pierre Lachapelle, co-directeur de mémoire
Centre Universitaire de Santé McGill

Mme Rita Noumeir, présidente du jury
Département de génie électrique à l'École de technologie supérieure

M. Christian Gargour, membre du jury
Département de génie électrique à l'École de technologie supérieure

IL A FAIT L'OBJET D'UNE SOUTENANCE DEVANT JURY ET PUBLIC

LE 10 MARS 2016

À L'ÉCOLE DE TECHNOLOGIE SUPÉRIEURE

REMERCIEMENTS

Je tiens d'abord à remercier mes superviseurs. Merci Jean-Marc Lina de m'avoir accueilli au LATIS, merci pour ta confiance, pour les précieux conseils que tu m'as donnés autant pour ce projet que dans ma vie professionnelle. Merci d'avoir atténué mes critiques de mon propre travail à coup de « Alors ? C'est pas mal ! » Travailler avec toi était un plaisir et je vais m'ennuyer de ton humour. Merci Pierre Lachapelle de m'avoir intégré à ton laboratoire et par « intégré », je veux dire, d'en avoir fait ma 2^e famille. Je n'oublierai jamais les moments que j'ai passé parmi vous Mathieu, Anna, Suna, Allison, Joanna, Hadi, Samaneh et Mina. Merci aussi de m'avoir permis de présenter mes travaux au McGill Day, à la réunion annuelle du Réseau-Vision et à celle de l'ISCEV 2015. Il y a toujours de ces moments marquants qu'on aime se remémorer quand ça va mal et ma mention pour le Dodt Award sera un de ces moments marquants. Pierre, je te dois ce moment et je t'en remercie du fond du cœur.

Je tiens aussi à remercier mes proches pour leur support. Mes parents, qui m'ont soutenu tout au long de mon parcours scolaire et Émilie, qui est arrivée dans ma vie alors que je commençais tout juste mon projet. Merci pour votre support indéfectible et merci d'être une source de motivation. Merci Émilie d'être venu avec moi en Slovénie. Ça nous fera tout un souvenir, mais « Ça fait cher le pain, hein ? »

Ce travail a bénéficié du soutien financier des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) et du Réseau de recherche en santé de la vision (RRSV).

IMAGERIE FONCTIONNELLE DE LA RÉTINE PAR ÉLECTRORÉTINOGRAPHIE MULTI-ANGULAIRE

Antoine BRASSARD SIMARD

RÉSUMÉ

Objectif : L'objectif de ce projet est de concevoir une méthode d'enregistrement de l'activité électrophysiologique de l'œil permettant une image fonctionnelle de la rétine. L'objectif à long terme de ce travail est de fournir au clinicien un outil d'imagerie pour le diagnostic de certains dysfonctionnements de la rétine (rétinopathies).

Contexte : L'électrorétinogramme (ERG) plein champ est une méthode bien connue permettant de déterminer objectivement la fonction rétinienne. Cependant, cette méthode ne permet pas d'exprimer les variations locales de la réponse rétinienne à moins d'utiliser un stimulus spécifique, comme cela est fait en ERG multi-focal (mfERG). Ce travail propose une solution en deux temps. D'abord, nous proposons une méthode permettant d'enregistrer un ERG comportant plusieurs dérivations spatiales (comme dans le contexte ECG). Ensuite, nous proposons une solution au problème électromagnétique de calculer l'activité rétinienne sur plus de dipôles qu'il y a de points d'enregistrement.

Méthode : Nous avons proposé une méthode originale qui profite de la capacité qu'a l'œil de tourner afin d'enregistrer plusieurs potentiels sur la cornée ou la peau (la méthode maERG). Cette méthode consiste à positionner 3 électrodes cutanées sur la paupière inférieure et les cathi interne et externe. Nous avons enregistré le maERG de 2 sujets sains pour 11 directions du regard pour un total de 33 électrodes *virtuelles* par sujet. À partir d'un modèle réaliste de conductivités et de géométries de l'œil et de la peau, nous avons construit un modèle par éléments finis de frontières de l'œil humain. Afin de déterminer si la méthode maERG permet la construction d'une image fonctionnelle de la rétine, nous avons comparé la qualité de reconstruction de plusieurs configurations d'électrodes du maERG avec un modèle d'un jeu d'électrodes directement en contact avec la cornée. Nous avons simulé 2 scénarios : une rétinopathie centrale et une périphérique. Nous avons propagé la topographie rétinienne simulée sur les électrodes (ce qu'on appelle le problème direct). À partir de ces mesures d'électrodes simulées, nous avons reconstruit l'activité des sources et comparé cette topographie reconstruite avec la topographie initiale en utilisant une méthode balancée de l'approche Area Under ROC-curve (AUC) ainsi qu'avec la méthode du Coefficient de Corrélation de Matthews (CCM). Nous avons ensuite utilisé les AUCs et CCMs de chaque configuration comme métrique du potentiel de la méthode maERG comme modalité d'imagerie diagnostique. Nous avons également proposé une méthode afin de réduire le rapport signal sur bruit (ou SNR) minimal, qui consiste à localiser les coefficients d'une transformée en ondelettes invariance par décalage. Finalement, pour comparer qualitativement nos résultats simulés avec des données expérimentales, nous avons reconstruit l'activité rétinienne de sujets sains.

Résultats : Chaque électrode virtuelle donnait un signal ERG différent des autres, ce qui signifie qu'il est possible d'obtenir plusieurs dérivations d'un même ERG suggérant qu'il est possible de résoudre le problème inverse. Nos simulations ont démontré qu'il était possible d'obtenir une reconstruction correcte ($AUC>0.7$ et $CCM>0.5$) seulement avec des variations horizontales du regard, un SNR de 55dB et une surface pathologique d'au minimum 5%. Nous avons également démontré qu'en localisant les coefficients de la transformée en ondelette, il était possible de réduire le SNR minimal à 30-40dB. La reconstruction d'activité rétinienne de sujets sains a donné des topographies qualitativement similaires à celles de données simulées, ce qui signifie que nos résultats simulés concordent avec la réalité.

Conclusion : Nous avons proposé une nouvelle méthode permettant l'enregistrement de plusieurs dérivations de l'ERG en profitant de la capacité de l'œil de tourner, méthode que nous avons nommé maERG. Nous avons aussi proposé un modèle de l'œil humain et une méthode de résolution du problème inverse afin de représenter l'activité rétinienne à partir de la position d'une parcelle, créant ainsi une nouvelle modalité d'imagerie fonctionnelle de la rétine. Malgré que notre technique nécessite un SNR élevé, nous avons démontré qu'il existe des méthodes de débruitage qui permettent d'atteindre une meilleure qualité du signal et ainsi, une bonne résolution d'imagerie rétinienne. Nous croyons que notre technique d'enregistrement de l'ERG augmentera la sensibilité de l'ERG et ainsi, permettre un diagnostic précoce et un suivi plus précis de rétinopathies.

Mot-clés : électrorétinogramme, problème inverse, localisation, rétinopathie, imagerie

FUNCTIONAL IMAGING OF THE RETINA WITH MULTI-ANGULAR ELECTRORETINOGRAPHY

Antoine BRASSARD SIMARD

ABSTRACT

Purpose : The purpose of this project is to develop a recording method of the electrophysiology of the eye allowing functional cartography of the retina. The long term objective of this approach is to provide the clinician with an imaging tool helping to diagnose certain retina pathologies (retinopathies).

Context: Full field ERG is a well-known method to objectively assess retinal function. However, this method cannot express local variations in retinal response unless a specific stimulus is used, as is done in mfERG. Our solution was twofold. First, we proposed a method for recording an ERG with multiple spatial derivations (as is done in ECG). Second, we solved the electromagnetic problem of computing retinal activity from few corneal or skin potentials.

Methods: We proposed a novel method that uses the rotating capability of the human eye in order to record corneal or skin potentials from various positions (i.e. the maERG). This method implies that 3 skin electrodes are positioned on the subject's lower lid, internal canthus and external canthus. We recorded the maERG from 2 healthy subjects using 11 different gaze positions for a total of 33 *virtual* electrodes per subject. Based on realistic eye and skin conductivities and geometries, we built a Boundary Elements Model (BEM) of the human eye. In order to determine if the maERG method can be used for retinal imaging, we compared the performance of multiple electrodes configurations of maERG model with a model containing an electrode array in direct contact with the cornea. We simulated 2 scenarios: a central inactivity and a peripheral inactivity. We propagated the simulated retinal activity on the electrodes (i.e. the forward model). Based on these simulated electrode measurements, we reconstructed the retinal activity (i.e. the inverse problem) and compared the reconstructed image with the theoretical sources configuration using a balanced Area Under ROC-curve (AUC) and Matthews Correlation Coefficient (MCC) approaches. We compared AUCs and MCCs obtained with all models as a metric of the maERG reconstruction potential. We also proposed a method to overcome the necessity of a high Signal-to-Noise Ratio (SNR) signals by locating shift invariant wavelet transform coefficients. Finally, to qualitatively compare our simulated result with experimental data, we reconstructed the retinal activity of healthy subjects.

Results: The different skin electrodes gave different ERG signals according to each gaze position, meaning that our recording method can give multiple ERG derivations and thus, the inverse problem is feasible. Our simulations results showed that fair reconstruction (AUC>0.7 and MCC>0.5) was possible with only horizontal gaze variations, 55dB Signal-to-Noise Ratio (SNR) and a pathology surface of at least 5%. We also demonstrated that localising with wavelet coefficients, we can reduce the minimum SNR to about 30-40dB.

The reconstruction of retinal activity from experimental data of healthy subjects were qualitatively similar to the healthy subject simulation meaning that our simulated and experimental data are concordant.

Conclusion: We proposed a novel method for the recording of multiple derivations of the ERG response by using the rotating capability of the human eye, a method that we named the maERG. We also propose a model of the human eye and a method to solve the inverse problem in order to represent the retinal activity based on each parcel's position, therefore generating a functional imaging of retinal responses. Even if our technique necessitates a high SNR, we demonstrated that denoising algorithms exist which would permit to achieve that signal quality and thus, good retinal mapping resolution. We believe that our novel technique of recording the ERG will increase the sensitivity of the ERG thus permitting earlier diagnosis and more precise monitoring of retinopathies.

Keywords : electroretinogram, inverse problem, localisation, retinopathy, imaging

TABLE DES MATIÈRES

	Page
INTRODUCTION	25
CHAPITRE 1 LE SIGNAL ERG	29
1.1 Structure de l'œil humain.....	30
1.2 Méthodes d'enregistrement de l'ERG	33
1.3 Conclusion de chapitre.....	37
CHAPITRE 2 REVUE DE LA LITTÉRATURE	39
2.1 Introduction.....	39
2.2 Modélisation du problème	39
2.3 Problème direct et inverse en ERG	40
2.4 Modèle par éléments finis	42
2.5 Problème inverse.....	43
2.5.1 Méthode MNE	44
2.5.2 Méthode wMNE.....	44
2.5.3 Méthode LORETA.....	45
2.5.4 Approche beamformer	46
2.5.5 SAM.....	47
2.5.6 Méthode MSP	47
2.6 Ondelettes et Problème Inverse	48
2.6.1 Principes de la transformée en ondelette	49
2.6.2 Ondelettes discrètes	50
2.6.3 Transformée en ondelette invariante par translation.....	54
2.7 Conclusion de chapitre.....	58
CHAPITRE 3 MÉTHODOLOGIE	59
3.1 Modélisation de l'œil	59
3.2 Configurations des électrodes	60
3.2.1 Approche multi-électrode	61
3.2.2 Approche maERG avec mouvements horizontaux	61
3.2.3 Approche maERG avec mouvements horizontaux et électrodes équidistantes.....	63
3.2.4 Approche maERG avec mouvements horizontaux et verticaux	64
3.2.5 Approche maERG avec mouvements horizontaux et verticaux et électrodes équidistantes	65
3.2.6 Approche maERG avec directions aléatoires du regard	66
3.3 Pondération des sources	67
3.4 Méthode SCMN	69
3.5 Simulations	73
3.5.1 Rétine saine	74
3.5.2 Région inactive	74

3.5.3	Rétinopathie centrale	74
3.5.4	Rétinopathie périphérique	75
3.6	Expérimentations	75
3.7	Méthodologie de validation	75
3.7.1	AUC_{proche} et AUC_{lointain}	76
3.7.2	Coefficient de Corrélation de Matthews	78
3.7.3	Analyse ROC complète	78
3.8	Conclusion de chapitre	79
CHAPITRE 4 RÉSULTATS		81
4.1	Comparaison des modèles	81
4.1.1	Approche multi-électrodes	81
4.1.2	Approche maERG avec mouvements horizontaux	83
4.1.3	Approche maERG avec mouvements horizontaux et électrodes équidistantes	85
4.1.4	Approche maERG avec mouvements horizontaux et verticaux	87
4.1.5	Approche maERG avec mouvements horizontaux et verticaux et électrodes équidistantes	89
4.1.6	Résumé comparatif	90
4.1.7	Approche maERG avec directions aléatoires du regard	92
4.2	Amélioration de la reconstruction avec analyse par ondelettes	93
4.2.1	Comparaison des transformées en ondelettes	93
4.2.2	Impact sur la reconstruction	94
4.3	Comparaison des méthodes de résolution du problème inverse	96
4.3.1	Approche beamformer	98
4.3.2	Méthode SCMN	100
4.3.3	Méthode wMNE	102
4.4	Comparaison des méthodes	108
4.5	Résultats expérimentaux	109
CHAPITRE 5 DISCUSSION		115
5.1	Contextualisation	115
5.2	Interprétation des simulations	116
5.3	Modèle recommandé	117
5.4	Méthode de résolution du problème inverse	118
5.5	Interprétation des résultats expérimentaux	118
CONCLUSION		121
5.6	Résultats à retenir	121
5.7	Contributions originales	122
RECOMMANDATIONS		123
ANNEXE I ÉQUATIONS DE MAXWELL		125
ANNEXE II SOLUTIONS DU PROBLÈME DIRECT		129

LISTE DE RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....131

LISTE DES TABLEAUX

	Page	
Tableau 2.1	Correspondance échelle-fréquence	52
Tableau 2.2	Décimation selon la valeur de l'opérateur de décalage	57
Tableau 3.1	Rayons et conductivités des tissus du modèle	60
Tableau 4.1	SNR minimal (dB) pour un AUC>0.7	90
Tableau 4.2	Extension spatiale minimale pour un AUC>0.7	91
Tableau 4.3	SNR minimal (dB) pour un CCM>0.5.....	91
Tableau 4.4	Extension spatiale minimale pour un CCM>0.5.....	92
Tableau 4.5	Comparaison des méthodes de résolution du problème inverse	109

LISTE DES FIGURES

	Page	
Figure 1.1	Signal ERG	29
Figure 1.2	Cellules de la rétine et signal ERG	30
Figure 1.3	Structure du globe oculaire	31
Figure 1.4	Stimulateur Ganzfeld	33
Figure 1.5	<i>Photopic Hill</i>	34
Figure 1.6	Amplitudes de l'onde a et b d'un <i>Photopic Hill</i>	35
Figure 1.7	5 paradigmes de stimulation de l'ERG reconnus par l'ISCEV	36
Figure 1.8	5 types d'électrodes	37
Figure 2.1	Schéma de la lentille multi-électrode	40
Figure 2.2	Modèle par éléments finis de frontières	42
Figure 2.3	Ondelette de Haar	50
Figure 2.4	Banque de filtres orthogonaux	51
Figure 2.5	DWT d'un signal ERG	53
Figure 2.6	Effet du décalage du signal sur la DWT	54
Figure 2.7	Représentation volumétrique de la transformée en ondelette stationnaire	56
Figure 2.8	Illustration de l'invariance par translation	58
Figure 3.1	Modèle BEM des structures de l'œil	59
Figure 3.2	Modèle BEM multi-électrodes de l'œil	61
Figure 3.3	Électrodes réelles de la maERG	62
Figure 3.4	Modèle BEM de la méthode maERG avec mouvements horizontaux seulement	63

Figure 3.5	Modèle BEM de la méthode maERG à une couche de peau avec mouvements horizontaux seulement.....	64
Figure 3.6	Modèle BEM de la méthode maERG avec mouvements verticaux et horizontaux	65
Figure 3.7	Modèle BEM de la méthode maERG avec électrodes équidistantes.....	66
Figure 3.8	Modèle BEM de la méthode maERG avec mouvements aléatoires	67
Figure 3.9	Pondération relative des sources selon l'angle d'excentricité	68
Figure 3.10	Exemple de rétine pathologique.....	70
Figure 3.11	Matrice d'adjacence à 6 points	71
Figure 3.12	Matrice d'adjacence à 500 points	72
Figure 3.13	Liens logiques entre les points.....	72
Figure 3.14	Régions Θ	77
Figure 4.1	Analyse ROC (line pleines) et CCM (ligne pointillées) pour une rétinopathie centrale reconstruite par MNE (A), LORETA (B) et rétinopathie périphérique reconstruite par MNE (C) et LORETA (D).....	82
Figure 4.2	Analyse ROC (line pleines) et CCM (ligne pointillées) pour une rétinopathie centrale reconstruite par MNE (A), LORETA (B) et rétinopathie périphérique reconstruite par MNE (C) et LORETA (D).....	84
Figure 4.3	Reconstruction typique de la méthode maERG avec 3 couches de peau et mouvements horizontaux seulement.....	85
Figure 4.4	Analyse ROC (line pleines) et CCM (ligne pointillées) pour une rétinopathie centrale reconstruite par MNE (A), LORETA (B) et rétinopathie périphérique reconstruite par MNE (C) et LORETA (D).....	86
Figure 4.5	Analyse ROC (line pleines) et CCM (ligne pointillées) pour une rétinopathie centrale reconstruite par MNE (A), LORETA (B) et rétinopathie périphérique reconstruite par MNE (C) et LORETA (D).....	88
Figure 4.6	Analyse ROC (line pleines) et CCM (ligne pointillées) pour une rétinopathie centrale reconstruite par MNE (A), LORETA (B) et rétinopathie périphérique reconstruite par MNE (C) et LORETA (D).....	89

Figure 4.7	Analyse ROC (line pleines) et CCM (ligne pointillées) pour une rétinopathie centrale reconstruite par MNE (A), LORETA (B) et rétinopathie périphérique reconstruite par MNE (C) et LORETA (D).....	92
Figure 4.8	Distribution de la DWT à décimation D_0 (A) et à décimation D_ϵ (B)	94
Figure 4.9	Analyse ROC et CCM pour une rétinopathie centrale reconstruite à partir d'amplitudes instantanées (A), de la transformée en ondelette décimée D_0 (B) et D_ϵ (C)	95
Figure 4.10	Analyse ROC et CCM pour une rétinopathie périphérique reconstruite à partir d'amplitudes instantanées (A), de la transformée en ondelette décimée D_0 (B) et D_ϵ (C)	96
Figure 4.11	Rétinopathie périphérique (A) reconstruite par LORETA (B)	97
Figure 4.12	Rétinopathie centrale (A) reconstruite par LORETA (B).....	98
Figure 4.13	Rétinopathie périphérique (A) reconstruite par approche beamformer (B).....	99
Figure 4.14	Rétinopathie centrale (A) reconstruite par approche beamformer (B) ...	100
Figure 4.15	Rétinopathie périphérique (A) reconstruite par SCMN (B).....	101
Figure 4.16	Rétinopathie centrale (A) reconstruite par SCMN (B)	102
Figure 4.17	Rétinopathie périphérique (A) reconstruite par wMNE initialisée avec une matrice identité (B)	103
Figure 4.18	Rétinopathie centrale (A) reconstruite par wMNE initialisée avec une matrice identité (B)	104
Figure 4.19	Rétinopathie périphérique (A) reconstruite par wMNE initialisée avec MSP (B)	105
Figure 4.20	Rétinopathie centrale (A) reconstruite par wMNE initialisée avec MSP (B)	106
Figure 4.21	Rétinopathie périphérique (A) reconstruite par wMNE initialisée avec beamformer (B).....	107
Figure 4.22	Rétinopathie centrale (A) reconstruite par wMNE initialisée avec beamformer (B).....	108

Figure 4.23	maERG expérimentaux avec électrode DTL (DTL) et cutanées sur le canthus interne (IC), la paupière inférieure (LL) et le canthus externe (EC).....	110
Figure 4.24	Reconstruction du coefficient à 20 Hz (A), 40 Hz (B), 80 Hz (C) et 160 Hz (D) du sujet 1.....	111
Figure 4.25	Reconstruction du coefficient à 20 Hz (A), 40 Hz (B), 80 Hz (C) et 160 Hz (D) du sujet 2.....	113

LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

AUC	<i>Area Under Curve</i>
BEM	<i>Boundary Element Method</i>
CCM	Coefficient de corrélation de Matthews
DTL	Dawson-Trick-Litzkow
DWT	<i>Discrete Wavelet Transform</i> ou Transformée on ondelette discrète
ECD	<i>Equivalent Current Dipole</i>
EEG	Électroencéphalographie / Électroencéphalogramme
EIT	<i>Electrical Impedance Tomography</i>
ERG	Électrorétinographie / Électrorétinogramme
FN	Faux négatif
FP	Faux positif
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISCEV	<i>International Society for Clinical Electrophysiology of Vision</i>
LCMV	<i>Linearly Constrained Minimum Variance</i>
LORETA	<i>Low Resolution Electromagnetic Tomography</i>
MEG	Magnétoencéphalographie / Magnétoencéphalogramme
MNE	<i>Minimum Norm Estimate</i>
MSP	<i>Multivariate Source Prelocalization</i>
MUSIC	<i>Multiple Signal Classification</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SAM	<i>Synthetic Aperture Magnetometry</i>
SCMN	<i>Spatially Correlated Minimum Norm</i>

TFP	Taux de faux positifs
TVP	Taux de vrais positifs
VN	Vrai négatif
VP	Vrai positif
wMNE	<i>Weighted Minimum Norm Estimate</i>

LISTE DES SYMBOLES ET UNITÉS DE MESURE

cd/m ²	Candela par mètre carré
cd·s/m ²	Candela seconde par mètre carré
Hz	Hertz
ms	Miliseconde
µV	Microvolt

INTRODUCTION

La rétine a pour fonction de convertir un stimulus spécifique, la lumière, en signaux électriques que le cerveau pourra par la suite interpréter. Lorsque les cellules photoréceptrices qui composent la rétine sont stimulées, elles se polarisent et des courants de conduction se propagent dans l'œil jusqu'à la cornée. Il sera alors possible de mesurer une différence de potentiel entre la cornée et une référence sur la peau (la tempe, le front, etc.) L'enregistrement de ce potentiel électrique est ce qu'on appelle l'électrorétinogramme (ERG). Cet enregistrement permet de faire de l'ERG un examen diagnostic de la santé de la rétine. En stimulant la rétine par un flash lumineux, l'évolution temporelle du potentiel électrique de la cornée est enregistrée sous forme d'un signal. Afin d'augmenter le rapport signal-sur-bruit (ou SNR pour *Signal-to-Noise Ratio*) du signal, la moyenne de plusieurs essais est calculée. En effet, puisque le stimulus est connu et reproductible, la réponse l'est tout autant. Par contre, le bruit est aléatoire, donc le calcul d'une moyenne de plusieurs essais a pour effet que le bruit s'annule et donc, son amplitude relative au signal diminue. En comparant les caractéristiques du signal du patient (latences et amplitudes) avec les valeurs « normales » de ces caractéristiques, un ophtalmologiste est en mesure de déterminer le degré de fonction rétinienne et ainsi diagnostiquer des maladies de la rétine (ou rétinopathies).

Cette technique a cependant une limite importante : elle permet de déterminer globalement la fonction rétinienne, mais elle ne permet pas d'observer les variations locales sur la rétine elle-même de cette réponse. Ainsi, il est nécessaire qu'une rétinopathie soit suffisamment étendue pour qu'elle soit observable sur l'ERG.

Chaque clinique a ses propres valeurs normatives. À titre d'exemple, à la clinique d'Électrophysiologie Visuelle du Centre Universitaire de Santé McGill, l'amplitude normale de l'onde b de l'ERG photopique est de $100\mu\text{V} \pm 20\mu\text{V}$. Considérant une relation linéaire entre ce descripteur et la surface fonctionnelle de la rétine, afin de considérer un ERG pathologique, il faudrait que plus de 20% de la structure rétinienne soit atteinte.

La solution proposée dans le cadre de ce projet est de mesurer le potentiel à différentes positions sur la cornée ou sur la peau et d'utiliser des méthodes éprouvées dans le contexte d'imagerie en électroencéphalographie (EEG) afin de reconstruire une distribution de sources sur la rétine. Afin de palier la limitation technique qu'il n'est pas actuellement faisable d'utiliser un jeu d'électrodes sur la cornée, nous proposons de combiner quelques électrodes cutanées avec différentes directions du regard. En effet, une nouvelle électrode virtuelle est créée chaque fois que l'ERG est enregistré pour une direction du regard. Le nombre total d'électrodes virtuelles est donc le produit du nombre d'électrodes réelles par le nombre de directions du regard. Cette approche originale et novatrice est l'objet du travail décrit dans ce mémoire.

Afin de concevoir une technique d'imagerie fonctionnelle de la rétine, nous avons créé un modèle numérique de l'œil humain. Nous avons adapté des techniques développées dans le contexte EEG au contexte de l'ERG afin de calculer la contribution de chaque source du modèle à partir de mesures sur la cornée. Nous avons ensuite comparé les performances de ces techniques de reconstruction pour plusieurs configurations d'électrodes. Afin de réduire le nombre d'essais à moyenner, nous avons adapté une technique d'analyse de signaux au contexte de l'imagerie en ERG.

Problématique de recherche

Est-il possible de reconstruire une image fonctionnelle de la réponse rétinienne à partir de l'enregistrement de l'ERG de plusieurs électrodes virtuelles ?

Hypothèses

Les hypothèses sont les suivantes :

H1 : Pour palier l'impossibilité actuelle d'enregistrer simultanément des ERGs pour plusieurs positions d'électrodes, il est possible de combiner un nombre limité d'électrodes cutanées à des mouvements de l'œil afin de construire plusieurs électrodes virtuelles.

H2 : Il est possible de reconstruire la réponse rétinienne en sources (dipôles électriques) distribuées à partir de plusieurs enregistrements ERGs sur la cornée ou sur la peau.

Limitations

L1 : Il existe plusieurs méthodes de résolution de problème inverse et ce projet ne se veut pas une évaluation exhaustive de l'ensemble de ces méthodes, mais plutôt une démonstration de la faisabilité de la résolution du problème inverse dans le contexte de l'ERG.

L2 : Ce projet avait pour but de démontrer le potentiel théorique de la méthode à partir de simulation et non à partir de données expérimentales. Bien que des données expérimentales de sujets sains aient été ajoutées afin de complémenter la démonstration faite en simulation, ces résultats ne se veulent pas une preuve expérimentale de l'utilisation de la méthode comme outil diagnostic.

L3 : En raison des différences importantes de la conductivité de la peau entre les sujets et de géométries d'un sujet à l'autre, le modèle n'est pas universel et, à terme, il serait préférable d'utiliser certaines mesures biologique afin de mieux modéliser l'œil de chaque sujet.

CHAPITRE 1

LE SIGNAL ERG

Dans ce chapitre, le signal ERG, sa genèse ainsi que le matériel et les protocoles permettant son enregistrement seront détaillés.

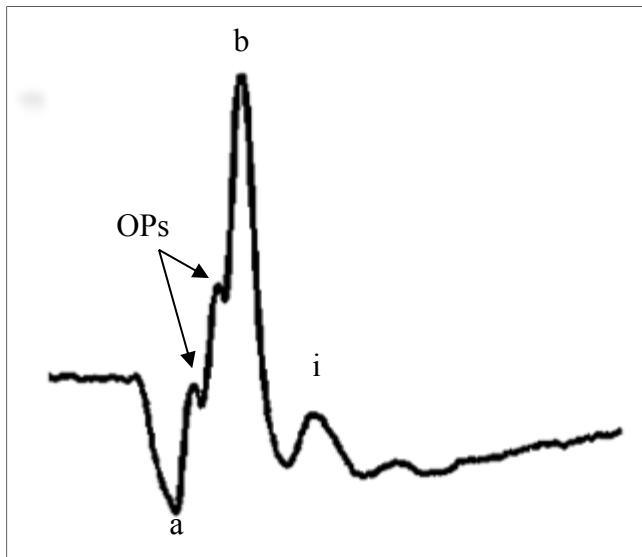


Figure 1.1 Signal ERG

Les 3 composantes principales constituant l'ERG normal sont l'onde a, l'onde b et les potentiels oscillatoires (voir Figure 1.1). L'origine de l'onde a et de l'onde b sont bien connues : la rétine externe, principalement les photorécepteurs, produit l'onde a et la rétine interne, principalement les cellules bipolaires et les cellules de Müller, produit l'onde b (voir Figure 1.2). Cependant, l'origine des potentiels oscillatoires reste sujette à controverse (Wachtmeister, 1998).

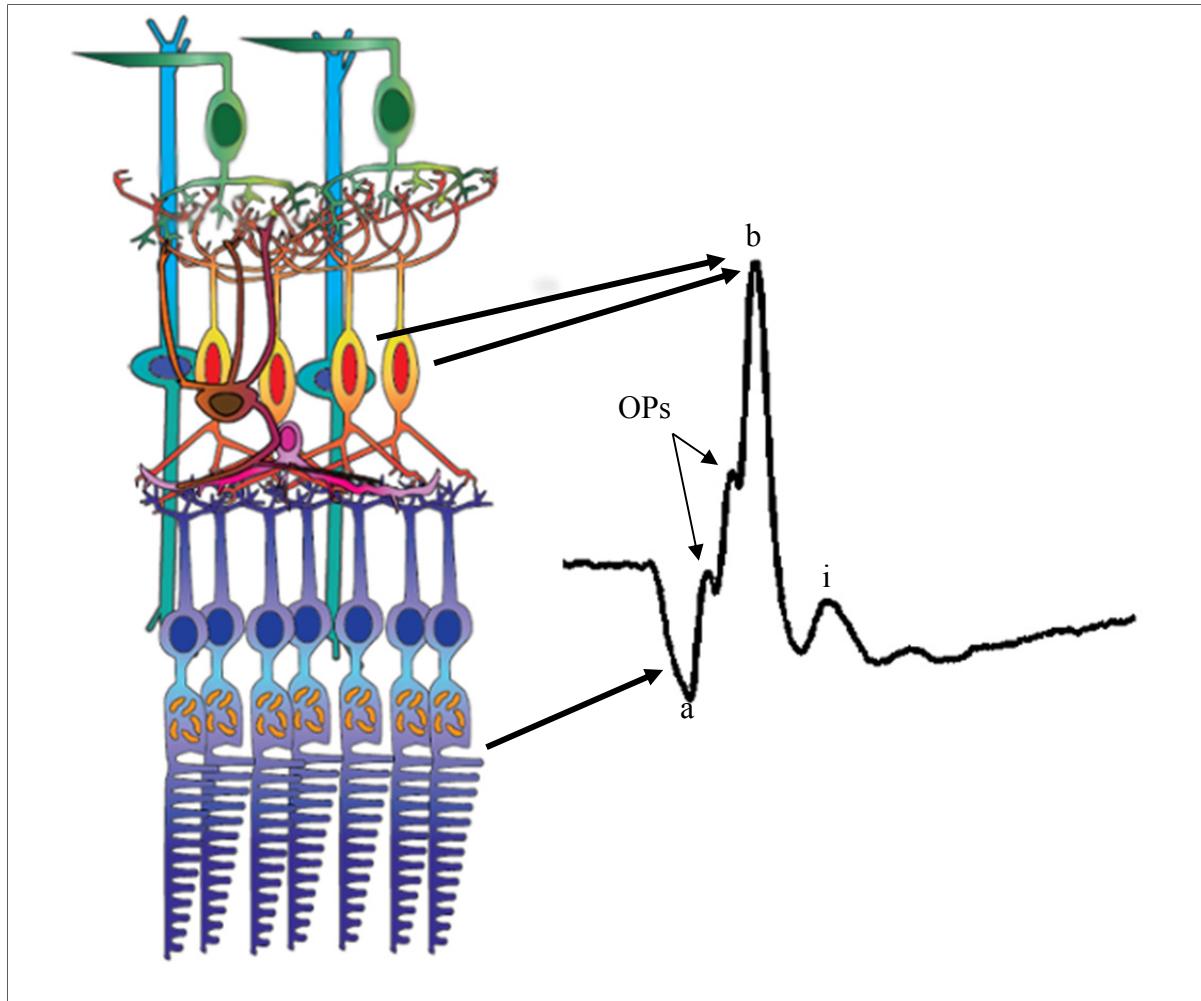


Figure 1.2 Cellules de la rétine et signal ERG
 Les cellules de la rétine : cônes (violet), cellules bipolaire (orange), cellules amacrines (brun), cellules horizontales (rose), cellules de Müller (bleu)
 © Ania Polosa, modifié avec permission

1.1 Structure de l'œil humain

Le globe oculaire est constitué de volumes de liquides entourés par des structures en couches. De l'extérieur vers l'intérieur on peut observer à la Figure 1.3 la sclère, la choroïde, la rétine, l'humeur vitrée et le cristallin. Notons que sur la face antérieure, la sclère change de rayon de courbure. On appelle cette région cornée. Nous verrons plus tard qu'il s'agit d'une des régions où il est possible de placer une électrode afin d'enregistrer un ERG. Notons également que la rétine recouvre la face postérieure du globe oculaire un peu avant la hauteur

des sommets supérieurs et inférieurs du cristallin. On nomme cette délimitation l'*ora serrata*. Finalement, notons une région centrale de la rétine nommée macula. C'est le foyer de l'œil. Le centre géographique de la macula se nomme fovea.

