HAL
open science

Contribution à la compréhension des signaux de fluxmétrie laser Doppler : traitement des signaux et interprétations physiologiques

Benjamin Buard

To cite this version:

Benjamin Buard. Contribution à la compréhension des signaux de fluxmétrie laser Doppler : traitement des signaux et interprétations physiologiques. Physique Atomique [physics.atom-ph]. Université d'Angers, 2010. Français. NNT : . tel-00584166

HAL Id: tel-00584166

https://theses.hal.science/tel-00584166v1

Submitted on 7 Apr 2011

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

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

Année : 2010
N° d'ordre : 1065

CONTRIBUTION À LA COMPRÉHENSION DES SIGNAUX DE FLUXMÉTRIE LASER DOPPLER : TRAITEMENT DES SIGNAUX ET INTERPRÉTATIONS PHYSIOLOGIQUES

THÈSE DE DOCTORAT

Spécialité : Traitement de l'Image et du Signal

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE L'INFORMATION ET DE MATHÉMATIQUES

Présentée et soutenue publiquement
le : 10 septembre 2010
à : Angers
par : Benjamin BUARD

Devant le jury ci-dessous :

Walter BLONDEL, rapporteur, Maître de Conférences HDR, Université Henri Poincaré, Nancy
Guy CARRAULT, rapporteur, Professeur des Universités, Université de Rennes I
Tiziano BINZONI, examinateur, Privat docent, Université de Genève
Jean-Luc CRACOWSKI, examinateur, Professeur des Universités, Université Joseph Fourier, Faculté de Médecine de Grenoble
Pierre ABRAHAM, membre invité, Professeur des Universités, Université d'Angers
Directeur de thèse : Anne HUMEAU, Professeur des Universités, Université d'Angers

Nom et coordonnées du Laboratoire : Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Automatisés (LISA), 62, avenue Notre Dame du Lac - 49000 Angers

ED

Production scientifique

Revues à comité de lecture

BUARD B, MAHÉ G, CHAPEAU-BLONDEAU F, ROUSSEAU D, ABRAHAM P, HUMEAU A, "Generalized fractal dimensions of laser Doppler flowmetry signals recorded from glabrous and non glabrous skin". Medical Physics, 37, pp.2827-2836, 2010.

BUARD B, HUMEAU A, ROUSSEAU D, CHAPEAU-BLONDEAU F, ABRAHAM P, "Pointwise Hölder exponents of a model for skin laser Doppler flowmetry signals based on six nonlinear coupled oscillators with linear and parametric couplings : comparison with experimental data from young healthy subjects". IRBM, 31, pp.175-181, 2010.

HUMEAU A, BUARD B, CHAPEAU-BLONDEAU F, ROUSSEAU D, MAHÉ G, ABRAHAM P, "Multifractal analysis of central (electrocardiography) and peripheral (laser Doppler flowmetry) cardiovascular time series from healthy human subjects", Physiological Measurement, 30, pp. 617-629, 2009.

Communications internationales à comité de lecture

BUARD B, MAHÉ G, CHAPEAU-BLONDEAU F, ROUSSEAU D, ABRAHAM P, HUMEAU A (2009) "Laser Doppler flowmetry : multifractal spectra of signals recorded in hand of young healthy subjects before and after local heating", Medical Physics and Biomedical Engineering World Congress 2009, Munich, Allemagne, 7-12 septembre 2009 ; paru dans IFMBE Proceedings, vol. 25\IV, O. Dössel and W.C. Schlegel (Eds), pp. 1944-1947. Présentation orale.

BUARD B, TRZEPIZUR W, MAHÉ G, CHAPEAU-BLONDEAU F, ROUSSEAU D,

GAGNADOUX F, ABRAHAM P, HUMEAU A (2009) "Multifractal spectra of laser Doppler flowmetry signals in healthy and sleep apnea syndrome subjects", European Conferences on Biomedical Optics, Munich, Allemagne, 14-18 juin 2009 ; paru dans Therapeutic Laser Applications and Laser-Tissue Interactions IV, edited by Ronald Sroka and Lothar D. Lilge, Proceedings of SPIE, vol. 7373, 73730P. Présentation orale.

HUMEAU A, BUARD B, ROUSSEAU D, CHAPEAU-BLONDEAU F, ABRAHAM P (2009) "Multifractal analysis of laser Doppler flowmetry signals : partition function and generalized dimensions of data recorded before and after local heating", 105th International Center for Biocybernetics Seminar "Light and optics in medical diagnosis", Varsovie, Pologne, 18-20 octobre 2009. Présentation orale.

BUARD B, HUMEAU A, ROUSSEAU D, CHAPEAU-BLONDEAU F, ABRAHAM P (2008) "Laser Doppler flowmetry signals : pointwise Hölder exponents of experimental signals from young healthy subjects and numerically simulated data", 4th European Congress for Medical and Biomedical Engineering, Anvers, Belgique, 23-27 novembre 2008 ; J. Vander Sloten, P. Verdonck, M. Nyssen, J. Haueisen (Eds.), ECIFMBE 2008, IFMBE Proceedings, vol. 22, pp. 221-225, 2008. Présentation orale.

Communications nationales à comité de lecture avec actes

BUARD B, MAHÉ G, CHAPEAU-BLONDEAU F, ROUSSEAU D, ABRAHAM P, HUMEAU A (2009) "Étude des variations spatiales des spectres multifractals de signaux laser Doppler", OPT-DIAG 2009 : Septième colloque "Diagnostic et imagerie optiques en médecine", 13-15 mai 2009, Paris ; proceedings p. 24. Présentation orale.

HUMEAU A, MAHÉ G, BUARD B, CHAPEAU-BLONDEAU F, ROUSSEAU D, ABRAHAM P (2009) "Spectres multifractals de signaux laser Doppler acquis au cours d'un chauffage cutané local", OPT-DIAG 2009 : Septième colloque "Diagnostic et imagerie optiques en médecine", 13-15 mai 2009, Paris ; proceedings p. 78.

Communication nationale sans comité de lecture

HUMEAU A, BUARD B (2009) "Laser Doppler et microcirculation", journée du club

"Société Francophone pour l'Informatique et le Monitorage en Anesthésie Réanimation" (SFIMAR) du congrès de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR), 23 Septembre 2009, Paris.

Autres communications

BUARD B, HUMEAU A, "Influence du chauffage local sur le spectre multifractal des signaux de fluxmétrie laser Doppler", 9ème Forum des Doctorants, 12 juin 2009, Angers.

BUARD B, "Signaux de fluxmétrie laser Doppler : influence du chauffage local sur les spectres multifractals", 9ème journée des doctorants de l'école doctorale STIM, JDOC 2009, 28 mai 2009, Nantes.
Actes accessibles sur http://edstim.univ-nantes.fr/JDOC2009/Proceeding.html

BUARD B, COLLETTE M, HUMEAU A, "Travaux de l'équipe Génie Biologique et Médicale du Centre de Recherche de l'ESAIP", séminaire à l'institut de mathématiques appliquées de l'UCO, 8 juillet 2008, Angers.

BUARD B, HUMEAU A, "Contribution à l'appréhension des données physiologiques détectées par effet Doppler laser : modélisation non linéaire et traitement des signaux", 8ème Forum des Doctorants, 17 juin 2008, Angers.

Remerciements

Mes premiers remerciements vont à ma directrice de thèse Anne HUMEAU pour m'avoir suivi et accompagné tout au long de ce doctorat. Je lui suis particulièrement reconnaissant de m'avoir accordé sa confiance et de s'être toujours rendue disponible.

Je remercie également chaleureusement Pierre ABRAHAM, Professeur des Universités et responsable du centre de médecine du sport au CHU d'Angers, qui m'a permis de découvrir la technique de fluxmétrie laser Doppler, pour toutes ses idées, ses bons conseils et sa gentillesse. Il m'a donné la possibilité de réaliser des enregistrements, indispensables à mon travail de thèse. De plus, je lui suis reconnaissant d'avoir accepté d'être membre invité de mon jury.

J'adresse aussi un grand merci à Guillaume MAHÉ, médecin au CHU d'Angers, pour le temps qu'il m'a accordé et pour avoir partagé ses connaisances sur la microcirculation sanguine.

Je désire remercier le personnel du Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Automatisés (LISA) et plus particulièrement François CHAPEAU-BLONDEAU et David ROUSSEAU pour m'avoir enseigné la rigueur et la méthode de travail nécessaires pour mener à bien ce projet.

J'adresse toute ma gratitude à Tiziano BINZONI, Walter BLONDEL, Guy CARRAULT et Jean-Luc CRACOWSKI pour avoir accepté d'examiner mon travail. Leur présence dans ce jury est pour moi un grand honneur.

Je suis reconnaissant envers Jean-Pierre CONZE, Professeur des Universités à l'Université de Rennes 1, qui m'a très gentiment éclairé de ses connaissances en mathéma-

tiques. Il s'est intéressé à mon sujet de thèse et m'a renseigné de manière précise.

Merci à Jacky LÉPICIER, directeur du groupe ESAIP, pour m'avoir accueilli au sein de son établissement.

Je tiens également à remercier toute l'équipe du groupe ESAIP pour son dynamisme, ses conseils et sa disponibilité à toute épreuve tout au long de ces trois années. Je remercie tout particulièrement tous ceux qui ont accepté de participer à mes études. J'ai aussi une pensée plus spéciale pour Marine et Mathieu avec qui j'ai fait un bout de chemin, ainsi qu'au reste du CERADE Angevin. Je pense également à Steve O'BRIEN qui s'est intéressé à mes travaux et qui semble fasciné par l'analyse multifractale.

Je dois également remercier tous mes amis qui ont été présents tout au long de ces trois années. Enfin, je ne trouverai pas de mots assez forts pour leur exprimer ma reconnaissance, aussi je me contente de dire un grand merci à ma famille et bien évidemment à Aline dont la présence a été indispensable pour mener ce projet (et tant d'autres) à terme.

Table des matières

Production scientifique **ii**

Remerciements **vi**

Table des figures **xi**

Liste des tableaux **xxiii**

Introduction **2**

1 Fluxmétrie laser Doppler **6**

1.1 Microcirculation cutanée 6

1.2 Fondements de la théorie de la fluxmétrie laser Doppler 11

1.2.1 Interactions laser tissus 11

1.2.2 Création d'un photocourant 15

1.3 Génération du signal de fluxmétrie laser Doppler 21

1.3.1 Calcul de $\langle\langle e^{iqv\tau}\rangle_v\rangle_q$ 21

1.3.2 Densité spectrale de puissance 23

1.4 Instrumentation 28

1.4.1 Moniteur de fluxmétrie laser Doppler 28

1.4.2 Imageur de fluxmétrie laser Doppler 42

1.4.3 Améliorations futures 46

2 Utilisations cliniques des signaux de fluxmétrie laser Doppler **48**

2.1 Quelques domaines d'application 49

2.2 Occlusion vasculaire 52

2.2.1 Hyperémie post-occlusion 52

2.2.2 Observation des signaux de fluxmétrie laser Doppler 53

2.3 Chauffage cutané local 56
2.3.1 Thermorégulation de la peau 56
2.3.2 Observation des signaux de fluxmétrie laser Doppler 57
2.4 Iontophorèse 60
2.4.1 Acéthylcholine et nitroprussiate de sodium 60
2.4.2 Observation des signaux de fluxmétrie laser Doppler 62
2.5 Conclusions 64

3 Origine des fluctuations des signaux de fluxmétrie laser Doppler : première approche 66
3.1 Présentation des signaux étudiés 67
3.2 Mise en œuvre d'une analyse temporelle 75
3.2.1 Observation de la densité de probabilité de signaux de fluxmétrie laser Doppler 75
3.2.2 Observation de la fonction d'autocorrélation de signaux de fluxmétrie laser Doppler 93
3.2.3 Observation de la fonction d'autoinformation de signaux de fluxmétrie laser Doppler 100
3.3 Observation de la densité spectrale de puissance de signaux de fluxmétrie laser Doppler 111
3.3.1 Transformée de Fourier 111
3.3.2 Énergie et puissance 112
3.3.3 Application sur des signaux synthétiques 113
3.3.4 Résultats obtenus sur des signaux de fluxmétrie laser Doppler . 116
3.4 Conclusions 122

4 Mise en œuvre d'une analyse multifractale de signaux de fluxmétrie laser Doppler 126
4.1 Fractales et multifractales 127
4.1.1 Notion de dimension 127
4.1.2 Notion de multifractalité 129
4.1.3 Exposant de Hölder 131
4.2 Formalisme multifractal 134
4.2.1 Méthode des boîtes 134
4.2.2 Application sur des signaux synthétiques 139

4.3 Estimation des dimensions fractales généralisées de signaux de fluxmétrie laser Doppler 144
4.3.1 Cas de signaux enregistrés au repos et pendant un chauffage cutané local 144
4.3.2 Cas de signaux acquis sur différentes zones anatomiques 147
4.4 Estimation des spectres multifractals de signaux de fluxmétrie laser Doppler 157
4.4.1 Cas des systèmes cardiovasculaires central et périphérique . . . 157
4.4.2 Cas de signaux enregistrés avant et pendant un chauffage cutané local 162
4.4.3 Cas de signaux acquis sur différentes zones anatomiques 165
4.4.4 Cas de signaux enregistrés chez des sujets atteints d'apnée du sommeil 168
4.5 Conclusions et perspectives 173

Conclusions et perspectives **176**

Annexe 1 **180**

Annexe 2 **182**

Annexe 3 **184**

Annexe 4 **186**

Bibliographie **188**

Glossaire **236**

Table des figures

1.1 Représentation de l'unité microcirculatoire cutanée. 9

1.2 Vue schématique tridimensionnelle de la peau et des tissus sous-cutanés. Figure issue de [1]. 10

1.3 Représentation schématique des différentes interactions lumière-tissus. La réfléctance et la transmittance sont respectivement la lumière diffusée et transmise à travers le milieu observé. Figure issue de [2]. 12

1.4 Diffusion d'un photon par une particule en mouvement (ici un globule rouge). 15

1.5 Migration des photons à travers la microcirculation, impliquant un décalage en fréquence dû à l'effet Doppler, lorsque les photons rencontrent des particules en mouvement. λ_0 correspond à la longueur d'onde du laser tandis que λ_1, λ_2, λ_3 et λ_4 représentent les longueurs d'ondes après diffusion sur un objet en mouvement. Figure issue de [3] 16

1.6 Schéma montrant la diffusion en trois dimensions d'un photon par un globule rouge. Ce dernier n'est pas montré dans la figure mais localisé à l'origine. $|k_d|\sin(d\phi)$ correspond à l'épaisseur d'un anneau d'une finesse infinitésimale, de rayon $|k_d|\sin(\phi)$. Une symétrie azimutale est supposée autour de k_i. 22

1.7 Densité spectrale de puissance mesurée sur l'avant-bras (ligne pointillée) et le bout d'un doigt (ligne pleine). L'axe des ordonnées est en échelle logarithmique. Nous pouvons noter que, pour le bout du doigt, la puissance est contenue dans les plus hautes fréquences. Ceci indique une plus grande vitesse des globules rouges et/ou de multiples décalages Doppler. Figure inspirée de [4] 26

1.8 Spectre de puissance pondéré par la fréquence mesuré sur l'avant-bras (ligne pointillée) et le bout d'un doigt (ligne pleine). Nous remarquons une accentuation de l'importance des composantes hautes fréquences dans la contribution à l'estimation finale de la perfusion. Figure inspirée de [4] 27

1.9 Principales étapes de traitement du signal réalisées dans un moniteur laser Doppler. Figure issue de [5] 32

1.10 Signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur l'avant-bras d'un sujet sain avant, pendant et après une occlusion vasculaire. L'axe des ordonnées est en unité arbitraire (u. a.). 34

1.11 Simulateur de flux imitant la perfusion sanguine du lit tissulaire, basé sur un système de disques en rotation. Figure issue de [6]. 38

1.12 Représentation schématique de l'imageur laser Doppler basé sur le balayage. Le faisceau laser balaie, par étape ou de manière continue, le tissu étudié. Ceci se fait à l'aide d'un miroir pivotant. Une partie de la lumière rétrodiffusée est amenée, via ce même miroir, à la surface d'un photodétecteur. Figure inspirée de [7]. 44

1.13 Représentation schématique de la technique d'imagerie basée sur la granularité d'un faisceau laser sur la peau. La zone d'intérêt est illuminée par une lumière laser alors que l'ordinateur acquiert une série d'images à grande vitesse. Chaque image obtenue contiendra un réseau de granularité légèrement différent, causé par les changements de position des diffuseurs mobiles dans la zone d'intérêt. 46

2.1 Photographie d'une zone brulée et image correspondante de la perfusion microvasculaire obtenue par la technique d'imagerie laser Doppler utilisant un miroir. Figure issue de [8]. 51

2.2 Signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré avant, pendant et après une occlusion vasculaire de 3 minutes. 54

2.3 Signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré avant et pendant un chauffage cutané local de 44 °C. 58

2.4 Signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur des sites différents de l'avant-bras d'un sujet sain, pendant la iontophorèse d'acétylcholine (en foncé) et de nitroprussiate de sodium (en clair). 63

3.1 Signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sans sonde sur l'instrument, à 5 minutes d'intervalle. 68
3.2 Signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur un disque de mise à zéro. 69
3.3 Signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré dans une solution de "Motility Standard". 70
3.4 Signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain avant (en foncé) et pendant (en clair) une occlusion vasculaire. 71
3.5 Signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés simultanément sur la face ventrale de l'avant-bras (en foncé) et sur la paume de la main (en clair) d'un sujet sain. 72
3.6 Signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés, sur la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain, à 5 minutes d'intervalle. 73
3.7 Signal composé de 3000 points générés de manière aléatoire selon une loi uniforme sur l'intervalle [0 ;1]. 78
3.8 Estimation de la densité de probabilité d'un signal composé de 3000 points générés de manière aléatoire selon une loi uniforme sur l'intervalle [0 ;1], via un histogramme. 79
3.9 Signal composé de 3000 points générés de manière aléatoire selon une loi normale de moyenne 0 et d'écart-type 1. 80
3.10 Estimation de la densité de probabilité d'un signal composé de 3000 points générés de manière aléatoire selon une loi normale de moyenne 0 et d'écart-type 1, via un histogramme (en foncé). Représentation d'une distribution normale théorique (en clair). 80
3.11 Estimation de la densité de probabilité du signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré en l'absence de sonde sur l'instrument, via un histogramme (en foncé). Représentation d'une distribution normale (en clair). 81
3.12 Estimation de la densité de probabilité d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur un disque de mise à zéro, via un histogramme (en foncé). Représentation d'une distribution normale (en clair). 82
3.13 Estimation de la densité de probabilité, d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré dans une solution de "Motility Standard", via un histogramme (en foncé). Représentation d'une distribution normale (en clair). 83

3.14 Estimation de la densité de probabilité d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur l'avant-bras d'un sujet sain avant une occlusion vasculaire, via un histogramme (en foncé). Représentation d'une distribution normale (en clair). 83

3.15 Estimation de la densité de probabilité d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur l'avant-bras d'un sujet sain pendant une occlusion vasculaire, via un histogramme (en foncé). Représentation d'une distribution normale (en clair). 84

3.16 Estimation de la densité de probabilité d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur la paume de la main, via un histogramme (en foncé). Représentation d'une distribution normale (en clair). 85

3.17 Estimation de la densité de probabilité d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur la face ventrale de l'avant-bras, via un histogramme (en foncé). Représentation d'une distribution normale (en clair). 85

3.18 Comparaison des quantiles estimés à partir du signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur le disque de mise à zéro (en croix) et des quantiles obtenus pour une distribution normale (en pointillés). 89

3.19 Comparaison des quantiles estimés à partir du signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré dans une solution de "Motility Standard" (en croix) et des quantiles obtenus pour une distribution normale (en pointillés). . 90

3.20 Comparaison des quantiles estimés à partir du signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur l'avant-bras d'un sujet sain au repos (en croix) et des quantiles obtenus pour une distribution normale (en pointillés). . . 91

3.21 Comparaison des quantiles estimés à partir du signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur l'avant-bras d'un sujet sain pendant une occlusion vasculaire (en croix) et des quantiles obtenus pour une distribution normale (en pointillés). 91

3.22 Comparaison des quantiles estimés à partir du signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré simultanément sur la paume de la main et la face ventrale de l'avant-bras (ici la paume de la main) (en croix) et des quantiles obtenus pour une distribution normale (en pointillés). 92

3.23 Comparaison des quantiles estimés à partir du signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré simultanément sur la paume de la main et la face ventrale de l'avant-bras (ici l'avant-bras) (en croix) et des quantiles obtenus pour une distribution normale (en pointillés). 92

3.24 Estimation de la fonction d'autocorrélation d'un signal composé de 3000 points générés de manière aléatoire selon une loi normale de moyenne 0 et d'écart-type 1 (en foncée). Comparaison avec la fonction $\exp(-\tau)$ (en clair). 96

3.25 Estimation de la fonction d'autocorrélation d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré en l'absence de sonde (en foncé). Comparaison avec la fonction $\exp(-\tau)$ (en clair). 97

3.26 Estimation de la fonction d'autocorrélation d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur un disque de mise à zéro (en foncé). Comparaison avec la fonction $\exp(-\tau)$ (en clair). 98

3.27 Estimation de la fonction d'autocorrélation d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré dans une solution de "Motility Standard" (en foncé). Comparaison avec la fonction $\exp(-\tau)$ (en clair). 98

3.28 Estimation de la fonction d'autocorrélation de signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain avant (en foncé) et pendant (en clair) une occlusion vasculaire. Comparaison avec la fonction $\exp(-\tau)$ (en pointillés). 99

3.29 Estimation de la fonction d'autocorrélation de signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés simultanément sur la face ventrale de l'avant-bras (en foncé) et sur la paume de la main (en clair) d'un sujet sain au repos. Comparaison avec la fonction $\exp(-\tau)$ (en pointillés). 101

3.30 Estimation de la fonction d'autoinformation d'un signal composé de 3000 points générés de manière aléatoire selon une loi normale de moyenne 0 et d'écart-type 1 (en foncé). Comparaison avec la fonction $\exp(-\tau)$ (en clair). 105

3.31 Estimation de la fonction d'autoinformation d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré en l'absence de sonde (en foncé). Comparaison avec la fonction $\exp(-\tau)$ (en clair). 106

3.32 Estimation de la fonction d'autoinformation d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur un disque de mise à zéro (en foncé). Comparaison avec la fonction $\exp(-\tau)$ (en clair). 107

3.33 Estimation de la fonction d'autoinformation d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré dans une solution de "Motility Standard" (en foncé). Comparaison avec la fonction $\exp(-\tau)$ (en clair). 108

3.34 Estimation de la fonction d'autoinformation de signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain avant (en foncé) et pendant (en clair) une occlusion vasculaire. Comparaison avec la fonction $\exp(-\tau)$ (en pointillés). 109

3.35 Estimation de la fonction d'autoinformation de signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés simultanément sur la face ventrale de l'avant-bras (en foncé) et sur la paume de la main (en clair) d'un sujet sain au repos. Comparaison avec la fonction $\exp(-\tau)$ (en pointillés). 110

3.36 Estimation de la densité spectrale de puissance d'un signal composé de 3000 points générés de manière aléatoire selon une loi normale de moyenne 0 et d'écart-type 1. 114

3.37 Mouvement Brownien fractionnaire de paramètre $H = 0,8$ composé de 3000 points. 115

3.38 Estimation de la densité spectrale de puissance d'un mouvement Brownien fractionnaire de paramètre $H = 0,8$ composé de 3000 points (en foncé). Droite de pente $-2,6$ (en clair). 116

3.39 Estimation de la densité spectrale de puissance d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré en l'absence de sonde. 117

3.40 Estimation de la densité spectrale de puissance d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur un disque de mise à zéro. 118

3.41 Estimation de la densité spectrale de puissance d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré dans une solution de "Motility Standard". . . . 118

3.42 Estimation de la densité spectrale de puissance de signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain avant (en foncé) et pendant (en clair) une occlusion vasculaire. . . 119

3.43 Estimation de la densité spectrale de puissance de signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés simultanément sur la face ventrale de l'avant-bras (en foncé) et sur la paume de la main (en clair) d'un sujet sain au repos. 120

4.1 Mesure de la longueur d'une côte par report d'unités différentes. Figure issue de [9]. 128

4.2 Enveloppe Hölderienne d'un signal au point x_0. Figure issue de [10]. . . 132

4.3 Représentation schématique d'un spectre multifractal. 138

4.4 Mesure binomiale d'ordre 11 de 2048 points, avec $m_0 = 0,625$ et $m_1 = 0,375$. 140

4.5 Fonction de partition d'une mesure binomiale de 2048 points et d'ordre 11, avec $m_0 = 0,625$ et $m_1 = 0,375$. Le paramètre q varie entre -20 et 20 par pas de $0,1$. 141