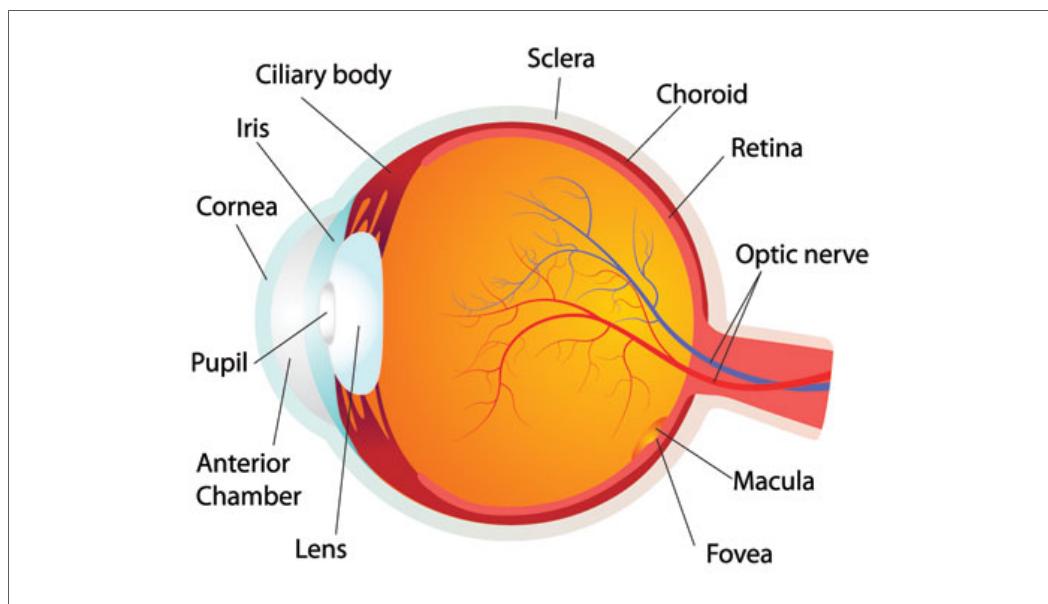


Figure 1.3 Structure du globe oculaire
Tirée de Royal National Institute of Blind People (2015)

Le schéma de la Figure 1.2 nous permet d'apprécier les différentes cellules de la rétine responsables de la génération d'un potentiel d'action le long du nerf optique. La lumière traverse l'ensemble des cellules de la rétine avant de frapper les pigments des photorécepteurs : l'opsine pour les cônes et la rhodopsine pour les bâtonnets (Marieb, Brady Wilhelm et Mallat, 2006 ; Purves *et al.*, 2001). Les potentiels lents parcourrent les cellules dans le sens inverse de la lumière, c'est-à-dire de l'extérieur du globe oculaire vers le centre. D'abord, lorsque la lumière frappe les pigments des photorécepteurs, une succession d'événement chimique va hydrolyser la Guanosine Monophosphate Cyclique (GMPc) en GMP. La réduction de la concentration ce GMPc entraînera la fermeture des pompes ioniques Na^+ entrantes. Ceci aura pour effet d'hyperpolariser le photorécepteur. Il passera alors du potentiel de repos -40mV à -70mV . Il existe deux types de photorécepteurs : les cônes, responsables de la vision diurne et les bâtonnets, responsables de la vision nocturne. Afin de permettre la vision chromatique, il existe trois types de cônes, sensibles à trois

différentes longueurs d'onde¹. Les cônes sont présents en plus forte concentration dans la région maculaire qu'en périphérie. C'est l'hyperpolarisation (négative) des photorécepteurs qui est à l'origine de l'onde a (également négative). Les cônes et les bâtonnets n'ayant pas toujours la même latence, il arrive que chez certains sujets, l'onde a présente 2 crêtes.

Lorsque les photorécepteurs sont hyperpolarisés, ceux-ci ne transmettent plus de glutamate dans leurs synapses avec les cellules bipolaires ce qui aura pour effet de dépolariser les cellules bipolaires de la voie ON. Aussi, comme l'hyperpolarisation des photorécepteurs augmente la concentration d'ions K⁺ (sortants), les cellules de Müller transporteront ces ions vers l'humeur vitrée, ce qui provoquera un courant de polarisation. Ce courant ainsi que la dépolarisation des cellules bipolaires sera à l'origine de l'alternance positive de la l'ERG, l'onde-b. Les cellules ganglionnaires qui relaient ensuite ce potentiel vers le nerf optique ont des fonctions de regroupement spatial et temporel de l'information. Via le regroupement horizontal des signaux entrants par les cellules horizontales et amacrines, les cellules ganglionnaires reçoivent le potentiel selon qu'il vient de photorécepteurs au centre de leur champ récepteur ou en périphérie. Ces cellules présentent un antagonisme centre-périphérie qui a pour effet qu'elles sont sensibles aux contrastes spatiaux. C'est-à-dire qu'une voie centre-ON sera stimulée lorsque le centre est illuminé plus lumineux que la périphérie et une voie centre-OFF sera stimulée par le contraste inverse. Aussi, les cellules bipolaires sont sensibles aux contrastes lumineux entre deux instants temporels. Comme les cellules bipolaires sont partiellement génératrices de l'onde b, nous verrons qu'il existe un lien entre le contraste du stimulus et l'amplitude de l'onde b. Ce sont ensuite les cellules ganglionnaires qui produisent un potentiel d'action à envoyer via le nerf optique jusqu'au cortex occipital du cerveau.

¹ : Les cônes bleus sont centrés à 420 nm, les verts à 530 nm et les rouges à 560 nm.

1.2 Méthodes d'enregistrement de l'ERG

Afin d'éviter de favoriser la stimulation d'une région rétinienne au profit d'une autre, la stimulation lumineuse doit être la plus uniforme possible. On atteint une intensité lumineuse de flash uniforme à l'aide d'un appareil nommé Ganzfeld.

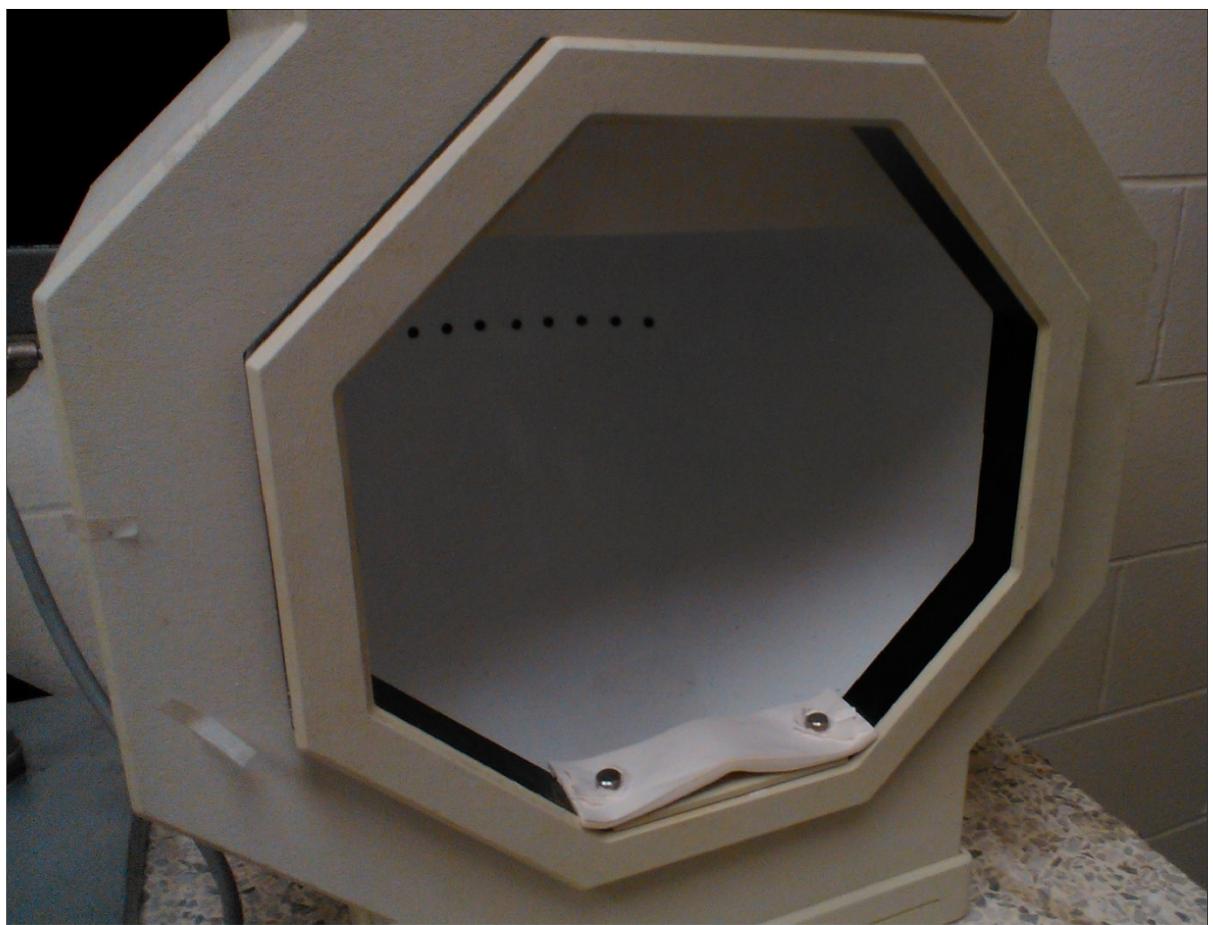


Figure 1.4 Stimulateur Ganzfeld

Selon le contexte clinique, il est possible de contrôler certains paramètres d'acquisition afin d'influencer la réponse voulue. Nous nous y attardons, puisque ces paramètres influencent l'amplitude des composantes de l'ERG. D'abord, l'intensité des flashes et l'adaptation du sujet à la lumière ou à l'obscurité permet de contrôler la proportion de réponse des photorécepteurs. Étant donné que les bâtonnets sont responsables de la vision nocturne, ils saturent après 10 minutes d'adaptation du sujet une lumière de $30 \text{ cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ (McCulloch *et al.*,

2015) et ne font plus croître l'amplitude de l'onde a. Au-delà de cette intensité, l'amplitude de celle-ci dépend plutôt des cônes et celle-ci continue de dépendre de l'intensité lumineuse. Contrairement à l'onde a, l'onde b cesse de croître à une certaine intensité de flash photopique et décroît ensuite. On appelle ce phénomène le *Photopic Hill*. On peut observer les signaux à différentes intensités de flash pour deux niveaux d'adaptation à la Figure 1.5. Le graphique de gauche correspond à un sujet adapté à une lumière de $17 \text{ cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$, et le graphique de droite à une lumière de $30 \text{ cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$, les deux reproduisant la vision diurne. L'onde a et l'onde b sont identifiées sur le 4^e signal à partir du bas. Les amplitudes crête de l'onde a et de l'onde b en fonction de l'intensité du flash sont regroupées à la Figure 1.6.

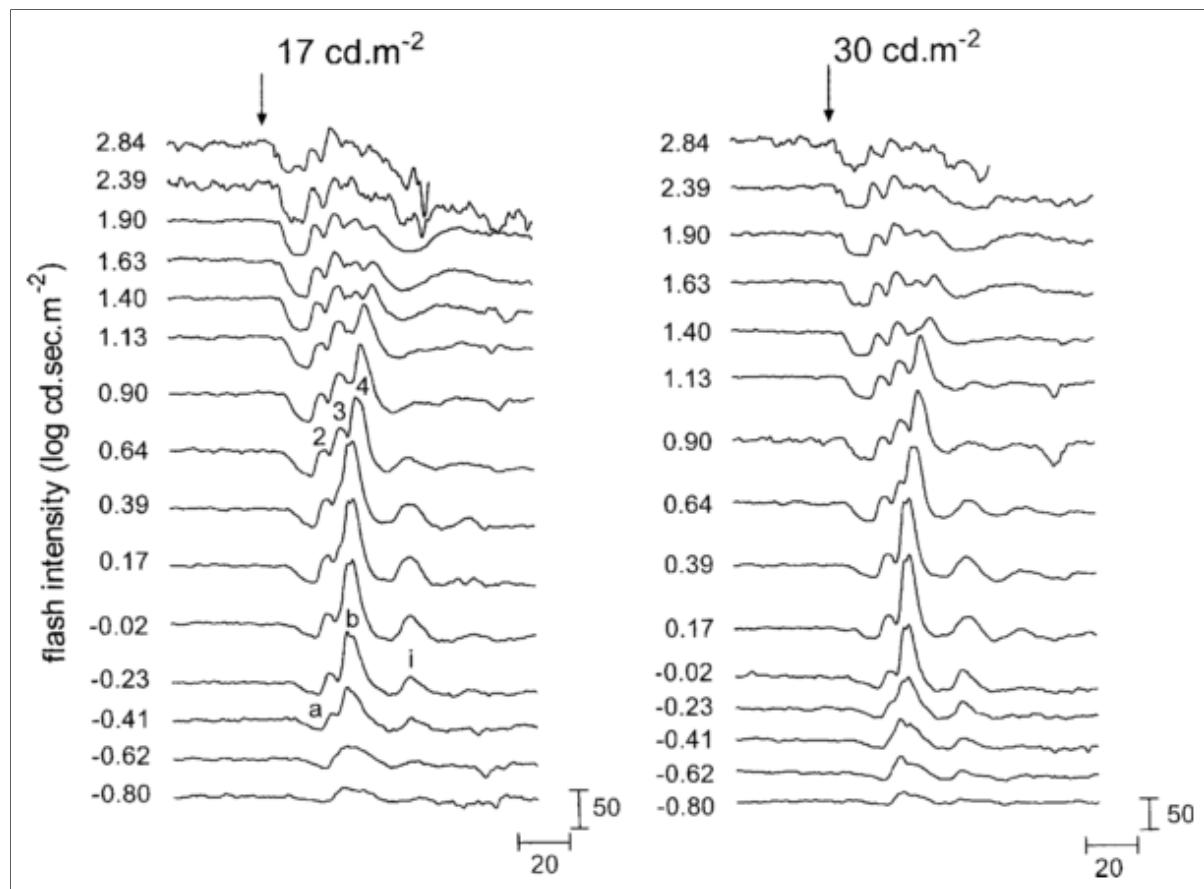


Figure 1.5 *Photopic Hill*
Tirée de Rufiange *et al.* (2003)

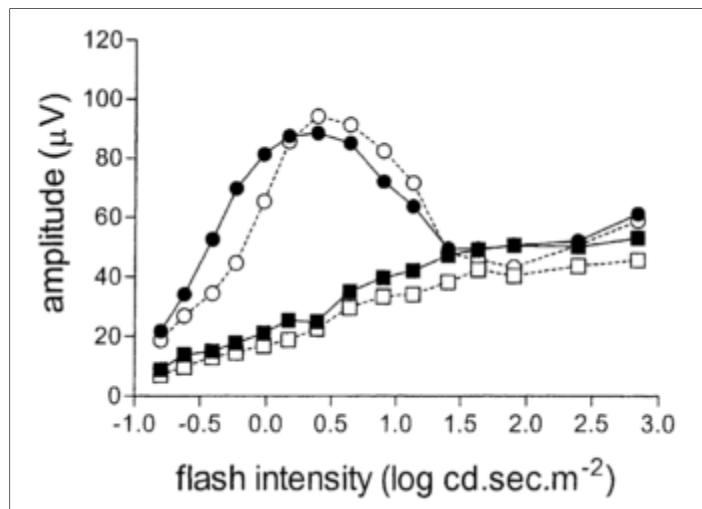


Figure 1.6 Amplitudes de l'onde a et b d'un *Photopic Hill*.

Les marqueurs carrés représentent l'onde a et les marqueurs ronds l'onde b. Les marqueurs noirs représentent la réponse de sujets adaptés à une luminosité de 17 cd/m^2 et les marqueurs blancs adaptés à 30 cd/m^2

Tirée de Rufiange et al. (2003)

On peut observer à la Figure 1.6 que l'amplitude de l'onde-a ne cesse de croître alors que l'amplitude de l'onde-b croit, puis atteint une valeur maximale pour ensuite diminuer et finalement atteindre un plateau. Les deux différentes intensités de la lumière ambiante permettent de remarquer que l'adaptation à un niveau de lumière a pour effet de décaler la courbe du *Photopic Hill*.

Il est possible d'utiliser ces caractéristiques afin d'isoler la fonctionnalité de certaines cellules rétinienennes. La Figure 1.7 présente 5 paradigmes différents reconnus par le standard d'enregistrement d'ERG à pleins champs de l'ISCEV (*International Society for Clinical Electrophysiology of Vision*) et la réponse que l'on s'attend à obtenir pour chaque paradigme. Ainsi, il est possible d'obtenir la réponse des bâtonnets avec un flash d'une intensité de $0.01 \text{ cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ lorsque le sujet a été adapté à 20 minutes d'obscurité. *A contrario*, un flash d'une intensité de $3 \text{ cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ chez un sujet adapté à la lumière donnera une réponse de cônes seulement, alors qu'une réponse mixte peut être obtenue avec un flash de $3 \text{ cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ chez un sujet adapté à l'obscurité.

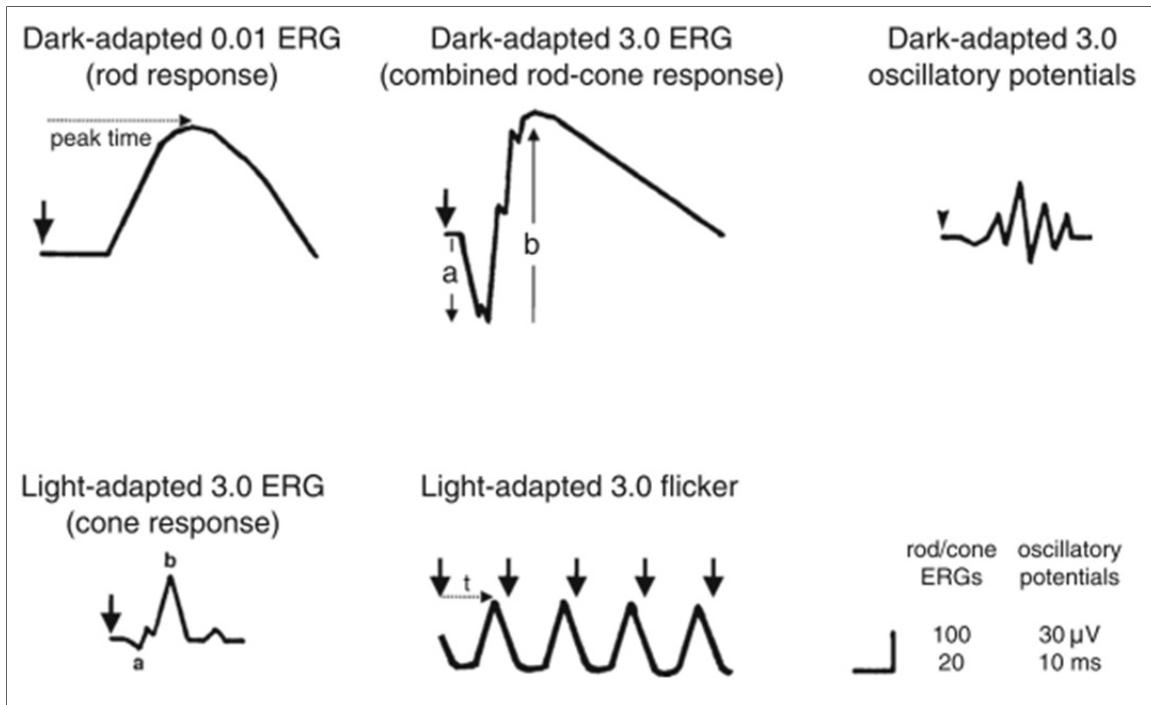


Figure 1.7 5 paradigmes de stimulation de l'ERG reconnus par l'ISCEV
Tirée de (McCulloch *et al.*, 2015)

La norme de l'ISCEV recommande l'utilisation de 3 électrodes par canal. Une électrode active, une électrode de référence et une électrode de mise à la terre. L'électrode de référence peut être intégrée à l'électrode active ou sous la forme d'une électrode cutanée la plus près possible de l'œil en position temporelle. L'électrode de mise à la terre est une électrode cutanée positionnée sur le front du sujet. Par contre, l'ISCEV ne recommande pas l'utilisation d'une électrode cutanée comme électrode active. En raison du meilleur contact et donc de l'amplitude plus élevée obtenue avec une électrode cornéenne, il est recommandé d'utiliser ce type d'électrode et de réservé l'utilisation d'électrodes cutanées aux électrodes de référence et de mise à la terre. 5 exemples d'électrodes cornéennes reconnues par l'ISCEV (McCulloch *et al.*, 2015) sont illustrées à la Figure 1.8.



Figure 1.8 5 types d'électrodes.
 De gauche à droite : *jet*, *gold foil*, *DTL*, *HK loop*, *Tomey fibre*
 Tirée de Spiridonov, Rezvykh et Orlov (2011)

L'électrode *jet* est une lentille munie d'une électrode de contact avec ou sans gel conducteur. L'électrode *gold foil*, comme son nom l'indique est une mince feuille d'or. On la replie afin de l'insérer dans le sac conjonctival inférieur. L'électrode DTL (Dawson-Trick-Litzkow) est un fil de nylon recouvert d'argent et de chlorure d'argent. Ce type d'électrode est maintenant plus couramment utilisé que l'électrode *jet*, car elle est mieux tolérée (Coupland et Janaky, 1989), ce qui donne un enregistrement moins bruité par le clignement des yeux. L'électrode *HK loop* est une électrode DTL en forme de boucle. On insère le bout de la boucle sous la paupière inférieure plutôt que de faire passer un fil d'un côté à l'autre. Également l'électrode *Tomey fibre* est très similaire à une électrode DTL si ce n'est qu'elle est uniquement recouverte d'argent.

1.3 Conclusion de chapitre

À partir des protocoles et de l'équipement de base mentionné dans ce chapitre, nous verrons plus loin comment il est possible d'enregistrer plusieurs dérivations de l'ERG et comment, à partir de ces dérivations, il sera possible de calculer la distribution rétinienne de l'ERG plein champ.

CHAPITRE 2

REVUE DE LA LITTÉRATURE

2.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous présentons la littérature pertinente au projet. Comme nous le verrons à la section 2.3, il y a peu de travaux qui portent sur l'imagerie fonctionnelle rétinienne. Par contre, il y a des techniques utilisées en neuro-imagerie que nous pouvons adapter au contexte de l'ERG. Le but de cette section est donc d'abord de présenter ce qui a été réalisé dans le contexte de la neuro-imagerie qui sera adapté au contexte ERG et ensuite de présenter ce qui a été réalisé dans le contexte de l'ERG.

2.2 Modélisation du problème

D'abord, faisons la distinction entre problème direct et problème inverse. Soit un modèle de sources et de capteurs où les sources sont représentées par une distribution de dipôles de courant sur la rétine et les capteurs par des électrodes cutanées ou cornéennes. L'expression linéaire de ce modèle est :

$$M(t) = G J(t) \quad (2.1)$$

où M est une matrice contenant les mesures des électrodes, J est une matrice contenant le moment dipolaire des sources et G est la matrice de gain entre chaque source et chaque position de capteurs. La démarche permettant d'obtenir cette expression est détaillé à l'ANNEXE I et à l'ANNEXE II. Lorsque J est connue et qu'on désire calculer M , on parle du problème direct. On dit de ce problème qu'il est bien posé parce qu'il y a moins d'inconnus que de valeurs connues.

Lorsque M est connu et qu'on désire calculer J , on dit du problème qu'il est inverse. Étant donné que la matrice J peut prendre plusieurs formes (c'est-à-dire qu'il y a plus d'une façon

de modéliser les sources), spécifions celle que nous utiliserons ici. Il est possible de modéliser les sources par un seul dipôle (ou un nombre déterminé de dipôles) et chercher à calculer son amplitude, sa position et sa direction, mais cette représentation n'a pas d'intérêt dans le contexte d'imagerie. Nous utiliserons plutôt un modèle de sources distribuées. La position et l'orientation des dipôles sont fixées et on cherche à trouver l'amplitude de chaque dipôle. Il y aura un dipôle sur chaque nœud du maillage de la surface de la rétine et les dipôles seront orientés perpendiculairement à la surface. Cette hypothèse de perpendicularité est valide étant donné qu'en général, les cellules photo-réceptrices de la rétine sont orientées perpendiculairement à la surface de la rétine. Les méthodes de résolution du problème inverse qui permettent d'obtenir l'amplitude des dipôles seront détaillées à la section 2.5.

2.3 Problème direct et inverse en ERG

Afin de permettre l'enregistrement de plusieurs signaux ERG, la possibilité d'installer une lentille cornéenne à plusieurs électrodes a été investiguée (Krakova *et al.*, 2014). Dans cet article, les auteurs ont enregistré l'ERG de rats Long-Evans à plusieurs points de contacts avec la cornée. La lentille fait d'ailleurs l'objet d'un brevet (Hetting, Ban et Rahmani, 2008). On peut voir une version schématisée de la lentille à la Figure 2.1.

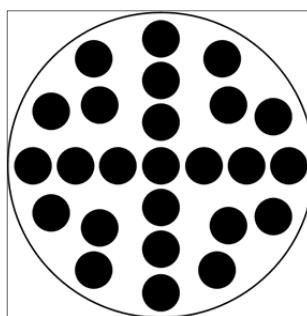


Figure 2.1 Schéma de la lentille multi-électrode

Les résultats de cette étude ont montré que l'ERG de chaque électrode n'était pas suffisamment différent pour observer une différence notable de l'onde. Les auteurs ont plutôt proposé de faire la moyenne des signaux mesurés sur tous les capteurs pour extraire l'onde

de la différence entre chaque capteur et le signal moyen. Ces tracés permettaient d'observer une différence d'amplitude et de forme de l'onde. Les auteurs n'ont pas calculé les signaux des sources, mais ont plutôt ouvert la discussion sur la possibilité de résoudre le problème inverse à partir des signaux qu'ils ont enregistrés. Il faut dire que malgré que les 25 électrodes constituent un nombre élevé, celles-ci ne sont pas assez dispersées spatialement pour observer des différences topologiques.

Ces résultats justifient l'utilisation d'électrodes cutanées combinées à des variations de la direction du regard. Des électrodes positionnées sur les canthi interne et externe sont particulièrement sensible aux variations horizontales du regard (Zhang, Nao-i et Honda, 1983), particulièrement sur le canthus externe où les ondes a et b s'atténuent presque totalement lorsque le sujet regarde en direction nasale. L'ERG est alors exclusivement composé de potentiels oscillatoires (Honda, 1977 ; Laporte *et al.*, 2010).

La seule référence qui aborde le problème inverse en ERG est l'article de (Schijndel *et al.*, 1997) qui simule les potentiels qui seraient mesurés sur la peau autour de l'œil. Cet article propose de faire le modèle par éléments finis de frontières (BEM pour *Boundary Elements Method* que nous verrons à la section 2.4) de toute la tête pour reconstruire l'activité avec la méthode LORETA (voir section 2.5.3). Une seule topographie a été simulée : une région active sur un fond inactif. La reconstruction est qualitativement bonne, mais aucune métrique de qualité n'a été calculée pour la reconstruction. Afin de simuler cette réponse, ils ont utilisé un appareil permettant une stimulation locale sous-tendant un angle de 10° plutôt qu'un Ganzfeld. Pour comparer les mesures expérimentales et les simulations, les auteurs ont calculé la différence entre le signal mesuré sur une électrode et le signal simulé projeté sur cette électrode à partir d'une reconstruction produite à partir de toutes les autres électrodes. Autrement dit, on retire une électrode de la matrice des capteurs, on résout le problème inverse avec la méthode LORETA, on projette cette solution à la position de l'électrode retirée et on calcule la différence entre ce signal simulé et le signal mesuré. La différence entre les 2 signaux est relativement grande (13-37% pour 3 sujets) quoique celle-ci fût considérée faible par l'auteur. Aussi, on notera que la topographie de réponse rétinienne

focale utilisée dans ce travail n'est pas représentative d'une rétinopathie précoce et qu'il n'y a que la méthode LORETA qui fût utilisée.

2.4 Modèle par éléments finis

Avant d'aborder les techniques de résolutions du problème inverse que nous avons évaluées dans ce projet, il est important d'expliquer au préalable comment calculer la matrice de gain G , puisqu'elle sera utilisée par toutes les méthodes de résolution du problème inverse. OpenMEEG (Gramfort *et al.*, 2010 ; Kybic *et al.*, 2005) modélise le problème direct en éléments finis de frontières (*Boundary Elements Method* ou BEM). Il s'agit d'un modèle de régions imbriquées où une surface délimite la frontière entre chaque région. Chaque région est considérée homogène et a une conductivité qui lui est propre.

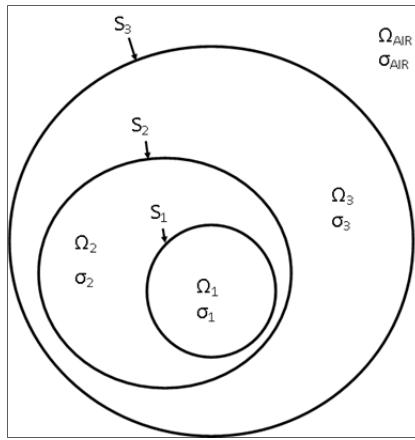


Figure 2.2 Modèle par éléments finis de frontières

À la Figure 2.2, chaque région Ω_n a une conductivité électrique σ_n qui lui est associée et des surfaces S_n (sauf pour l'air) et S_{n-1} (sauf pour la région Ω_1) délimitent ses frontières. Il faut donc fournir à OpenMEEG un modèle qui inclut les conductivités σ de chaque région Ω , les coordonnées composant les surfaces de frontières S entre chaque région, les positions r' de chaque source potentielle de courant J' et leurs orientations et les coordonnées des capteurs r . Étant donné qu'OpenMEEG est une librairie développée pour une utilisation en neuro-imagerie, la géométrie de la tête est normalement générée à partir du maillage des images

IRM de chaque sujet. Les conductivités sont les mêmes pour chaque région et proviennent de banques de données de mesures cadavériques ou par tomographie par impédance électrique (EIT : *Electrical Impedance Tomography*). Les positions des sources de courants sont les sommets des surfaces corticales et leurs orientations sont perpendiculaires à la surface. Nous verrons à la section 3.1 comment nous avons créé un modèle de l'œil compatible avec les fonctions d'OpenMEEG.

2.5 Problème inverse

Précisons d'abord que ce projet se veut une démonstration qu'il est possible de reconstruire l'activité rétinienne de la même manière que l'activité cérébrale. Il est donc à propos d'utiliser quelques méthodes simples, mais suffisamment bien connues et acceptées. Bien que des méthodes plus évoluées comme le minimum d'entropie sur la moyenne (Lina *et al.*, 2014) ont démontré des performances supérieures dans le contexte EEG, nous faisons le choix de ne pas évaluer ces méthodes, puisque leur utilisation n'est pas répandue.

Dans la situation théorique où il y avait autant d'électrodes que de sources et que la matrice G était carrée et inversible, il serait possible de trouver la matrice des sources J à partir des mesures des électrodes en inversant la matrice G :

$$J(t) = G^{-1}M(t) \quad (2.2)$$

Cette équation serait l'expression linéaire d'un problème inverse bien posé. Or, dans la pratique, on désire modéliser beaucoup plus de sources que de capteurs et alors le nombres de solutions valides de J qui peuvent expliquer les mesures des capteurs sont infinies. Il faudra donc faire des hypothèses *a priori* afin de réduire l'espace des solutions et obtenir une solution unique.

2.5.1 Méthode MNE

La méthode *Minimum Norm Estimate* (MNE) permet de calculer une solution pour laquelle l'énergie est minimale (Hämäläinen et Ilmoniemi, 1994). La méthode la plus simple est de calculer la pseudo-inverse de la matrice de gain, c'est-à-dire :

$$J = (G^t G)^{-1} G^t M \quad (2.3)$$

Or, cette formulation ne prend pas en compte le bruit, c'est-à-dire qu'elle explique à la fois les données et le bruit. On ajoutera alors un terme de régularisation λ qui permettra d'ajuster à quel point la solution respectera les données :

$$J = (G^t G + \lambda I)^{-1} G^t M \quad (2.4)$$

Où I est une matrice identité. On voudra obtenir un bon compromis entre le respect de la formulation et la puissance de la solution. Pour ce faire, on cherchera à minimiser l'énergie de l'erreur résiduelle tout en minimisant l'amplitude de la solution. Ce compromis se nomme *L-curve optimization*, parce qu'on optimise une courbe qui forme un *L*. Cette courbe représente $\|M - G J\|$, l'erreur résiduelle par rapport à $\|J\|$, l'amplitude de la solution. On choisira la solution qui se situe au coin du *L* ou la plus près de 0, c'est-à-dire le point où on explique suffisamment les données tout en préservant une solution à moindre amplitude.

2.5.2 Méthode wMNE

La méthode wMNE ou *Weighted Minimum Norm* reprend le principe de la méthode MNE en y ajoutant une matrice de poids W (Baillet, Mosher et Leahy, 2001). Cette méthode permet d'ajouter une ou des hypothèses *a priori* concernant la covariance entre les sources. Il est possible d'utiliser plusieurs *a priori* et nous n'en ferons pas la liste exhaustive, mais en voici quelques exemples :

- W est une matrice diagonale où chaque élément égale la somme de chaque colonne de la matrice G .
- W est une dérivée discrète du premier ou deuxième ordre. Ce premier cas est la méthode LORETA qui sera expliquée plus bas.
- W est une matrice diagonale des amplitudes résultantes d'une autre méthode de localisation de sources.

La formulation de la méthode wMNE est la suivante :

$$J = (W^t W)^{-1} G^t [G (W^t W)^{-1} G^t + \lambda I]^{-1} M \quad (2.5)$$

Encore une fois, on sélectionnera λ par optimisation avec la courbe en L , mais en utilisant cette fois-ci $\|W J\|$ comme métrique d'amplitude de la solution.