4.6 En losanges : estimation de l'exposant de masse d'une mesure binomiale de 2048 points d'ordre 11, avec $m_0 = 0,625$ et $m_1 = 0,375$. Le paramètre q varie entre -20 et 20 par pas de $0,1$. En trait continu : valeurs théoriques. 142

4.7 En losanges : estimation des dimensions fractales généralisées d'une mesure binomiale de 2048 points d'ordre 11, avec $m_0 = 0,625$ et $m_1 = 0,375$. Le paramètre q varie entre -20 et 20 par pas de $0,1$. En trait continu : valeurs théoriques. 142

4.8 En losanges : estimation du spectre multifractal d'une mesure binomiale de 2048 points d'ordre 11, avec $m_0 = 0,625$ et $m_1 = 0,375$. Le spectre a été estimé pour q variant entre -20 et 20 avec un pas de $0,1$ sur les tailles de boîtes allant de 1 à 4 points. En trait continu : spectre multifractal théorique. 143

4.9 Signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain (a) avant un chauffage cutané local et (b) après 20 minutes de chauffage cutané local à 44 °C. Les lignes en pointillées correspondent aux signaux avant la normalisation en amplitude et les lignes continues correspondent aux signaux après une normalisation à une amplitude moyenne de 75 unités arbitraires. 146

4.10 Fonctions de partition de signaux de fluxmétrie laser Doppler normalisés enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain (a) avant et (b) après 20 minutes de chauffage cutané local à 44 °C. 146
4.11 Dimensions fractales généralisées de signaux de fluxmétrie laser Doppler normalisés enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain avant un chauffage cutané local (en cercles) et après 20 minutes de chauffage cutané local à 44 °C (en croix). 147
4.12 Dimensions fractales généralisées de signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain avant un chauffage cutané local, avant (en triangles) et après (en cercles) la normalisation en amplitude à 75 unités arbitraires. 148
4.13 Signaux de fluxmétrie laser Doppler, avant normalisation, enregistrés (a) sur l'avant-bras droit, (b) l'avant-bras gauche, (c) la paume de la main droite et (d) la paume de la main gauche d'un sujet sain au repos. . . . 149
4.14 Fonctions de partition de signaux de fluxmétrie laser Doppler normalisés enregistrés (a) sur l'avant-bras droit, (b) l'avant-bras gauche, (c) la paume de la main droite et (d) la paume de la main gauche d'un sujet sain au repos. 150
4.15 Dimensions fractales généralisées moyennes, obtenues après normalisation en amplitude, sur des signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur l'avant-bras droit, l'avant-bras gauche, la paume de la main droite et la paume de la main gauche de huit sujets sains au repos. Les signaux possèdent 3000 échantillons et la taille des boîtes varie entre 1 et 3 échantillons. 151
4.16 Dimensions fractales généralisées moyennes obtenues sur des signaux de fluxmétrie laser Doppler, après normalisation en amplitude, enregistrés sur (a) l'avant-bras droit, (b) l'avant-bras gauche, (c) la paume de la main droite et (d) la paume de la main gauche de huit sujets sains au repos. Les signaux possèdent 3000 échantillons et la taille des boîtes varie entre 10 et 30 échantillons pour être conforme au rythme cardiaque, entre 30 et 125 échantillons pour la fréquence respiratoire, entre 125 et 375 échantillons pour les mécanismes myogéniques, entre 375 et 1000 échantillons pour les mécanismes neurogéniques et entre 1000 et 3000 échantillons pour les mécanismes endothéliaux. 155

4.17 (a) Signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain au repos. (b) Signal de variabilité cardiaque d'un sujet sain au repos. 158

4.18 Fonctions de partition (a) d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur la face ventrale de l'avant-bras et (b) d'un signal de variabilité cardiaque d'un sujet sain au repos. 159

4.19 Spectres multifractals moyens des signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras (en croix) et des signaux de variabilité cardiaque (en pointillés) de quatorze sujets sains au repos. 160

4.20 (a) Version bruitée du signal de variabilité cardiaque présenté Figure 4.17. Le bruit gaussien ajouté a un écart type égal à $3,5$ fois celui du signal de variabilité cardiaque original. (b) Spectres multifractals d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur la face ventrale de l'avant-bras (en points), d'un signal de variabilité cardiaque (en pointillés) et de sa version bruitée (en cercles). La version originale du signal de variabilité cardiaque est montrée Figure 4.17 (b), sa version bruitée Figure 4.20 (a) et le signal de perfusion est présenté Figure 4.17 (a). . . 161

4.21 Signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain (a) avant un chauffage cutané local et (b) après 17 minutes de chauffage cutané local à 40 °C. Les lignes claires correspondent aux signaux avant la normalisation en amplitude et les lignes foncées correspondent aux signaux après une normalisation à une amplitude moyenne de 50 unités arbitraires. 164

4.22 Fonctions de partition de signaux de fluxmétrie laser Doppler normalisés enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain (a) avant un chauffage cutané local et (b) après 17 minutes de chauffage cutané local à 40 °C. 164

4.23 Spectres multifractals de signaux de fluxmétrie laser Doppler normalisés enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain avant un chauffage cutané local (en points) et après 17 minutes de chauffage cutané local à 40 °C (en losanges). 165

4.24 Signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés simultanément (a) sur la face ventrale de l'avant-bras droit et (b) sur la paume de la main droite d'un sujet sain. Les lignes claires correspondent aux signaux avant la normalisation en amplitude et les lignes foncées correspondent aux signaux après une normalisation à une amplitude moyenne de 200 unités arbitraires. 167

4.25 Fonctions de partition de signaux de fluxmétrie laser Doppler normalisés enregistrés simultanément (a) sur la face ventrale de l'avant-bras droit et (b) sur la paume de la main droite d'un sujet sain. 167

4.26 Spectres multifractals moyens de signaux de fluxmétrie laser Doppler normalisés enregistrés simultanément sur la face ventrale de l'avant-bras (en points) et sur la paume de la main (en losanges) de cinq sujets sains. 168

4.27 Signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras (a) d'un sujet sain et (b) d'un patient ayant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil. Les lignes claires correspondent aux signaux avant la normalisation en amplitude et les lignes foncées correspondent aux signaux après une normalisation à une amplitude moyenne de 50 unités arbitraires. 171

4.28 Fonctions de partition de signaux de fluxmétrie laser Doppler normalisés enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras (a) d'un sujet sain et (b) d'un patient ayant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil. . . . 171

4.29 Spectres multifractals moyens de signaux de fluxmétrie laser Doppler normalisés enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras de neuf sujets sains (en points) et de neuf patients ayant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (en losanges). 172

4.30 Spectres multifractals estimés à partir des échelles allant de 128 à 8192 points sur les fonctions de partition de trois mesures binomiales ayant chacune 65536 points. Ces mesures binomiales ont toutes un ordre de récursivité de 10 et possèdent les paramètres suivants : $m_0 = 0,55$ et $m_1 = 0,45$; $m_0 = 0,7$ et $m_1 = 0,3$ et $m_0 = 0,9$ et $m_1 = 0,1$. Leurs spectres multifractals théoriques sont représentés respectivement en ". –", en pointillés et en trait continu. Les courbes en points, en croix et en losanges représentent leur estimation respective à partir de la méthode des maxima de la transformée en ondelettes. Le calcul des exposants de masse et du spectre multifractal à été réalisé à l'aide de l'outil WaveLab [11]. 175

4.31 Système d'électrodes appliquées sur la surface de la peau. (a) Électrode dispersive chargée négativement. (b) Sonde ayant une électrode délivrant une drogue chargée positivement. (c) Par l'application d'un courant positif, les charges positives de la drogue sont repoussées. Figure issue de [12]. 181

4.32 Représentation schématique d'un complexe électrocardiogramme. . . . 187

Liste des tableaux

3.1 Valeur moyenne et écart-type des signaux de fluxmétrie laser Doppler étudiés dans ce chapitre 74
3.2 Cumulants d'ordre 3 et 4 des signaux de fluxmétrie laser Doppler étudiés dans ce chapitre 88
3.3 Tableau de synthèse des résultats obtenus à l'aide des différents outils d'analyse, sur les signaux de fluxmétrie laser Doppler étudiés dans ce chapitre 124

Introduction

Les maladies cardiovasculaires sont, selon les populations, une des causes les plus importantes de diminution de l'espérance de vie. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, elles auraient causé un tiers des décès dans le monde en 2004 [13]. Les principaux facteurs de risque de maladies cardiovasculaires sont le tabagisme, le manque d'exercice physique et une mauvaise alimentation [13].

Aux États-Unis, la réduction de ces facteurs de risque ainsi qu'une meilleure prise en charge thérapeutique ont permis de diminuer de près de moitié le nombre de décès d'origine cardiaque entre 1980 et 2000 [14]. Malgré tout, dans ce même pays, environ un tiers des décès sont d'origine cardiovasculaire et un décès sur cinq est secondaire à une maladie des artères coronaires [15]. Ainsi, ces maladies y font plus de morts que les cancers [16].

En France, les maladies cardiovasculaires provoquent la mort de 150 000 à 180 000 personnes par an, ce qui en fait la première cause de mortalité dans le pays. Leur prévalence varie suivant les régions et certaines catégories de population sont particulièrement touchées (ouvriers, personnes exposées à certaines pollutions, victimes d'obésité, etc) [17]. C'est donc tout naturellement qu'un grand nombre de travaux s'intéressent à l'étude du système cardiovasculaire [18], [19].

Le système cardiovasculaire peut être analysé selon deux points de vue : un point de vue central et un point de vue périphérique. La technique de fluxmétrie laser Doppler permet d'obtenir une vue périphérique du système cardiovasculaire en donnant des informations sur la microcirculation sanguine. L'étude de la microciculation sanguine permet notamment d'observer des effets de certaines pathologies cardiovasculaires de manière précoce [20]. Ainsi, chez les jeunes patients diabétiques (de type 1), les modifications de l'unité microvasculaire cutanée ont lieu plusieurs années avant l'apparition de symptômes de pathologies microvasculaires dans d'autres organes [21].

L'origine du travail présenté ici, et sa motivation principale, se trouvent dans le besoin croissant de caractériser, d'analyser et de traiter les signaux physiologiques de fluxmétrie laser Doppler. En effet, le développement des méthodes de traitement du signal a donné naissance à un ensemble de techniques permettant de tirer un maximum d'information du signal, dans une situation d'application donnée. Pour ce qui nous concerne, il s'agit donc de mieux comprendre les signaux de fluxmétrie laser Doppler et de caractériser certaines de ses propriétés. Tout ceci, en vue, à long terme, d'une aide au diagnostic pour certaines pathologies modifiant la microcirculation.

Dans le domaine du traitement du signal, de nombreux outils d'analyse ont été développés, tant dans le domaine temporel que dans le domaine fréquentiel. Plus récemment, l'essor de la théorie du chaos [22] a introduit une série de nouvelles méthodes d'analyses, essentiellement destinées à déceler le déterminisme d'un signal et à en évaluer la complexité. Un certain nombre d'entre elles a été appliqué sur des signaux physiologiques tels que les signaux d'électrocardiogrammes [23]. Parmi ces méthodes, des outils permettant de comprendre et d'analyser des fonctions très complexes, et d'introduire de nouveaux paramètres quantitatifs facilitant la classification, sont apparus dans les années 1980. Ce fut le début de l'analyse multifractale et de nombreux formalismes furent développés afin d'estimer des paramètres caractérisant ces fonctions [24], [25], [26].

Ce mémoire est structuré en trois parties. La première partie (constituée de deux chapitres) présente la technique de fluxmétrie laser Doppler et son utilisation en recherche clinique. Ainsi, le chapitre 1 présente les principaux phénomènes entrant en jeu lors de l'interaction d'une lumière laser avec les tissus biologiques. L'effet Doppler que subissent les photons lorsqu'ils entrent en contact avec une particule en mouvement est également expliqué. Puis les techniques de récupération et de traitement donnant lieu au signal de fluxmétrie laser Doppler sont exposées. Le chapitre 2 présente ensuite les différents domaines d'application de la technique de fluxmétrie laser Doppler. Quelques stimuli permettant d'étudier la microcirculation

sont également décrits de manière plus précise.

La deuxième partie (chapitre 3) expose les premiers résultats obtenus sur des signaux de fluxmétrie laser Doppler à partir d'analyses "classiques" (domaines temporel et fréquentiel). Nous développons ainsi une étude que nous avons mise en place en collaboration avec le Centre Hospitalier Universitaire d'Angers afin de mieux comprendre l'origine des fluctuations observées sur les signaux de fluxmétrie laser Doppler. Dans un premier temps, les différents signaux de perfusion étudiés sont présentés. Puis les outils d'analyse mis en place, tant dans le domaine temporel que dans le domaine fréquentiel, sont expliqués. Pour chacun d'entre eux, notre implémentation est en premier lieu testée sur des signaux synthétiques ayant des propriétés connues. Puis les résultats obtenus sur les différents signaux de fluxmétrie laser Doppler sont exposés.

La troisième partie de ce mémoire (chapitre 4) introduit la notion de multifractalité. Ainsi, après avoir présenté la notion d'objet et de dimension fractals, la multifractalité est définie. L'analyse multifractale, qui permet de décrire et d'analyser les fluctuations d'objets à priori quelconques, est présentée. Le formalisme multifractal que nous avons utilisé pour étudier des signaux de fluxmétrie laser Doppler est ensuite expliqué en détail. Les résultats obtenus sur un signal synthétique ayant des propriétés multifractales connues sont par la suite exposés. Enfin, les résultats de différents travaux réalisés en collaboration avec le Centre Hospitalier Universitaire d'Angers sont présentés.

Nous terminons ce mémoire par une conclusion des travaux effectués. Des perspectives sont également proposées pour poursuivre ce travail de thèse.

Chapitre 1

Fluxmétrie laser Doppler

De nombreuses méthodes ont été proposées pour étudier l'irrigation sanguine tissulaire, comme la thermographie, la méthode de clairance de marqueurs, la photoplé-thysmographie ou la capillaroscopie [27], [28], [29], [30], [31], [32]. Cependant, aucune de ces méthodes ne réunit, à la fois, la non invasivité et la possibilité d'applications sur un grand nombre de tissus. De même, ces méthodes ne permettent pas d'enregistrer de manière continue la perfusion sanguine ou de représenter le flux microvasculaire sous la forme d'une cartographie à 2 dimensions.

La technique de fluxmétrie laser Doppler est une méthode utilisée depuis plus de 30 ans. Elle permet d'observer le flux microvasculaire, appelé perfusion. Elle s'est développée en l'absence d'autres méthodes répondant aux impératifs cliniques de l'étude de l'unité microcirculatoire : sensibilité, enregistrement continu en temps réel et de manière non invasive [33].

1.1 Microcirculation cutanée

Tenter de comprendre la fonction de la microcirculation a été un des points centraux dans la physiologie cardiovasculaire depuis le postulat de William Harvey sur la circulation du sang à travers les porosités de la chair [34]. Ce dernier avait prédit l'existence de micros vaisseaux faisant passer le sang des artères aux veines, permettant ainsi une circulation continue à travers le système cardiovasculaire [35]. Ces hypothèses furent ensuite vérifiées par l'observation directe des capillaires à l'aide d'un microscope [36], [37].

À l'heure actuelle, la technique de fluxmétrie laser Doppler permet l'analyse du

flux microvasculaire. La structure de la microcirculation de cette dernière est détaillée ci-dessous. Les mesures de la perfusion sanguine présentées dans ce document ont été réalisées sur la peau. C'est pourquoi, dans ce qui suit, une attention particulière sera portée à l'anatomie microcirculatoire de la peau.

La circulation sanguine peut être représentée comme un ensemble ayant deux pôles, le cœur et la microcirculation. En effet, le sang émis par le cœur est réparti dans le corps jusqu'en périphérie où il est distribué globule rouge par globule rouge dans les capillaires. Puis, le sang afflue en direction du cœur.

Le rôle de la circulation sanguine au sein du système cardiovasculaire est double : distribuer le sang chargé de substances nutritives et d'oxygène dans les tissus, et emporter les produits du métabolisme cellulaire vers les organes spécialisés dans leur transformation ou leur élimination. Le système circulatoire est composé d'une pompe (le cœur), d'artères de conductance (artères de gros calibres : rôle de réseau de distribution) et d'artères de résistance (artères de petits calibres : rôle d'échange et de contrôle des résistances périphériques). Le système cardiovasculaire central (fonction cardiaque) joue un rôle primordial. Cependant, le système cardiovasculaire périphérique (microcirculation) est tout aussi essentiel. En effet, il participe à la régulation de la pression artérielle (à travers l'élasticité et la motricité des vaisseaux), permet la répartition et la régulation de la température dans l'organisme et joue un rôle, entre autres, pour la défense des tissus contre différentes agressions.

La microcirculation est organisée en trois parties principales : les artérioles, les capillaires et les veinules, chacune ayant une structure et une fonction spécifique [38], [39]. Les artérioles possèdent de grosses parois musculaires et raccordent les artères aux capillaires. Les capillaires sont les principaux responsables des échanges entre le sang et les tissus. D'un point de vue anatomique, les capillaires commencent lorsque les vaisseaux ne sont plus constitués que d'une seule couche de cellules endothéliales [40]. Leur longueur est d'environ 1 à 2 mm [41] avec un diamètre de l'ordre de 4 à 10 μm [42], [43]. La densité des capillaires varie énormément en fonction des tissus. Elle peut ainsi atteindre 2000 capillaires/mm^2 au niveau des muscles [41] contre environ 50 capillaires/mm^2 dans la peau [44]. Enfin, les veinules drainent le sang des capillaires au coeur, ayant en général une organisation parallèle à celle des artérioles.

Dans la plupart des cas, le sang pénètre dans la peau par des petites artères. Ces dernières se divisent souvent en plusieurs artérioles qui vont elles-mêmes se diviser en

un certain nombre de boucles capillaires terminales. Les microvaisseaux s'organisent autour du réseau capillaire pour former l'unité microcirculatoire. Dans certains vaisseaux, une seule hématie peut s'y faufiler, à condition de se déformer. En effet, les globules rouges ont un diamètre de 8 μm pour une épaisseur de 2 μm. Pour avoir une idée de la taille du système capillaire, il faut savoir que ce dernier mis à plat, occuperait une surface de 8000 à 10 000 m^2.

La Figure 1.1 montre une représentation de la microcirculation sanguine cutanée. Nous pouvons y observer des anastomoses artério-veineuses qui sont des jonctions entre les artérioles et les veinules. Ces jonctions sont principalement présentes sous la peau glabre (n'ayant pas de poils) et se trouvent ainsi fréquemment au niveau des mains, de la plante des pieds et des oreilles [45]. Les anastomoses artério-veineuses jouent un rôle important dans la régulation de la température [46].

La microcirculation cutanée correspond au système cardiovasculaire périphérique situé au niveau de la peau. Cette dernière est un organe de faible épaisseur ($1,5$ à 4 mm) [45], que nous pouvons représenter comme une membrane résistante, flexible et imperméable recouvrant la majeure partie du corps humain. La peau recouvre une superficie variant entre $1,5$ et 2 m^2 et représente le plus gros organe du corps, soit environ 16 % du poids corporel [45]. Elle est constituée de différentes couches superposées. Sur sa face externe se trouve l'épiderme qui assume une barrière étanche vis-à-vis de l'eau et protège l'organisme. En dessous de l'épiderme se trouve le derme, qui contient, entre autres, les vaisseaux sanguins et lymphatiques et les nerfs sensitifs.

Le tissu sous-cutané est appelé hypoderme. Il ne fait pas partie de la peau mais est en interaction avec elle. Il permet notamment d'assurer certaines des fonctions protectrices de la peau [47].

Au niveau de la peau, les capillaires sont les plus superficiels. Plus profondément, se situent les veinules et les artérioles sous-papillaires. 95 % du sang cutané se trouvent dans la région profonde tandis que seulement 5 % se situent dans la partie superficielle. Une représentation schématique de la peau et des tissus sous-cutanés est montrée sur la Figure 1.2.

La perfusion microvasculaire possède des fluctuations temporelles et des variations spatiales. Les fluctuations temporelles peuvent être soit rythmiques, comme dans le cas de la modification du calibre vasculaire [48], soit plus stochastiques [49] et leurs origines

peuvent être locales (par exemple dues aux activités myogénique ou endothéliale) ou centrale (fonction cardiaque). Les variations spatiales quant à elles, viennent de l'hétérogénéité anatomique du réseau microvasculaire [50]. La microcirculation cutanée peut être influencée par des facteurs externes tels que la chaleur, l'application locale de substances vasoactives, l'absorption de boissons ou drogues, aussi bien que par le tabagisme ou suite à des processus cognitifs [51]. Ces stimuli augmentent ou diminuent la perfusion microvasculaire en régulant la vasoconstriction ou vasodilatation des vaisseaux.

La technique de fluxmétrie laser Doppler permet d'observer le flux microvasculaire. La partie suivante de ce mémoire détaille les fondements théoriques de cette technique.

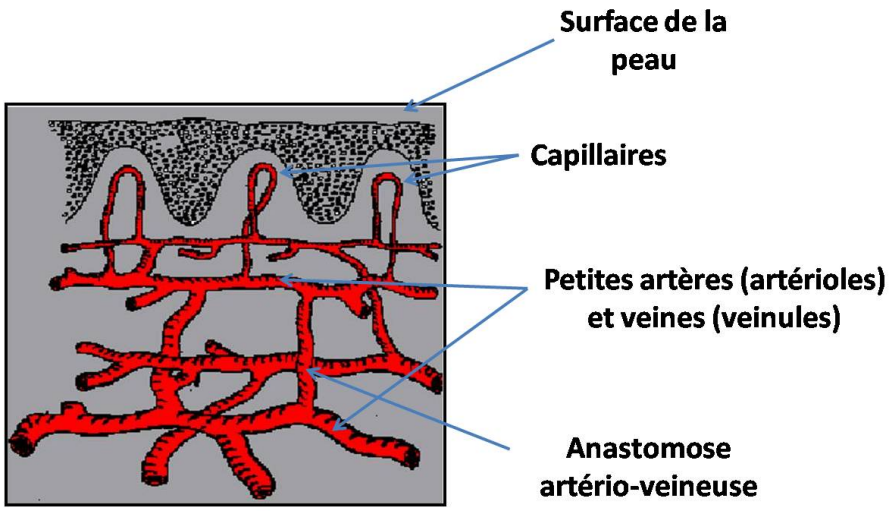

FIGURE 1.1 – Représentation de l'unité microcirculatoire cutanée.

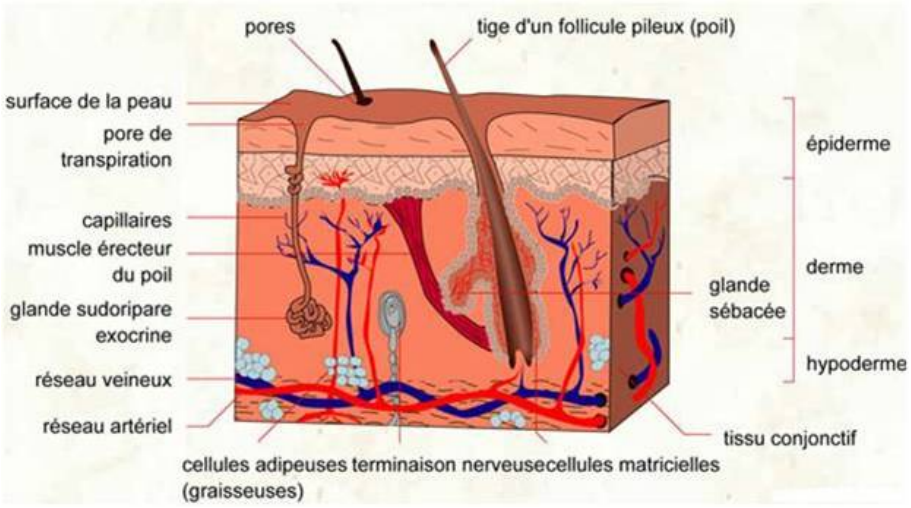

FIGURE 1.2 – Vue schématique tridimensionnelle de la peau et des tissus sous-cutanés. Figure issue de [1].

1.2 Fondements de la théorie de la fluxmétrie laser Doppler

La possibilité de mesurer la vitesse de particules dans une solution, en interprétant le décalage en fréquence d'une lumière rétrodiffusée, a été décrite seulement 4 ans après la création, en 1960, du premier laser [52], [53]. La première étude utilisant cette technique pour estimer la vitesse de globules rouges, les observa dans un tube en verre [54]. Cependant, il fallut attendre l'année 1975 pour mesurer pour la première fois la perfusion sanguine *in vivo* à l'aide de la technique de fluxmétrie laser Doppler [55]. Le principe utilisé est le suivant : lorsqu'une lumière laser arrive sur la peau, certains photons sont diffusés par des particules en mouvement, et d'autres par des tissus statiques. Lorsqu'une interaction se produit avec des particules en mouvement, comme les globules rouges, les photons diffusés subissent un décalage en fréquence déterminé par l'angle de diffusion, la longueur d'onde et la vitesse du diffuseur. Ce phénomène est dû à l'effet Doppler, du nom du scientifique autrichien qui l'expliqua au début du 19ème siècle [56], [57].

1.2.1 Interactions laser tissus

La lumière est constituée d'ondes électromagnétiques. De manière générale, ces dernières sont caractérisées par leur longueur d'ondes et leur phase. Lorsque la lumière se propage dans les tissus, plusieurs phénomènes peuvent intervenir : la lumière peut être diffusée ou absorbée. Ces interactions, schématisées sur la Figure 1.3, sont fortement dépendantes de la longueur d'onde. Les ondes électromagnétiques d'énergie élevée, telles que les rayons gamma et X, sont très peu diffusées et se propagent en ligne droite. Ces rayons sont atténués par le phénomène d'absorption qui varie selon les tissus. Les ondes d'énergie plus faible, telles que les ondes infrarouge et proche infrarouge utilisées en fluxmétrie laser Doppler, ne se propagent pas en ligne droite. Elles suivent des chemins complexes causés par de multiples processus de diffusion.

Lorsqu'une lumière est constituée de photons de même longueur d'onde, elle est dite monochromatique. De plus, si toutes les ondes de cette lumière ont la même phase, alors elle est dite cohérente. Les lasers, dont le terme vient de l'acronyme anglo-étasunien "Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation" (en fran-

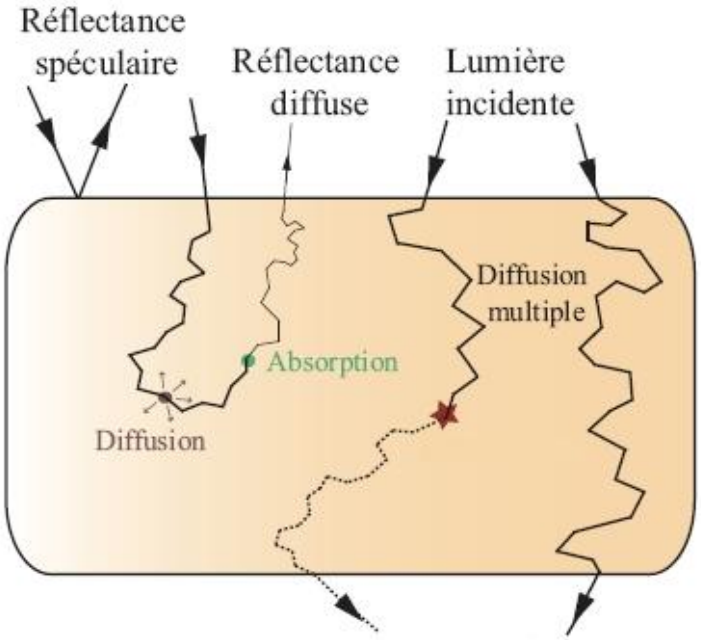

FIGURE 1.3 – Représentation schématique des différentes interactions lumière-tissus. La réfléctance et la transmittance sont respectivement la lumière diffusée et transmise à travers le milieu observé. Figure issue de [2].

çais : “Amplification de la Lumière par Émission Stimulée de Radiation”), possèdent contrairement aux sources à incandescence, de très bonnes cohérences temporelle et spatiale. Cependant, si une source laser est utilisée mais que les centres diffusants sont en mouvement les uns par rapport aux autres, une perte de cohérence du champ diffusé apparaîtra avec le temps. Les cohérences spatiale et temporelle d'un faisceau laser permettent la mesure du déplacement de particules sur de très petites distances (< 1 μm). Cette mesure est réalisée à partir du changement de phase ou d'intensité de la lumière rétrodiffusée [58]. Il est commode de voir la lumière comme un ensemble de particules ayant des caractéristiques d'ondes. Ceci permet de décrire une diffusion quasi-élastique de la lumière [4].

Dans le cadre de la fluxmétrie laser Doppler, il est important que la source lumineuse soit monochromatique (c'est-à-dire n'ayant qu'une seule fréquence). Lorsque les photons rencontreront des particules en mouvement, l'effet Doppler impliquera une modification de leur fréquence, qu'il faudra comparer à la fréquence de départ pour connaître le décalage subi. Nous décrivons ci-dessous les différentes étapes permettant de comprendre comment l'effet Doppler peut modifier la fréquence d'un photon lorsqu'il pénètre dans les tissus.

Dans le cas simple d'une source lumineuse, ayant une fréquence f_s, réfléchie par un objet en mouvement, ayant une vitesse v dans la direction de propagation de la lumière, la fréquence, après réflexion, est la suivante :

$$f_d = f_s - (2v/\lambda), \tag{1.1}$$

où λ est la longueur d'onde de la lumière dans le milieu diffusant.

Dans une situation plus réaliste, le faisceau est incident avec un angle ϕ (voir Figure 1.4). La fréquence détectée est alors [59] :

$$f_d = f_s - (2v \times \sin(\phi)/\lambda). \tag{1.2}$$

Si le photon est détecté sans d'autres diffusions, il peut être considéré comme détecté suivant la direction k_d (voir Figure 1.4), le décalage Doppler deviendra [59] :

$$f_d = f_s - (2v \times \sin(\phi) \times \cos(\theta)/\lambda). \tag{1.3}$$

Dans un système ayant des particules en mouvement tels les globules rouges dans la microcirculation cutanée, le photon peut subir plus d'un décalage Doppler (voir

Figure 1.5). Il est difficile de connaître précisément les phénomènes physiques qui se produisent dans les tissus biologiques. La description de la diffusion de la lumière y est donc très complexe. Le modèle, ici utilisé, consiste à supposer la lumière comme étant un ensemble de photons discrets. Cette supposition est la base de la théorie de la diffusion quasi-élastique de la lumière. Dans ce cas, la fréquence détectée sera égale à la somme du décalage en fréquence de chaque événement [59] :

$$f_d = f_s - \sum_{i=1}^{n} (2v_i \times \sin(\phi_i) \times \cos(\theta_i)/\lambda). \tag{1.4}$$

Le décalage fréquentiel, ainsi détecté par un fluxmètre laser Doppler utilisant une longueur d'onde de 780 nm, va, en général, de 0 à 20 kHz [59]. Les cellules sanguines se déplacent relativement lentement dans la microcirculation, avec une vitesse de l'ordre de quelques millimètres par secondes, ce qui donne naissance à une fréquence décalée environ 10^{-11} fois plus petite que la fréquence de la lumière incidente [60]. C'est pourquoi il est fondamental que la source de lumière soit hautement monochromatique (c'est-à-dire temporellement cohérente). Le laser est donc une source de lumière idéale pour les applications de diffusion quasi-élastique [33].

Le volume de tissu occupé par des hématies étant généralement faible, la plupart des photons ne subissent pas de décalage fréquentiel avant d'être rétrodiffusés ou absorbés. La lumière rétrodiffusée ayant subit un décalage Doppler apporte, de part l'étendue de son décalage, de l'information sur la vitesse des hématies traversant le volume illuminé. Des renseignements sur leur concentration peuvent également être apportés en observant la part des photons ayant subi un décalage fréquentiel parmi tous les photons rétrodiffusés.

Plusieurs études ont développé un modèle théorique permettant l'estimation de la perfusion microvasculaire présentée ci-dessus [61], [62], [5], [58], [63]. Ce modèle, conçu pour la fluxmétrie laser Doppler, repose sur plusieurs suppositions :

- La lumière effectue de multiples diffusions sur les structures statiques, se dispersant ainsi de manière diffuse.
- La part des photons ayant subit un grand nombre de décalages Doppler est très faible.
- La direction des vitesses des cellules sanguines est aléatoirement répartie dans le

volume étudié. Cela signifie que dans le réseau des micro-vaisseaux, la distance moyenne entre les hématies diffusant des photons est aléatoire.
- Les statistiques du champ de vitesse des cellules sanguines étudiées sont uniformes à travers le volume étudié.
- Les paramètres statistiques de la phase du signal échantillonné sont stationnaires (pour que la transformée de Fourier soit valide).

Dans des tissus humains, seule la première hypothèse peut être considérée comme complètement vraie, les autres étant plus ou moins incorrectes. Néanmoins, cette théorie a permis d'obtenir des résultats, en quantités mesurables, en accord avec des prédictions théoriques sur des modèles à flux multiples [5].

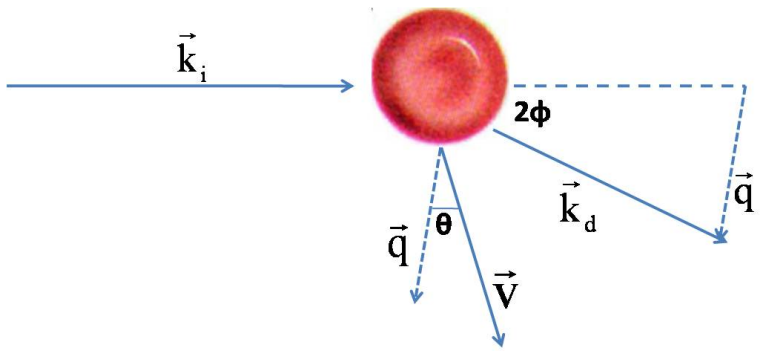

FIGURE 1.4 – Diffusion d'un photon par une particule en mouvement (ici un globule rouge).

1.2.2 Création d'un photocourant

Si la lumière rétrodiffusée est détectée par un photodétecteur, un mélange optique, des photons ayant subi un décalage Doppler et des photons n'ayant subi aucun décalage, donnera naissance à un photocourant stochastique. Pour pouvoir mieux comprendre ce phénomène, il faut tout d'abord revenir sur l'interaction qui se passe lorsqu'un photon rencontre une particule en mouvement. Si l'onde incidente $\vec{E_i}$ se propage dans la direction $\vec{k_i}$ elle peut s'écrire [5] :

$$\vec{E_i} = \vec{E_{i0}} e^{i(\omega t - \vec{k_i}\vec{r})}, \tag{1.5}$$

où $|\vec{E_{i0}}|$ est l'amplitude, ω représente la pulsation, t le temps, $\vec{r} = \vec{v}t + \vec{r_0}$ représente la position actuelle du photon et $\vec{k_i}$ le vecteur de l'onde incidente.

FIGURE 1.5 – Migration des photons à travers la microcirculation, impliquant un décalage en fréquence dû à l'effet Doppler, lorsque les photons rencontrent des particules en mouvement. λ_0 correspond à la longueur d'onde du laser tandis que λ_1, λ_2, λ_3 et λ_4 représentent les longueurs d'ondes après diffusion sur un objet en mouvement. Figure issue de [3]

L'onde $\vec{E_d}$ diffusée dans la direction $\vec{k_d}$ (voir Figure 1.4) peut alors s'écrire sous la forme [3] :

$$\vec{E_d} = \vec{E_{d0}} e^{i((\omega - \vec{k_i}\vec{v})t - \vec{k_i}\vec{r_0} - \vec{k_d}(\vec{r_1} - \vec{v}t))} = \vec{E_{d0}} e^{i\omega t} e^{-i(\vec{k_i} - \vec{k_d})\vec{v}t} e^{-i(\vec{k_i}\vec{r_0} + \vec{k_d}\vec{r_1})}, \tag{1.6}$$

où $|\vec{E_{d0}}|$ est l'amplitude de l'onde diffusée, $\vec{v}$ est la vitesse de la particule et $e^{-i(\vec{k_i}\vec{r_0} + \vec{k_d}\vec{r_1})}$ est un facteur de phase indépendant du temps.

En définissant le vecteur de diffusion $\vec{q} = \vec{k_i} - \vec{k_d}$ (ce vecteur est aussi appelé le vecteur de diffusion de Bragg) et en négligeant le facteur de phase indépendant du temps, l'onde diffusée peut être écrite comme le produit du facteur de la fréquence porteuse et du facteur de phase dépendant du temps [3] :

$$\vec{E_d} = \vec{E_{d0}} e^{i\omega t} e^{-i\vec{q}\vec{v}t}. \tag{1.7}$$

Il est à noter que si l'objet diffusant est statique ($v = 0$), si l'onde n'est pas diffusée par l'objet ($q = 0$) ou si les vecteurs $\vec{v}$ et $\vec{q}$ sont perpendiculaires, l'onde ne subit aucun décalage en fréquence. L'amplitude du vecteur diffusé est égale à :

$$q = 2k \sin(\frac{\phi}{2}) = \frac{4\pi}{\lambda_t} \sin(\frac{\phi}{2}).$$

où λ_t est la longueur d'onde dans le tissu et ϕ l'angle de diffusion (voir Figure 1.4). L'argument déterminant la fréquence du facteur de phase dépendant du temps $\vec{q}\vec{v} = qv\cos(\theta)$ constitue la fréquence Doppler ω_D, ce qui aboutit à :

$$\omega_D = \frac{4\pi}{\lambda_t} \sin(\frac{\phi}{2}) v \cos(\theta), \tag{1.8}$$

où θ est l'angle entre $\vec{v}$ et $\vec{q}$.

Certains des photons injectés dans la peau retournent à la surface du tissu, où ils deviennent détectables. Cette lumière rétrodiffusée possède un décalage Doppler qui dépend d'une quantité en relation avec la vitesse moyenne des particules et les vecteurs de diffusion de Bragg. C'est pourquoi il est nécessaire d'estimer la valeur du facteur de phase dépendant du temps $\langle e^{-i\vec{q}\vec{v}t} \rangle$ pour calculer la perfusion des tissus.

Quand la lumière rétrodiffusée arrive sur la surface d'un photodétecteur, une figure de granulation fluctuante est formée. La fréquence et l'amplitude de l'intensité des fluctuations dans une aire de cohérence de cette figure de granulation sont liées à la vitesse moyenne et au nombre des particules en mouvement dans le volume illuminé.

L'extension d'une aire de cohérence A_c dans la figure de granulation est déterminée par la longueur d'onde dans le vide (λ) et par l'angle solide (Ω) sous-tendu par la lumière qui arrive à la surface du détecteur [64], [65] :

$$A_c = \frac{\lambda^2}{\Omega}. \tag{1.9}$$

Dans le photodétecteur, l'intensité de la lumière instantanée est convertie en un photocourant. Le photocourant moyen et sa partie fluctuante, produits par une aire de cohérence j, sont notés respectivement $\langle i_c \rangle$ et $\Delta i_{cj}(t)$. Le photocourant total $i(t)$ peut ainsi être exprimé comme [66] :

$$i(t) = \sum_{j=1}^{K} \langle i_c \rangle + \Delta i_{cj}(t), \tag{1.10}$$

où K est le nombre total d'aires de cohérence sur la surface du détecteur. Tous les facteurs de bruit sont ici négligés. $i(t)$ étant un processus stochastique, ses caractéristiques peuvent être décrites à l'aide de la fonction d'autocorrélation [3] :

$$\begin{aligned} \langle i(0)i^*(\tau) \rangle &= \sum_{j=1}^{K} (\langle i_c \rangle + \Delta i_{cj}(0)) \sum_{l=1}^{K} (\langle i_c^* \rangle + \Delta i_{cl}^*(\tau)) \\ &= \sum_{j=1}^{K} \sum_{l=1}^{K} \langle i_c \rangle \langle i_c^* \rangle + \sum_{j=1}^{K} \sum_{l=1}^{K} \Delta i_{cj}(0) \Delta i_{cl}^*(\tau) \\ &= K^2 \langle i_c \rangle^2 + K \langle \Delta i_c(0) \Delta i_c^*(\tau) \rangle, \end{aligned} \tag{1.11}$$

où $\Delta i_c(\tau)$ représente la moyenne des parties fluctuantes du photocourant produites par une seule aire de cohérence. La fonction d'autocorrélation est une mesure permettant de savoir à quel point un signal se ressemble en deux temps différents (ici $t = 0$ et $t = \tau$). L'équation (1.11) n'est valide qu'à condition que les parties fluctuantes du photocourant produites par les aires de cohérence soient indépendantes, c'est-à-dire que tous les éléments de $\Delta i_{cj} \Delta i_{cl}^*(\tau)$ soient différents de zéro uniquement pour $j = l$, et que chaque composante fluctuante ait une valeur moyenne égale à zéro. À partir de l'équation (1.11), il est possible de déduire que la partie de la fonction d'autocorrélation du photocourant due à l'effet Doppler évolue linéairement avec le nombre d'aires de cohérence, tandis que la partie stationnaire évolue avec le carré du nombre d'aires de cohérence. En outre, la performance de tout le système est uniquement décrite avec les statistiques du photocourant produit sur une seule aire de cohérence.

Dans les tissus, plusieurs diffusions ont lieu, avec ou sans décalage Doppler. Le champs électromagnétique total peut être calculé comme la somme des champs individuels. Le photocourant produit sur une aire de cohérence peut être relié, si le bruit est négligé, au champ électromagnétique total $\vec{E(t)}$ tel que $i_c(t) \propto \vec{E(t)}\vec{E^*(t)}$ [67], [68]. L'autocorrélation du photocourant produit par une aire de cohérence peut ainsi être exprimée comme [3] :

$$\langle i_c(0) i_c^*(\tau) \rangle \propto \langle \vec{E(0)}\vec{E^*(0)}\vec{E(\tau)}\vec{E^*(\tau)} \rangle, \tag{1.12}$$

où le vecteur $\vec{E}$ représente la somme des vecteurs de champs électromagnétiques arrivant sur l'aire de cohérence. Cette somme peut être séparée en deux parties. La première correspond à la somme de tous les vecteurs de champs représentant les photons ayant subi un décalage Doppler. La seconde correspond à la somme des vecteurs de champs représentant les photons n'ayant subi aucun décalage fréquentiel.

L'équation (1.12) peut être développée en 16 termes, dont 10 ont une valeur moyenne égale à zéro car leurs parties fluctuantes sont indépendantes et décorrélées [3]. Trois termes ont des composantes indépendantes du temps qui représentent le photocourant moyen produit par l'aire de cohérence. Deux termes représentent le mélange hétérodyne des battements décalés en fréquence et des battements non décalés. Enfin, le dernier terme représente le mélange des battements synchrones, ayant subi au moins un décalage en fréquence [3]. La fonction d'autocorrélation globale du photocourant produit par une aire de cohérence peut ainsi être écrite sous la forme [3], [5] :

$$\begin{aligned} \langle i_c(0) i_c^*(\tau) \rangle = 2 i_{Nc} i_{Dc} + i_{Nc}^2 + i_{Dc}^2 + i_{Nc} i_{Dc} (\langle e^{i\vec{q}\vec{v}\tau} \rangle + \langle e^{-i\vec{q}\vec{v}\tau} \rangle) \\ + i_{Dc}^2 \left\langle \frac{1}{S^2} \sum_{k=1, k\neq l}^{S} \sum_{l=1}^{S} e^{i(\vec{q_k}\vec{v_k} - \vec{q_l}\vec{v_l})\tau} \right\rangle, \end{aligned} \tag{1.13}$$

où i_{Nc} et i_{Dc} représentent les courants moyens produits, respectivement par les photons non décalés en fréquence et par les photons ayant subi un décalage Doppler, sur une aire de cohérence. Le paramètre S correspond au nombre total de photons ayant subi un décalage en fréquence et $\langle e^{i\vec{q}\vec{v}\tau} \rangle = \left\langle \frac{1}{S} \sum_{k=1}^{S} e^{i(\vec{q_k}\vec{v_k}\tau)} \right\rangle$. Pour une concentration faible ou modérée de particules en mouvement (C_{GR}), qui sont principalement des globules rouges dans le cadre de la perfusion sanguine, i_{Dc} est proportionnelle au photocourant total produit par une aire de cohérence et $i_{Dc} \approx C_{GR} i_{Nc}$ lorsque $i_{Nc} \gg i_{Dc}$.

Dans la plupart des applications, incluant les volumes faibles ou modérés de sang dans les tissus, le terme hétérodyne domine le terme homodyne. Dans ces circonstances,

qui correspondent à la deuxième supposition de la partie 1.2.1 (voir page 14), le terme synchrone peut être négligé.

1.3 Génération du signal de fluxmétrie laser Doppler

Pour traiter les fluctuations détectées dans le photocourant et développer un algorithme produisant un signal de sortie en lien avec le produit de la vitesse et de la concentration des particules en mouvement (principalement les globules rouges) situées dans la zone illuminée - signal correspondant au signal de fluxmétrie laser Doppler -, il faut auparavant réaliser plusieurs calculs. En effet, il est nécessaire d'estimer la relation entre la distribution de la vitesse, la distribution du vecteur de Bragg lors d'une diffusion d'un photon par une particule en mouvement et la fonction d'autocorrélation du photocourant enregistré. Ceci commence avec le calcul de $\langle e^{iqv\tau}\rangle_v$ pour la distribution réelle de la vitesse en trois dimensions $N_0(\vec{v})$. Ensuite, la valeur moyenne de cette quantité $\langle\langle e^{iqv\tau}\rangle_v\rangle_q$ est calculée en respectant la distribution du vecteur de diffusion $S_0(\vec{q}(\alpha))$. La densité spectrale de puissance du photocourant est ensuite estimée. Ces différentes étapes de calcul permettent à la densité spectrale de puissance enregistrée d'être liée à la distribution de la vitesse des particules en mouvement pour la longueur d'onde du laser utilisé. Les hypothèses faites dans la partie 1.2.1 (voir page 14) sont importantes pour le calcul d'un algorithme approprié et robuste.

1.3.1 Calcul de $\left\langle\langle e^{iqv\tau}\rangle_v\right\rangle_q$

Pour une valeur fixée de $\vec{q}$, $\langle e^{iqv\tau}\rangle_v$ peut être calculé à partir de [3] :

$$\langle e^{iqv\tau}\rangle_v = \int_v N_0(v) e^{iqv\tau} dv. \tag{1.14}$$

En supposant que les globules rouges bougent de manière aléatoire sans direction préférentielle (ce qui correspond à la supposition 3 de la partie 1.2.1), et en réalisant une transformation en coordonnées sphériques, l'équation (1.14) peut se réécrire sous la forme [5] :

$$\langle e^{iqv\tau}\rangle_v = \int_{v=0}^{\infty} N(v) \frac{\sin(qv\tau)}{qv\tau} dv, \tag{1.15}$$

où la distribution de la vitesse à une dimension $N(v) = 4\pi v^2 N_0(v)$. Ainsi il n'y a pas de direction préférentielle des cellules sanguines en mouvement mais simplement une distribution de la vitesse.

La valeur de $\langle\langle e^{iqv\tau}\rangle_v\rangle_q$ peut être calculée en utilisant la relation suivante [3] :

$$\left\langle\langle e^{iqv\tau}\rangle_v\right\rangle_q = \int_{\phi=0}^{\pi} \langle e^{iqv\tau}\rangle_v S_0(q(\phi)) d\phi. \tag{1.16}$$

À partir de la distribution du vecteur de diffusion $S_0(q(\phi))$, il est possible de dériver une expression pour la distribution du vecteur de diffusion à une dimension, $S(q(\phi))$. Pour cela, il faut prendre en compte le fait que la diffusion s'effectue dans un espace à trois dimensions (voir Figure 1.6) et supposer une symétrie azimutale autour de k_i. Posons $|k_d| = r$ et A_a l'aire de l'anneau d'une finesse infinitésimale. En divisant A_a par l'aire totale de la surface de la sphère pour tous les angles de diffusion en trois dimensions, A_s, le facteur de transformation à une dimension est obtenu, et peut s'écrire [69] :

$$\frac{A_a}{A_s} = \frac{2\pi(r\sin(\phi))(r\sin(d\phi))}{4\pi r^2} \approx \frac{1}{2}\sin(\phi)d\phi. \tag{1.17}$$

Ceci aboutit à la relation [3] :

$$S_0(q(\phi)) = S(q(\phi))\frac{\sin(\phi)}{2}. \tag{1.18}$$

En insérant les équations (1.15) et (1.18) dans l'équation (1.16) nous obtenons [3] :

$$\left\langle \langle e^{iqv\tau} \rangle_v \right\rangle_q = \int_{\phi=0}^{\pi} \int_{v=0}^{\infty} N(v)\frac{\sin(qv\tau)}{2qv\tau} S(q(\phi))\sin(\phi)dvd\phi. \tag{1.19}$$

L'équation (1.19) relie les distributions de la vitesse des cellules sanguines ($N(v)$) et du vecteur de diffusion ($S(q(\phi))$) à la fonction d'autocorrélation du photocourant produit par le terme correspondant au mélange hétérodyne dans l'équation (1.13).