2.5.3 Méthode LORETA

La méthode LORETA pose l'hypothèse que la meilleure solution est celle qui est la plus spatialement lisse. Afin de quantifier cette caractéristique, cette méthode suggère d'utiliser un laplacien discret de surface (Pascual-Marqui, Michel et Lehmann, 1994). Le laplacien est l'équivalent spatial d'une dérivée du deuxième ordre. Cette dérivée permet de calculer le degré de variation entre chaque point de la solution. Étant donné qu'on veut obtenir la solution la plus lisse, il faudra minimiser le laplacien de la solution, $\|\Delta J\|^2$ tout en minimisant l'erreur résiduelle $\|M - G J\|$. On dit du laplacien Δ qu'il est discret, puisque l'ensemble des mesures, autant M que J sont discrètes. Δ est formé de deux matrices, B et C où C est une matrice diagonale des normes de chaque colonne de la matrice de gain et B est l'opérateur spatial du laplacien. Notons que, par définition, la somme de toutes les rangées et colonnes d'un laplacien doivent être nulles.

2.5.4 Approche beamformer

L'approche *beamformer* n'est pas à proprement parler une technique d'imagerie. Elle permet plutôt de déterminer la position du dipôle pour un modèle à un seul dipôle actif. Cependant, nous évaluerons la possibilité de l'utiliser dans un contexte d'imagerie en utilisant la probabilité qu'un dipôle soit à chaque position comme coefficient du pixel associé à cette position. Cette approche consiste à scanner l'ensemble des positions possibles du dipôle et d'obtenir celle qui répond le mieux à un critère que nous verrons plus loin (Van Veen *et al.*, 1997). Afin d'isoler chaque source, on utilisera un filtre qui a un gain unitaire pour les sources positionnées à une distance maximale d de la position d'intérêt et un gain nul pour toutes les autres positions :

$$W^t G(r, r') = \begin{cases} 1 & \text{pour } \|r - r'\| \leq d \\ 0 & \text{pour } \|r - r'\| > d \end{cases} \quad (2.6)$$

Où r est l'ensemble des positions, r' représente le centre de la région scannée et W^t représente la transposée de la matrice du filtre W . Le résultat du filtre sera alors :

$$Y(t) = W^t M(t) \quad (2.7)$$

La méthode LCMV ou *Linearly Constrained Minimum Variance* propose comme critère de sélectionner la source qui engendre la plus faible variance. On peut alors trouver le moment du dipôle q à partir de l'équation suivante :

$$W(q) = [G^t(q) C_m^{-1} G(q)]^{-1} G^t(q) C_m^{-1} \quad (2.8)$$

Où C_m est la covariance de la matrice des capteurs M . Elle est calculée *a posteriori* à partir de la matrice de capteurs. Afin de déterminer quel dipôle est le plus probable d'être représentatif des mesures, on estime la variance du signal d'amplitude du dipôle avec :

$$\widehat{Var}(q) = \text{tr}\{[G^t(q) C_m^{-1} G(q)]^{-1}\} \quad (2.9)$$

L'accent circonflexe sur la variance signifie qu'on obtient un estimateur de la variance de chaque dipôle. Les zones de grande variance ont plus de chances d'être actives alors que les zones de plus petite variance ont plus de chances d'être inactives. La valeur de la variance en fonction de la position de q permet de sélectionner le dipôle ou la combinaison de dipôles qui serviront à expliquer les données.

2.5.5 SAM

Lorsqu'il n'y a pas d'activité, la méthode LCMV retourne la variance associée au bruit. La méthode *Synthetic Aperture Magnetometry* (SAM) (Robinson et Vrba, 1999) utilise cette propriété afin de construire un ratio entre le moment du dipôle lors d'une période d'activité et lors d'une période de repos. En ERG, on peut obtenir un signal de repos, soit en enregistrant l'ERG sans stimulus ou en utilisant le signal avant le flash.

La méthode LCMV est appliquée sur les deux sous-échantillons, puis on affiche le ratio entre les deux. Cette méthode permet de mieux prendre en compte le bruit, donc on devrait s'attendre à ce qu'elle performe mieux lorsque le signal a un faible rapport signal sur bruit.

2.5.6 Méthode MSP

La méthode *Multivariate Source Prelocalization* (MSP) de (Mattout *et al.*, 2005) n'est pas, à proprement dit, une méthode de résolution du problème inverse, mais plutôt une prélocalisation. Elle permet de déterminer quelles sources ont le plus de probabilités d'expliquer les données. Les matrices de gain G et de données M sont normalisées, puis on trouve les valeurs singulières de la matrice de gain :

$$\bar{G} = B \Lambda^{1/2} C^t \quad (2.10)$$

Où \bar{G} est la matrice de gain normalisée. On n'utilise ensuite que la matrice B afin d'obtenir la matrice des données projetés sur les sources :

$$\bar{M}_s = B B^t \bar{M} \quad (2.11)$$

Où \bar{M} est la matrice des données normalisée et \bar{M}_s est la matrice des données projetées sur les sources. On l'utilise afin de trouver une matrice de projection :

$$P_s = \bar{M}_s \left(\bar{M}_s^t \bar{M}_s \right)^{-1} \bar{M}_s^t \quad (2.12)$$

Appliquée à la matrice de gain, cette projection permet d'obtenir un coefficient d'activation des sources :

$$A_s = \bar{G}^t P_s \bar{G} \quad (2.13)$$

La diagonale de cette matrice représente la contribution de chaque source aux données. Pour ce projet, nous utiliserons cette diagonale comme diagonale de la matrice de poids (W) de la méthode wMNE.

2.6 Ondelettes et Problème Inverse

Nous avons déterminé quels sont les algorithmes nous permettant de résoudre le problème inverse. Cependant, comme celui-ci est linéaire, nous pouvons choisir la représentation de la matrice des données M qui convient le mieux à notre problème, pourvu que la transformation qu'on y apporte est linéaire. Nous pouvons alors utiliser une méthode de localisation de coefficients d'ondelettes telle que proposée par (Lina *et al.*, 2014). Bien que nous n'utiliserons pas la méthode Minimum d'Entropie sur la Moyenne (MEM), l'idée d'utiliser les coefficients de la transformée en ondelette plutôt que les points temporels du signal sera retenue. Ceci nous permettra de localiser un coefficient à une échelle où le SNR est avantageux, ce qui ajoutera de la sensibilité à notre méthode et aussi, nous pourrons localiser

les coefficients qui décrivent une oscillation spécifique de l'ERG, ajoutant ainsi de la spécificité à notre solution. Dans les prochaines sous-sections, l'analyse par ondelettes sera élaborée ainsi que la méthode utilisée dans ce projet.

2.6.1 Principes de la transformée en ondelette

Comme son nom l'indique, une ondelette est une petite onde, c'est-à-dire une onde qui tient sur un support compact. Afin d'être considérée comme telle, une ondelette doit respecter le critère d'admissibilité que son intégrale est nulle, c'est-à-dire que :

$$\int_{-\infty}^{\infty} \Psi(t) dt = 0 \quad (2.14)$$

La transformée en ondelettes consiste à représenter un signal par un dictionnaire composé d'une combinaison d'une seule ondelette (parfois appelé ondelette mère), mais à laquelle différentes transformations ont été appliquées. Ainsi, chaque élément $\Phi(t)$ du dictionnaire sera calculé à partir de l'ondelette mère $\Psi(t)$ par :

$$\Phi_{a,b}(t) = \frac{1}{\sqrt{a}} \Psi\left(\frac{t-b}{a}\right) \quad (2.15)$$

Où b est une translation temporelle et a est un facteur d'échelle. Aussi, chaque dictionnaire comportera également une fonction d'échelle qui agrège les fréquences inférieures à la limite de Ψ . Notons aussi une caractéristique importante des ondelettes, le nombre de moments nuls. On dit d'une ondelette qu'elle a $n+1$ moments nuls lorsque :

$$\int_{-\infty}^{\infty} t^k \Psi(t) dt = 0 \text{ pour } k = 1, 2, 3, \dots, n \quad (2.16)$$

En somme, un signal $s(t)$ peut être représenté par une combinaison d'ondelettes Ψ exprimée par des coefficients $Wf(a, b)$ avec :

$$Wf(a, b) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t) \frac{1}{\sqrt{a}} \overline{\Psi\left(\frac{t-b}{a}\right)} \quad (2.17)$$

Où $\bar{\Psi}$ indique le complexe conjugué de Ψ . Ainsi, comme la transformée en ondelette calcule la corrélation entre le signal et l'ondelette à plusieurs échelles, la similarité entre l'ondelette et le signal a un impact important sur les caractéristiques des coefficients en ondelettes. Ceci explique l'importance de bien sélectionner l'ondelette en fonction de l'application.

2.6.2 Ondelettes discrètes

Étant donné qu'il s'agit des ondelettes qui permettent le traitement de signal, nous discuterons ici des ondelettes discrètes. L'ondelette discrète la plus simple est l'ondelette de Haar, illustrée à la Figure 2.3.

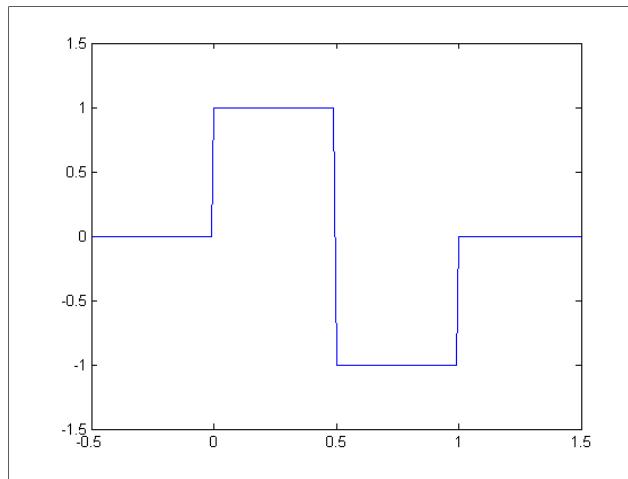


Figure 2.3 Ondelette de Haar

L'ondelette de Haar n'a qu'un moment nul et fait partie d'une famille d'ondelettes discrètes proposées par Ingrid Daubechies (Daubechies, 1988 ; Daubechies, 1992). Les ondelettes de Daubechies donnent la flexibilité de pouvoir déterminer le nombre de moments nuls de l'ondelette. La sélection de l'ondelette dépend du signal à décrire, puisque la transformée en ondelette est « aveugle » à toute composante qui a moins de moments nuls que l'ondelette. On catégorise alors le type d'ondelette par le nombre de coefficients de filtres, ou le double

du nombre de moments nuls : ondelette de Daubechies4, Daubechies6, Daubechies8, Daubechies10, etc. L'ondelette de Haar est alors une ondelette de Daubechies à 2 coefficients ou 1 moment nul.

Ces familles d'ondelettes permettent d'effectuer l'analyse multi-résolution présentée à la section 2.6.1, mais dans un cadre discret. Ainsi, il est possible de décomposer un signal en autant de niveaux de détails que le nombre d'échantillons le permettent, c'est-à-dire le \log_2 de la longueur du signal.

Mallat (1989) proposera l'algorithme permettant d'effectuer numériquement cette analyse multi-résolution. Le principe est le suivant : on construira une banque de deux filtres orthogonaux par niveau de décomposition. À chaque niveau de décomposition, on applique les filtres sur la sortie du filtre passe-bas du niveau de décomposition précédent. À chaque niveau, on décime un bit sur 2, ce qui a pour effet de décaler spatialement le signal vers les hautes fréquences. Cet algorithme est illustré à la Figure 2.4. Dans cette illustration, H est un filtre passe-bas, G est un filtre passe-haut et $2\downarrow$ signifie qu'on décime un coefficient sur 2.

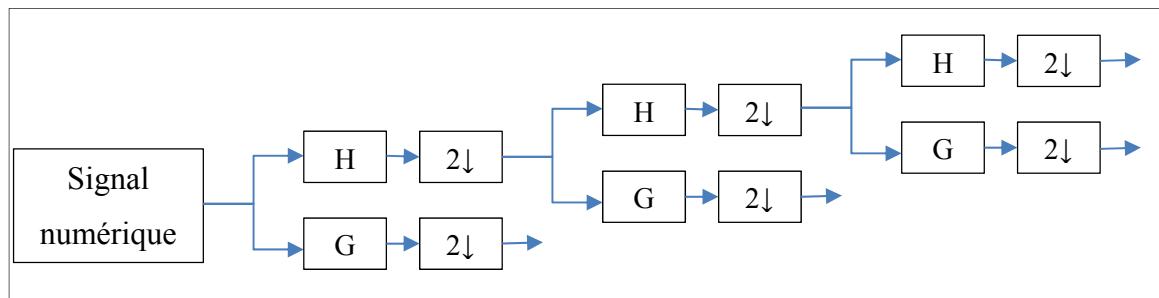


Figure 2.4 Banque de filtres orthogonaux

Le choix de décimer les coefficients pairs ou impairs (respectivement l'opération D_0 ou D_1) est arbitraire. Le choix de la décimation aura pour effet de conserver le coefficient situé à une moitié du délai entre les coefficients pour cette échelle. Par exemple, pour la première échelle, il y aura une demi de la période d'échantillonnage entre les coefficients d'une transformée décimée paire et impaire.

La Figure 2.5 montre un exemple de transformée en ondelettes discrètes d'un signal ERG résultant d'une moyenne d'ERGs de plusieurs sujets sains de la base de donnée de la clinique d'Électrophysiologie Visuelle du Centre Universitaire de Santé McGill. Ce signal est d'une durée de 150ms et 512 échantillons donc la fréquence d'échantillonnage est d'environ 3413,33 Hz. Comme à chaque niveau, on décime un coefficient sur 2, les fréquences limites de chaque échelle sont la moitié de l'échelle précédente. Ainsi, le Tableau 2.1 donne la fréquence inférieure (BF) et la fréquence supérieure (HF) des 9 niveaux de décomposition. Les ondes a et b oscillent dans la bande définie par les échelles 6-7, c'est-à-dire à une fréquence autour de 13,33-53,33Hz. L'instant temporel détermine quel coefficient décrit l'onde a et l'onde b. Les potentiels oscillatoires oscillent autour de la bande des échelles 4-5m soit une fréquence de 53,33Hz-213,33Hz. La transformée en ondelette permet alors d'obtenir 6 descripteurs en ondelette de l'ERG : 20a, 20b, 40a, 40b, OP80 et OP160 selon la bande de fréquence descripteur et l'instant temporel de la composante de l'ERG qu'il décrit (Gauvin, Lina et Lachapelle, 2014 ; Gauvin *et al.*, 2016).

Tableau 2.1 Correspondance échelle-fréquence

Échelle	BF (Hz)	HF (Hz)
1	853,33	1706,67
2	426,67	853,33
3	213,33	426,67
4	106,67	213,33
5	53,33	106,67
6	26,67	53,33
7	13,33	26,67
8	6,67	13,33
9	3,33	6,67

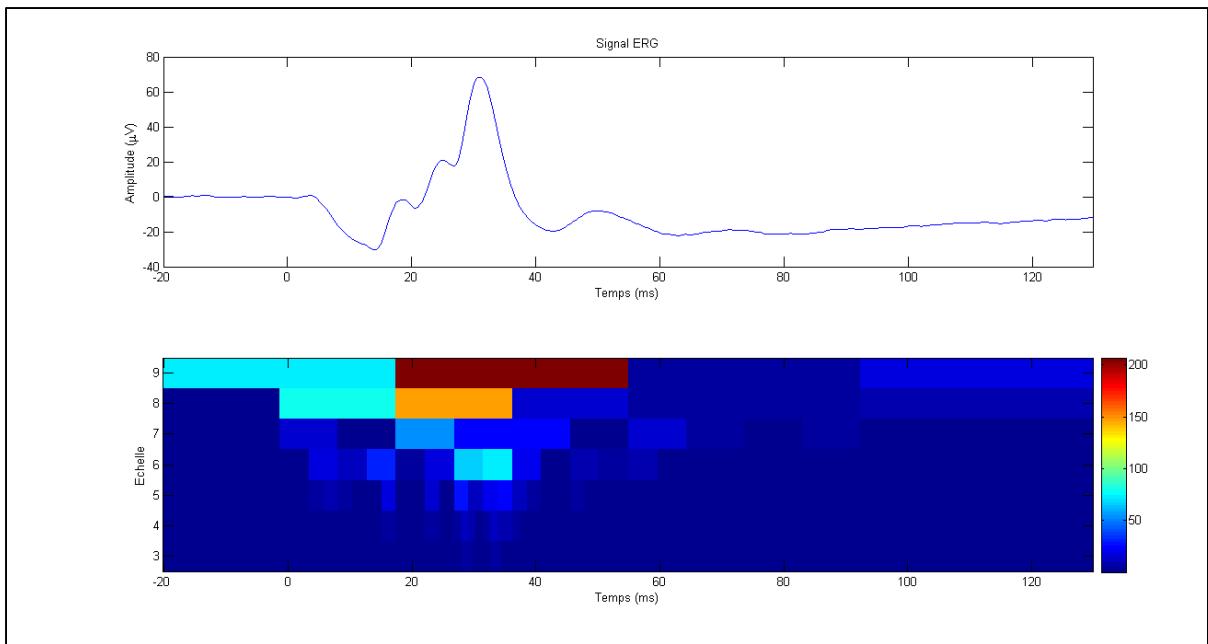


Figure 2.5 DWT d'un signal ERG

Cette base a l'avantage d'être orthogonale, les coefficients sont donc bien dé-correlés. Elle est aussi non-redondante. La non-redondance est ce qui permet de reconstruire le signal sans erreur. C'est aussi une manière économique de représenter le signal. Dans un contexte d'imagerie, c'est-à-dire afin de reconstruire la distribution rétinienne de l'activité d'un seul coefficient, ceci est particulièrement intéressant, puisqu'un maximum d'énergie est agrégé par chacun des coefficients. Ainsi, en sélectionnant un coefficient représentatif du signal, il contiendra une proportion plus forte du signal, donc il aura un meilleur SNR. Par contre, cette méthode est non-invariante par translation. La Figure 2.6 illustre cette propriété. À gauche, on peut observer la transformée en ondelettes du signal ERG initial et à droite, la transformée du signal décalé de 10 échantillons vers la droite.

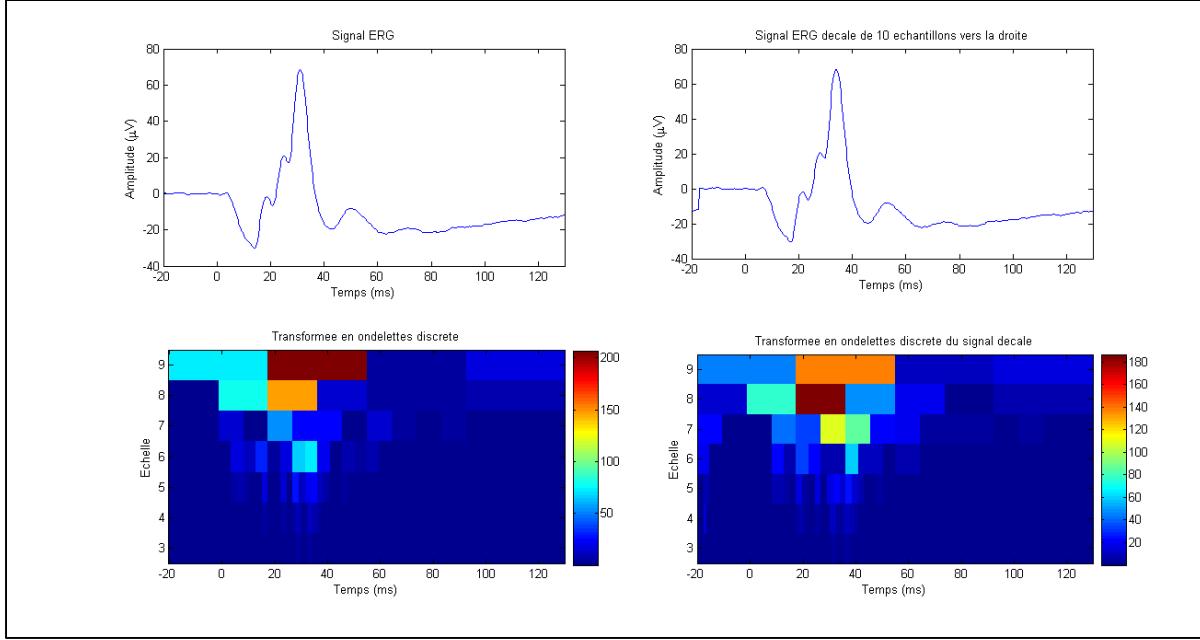


Figure 2.6 Effet du décalage du signal sur la DWT

Étant donné que la distribution de l'énergie à travers le plan temps-échelle dépend du décalage, on ne peut pas savoir si on a agrégé le maximum d'énergie dans un seul coefficient.

2.6.3 Transformée en ondelette invariante par translation

La transformée en ondelette stationnaire (Nason et Silverman, 1995) propose une variante de la transformée en ondelettes discrètes qui est invariante par translation. L'idée est de répéter la transformée en ondelettes discrètes pour tous les décalages possibles du signal et de conserver les coefficients qui en sont issus. En utilisant l'opérateur de décalage S où

$$(Sx)_j = x_{j+1} \quad (2.18)$$

Où x est le signal à décomposer. On l'applique ensuite à l'algorithme de la DWT pour obtenir :

$$d^j = D_{\epsilon_j} G D_{\epsilon_{j+1}} H D_{\epsilon_{j+2}} H D_{\epsilon_{j-1}} H c^j \quad (2.19)$$

Où J est le nombre de décomposition, c^J est le signal à décomposer, d est le résultat de la décomposition, G et H sont respectivement les filtres passe-haut et passe-bas de l'algorithme et D_ε est une ε -décimation.

La ε -décimation permet d'implémenter l'opérateur de décalage S vu à l'Équation (2.18). Le décalage sera encodé dans un entier S dont chaque bit représente la décimation à effectuer à l'échelle correspondante. Par exemple, si la représentation décimale de $S=3$, la représentation binaire de $S=101$, alors on aura une décimation impaire pour les échelles 0 et 2 et une décimation paire pour l'échelle 1. En calculant la transformée en ondelette pour l'ensemble des valeurs possibles de S , on calculera les coefficients de 2^j possibilités différentes de décalage où j est le numéro de l'échelle.

En utilisant une combinaison de décimations sur les échelles de la transformée en ondelette discrète, il est donc possible d'obtenir le coefficient en ondelettes pour un instant temporel donné combiné à un décalage donné. Tel qu'illustré à la Figure 2.7, on peut représenter cette transformation par un volume représentant le coefficient en ondelette selon trois axes : l'échelle, le temps et le décalage. Plutôt que d'un plan temps-échelle, on parlera alors d'un volume temps-décalage-échelle.

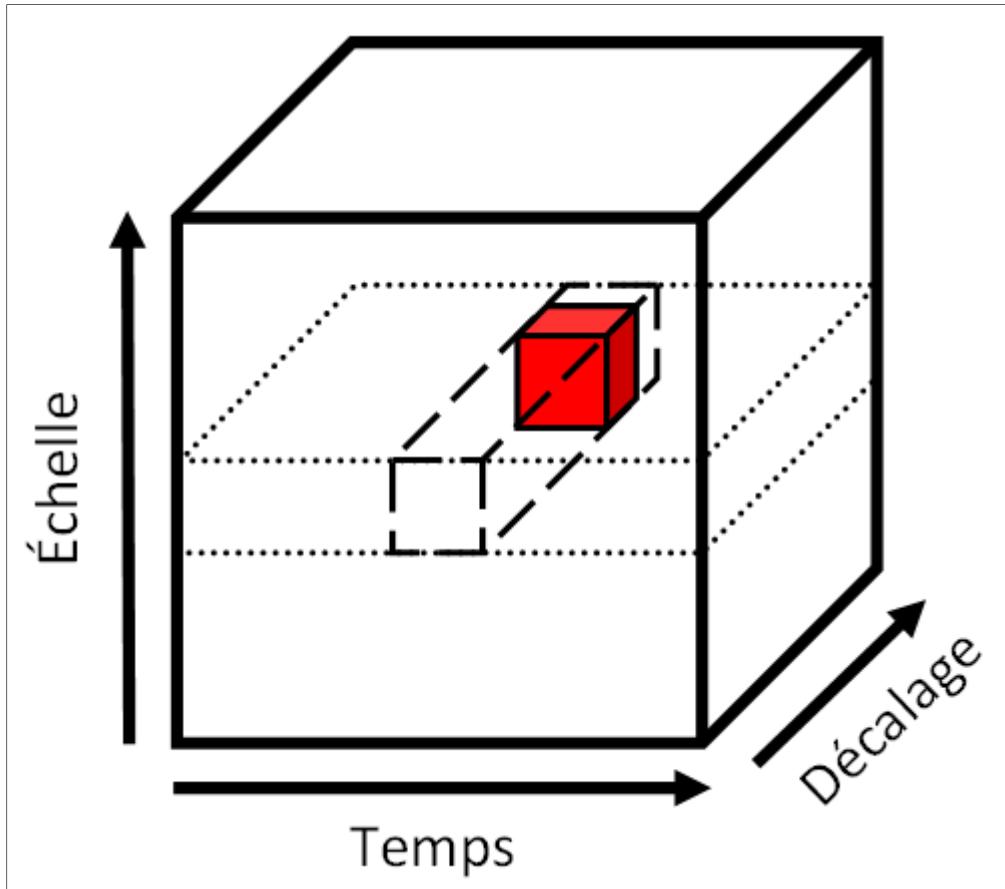


Figure 2.7 Représentation volumétrique de la transformée en ondelette stationnaire

Afin d'associer l'instant temporel au signal ERG, il suffira de calculer :

$$t_j = \frac{1}{f_s} (b_j + S_j) \quad (2.20)$$

Où b est la valeur en temps associée au coefficient, S est le décalage associé à la première occurrence du coefficient et f_s est la fréquence d'échantillonnage du signal. Il est important de mentionner que cette représentation est redondante. En effet, lorsque le décalage maximal possible pour un seul coefficient a été atteint, l'incrémentation de l'opérateur de décalage aura pour effet de retourner à une décimation D_0 et les coefficients précédemment calculés seront répétés.

Illustrons ce concept par un exemple. Lorsque S est initialisé à 0, la décimation de toutes les échelles est une décimation paire D_0 , soit l'équivalent d'une transformée en ondelette discrète « classique ». À l'itération suivante, $S=1$ et la décimation est impaire D_1 pour l'échelle 0. Lorsque S est incrémenté à 2, la décimation à l'échelle 1 est impaire, mais elle redevient paire pour l'échelle 0, donc il n'y a de coefficients que pour 2 décalages à l'échelle 0. Par la suite, les coefficients se répètent. Le type de décimation pour 9 valeurs de S sont illustrés au Tableau 2.2.

Tableau 2.2 Décimation selon la valeur de l'opérateur de décalage

S	Échelle				
		0	1	2	3
0000 (0)	D_0	D_0	D_0	D_0	D_0
0001 (1)	D_1	D_0	D_0	D_0	D_0
0010 (2)	D_0	D_1	D_0	D_0	D_0
0011 (3)	D_1	D_1	D_0	D_0	D_0
0100 (4)	D_0	D_0	D_1	D_0	D_0
0101 (5)	D_1	D_0	D_1	D_0	D_0
0110 (6)	D_0	D_1	D_1	D_0	D_0
0111 (7)	D_1	D_1	D_1	D_0	D_0
1000 (8)	D_0	D_0	D_0	D_0	D_1

On peut démontrer que cette transformée est invariante par translation en vérifiant que lorsqu'on décale le signal, les coefficients du volume temps-fréquence sont les mêmes, mais décalés. À la gauche de la Figure 2.8, on a un signal ERG et le plan temps-fréquence pour $S=20$, c'est-à-dire une translation vers la droite de 20 échantillons. À droite, le signal translaté de 10 échantillons vers la droite donne le même plan temps-fréquence à $S=10$.

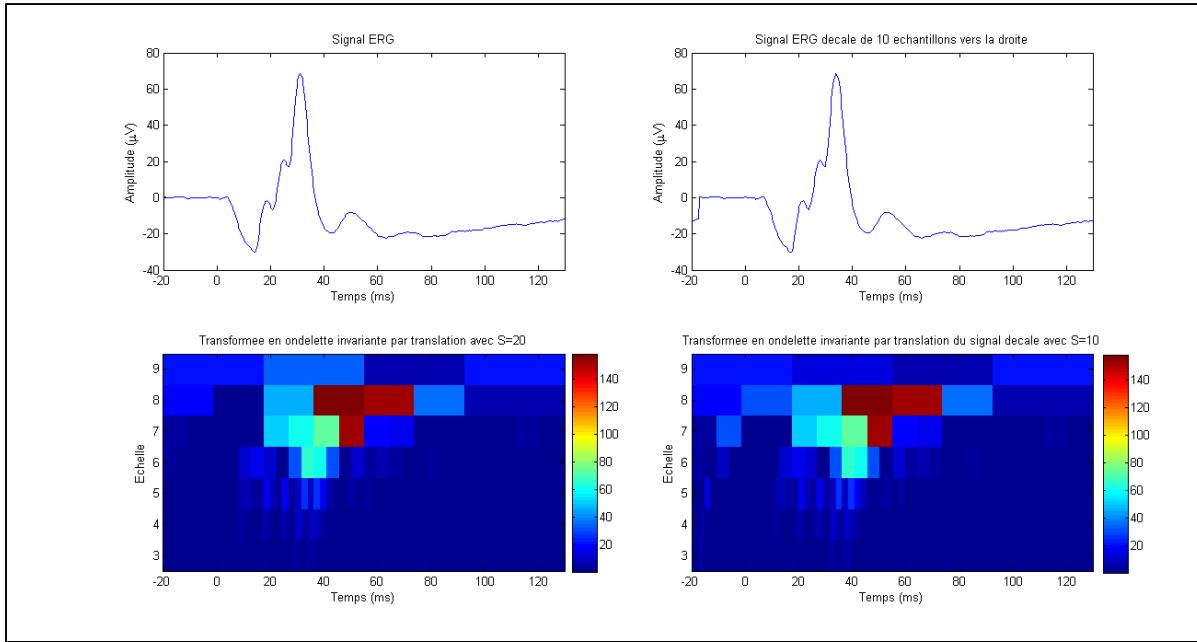


Figure 2.8 Illustration de l'invariance par translation

Colonne de gauche : le signal ERG initial
 Colonne de droite : le signal décalé de 10 échantillons

L'intérêt de cette méthode d'analyse est de déterminer le décalage qui permet à un coefficient d'être le plus représentatif du signal. Dans un contexte de localisation, ceci est particulièrement utile puisqu'on voudra localiser le coefficient qui agrège le plus d'énergie, donc à le SNR le plus favorable, mais aussi, celui qui est le plus représentatif d'une oscillation de l'ERG particulière. Cette méthode nous permet alors d'ajouter encore plus de sensibilité et de spécificité à notre solution.

2.7 Conclusion de chapitre

En somme, il existe dans la littérature des solutions au problème inverse, une méthode permettant d'enregistrer plusieurs ERGs simultanément et une méthode permettant d'isoler une composante d'un signal afin de la localiser. Nous verrons dans le prochain chapitre comment nous avons déterminé la faisabilité de la résolution du problème inverse en ERG et comment nous avons palié à la limitation que la méthode multi-électrode n'est pas accessible cliniquement.

CHAPITRE 3

MÉTHODOLOGIE

3.1 Modélisation de l'œil

La section suivante présentera le modèle BEM de l'œil qui servira de base à toutes les configurations d'électrodes de ce projet. Il comprend les principales structures normalisées de l'œil humain. Les dimensions utilisées sont celles d'individus normaux, mais les dimensions sont paramétrables et il sera éventuellement possible de générer un modèle propre à chaque sujet.

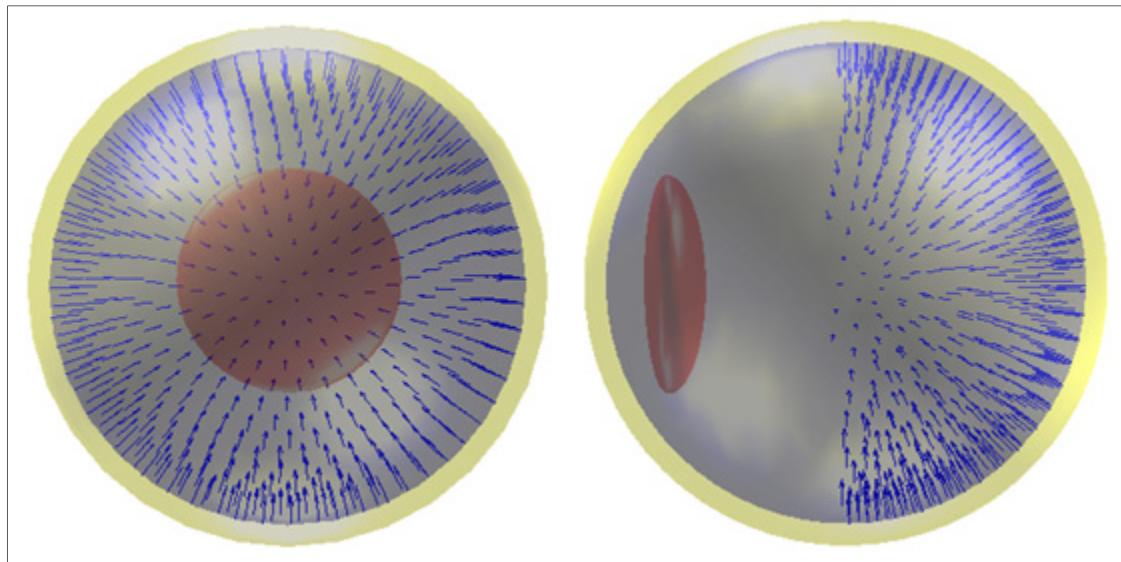


Figure 3.1 Modèle BEM des structures de l'œil

Le modèle comporte 4 régions :

- 1) le cristallin (rouge),
- 2) l'humeur vitrée et aqueuse (gris),
- 3) l'épaisseur de la cornée et de la rétine (jaune),
- 4) l'air.