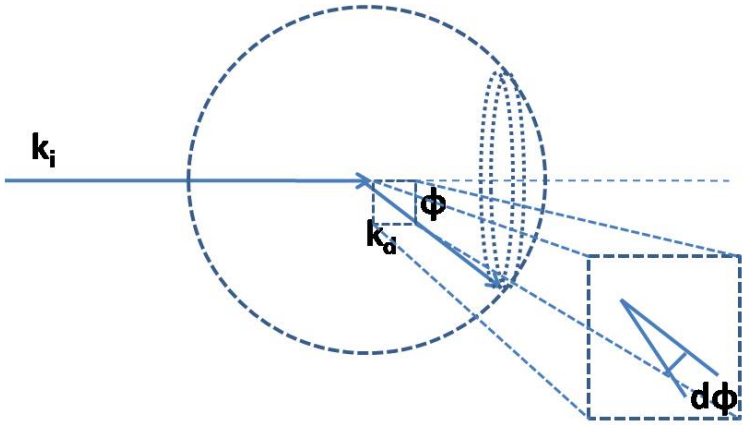

FIGURE 1.6 – Schéma montrant la diffusion en trois dimensions d'un photon par un globule rouge. Ce dernier n'est pas montré dans la figure mais localisé à l'origine. $|k_d|\sin(d\phi)$ correspond à l'épaisseur d'un anneau d'une finesse infinitésimale, de rayon $|k_d|\sin(\phi)$. Une symétrie azimutale est supposée autour de k_i.

1.3.2 Densité spectrale de puissance

Dans ce qui suit, nous nous intéressons au calcul de la densité spectrale de puissance, qui est utilisée par les moniteurs de fluxmétrie laser Doppler pour obtenir une mesure du flux microcirculatoire. L'analyse des performances de différents algorithmes de traitement du signal a été réalisée [6]. Les résultats de cette investigation ont montré qu'un processeur, basé sur un filtre de pondération en ω, permet d'obtenir une relation linéaire entre le signal de sortie et le flux sanguin.

La densité spectrale de puissance $P_c(\omega)$ du photocourant produit par le terme de mélange hétérodyne dans une aire de cohérence peut être estimée en appliquant le théorème de Wiener-Khintchine à l'équation (1.13), en négligeant les termes de stationnarité et de mélange synchrone. Nous obtenons ainsi [3] :

$$P_c(\omega) \propto C_{GR} i_{Rc}^2 \int_{v=0}^{\infty} N(v) \int_{\phi=0}^{\pi} sin(\phi) S(q(\phi)) \int_{\tau=-\infty}^{\infty} \frac{sin(qv\tau)}{qv\tau} e^{i\omega\tau} d\tau d\phi dv. \quad (1.20)$$

En utilisant le fait que $q = \frac{4\pi}{\lambda_t} sin(\frac{\phi}{2})$ (voir partie 1.2.2), l'équation (1.20) peut être réduite à [3] :

$$P_c(\omega) \propto C_{GR} i_{Rc}^2 \int_{v=\frac{\lambda_t \omega}{4\pi}}^{v_{max}} \frac{N(v)}{v} \int_{q=\frac{\omega}{v}}^{\frac{4\pi}{\lambda_t}} S(q) dq dv. \quad (1.21)$$

Une normalisation par l'intensité totale de lumière est ensuite effectuée afin de rendre le signal de sortie indépendant de la puissance du laser. La composante stationnaire évolue en fonction de K^2 tandis que la partie du signal due à l'effet Doppler varie en fonction de K (voir l'équation (1.11), partie 1.2.2). Le spectre de puissance du photocourant total $P(\omega)$ correspondant au terme de mélange hétérodyne peut ainsi être écrit sous la forme [3] :

$$P(\omega) \propto \frac{C_{GR}}{K} \int_{v=\frac{\lambda_t \omega}{4\pi}}^{v_{max}} \frac{N(v)}{v} \int_{q=\frac{\omega}{v}}^{\frac{4\pi}{\lambda_t}} S(q) dq dv. \quad (1.22)$$

Les bornes d'intégration de l'équation (1.22) indiquent que la diffusion d'un photon par une particule en mouvement contribue à la densité spectrale de puissance à la fréquence angulaire ω, si le vecteur de diffusion $\vec{q}$ associé a une amplitude d'au moins $q = \frac{\omega}{v}$. Ainsi, sachant que la relation entre le rayon moyen des globules rouges et la longueur d'onde utilisée est telle que la plupart de la lumière est diffusée avec un angle de 5 degrés vers l'avant [70], les vecteurs plus longs que $\frac{4\pi}{\lambda_t} \sin(2,5)$ n'apportent qu'une

faible contribution à l'intégrale. De plus, l'amplitude de la vitesse de cette particule en mouvement doit être supérieure à $v = \frac{\lambda_t \omega}{4\pi}$.

Il est désormais possible de calculer $\int \omega^n P(\omega) d\omega$ et de démontrer que cette quantité évolue linéairement avec la concentration de globules rouges lorsque $n = 0$ et avec le produit de leur concentration et leur vitesse lorsque $n = 1$. Une distribution aléatoire de la vitesse peut s'écrire comme la somme des parties individuelles $N(v) = \sum_{v_0} N_{v_0} \delta(v - v_0)$. La contribution de $N(v) = N_{v_0} \delta(v - v_0)$ à $\int \omega^n P(\omega) d\omega$ peut s'écrire sous la forme [3] :

$$\begin{aligned}
\int \omega^n P(\omega) d\omega &\propto \frac{C_{GR}}{K} \int_{\omega=0}^{\infty} \omega^n \int_{v=\frac{\lambda_t \omega}{4\pi}}^{v_{max}} \frac{N(v)}{v} \int_{q=\frac{\omega}{v}}^{\frac{4\pi}{\lambda_t}} S(q) dq dv d\omega \\
&= \frac{C_{GR} N_{v_0}}{K} \int_{\omega=0}^{\infty} \omega^n \int_{v=\frac{\lambda_t \omega}{4\pi}}^{\infty} \frac{\delta(v - v_0)}{v} \int_{q=\frac{\omega}{v}}^{\frac{4\pi}{\lambda_t}} S(q) dq dv d\omega \\
&= \frac{C_{GR} N_{v_0}}{K} \int_{x=0}^{\infty} (x v_0)^n \int_{v=\frac{\lambda_t x v_0}{4\pi}}^{\infty} \frac{\delta(v - v_0) v_0}{v} \int_{q=\frac{x v_0}{v}}^{\frac{4\pi}{\lambda_t}} S(q) dq dv dx \\
&= \frac{C_{GR} N_{v_0} v_0^n}{K} \int_{x=0}^{\infty} x^n \int_{q=x}^{\frac{4\pi}{\lambda_t}} S(q) dq dx,
\end{aligned} \tag{1.23}$$

où les deux intégrales forment un terme constant.

La contribution de tout le spectre de vitesse aboutit à [3] :

$$\int \omega^n P(\omega) d\omega \propto \frac{C_{GR}}{K} \int_{v=0}^{\infty} v^n N(v) dv \propto C_{GR} \langle v^n \rangle, \tag{1.24}$$

où $\langle v^n \rangle = \int_{v=0}^{\infty} v^n N(v) dv$. Cet algorithme varie suivant la concentration des particules en mouvement ($n = 0$) et le produit de leur concentration et de leur vitesse ($n = 1$) pour une distribution aléatoire de la vitesse.

L'intégrale du spectre de puissance pondérée par la fréquence est habituellement appelée signal de perfusion. Les expressions de la concentration des globules rouges en mouvement et du signal de perfusion ici expliquées dans le domaine temporel, ont aussi été détaillées dans le domaine fréquentiel [71]. Des exemples de densité spectrale de puissance et de spectre de puissance pondérés par la fréquence ainsi obtenus sur l'avant-bras et le bout d'un doigt, sont montrés Figures 1.7 et 1.8.

Les suppositions 1 et 3 de la partie 1.2.1 garantissent que la modification du vecteur de diffusion, due à une collision entre un photon et une cellule sanguine, sera décorrélée de la direction dans laquelle la cellule se déplace [58]. Ainsi, la perfusion

estimée dans l'équation (1.24) n'apporte pas d'information sur la direction du flux. En outre, quand les mesures se font sur des tissus ayant une importante concentration de globules rouges, de multiples diffusions et un important terme homodyne aboutissent à une relation non linéaire entre la concentration des globules et la densité spectrale de puissance. Une méthode a ainsi été développée pour compenser cette non linéarité [72].

Bien qu'il soit en principe possible de reconstruire $N(v)$ à partir de $\omega P(\omega)$, des difficultés pratiques peuvent survenir pour résoudre ce problème inverse. En effet, différents $N(v)$ peuvent donner lieu à pratiquement les mêmes distributions de $\omega P(\omega)$ [5]. Ce problème peut, de plus, être compliqué par le fait que l'occurence de multiple décalages Doppler n'est pas négligeable dans plusieurs situations pratiques. S'il n'y a pas de corrélation entre les positions des particules en mouvement, l'effet de multiple diffusions peut en principe être décrit par le produit des fonctions d'autocorrélation des champs électromagnétiques générés par chaque évènement. Une théorie a été développée pour de telles situations [63]. Dans les modèles de tissus ayant une concentration de particules en mouvement importante et uniforme, une majorité des photons peut subir une succession de décalages Doppler. La densité spectrale de puissance tend ainsi vers une Gaussienne et est indépendante de $N(v)$.

Dans les tissus réels, les globules rouges peuvent seulement se déplacer à travers les vaisseaux sanguins et nous observons, notamment sur les mains, des différences spatiales importantes au niveau de leur concentration. Ceci implique que la probabilité pour un photon d'être diffusé, et de subir un décalage Doppler, n'est pas indépendante du nombre de décalages fréquentiels qu'il a précédemment subi. Pour cette situation complexe, aucune théorie sur la diffusion dynamique de la lumière n'a encore été développée.

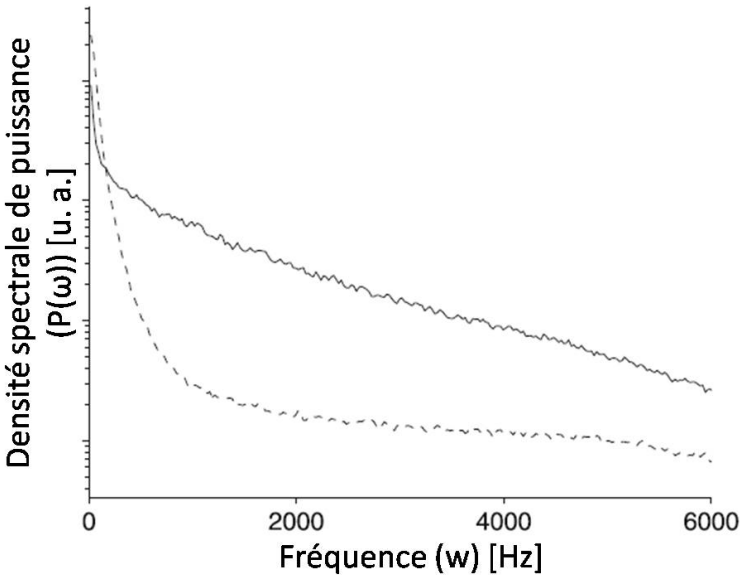

FIGURE 1.7 – Densité spectrale de puissance mesurée sur l'avant-bras (ligne pointillée) et le bout d'un doigt (ligne pleine). L'axe des ordonnées est en échelle logarithmique. Nous pouvons noter que, pour le bout du doigt, la puissance est contenue dans les plus hautes fréquences. Ceci indique une plus grande vitesse des globules rouges et/ou de multiples décalages Doppler. Figure inspirée de [4]

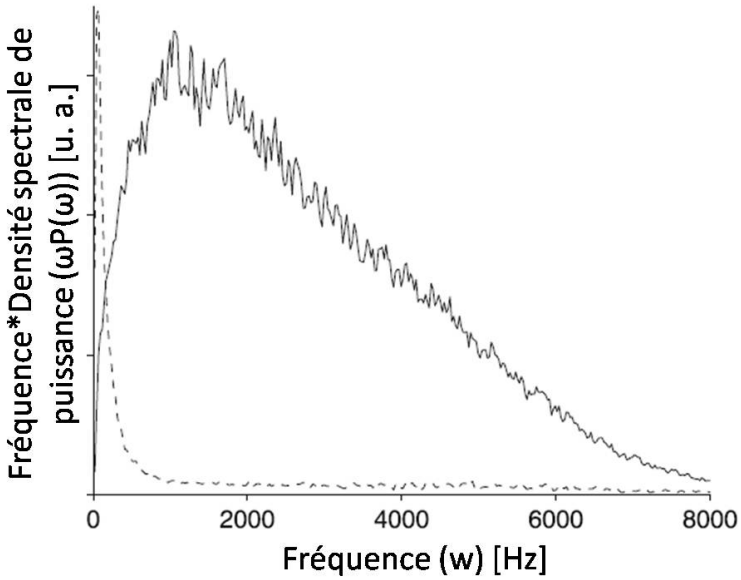

FIGURE 1.8 – Spectre de puissance pondéré par la fréquence mesuré sur l'avant-bras (ligne pointillée) et le bout d'un doigt (ligne pleine). Nous remarquons une accentuation de l'importance des composantes hautes fréquences dans la contribution à l'estimation finale de la perfusion. Figure inspirée de [4]

1.4 Instrumentation

Cette partie décrit les principes de l'instrumentation des moniteurs et des imageurs laser Doppler. Dans la plupart des moniteurs laser Doppler, la lumière laser est amenée vers et récupérée sur les tissus biologiques par des fibres optiques. Les moniteurs laser Doppler sont bien adaptés pour une étude en continue et en temps-réel de la perfusion sanguine en un point. Pour les imageurs laser Doppler, un rayon laser aéroporté scanne le tissu et enregistre de manière successive la perfusion tissulaire en différents points. Cependant, une nouvelle technique d'imagerie, basée sur la granularité du laser, a été développée récemment pour améliorer la résolution temporelle [73]. À partir de ces données, une carte en 2 dimensions de la perfusion microvasculaire est générée. L'imageur laser Doppler est ainsi en premier lieu destiné à l'étude des variations spatiales de la perfusion sanguine tissulaire.

1.4.1 Moniteur de fluxmétrie laser Doppler

Suite à la première étude, ayant mesuré la perfusion sanguine *in vivo* à l'aide de la technique laser Doppler [55], le premier prototype de fluxmètre laser Doppler a été construit [74]. Ce premier prototype utilisait un laser hélium-néon de 15 mW, émettant une lumière cohérente à $632,8$ nm. Le laser ainsi qu'un tube photomultiplieur étaient placés à environ un mètre du tissu et une seule aire de cohérence était sélectionnée. Un paramètre de flux était obtenu par l'utilisation d'un algorithme calculant la racine carrée moyenne de la largeur de bande du second moment, non normalisé, de la densité spectrale de puissance du photocourant. Ce dernier a été choisi du fait de sa facilité d'implémentation à l'aide d'électronique analogique, permettant d'obtenir une information en temps réel. Une relation linéaire a été observée entre ce paramètre et les valeurs obtenues par la technique de clairance de marqueurs [75].

Mécanismes

Bien que les premiers prototypes expérimentaux fonctionnaient bien en laboratoire, ils étaient trop volumineux pour être utilisés dans un environnement clinique. Des systèmes de moniteur laser Doppler, dans lesquels des fibres optiques guidaient la lumière entre le moniteur et le tissu biologique, ont été développés [76]. Une diode semi-conductrice remplaçait le tube photomultiplieur. Dans les équipements modernes,

le diamètre du noyau des fibres optiques va de 50 à 120 μm. Sur les sondes utilisées, les fibres optiques émettrices et réceptrices sont espacées de 250 à 500 μm. Dans les tissus, les photons ainsi envoyés migrent de manière aléatoire entre ces deux fibres.

Sources lumineuses

La technologie laser Doppler murissant, des diodes laser ont remplacé le laser hélium-néon [77], [78], permettant ainsi d'obtenir une gamme de longueurs d'onde. Actuellement, la plus utilisée (780 nm), offre une bonne pénétration et une faible dépendance vis-à-vis de la couleur de la peau. Cette longueur d'onde est, de plus, proche de points isobestiques. En outre, elle correspond à l'absorption de l'hémoglobine oxydée et non oxygénée, ce qui permet d'éliminer la dépendance par rapport à la saturation en oxygène [79], [59].

Fibres optiques

La distance entre les fibres jouent un rôle important. En effet, augmenter cette distance génère un accroissement du chemin moyen parcouru par les photons rétro-diffusés ainsi que de la profondeur de mesure [80], [81], [82], [83], [84], [85]. Ces deux paramètres dépendent des propriétés optiques du tissu. C'est pourquoi, la perfusion enregistrée dans différents organes ne peut être directement comparée, et aucune unité absolue universelle du flux n'a été présentée pour des applications de fluxmétrie laser Doppler.

Le diamètre des fibres optiques joue aussi un rôle dans le suivi de la perfusion tissulaire. Sa réduction rend le signal détecté plus cohérent et supprime l'influence de certains artefacts, notamment dus au mouvement des fibres [86], [87], [88], [89], [90]. Cependant, lorsque le diamètre de la fibre est réduit à 50 μm ou moins, il devient plus petit que la distance entre les capillaires dans la peau (dans la peau de l'avant-bras, la densité moyenne est de 50 capillaires par mm^2). Cette densité implique que même si le volume étudié est de 1 mm^3 et inclut un grand nombre de petits vaisseaux, la partie du volume étudié juste au niveau des fibres de réception et de transmission, qui contribue fortement au signal de perfusion, peut ou non contenir des capillaires. De telles réductions du diamètre de la fibre peuvent être faites, mais seulement au risque de perdre la capacité d'obtenir un signal de perfusion [5].

L'utilisation de fibres optiques comme vecteur de la lumière implique cependant, en général, une augmentation du nombre d'aires de cohérence à la surface du photodétecteur. Ceci qui rend le système moins cohérent. D'après l'équation (1.11) (voir partie 1.2.2), cela réduit le rapport entre le photocourant produit par le signal Doppler et l'intensité totale par une quantité proportionnelle au nombre d'aires de cohérence. Lorsque les fibres optiques furent tout d'abord testées, la superposition de grands pics, à intervalles réguliers sur le signal de sortie, dénaturait la mesure. Une analyse précise a permis d'identifier le mélange optique des modes longitudinaux du laser sur la surface du photodétecteur, comme l'origine de ce problème [91].

Le mouvement des fibres durant les mesures, aboutit généralement à de faux signaux de sortie qui imitent l'enregistrement du flux sanguin [86]. Ce phénomène est dû à des interférences dynamiques créées sur la surface du détecteur qui ne peuvent être séparées de la figure de granulation liée au flux sanguin et générée par les interférences entre les photons décalés et non décalés en fréquence. Une étude analytique à démontré que la gamme de fréquences, ainsi produite, est comprise entre 0 et $3,5$ kHz et que l'amplitude peut être plus grande que la perfusion due au signal Doppler [90]. Le fait de réduire le diamètre des fibres peut être une solution à ce problème, mais cela rend le moniteur laser Doppler plus sensible aux variations spatiales de la microcirculation. Afin de diminuer au maximum l'impact des artefacts de mouvements, le contact entre la sonde et le tissu doit être maintenu. Un contact physique est nécessaire, non seulement pour diminuer l'impact des artefacts de mouvement, mais aussi pour prévenir la diffraction de Fresnel de la granularité de la lumière sur la surface du tissu, directement sur la fibre réceptrice [5]. Pendant les mesures, la sonde est, le plus souvent, insérée dans un support attaché à la surface de la peau par un adhésif double face, assurant ainsi un contact ferme et stable entre la sonde et le tissu biologique.

Des systèmes de diodes laser intégrées dans la sonde, avec le photodétecteur, ont été testés, et ont abouti à de bons résultats [92]. Cette technique permet notamment de se passer des fibres optiques et rend ainsi le moniteur moins sensible aux artefacts de mouvements [78]. Cependant, les artefacts de mouvements qui ont leur origine à l'interface peau-tissu ou dans le tissu lui-même, peuvent toujours poser problèmes. C'est pourquoi, lorsque les mesures sont faites sur des sujets vivants, il est important que ces derniers soient au repos, et le plus immobiles possible.

En dehors des améliorations techniques ou des précautions à prendre au moment

des mesures, certains outils de traitement du signal ont récemment été proposés pour détecter, et ainsi supprimer, ces artefacts [93], [94]. Il est cependant important de bien différencier les artefacts de mouvements des fluctuations observées sur les signaux de perfusion. En effet, ces dernières peuvent être riches en information [95].

Sondes

Dans les moniteurs laser Doppler plusieurs sondes peuvent être utilisées. Ces dernières peuvent être confectionnées soit pour être fixées à la surface d'un tissu, soit comme sondes aiguilles permettant d'enregistrer la perfusion dans des muscles profonds [96], [97], [98]. D'autres sondes peuvent permettre d'observer le flux sanguin moyen sur une surface de 1 cm^2 [92]. En outre, la perfusion cutanée étant sensible à la température ambiante, des sondes incorporant un élément thermostatique (permettant à la peau de garder une température pré-sélectionnée) ont été développées [86].

Unité de traitement du signal

Les signaux laser Doppler fonctionnent en mode commun. Leur effet adverse sur le rapport signal à bruit augmente ainsi avec le nombre d'aires de cohérence. Ce problème a été résolu en introduisant un système de détecteur différentiel qui supprime les signaux de mode commun, sans affecter la différence des signaux Doppler non corrélés provenant des deux détecteurs [6] (voir Figure 1.9).

Dans l'unité de traitement du signal d'un moniteur laser Doppler, des filtres passe-haut du $3^{\text{ème}}$ ordre ayant une fréquence de coupure de -3 dB à 20 Hz, extraient la partie fluctuante du signal de sortie total (préamplifié), incluant les composantes Doppler. Il est important de garder la fréquence de coupure de ce filtre aussi basse que possible afin de générer un signal de sortie global qui varie linéairement avec la vitesse des globules rouges présents dans le réseau capillaire (environ $0,5$ mm/s) [5].

En sortie du filtre, le signal est amplifié et normalisé par le photocourant moyen afin qu'il soit indépendant de l'intensité lumineuse. En utilisant l'algorithme dérivé de l'équation (1.24) (avec $n = 1$), un signal de sortie, qui varie en fonction de la perfusion, peut être calculé à partir de la puissance instantanée alimentant le signal Doppler, normalisé à travers un filtre de pondération en ω. La limite supérieure de la largeur de bande est, en général, mise à une valeur comprise entre 3 et 23 kHz [59], qui dépend

de la vitesse maximale attendue des globules rouges.

Afin d'obtenir un signal de sortie qui varie linéairement avec une perfusion tissulaire ayant une forte concentration de globules rouges, c'est-à-dire lorsque le décalage fréquentiel multiple ne peut être négligé, un circuit linéarisateur peut être utilisé [72]. Dans ce circuit linéarisateur, le signal de sortie, implémenté d'après l'équation (1.24) (avec $n = 1$), est multiplié par un facteur de compensation dérivé directement du signal représentant la concentration des globules rouges (équation (1.24) avec $n = 0$). Cet algorithme de traitement du signal [6] est le seul ayant une forte base théorique [63] et à trouver les faveurs des chercheurs et des fabriquants. Le diagramme d'un moniteur laser Doppler est représenté Figure 1.9.

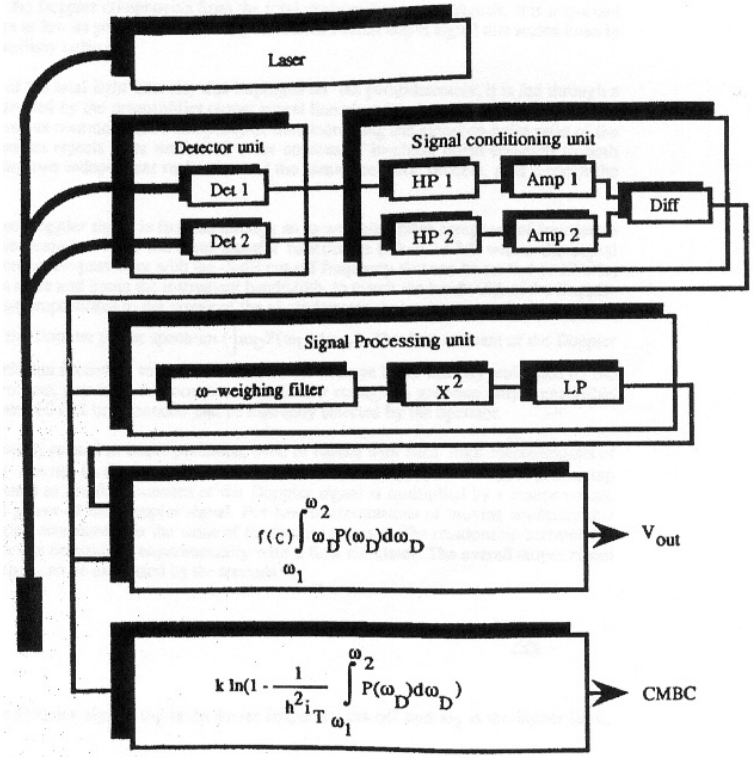

FIGURE 1.9 – Principales étapes de traitement du signal réalisées dans un moniteur laser Doppler. Figure issue de [5]

Le signal de sortie peut être relié à un enregistreur ou un afficheur pour une représentation continue de la perfusion. Il peut également être connecté à un ordinateur en vue d'analyses post-acquisition [99], [100].

Les instruments ainsi prototypés furent rapidement commercialisés. Une étude com-

parative de deux moniteurs laser Doppler démontra une bonne corrélation inter instruments ainsi qu'entre le signal de sortie des instruments et la ciculation sanguine microvasculaire [101]. Des essais cliniques furent entrepris dans différents domaines et, alors que de bons résultats furent souvent produits, il n'y a pas eu d'application répandue. Une des raisons donnée par les cliniciens fut le manque d'unités absolues rendant l'interprétation des résultats difficile. Cependant, l'objet mesuré (la microcirculation sanguine) est difficilement prévisible et varie en fonction du temps et de la zone étudiée. L'évaluation d'une quantité de perfusion est ainsi basée sur ces variations en réponse à un stimulus physiologique approprié. L'effet des variations spatiales peut être atténué en déplacant la sonde et en répétant les mesures afin d'obtenir une valeur moyenne.

Matériel utilisé

Le moniteur utilisé dans les travaux présentés ci-après, est un système PeriFlux 5010 commercialisé par l'entreprise suédoise Perimed. Ce moniteur correspond à la nouvelle version de fluxmètre. Il fonctionne avec des diodes laser ayant une longueur d'onde de 780 nm. La puissance maximale au niveau de la sonde est de 1 mW. Qui plus est, une constante de temps doit être sélectionnée. Cette dernière correspond à un filtre utilisé pour lisser le signal de sortie afin de mieux visualiser et évaluer les données pertinentes. Lorsque l'étude se fait chez l'Homme, la constante de temps doit être de $0,2$ s afin de bien observer les pulsations générées par le coeur [102]. Pour pouvoir comparer les différents signaux récupérés, une constante de temps de $0,2$ s a été choisie pour tous les enregistrements présentés dans ce mémoire. Des sondes $PF408$ ont été utilisées. La sonde $PF408$ est la sonde habituellement utilisée pour les mesures sur la peau. Elle a un diamètre de 6 mm et la séparation entre les fibres est de $0,25$ mm. Les signaux de fluxmétrie laser Doppler, étudiés dans ce document, ont été enregistrés sur ordinateur via un convertisseur analogique-numérique (Biopac System).

Signal de perfusion

La technique de fluxmétrie laser Doppler permet d'analyser la perfusion sanguine au niveau du lit capillaire [103]. C'est à ce niveau que la matière et l'énergie sont échangées entre le sang et les cellules du tissu. Le signal de sortie obtenu avec un moniteur laser Doppler reflète la perfusion dans les capillaires, les artérioles et les veinules [104], [105], [106]. Une majeure partie du signal représente la perfusion

thermorégulatrice [107].

Acquisition

Pour l'acquisition de signaux de fluxmétrie laser Doppler, il est recommandé de conserver une même température ambiante durant tout l'enregistrement et de ne commencer les mesures qu'après quelques minutes d'acclimatation [108]. Dans de telles conditions, une illustration de l'enregistrement en temps-réel de la perfusion microcirculatoire peut être effectuée en observant la réponse hyperémique induite par une occlusion vasculaire (voir Figure 1.10).

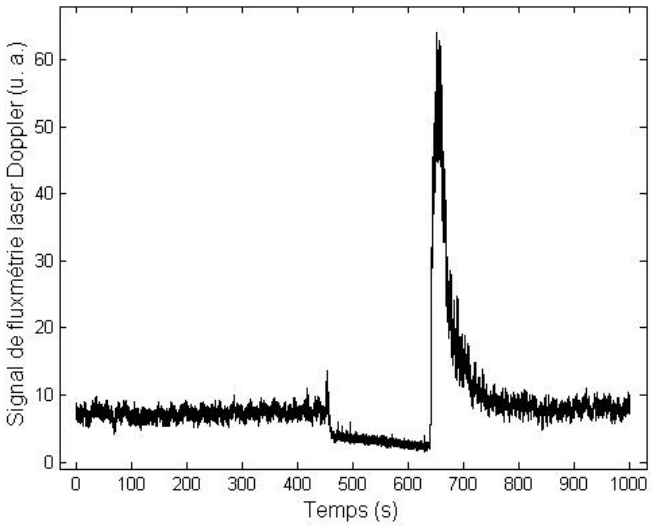

FIGURE 1.10 – Signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur l'avant-bras d'un sujet sain avant, pendant et après une occlusion vasculaire. L'axe des ordonnées est en unité arbitraire (u. a.).

Pour obtenir le signal de sortie de la Figure 1.10, une sonde $PF408$ a été placée sur un support, lui-même fixé sur la face ventrale de l'avant-bras du sujet. Un brassard pneumatique a été positionné au niveau du biceps. Le sujet était préalablement au repos, puis une occlusion vasculaire fut exercée (à $t = 450$ s sur la Figure 1.10) en gonflant rapidement le brassard à une pression égale à 250 mmHg. La perfusion a ainsi été réduite à un niveau stable représentant le "zéro biologique", qui ne coïncide pas, en général, avec le niveau de sortie zéro de l'instrument [109]. Selon certains auteurs,

la contribution principale de ce zéro biologique proviendrait du mouvement Brownien créé par le tissu interstitiel [110],[111]. Cependant, l'hypothèse d'une activité persistante du système microvasculaire a également été proposée pour expliquer l'origine du "zéro biologique" [112]. Une fois la pression relachée (à $t = 630$ s sur la Figure 1.10), la perfusion augmente rapidement jusqu'à atteindre une valeur maximale. Ce phénomène est souvent appelé réaction hyperémique et représente un flux rapide de sang à travers le lit microvasculaire complètement dilaté. La perfusion retourne ensuite au niveau préocclusion.

Interprétation

La valeur de sortie d'un moniteur laser Doppler est en unité arbitraire. Ainsi, pour l'interprétation des enregistrements, le zéro biologique a souvent été pris comme une valeur de perfusion de niveau zéro, à partir de laquelle la vraie perfusion est calculée [113], [112]. Les altérations de la perfusion sanguine sont donc souvent présentées en pourcentage de la valeur au repos. De manière générale, dans plusieurs situations, le temps de latence entre la réalisation d'un stimulus et l'apparence d'un pic du signal de perfusion peut fournir des informations très utiles [114], [115] (voir chapitre 2 page 48). Les fluctuations observées sur les signaux de fluxmétrie laser Doppler peuvent également contenir de l'information. Des auteurs ont ainsi montré qu'elles pouvaient être liées à des phénomènes physiologiques [116].

Variabilité

Le signal de perfusion peut être très différent d'une zone étudiée à l'autre. Cette hétérogénéité est, en partie, due à la répartition hétérogène des artérioles et veinules superficielles. Il a ainsi été montré que sur la face dorsale de l'avant-bras, le signal de perfusion peut varier d'une unité arbitraire lors d'un écart de $2,5$ mm [48]. De plus, enregistrer de manière répétée (sur une même zone) la perfusion microvasculaire à l'aide d'un moniteur de fluxmétrie laser Doppler n'aboutit pas forcément aux mêmes valeurs de perfusion.

Cette technologie a ainsi souvent été dite non reproductible. Cependant, les enregistrements réalisés sur des outils d'étalonnage ou des modèles physiques, ayant un flux bien controlé, sont hautement reproductibles [6]. Ainsi, la non reproductibilité

ne peut s'expliquer par des facteurs liés à l'instrument. La perfusion microvasculaire possède une variation temporelle et spatiale ([48], [49]) ce qui implique que les valeurs des signaux de sortie des moniteurs de fluxmétrie laser Doppler ne peuvent être constantes dans le temps ou dans l'espace.

Impact du volume sanguin

Dans la majorité des applications, le signal de perfusion est enregistré sur la peau où la part du volume sanguin est de l'ordre de 1 % [59]. Cependant, d'autres applications utilisent la technique de fluxmétrie laser Doppler sur des organes internes [117], avec une plus grande part de volume sanguin, ceci augmente la probabilité que des photons rétrodiffusés aient subit de multiples décalages fréquentiels.

Pour permettre une meilleure interprétation des résultats, il est nécessaire de vérifier le signal de sortie obtenu et d'étalonner régulièrement le moniteur de fluxmétrie laser Doppler.

Vérification et étalonnage

L'algorithme, basé sur un filtre de pondération de la densité spectrale de puissance du signal Doppler, repose sur certaines hypothèses (voir partie 1.2.1 page 14). Ces dernières ne sont pas toujours remplies dans les situations *in vitro* ou *in vivo*. Ainsi, des simulateurs de flux et des modèles *in vivo* ont été utilisés pour évaluer cet agorithme de traitement.

Pour l'évaluation *in vitro*, un simulateur de flux ressemblant à la perfusion sanguine du lit tissulaire a été construit [6]. Dans ce simulateur, des globules rouges passent à travers 37 canaux de 300 μm placés dans un disque de polyoxyméthylène semi-transparent. Ce dernier sert de diffuseur statique et rend aléatoire la propagation des photons. La sonde est placée au centre de ce disque. La vitesse moyenne des globules rouges est contrôlée par une pompe à seringue. La part des globules rouges dans le volume global peut être modifiée à l'aide d'une solution saline (voir Figure 1.11). À l'aide de ce simulateur, une réponse linéaire à été obtenue pour des vitesses d'érythrocytes allant de 0 à 15 mm/s et pour une part des globules rouges allant de 0 à $0,6$ % du volume total.

D'autres expériences utilisant des simulateurs de flux ont montré une variation

linéaire entre la vitesse des globules rouges et le signal de sortie [88], ce qui indique qu'une compatibilité avec la bande passante de l'instrument est maintenue. Cependant, pour l'évaluation des contraintes sur la bande passante, il faut garder à l'esprit que la taille des particules de diffusion influence de manière substantielle la distribution de l'angle de diffusion et ainsi le décalage Doppler généré pour une vitesse donnée (en accord avec les équations 1.8 et 1.24).

Un simulateur de flux, basé sur des disques de rotation ayant des diffuseurs intégrés, a aussi été construit [118] et utilisé afin de vérifier l'influence des propriétés optiques et de la séparation des fibres d'émission et de réception sur la profondeur de mesure [119]. Cette dernière augmente lorsque les coefficients d'absorption et de diffusion diminuent, et lorsque la distance de séparation des fibres augmente [119].

L'étalonnage *in vivo* implique la comparaison de résultats obtenus par un moniteur de fluxmétrie laser Doppler et par une autre méthode d'évaluation de la perfusion microvasculaire. Comme il n'existe aucun "étalon-or" (gold standard en anglais) pour estimer la perfusion sanguine, la corrélation des données de fluxmétrie laser Doppler et d'une méthode de référence dépend grandement de deux paramètres. Tout d'abord, il faut que les deux méthodes échantillonnent le même compartiment microvasculaire. De plus, le degré de non invasivité de la méthode de référence peut influencer le résultat.

Un des modèles animaux les plus prometteurs pour l'évaluation des performances de la technique de fluxmétrie laser Doppler est l'intestin des félins du fait de sa perfusion sanguine uniforme et facilement contrôlable. Une partie spécifique de l'intestin est draînée à travers une veine. Le flux sanguin peut ainsi y être précisément déterminé [120]. Une relation linéaire, entre le signal de sortie d'un fluxmètre laser Doppler et le flux microcirculatoire de l'intestin, a été démontrée pour des valeurs de perfusion allant de 0 à plus de 300 $\mathrm{ml{\cdot}min^{-1}{\cdot}100g^{-1}}$ [121].

L'étalonnage de l'instrument et de la sonde, se fait en placant cette dernière dans une suspension de sphères de latex [86]. Le modèle de mobilité de telles particules, doit aboutir à un signal de sortie stable et reproductible. En utilisant ce "Motility Standard", deux moniteurs de fluxmétrie laser Doppler ayant une spécification identique peuvent être étalonnés à la même sensibilité. Un autre standard d'étalonnage, qui inclut des sphères de latex subissant un mouvement Brownien par leur diffusion à travers du matériel polyéthylène poreux, a permis d'obtenir des spectres ressemblant à ceux

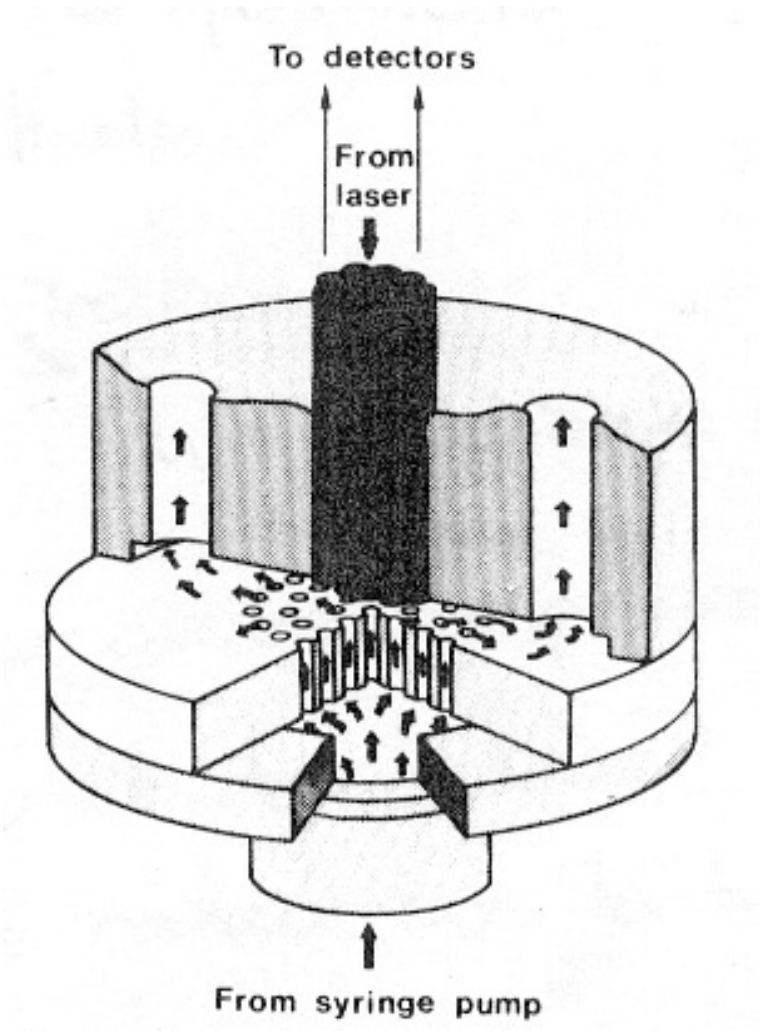

FIGURE 1.11 – Simulateur de flux imitant la perfusion sanguine du lit tissulaire, basé sur un système de disques en rotation. Figure issue de [6].

obtenus sur la peau humaine [122].

Pour l'étalonnage du moniteur *PeriFlux* 5010 et des sondes laser Doppler utilisés dans les travaux présentés ci-après, un "Motility Standard" est fourni par l'entreprise Perimed. Ce liquide est une suspension colloïdale de particules de latex de $0,3$ μm de diamètre. Le mouvement Brownien de ces particule fournit une valeur de perfusion standardisée. Ainsi, à $22\,^{\circ}$C, la valeur de perfusion obtenue, lorsque la sonde laser Doppler se situe dans le "Motility Standard", est de 250 ± 5 % unités de perfusion (u. a.) et les fluctuations sont principalement dues aux variations aléatoires du mouvement Brownien. La taille des particules est telle que la sédimentation ne se produit qu'à un taux infinitésimal. Le "Motility Standard" présente cependant des désavantages avec notamment une sensibilité à des facteurs environnementaux, tels que les vibrations et les variations de température. D'autres désavantages, tels que son instabilité à long terme due à la sédimentation, l'évaporation et l'augmentation de champignons, ont été relevées dans la littérature [118],[122].

En accord avec les instructions du fabriquant, un autre type d'étalonnage peut être réalisé. En effet, une valeur de perfusion de zéro est obtenue en posant la sonde sur une surface blanche. Pour cela un disque de mise à zéro est fourni par le constructeur et permet d'obtenir une valeur de perfusion de $0 \pm 0,5$ unités de perfusion (u. a.). Il a été montré que cette valeur zéro est relativement stable et peut être prise comme référence pour la valeur zéro de l'instrument [123].

À l'heure actuelle, l'étalonnage standard idéal, qui simulerait exactement le tissu, n'existe pas et ne peut être simulé. En outre, pour une bonne comparaison des résultats obtenus par différents moniteurs de fluxmétrie laser Doppler, une standardisation de la géométrie de la sonde sera un prérequis essentiel.

Volume étudié

Pour la plupart des techniques de mesures optiques *in vivo*, telle que la technique de fluxmétrie laser Doppler, il est très difficile de définir le volume mesuré. Une petite partie du signal provient d'interactions ayant eu lieu loin de la sonde, tandis que la majorité du signal provient d'un volume près de la sonde. La profondeur de mesure maximum attendue est le rayon de l'hémisphère décrivant le volume de tissu à partir duquel la lumière est rétrodiffusée [59]. Le volume étudié dépend notamment du degré d'absorption de la lumière. Plus ce dernier est important et plus la profondeur de

mesure est faible. Or le degré d'absorption dépend de la composition du sang, du degré d'oxygénation et de la pigmentation. Avec la technique de fluxmétrie laser Doppler, la connaissance de la profondeur de mesure est un prérequis pour avoir une sortie quantitative de la perfusion microvasculaire.

Des approches expérimentales ont été utilisées pour estimer la profondeur de mesure de la perfusion microvasculaire. L'une d'entre elle consistait à placer un tissu non perfusé entre la sonde laser Doppler et le tissu perfusé étudié [124], [125], [126], [74]. Des résultats non uniformes ont ainsi été obtenus pour différentes conditions d'enregistrement.

Une autre approche consistait à modifier les flux microcirculatoires des vaisseaux superficiels et plus profonds. Cette méthode a notamment permis d'observer que l'hyperémie réactionnelle était généralement détectable sur la surface mucosale de l'intestin et de l'estomac du chien [127], [124], [128].

Du fait de la densité non uniforme des globules rouges dans le volume étudié, la sensibilité du signal de sortie, obtenu par la technique de fluxmétrie laser Doppler, est fonction des coordonnées locales dans ce volume. La distribution spatiale des photons disponibles pour la détection, dans le volume illuminé, peut être décrite par un facteur de pondération $H(\vec{r})$ dépendant des propriétés optiques du tissu au point $\vec{r}$ et des propriétés de la lumière émise (longueur d'onde, intensité, ...). Le signal de sortie du fluxmètre laser Doppler peut alors être vu égal à [59] :

$$\int_{r^3} H(\vec{r})v(\vec{r})C_{GR}(\vec{r})d\vec{r}^3 \tag{1.25}$$

où $v(\vec{r})$ représente la vitesse et $C_{GR}(\vec{r})$ la concentration des globules rouges au point $\vec{r}$. $H(\vec{r})$ peut être estimé, pour une combinaison spécifique de la sonde utilisée et des propriétés optiques du tissu, en utilisant des simulations de Monte Carlo.

Des modèles analytiques de la diffusion dynamique de la lumière ont déjà été proposés [5], [63]. Cependant, ces derniers ne comptabilisent pas la variation de densité locale des cellules sanguines dans le tissu. Afin d'étudier des situations plus réalistes, de nouveaux modèles de diffusion dynamique de la lumière dans le tissu doivent être développés.

À la différence des modèles analytiques, les modèles de Monte Carlo ont l'avantage de comptabiliser la densité locale des photons, dépendante de la vitesse $v(\vec{r})$ et de la

concentration $C_{GR}(\vec{r})$. Il est supposé que la densité des cellules sanguines est telle que les décalages Doppler successifs ainsi que la détection homodyne peuvent être négligés. La contribution au signal de sortie, du flux sanguin localisé dans des vaisseaux situés à une profondeur spécifique [129] et de la présence de multiple décalages Doppler pour une architecture microvasculaire donnée, peut être facilement prédite [130], [131]. Les valeurs numériques de la profondeur de mesure pour quelques unes des ondes les plus utilisées et pour divers tissus ont été présentées dans la littérature [82], [132].

Pour la plupart des tissus biologiques, le volume mesuré est de l'ordre d'un millimètre cube. Ce dernier décroît généralement avec l'augmentation de l'absorption et de la diffusion et augmente avec l'augmentation de la distance entre la fibre d'émission et celle de réception. Une étude récente présente notamment des travaux sur la discrimination du volume et de la profondeur du flux microcirculatoire en utilisant la technique de fluxmétrie laser Doppler [133]. Cependant, un manque de simulations et de validations est à noter dans cette étude. Les équations mathématiques utilisées ont aussi besoin d'être renforcées et validées. De manière générale, le volume mesuré peut être connu en valeur absolue seulement si certaines conditions spécifiques sont remplies [134], [135], ce qui n'est pas le cas pour la peau humaine.

Des moniteurs laser Doppler, contenant deux longueurs d'onde, ont été construits afin de pénétrer sonder à profondeurs de tissus et d'obtenir ainsi une discrimination entre la perfusion sanguine superficielle et globale [136]. Une lumière laser verte (543 nm) avec une faible pénétration des tissus à été spécialement testée pour observer le flux sanguin nutritif, mais sans résultats probants [137]. La modulation de la profondeur moyenne de mesure peut aussi se faire en modifiant la distance entre les fibres émettrice et réceptrice [83]. Cependant, aucune indication claire n'a permis de savoir si cette approche peut être utilisée pour discrimer la perfusion capillaire de la perfusion globale des tissus [138].

Effet des radiations

La technique de fluxmétrie laser Doppler est utilisée depuis plus de 30 ans. Plusieurs milliers d'articles ont été publiés sur les différentes applications possibles mais très peu mentionnent l'influence possible d'une radiation de faible puissance sur le flux sanguin.

Bien que la microcirculation tissulaire soit sensible aux variations de température,

l'augmentation de cette dernière due à l'absorption de la lumière laser semble être trop faible pour avoir un impact sur le flux sanguin [5]. Cependant, l'effet des radiations sur le tissu biologique dépend grandement du temps d'exposition.

Une étude a notamment montré des modifications de la forme et de l'hémolyse des érythrocytes suite à une exposition à des radiations de faible puissance (de 400 à 800 mJ/cm^2), pour un temps d'exposition compris entre 15 et 30 min en utilisant un laser ayant une longueur d'onde de $632,8$ nm [139].

Au contraire, une autre étude n'a trouvé aucune différence entre les échantillons de globules rouges exposés et non exposés à une puissance de 206 kJ/cm^2 pendant 60 secondes [140]. Plus récemment, une étude, menée *in vitro*, a montré qu'un laser de faible puissance n'a qu'un léger impact biologique sur les hématocrites [141]. Pour cette étude, différentes longueurs d'ondes ont été testées, notamment 780 nm.

Tous les produits contenant des lasers ont une classification internationale en lien avec la lumière laser de sortie et les risques de radiation pour un individu exposé. Les classes vont de 1 à 4, où la classe 1 couvre les laser ayant les plus faibles risques. Le système $PeriFlux\ PF5010$, utilisé pour les enregistrements présentés dans ce mémoire, est rangé dans la classe 1 aux États-Unis d'Amérique comme en Europe en accord avec les normes FDA CFR 1040.10 et IEC $60825-1$ respectivement [102]. L'émission maximale du laser, de longueur d'onde 780 nm, est de 1 mW.