Entre ces 4 régions, il y a 3 frontières :

- 1) la surface externe du cristallin,

- 2) la rétine,
- 3) la cornée.

Afin de distribuer uniformément les sources sur la surface rétinienne, la librairie Matlab Central *Uniform Sampling of a Sphere* (Semechko, 2013) a été utilisée. Elle permet de générer des points uniformément distribués sur une sphère et de mailler la triangulation que forment ces points. Une sphère unité de 1000 points a ainsi été créée et déformée afin d'augmenter ou réduire son rayon pour correspondre à chaque région de l'œil à modéliser (Drasdo et Fowler, 1974). Dans le cas du cristallin, la sphère est déformée pour obtenir un ellipsoïde non symétrique où les rayons de courbure des faces interne et externe et la position sont celles d'un cristallin normal (Drasdo et Fowler, 1974). Afin de simplifier la modélisation, la courbure de la cornée n'est pas prise en compte. Les conductivités de chaque région proviennent de la base de données *Dielectric Properties of Body Tissues* (Pethig, 1987). Les rayons et conductivités de chaque région du modèle sont énumérés au Tableau 3.1.

Tableau 3.1 Rayons et conductivités des tissus du modèle

Tissu	Rayon (mm)	Conductivité (S/m)
Rétine	12	0.41705
Humeur vitrée et aqueuse	11	1.5
Cristallin	1.04356 antérieur, 1.755 postérieur et 5 inférieur/supérieur	0.31905

3.2 Configurations des électrodes

Nous avons modélisé 6 différentes configurations d'électrodes et calculé les performances de chaque configuration. La comparaison des performances de reconstruction de chaque modèle permettra d'identifier quel niveau d'implémentation est nécessaire afin de reconstruire efficacement l'activité rétinienne. Autrement dit, on cherche à trouver un modèle simple

d'implémentation qui a des performances de reconstruction acceptable. Notons que toutes les configurations comptent 33 électrodes.

3.2.1 Approche multi-électrode

Pour le modèle multi-électrode, illustré à la Figure 3.2, on fait l'hypothèse qu'il est possible de placer plusieurs électrodes sur la cornée. Ce modèle servira à tester l'hypothèse qu'il est possible de reconstruire l'activité sur la rétine à partir de quelques mesures sur la surface antérieure de l'œil et servira de base de comparaison pour les autres configurations d'électrodes.

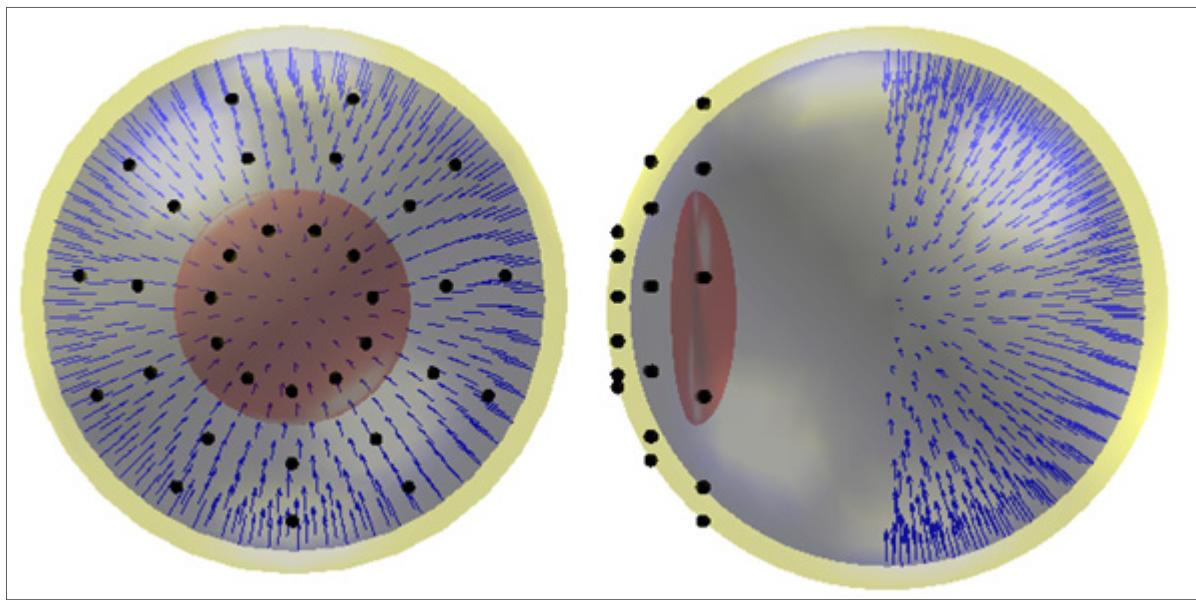


Figure 3.2 Modèle BEM multi-électrodes de l'œil

3.2.2 Approche maERG avec mouvements horizontaux

Les prochaines configurations sont celles de la méthode originale de ce travail appelée *Multi-Angular Electroretinogram* ou maERG. Cette technique consiste à placer entre 1 et 3 électrodes cutanées autour de l'œil et d'utiliser la rotation de l'œil afin d'augmenter le nombre total d'électrodes *virtuelles*. On répétera l'enregistrement de l'ensemble des électrodes pour chaque orientation du regard. Chacun de ces enregistrements créera ainsi un

nouveau jeu d'électrodes virtuelles. Ainsi, afin d'obtenir un nombre donné d'électrodes virtuelles, il suffira d'enregistrer un ERG pour suffisamment de directions de regard.

Le modèle le plus simple à implémenter est de placer une électrode sur la paupière inférieure, une sur le canthus² interne et une autre sur le canthus externe. Les positions de ces électrodes en position primaire³ sont illustrées à la Figure 3.3. Comme ce modèle comporte 3 électrodes réelles, nous utiliserons 11 directions de regard afin que tous les modèles comportent 33 électrodes virtuelles.

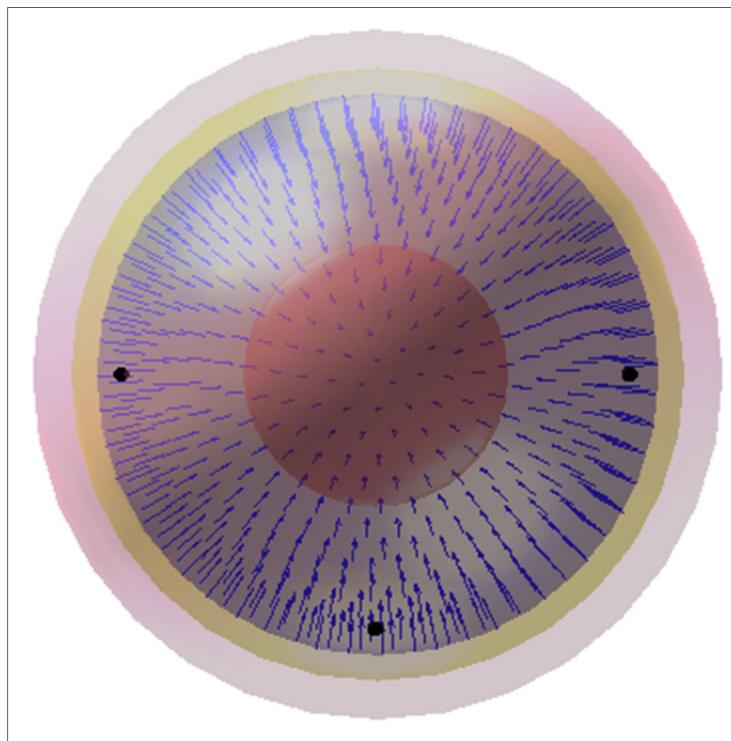


Figure 3.3 Électrodes réelles de la maERG

² On nomme canthus le coin de l'œil où la paupière supérieure joint la paupière supérieure. Chaque œil a donc 2 canthi.

³ Lorsque le sujet regarde droit devant

Étant donné que pour ce modèle, les électrodes sont cutanées, des couches de peau d'épaisseurs égales à la distance entre la surface de la cornée et chaque électrode sont ajoutées au modèle vu à la Figure 3.2.

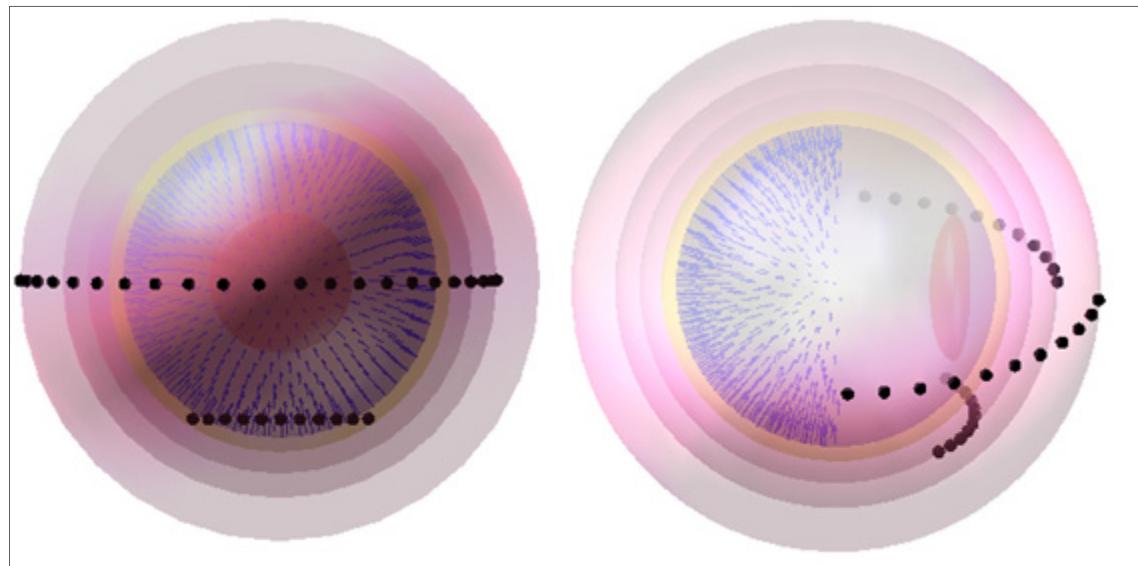


Figure 3.4 Modèle BEM de la méthode maERG avec mouvements horizontaux seulement

L'intérêt de ce modèle est qu'il est le plus simple à implémenter, donc le plus proche d'être réalisé sur un patient. Cependant, il faut ajouter au modèle 3 couches de peau, soit une par électrode. La conductivité utilisée pour la peau est une moyenne entre la conductivité de la peau sèche et humide, c'est-à-dire 0.0003 S/m . Cette valeur provient de la même base de données que pour les autres structures (Pethig, 1987).

3.2.3 Approche maERG avec mouvements horizontaux et électrodes équidistantes

Afin de déterminer l'impact de la distance des 3 électrodes réelles avec le globe oculaire, un modèle à électrodes équidistantes a aussi été proposé (voir Figure 3.5). Pour réaliser cette configuration d'électrode, il faut s'assurer que les électrodes sur les canthi sont le plus près possible de l'œil afin qu'il n'y a qu'une mince épaisseur de peau entre l'électrode et le globe oculaire.

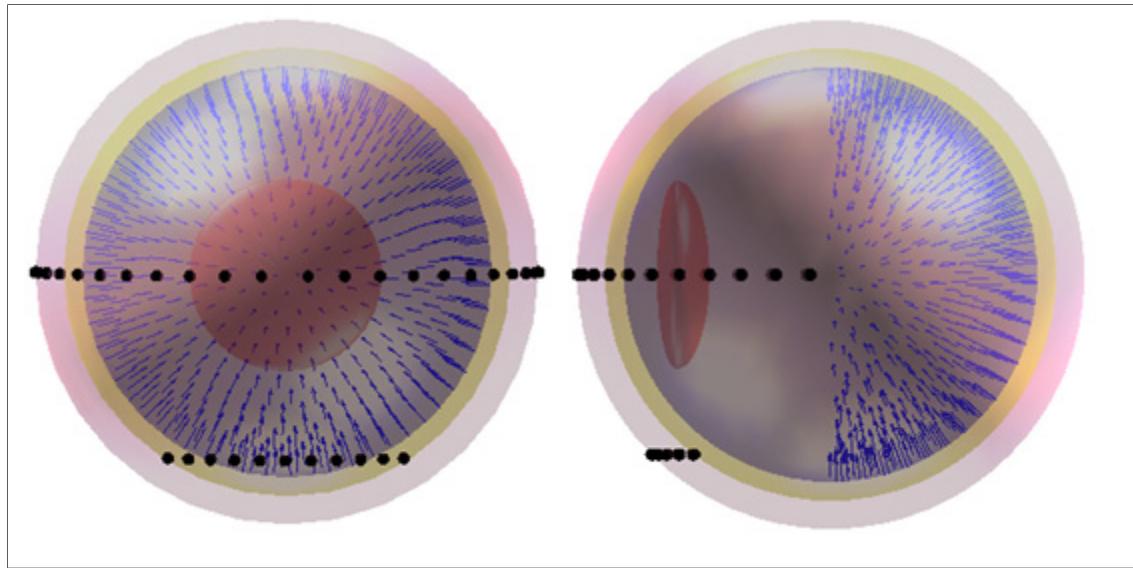


Figure 3.5 Modèle BEM de la méthode maERG à une couche de peau avec mouvements horizontaux seulement

3.2.4 Approche maERG avec mouvements horizontaux et verticaux

Afin de déterminer l'impact de la distribution uniquement horizontale des positions du regard, une configuration d'électrodes virtuelles permettant les mouvements verticaux a aussi été simulé (voir Figure 3.6). Notons cependant que des tests préliminaires ont indiqué que le maintien d'une position verticale (autre que celle du centre) produit plus de bruit électromyographique (EMG) dans les enregistrements. Ceci est dû à la présence de muscles près de l'endroit où se situe l'électrode sur la paupière inférieure.

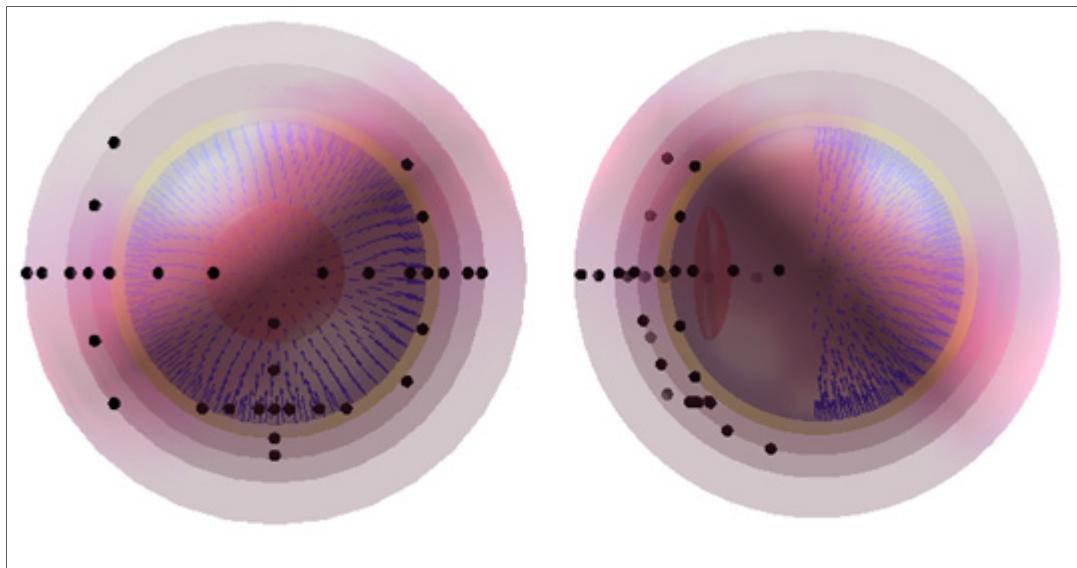


Figure 3.6 Modèle BEM de la méthode maERG avec mouvements verticaux et horizontaux

3.2.5 **Approche maERG avec mouvements horizontaux et verticaux et électrodes équidistantes**

Afin de déterminer l'impact de l'absence de directions verticales du regard pour la configuration vue en 3.2.3, un modèle avec les 2 directions de regard a aussi été proposé (voir Figure 3.7).

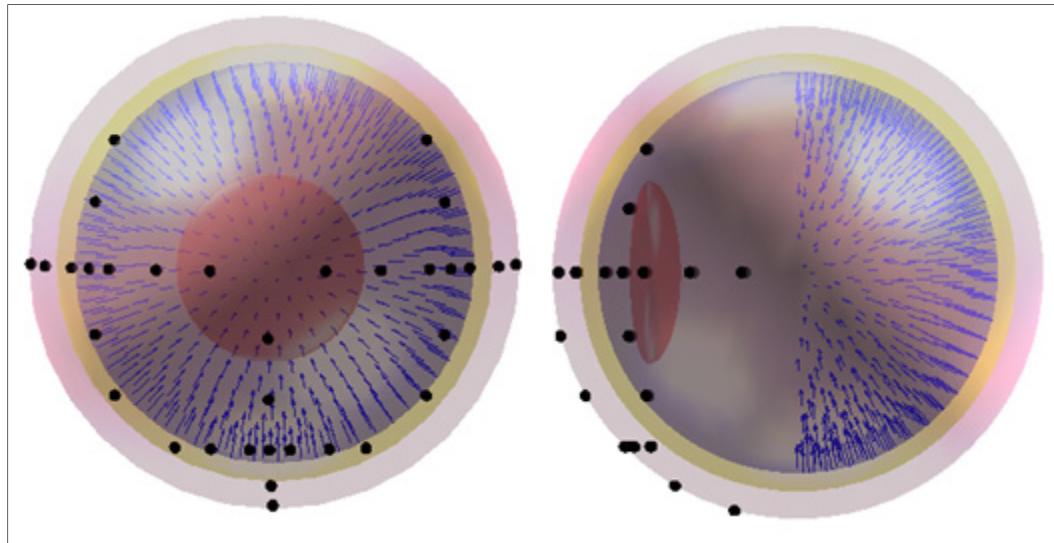


Figure 3.7 Modèle BEM de la méthode maERG avec électrodes équidistantes

Tout comme la configuration en 3.2.3, on considère que les électrodes sur les canthi sont si près de l'œil qu'il n'y a qu'une mince épaisseur de peau entre l'électrode et le globe oculaire.

3.2.6 Approche maERG avec directions aléatoires du regard

Les protocoles précédents reposaient sur des positions régulières des électrodes virtuelles. Pour le protocole suivant, plutôt que de faire une moyenne de plusieurs essais à chaque direction de regard, on demande au sujet de couvrir le plus de directions possibles et on enregistre l'ERG pour chacun de ces positions. Comme il n'est pas possible de moyenner plusieurs enregistrements à la même position avec cette méthode, elle devra donner un SNR minimum plus faible que les autres afin d'être en mesure de localiser efficacement l'activité, mais on considère que la multiplication du nombre d'électrode permettra de compenser le bruit. Cette méthode est illustrée à la Figure 3.8. Ce modèle comporte 150 directions du regard différentes pour un total de 450 électrodes virtuelles.

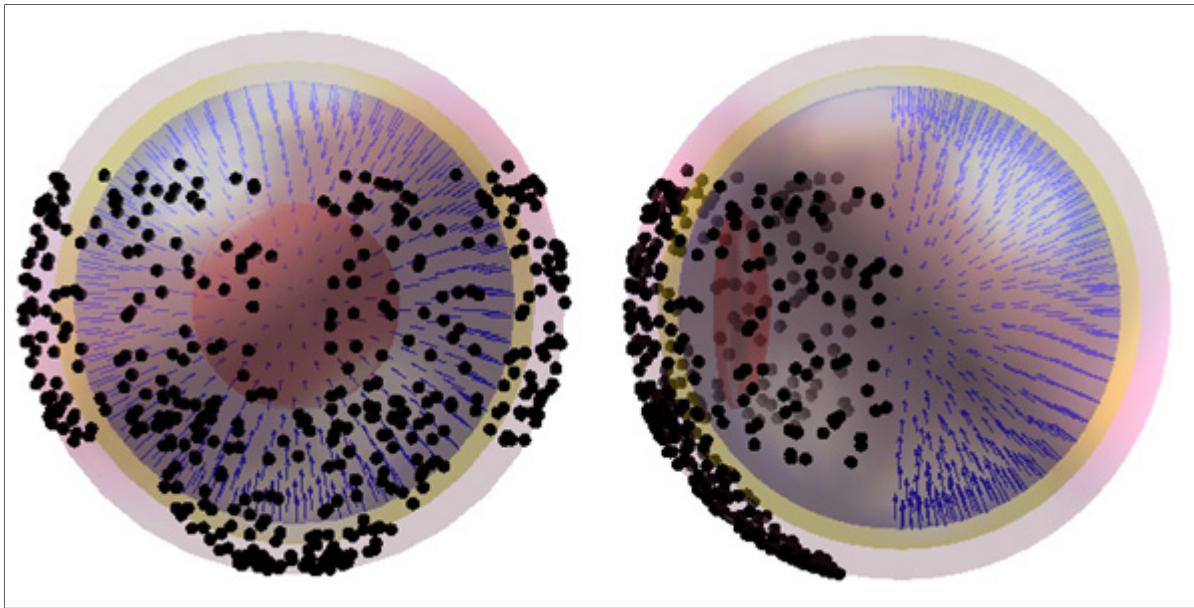


Figure 3.8 Modèle BEM de la méthode maERG avec mouvements aléatoires

3.3 Pondération des sources

Dans cette section, nous présenterons l'*a priori* de distribution non-uniforme des sources que nous avons posé. Afin de modéliser la distribution non-uniforme des photorécepteurs sur la rétine, on considère une matrice de pondération P . Cette matrice est diagonale et chaque élément P_{ii} représente la densité relative de photorécepteurs décrits par la source i .

$$J_p = P J \quad (3.1)$$

Il s'agit d'un modèle *a priori* justifié par une hypothèse biologique. À chaque région de la rétine, nous n'avons pas la même densité de photorécepteurs. Ainsi, une région de plus forte densité signifie qu'il y a plus de dipôles générateurs de courant. Or, étant donné que la distribution des dipôles du modèle est uniforme, il faut pondérer leur amplitude par la densité de dipôles de cette région. Les densités sont issues de l'article de (Curcio *et al.*, 1990) où on présente le nombre de photorécepteur par mm^2 pour plusieurs excentricités. Pour simuler une réponse mixte, on additionne la densité des cônes et des bâtonnets. On utilise les points des courbes de l'article illustrant les densités de cellules en fonction de l'excentricité et on

interpole les valeurs manquantes. La Figure 3.9 représente les densités relatives combinées des cônes et des bâtonnets en fonction de l'angle d'excentricité de la source. C'est cette densité qui est utilisée comme diagonale de la matrice de pondération P . Toutes les valeurs n'étant pas dans la diagonale de la matrice sont 0.

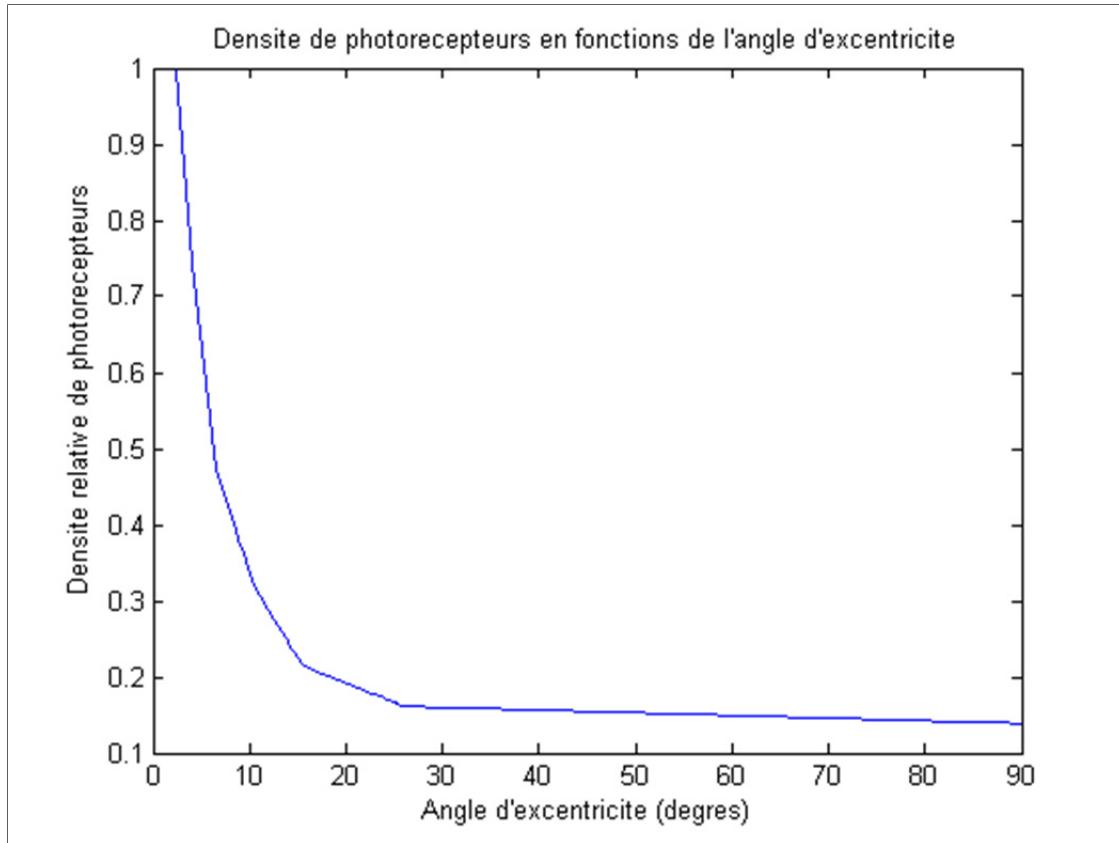


Figure 3.9 Pondération relative des sources selon l'angle d'excentricité
(D'après Curcio *et al*, 1990)

Le problème direct de l'équation (2.1) prend alors la forme suivante :

$$M = G P J + E \quad (3.2)$$

Et l'expression du *Minimum Norm* (Équation (2.4)) n'est plus :

$$J = G^t (G G^t + \lambda I)^{-1} M \quad (3.3)$$

Mais plutôt :

$$J = (G P)^t (G P P^t G^t + \lambda I)^{-1} \cdot M \quad (3.4)$$

Que l'on peut simplifier par :

$$J = P^t G (G P^2 G^t + \lambda I)^{-1} M \quad (3.5)$$

Et comme la matrice P est diagonale $P^t = P$ donc :

$$J = P G (G P^2 G^t + \lambda I)^{-1} M \quad (3.6)$$

Précisons que G et P sont indépendants. G représente le modèle électromagnétique entre les sources et les capteurs et P est un modèle de densité des sources. Ainsi la matrice G est indépendante du modèle de sources et P est indépendante du modèle de gain sources-capteurs.

3.4 Méthode SCMN

Dans le contexte de l'EEG, les méthodes de localisation de sources prennent pour acquis qu'une ou plusieurs régions du cerveau sont activées à la fois, mais que la majorité des régions sont inactives. Ceci a pour effet que l'activité électrique est focale. Par contre, dans le contexte clinique de l'ERG multi-angulaire, ceci serait équivalent à un patient en phase très avancé où une zone restreinte de la rétine reste encore fonctionnelle. Or, comme l'objectif est de permettre un diagnostic plus précoce, donc une région d'inactivité plus restreinte, on doit localiser une zone inactive sur un fond actif. L'information qui nous intéresse est donc « noyée » dans une réponse électrique normale et lisse, comme on peut voir dans l'exemple de la Figure 3.10. Donc, comme les méthodes de résolution du problème inverse en EEG sont optimisées pour localiser une région active et qu'en ERG, on veut localiser une région

inactive, il est nécessaire de développer une méthode qui met en évidence les dipôles inactifs tout en lissant les dipôles actifs.

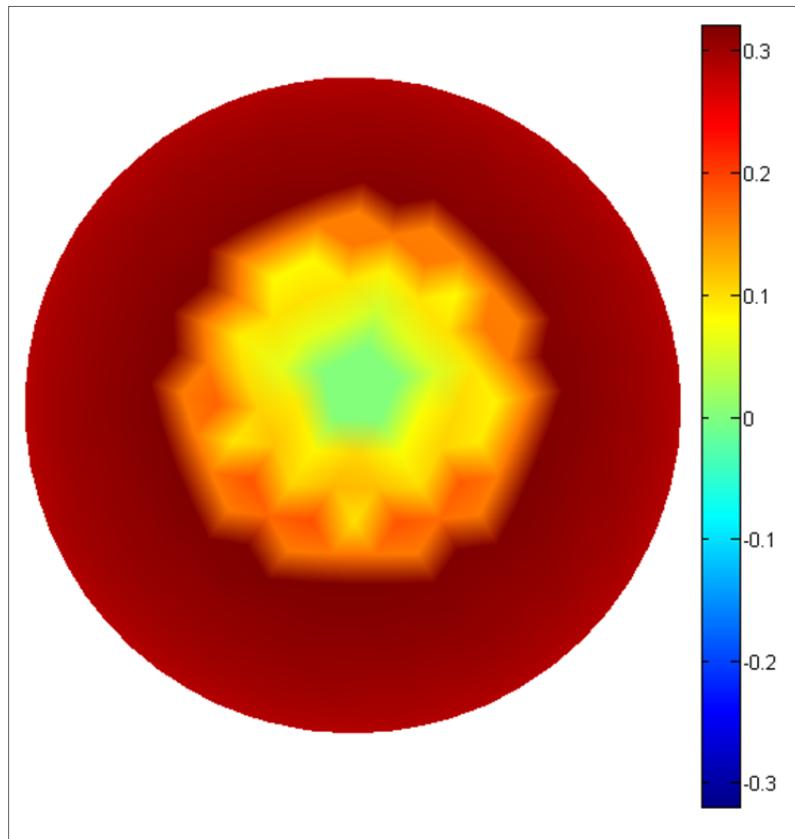


Figure 3.10 Exemple de rétine pathologique

L’objectif de la méthode SCMN (*Spatially Correlated Minimum Norm*) est de permettre au *Minimum Norm* (voir Équation (2.4)) d’obtenir une solution où l’inactivité est focale. Comme il est peu probable qu’un photorécepteur s’active seul, on peut considérer que la topographie de l’activité rétinienne est lisse spatialement. Pour discriminer les solutions qui expliquent plus de bruit, on pondère la matrice de gain avec des filtres spatiaux qui forme un modèle de corrélation entre les sources. Cette corrélation s’exprime par une matrice de corrélation C qui est ensuite ajouté à la matrice de pondération P comme *a priori* dans l’algorithme de localisation par *Minimum Norm*. Ceci aura pour effet de trouver la solution à moindre énergie qui respecte l’hypothèse de corrélation spatiale entre les sources proches. Tout comme la pondération des sources, la corrélation spatiale s’applique sur la matrice de

gain et c'est le produit de ces 2 matrices (gain et corrélation) qui sera utilisé comme matrice G par l'algorithme MNE. Avec cette matrice de corrélation des sources C , notre problème inverse sera toujours de la forme suivante :

$$J = P_{tot} G (G P_{tot}^2 G^t + \lambda I)^{-1} M \quad (3.7)$$

mais où maintenant $P_{tot}=P C$.

L'expression la plus simple de ce filtre est une pondération de 1 aux points adjacents à chaque source et une pondération de 0 pour tous les autres points. C'est la matrice d'adjacence. Dans une matrice d'adjacence A , la valeur de a_{ij} est égale au nombre de liens qui relient le point i au point j .

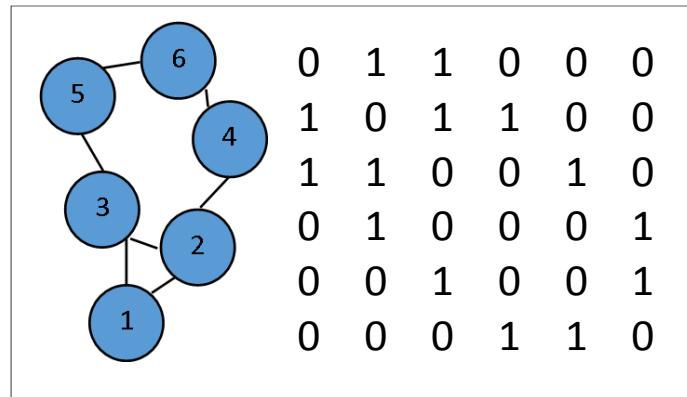


Figure 3.11 Matrice d'adjacence à 6 points

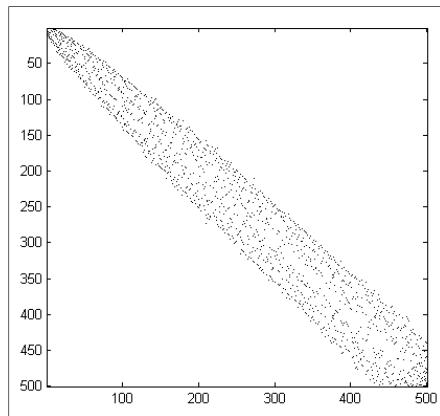


Figure 3.12 Matrice d'adjacence à 500 points

Pour ce modèle d'adjacence, une source n'a d'effet que sur les sources voisines directes. Afin d'étendre la portée d'influence des sources, on peut considérer qu'elle aura une influence sur les voisines de ses voisines. Ainsi, on voudra connaître le nombre de connexions entre un point i et un point j passant par un nœud intermédiaire l . Ceci équivaut à chercher le nombre de fois que a_{il} et a_{lj} existent (voir Figure 3.13).