1.4.2 Imageur de fluxmétrie laser Doppler

Lorsque des enregistrements répétés sont faits sur des sites adjacents d'un tissu biologique ayant une perfusion à priori homogène, les signaux de sortie montrent en général des valeurs de perfusion différentes. En comparant des valeurs de biopsies avec des résultats obtenus par la technique de fluxmétrie laser Doppler, il a été démontré que la variation des valeurs de perfusion obtenues coïncide avec l'architecture micro-vasculaire sous-jacente [50]. Ainsi, des valeurs élevées de la perfusion sont trouvées au dessus d'artérioles ascendantes tandis que des faibles valeurs sont obtenues au dessus de capillaires et veinules post-capillaires.

Une topographie générée en déplaçant la sonde par pas de 1 mm, a permis de montrer que les valeurs élevées des signaux de fluxmétrie laser Doppler sont corrélées

avec la présence d'artérioles, tandis que les valeurs faibles correspondent à des zones avasculaires [142]. Pour visualiser cette variabilité spatiale, il faut étudier la perfusion tissulaire à l'aide de moniteurs laser Doppler multipoints [143] ou présenter les résultats sous forme de carte à 2 dimensions du flux sanguin [144].

Les imageurs laser Doppler permettent d'obtenir une carte en 2 dimensions d'une aire prédéterminée sans qu'il y ait besoin de contact avec le tissu (voir Figures 1.12 et 1.13). Il existe deux systèmes d'imagerie laser Doppler : l'un utilise un miroir balayant ; l'autre est basé sur la granularité du faisceau laser sur la peau. Dans le premier système, la lumière, générée par un laser de faible puissance, est guidée par un système de miroir pivotant. Les photons rétrodiffusés sont amenés à des détecteurs via le même système de miroir placé près du laser. Cette technique facilite la focalisation et le suivi du spot laser lorsque le faisceau bouge, en supprimant ainsi l'effet adverse de la lumière ambiante [3]. Un autre moyen pour réduire l'effet de la lumière ambiante peut être l'utilisation de détecteurs différentiels, comme sur les moniteurs de fluxmétrie laser Doppler mono point (voir partie 1.4.1 page 28). Dans les imageurs laser Doppler, le laser et les détecteurs sont placés dans la tête d'un scanner positionné entre $0,1$ et 1 m au dessus de la zone étudiée. Lorsque la procédure de balayage est terminée et que toutes les données sont collectées, une image en code couleur représentant la distribution du flux microvasculaire est affichée sur un moniteur [5].

Il existe principalement deux procédés d'imagerie laser Doppler utilisant un miroir : le premier utilise un déplacement du faisceau par palier [145], [146] et le second est basé sur un mouvement continu [147].

Pour le premier, le faisceau est arrêté à chaque site de mesure, tandis que la lumière rétrodiffusée est échantillonée. Cette méthode enlève les interférences qui pourraient être causées par le déplacement du faisceau et qui pourraient générer des décalages Doppler non liés à la perfusion tissulaire.

Dans le second système, les photons rétrodiffusés sont attrapés "en vol" Cette méthode permet d'échantilloner plus de points dans un temps donné et ainsi d'étudier de plus grandes surfaces. Comme indiqué ci-dessus, le décalage Doppler des photons peut cependant ne pas être lié à la perfusion sanguine. Ces composantes Doppler, dues au déplacement du faisceau, sont généralement basses fréquences, et leur effet sur le signal de perfusion peut être réduit en augmentant la fréquence de coupure de l'instrument ou en réduisant la vitesse du scanner [5]. Cependant, augmenter la

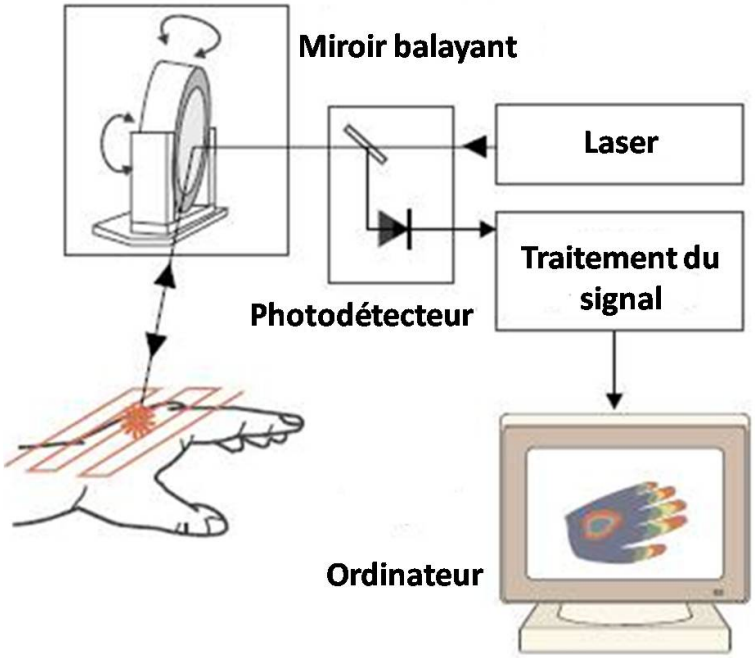

FIGURE 1.12 – Représentation schématique de l'imageur laser Doppler basé sur le balayage. Le faisceau laser balaie, par étape ou de manière continue, le tissu étudié. Ceci se fait à l'aide d'un miroir pivotant. Une partie de la lumière rétrodiffusée est amenée, via ce même miroir, à la surface d'un photodétecteur. Figure inspirée de [7].

fréquence de coupure amène à rejeter les composantes Doppler basses fréquences liées au signal de perfusion [148]. L'augmentation de la vitesse de balayage déforme l'image [149] mais sa réduction diminue l'avantage de cette technique en ralongeant le processus de création de l'image.

Une des difficultés particulières de l'imagerie laser Doppler est la modification du nombre d'aires de cohérence en fonction de la distance entre le laser et le tissu examiné. Cette difficulté a été résolue en introduisant un faisceau laser légèrement divergent tout en maintenant un angle solide fixe sous lequel le spot laser sur la surface du tissu est vu par les détecteurs. Ceci permet de conserver le nombre d'aires de cohérences constant en accord avec l'équation (1.9) (voir partie 1.2.2 page 15) [145].

L'intensité de la lumière rétrodiffusée peut être utilisée pour discriminer la zone étudiée de son milieu. Ainsi, lorsque cela est possible, il est conseillé de placer la zone étudiée sur un fond absorbant la lumière pour faciliter cette discrimination.

L'étalonnage au jour le jour des imageurs laser Doppler peut se faire, tout comme celui des moniteurs de fluxmétrie laser Doppler mono point, avec des procédures basées sur l'utilisation d'un "Motility Standard" et d'un disque de mise à zéro [150].

La technique d'imageur de fluxmétrie laser Doppler à balayage produit des images de faible résolution et est relativement lente. Un système d'imagerie basé sur la granularité du faisceau laser a récemment été développé [151], [152]. Ce système est constitué d'une source de lumière laser, d'une caméra CCD de haute résolution, et d'un ordinateur équipé d'un "capteur d'écrans" et d'un logiciel d'imagerie (voir Figure 1.13). L'échantillon, ou zone d'intérêt, est illuminé par une lumière laser alors que l'ordinateur acquiert une série d'images à grande vitesse. Chaque image obtenue contiendra un réseau de granularité légèrement différent, causé par les changements de position des diffuseurs mobiles dans la zone d'intérêt. Si l'intervalle de temps entre chaque image est connu, il est possible d'examiner la variation d'intensité de chaque granularité à la même position dans chaque image et de calculer la vitesse des diffuseurs responsables de la variation. Cette méthode permet d'obtenir une haute résolution temporelle tout en maintenant une résolution spatiale complète de la caméra CCD.

Des tests *in vitro* ont montré que cette nouvelle méthode fournit une réponse li-

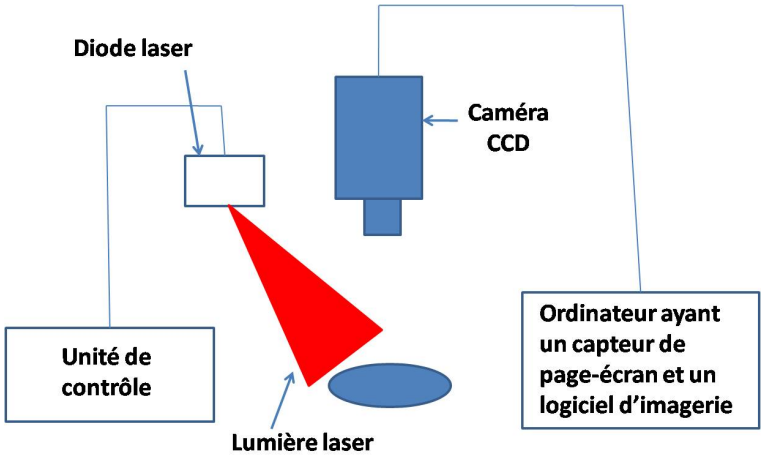

FIGURE 1.13 – Représentation schématique de la technique d'imagerie basée sur la granularité d'un faisceau laser sur la peau. La zone d'intérêt est illuminée par une lumière laser alors que l'ordinateur acquiert une série d'images à grande vitesse. Chaque image obtenue contiendra un réseau de granularité légèrement différent, causé par les changements de position des diffuseurs mobiles dans la zone d'intérêt.

néaire en fonction de la vitesse des globules rouges et de leur concentration [73]. Cette technique permet notamment de mesurer la réponse hyperémique, suite à une occlusion vasculaire, de manière plus immédiate qu'avec un imageur de fluxmétrie laser Doppler à balayage [152]. Il a également été montré que cette méthode permet une très bonne évaluation de l'angiogénèse et de la néovascularisation pendant une cicatrisation [153]. Les nombreux avantages apportés par la technique d'imagerie laser basée sur la granularité, en comparaison avec la technique d'imagerie laser Doppler conventionnelle, la rendent plus polyvalente pour une utilisation clinique [154].

1.4.3 Améliorations futures

Des améliorations restent encore à obtenir, tant au niveau de la technique de fluxmétrie laser Doppler que pour l'interprétation des résultats.

Il serait notamment intéressant de développer des outils permettant de distinguer la perfusion nutritive (capillaires) de la perfusion microvasculaire globale.

Il serait aussi utile de pouvoir obtenir une valeur absolue, notamment en étudiant la profondeur de mesure.

L'estimation d'une mesure de perfusion absolue a déjà été obtenue *in vitro* [69] et des couches de peau ont été modélisées à l'aide de simulations de Monte Carlo [155], [156] en vue d'applications *in vivo*. Une méthode permettant une mesure absolue pourrait ainsi être développée en connaissant le chemin parcouru par les photons et les caractéristiques de diffusion des globules rouges [71]. Pour la connaissance de ces paramètres, une des difficultés est qu'une aggrégation d'érythrocytes affecte leurs propriétés optiques [157]. Or, un changement dans le coefficient de diffusion ou dans la fonction de phase d'un globule rouge affectera la mesure de perfusion. Le degré et l'impact de telles aggrégations sur le signal de sortie n'ont pas encore été déterminés. Néanmoins, la théorie présentée dans [71] indique qu'une valeur absolue de la perfusion, via la fluxmétrie laser Doppler, pourrait être observée lorsque des réponses auront été apportées à ce sujet. C'est pourquoi il est important de mieux connaître les propriétés optiques de la peau, ce qui fait l'objet de plusieurs travaux [155], [158]. D'autres facteurs, tels que la dépendance vis-à-vis de l'architecture microvasculaire, ne sont cependant pas à priori connus et sont par conséquent plus difficiles à prendre en compte pour l'instrumentation laser Doppler.

Des améliorations dans le traitement des données peuvent également être apportées. Ainsi, une méthode basée sur des simulations de Monte Carlo permettant de générer numériquement le photocourant, a récemment été proposée [159]. En imagerie laser Doppler, un algorithme permettant une détermination plus rapide des fluctuations du moment de premier ordre du photocourant a notamment été proposé [160]. Des auteurs ont également simulé un imageur laser Doppler plein champs idéal, en utilisant la méthode de Monte Carlo [161].

Pour ce qui est des améliorations techniques, la construction d'un moniteur de fluxmétrie laser Doppler ayant différents écarts de fibres optiques et fonctionnant à différentes longueurs d'ondes pourrait être intéressant [162]. Pour ce qui est de l'imagerie laser Doppler, des améliorations ont aussi été proposées, en combinant notamment une source lumineuse et une caméra CMOS [69]. Des améliorations telles que l'utilisation d'une caméra CMOS ayant un meilleur rapport signal à bruit ont également été étudiées [163]. Le développement de nouvelles techniques, telle l'imagerie laser basée sur la granularité (voir partie 1.4.2 page 42), est également une voie d'améliorations possibles.

Chapitre 2

Utilisations cliniques des signaux de fluxmétrie laser Doppler

Le chapitre précédent a permis de comprendre la technique de fluxmétrie laser Doppler. Depuis plusieurs années, cette technique est fréquemment utilisée en recherche clinique [61], [164]. Elle donne des informations sur l'état de la microcirculation du sujet et fournit des renseignements précieux pour des évaluations spécifiques de l'état vasculaire de différents organes. Les pathologies ciblées incluent, entre autres, le diabète, l'hypertension et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (voir partie 2.1 page 49). La technique de fluxmétrie laser Doppler permet également l'étude de la dysfonction endothéliale, qui est la première lésion menant vers l'athérosclérose [165].

Actuellement, l'utilisation clinique des signaux de fluxmétrie laser Doppler consiste principalement à observer la variation du signal de perfusion suite à un stimulus. Dans ce chapitre, nous allons tout d'abord présenter quelques domaines d'applications de la technique de fluxmétrie laser Doppler, puis nous montrerons différents stimuli, leur impact sur la physiologie de la zone étudiée et l'apport des signaux de fluxmétrie laser Doppler pour l'interprétation des phénomènes sous-jacents.

2.1 Quelques domaines d'application

Du fait de la facilité d'utilisation de la technique de fluxmétrie laser Doppler, des recherches expérimentales et des essais cliniques réalisés à l'aide de moniteurs de fluxmétrie laser Doppler ont été entrepris sur différents organes et dans des disciplines variées.

Ainsi, des travaux ont été réalisés sur le rein [166], [126], le foie [167], [168], les intestins [169], [170], le cerveau [171], [172], [173] et la peau [174], [175], [176], [177], [178], [179], [76].

En outre, en utilisant des sondes aiguilles, la perfusion sanguine peut être étudiée par exemple dans les tendons ou les muscles [180], [96], [97] et dans les tissus osseux [181], [182], [183], [184], [185], [186].

L'analyse de la perfusion tissulaire peut également être utile en chirurgie plastique. En effet, en monitorant la perfusion sanguine dans les implants et lambeaux, des signes précoces de mauvaise circulation peuvent être détectés [187], [188], [189], [190], [191]. Le moniteur de fluxmétrie laser Doppler peut aussi être utilisé pour différencier une brûlure superficielle d'une brûlure profonde. Il a été remarqué que le jour même de la brûlure, cette technique peut permettre de prévoir si celle-ci pourra ou non se cicatriser [192], [193].

Les moniteurs de fluxmétrie laser Doppler sont également utilisés en médecine vasculaire et en chirurgie vasculaire. La microangiopathie diabétique peut être détectée et évaluée par mesure de perfusion sanguine. Cette analyse se révèle très utile pour quantifier les effets et les besoins de la prescription médicamenteuse mais aussi pour définir les niveaux d'amputations [21], [194], [195], [196]. La fluxmétrie laser Doppler a aussi permis d'étudier les maladies vasculaires périphériques. En effet, pour les patients atteints d'occlusions artérielles périphériques, la mesure de perfusion sanguine peut être utilisée pour localiser la zone de rétrécissement [197], [198], [199], [200], [115], [114].

La technique de fluxmétrie laser Doppler peut, en outre, être utilisée en gastroentérologie. La viabilité d'un tissu peut en effet être déterminée durant l'opération par mesure de perfusion sanguine dans l'intestin grêle ischémié ou en suivant la propagation des lésions. Cette technique peut être combinée à l'endoscopie en introduisant les fibres optiques à travers le canal à biopsie de l'endoscope. La position exacte de l'ex-

trémité de la sonde en face de la muqueuse peut être contrôlée par le canal de vision de l'endoscope [201], [202].

En pharmacologie, la technique de fluxmétrie laser Doppler est utilisée avec succès pour enregistrer les effets microvasculaires de substances vasoactives et de drogues. Elle permet d'observer la mesure de perfusion sanguine correspondante à la dose injectée [203], [204]. Pour l'administration de drogues de façon non invasive, la technique de iontophorèse peut être intégrée aux sondes de fluxmétrie laser Doppler [205], [206].

Pour l'observation de nombreuses maladies de la peau, telles que l'ulcère des jambes ou le psoriasis, la dermatologie peut aussi avoir recours à la technique de fluxmétrie laser Doppler [207], [208].

Ces applications sont les plus fréquentes dans la littérature mais bien d'autres existent comme l'étude de phénomènes de Raynaud [209], [210], [211]. Des vues d'ensemble plus approfondies des diverses applications du moniteur de fluxmétrie laser Doppler peuvent être retrouvées dans les références [33], [60], [212], [213], [214].

Dans certaines applications cliniques, une représentation de la distribution spatiale de la perfusion tissulaire peut être plus appropriée qu'une représentation mono point. Ainsi, la technique d'imagerie Doppler est utilisée en allergologie, notamment pour visualiser et quantifier l'érythème produit par un composant appliqué sur la peau [215], [216], [217]. Cela permet d'observer l'évolution de l'irritation et le type de réaction irritante pour chaque composant.

Dans le domaine de l'observation des brûlures, de nombreuses études ont comparé favorablement la technique d'imagerie laser Doppler à d'autres méthodes [218], [219], [220], [221]. De plus il a été montré que cette technique permet d'apporter une aide à la décision pour les cliniciens [222], [223], [224], [225]. Un exemple de résultat obtenu par l'imagerie laser Doppler est montré Figure 2.1.

Tout comme les moniteurs, les imageurs de fluxmétrie laser Doppler (apparus plusieurs années après) sont de plus en plus utilisés dans des domaines très variés.

Comme indiqué précédemment, la plupart des analyses utilisant la technique de fluxmétrie laser Doppler s'appuie sur l'étude des variations d'amplitude des signaux suite à un stimulus. Dans ce qui suit, certains des ces stimuli sont présentés, et les variations d'amplitude des signaux observées sont commentées.

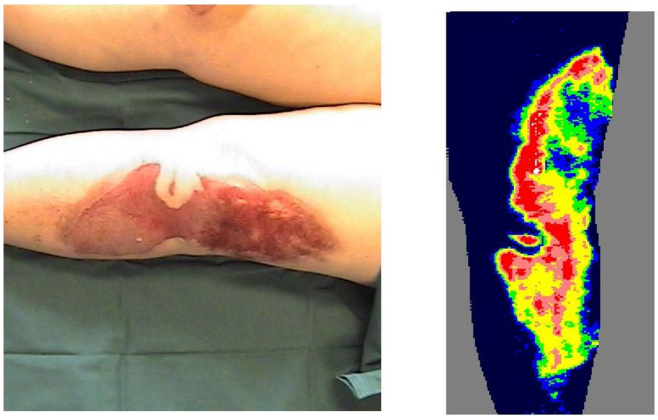

FIGURE 2.1 – Photographie d'une zone brulée et image correspondante de la perfusion microvasculaire obtenue par la technique d'imagerie laser Doppler utilisant un miroir. Figure issue de [8].

2.2 Occlusion vasculaire

2.2.1 Hyperémie post-occlusion

Si l'écoulement sanguin à travers un tissu est arrêté en compressant l'artère d'alimentation, ou est diminué au point d'être inadéquate pour la nutrition du tissu (un état appelé ischémie), alors l'écoulement sanguin immédiatement après le relâchement de la compression augmente brusquement, puis diminue progressivement. Cette réaction hyperémique est, en général, caractérisée par un pic du flux sanguin, qui survient quelques secondes après la suppression de l'occlusion [226]. Ce phénomène appelé hyperémie réactionnelle, peut être généré en plaçant un brassard pneumatique au dessus de l'avant-bras et en augmentant la pression de 50 mm Hg au delà de la pression systolique pendant une période qui est habituellement de 1 à 3 minutes. Certaines études ont montré une corrélation linéaire entre le temps d'occlusion et l'amplitude de la réponse hypérémique [227], [228]. Ce phénomène peut s'observer sur la face ventrale de l'avant-bras, sur de la peau sans lésions dermatologiques [229], mais également sur les membres inférieurs [230].

Pour expliquer les mécanismes impliqués dans la réponse hyperémique, quatre facteurs principaux ont été proposés : les vasodilatateurs métaboliques, les vasodilatateurs endothéliaux, la réponse myogénique et les nerfs sensitifs.

Plusieurs études ont suggéré une interaction entre les mécanismes myogéniques et métaboliques [231], [232], la durée de l'occlusion pouvant modifier la contribution relative de chaque facteur. La réponse myogénique contribue probablement de manière importante à l'hyperémie qui suit une courte occlusion artérielle (< 30 s). Les artérioles se dilatent en réponse à la chute de la pression transmurale [233]. Les vasodilatateurs métaboliques s'accumulent pour des périodes d'occlusions plus longues.

Parmi les vasodilatateur endothéliaux, l'oxyde nitrique n'a, à priori, pas un rôle crucial dans la réponse hyperémique [234], [235]. Le rôle des prostaglandines reste incertain. Tandis que certaines études suggèrent qu'elles jouent un rôle important dans la vasodilatation de la réponse hyperémique [176], [236], d'autres prétendent que les prostaglandines n'ont aucun rôle dans la réponse hyperémique post-occlusive chez l'Homme [175], [237]. Il n'y a actuellement que peu de données concernant l'implication potentielle de facteurs hyperpolarisants dépendants de l'endothélium (EDHF en anglais). Récemment, une étude a cependant suggéré un rôle important de certains

facteurs hyperpolarisants dépendants de l'endothélium dans la réaction hypérémique de la circulation cutanée [175].

L'intervention d'un réflexe local, impliquant les nerfs sensitifs, dans la réaction hypérémique post-occlusive, a également été mise en évidence sur l'avant-bras [236].

De manière générale, plus la période ischémique est longue, plus l'accumulation de substances vasodilatatrices sera grande, et plus l'écoulement sanguin cumulé total sera important. Ainsi, un plateau hyperémique précède la décroissance lors d'occlusions de longue durée. La réponse hyperémique représente donc une réponse microvasculaire complexe suite à une période d'ischémie relativement importante. Dans cette réponse, l'endothélium a un rôle potentiel mais indépendemment de l'oxyde nitrique.

L'évaluation de la réaction hyperémique post-occlusive peut fournir des informations importantes sur les modifications de la microcirculation et est un indicateur sensible de l'athérogenèse (production et développement d'athéromes) [238], [239]. En outre, le degré de dégradation de l'endothélium est inversement proportionnel au degré de vasodilatation et à la réaction hyperémique [240]. Ainsi, il a été suggéré que l'évaluation périodique de la réponse hyperémique post-occlusive peut être un pronostic important de la fonction microvasculaire [241].

2.2.2 Observation des signaux de fluxmétrie laser Doppler

La mesure de la réaction hyperémique post-occlusion du flux sanguin cutané peut se faire de manière non invasive à l'aide de la technique de fluxmétrie laser Doppler. Un exemple de signal de fluxmétrie laser Doppler, enregistré sur la face ventrale de l'avant-bras, avant, pendant et après une occlusion vasculaire, est présenté Figure 3.18. Cette figure permet de visualiser les différents paramètres, obtenus lors d'une période ischémique de 3 minutes, qui peuvent être quantifiés à partir de la réponse du flux sanguin suite à une occlusion vasculaire. Le paramètre le plus communément utilisé est la valeur du pic post-occlusion vasculaire (ou pic hyperémique). Cependant, il n'existe pas de consensus concernant la sélection du paramètre. Par exemple, dans des études cliniques, la réponse hyperémique a été exprimée comme étant :

- la valeur du pic, moins la ligne de base, et l'aire sous la courbe [242],
- la valeur du pic moins le zéro biologique [209],

- le pourcentage de la valeur de la ligne de base par rapport au pic [176],
- ou l'augmentation de l'écoulement post-ischémique en utilisant l'aire sous la courbe au repos et après l'occlusion vasculaire [243].

Il a été montré que l'expression de l'aire sous la courbe fournit des variabilités inter et intra sujets plus importantes que l'expression de données normalisées par rapport à une vasodilatation maximale [234]. De plus, les données exprimées en valeurs absolues ont une plus faible variabilité que les données exprimées en pourcentage de la ligne de base et présentent une très bonne reproductibilité [244]. En outre, la variabilité intra sujets est plus liée au site de mesure qu'à une variabilité temporelle [245].

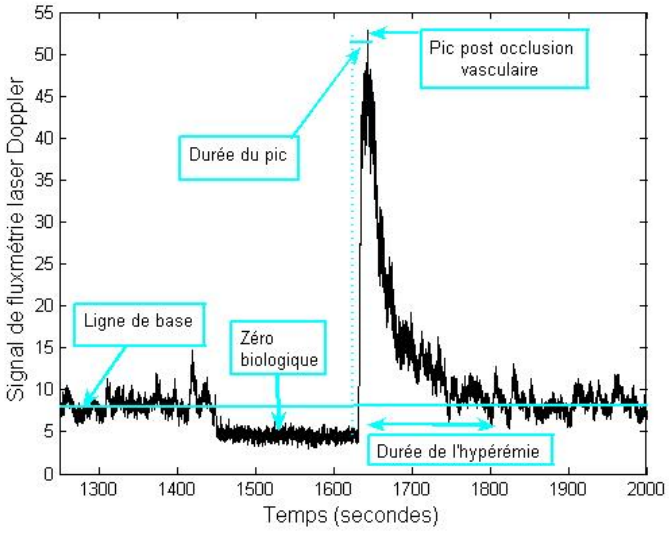

FIGURE 2.2 – Signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré avant, pendant et après une occlusion vasculaire de 3 minutes.

L'observation de signaux de fluxmétrie enregistrés, avant, pendant et après une occlusion vasculaire, sur les membres inférieurs, a permis de différencier des sujets sains de patients ayant un diabète de type 1 (ou diabète insulino-dépendant ; forme de diabète sucré). En effet, sur les signaux de fluxmétrie laser Doppler, la durée du pic observé suite à une occlusion vasculaire est, à priori, liée à la résistance vasculaire des membres [246]. Certaines études ont ainsi montré une prolongation de cette durée chez les patients ayant une maladie touchant les artères périphériques, comme le diabète [247], [248], [249], [250] et un retour à la normale suite à différentes

revascularisations [251]. Une étude compilant les résultats obtenus par différents groupes de recherche a abouti à des résultats similaires pour des patients atteints d'athérosclérose (une maladie de la paroi artérielle, entraînant des formations de plaques de cholestérol qui réduisent le calibre des artères et peuvent en provoquer l'obstruction) [230].

Une étude a montré que les valeurs moyennes de la réponse hyperémique maximale sont également significativement plus faibles chez les patients diabétiques, par rapport à celles obtenues sur les sujets sains [247]. En outre, cette étude a également montré chez les femmes des variations de flux sanguins plus petites, sur les signaux de perfusion enregistrés sur le pied, que chez les hommes [247]. Les auteurs mettent en avant la protection par les oestrogènes pour expliquer ce phénomène [7], [247]. Des modifications de la réponse hyperémique post-occlusive en fonction du cycle menstruel [252], [253] et du sexe [254], ont également été observées sur des signaux de fluxmétrie laser Doppler.

Par ailleurs, il existe une relation inverse entre la valeur maximale de l'hyperémie et un marqueur biochimique du dysfonctionnement endothélial (le N-acetyl-beta-glucosaminidase) [255]. Une possible corrélation entre la valeur du pic hyperémique et l'obésité a également été observée [256]. Ceci est physiologiquement cohérent. En effet, une part relativement importante de tissus adipeux chez les personnes obèses aboutit, probablement, à une forte consommation d'oxygène et un taux métabolique important [257]. Ceci peut altérer le flux hyperémique [128].

Une autre étude a permis d'observer, sur des signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur des sujets sains, l'influence de l'âge sur la réponse hyperémique post-occlusive [258]. Le processus de vieillissement aboutit à une modification de la qualité du collagène et à une diminution de l'élastine et de substances fondamentales de la peau [259], [260], [261]. De plus, le nombre de vaisseaux capillaires nutritifs cutanés diminue avec l'âge [262]. Les auteurs observent une réduction de la réponse hyperémique post-occlusive sur les sujets âgés, par rapport à celle observée sur les sujets jeunes [258]. En outre, une influence de la cigarette a récemment été mise en évidence [263].

2.3 Chauffage cutané local

2.3.1 Thermorégulation de la peau

Chez les humains, le flux sanguin cutané peut augmenter de manière substantielle en réponse à une chaleur importante. Ceci se fait, notamment, via une vasodilatation des vaisseaux [264], [265]. Une telle réponse représente un aspect vital de la thermorégulation. En effet, la vasodilatation et l'augmentation du flux sanguin cutané sont essentielles à la dissipation de la chaleur, durant une exposition à une température élevée ou pendant un exercice physique.

Une altération du flux sanguin cutané peut avoir des conséquences importantes et notamment diminuer la capacité à maintenir la température du corps. Ainsi, lors de la ménopause, une modification du taux d'hormones altère la thermorégulation [266], [267]. Chez les patients atteints de diabète de type 2 (ou diabète non insulinodépendant), une détérioration du contrôle vasculaire cutané peut contribuer à l'augmentation de la fréquence des affections liées à la chaleur (coup de chaleur, épuisement lié à la chaleur), en cas de température ambiante élevée [268], [269].

La thermorégulation physiologique chez l'Homme comprend la dissipation et la génération de chaleur, en réponse à différents stimuli thermiques, externe(s) et/ou interne(s). Le contrôle central de la thermorégulation se situe dans la région préoptique de l'hypothalamus antérieur. L'information sur les températures internes et de surface (peau) y est relayée, afin de coordonner les réponses appropriées [270], [271]. Le système nerveux sympathique joue également un rôle important. Les nerfs adrénergiques vasoconstricteurs sont activés de manière tonique dans un environnement thermique neutre [272]. Ainsi, des modifications subtiles dans l'activité de ce système sont responsables de la maintenance d'une température normale du corps. Cela est rendu possible par le fait que de légères modifications du flux sanguin cutané peuvent engendrer des changements relativement importants dans la dissipation de la chaleur. Le système sympathique vasodilatateur est, lui, seulement activé pendant l'augmentation de la température interne, ce qui arrive lors d'exercices physiques ou lors d'une exposition à une température élevée [264], [273].

En plus des réflexes de contrôle du flux sanguin cutané, par les systèmes vasoconstricteur et vasodilatateur sympathiques, la température locale d'une aire de peau contribue aussi de manière importante au contrôle du flux sanguin cutané

de cette zone. Le chauffage local de la peau cause une vasodilatation directe et importante au niveau de l'aire chauffée. Sur un sujet sain humain, une température locale prolongée de l'ordre de 42 °C - 44 °C provoque une vasodilatation maximale des vaisseaux [274], [275]. Cette vasodilatation maximale correspond à la capacité maximale vasodilatatrice des vaisseaux [274].

La thermorégulation a été passée en revue de manière détaillée dans différents livres [276], [277] ou articles [278], [279], [280].

2.3.2 Observation des signaux de fluxmétrie laser Doppler

L'observation, à l'aide d'un moniteur de fluxmétrie laser Doppler, de la vasodilatation introduite par un chauffage cutané local, montre une évolution biphasique. Un signal de perfusion enregistré, lors d'un chauffage cutané local à 44 °C, est présenté Figure 3.19. L'enregistrement du signal de fluxmétrie laser Doppler montré Figure 3.19, a été réalisé à l'aide d'un module thermique ($PF5020$), qui est utilisé pour contrôler et maîtriser la provocation de chaleur sur une petite surface. L'utilisation d'une sonde laser Doppler thermostatique permet de chauffer précisément le tissu à la température désirée, pendant que le signal de perfusion est enregistré de façon continue. Sur la Figure 3.19, nous observons une première phase, constituée d'une augmentation initiale rapide de l'amplitude du signal de fluxmétrie laser Doppler, suivie d'une légère diminution. S'en suit une augmentation plus lente de l'amplitude qui atteint un plateau après un peu plus de 20 minutes de chauffage. Des résultats similaires ont été décrits dans la littérature [281], [282]. Le niveau final de l'amplitude du signal de perfusion dépend, entre autres, de la température utilisée [275].

Durant un chauffage cutané local, la première phase de vasodilatation est principalement liée à l'activité locale neurogénique. En effet, l'application d'un anesthésique local inhibe ce pic [282], contrairement à un blocage neural proximal [275]. Bien que le blocage neural local empêche le premier pic, il n'a aucune action sur la deuxième phase, de croissance plus lente. L'oxyde nitrique a, en revanche, un rôle important dans l'initiation et l'entretien de cette seconde phase. En effet, un inhibiteur de synthèse de l'oxyde nitrique empêche cette vasodilatation qu'il soit administré avant le chauffage local, ou lorsque la vasodilatation a atteint un plateau [274], [282]. Les prostanoïdes, en

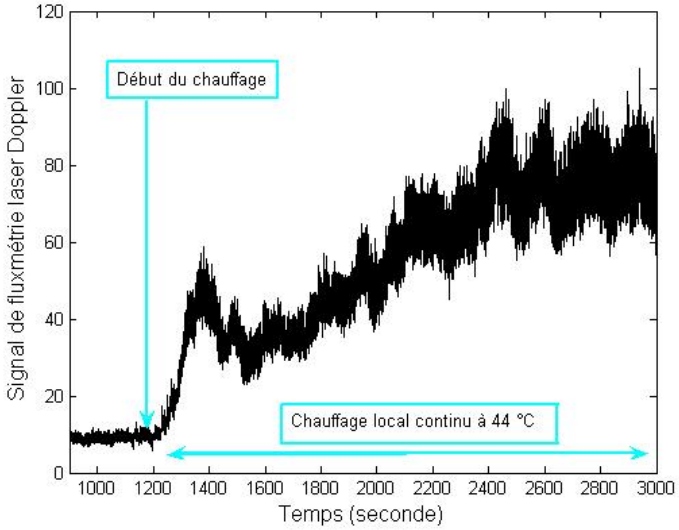

FIGURE 2.3 – Signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré avant et pendant un chauffage cutané local de 44 ° C.

revanche, ne semblent pas avoir de rôle dans cette phase de vasodilatation [283], [284].

L'observation des signaux de fluxmétrie laser Doppler lors d'un chauffage cutané local, a permis de mettre en avant l'implication de l'oestrogène et de la progestérone dans le contrôle du flux sanguin cutané chez la femme jeune [285]. Des résultats similaires ont été obtenus, pour une température ambiante élevée, à l'aide de la fluxmétrie laser Doppler, chez la femme post ménopausée [266]. De manière générale, les oestrogènes favorisent la vasodilatation cutanée et ainsi la dissipation de chaleur. L'effet des progestérones est moins évident, mais cette hormone est considérée comme calorigène, notamment du fait qu'elle inhibe la vasodilatation cutanée [286]. Chez les femmes post ménopausées, ni le flux sanguin cutané au repos, ni la vasodilatation maximale suite à un chauffage cutané local ne sont, à priori, modifiés par l'hormonothérapie substitutive [287]. Chez les femmes pré ménopausées, au contraire, une étude a montré qu'un fort état hormonal augmente la vasodilatation locale [285]. Sachant que l'oestrogène augmente la vasodilatation dépendante de l'oxyde nitrique [288], ces résultats concordent avec des études antérieures ayant montré une dépendance de l'oxyde nitrique dans la vasodilatation suite à un chauffage local [282], [274].

L'érythromélalgie est un important trouble microvasculaire cutané, qui peut être lié à une altération de la thermorégulation locale ou globale. Il se manifeste par des érythèmes paroxystiques (rougeurs cutanées) au niveau des extrémités des membres, principalement les pieds, associés à des sensations de brûlures [289], [290]. L'observation des signaux de perfusion lors d'un chauffage cutané local, montre une amplitude plus faible chez les patients ayant une érythromelalgie, comparée à celle obtenue avec des sujets sains [291]. D'après la compréhension actuelle du chauffage cutané local [292], [282], [275], ces résultats pourraient être compatibles avec la réduction de la densité vasculaire, une diminution de la vasodilatation due aux nerfs sensitifs, ou une combinaison de ces deux phénomènes [293].

L'observation des signaux de fluxmétrie laser Doppler, enregistrés sur des patients diabétiques, lors d'un chauffage cutané local, a également été réalisée. Il apparaît que les patients ayant un diabète de type 2 ont une vasodilatation moins prononcée que les sujets sains, suite à un chauffage cutané local à 44 °C [294]. Une étude a montré que, en général, cette température provoque une sensation de douleur liée à la chaleur [295]. Ainsi, la relation entre la diminution de la réponse et la présence ou l'absence de neuropathie reste à élucider. Ce domaine reste un important secteur de recherche pour des travaux futurs.

De multiples travaux ont été réalisés sur les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés lors d'un chauffage cutané local. Des auteurs ont ainsi montré une absence de la seconde phase (plateau) sur des patients ayant un syndrome de tachycardie posturale orthostatique [296]. Une autre étude a mis en avant la perte des réflexes d'axones (première phase : augmentation initiale rapide) sur des patients ayant des douleurs chroniques à la moëlle épinière [297]. L'observation des signaux de perfusion, enregistrés lors d'un chauffage cutané local, a également été réalisée, entre autres, sur des nouveaux nés [298] et des hommes âgés [299].

Toutes ces données ouvrent une nouvelle aire d'investigation pour l'évaluation de la fonction microvasculaire, y compris de l'oxyde nitrique, libéré dans les pathologies macrovasculaires chez l'Homme [226].

2.4 Iontophorèse

La iontophorèse est un procédé permettant la pénétration de molécules chargées, positivement ou négativement, dans des cellules ou des tissus sous l'effet d'un courant électrique direct ou alternatif [300] (voir *Annexe 1* page 180). L'idée d'utiliser de l'électricité en médecine fut émise dès 1747 par Pivati (cité dans [301]), avant d'être popularisée au début du 20ème siècle [302]. Couplé avec la technique de fluxmétrie laser Doppler, ce procédé permet, notamment, d'observer l'effet de drogues sur le flux microcirculatoire, grâce à la diffusion simplement locale de la molécule. La quantité de drogue délivrée dépend de l'amplitude et de la durée du courant appliqué. Il a été montré que le courant, en lui-même, peut modifier les propriétés de la microcirculation et notamment provoquer une légère vasodilatation [177]. Dans cette partie, nous allons plus particulièrement nous intéresser à deux substances réguliérement utilisées lorsque la technique d'iontophorèse est couplée à la fluxmétrie laser Doppler : l'acéthylcholine (ACh) et le nitroprussiate de sodium (NPS).

2.4.1 Acéthylcholine et nitroprussiate de sodium

L'ACh est le neurotransmetteur de nombreux neurones et principalement des jonctions neuromusculaires chez les vertébrés. Selon le type de récepteur sur lequel elle se lie, l'ACh a un effet soit excitateur, soit inhibiteur [303].

L'ACh provoque une vasodilatation des vaisseaux. Les mécanismes responsables de cet effet, en particulier dans la microcirculation cutanée, ne sont pas complètement connus [304]. Or les réponses à cette question pourraient avoir des conséquences importantes. En effet, la vasodilatation impliquée par l'ACh est liée à l'endothélium. Or si les prostaglandines joueraient un rôle majeur dans la vasodilatation due à l'endothélium, des effets de l'acide acétylsalicylique pourraient être contre productifs [305]. Il se trouve que ce dernier est très utilisé pour son action antiplaquettaire chez les patients atteints de pathologies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires [306], [307]. En outre, si les prostaglandines jouent un rôle majeur dans le réflexe d'axone, par l'intermédiaire de la fibre C, la réduction de ce réflexe peut atténuer la capacité de générer une réponse inflammatoire neurogénique [308], [309]. L'atténuation de cet important réflexe protecteur, chez des patients ayant des neuropathies périphériques, diminue la cicatrisation des plaies et augmente la prédisposition aux infections, menant ainsi à une ulcération cutanée, à une grangène, et finalement à une amputation [310], [311].

Les facteurs libérés par l'endothélium, en réponse à l'ACh, incluent l'oxyde nitrique, les prostanoïdes vasoactives et des facteurs hyperpolarisants dépendants de l'endothélium. Cependant, la contribution relative de ces facteurs à la vasodilatation cutanée n'est pas claire [312], [313], [314].

Une étude a rapporté que la vasodilatation de la microcirculation de l'avant-bras, due à l'ACh, n'est pas induite par des mécanismes dépendant des prostanoïdes [315]. Au contraire, d'autres études ont suggéré que la vasodilatation cutanée au niveau de l'avant-bras, est principalement induite par des mécanismes dépendant des prostanoïdes [316], [317]. Ces études ont utilisé différentes formulations et voies d'administration d'acide acétylsalicylique, ainsi que différents protocoles d'iontophorèse d'ACh. Plusieurs explications sont possibles pour l'obtention de ces résultats conflictuels. Tout d'abord, l'ACh a un mode d'action sur le flux sanguin qui dépend de la dose utilisée. En effet, une vasodilatation est observée pour les faibles concentrations, tandis qu'une vasoconstriction se produit pour les fortes concentrations [318]. Selon certains auteurs, les résultats divergents obtenus sur la contribution relative des prostanoïdes vasoactives, pourraient être liés, au moins en partie, à l'atténuation, non reconnue, du réflexe d'axone par l'acide acétylsalicylique [305]. Ces auteurs suggèrent également que les prostanoïdes ne contribuent ni au flux sanguin au repos, ni à la vasodilatation provoquée par l'ACh au niveau de l'avant-bras chez les sujets sains. Cependant, d'après eux, le réflexe d'axone et par déduction l'inflammation neurogénique sont induits, en partie, par les prostanoïdes qui augmentent le flux sanguin local. L'effet anti-inflammatoire de l'inhibition des cyclo-oxygénases serait dû, en partie, à l'atténuation de cet accroissement du flux sanguin [305].

Des études récentes ont également montré le rôle limité de l'oxyde nitrique dans la vasodilatation induite par l'ACh [319], [320]. En effet, cette vasodilatation est inchangée, ou seulement partiellement diminuée, lors de l'inhibition de l'oxyde nitrique.

Le NPS se présente comme un sel inorganique [321]. C'est un vasodilatateur puissant qui exerce, au niveau des vaisseaux périphériques, un effet direct indépendant du système nerveux végétatif, permettant d'abaisser presque immédiatement la pression artérielle [322], [323]. Il est notamment utilisé dans des circonstances cliniques difficiles de l'urgence hypertensive [324]. De plus, ses propriétés vasodilatatrices font l'objet de plusieurs études [325], [326], [327]. Le mécanisme de cette vasodilatation

serait lié à l'oxyde nitrique libéré par le NPS, qui jouerait le rôle de relaxateur des muscles lisses [328], [329].

La migration ionique durant la iontophorèse concerne indistinctement tous les ions présents dans la solution, les anions étant attirés par l'anode et les cations par la cathode. Si d'autres ions que la substance médicamenteuse sont présents dans la solution, ils entreront en compétition pour la migration. La pénétration de la molécule sera d'autant moins importante que la quantité d'ions compétitifs est importante par rapport à la quantité d'ions médicamenteux. C'est pourquoi, la solution médicamenteuse est, parfois, mise dans de l'eau désionisée. Par ailleurs, avec l'ACh comme avec le NPS, la réponse obtenue est, en général, plus importante avec de l'eau désionisée qu'avec du chlorure de sodium [330].

2.4.2 Observation des signaux de fluxmétrie laser Doppler

Dans le cadre de l'étude du flux sanguin cutané, l'ACh est utilisée pour induire un flux sanguin ayant comme médiateur l'endothelium, et le NPS est, au contraire, utilisé pour provoquer un flux sanguin sans médiation d'endothélium.

L'observation des signaux de fluxmétrie laser Doppler, lors d'une iontophorèse d'ACh, montre un premier pic d'amplitude, suivi d'une vasodilatation prolongée [331]. Un exemple de signaux de perfusion enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain, lors de iontophorèses d'ACh et de NPS, est montré Figure 3.20. L'enregistrement a été réalisé à l'aide de deux sondes ($PF481 - 1$, Perimed, Suède) positionnées à 4 cm l'une de l'autre. Ces sondes possèdent une éponge périphérique pouvant être imbibée d'une solution d'une molécule vaso-active. Elles ont chacune été imbibées par $0,2$ ml de solution contenant de l'eau désionisée et respectivement 2 % d'ACh et 1 % de NPS. Les sondes d'ACh et de NPS sont stimulées par un même générateur (Periiont, Micropharmacology System, $PF382$, Perimed, Suède) à une intensité de $0,1$ mA pendant 20 s. L'anode est reliée à la sonde d'ACh et la cathode à la sonde de NPS.

L'étude de signaux de fluxmétrie laser Doppler, enregistrés lors de iontophorèses

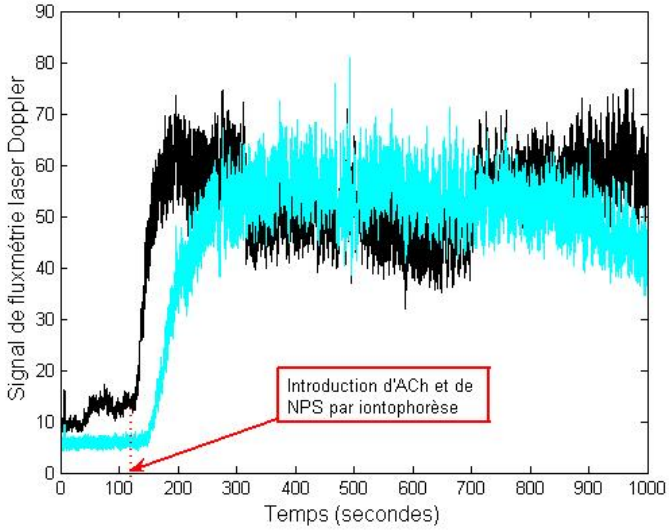

FIGURE 2.4 – Signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur des sites différents de l'avant-bras d'un sujet sain, pendant la iontophorèse d'acétylcholine (en foncé) et de nitroprussiate de sodium (en clair).

simultanées d'ACh et de NPS sur des sites différents, a permis de mettre en avant l'implication de dysfonctionnement endothéliaux dans l'hypertension artérielle essentielle (hypertension artérielle sans cause décelable ou démontrée) [332]. En effet, des signaux de perfusion ont montré une baisse significative du flux sanguin cutané, lors d'une iontophorèse d'ACh, sur les patients atteints d'hypertension artérielle essentielle par rapport aux sujets sains. Les résultats obtenus lors d'une iontophorèse de NPS n'ont pas montré de baisse significative. Or l'ACh est un vasodilatateur dépendant de l'endothélium contrairement au NPS.

Récemment, une étude a suggéré que l'utilisation de iontophorèse de NPS est une méthode efficace pour augmenter le flux sanguin sur les avant-bras de patients atteints de sclérodermie généralisée [333]. D'autres auteurs ont évoqué l'idée d'une utilisation thérapeutique de iontophorèses d'ACh et de NPS pour les patients ayant de graves ischémies au niveau des doigts [334].

La technique de fluxmétrie laser Doppler a également permis à certains auteurs de suggérer une diminution, avec l'âge, de la contribution des prostaglandines dans la vasodilatation induite par l'ACh. [319].

2.5 Conclusions

De nombreuses pathologies vasculaires modifient la microcirculation cutanée. La fluxmétrie laser Doppler est donc de plus en plus utilisée en recherche clinique. Cette technique permet, en effet, d'évaluer les modifications de la microcirculation cutanée de manière non invasive et en temps réel. L'observation des signaux de perfusion, suite à différents stimuli, fait ainsi l'objet de nombreuses études cliniques. Plusieurs d'entre elles utilisent les variations de réponse dues à ces stimuli (en particulier les iontophorèses d'ACh et de NPS et le chauffage cutané local) comme marqueurs de substitution de la fonction endothéliale. L'endothélium est particulièrement étudié car il a un rôle clé dans l'homéostasie vasculaire, à travers la libération d'une variété de substances (autocrines ou paracrines) [335].

Récemment, des auteurs ont montré que les mesures de modifications de la microcirculation cutanée, réalisées à travers les changements de la ligne de base et la durée du pic suite à différents stimuli, possèdent une bonne reproductibilité, lorsqu'elles sont réalisées dans un environnement contrôlé avec un protocole standardisé [336]. Les stimuli étudiés dans cet article sont la l'iontophorèse d'ACh, l'occlusion vasculaire, et le chauffage cutané local. Ces derniers ont été réalisés sur l'avant-bras de sujets sains, à plusieurs jours d'intervalle.

Une autre étude a également mis en avant une bonne reproductibilité des signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés lors d'une occlusion vasculaire et d'un chauffage local à 44 °C sur l'index de sujets sains [337]. Cependant, l'utilisation en routine clinique d'un fluxmètre laser Doppler sur l'avant-bras n'est pas conseillée, du fait de la forte variabilité spatiale du système microvasculaire.