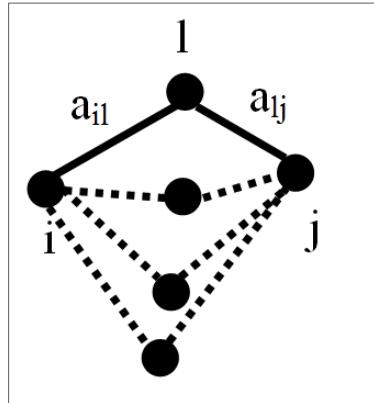


Figure 3.13 Liens logiques entre les points

On cherche donc

$$\sum_l a_{il} a_{lj} \quad (3.8)$$

Ceci équivaut à calculer la matrice A^2 dont chaque élément a_{ij} indique le nombre de fois où l'on peut passer du point i au point j en utilisant un point intermédiaire. Notons que contrairement à la matrice d'adjacence, la diagonale de la matrice A^2 est non-nulle, à moins du cas inexistant dans notre contexte où un point n'a aucun voisin. Ceci s'explique par le fait que s'il existe au moins un chemin entre le point i et le point j , il existe au moins un chemin à 2 connexions qui permet de revenir au point i . Ce chemin sera le suivant : du point i au point j et du point j au point i . Ainsi l'élément a_{ii} de la matrice A^2 vaudra 1, puisqu'il existe un chemin à 2 connexions entre le point i et lui-même. En pratique, la diagonale dépendra de la manière de mailler les points. Plus la triangulation est uniforme, plus le nombre de voisins de chaque point tendra à être constant.

On peut également trouver le nombre de chemins à plus de 2 connexions entre 2 points en élevant la matrice d'adjacence à un autre exposant (les chemins à 3 connexions avec la matrice A^3 , etc.) L'effet du niveau de voisinage choisi sur la reconstruction est que plus le niveau de voisinage que l'on pondère est élevé, plus la solution sera lisse, mais moins elle sera focale. Dans la méthode utilisée, nous prenons la reconstruction SCMN à 1, 2, 3 et 4 niveaux de voisinages pour ensuite faire la moyenne des 4 reconstructions. Ceci permet de faire un bon compromis entre une solution plus focale, mais moins lisse (à un niveau) et une solution moins focale, mais plus lisse (4 niveaux).

Afin d'éviter que ce filtre n'influence les amplitudes absolues des signaux sources, cette matrice est divisée par sa norme. Ceci évitera que l'algorithme MNE recalcule un problème direct erroné. En effet, si les amplitudes de toutes les sources sont augmentées, l'optimisation à l'aide de la courbe en L ne se fera pas correctement puisque l'algorithme calculera des erreurs plus élevées que ce qu'elles sont en réalité.

3.5 Simulations

Afin de calculer la performance des algorithmes de résolution du problème inverse, dont celui conçu ici, nous avons construit des topographies réalistes de réponses rétiniennes. En

conservant ces topographies, nous avions l'image cible que devra reconstruire l'algorithme. Ensuite, nous avons appliqué la pondération des sources pour tenir compte d'une densité non-uniforme puis propagé l'activité résultante vers la cornée par problème direct et finalement ajouté du bruit à un rapport signal sur bruit spécifique. 4 scénarios cliniques réalistes ont été simulés, une rétine saine et 3 rétinopathies : une région inactive, une équivalent à une dégénérescence maculaire (section 3.5.3) et une équivalent à une rétinite pigmentaire (section 3.5.4). Ensuite, nous comparerons la qualité de la reconstruction par rapport à la topographie initiale en calculant l'AUC comme vu à la section 3.7.1 et le CCM (section 3.7.2).

3.5.1 Rétine saine

Pour une rétine saine, l'ensemble des sources est uniformément actif et le niveau d'activité est égal à 1 pour toutes les sources. Cette simulation permet de s'assurer que pour une rétine saine, la reconstruction ne cherchera pas à trouver absolument une région pathologique.

3.5.2 Région inactive

La simulation d'une région inactive représente le cas clinique d'une blessure focale comme, par exemple, un détachement de la rétine. Il s'agit également d'une démonstration mathématique que l'algorithme de reconstruction n'est pas dépendant de la position de la région pathologique. Aussi, étant donné que les électrodes sont positionnées seulement sur la partie inférieure de la cornée, il est nécessaire de démontrer que les sources proches ou orientées face aux électrodes ne sont pas favorisées.

3.5.3 Rétinopathie centrale

Cette simulation représente le cas d'une rétinopathie centrale avec plusieurs extensions spatiales de la pathologie. On peut considérer qu'il s'agit de l'équivalent clinique d'une dégénérescence maculaire.

3.5.4 Rétinopathie périphérique

Cette simulation représente le cas inverse d'une rétinopathie qui s'étend de la périphérie vers le centre. Comme la progression de cette pathologie n'est pas nécessairement symétrique, plusieurs distributions de sources inactives ont été simulées. On peut considérer qu'il s'agit de l'équivalent clinique d'une rétinite pigmentaire dans sa forme classique.

3.6 Expérimentations

Afin de déterminer la faisabilité pratique de la méthode maERG, des données préalables enregistrées à la clinique d'Électrophysiologie Visuelle du Centre Universitaire de Santé McGill ont été mises à notre disposition. Les électrodes étaient montées de la façon suivante : une électrode DTL était placée sur l'œil droit du sujet, une électrode cutanée sur la paupière inférieure droite, une deuxième électrode cutanée sur le canthus interne droit et une troisième électrode cutanée sur le canthus externe droit. Les 3 électrodes cutanées étaient utilisées dans le modèle de la méthode maERG et, étant donné que l'électrode DTL reste en contact avec la cornée malgré les mouvements de l'œil, celle-ci est utilisée comme mesure contrôle. Afin de réduire le bruit sur les données des électrodes, les coefficients de la transformée en ondelette ont été localisés.

3.7 Méthodologie de validation

Afin de valider la méthode de reconstruction pour le plus de solutions possibles, nous calculerons 2 métriques de qualités pour plusieurs extensions spatiales de pathologies, plusieurs niveaux de bruit et plusieurs positions centrale de pathologie (pour la zone inactive seulement). Ces 2 métriques de qualité seront l'aire sous la courbe *Receiver-Operating Characteristic* (ROC), inspiré de l'analyse ROC proposée par Lacourse (2014) et le coefficient de corrélation de Matthews (CCM).

3.7.1 AUC_{proche} et AUC_{lointain}

Pour le contexte EEG, il est commun de chiffrer la précision d'une reconstruction avec la caractéristique *Receiver-Operating Characteristic*. Afin de tracer cette courbe, on obtient le nombre de vrais et de faux positifs ainsi que de vrais et de faux négatifs. On calcule alors la sensibilité (Taux de vrais positifs ou *TVP*) et 1-spécificité (Taux de faux positifs ou *TFP*) à partir de :

$$TVP = \frac{VP}{P} \quad (3.9)$$

Et

$$TFP = \frac{FP}{N} \quad (3.10)$$

Où *VP* est le nombre de vrais positifs, *FP* est le nombre de faux positifs et *P* et *N* sont respectivement le nombre de fois où l'on retrouve la condition vrai ou fausse.

La courbe ROC trace la sensibilité en fonction de 1- spécificité pour plusieurs niveaux de seuillage. Afin de chiffrer précision de la reconstruction, on calcule l'aire sous cette courbe. On considère comme règle du pouce qu'une reconstruction ayant une aire sous la courbe ROC (*Area Under ROC Curve* ou *AUC*) supérieure à 0.80.

Pour le contexte de l'ERG, il serait insuffisant de calculer l'aire sous la courbe ROC puisque l'objectif est de détecter une zone restreinte d'inactivité sur un fond majoritairement actif. La précision de la reconstruction est alors surestimée puisque les photorécepteurs actifs qui ont été détectés actifs sont majoritaires par rapport aux photorécepteurs inactifs que l'on veut localiser avec précision.

Afin de palier ce déséquilibre, nous nous sommes inspirés de la méthode de (Grova *et al.*, 2006). Cette méthode calcule l'aire sous la courbe ROC en restreignant le domaine d'étude à différentes combinaisons de voisinages Θ_n . La métrique de qualité est alors la moyenne des AUCs pour les combinaisons Θ_0 et chaque autre valeur de n . Les valeurs de n basses permettent de déterminer la focalisation de la solution alors que les valeurs plus élevées permettent de valider l'exactitude de la solution et ainsi de prendre en compte les faux-positifs éloignés de la zone active.

Pour le contexte qui nous intéresse, comme il y a moins de sources, un domaine à 3 régions est suffisant pour couvrir une bonne partie de la rétine pour une extension spatiale de pathologie située entre 10% et 33% de la surface rétinienne. La zone inactive Θ_0 est entourée par une première région Θ_{proche} et par une deuxième région Θ_{lointain} comprenant toutes les deux le même nombre de sources que la région Θ_0 . L'AUC est alors calculé pour les 2 domaines $\Theta_0 + \Theta_{\text{proche}}$ et $\Theta_0 + \Theta_{\text{lointain}}$.

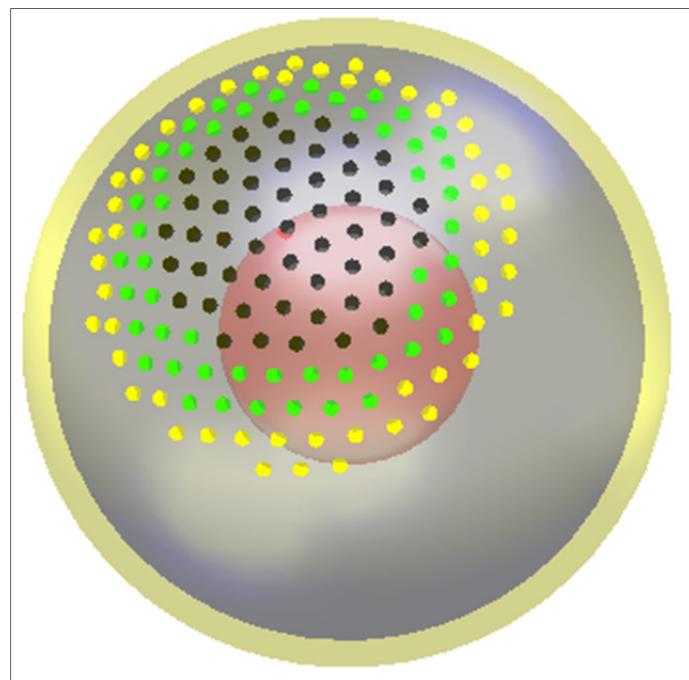


Figure 3.14 Régions Θ
 La région inactive en noir est entourée par la région Θ_{proche} en vert et la région Θ_{lointain} en jaune

3.7.2 Coefficient de Corrélation de Matthews

Une autre métrique statistique équilibrée pour calculer la qualité d'une reconstruction est le coefficient de corrélation de Matthews (CCM). Ce coefficient est calculé à partir des vrais et faux positifs (respectivement VP et FP) ainsi que des vrais et faux négatifs (respectivement VN et FN) de la manière suivante :

$$CCM = \frac{VP \times VN - FP \times FN}{\sqrt{(VP + FP)(VP + FN)(VN + FP)(VN + FN)}} \quad (3.11)$$

CCM prendra une valeur entre -1 et 1 où 1 est une détection exacte à 100%, -1 une détection 100% inexacte. Le pur hasard donnerait donc un CCM de 0. Comme cette méthode de validation est dépendante du seuillage il est préférable de calculer la courbe de ce coefficient en fonction du seuil. Plus le maximum absolu de la courbe est élevé, meilleure est la reconstruction pour le seuillage associé à ce maxima. On veut aussi que la courbe ne soit pas trop dépendante de la valeur seuil choisie, donc la courbe parfaite serait une droite horizontale. Le critère de qualité associé à un CCM de 0.5 indiquera que nous avons une bonne reconstruction. Afin de comparer plusieurs reconstructions, nous utiliserons comme métrique unique le maximum de cette courbe.

3.7.3 Analyse ROC complète

Les 2 métriques de qualité présentées précédemment permettent de quantifier les performances de la méthode de reconstruction pour une seule topographie. Toutefois, les paramètres suivants peuvent influencer la qualité de la reconstruction : le rapport signal-sur-bruit aux électrodes, l'extension spatiale de la rétinopathie et la position de celle-ci. Afin de calculer correctement documenter la qualité d'une méthode, il faut calculer sa performance en fonction de l'ensemble des paramètres énumérés plus haut. En plus de chiffrer la performance globale de la méthode, ceci permet de connaître ses limites, c'est-à-dire la plus petite rétinopathie pouvant être localisée et le rapport signal-sur-bruit minimal pour être en mesure de localiser une rétinopathie avec précision.

3.8 Conclusion de chapitre

Dans ce chapitre, nous avons vu comment nous évaluerons le potentiel diagnostic comme modalité d'imagerie des méthodes que nous avons proposées (le maERG ainsi que la résolution du problème inverse). Dans le chapitre suivant, nous verrons quels sont les résultats de cette méthode d'évaluation.

CHAPITRE 4

RÉSULTATS

4.1 Comparaison des modèles

Dans la prochaine section, nous présenterons les performances de reconstruction de 2 méthodes de résolution du problème inverse, la méthode MNE et la méthode LORETA, pour différentes configurations d'électrodes.

4.1.1 Approche multi-électrodes

Pour ce modèle, compte tenu que les électrodes sont plus près des sources et que les structures les séparant ont une conductivité plus élevée, le signal devrait être de plus forte amplitude. On devrait donc s'attendre à ce qu'il soit le plus performant. C'est donc ce modèle qui servira de référence de performances pour les modèles de la méthode maERG.

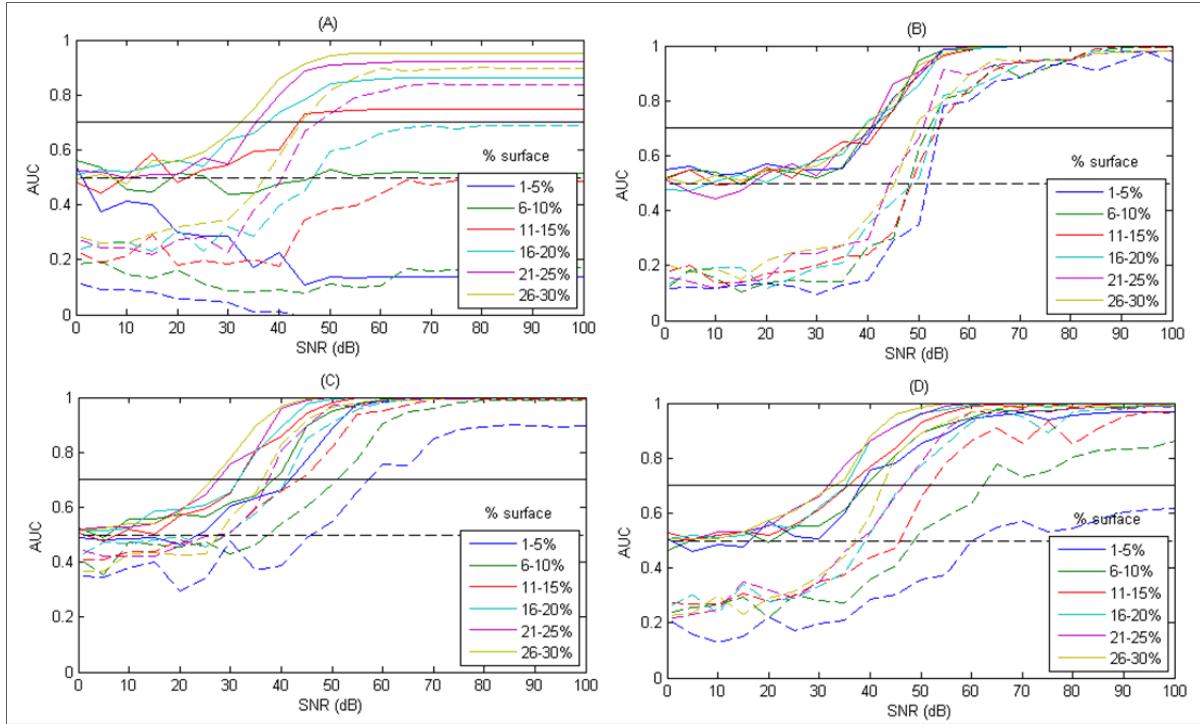


Figure 4.1 Analyse ROC (line pleines) et CCM (ligne pointillées) pour une rétinopathie centrale reconstruite par MNE (A), LORETA (B) et rétinopathie périphérique reconstruite par MNE (C) et LORETA (D)

On remarque à la Figure 4.1A que pour la méthode MNE, la reconstruction ne dépasse pas un AUC de 0.7 avant 11% d'extension spatiale de rétinopathie. Aussi, le SNR doit être élevé (35dB) pour que les sources soient reconstruites adéquatement. Nous verrons plus loin que cette caractéristique est commune à l'ensemble des reconstructions. La métrique CCM est plus sévère, l'extension spatiale minimale étant plutôt de 15% et le SNR de 45dB.

On peut voir à la Figure 4.1B que dans ce cas précis, la méthode LORETA est moins dépendante de l'extension spatiale que la méthode MNE. Cependant, le SNR doit être plus élevé (40dB pour la métrique d'AUC et 50dB pour la CCM).

Lorsque la rétinopathie est périphérique, la méthode MNE n'est plus autant dépendante de l'extension spatiale de la rétinopathie. Pour les extensions inférieures à 10%, le SNR minimum est 40dB alors que pour les extensions supérieures, le SNR minimum est de 30dB.

Évalué avec le CCM, les résultats sont similaires. Le SNR minimum pour une extension supérieure à 10% est aussi 30dB et des rétinopathies inférieures à 10%, il est de 45dB.

Dans le cas de la méthode LORETA, on observe les mêmes résultats que pour une rétinopathie centrale à la différence que la qualité de reconstruction est cette fois plus dépendante de l'extension spatiale de la rétinopathie. Le SNR minimum est un peu plus faible, soit entre 30 et 40dB selon l'AUC et entre 40 et 60dB selon le CCM.

Ceci indique qu'en utilisant le modèle multi-électrodes, la méthode MNE est plus efficace pour reconstruire des rétinopathies étendues que pour des rétinopathies plus focales et elle est plus efficace pour reconstruire des rétinopathies périphériques que des rétinopathies centrales. *A contrario*, la méthode LORETA est très peu dépendante de l'extension spatiale de la rétinopathie. Cependant, elle nécessite que le signal enregistré ait un meilleur SNR. Similairement à la méthode MNE, la méthode LORETA est plus efficace pour localiser des rétinopathies périphériques que pour localiser des rétinopathies centrales.

4.1.2 Approche maERG avec mouvements horizontaux

Ce modèle est le plus simple à implémenter, puisqu'il élimine les éventuels artéfacts qui pourraient être créés par le maintien d'une direction du regard verticale. Les électrodes sont aussi positionnées à des endroits faciles d'accès, soit la paupière inférieure et les 2 canthi.

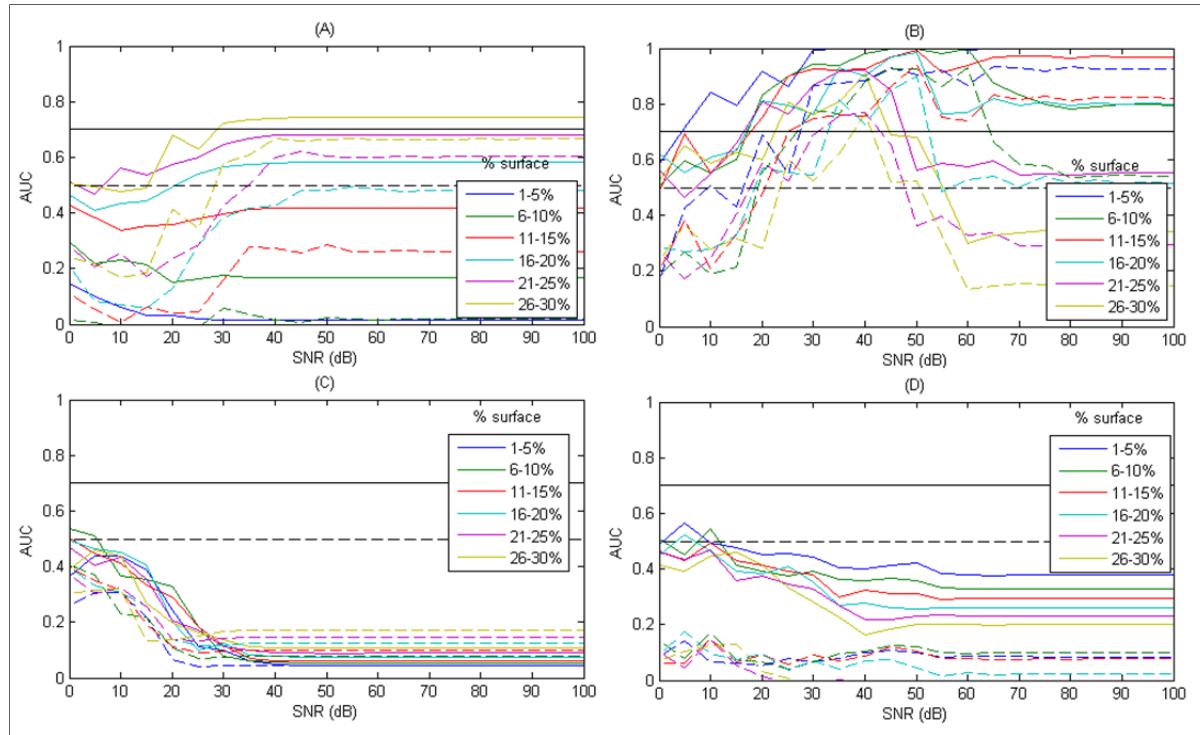


Figure 4.2 Analyse ROC (line pleines) et CCM (ligne pointillées) pour une rétinopathie centrale reconstruite par MNE (A), LORETA (B) et rétinopathie périphérique reconstruite par MNE (C) et LORETA (D)

Malheureusement, pour ce modèle, on remarque à la Figure 4.2A que la méthode MNE ne permet pas de reconstruire correctement une rétinopathie centrale peu importe son extension spatiale sauf pour les grandes rétinopathies à partir d'un SNR de 35dB. On remarque aussi que la qualité de reconstruction est très dépendante de l'extension spatiale de la rétinopathie.

Étonnamment, avec la méthode LORETA (voir Figure 4.2B), les performances sont meilleures pour un niveau de bruit plus élevé et lorsque le SNR atteint un niveau de 40-60dB, la qualité de reconstruction devient dépendante de l'extension spatiale, mais au contraire des autres résultats, ce sont les petites rétinopathies qui sont les mieux reconstruites. Cependant, ces bonnes performances sont possiblement causées par le fait que peu importe l'activité réelle des sources, la solution sélectionnée suit la topographie d'une rétinopathie centrale.

On peut remarquer à la Figure 4.2C et D que les deux méthodes reconstruisent très mal une rétinopathie périphérique. Ceci s'explique parce que les électrodes sont si loin des sources que les données sont faibles et dans l'optimisation de la courbe en L (voir section 2.5.1), le respect du modèle l'emporte sur les données. On remarquera en effet que la reconstruction est la même peu importe la topographie de sources. Un exemple de cette reconstruction typique est illustré à la Figure 4.3. On a utilisé ici une extension spatiale de 15% et un SNR de 100dB.

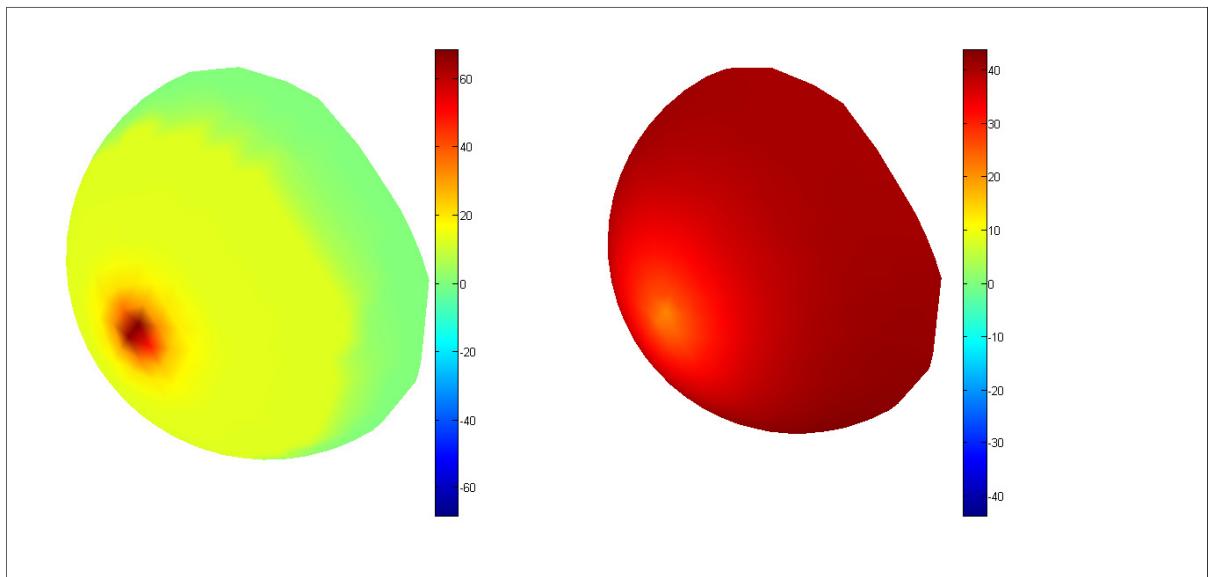


Figure 4.3 Reconstruction typique de la méthode maERG avec 3 couches de peau et mouvements horizontaux seulement

4.1.3 Approche maERG avec mouvements horizontaux et électrodes équidistantes

Contrairement au précédent modèle, celui-ci n'a qu'une seule couche de peau, ce qui équivaudrait, en pratique, à positionner les 3 électrodes sur la paupière inférieure.

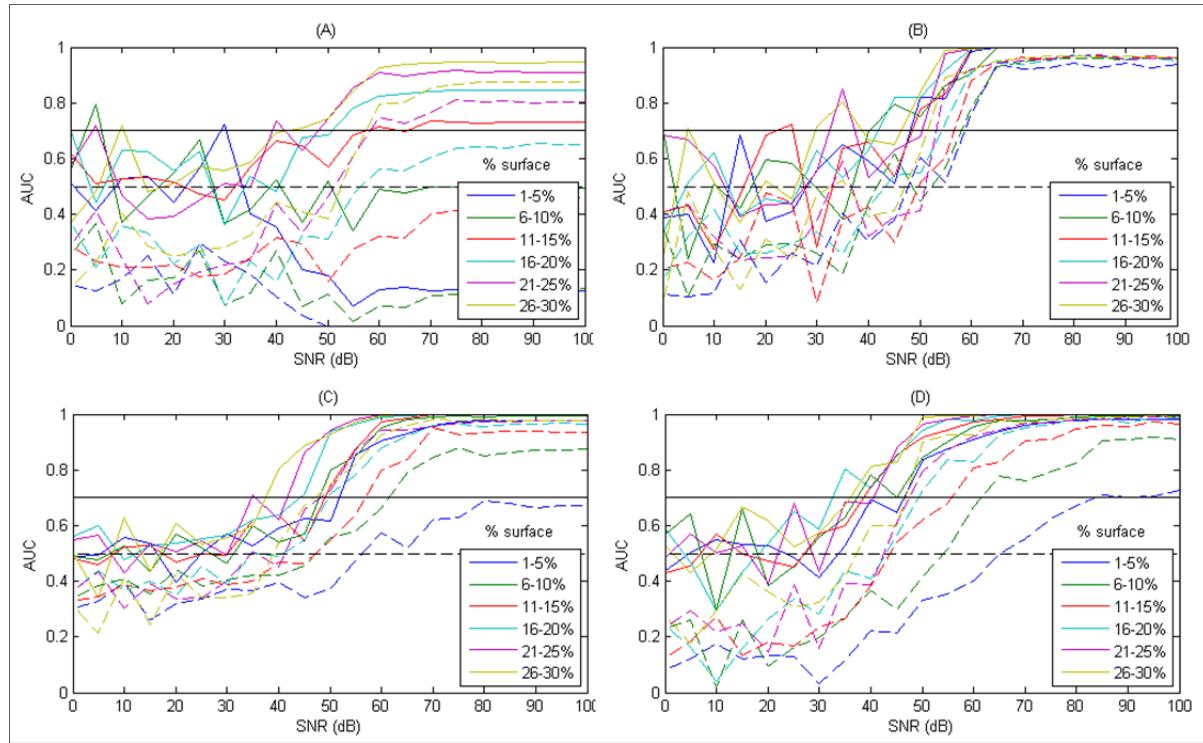


Figure 4.4 Analyse ROC (line pleines) et CCM (ligne pointillées) pour une rétinopathie centrale reconstruite par MNE (A), LORETA (B) et rétinopathie périphérique reconstruite par MNE (C) et LORETA (D)

On peut observer à la Figure 4.4A que la méthode MNE pour une rétinopathie centrale avec ce modèle a des qualités de reconstruction légèrement inférieures au modèle multi-électrodes tout en préservant les mêmes comportements (voir Figure 4.1A). C'est-à-dire que la qualité est fortement dépendante de l'extension spatiale de la rétinopathie et la reconstruction n'atteint un AUC raisonnable qu'à partir d'une extension spatiale de 11-15% et un SNR de 55-60dB. Les courbes CCM tendent à confirmer ces résultats. Selon cette métrique, le SNR minimal est de 55dB pour des extensions spatiales minimales de 16%. Notons que la courbe CCM pour les plus petites extensions spatiales descend sous 0.

On remarque à la Figure 4.4B que pour ce modèle, la méthode LORETA n'est pas dépendante de l'extension spatiale de la rétinopathie à partir du seuil de qualité de signal permettant d'atteindre une qualité de reconstruction raisonnable, c'est-à-dire un SNR de 50dB.

Pour une rétinopathie périphérique, on remarque à peu près le même comportement que le modèle multi-électrode à la différence que le SNR minimum est un peu plus élevé (55dB). Encore une fois, la qualité de reconstruction est dépendante, dans une faible proportion, de l'extension spatiale de la rétinopathie.

On remarque aussi cette caractéristique lorsqu'on utilise la technique LORETA, mais le SNR minimum est un peu plus faible (environ 50dB, selon la métrique).

4.1.4 Approche maERG avec mouvements horizontaux et verticaux

Ce modèle permettra de déterminer si l'ajout de différentes directions verticales du regard permettra de contrebalancer les mauvaises performances des multiples couches de peau. On peut voir à la Figure 4.5 que les performances de ce modèle sont très comparables au modèle avec mouvements horizontaux. Ceci signifie que pour l'ajout de mouvements verticaux n'a pas d'effet significatif sur la qualité de reconstruction pour un modèle à 3 couches de peau.

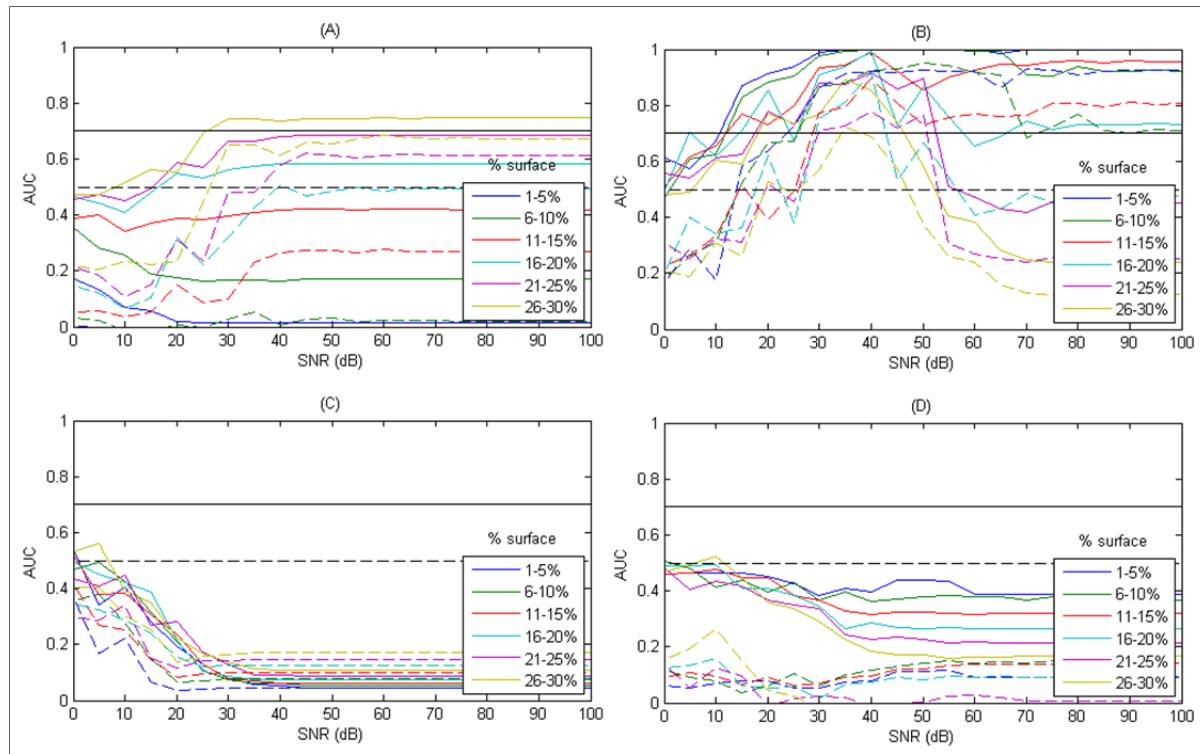


Figure 4.5 Analyse ROC (line pleines) et CCM (ligne pointillées) pour une rétinopathie centrale reconstruite par MNE (A), LORETA (B) et rétinopathie périphérique reconstruite par MNE (C) et LORETA (D)

4.1.5 Approche maERG avec mouvements horizontaux et verticaux et électrodes équidistantes

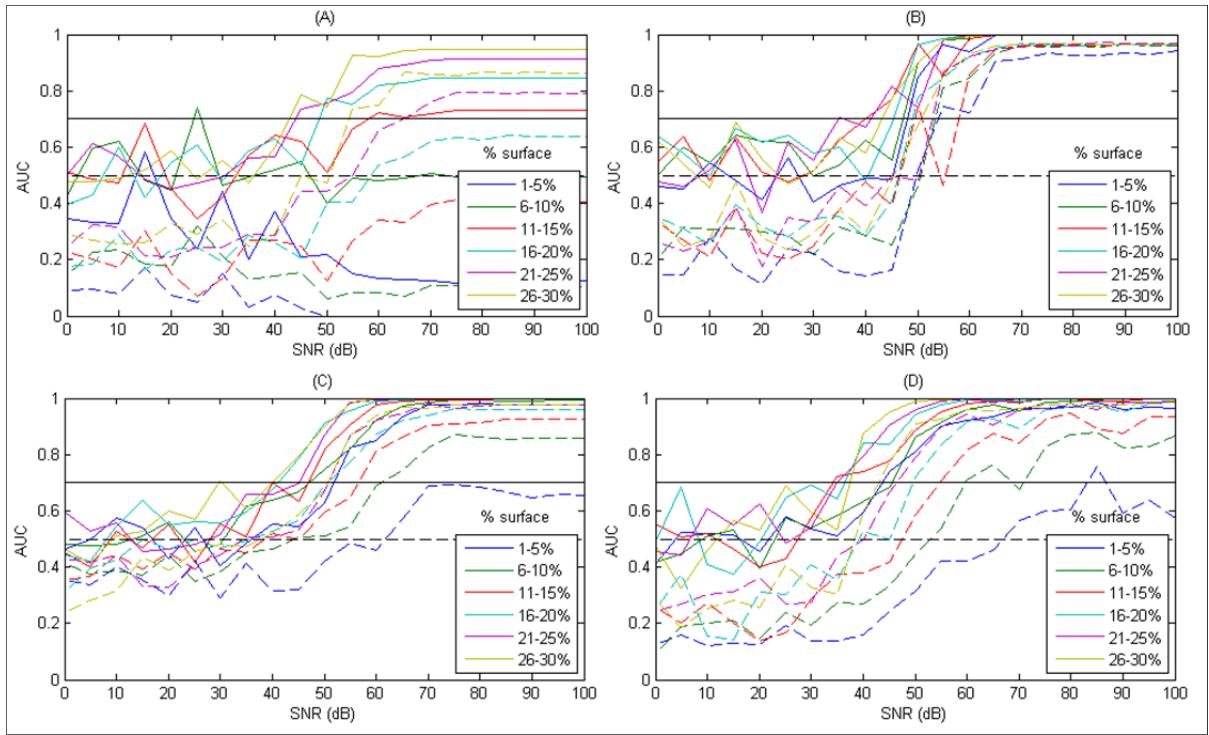


Figure 4.6 Analyse ROC (line pleines) et CCM (ligne pointillées) pour une rétinopathie centrale reconstruite par MNE (A), LORETA (B) et rétinopathie périphérique reconstruite par MNE (C) et LORETA (D)

À la Figure 4.6A, on peut remarquer que les performances de ce modèle sont très comparables au modèle multi-électrode. On remarque encore une fois une relation entre la qualité de reconstruction et l'extension spatiale.

Dans le même contexte, mais en utilisant la méthode LORETA, on remarque une dépendance un peu plus importante à l'extension spatiale comparé au modèle multi-électrode aux SNRs inférieurs à 50 dB. Passé ce seuil, la qualité de reconstruction est comparable pour les deux modèles.

Comme pour la reconstruction de rétinopathie centrale, le profil de la méthode MNE est le même que pour le modèle multi-électrode, mais la courbe est décalée vers la droite, ce qui

signifie que le SNR minimum est plus élevé. Par contre, la dépendance à l'extension spatiale ne change pas.

Encore une fois, la seule différence entre ce modèle et le modèle multi-électrode est que le SNR minimum est légèrement plus grand. Par contre, la dépendance à l'extension spatiale est la même.

4.1.6 Résumé comparatif

D'abord, le Tableau 4.1 permet de comparer le SNR minimal pour que l'AUC de la reconstruction soit d'au moins 0.7 avec les 2 méthodes de résolution du problème inverse. La rangée C/P indique s'il s'agit d'une reconstruction d'une rétinopathie centrale (C) ou périphérique (P).

Tableau 4.1 SNR minimal (dB) pour un AUC>0.7

Modèle	multi-électrode		maERG - 3 peau - H		maERG - 1 peau - H		maERG - 3 peau - H+V		maERG - 1 peau - H+V	
	C/P	C	P	C	P	C	P	C	P	C
MNE	45	45	30	n/a	60	55	30	n/a	60	55
LORETA	45	40	20	n/a	55	50	15	n/a	50	50

Également, le Tableau 4.2 permet de comparer l'extension spatiale minimale ou maximale de la rétinopathie afin que l'AUC de la reconstruction atteigne au moins 0.7. Le symbole (*) indique que la relation est inversement proportionnelle, c'est-à-dire que les rétinopathies qui ont une plus petite surface ont une reconstruction de meilleure qualité. Donc le pourcentage d'extension indique alors l'extension spatiale maximale.

Tableau 4.2 Extension spatiale minimale pour un AUC>0.7

Modèle	multi-électrode		maERG - 3 peau - H		maERG - 1 peau - H		maERG - 3 peau - H+V		maERG - 1 peau - H+V	
	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P
MNE	15%	5%	30%	n/a	15%	5%	30%	n/a	15%	5%
LORETA	1%	5%	20%	n/a	5%	5%	15%	n/a	5%	5%

Le Tableau 4.1 et le Tableau 4.2 nous permettent d'observer que l'utilisation d'électrodes réelles à des distances différentes du globe oculaire réduit considérablement le SNR minimal et l'extension spatiale minimale. Par contre, l'ajout de variations de directions verticales du regard n'a pas d'effet sur ces mêmes critères.

Le Tableau 4.3 et le Tableau 4.4 nous permettent d'observer que les résultats sont similaires lorsqu'on utilise la métrique du maximum de la courbe CCM à la différence que cette métrique est un peu plus sévère. Pour cette métrique, on observe que la reconstruction atteint le seuil de 0.5 pour toutes les extensions spatiales de rétinopathies avec la méthode LORETA sauf pour une rétinopathie périphérique mesurée avec la méthode maERG à 3 couches de peau.

Tableau 4.3 SNR minimal (dB) pour un CCM>0.5

Modèle	multi-électrode		maERG - 3 peau - H		maERG - 1 peau - H		maERG - 3 peau - H+V		maERG - 1 peau - H+V	
	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P
MNE	50	45	35	n/a	55	55	30	n/a	60	60
LORETA	50	60	25	n/a	55	65	30	n/a	50	70

Tableau 4.4 Extension spatiale minimale pour un CCM>0.5

Modèle	multi-electrode		maERG - 3 peau - H		maERG - 1 peau - H		maERG - 3 peau - H+V		maERG - 1 peau - H+V	
C/P	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P
MNE	16%	1%	21%	n/a	16%	1%	21%	n/a	16%	1%
LORETA	1%	1%	1%	n/a	1%	1%	1%	n/a	1%	1%

4.1.7 Approche maERG avec directions aléatoires du regard

Afin d'accélérer les manipulations, nous avons simulé un modèle où le sujet regarde dans plusieurs directions aléatoires, mais où il n'y a pas de moyenne de plusieurs enregistrements ERG. Pour que ce concept fonctionne, il faudrait que le SNR minimum soit sensiblement réduit.

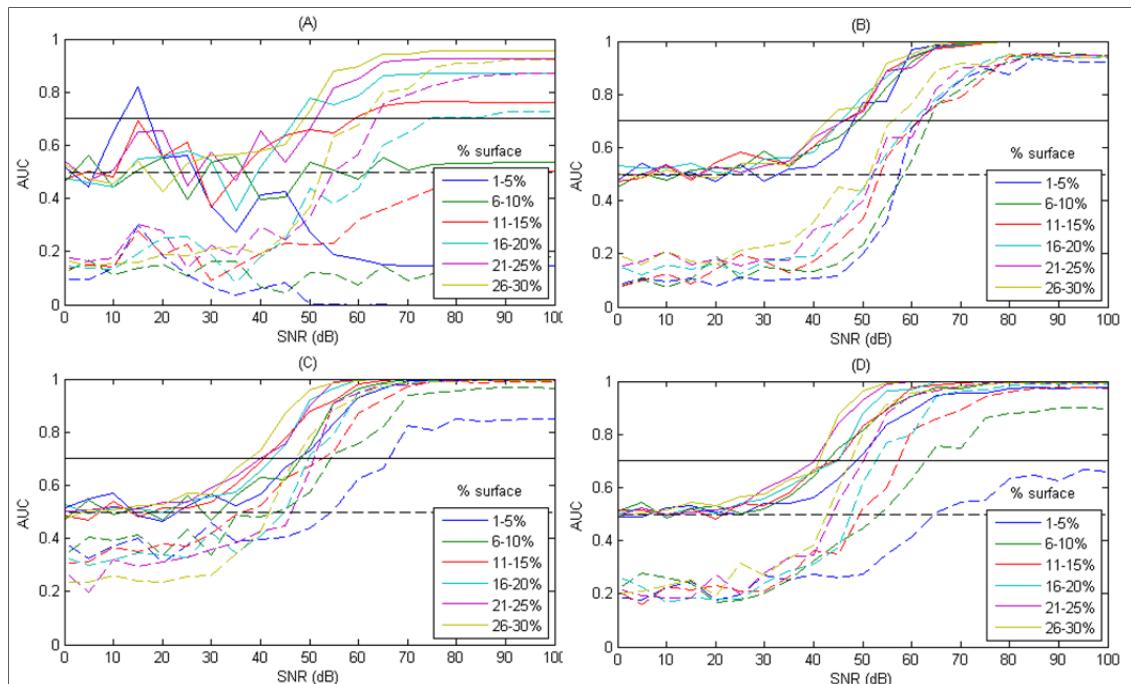


Figure 4.7 Analyse ROC (line pleines) et CCM (ligne pointillées) pour une rétinopathie centrale reconstruite par MNE (A), LORETA (B) et rétinopathie périphérique reconstruite par MNE (C) et LORETA (D)

On peut remarquer à la Figure 4.7 que l'augmentation du nombre d'électrodes n'a pas changé le SNR minimum afin de reconstruire l'activité rétinienne à un AUC supérieur à 0.7 et un CCM supérieur à 0.5. Cela signifie que les directions supplémentaires du regard n'ont pas permis de réduire le nombre d'essais à moyenner.

4.2 Amélioration de la reconstruction avec analyse par ondelettes

Dans cette section, nous présenterons l'impact de localiser les coefficients en ondelettes du signal ERG plutôt que son amplitude instantanée. D'abord, nous présenterons comment la transformée en ondelette invariante par translation se distingue de la transformée en ondelette « régulière » (à décimation D_0) et ensuite, nous comparerons les performances de localisation des amplitudes instantanées et des 2 méthodes d'analyse par ondelettes.

4.2.1 Comparaison des transformées en ondelettes

Dans un contexte d'imagerie, la raison qui justifie l'utilisation de la transformée en ondelette invariante par translation est que celle-ci permet de sélectionner un plan temps-fréquence plus dense, où un seul coefficient contient la majorité de l'énergie. Nous avons illustré cette propriété à la Figure 4.8. Le signal ERG non-bruité utilisé tout au long de ce projet a été décomposé par la transformée en ondelette invariante par décalage. Le plan temps-fréquence de gauche est celui lorsque l'opérateur de décalage $S=0$, donc il est exactement le même que nous aurions obtenu avec la transformée en ondelette régulière. Celui de droite est le plan où l'énergie d'un coefficient à l'échelle sélectionnée est la plus dense, dans ce cas $S=33$. Notons que l'échelle à optimiser est la 6^e, correspondant à une fréquence centrale d'environ 40 Hz⁴, soit le descripteur principal de l'onde b (Gauvin, Lina et Lachapelle, 2014).

⁴ Plus spécifiquement les fréquences entre 26.67 Hz et 53.33 Hz, voir Tableau 2.1.

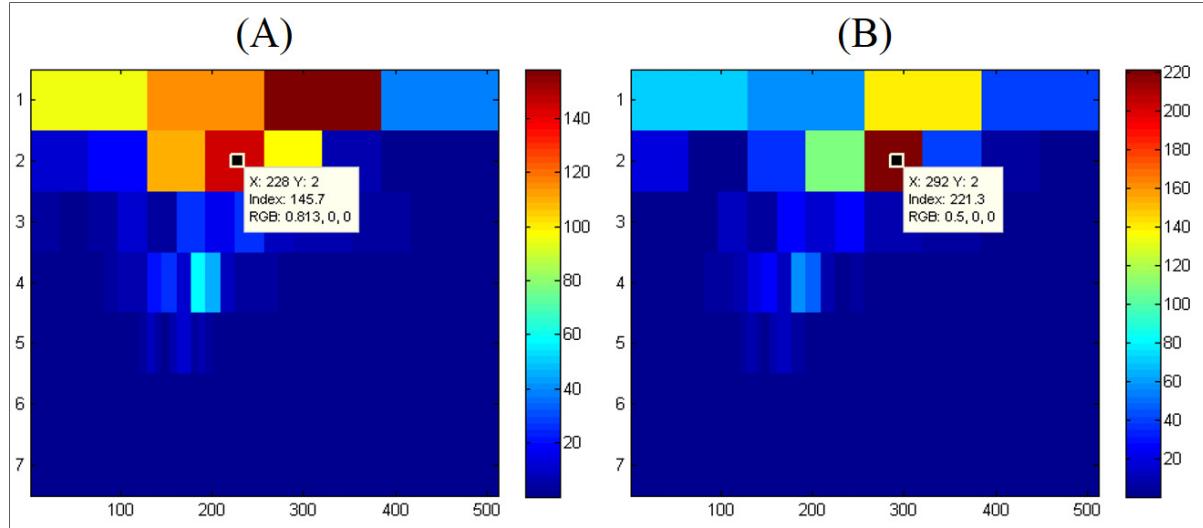


Figure 4.8 Distribution de la DWT à décimation D_0 (A) et à décimation D_c (B)

Ces 2 plans permettent de reconstruire le signal sans erreur. Cependant, dans le plan de gauche, on utiliserait le coefficient à 145.7 pour reconstruire alors que pour le plan de droite, on utiliserait un coefficient à 221.3. Considérant que le bruit est distribué uniformément sur l'ensemble du plan temps-fréquence, la variation de ces coefficients causé par le bruit aura un impact moindre sur le coefficient de la transformée en ondelette à décimation D_c .

4.2.2 Impact sur la reconstruction

Nous avons répété les analyses ROC pour le modèle multi-électrode et comparé les performances lorsqu'on reconstruit le coefficient en ondelette maximal de l'échelle 6 du plan temps-fréquence à décimation D_0 et D_c . Nous avons déterminé le coefficient qui a l'énergie la plus forte parmi toutes les possibilités de décimation (donc de translation du signal) et ce, sur le plus d'électrodes. C'est la distribution de ce coefficient uniquement que nous avons reconstruit. Pour les 3 techniques, nous avons utilisé la méthode LORETA et le modèle multi-électrode.

Les courbes AUC et CCM de la Figure 4.9 permettent d'observer que le SNR minimum afin de reconstruire correctement la topographie est réduit lorsqu'on utilise les coefficients d'une transformée en ondelette. Pour la reconstruction d'une rétinopathie centrale, le gain en

performance est une réduction du SNR minimum d'environ 10dB, peu importe la métrique. Dans ce cas-ci, le SNR minimum diminue légèrement pour la DWT avec décimation D_e que D_0 lorsque l'extension spatiale de la rétinopathie augmente. Cependant, pour des rétinopathies d'une extension spatiale inférieure à 11%, les 2 méthodes s'équivalent.

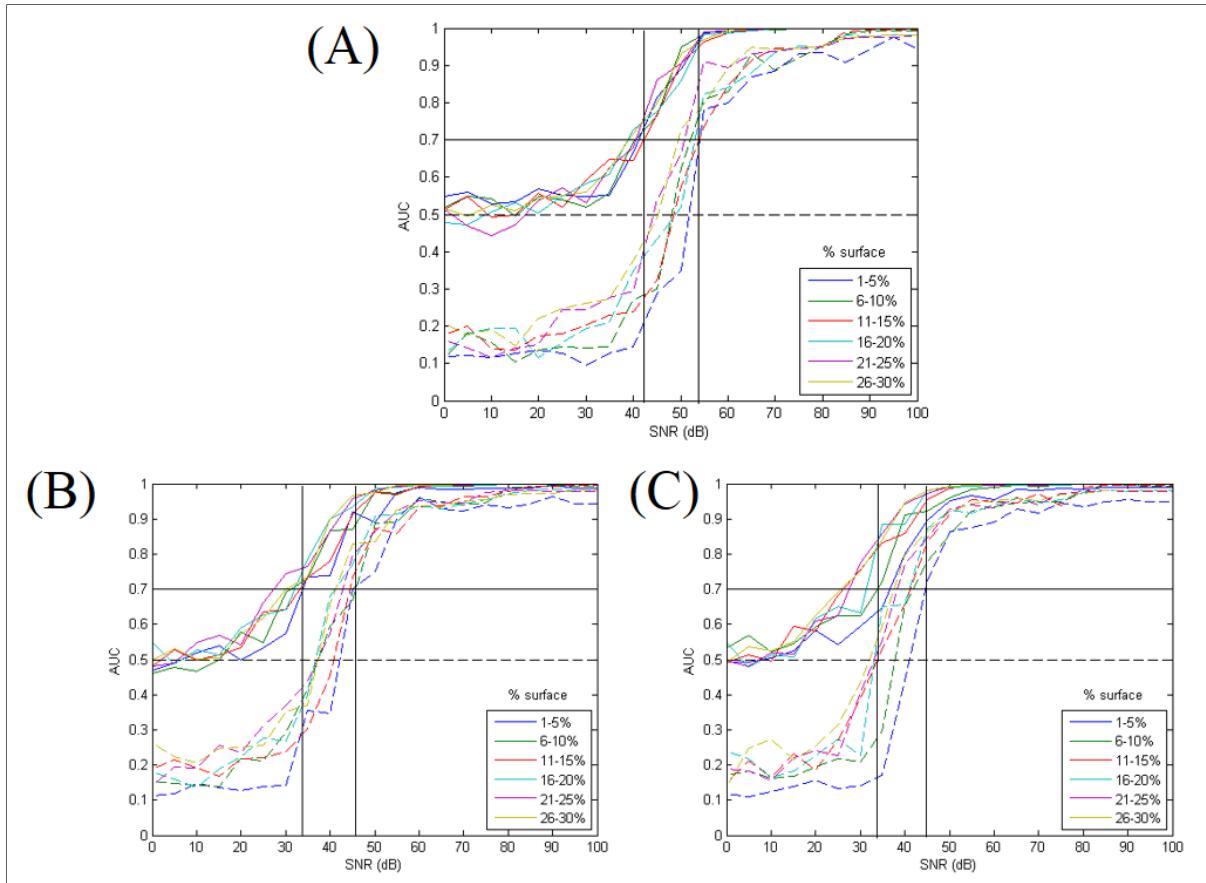


Figure 4.9 Analyse ROC et CCM pour une rétinopathie centrale reconstruite à partir d'amplitudes instantanées (A), de la transformée en ondelette décimée D_0 (B) et D_e (C)

Dans le cas d'une rétinopathie périphérique, comme on peut le voir à la Figure 4.10, l'effet est plus évident. On parle d'une réduction du SNR minimal de 10dB lorsqu'on localise avec la transformée en ondelette régulière et de 15dB pour la transformée invariante par translation.

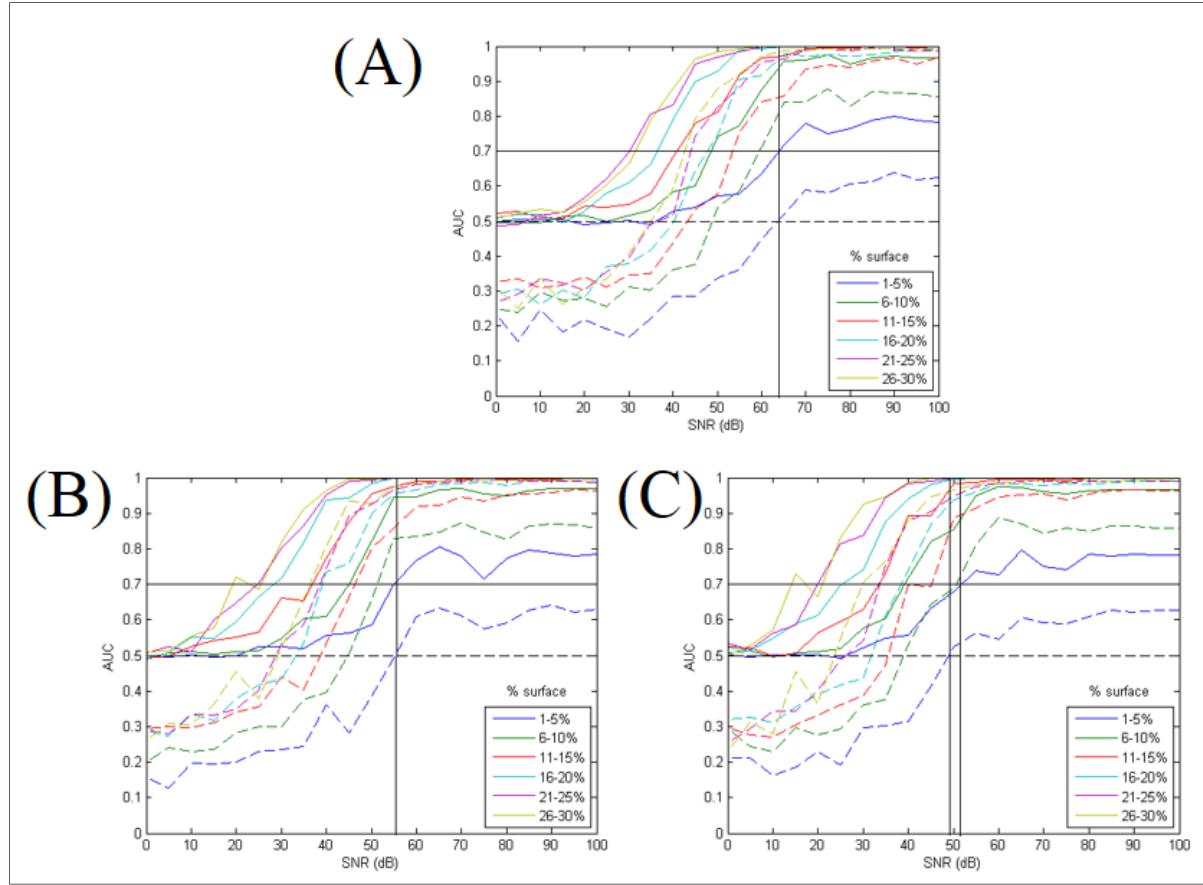


Figure 4.10 Analyse ROC et CCM pour une rétinopathie périphérique reconstruite à partir d'amplitudes instantanées (A), de la transformée en ondelette décimée D_0 (B) et D_c (C)

En somme, la reconstruction de coefficients de la transformée en ondelette permet une amélioration de la qualité de la reconstruction aux SNRs plus bas par rapport à la reconstruction d'amplitudes instantanées. Ces résultats sont particulièrement importants étant donné que nous avons déterminé précédemment que le SNR minimal pour une reconstruction correcte de la topographie d'activité rétinienne est élevé. Nous proposons donc ici une méthode permettant de réduire cette contrainte.

4.3 Comparaison des méthodes de résolution du problème inverse

Comme base de comparaison, nous utiliserons le modèle à une couche de peau et positions horizontales du regard. Nous simulerons une rétinopathie périphérique de 15% d'extension spatiale avec un SNR de 100dB. À titre comparatif, la Figure 4.11 illustre la reconstruction

que nous obtenons avec la méthode LORETA. Cette reconstruction a un AUC moyen de 0.99853. La valeur maximale de la courbe MCC est 0.97224.

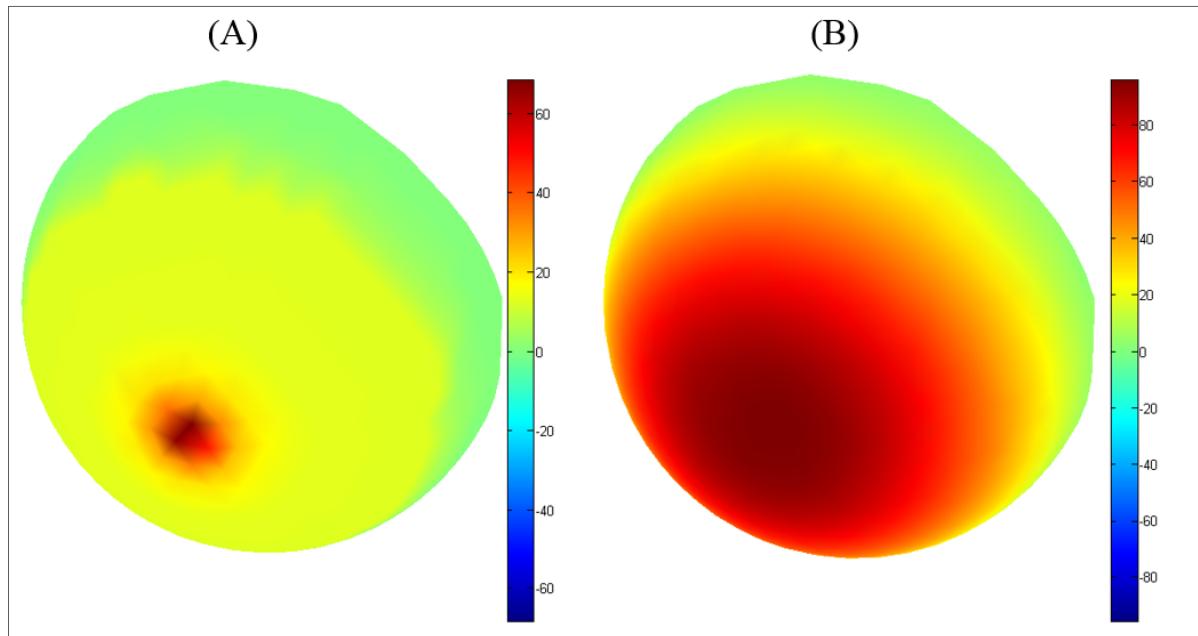


Figure 4.11 Rétinopathie périphérique (A) reconstruite par LORETA (B)

La reconstruction d'une rétinopathie centrale est illustrée à la Figure 4.12. L'AUC moyen de cette reconstruction est 0.99533 et le maximum de la courbe MCC est 0.94681.

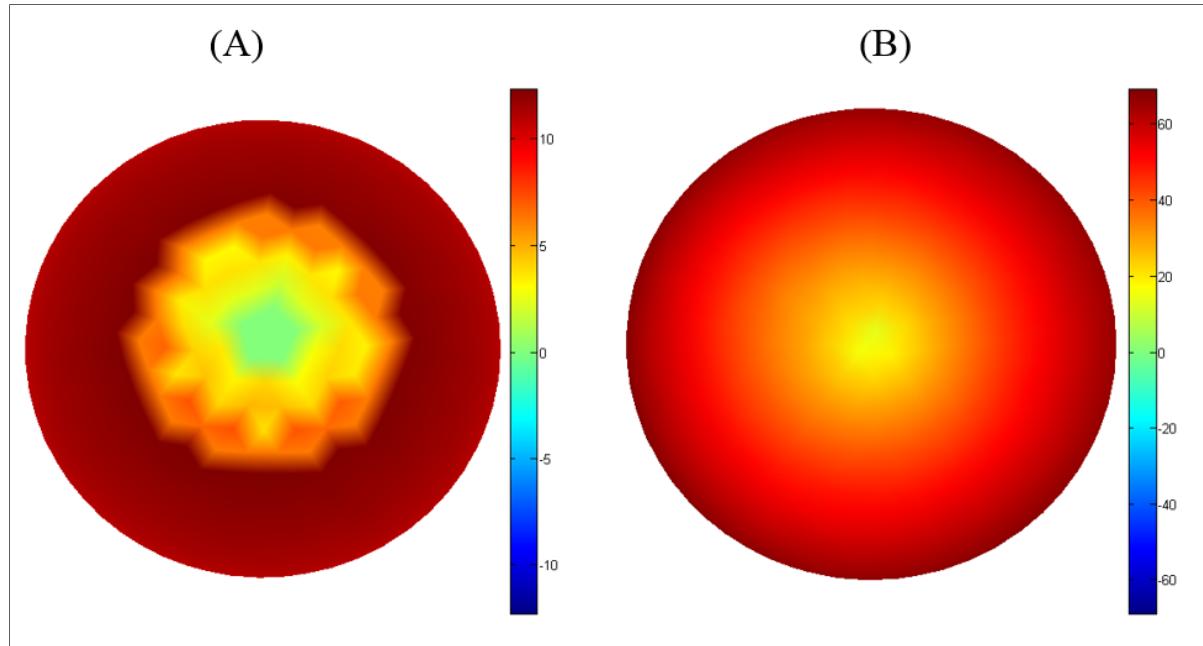


Figure 4.12 Rétinopathie centrale (A) reconstruite par LORETA (B)

4.3.1 Approche beamformer

On peut observer à la Figure 4.13 qu'il y a une région en plein centre de la rétine où il est considéré plus probable qu'un seul dipôle puisse expliquer les données. Cependant, cette approche ne permet pas de mettre en relief les régions inactives. Cette image donne un AUC de 0.51803, c'est-à-dire tout juste supérieur au hasard. La valeur maximale de la courbe MCC est 0.16435.

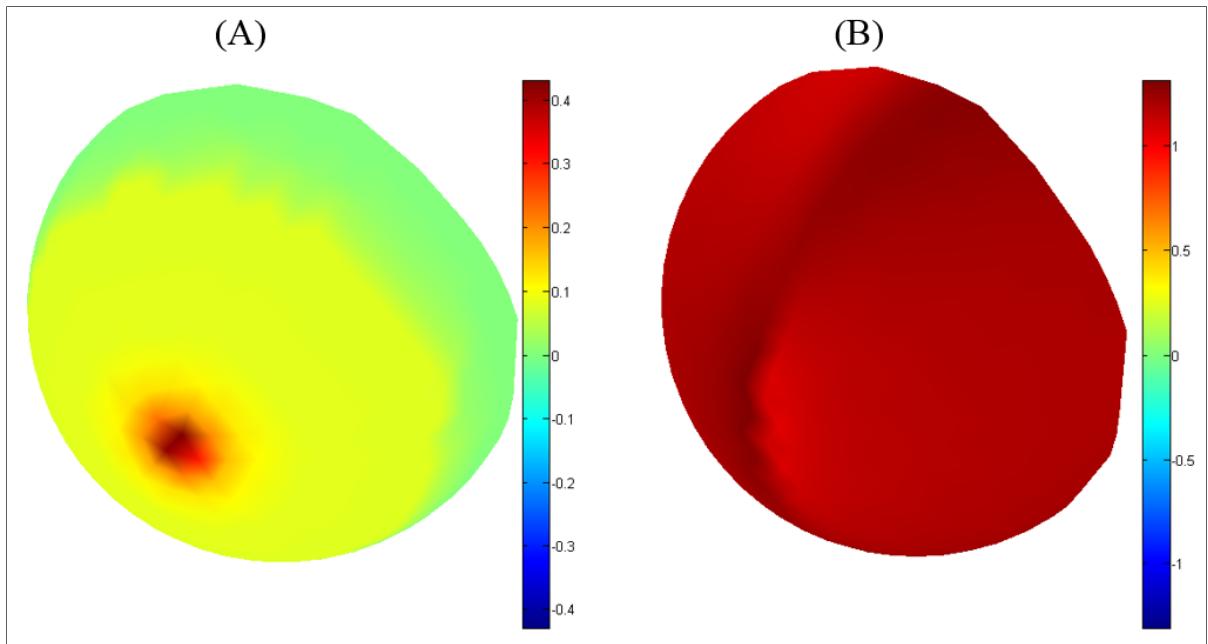


Figure 4.13 Rétinopathie périphérique (A) reconstruite par approche beamformer (B)

La reconstruction d'une rétinopathie centrale est illustrée à la Figure 4.14. L'AUC moyen de cette reconstruction est 0.34998 et le maximum de la courbe MCC est -0.018953. Encore là, on ne peut pas considérer que cette méthode permet une reconstruction fidèle.

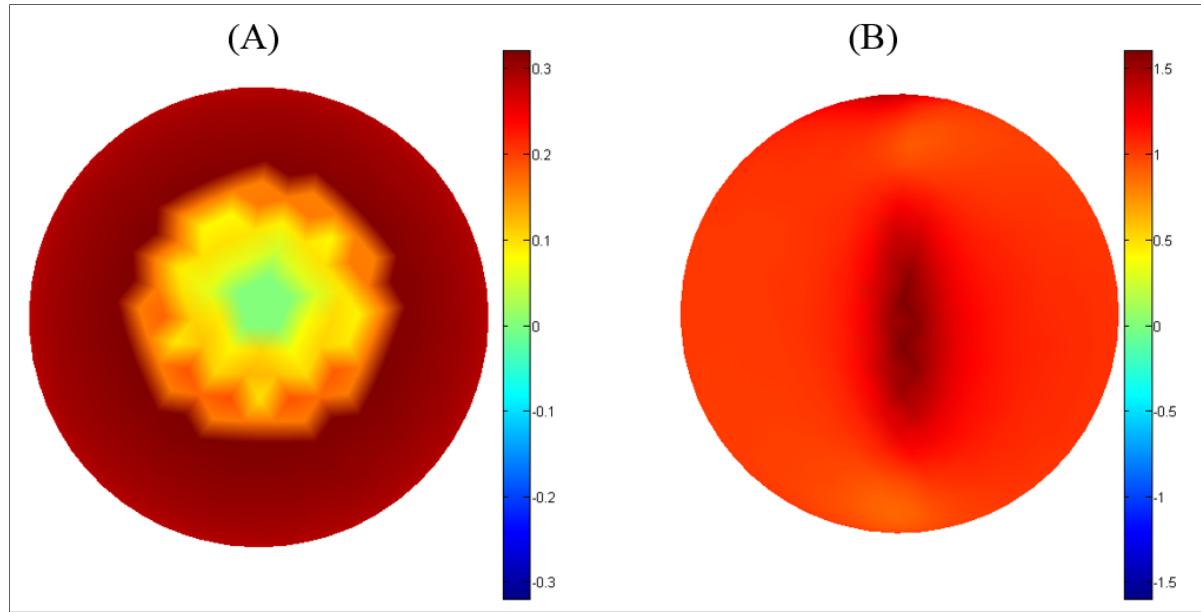


Figure 4.14 Rétinopathie centrale (A) reconstruite par approche beamformer (B)

4.3.2 Méthode SCMN

On peut observer à la Figure 4.15 que la méthode SCMN permet de mieux représenter la pente plus abrupte de la région centrale de la rétine. Cependant, l’AUC moyen est inférieur à 0.98987 et la valeur maximale de la courbe MCC l’est aussi à 0.8989.

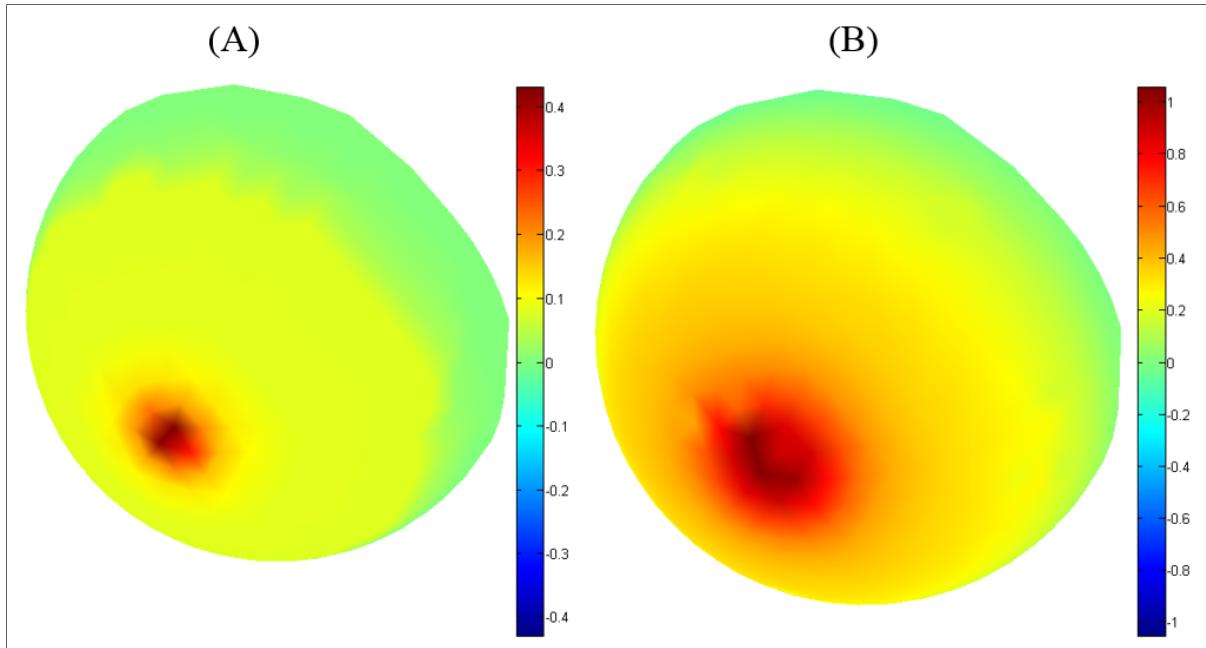


Figure 4.15 Rétinopathie périphérique (A) reconstruite par SCMN (B)

La reconstruction d'une rétinopathie centrale est illustrée à la Figure 4.16. L'AUC moyen de cette reconstruction est 0.66248 et le maximum de la courbe MCC est 0.53983. Donc cette méthode fonctionne moins bien pour une rétinopathie centrale que périphérique, surtout en raison du centre qui est considéré comme actif.

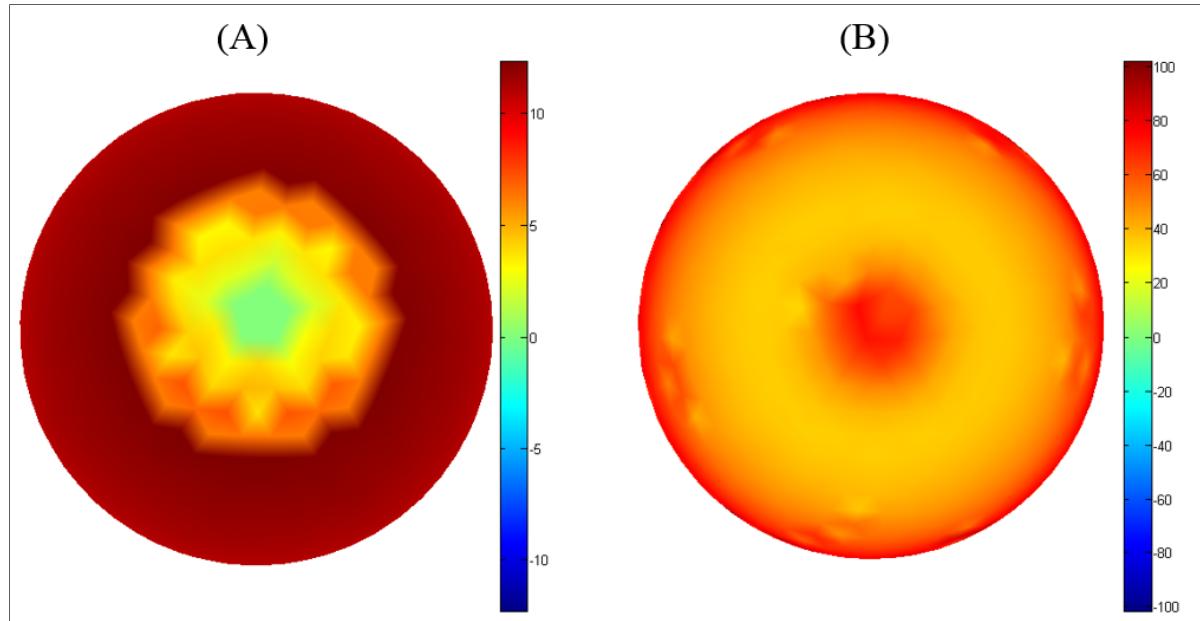


Figure 4.16 Rétinopathie centrale (A) reconstruite par SCMN (B)

4.3.3 Méthode wMNE

Étant qu'il y a une infinité de manières d'initialiser la matrice de poids, nous avons utilisé plus d'une méthode. D'abord à titre de référence, nous avons utilisé une matrice identité (ceci est l'équivalent d'utiliser la méthode MNE). On peut observer la topographie à la Figure 4.17. L'AUC de cette reconstruction est 0.99654 et le maximum de la courbe MCC est 0.92195.

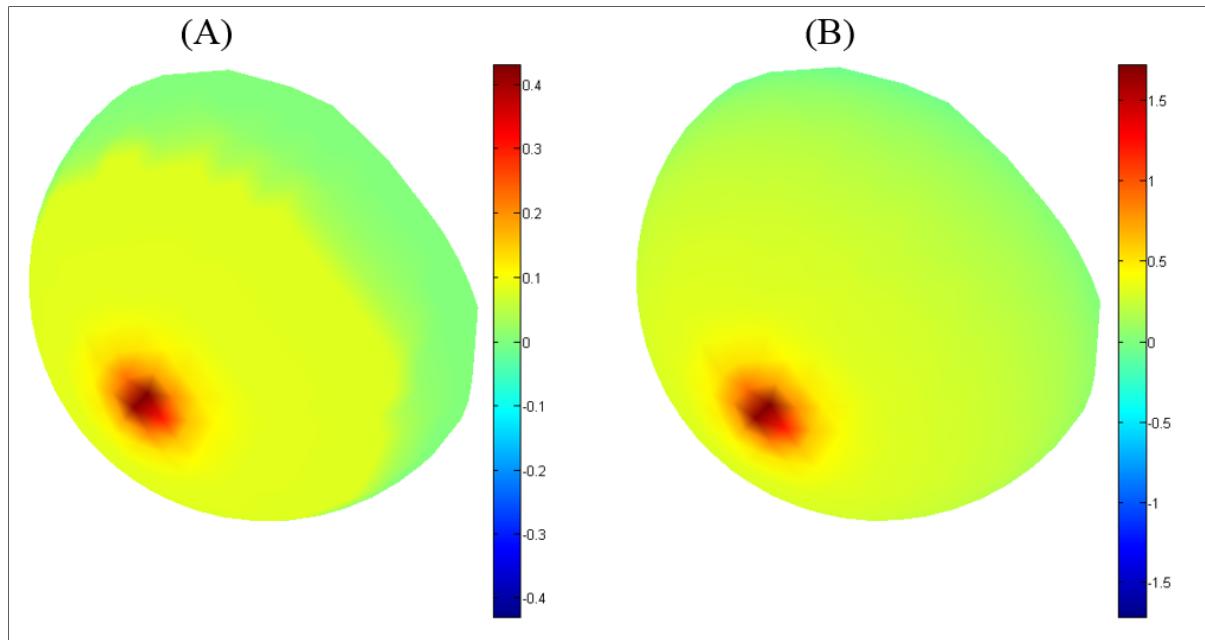


Figure 4.17 Rétinopathie périphérique (A) reconstruite par wMNE initialisée avec une matrice identité (B)

La reconstruction d'une rétinopathie centrale est illustrée à la Figure 4.18. L'AUC moyen de cette reconstruction est 0.78184 et le maximum de la courbe MCC est 0.56105.

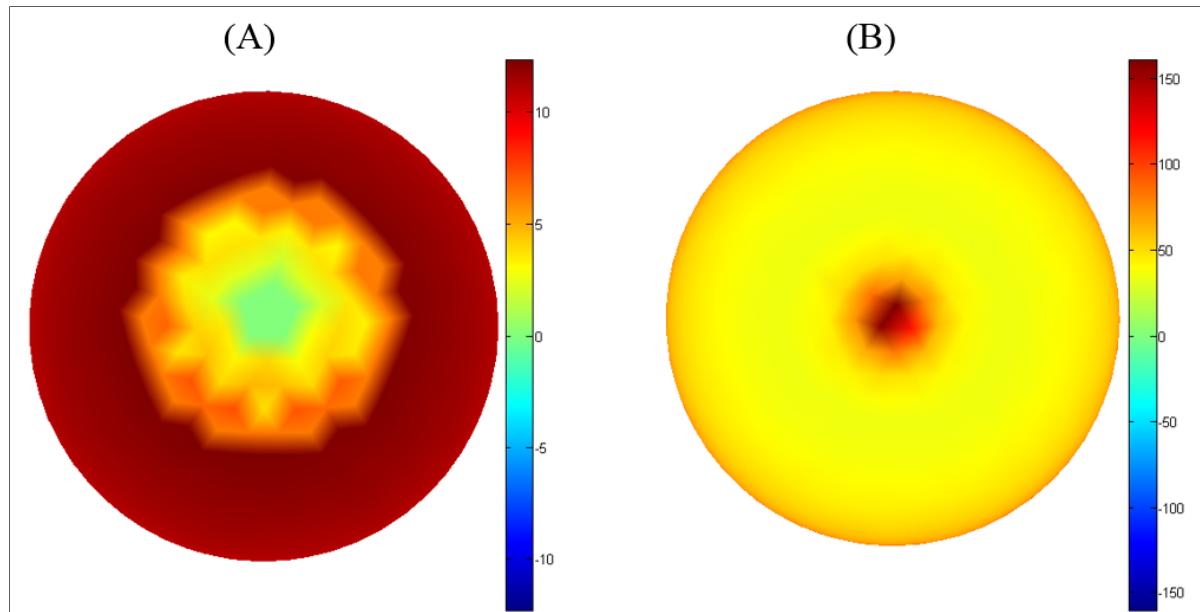


Figure 4.18 Rétinopathie centrale (A) reconstruite par wMNE initialisée avec une matrice identité (B)

On peut également initialiser la matrice de poids avec une autre méthode de reconstruction. La méthode MSP, qui permet de définir une pré-localisation basée sur les sources, serait un bon candidat. On peut observer la reconstruction résultante à la Figure 4.19. L'AUC de cette reconstruction est 0.83755 et le maximum de la courbe MCC est 0.58186.

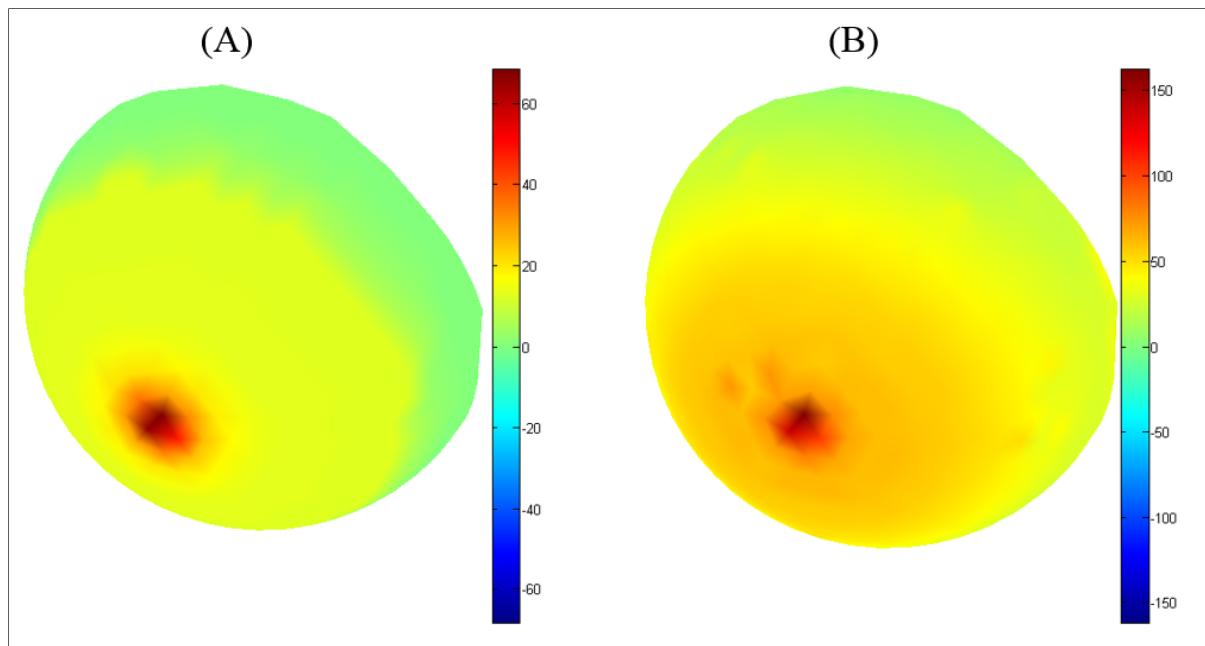


Figure 4.19 Rétinopathie périphérique (A) reconstruite par wMNE initialisée avec MSP (B)

La reconstruction d'une rétinopathie centrale est illustrée à la Figure 4.20. L'AUC moyen de cette reconstruction est 0.68257 et le maximum de la courbe MCC est 0.55673.

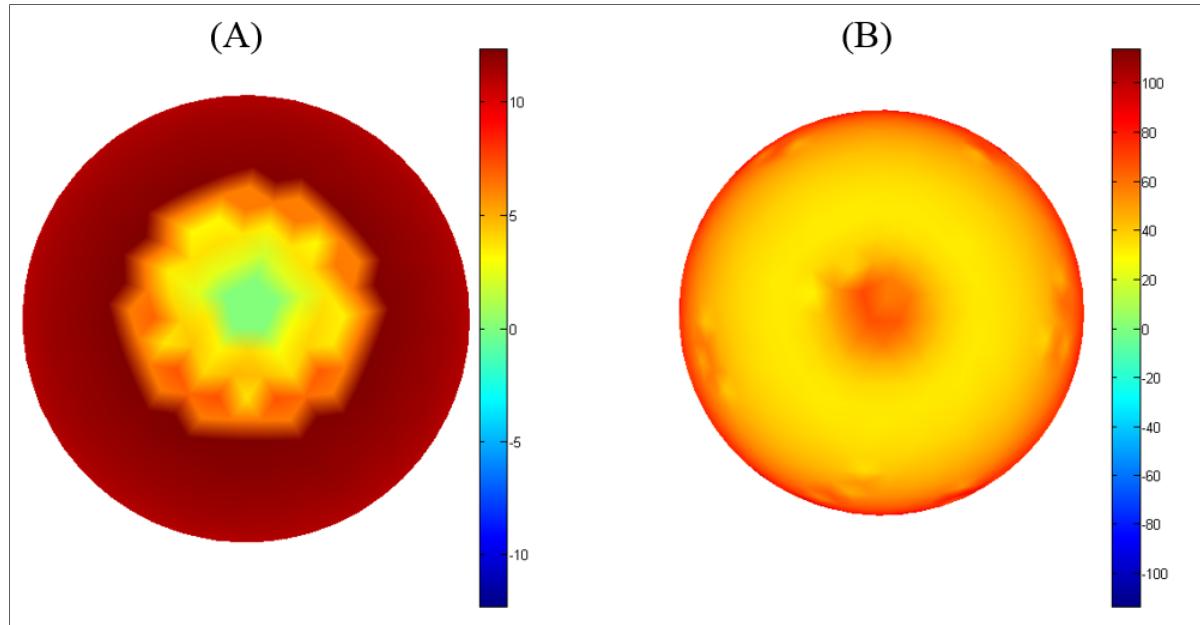


Figure 4.20 Rétinopathie centrale (A) reconstruite par wMNE initialisée avec MSP (B)

Également, nous avons essayé la méthode *beamformer* afin d'initialiser la matrice de poids. La reconstruction est illustrée à la Figure 4.21. L'AUC de cette reconstruction est 0.60633 et le maximum de la courbe MCC est 0.50466.

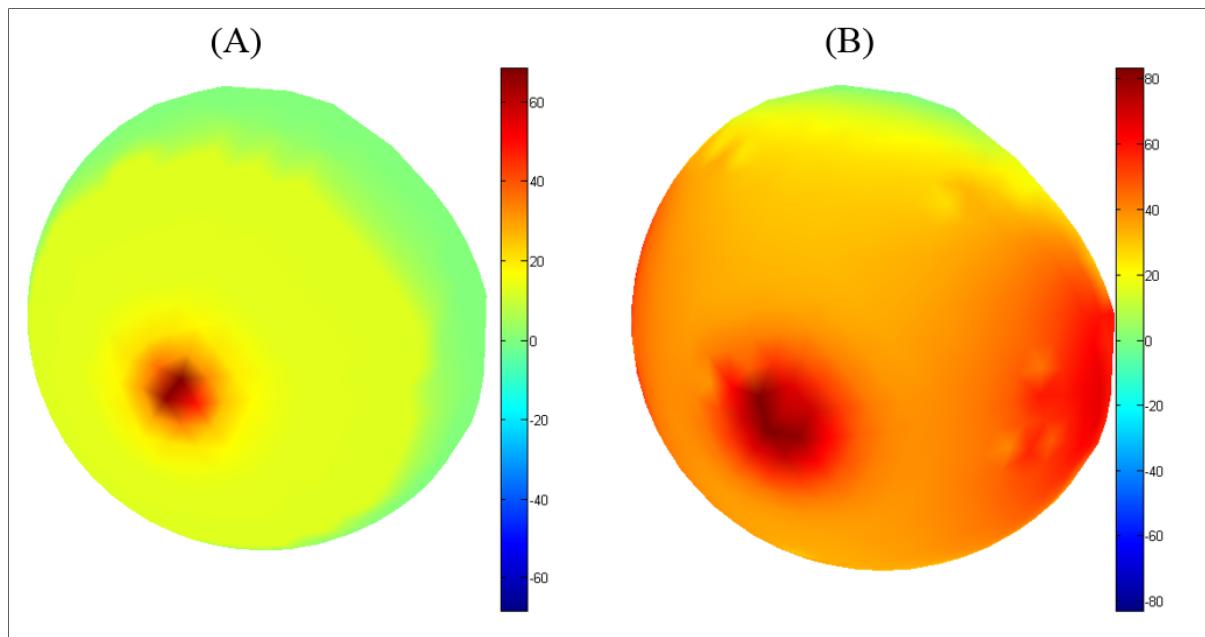


Figure 4.21 Rétinopathie périphérique (A) reconstruite par wMNE initialisée avec beamformer (B)

La reconstruction d'une rétinopathie centrale est illustrée à la Figure 4.22. L'AUC moyen de cette reconstruction est 0.13322 et le maximum de la courbe MCC est -0.018953.

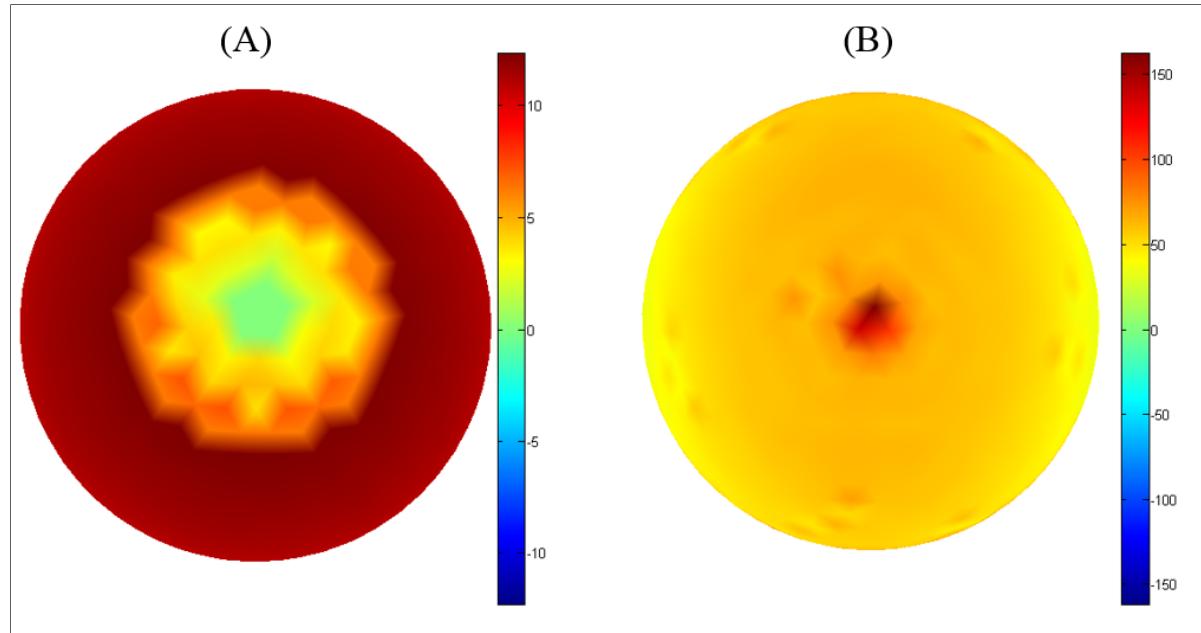


Figure 4.22 Rétinopathie centrale (A) reconstruite par wMNE initialisée avec beamformer (B)

4.4 Comparaison des méthodes

Le Tableau 4.5 présente une comparaison des performances des méthodes de résolution du problème inverse présentées plus haut. Il appert évident que la méthode qui résout le problème inverse de la manière la plus représentative est la méthode LORETA. Cependant, comme elle reconstruit des solutions lisses, la méthode SCMN ou MNE lorsqu'on suspecte une rétinopathie périphérique.

Tableau 4.5 Comparaison des méthodes de résolution du problème inverse

Méthode	AUC périphérique	MCC périphérique	AUC centrale	MCC centrale
LORETA	0,99853	0,97224	0,99533	0,94681
Beamformer	0,51803	0,16435	0,34998	-0,018953
SCMN	0,98987	0,8989	0,66248	0,53983
wMNE + Id	0,99654	0,92195	0,78184	0,56105
wMNE + MSP	0,83755	0,58186	0,68257	0,55673
wMNE + LCMV	0,60633	0,50466	0,13322	-0,018953

4.5 Résultats expérimentaux

Les signaux expérimentaux de la méthode maERG fournis par la clinique d'Électrophysiologie Visuelle du Centre Universitaire de Santé McGill sont illustrés à la Figure 4.23. On peut observer que le signal de l'électrode DTL ne change pas lorsque la direction du regard change, donc les différences observées sur les autres électrodes ne sont dues à des changements de conditions d'enregistrement et que la rétine a été illuminée uniformément pour tous les enregistrements malgré les changements de directions du regard. Étant donné que les différences d'amplitude sont difficilement observables sur les autres électrodes, notons l'inversion de polarité de l'électrode du canthus externe lorsque la direction du regard est opposée. Ceci s'explique par le fait que l'électrode est positionnée derrière les sources, donc l'ERG est inversé lorsque le regard est orienté vers l'intérieur.

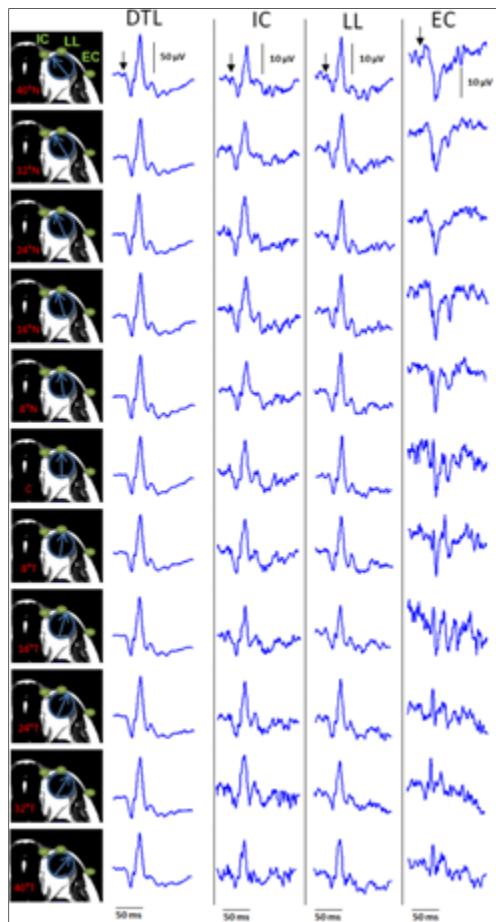


Figure 4.23 maERG expérimentaux avec électrode DTL (DTL) et cutanées sur le canthus interne (IC), la paupière inférieure (LL) et le canthus externe (EC). Dans la première colonne, la flèche bleue indique la direction du regard.

© Mathieu Gauvin, reproduit avec permissions

Étant donné que le SNR de ces signaux est faible, nous avons déterminé qu'il était préférable de reconstruire les coefficients en ondelettes des signaux comme nous l'avons fait précédemment. Nous avons utilisé le coefficient maximal pour chaque échelle de la transformée en ondelette invariante par translation que nous avons identifié par la fréquence centrale associée à cette échelle, soit 20 Hz, 40 Hz, 80 Hz et 160 Hz. Les 2 premiers sont principalement composés de l'énergie de l'onde a et b, alors que les 2 autres sont plutôt composés de l'énergie des potentiels oscillatoires.

On peut observer à la Figure 4.24 les reconstructions des coefficients de chaque composante du maERG du sujet 1.

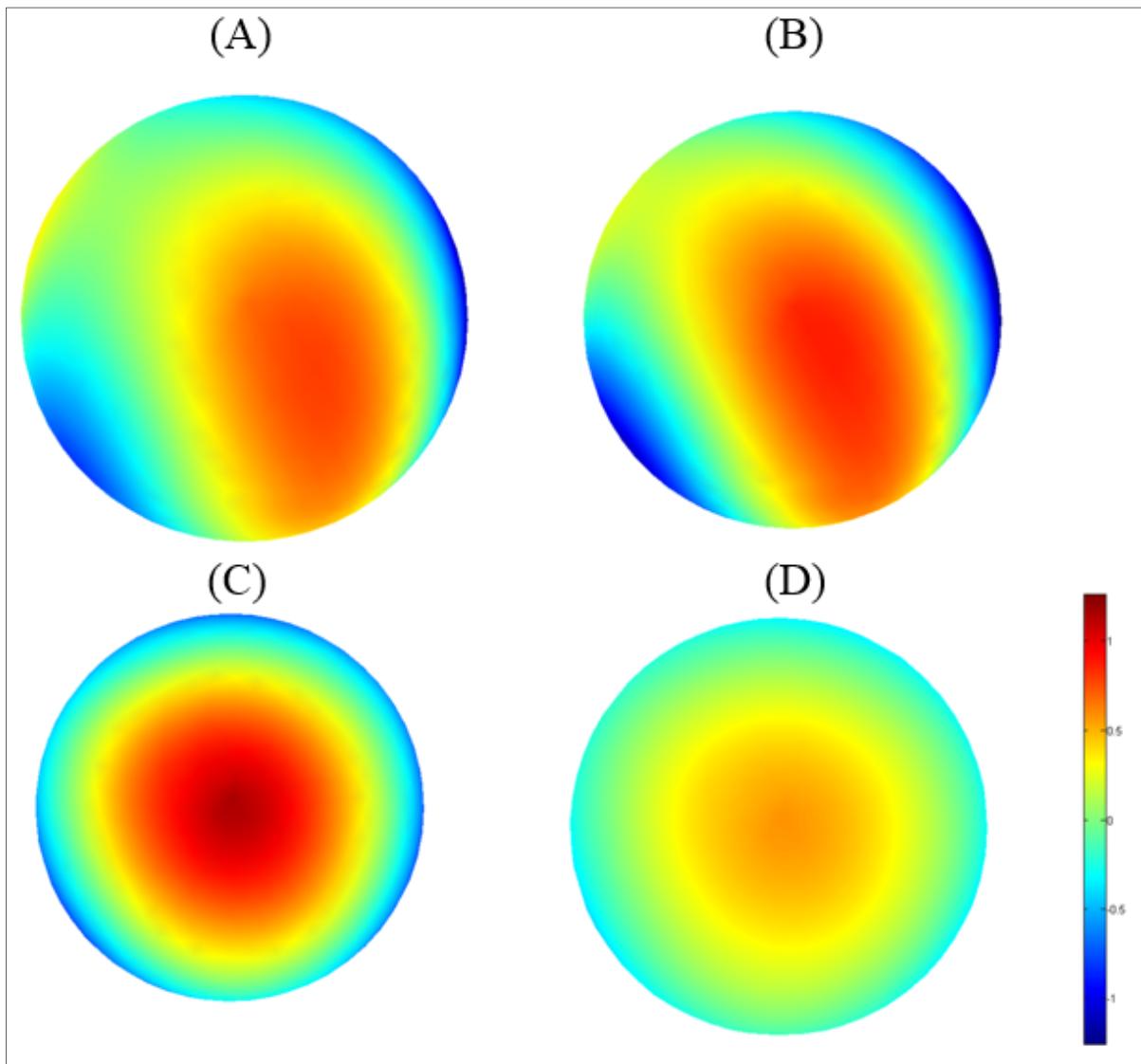


Figure 4.24 Reconstruction du coefficient à 20 Hz (A),
40 Hz (B), 80 Hz (C) et 160 Hz (D) du sujet 1

Étant donné que l'ERG a été enregistré en conditions photopiques, les cônes sont majoritairement stimulés. Les cônes sont plus fortement concentrés au centre de la rétine. On observe une reconstruction d'activité plus forte au centre qu'en périphérie. On peut aussi observer que sur la reconstruction des boîtes 20 Hz et 40Hz, le centre d'activité est légèrement décalé, ce qui pourrait être causé par un niveau trop élevé de bruit. Par contre, la

distribution rétinienne de l'activité des boîtes à 80 Hz et 160Hz est plus forte au centre et diminue graduellement à mesure qu'on s'éloigne du centre. Cette distribution correspond à la distribution d'activité qu'on pourrait s'attendre d'un sujet sain, c'est-à-dire que les régions à plus grande densité de cônes contribuent à une plus grande proportion de l'activité. On peut également observer un anneau d'activité négative complètement en périphérie de la topographie. Nous avons émis une hypothèse pour expliquer cette activité négative en Discussion à la section 5.5.

On peut observer les reconstructions d'un 2^e sujet à la Figure 4.25. Les reconstructions des coefficients à hautes fréquences (80 Hz et 160 Hz) pour ce sujet sont similaires à celles du premier sujet. Toutefois les reconstructions des coefficients à basses fréquences (20 Hz et 40 Hz) donnent une distribution typique de topographies résultantes de signaux dominés par le bruit.

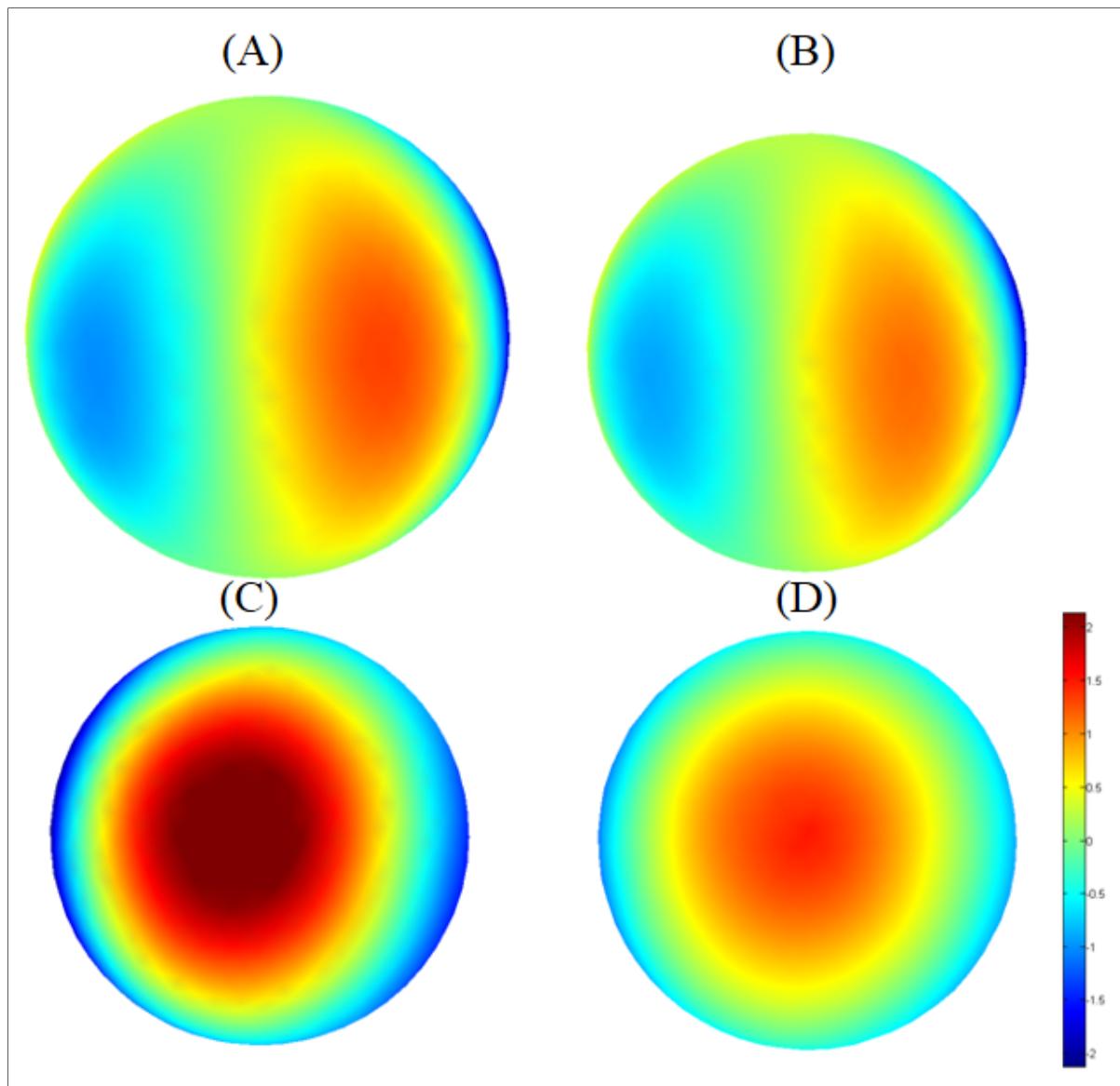


Figure 4.25 Reconstruction du coefficient à 20 Hz (A),
40 Hz (B), 80 Hz (C) et 160 Hz (D) du sujet 2

CHAPITRE 5

DISCUSSION

Ce mémoire a permis de démontrer qu'il est possible de calculer la distribution spatiale de la réponse rétinienne à un stimulus lumineux à partir de plusieurs signaux électrophysiologiques autour de l'œil. Il a été également démontré que l'enregistrement d'un nombre limité de capteurs combiné à des rotations du globe oculaire permettent d'obtenir plusieurs dérivations de l'ERG à partir de l'équipement présentement existant.

Il a déjà été démontré qu'il est possible de localiser un foyer d'activité de l'ERG à partir de plusieurs électrodes cutanées (Schijndel *et al.*, 1997), mais le présent mémoire démontre qu'il est également possible de localiser un foyer inactif dans fond majoritairement actif.

5.1 Contextualisation

Nous avons démontré dans cette étude qu'il est possible d'adapter les méthodes de résolution du problème inverse développées dans un contexte de neuro-imagerie au contexte de l'ERG. Ceci malgré que plusieurs hypothèses utilisées en EEG/MEG ne s'appliquent pas au contexte de l'ERG. Par exemple, en ERG, nous nous attendons à ce que la majorité des dipôles soient actifs alors qu'en neuro-imagerie, c'est plutôt l'inverse. C'est pour cette raison que les approches de localisation ont des performances médiocres pour reconstruire l'activité rétinienne.

Nos performances sont comparables à l'ERG multi-focal (mfERG), une technique qui permet d'obtenir un ERG distribué sur plusieurs parcelles de la macula (Hood *et al.*, 2012). Malgré que le mfERG a une résolution spatiale plus fine dans la région maculaire que notre méthode, le mfERG nécessite une stimulation focale de chaque parcelle, donc un équipement dédié, alors que la nôtre ne demande que l'équipement déjà utilisé dans les cliniques d'ERG. Aussi, contrairement à notre méthode, la mfERG ne permet pas la stimulation et le calcul d'une topographie de l'ensemble de la rétine, mais plutôt un champ de 40°-50° au centre de la

répine. Aussi, contrairement au mfERG, notre méthode a le potentiel d'être utilisé chez des sujets pédiatriques. Il suffirait, par exemple, de changer les cibles par des personnages que l'enfant n'aura qu'à suivre.

5.2 Interprétation des simulations

Les simulations ont démontré que la méthode LORETA permet de reconstruire efficacement l'activité rétinienne en utilisant un jeu d'électrodes positionnées directement sur la cornée. Le SNR doit cependant être élevé (45dB), ce qui est d'ailleurs plus facile à réaliser avec une électrode directement en contact avec la cornée.

Il a aussi été démontré que la méthode maERG permet d'obtenir de moins bonnes reconstructions, mais avec une différence moindre lorsque le critère d'uniformité de la distance électrode-œil est respectée. S'il est possible d'ajouter aussi des mouvements verticaux, la reconstruction est meilleure, mais il est quand même possible d'obtenir de bonnes reconstructions avec des mouvements uniquement horizontaux. Le SNR minimum est cependant plus élevé (55dB) et on ne peut pas localiser des rétinopathies dont l'extension spatiale est inférieure à 5% de la surface rétinienne. Sachant cela, on peut affirmer qu'il est aussi possible de reconstruire l'activité rétinienne à partir de signaux d'électrodes enregistrés par la méthode maERG lorsque, encore une fois, le SNR est suffisamment élevé.

L'explication la plus plausible pour cette dépendance au bruit est que peu importe la position des électrodes, elles ne représentent pas une couverture idéale comme en EEG. En effet, la surface de support des capteurs en EEG, le scalp, entoure la surface de support des sources, le ruban cortical. Par contre, dans le contexte ERG, la surface de support des capteurs, la cornée, est opposée à la surface de support des sources, la rétine. Ceci a pour effet qu'il y a moins de dépendances spécifiques dans la matrice de gain. C'est-à-dire qu'en EEG, le gain associé à chaque capteur est plus fort pour un groupe spécifique de sources et donc la matrice de gain est plus économique (on utilise généralement le terme anglais *sparse*). La matrice de gain est donc plus facilement inversible que lorsqu'il y a plusieurs dépendances, comme c'est

le cas dans le contexte ERG. En ERG, la matrice est moins bien conditionnée et le problème en devient encore plus mal posé.

Autrement dit, en EEG, s'il y a de l'activité sur un seul capteur, il y a plus de chances que les sources actives soient localisées géographiquement sous ce capteur. À l'inverse, en ERG, le gain varie peu entre les sources associées à un même capteur. En ajoutant le bruit sur les données, on rend la différence entre les capteurs encore plus faible, ce qui mathématiquement rend la matrice encore plus difficile à inverser.

Aussi, les résultats du modèle à plusieurs directions de regard sont surprenants. On se serait plutôt attendu à ce que l'augmentation importante du nombre d'électrodes virtuelles ait pour effet que le bruit sur les électrodes vienne à s'annuler, mais ce n'est pas le cas. Une hypothèse permettant d'expliquer ceci serait que la portée des électrodes est plus importante que le nombre. C'est-à-dire qu'une électrode située entre 2 électrodes n'ajoutera pas suffisamment d'information additionnelle afin de mieux conditionner l'inversion du problème inverse et ainsi, améliorer la reconstruction.

Nous avons également démontré qu'il est possible d'obtenir de meilleures reconstructions avec un SNR plus petit en reconstruisant les coefficients de la transformée en ondelettes invariante par translation. Ce qui explique cette amélioration de la qualité des reconstructions est qu'on ne reconstruit qu'un seul coefficient particulièrement représentatif du signal. En supposant que le bruit est uniformément distribué sur tout le volume temps-fréquence, le fait d'ignorer tous les coefficients autre que celui très représentatif du signal réduit l'énergie du bruit dans les données et, éventuellement, dans la solution.

5.3 Modèle recommandé

À partir des résultats obtenus, on peut déterminer que le modèle idéal est celui à multiples électrodes sur la cornée. Cependant, étant donné qu'il nécessite un appareillage particulier, un modèle maERG où les électrodes sont à la même distance du globe oculaire serait plutôt à

envisager. S'il est possible, demander au sujet d'effectuer des mouvements autant horizontaux que verticaux est préférable, mais s'il n'est possible de faire que des mouvements horizontaux, la reconstruction sera tout de même possible.

5.4 Méthode de résolution du problème inverse

La méthode de résolution du problème a aussi un impact sur la qualité de reconstruction. De toutes les méthodes testées, la méthode LORETA est celle qui permet d'obtenir les meilleures reconstructions. En effet, les méthodes de localisation ne permettent de savoir que la macula est la région la plus probable d'être la source principale d'activité et elles ne permettent pas d'obtenir de contraste de niveaux d'activité dans les régions périphériques. La méthode MNE est aussi capable de reconstruire correctement, mais la qualité de reconstruction est souvent dépendante de l'extension spatiale de la rétinopathie.

Puisqu'il y a une plus forte concentration de photorécepteurs au centre de la rétine, les approches de localisation ne permettaient pas de mettre en relief une région inactive comme le contexte ERG le requiert. Elles ne sont donc pas à privilégier dans ce contexte.

Les méthodes entropiques n'ont pas été explorées, mais les options qu'elles permettent sont spécifiques au contexte EEG et n'apporteraient pas grand-chose pour le temps de calcul supplémentaire que représenterait l'utilisation de ces méthodes.

5.5 Interprétation des résultats expérimentaux

Les reconstructions de d'ERGs expérimentaux ont permis de démontrer en pratique la faisabilité de la méthode maERG. Contrairement aux ERGs mesurés sur une lentille multi-électrode (Krakova *et al.*, 2014), les signaux obtenu par la méthode maERG varient fortement. La reconstruction est qualitativement meilleure pour les coefficients en ondelettes de fréquences plus élevées. Ceci s'explique ainsi : pour toutes les simulations, le bruit ajouté était du bruit blanc pour des raisons logicielles, mais dans la réalité, le bruit biologique est rose. Ceci signifie qu'il y a plus de bruit en basses fréquences qu'en hautes fréquences. Ceci

explique pourquoi les reconstructions coïncident plus aux attentes pour les fréquences plus élevées.

L'anneau d'activité négative qu'on peut observer sur les reconstructions expérimentales s'explique par le fait que le modèle utilisé ne comprend que des dipôles sur les 180° postérieurs de l'œil alors qu'en pratique, la rétine se rend jusqu'à la région de l'*ora serrata* situé à la même profondeur que l'apex du cristallin. Un modèle incluant des sources jusqu'à l'*ora serrata* a été essayé, mais le problème est que la proximité de ces sources par rapport aux électrodes les privilégie par rapport aux sources situées derrière. Étant donné qu'il y a de l'activité négative en pratique qui n'est pas modélisée, cette activité se retrouve alors concentrée aux dipôles périphériques.

CONCLUSION

Nous avons présenté dans ce document le contexte, la méthodologie et les résultats qui ont permis de démontrer qu'il est possible de reconstruire une image fonctionnelle de la rétine à partir de plusieurs enregistrements de l'ERG à différentes positions. Une méthode d'enregistrements de ces ERGs à plusieurs positions ne nécessitant pas d'équipement supplémentaire a été proposée. La différence de qualité de la reconstruction résultant d'enregistrements effectué selon cette méthode a été démontrée. Nous répondons donc à la problématique de recherche qu'il est effectivement possible de reconstruire l'activité électrique de la rétine sous forme d'une image, à condition d'avoir un bon SNR. Ceci signifie qu'à moins que l'enregistrement ne contienne qu'une amplitude minime de bruit, il faut débruiter les signaux. L'utilisation des coefficients en ondelettes plutôt que du signal temporel permet indirectement de réaliser ce débruitage, puisque le bruit contenu dans les échelles autres que la boîte localisée n'intervient pas dans la localisation.

5.6 Résultats à retenir

Le premier résultat intéressant est que le SNR nécessaire pour l'ensemble des reconstructions pour tous les modèles est élevé. Ces travaux appellent ainsi à trouver une méthode d'enregistrement réduisant au minimum le SNR ou alors une méthode de débruitage des signaux d'électrodes. Comme expliqué précédemment, ceci serait attribuable à la géométrie de l'œil.

Un deuxième résultat intéressant est que les différences topographiques de l'activité EEG et ERG ont un effet sur la reconstruction de l'activité. En effet, les méthodes de résolution du problème inverse en EEG prennent pour acquis qu'on localise une région focale d'activité sur un fond inactif. Cependant, cette hypothèse ne tient plus dans le contexte ERG puisqu'à moins que la rétinopathie soit à un stade avancé, la majorité des sources sont actives et on cherche à localiser et décrire l'extension spatiale d'une région inactive. Ce résultat est

important, puisqu'il démontre des caractéristiques à considérer dans le développement de futures méthodes de résolution du problème inverse en ERG.

5.7 Contributions originales

La première contribution originale de ce travail est l'idée de l'ERG multi-angulaire. L'intérêt de cette technique est qu'elle permet de se soustraire d'utiliser un équipement multi-electrode qui n'est pas communément utilisé en clinique. L'idée d'utiliser peu d'électrodes (voire une seule électrode) et d'utiliser la capacité de l'œil de se déplacer est nouvelle.

Une autre contribution originale de ce travail est la démonstration de la faisabilité de la résolution du problème inverse en ERG. Bien qu'il avait déjà été mentionné ou partiellement démontré qu'il était possible de résoudre celui-ci, le présent travail démontre de manière plus complète la qualité de reconstructions de plusieurs méthodes de résolution dans des contextes spécifiques à l'ERG.

Nous avons également proposé une application intéressante dans un contexte de localisation de la transformée en ondelette invariante par translation. En effet, bien qu'il ait déjà été proposé de localiser les coefficients en ondelettes pour localisation les sources d'une activité spécifique en neuro-imagerie, le décalage de la transformée avait peu d'intérêt. Nous croyons avoir démontré que dans un contexte où il est difficile de débruiter un signal en obtenant la moyenne de plusieurs essais, cette technique permet d'utiliser au maximum le peu d'information à notre disposition.

Finalement, la dernière contribution originale de ce travail est la démonstration de l'effet combiné de la géométrie de l'œil et du SNR sur la qualité de la reconstruction de l'activité rétinienne. En raison de la position des électrodes, le gain des électrodes n'est pas spécifique à une région donnée de sources et donc, la variation d'amplitude entre les électrodes est faible. Ceci a pour effet qu'un faible niveau de bruit influence fortement la qualité de la reconstruction.

RECOMMANDATIONS

Dans la perspective qu'il y aura suite à ce projet de maîtrise, il serait intéressant ici de donner les recommandations qui guideront le processus de recherche futur et qui permettra de faire le lien entre ce projet et un projet éventuel.

Dans ce mémoire, nous avons démontré qu'il était théoriquement préférable de positionner un jeu d'électrodes sur la cornée du sujet et de reconstruire à partir des données de ces électrodes. Ceci appelle à la conception d'un appareil multi-électrode.

Cependant, s'il n'est pas possible de concevoir un appareil qui est confortable pour le sujet, il serait également possible d'améliorer la méthode maERG pour la rendre plus simple d'utilisation. Une première perspective d'amélioration serait de permettre d'utiliser un Polhémus afin de scanner la surface de peau et donc de construire un modèle représentatif de la phisyonomie du sujet. Ensuite, il serait possible d'améliorer la précision de la direction du regard, soit en utilisant une cible à suivre dans le Ganzfeld, soit en utilisant un système d'oculométrie (ou *Eye Tracking* en anglais) tout en laissant le sujet balayer librement du regard l'intérieur du Ganzfeld.

Dans ce projet, nous nous sommes intéressé à la distribution de l'ERG sur la surface rétinienne. Il serait particulièrement intéressant d'aussi calculer la distribution en profondeur de l'ERG en distribuant des sources sur plusieurs couches de la rétine. Le résultat serait alors une image 3D de la distribution du potentiel. Ceci permettrait de non seulement détailler à quelle région de la rétine il n'y a pas de réponse, mais aussi quelle famille de cellules ne répondent pas.

ANNEXE I

ÉQUATIONS DE MAXWELL

Les 4 équations de Maxwell permettent de calculer les interactions électromagnétiques dans un milieu entre les champs électrique et magnétique, les courants, les charges et les flux.

L’interaction entre le champ électrique \vec{E} et la densité de flux magnétique \vec{B} est régit par l’équation de Maxwell-Faraday :

$$\nabla \times \vec{E} = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \quad (\text{A I-1})$$

L’induction électrique et magnétique est régit par l’équation de Maxwell-Ampère, qui établit le lien entre le champ magnétique \vec{H} et la densité de courant \vec{J} et le flux de charges électriques \vec{D} :

$$\nabla \times \vec{H} = \vec{J} + \frac{\partial \vec{D}}{\partial t} \quad (\text{A I-2})$$

L’interaction entre les charges électriques ρ et le flux électrique est régit par l’équation de Maxwell-Gauss :

$$\nabla \cdot \vec{D} = \rho \quad (\text{A I-3})$$

Finalement, comme il n’existe pas de charge magnétique, le flux à travers une surface fermée est toujours nul. L’expression de ceci est régit par l’équation de Maxwell-Thomson :

$$\nabla \cdot \vec{B} = 0 \quad (\text{A I-4})$$

Plus les phénomènes qui nous intéressent se produisent en basses fréquences, plus les dérivées temporelles sont négligeables. En pratique, si le contenu fréquentiel des champs que

l'on désire calculer est inférieur à 1kHz, on dira qu'ils sont basses fréquence et les phénomènes capacitifs seront négligés. On appelle cette hypothèse l'approximation quasi-linéaire des équations de Maxwell. L'équation de Maxwell-Faraday prendra alors la forme suivante :

$$\nabla \times \vec{E} = 0 \quad (\text{A I-5})$$

Et l'équation de Maxwell-Ampère prendra la forme suivante :

$$\nabla \times \vec{H} = \vec{J} \quad (\text{A I-6})$$

Afin de relier les équations, nous pouvons utiliser les lois de comportement suivantes :

$$\vec{J} = \sigma \vec{E} \quad (\text{A I-7})$$

$$\vec{B} = \mu \vec{H} \quad (\text{A I-8})$$

$$\vec{D} = \varepsilon \vec{E} \quad (\text{A I-9})$$

Où σ est la conductivité électrique, μ est la perméabilité magnétique et ε est la permittivité électrique. Notons que dans le contexte qui nous intéresse, nous voulons résoudre un problème dans des milieux conducteurs. Ainsi la conductivité, la perméabilité et la permittivité sont constantes et propres au matériau.

Si on applique la divergence sur l'équation de Maxwell-Ampère, on obtient l'équation suivante :

$$\nabla \cdot \nabla \times \vec{H} = \nabla \cdot \vec{J} + \nabla \cdot \frac{\partial \vec{D}}{\partial t} \quad (\text{A I-10})$$

Comme la divergence d'un rotationnel est toujours nulle,

$$\nabla \cdot \nabla \times \vec{H} = 0 \quad (\text{A I-11})$$

Donc :

$$\nabla \cdot \vec{J} + \nabla \cdot \frac{\partial \vec{D}}{\partial t} = 0 \quad (\text{A I-12})$$

À partir de l'équation de Maxwell-Gauss, l'équation prend maintenant la forme que l'on appelle l'équation de conservation des charges :

$$\nabla \cdot \vec{J} + \frac{\partial \rho}{\partial t} = 0 \quad (\text{A I-13})$$

Et comme nous avons fait l'abstraction quasi-statique, l'équation de conservation des charges prend la forme suivante :

$$\nabla \cdot \vec{J} = 0 \quad (\text{A I-14})$$

Étant donné que l'équation de Maxwell-Faraday nous donne un rotationnel nul et que le rotationnel d'un gradient est aussi toujours nul par identité, il est possible d'associer au champ électrique le gradient d'un champ scalaire. Le champ scalaire sera alors le potentiel du champ \vec{E} :

$$\nabla \times \vec{E} = 0 \quad (\text{A I-15})$$

$$\vec{E} = -\nabla V \quad (\text{A I-16})$$

À tout point dans le modèle, la densité de courant peut être créée par le déplacement d'ions sur la membrane d'une cellule ou par le champ électrique à ce point (d'où l'équation de comportement $\vec{J} = \sigma \vec{E}$). On nommera le courant source le courant primaire et celui associé au champ électrique le courant secondaire. Ainsi à tout point r , la densité de courant est :

$$\vec{J}(r) = \vec{J}^p(r) + \sigma(r)\vec{E}(r) \quad (\text{A I-17})$$

Si on applique la divergence de cette équation, on obtient :

$$\nabla \cdot \vec{J}(r) = \nabla \cdot \vec{J}^p(r) + \nabla \cdot \sigma(r)\vec{E}(r) \quad (\text{A I-18})$$

Étant donné l'équation de conservation des charges, cette équation égale 0 et on peut exprimer l'interaction entre la densité de courant primaire et le champ électrique :

$$-\nabla \cdot (\sigma \vec{E}) = \nabla \cdot \vec{J}^p \quad (\text{A I-19})$$

La forme potentielle de cette équation sera alors la suivante :

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla V) = \nabla \cdot \vec{J}^p \quad (\text{A I-20})$$

Comme à la fois la tête et l'œil possèdent des régions qui ont différentes valeurs de σ , cette équation doit prendre en compte le passage d'une région à une autre. L'équation à résoudre aura alors la forme :

$$(\sigma_i + \sigma_j)V(r) = 2\sigma_0 V_0(r) - \frac{1}{2\pi} \sum_{ij} (\sigma_i - \sigma_j) \int V(r') \frac{R}{R^3} \cdot dS_{ij} \quad (\text{A I-21})$$

Où σ est la conductivité de chaque milieu, R est la distance entre le point de mesure du potentiel r et la position de la densité de courant source r' et l'intégrale est une intégrale de surface sur chaque frontière entre deux régions. Le potentiel V_0 est calculé à partir de l'équation suivante :

$$V_0(r) = \frac{1}{4\pi\sigma_0} \int \vec{J}^p(r') \frac{R}{R^3} dr' \quad (\text{A I-22})$$

ANNEXE II

SOLUTIONS DU PROBLÈME DIRECT

Autant pour le modèle de la tête que pour le modèle de l'œil, le problème direct consiste à projeter l'activité électrique d'une cellule en densité de courants vers un potentiel électrique mesuré par une électrode située à une autre position du modèle. La section suivante présentera la solution du problème direct posé à l'ANNEXE I.

Rappelons la formulation des équations de Maxwell à résoudre trouvé précédemment :

$$V_0(r) = \frac{1}{4\pi\sigma_0} \int \vec{J}^p(r') \frac{R}{R^3} dr' \quad (\text{A II-1})$$

Le problème direct consiste alors à trouver la combinaison de potentiels scalaires V à partir d'un ou d'une combinaison de densités de courant J^p qui sont supposés connus ou posés. Comme il y a équilibre entre ce que l'on connaît et ce que l'on cherche, on dit de ce problème qu'il est bien posé et qu'il existe une solution unique à celui-ci. La formulation linéaire de ce problème est la suivante :

$$M(t) = G \cdot J(t) \quad (\text{A II-2})$$

Où M est la matrice des mesures des électrodes, G est la matrice de gain et J est la matrice des densités de courants sur les surfaces corticales ou sur la surface rétinienne, selon le modèle.

3 modèles ont été proposés pour mailler ce problème sur un modèle. Le plus simple est celui proposé par (Hamalainen et Sarvas, 1989). Il propose de modéliser une sphère pour chaque capteur. Bien que ce modèle paraisse un peu simpliste, il est souvent suffisant en MEG, puisque les ondes magnétiques sont peu influencées par le passage d'un milieu à un autre.

Étant donné l'importance particulière du passage d'un milieu à un autre, la méthode d'éléments finis de frontières (ou BEM pour *Boundary Elements Method*) proposée par (Mosher, Leahy et Lewis, 1999) propose de modéliser uniquement la surface des frontière entre deux régions de la tête et de considérer que le milieu entre chaque surface est homogène. Le logiciel OpenMEEG (Gramfort *et al.*, 2010 ; Kybic *et al.*, 2005) permet de calculer la matrice de gain avec cette méthode.

L'augmentation de la vitesse de calcul des ordinateurs a récemment permis de commencer à utiliser des modèles par éléments finis de volume. Entre autres, (Rullmann *et al.*, 2009 ; Wolters *et al.*, 2006) ont proposé des modèles anisotropes de conductivités de la matière blanche. Cependant, ces modèles prennent beaucoup plus de temps à calculer et ne sont pas encore couramment utilisé en neuro-imagerie. Il existe tout de même une librairie SourceForge nommée SimBio (Sonntag, 2013) qui propose des outils afin de modéliser la tête par éléments finis de volume.

LISTE DE RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Baillet, Sylvain, JC Mosher et RM Leahy. 2001. « Electromagnetic brain mapping ». *Signal Processing Magazine, IEEE*, vol. 18, n° 6, p. 14-30.
- Coupland, S G et M Janaky. 1989. « ERG electrode in pediatric patients: comparison of DTL fiber, PVA-gel, and non-corneal skin electrodes. » *Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology*, vol. 71, n° 4, p. 427-33.
- Curcio, C A, K R Sloan, R E Kalina et A E Hendrickson. 1990. « Human photoreceptor topography. » *The Journal of comparative neurology*, vol. 292, n° 4, p. 497-523.
- Daubechies, I. 1992. *Ten Lectures on Wavelets*, 357 p.
- Daubechies, Ingrid. 1988. « Orthonormal Bases of Compactly Supported Wavelets ». *Communications on Pure and Applied Mathematics*, vol. 41, p. 909-996.
- Drasdo, N et C W Fowler. 1974. « Non-linear projection of the retinal image in a wide-angle schematic eye. » *The British journal of ophthalmology*, vol. 58, n° 8, p. 709-14.
- Gauvin, Mathieu, Jean Marc Lina et Pierre Lachapelle. 2014. « Advance in ERG analysis: From peak time and amplitude to frequency, power, and energy ». *BioMed Research International*, vol. 2014.
- Gauvin, Mathieu, John M Little, Jean-marc Lina et Pierre Lachapelle. 2016. « Functional decomposition of the human ERG based on the discrete wavelet transform ». *Journal of Vision*, vol. 15, n° 2015, p. 1-22.
- Gramfort, Alexandre, Théodore Papadopulo, Emmanuel Olivi et Maureen Clerc. 2010. « OpenMEEG: opensource software for quasistatic bioelectromagnetics. » *Biomedical engineering online*, vol. 9, p. 45.
- Grova, C, J Daunizeau, J-M Lina, C G Bénar, H Benali et J Gotman. 2006. « Evaluation of EEG localization methods using realistic simulations of interictal spikes. » *NeuroImage*, vol. 29, n° 3, p. 734-53.
- Hämäläinen, M. S. et R. J. Ilmoniemi. 1994. « Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates ». *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 32, n° 1, p. 35-42.
- Hamalainen, M. S. et J. Sarvas. 1989. « Realistic conductivity geometry model of the human head for interpretation of neuromagnetic data ». *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 36, n° 2, p. 165-171.
- Hetling, John R, Tamas Ban et Safa Rahmani. 2008. *Mapping retinal function using corneal*

- electrode array.* 7,384,145. 2008.
- Honda, Y. 1977. « Fast wavelets recorded through orbital skin-electrodes near the lateral canthus of the human eye during ERG-neutralization ». *Experientia*, vol. 33, n° 2, p. 231-232.
- Hood, Donald C, Michael Bach, Mitchell Brigell, David Keating, Mineo Kondo, Jonathan S Lyons, Michael F Marmor, Daphne L McCulloch et Anja M Palmowski-Wolfe. 2012. « ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). » *Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology*, vol. 124, n° 1, p. 1-13.
- Krakova, Yelena, Hadi Tajalli, Sanitta Thongpang, Zahra Derafshi, Tamas Ban, Safa Rahmani, Ashley N Selner, Amani Al-Tarouti, Justin C Williams et John R Hetling. 2014. « Spatial differences in corneal electroretinogram potentials measured in rat with a contact lens electrode array. » *Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology*, vol. 129, n° 3, p. 151-66.
- Kybic, Jan, Maureen Clerc, Toufic Abboud, Olivier Faugeras, Renaud Keriven et Théo Papadopoulos. 2005. « A common formalism for the integral formulations of the forward EEG problem. » *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 24, n° 1, p. 12-28.
- Lacourse, Karine. 2014. « Débruitage par ondelettes en neuroimagerie électromagnétique (MEG) ». École de Technologie Supérieure.
- Laporte, S., J. Racine, J.-M. Lina et P. Lachapelle. 2010. « The Effect of Electrode Position and Direction of Gaze on the Human Photopic Electroretinogram (ERG) ». *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 51, n° 13, p. 1503.
- Lina, J. M., R. Chowdhury, E. Lemay, E. Kobayashi et C. Grova. 2014. « Wavelet-based localization of oscillatory sources from magnetoencephalography data ». *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 61, n° 8, p. 2350-2364.
- Mallat, S. 1989. « A theory for multiresolution signal decomposition: the wavelet representation ». *Pami*, vol. 11, n° 7, p. 674-693.
- Marieb, Elaine N., Patricia Brady Wilhelm et Jon B. Mallat. 2006. *Human Anatomy And Physiology*, Boston : Pearson Prentice Hall, 1296 p.
- Mattout, J, M Pélégrini-Issac, L Garneret et H Benali. 2005. « Multivariate source prelocalization (MSP): use of functionally informed basis functions for better conditioning the MEG inverse problem. » *NeuroImage*, vol. 26, n° 2, p. 356-73.
- McCulloch, Daphne L., Michael F. Marmor, Mitchell G. Brigell, Ruth Hamilton, Graham E. Holder, Radouil Tzekov et Michael Bach. 2015. « ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update) ». *Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology*, vol. 130, n° 1, p. 1-12.

- Mosher, J C, R M Leahy et P S Lewis. 1999. « EEG and MEG: forward solutions for inverse methods. » *IEEE transactions on bio-medical engineering*, vol. 46, n° 3, p. 245-259.
- Nason, Gp et Bw Silverman. 1995. « The stationary wavelet transform and some statistical applications ». *Wavelets and statistics*, p. 281-299.
- Pascual-Marqui, R D, C M Michel et D Lehmann. 1994. « Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. » *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology*, vol. 18, n° 1, p. 49-65.
- Pethig, R. 1987. « Dielectric properties of body tissues. » *Clinical physics and physiological measurement: an official journal of the Hospital Physicists' Association, Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik and the European Federation of Organisations for Medical Physics*, vol. 8 Suppl A, p. 5-12.
- Purves, Dale, George J Augustine, David Fitzpatrick, Lawrence C Katz, Anthony-Samuel LaMantia, James O McNamara et S Mark Williams. 2001. *Neuroscience*.
- Robinson, SE et J Vrba. 1999. « Functional neuroimaging by Synthetic Aperture Magnetometry (SAM) ». *Recent Advances in Biomagnetism*, p. 302-305.
- Royal National Institute of Blind People. 2015. « Understand your eye anatomy | RNIB | Supporting people with sight loss ». En ligne. < <http://www.rnib.org.uk/eye-anatomy> >. Consulté le 14 décembre 2015.
- Rufiange, Marianne, Justine Dassa, Olga Dembinska, Robert K. Koenekoop, John M. Little, Robert C. Polomeno, Marie Dumont, Sylvain Chemtob et Pierre Lachapelle. 2003. « The photopic ERG luminance-response function (photopic hill): method of analysis and clinical application ». *Vision Research*, vol. 43, n° 12, p. 1405-1412.
- Rullmann, M., A. Anwander, M. Dannhauer, S. K. Warfield, F. H. Duffy et C. H. Wolters. 2009. « EEG source analysis of epileptiform activity using a 1mm anisotropic hexahedra finite element head model ». *NeuroImage*, vol. 44, n° 2, p. 399-410.
- Schijndel, N H Van, J M Thijssen, T F Oostendorp, M H M Cuypers et G J M Huiskamp. 1997. « The Inverse Problem in Electroretinography: A Study Based on Skin Potentials and a Realistic Geometry Model ». *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 44, n° 2, p. 209-211.
- Semechko, Anton. 2013. « Uniform Sampling of a Sphere ». In *File Exchange - MATLAB Central*. En ligne. < <http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/37004-uniform-sampling-of-a-sphere> >. Consulté le 22 septembre 2014.
- Sonntag, Hermann. 2013. « SimBio: A Generic Environment for Bio-numerical Simulation ». In *SourceForge*. En ligne. < <http://sourceforge.net/projects/neurofem-> >

simbio/>. Consulté le 3 septembre 2015.

Spiridonov, I N, S V Rezvykh et Iu N Orlov. 2011. « Electrode equipment for electroretinography ». *Meditinskaia tekhnika*, vol. 45, n° 2, p. 5-10.

Van Veen, B D, W van Drongelen, M Yuchtman et a Suzuki. 1997. « Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. » *IEEE transactions on bio-medical engineering*, vol. 44, n° 9, p. 867-880.

Wachtmeister, Lillemor. 1998. « Oscillatory potentials in the retina: What do they reveal ». *Progress in Retinal and Eye Research*, vol. 17, n° 4, p. 485-521.

Wolters, C. H., a. Anwander, X. Tricoche, D. Weinstein, M. a. Koch et R. S. MacLeod. 2006. « Influence of tissue conductivity anisotropy on EEG/MEG field and return current computation in a realistic head model: A simulation and visualization study using high-resolution finite element modeling ». *NeuroImage*, vol. 30, n° 3, p. 813-826.

Zhang, Guohui, Nobuhisa Nao-i et Yoshihito Honda. 1983. « Topographical Distribution of Electroretinographic Potentials Monitored by Skin-Electrodes ». *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, vol. 20, n° 4, p. 153-157.