Ces études ont permis, non seulement de mieux comprendre la microcirculation cutanée, mais également de pouvoir différencier des patients de sujets sains. La technique de fluxmétrie laser Doppler pourrait ainsi devenir un outil d'aide à la décision pour le diagnostic précoce de nombreuses pathologies impactant le système cardiovasculaire périphérique.

Dans cette optique, une analyse plus poussée, des signaux de fluxmétrie laser Doppler paraît d'un grand intérêt. Pour cela, il est remarquable de noter que les signaux

de perfusion, comme la plupart des signaux physiologiques, présentent des fluctuations se superposant à la valeur moyenne. Ces fluctuations peuvent simplement refléter le fait qu'un système physiologique est constamment perturbé par du bruit, interne et externe. Cependant, ces fluctuations ne pourraient elles pas contenir de l'information "cachée" reflétant des mécanismes de contrôle sous-jacents [338] ?

Afin d'apporter des éléments de réponse à cette question, nous avons étudié l'originie des fluctuations observées sur les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la peau. Le chapitre suivant présente cette étude et les différents outils d'analyse développés.

Chapitre 3

Origine des fluctuations des signaux de fluxmétrie laser Doppler : première approche

Dans le chapitre précédent nous avons vu l'utilité des signaux de fluxmétrie laser Doppler dans la recherche clinique. Ainsi l'observation de paramètres simples tels que l'évolution de la valeur de perfusion suite à différents stimuli peut apporter des informations cliniques intéressantes. Nous allons dans ce chapitre nous intéresser plus précisément aux propriétés des signaux de fluxmétrie laser Doppler. Pour cela des signaux enregistrés sur des outils d'étalonnage ou sur différentes zones anatomiques de la peau sont étudiés. Tous les signaux présentés ci-dessous ont été analysés dans les domaines temporel et fréquentiel.

Après avoir introduit les différents signaux de fluxmétrie laser Doppler analysés, les résultats obtenus avec chaque type d'analyse seront présentés. Ceci permettra de tirer des premières conclusions sur les fluctuations des signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la peau et sur les différents phénomènes pouvant modifier leurs propriétés.

Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec le laboratoire de physiologie et d'explorations vasculaires du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Angers [339].

3.1 Présentation des signaux étudiés

Pour mieux comprendre les fluctuations observées sur les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la peau, des signaux enregistrés sur différents types de surfaces ont été analysés. Plusieurs cas ont ainsi pu être étudiés :

- 1) Le possible rôle joué par l'instrument a tout d'abord été analysé. Pour cela, les fluctuations obtenues avec le moniteur sans sonde et sur un disque de mise à zéro ont été observées afin de mieux comprendre l'influence de l'instrument et de la granularité du faisceau laser au niveau du photodétecteur.
- 2) L'influence du flux a ensuite été observée. Des signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras de sujets sains, avant et pendant une occlusion vasculaire ont ainsi été étudiés. Des signaux enregistrés dans du "Motility Standard" ont également été analysés.
- 3) L'impact des activités physiologiques sur les fluctuations des signaux de fluxmétrie laser Doppler a ensuite été étudié. Pour cela, des signaux enregistrés simultanément sur deux zones anatomiques différentes, la face ventrale de l'avant-bras et la paume de la main, ont été analysés.

L'enregistrement des signaux a été effectué dans une salle calme, ayant une température ambiante de $22 \pm 1\,^{\circ}$C. Comme conseillé par le constructeur, le moniteur laser Doppler ($PF5010$, Perimed) était allumé 30 minutes avant le début des mesures. De plus, avant les mesures, un étalonnage de chaque sonde utilisée (des sondes $PF408$, Perimed) était réalisé à l'aide d'un "Motility Standard" (voir partie 1.4.1 page 36). La fréquence d'échantillonnage utilisée était de 20 Hz. 3000 échantillons de chaque signal de fluxmétrie laser Doppler ainsi enregistré ont été étudiés.

Un premier enregistrement a été effectué avec le moniteur sans sonde. Ceci permet d'observer l'influence de l'instrument. Pour cela, la lumière de la salle a été éteinte afin d'éviter au maximum une propagation de la lumière dans le photodétecteur. Sur la Figure 3.1, deux signaux de fluxmétrie laser Doppler obtenus sont présentés. Ils ont été enregistrés à 5 minutes d'intervalle. L'amplitude moyenne du premier signal est de $-0,37$ (u. a.) avec un écart-type de $0,18$ (u. a.). Pour le second signal (enregistré 5 minutes après le premier), la valeur moyenne est de $-0,38$ (u. a.) avec un écart-type de $0,17$ (u. a.). Nous remarquons ainsi que les deux signaux, enregistrés dans les

mêmes conditions mais à des instants différents, semblent tout à fait similaires. Ils ont tous deux une valeur moyenne négative et un écart-type proche. De plus, en observant la Figure 3.1, nous pouvons noter que leur amplitude crête à crête est relativement faible (environ 1 unité de perfusion).

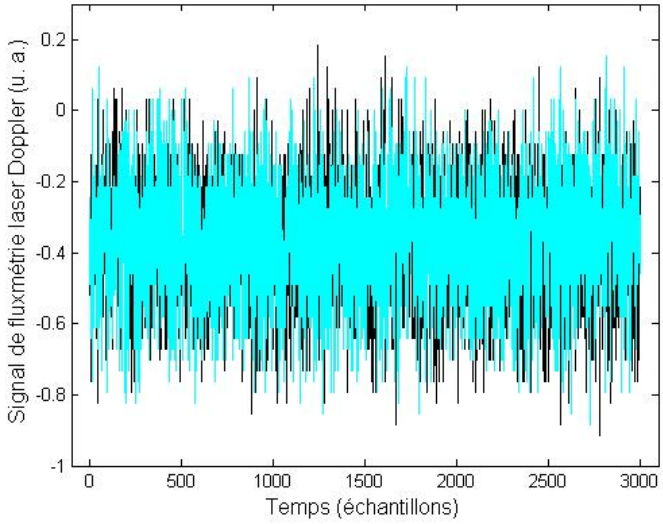

FIGURE 3.1 – Signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sans sonde sur l'instrument, à 5 minutes d'intervalle.

Un enregistrement sur un disque de mise à zéro a également été effectué (voir Figure 3.2). Le disque de mise à zéro est un diffuseur statique blanc composé de matière plastique. Ce disque permet d'obtenir une valeur "zéro" relativement stable qui peut être prise comme référence pour la valeur zéro de l'instrument [123]. La valeur moyenne du signal obtenu est de $-0,39$ (u. a.) avec un écart-type de $0,63$ (u. a.). Nous observons ainsi une moyenne similaire aux signaux enregistrés avec le moniteur "à vide", mais avec un écart-type plus important. La Figure 3.2 permet également d'observer une amplitude crête à crête plutôt faible (environ 4 unités de perfusion) mais plus élevée que pour les signaux enregistrés avec le moniteur "à vide". Les différences observées pourraient être dues à la granularité optique.

Un signal de fluxmétrie laser Doppler a également été enregistré dans une solution de "Motility Standard". Cette solution est une suspension de sphères de latex plus

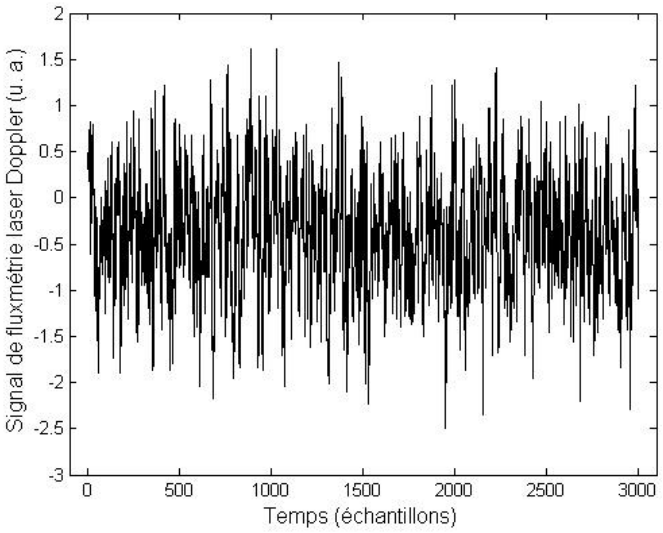

FIGURE 3.2 – Signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur un disque de mise à zéro.

petites que des globules rouges, qui amène à un plus grand décalage fréquentiel que pour une distribution de vitesse équivalente de globules rouges. Cependant, la densité spectrale de puissance correspondante est plutôt stable [340]. L'étude d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré dans du "Motility Standard" peut permettre d'observer les propriétés d'un signal ayant subi des décalages Doppler dus à des particules en mouvement, le tout dans une solution stable (sans flux). Les données constructeur stipulent que pour une température de $22 \pm 1\,^{\circ}$C, le signal de perfusion enregistré dans une solution de "Motility Standard" doit avoir une amplitude de 250 ± 15 (u. a.). La Figure 3.3 présente un signal de fluxmétrie laser Doppler ainsi enregistré. Sa valeur moyenne est de $246,22$ (u. a.) avec un écart-type de $7,09$ (u. a.). Ces valeurs sont bien du même ordre que celles fournies par le constructeur.

Pour observer l'influence du flux sur les fluctuations, des signaux de fluxmétrie laser Doppler ont été enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras de 4 sujets sains, d'âge moyen $40,7 \pm 12,7$ ans, avant et pendant une occlusion vasculaire. Le protocole utilisé était le suivant : le début de l'enregistrement commençait après 10 minutes d'acclimatation du sujet. Après 23 minutes d'enregistrement, une occlusion vasculaire a été effectuée pendant 3 minutes, en gonflant rapidement un brassard pneumatique

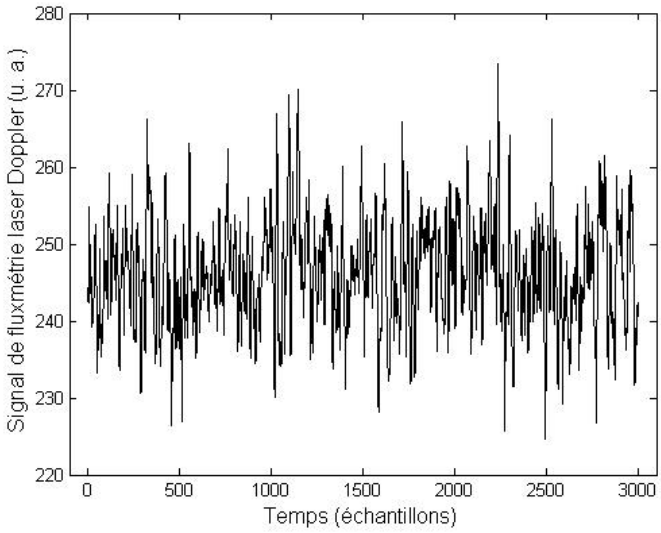

FIGURE 3.3 – Signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré dans une solution de "Motility Standard".

placé au-dessus du coude, à 230 millimètres de mercure (mmHg). La pression ainsi exercée était au-dessus de la pression systolique, qui varie à l'état normal entre 120 et 140 mmHg. Pendant une occlusion vasculaire le flux sanguin est arrêté ce qui aboutit à un signal de perfusion dit de *zéro biologique* [341]. Un exemple des signaux de fluxmétrie laser Doppler ainsi obtenus avant et pendant une occlusion vasculaire est présenté Figure 3.4. Sur cette dernière, nous observons très clairement une diminution de la valeur moyenne ainsi que de l'amplitude crête à crête du signal de perfusion pendant l'occlusion vasculaire. Ce phénomène a été observé sur les 4 sujets étudiés. Ainsi, en moyenne, l'amplitude du signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré au repos est de $11,06$ (u. a.) avec un écart-type de $1,24$ (u. a.) alors qu'elle est de $4,14$ (u. a.) avec un écart-type de $0,40$ (u. a.) pendant l'occlusion vasculaire. Il est intéressant de noter que le signal de zéro biologique n'a pas une amplitude moyenne proche de zéro. D'après certaines études, ce signal serait lié au mouvement Brownien du tissu interstitiel [110],[342].

Pour étudier l'influence des zones anatomiques sur le signal de perfusion, des signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras et la paume de la main ont été analysés. Les paumes des mains et les avant-bras ne possèdent

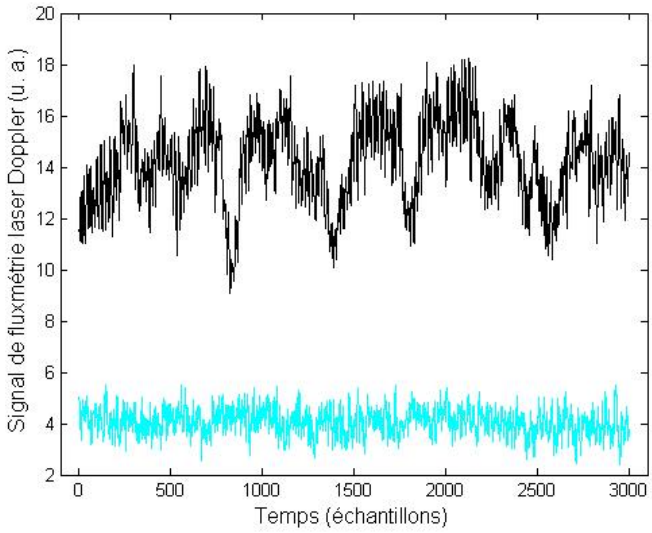

FIGURE 3.4 – Signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain avant (en foncé) et pendant (en clair) une occlusion vasculaire.

pas les mêmes propriétés physiologiques. Le flux sanguin de la peau glabre (comme la paume de la main) est controlé uniquement par un système vasoconstricteur tonique. Au contraire, le flux sanguin de la peau non glabre (comme l'avant-bras) est gouverné par un système vasoconstricteur sympathique et un système vasodilatateur actif sympathique séparé [343]. En plus des contrôles neuraux, un certain nombre de facteurs locaux sont capables de moduler le flux sanguin cutané. De plus, une des différences importantes dans le système microcirculatoire de la peau glabre et non glabre est la présence d'anastomoses artérioveineuses : la peau glabre contient des boucles capillaires de surface et des anastomoses artérioveineuses, tandis que la peau non glabre contient des boucles capillaires mais ne possède pas d'anastomoses artérioveineuses [344]. Les anastomoses artérioveineuses sont des vaisseaux sanguins qui connectent directement des artérioles et des veinules sans l'intervention de capillaires. Elles fournissent une régulation thermique efficace [345] et provoquent de grandes fluctuations dans le flux sanguin cutané [346].

Le protocole utilisé pour l'enregistrement des signaux sur les paumes et les avant-bras était le suivant : deux sondes $PF408$ ont été positionnées respectivement sur la face ventrale de l'avant-bras droit et sur la paume de la main droite. Après 10 minutes

d'acclimatation, les signaux de fluxmétrie laser Doppler ont été enregistrés simultanément sur les deux zones. Les enregistrements ont été effectués sur 8 sujets sains d'âge moyen $30,8 \pm 12,2$ ans. La Figure 3.5 présente les signaux de fluxmétrie laser Doppler ainsi enregistrés sur un sujet sain. L'amplitude crête à crête et la valeur moyenne sont clairement plus élevées sur le signal enregistré sur la paume de la main que sur celui de l'avant-bras. Ce phénomène a été observé sur les 8 sujets étudiés. Cependant, pour des signaux de fluxmétrie laser Doppler acquis sur la peau sur différents sujets, les valeurs obtenues sont différentes. Ainsi, en moyenne, les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras ont une amplitude de $16,24$ (u. a.) avec un écart-type de $1,71$ (u. a.). Les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la paume de la main ont eux une valeur moyenne et un écart-type plus importants. Ils sont respectivement de $49,30$ (u. a.) et $12,85$ (u. a.). De plus, le signal de perfusion de la paume de la main présente une oscillation périodique de faible fréquence (de l'ordre de $0,01$ Hz), qui n'est pas visible sur le signal de perfusion de l'avant-bras (voir Figure 3.5).

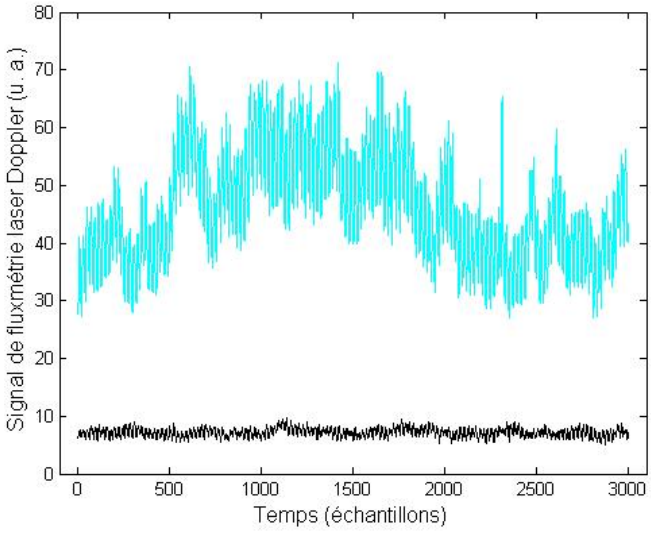

FIGURE 3.5 – Signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés simultanément sur la face ventrale de l'avant-bras (en foncé) et sur la paume de la main (en clair) d'un sujet sain.

Pour observer les variations temporelles des signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la peau, 2 signaux enregistrés à 5 minutes d'intervalle, sur la face

ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain ont été comparés. Les 2 signaux de perfusion étudiés sont présentés Figure 3.6. Nous remarquons que les 2 signaux semblent assez similaires. Le signal enregistré en premier (en clair sur la Figure 3.6) possède une valeur moyenne de $7,30$ (u. a.) avec un écart-type de $0,70$ (u. a.). Le second signal (en noir sur la Figure 3.6) possède lui une valeur moyenne de $7,18$ (u. a.) avec un écart-type de $0,74$ (u. a.). Que ce soit au niveau de la valeur moyenne, ou de l'écart-type, nous pouvons noter que les variations temporelles des signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras sont du même ordre de grandeur que celles des signaux enregistrés avec le moniteur sans sonde, montrés Figure 3.1. Une étude a récemment montré une bonne reproductibilité des signaux de perfusion enregistrés sur l'avant-bras, à plusieurs jours d'intervalle, lors de différents stimuli [336].

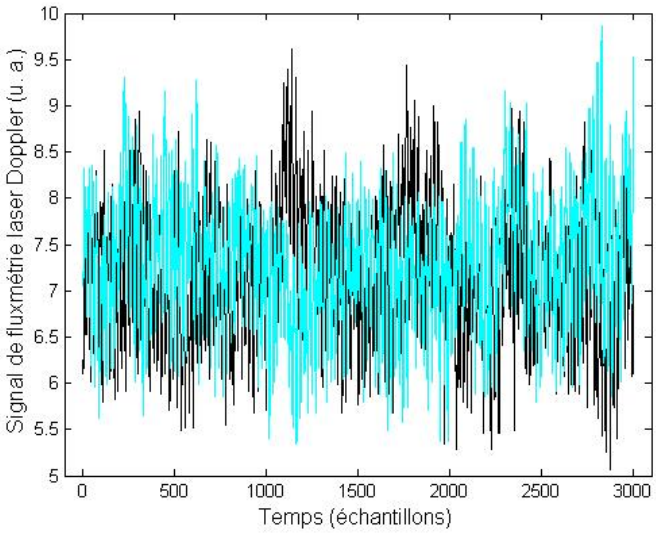

FIGURE 3.6 – Signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés, sur la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain, à 5 minutes d'intervalle.

En synthèse, les valeurs moyennes et écart-types des différents signaux de fluxmétrie laser Doppler étudiés sont reportés dans le Tableau 3.1.

TABLE 3.1 – Valeur moyenne et écart-type des signaux de fluxmétrie laser Doppler étudiés dans ce chapitre

Conditions d'acquisitions	Valeur moyenne (u. a.)	Écart-type (u. a.)
Moniteur sans sonde	-0,37	0,18
Moniteur sans sonde (signal enregistré à 5 minutes d'intervalle du précédent)	-0,38	0,17
Disque de mise à zéro	-0,39	0,63
"Motility Standard"	246,22	7,09
L'avant-bras de sujets sains avant une occlusion vasculaire (moyenne sur 4 sujets)	11,06	1,24
L'avant-bras de sujets sains pendant une occlusion vasculaire (moyenne sur 4 sujets)	4,14	0,40
Simultanément sur l'avant-bras et la paume de la main de sujets sains (moyenne sur la paume de la main de 8 sujets)	49,30	12,85
Simultanément sur l'avant-bras et la paume de la main de sujets sains (moyenne sur l'avant-bras de 8 sujets)	16,24	1,71

3.2 Mise en œuvre d'une analyse temporelle

Afin d'approfondir l'étude des différents signaux de fluxmétrie laser Doppler présentés dans la partie 3.1, nous allons dans un premier temps appliquer des outils d'analyse dans le domaine temporel. Les différents résultats obtenus sont présentés ci-dessous. Tous les outils implémentés sont en premier lieu vérifiés sur des signaux synthétiques.

3.2.1 Observation de la densité de probabilité de signaux de fluxmétrie laser Doppler

En théorie des probabilités ou en statistiques, une densité de probabilité est une fonction qui permet de représenter une loi de probabilité sous forme d'intégrales. C'est un outil d'analyse de données utilisé dans des domaines aussi variés que l'étude de flux turbulents [347], la climatologie [348] ou le domaine médical [349].

Dans cette partie, nous allons observer la densité de probabilité des différents signaux de fluxmétrie laser Doppler présentés dans la partie 3.1.

Densité de probabilité

La densité de probabilité quantifie la probabilité de trouver, pour un intervalle donné [a ;b] et un temps t, une variable aléatoire X. Elle fournit la représentation de la loi de probabilité sous forme d'intégrales. En effet, en mathématiques statistiques, la densité de probabilité d'une variable aléatoire X réelle continue est une fonction f qui :

- est positive ou nulle sur $\Re$
- est intégrable sur $\Re$
- vérifie $\int_{\Re} f(t)dt = 1$

La probabilité $P(a < X \leq b)$ se calcule alors par la relation suivante :

$$P(a < X \leq b) = \int_a^b f(t)dt. \tag{3.1}$$

En traçant la représentation graphique de la densité de probabilité, la probabilité $P(a < X \leq b)$ se lit ainsi comme l'aire sous la courbe sur l'intervalle [a ;b].

La densité de probabilité peut être estimée en construisant un histogramme pour lequel le pas d'échantillonnage de l'axe des réels est infiniment petit et le nombre

d'expériences infiniment grand. En effet, si l'on dispose d'un échantillon suffisamment important de valeurs d'une variable aléatoire, représentée par un histogramme des différentes classes de valeurs, alors cet histogramme va ressembler à la densité de probabilité de la variable aléatoire, pourvu que les classes de valeurs soient suffisamment étroites.

Pour cela, lorsque l'on dispose de N points de données observés x_n, formant l'ensemble de données $\mathbf{x} = \{x_n, n = 1, \ldots, N\}$, ces points de données sont supposés être N réalisations indépendantes d'une variable aléatoire X, distribuées suivant la densité de probabilité $f(x)$. La probabilité $P(\mathbf{x})$ d'observer un ensemble de données $\mathbf{x}$ peut ainsi être exprimée par [350] :

$$P(\mathbf{x}) = dx^N \prod_{n=1}^{N} f(x_n), \tag{3.2}$$

où dx mesure le domaine infinitésimal de référence autour de x_n.

Un modèle d'histogramme peut être introduit pour une densité de probabilité inconnue $f(x)$ sous la forme d'une approximation par une fonction constante par morceaux. La densité de probabilité $f(x)$ est alors modélisée par K plateaux constants de valeur f_k, pour $k = 1$ à K. Chacun de ces plateaux est défini par l'abscisse entre x_{min} et x_{max} sur un intervalle régulier de largeur :

$$\delta x = \frac{x_{max} - x_{min}}{K}, \tag{3.3}$$

où x_{min} et x_{max} sont respectivement les valeurs minimum et maximum des x_n sur l'ensemble de données $\mathbf{x}$ défini ci-dessus. La consistence de ce modèle impose :

$$\sum_{k=1}^{K} f_k \delta x = 1. \tag{3.4}$$

La probabilité $P(\mathbf{x})$ de l'équation 3.2 s'exprime alors par [350] :

$$P(\mathbf{x}) = dx^N \prod_{k=1}^{K} f_k^{N_k}, \tag{3.5}$$

où N_k est le nombre de points de données x_n de l'ensemble de données $\mathbf{x}$ qui se situent dans l'intervalle k, en vérifiant $\sum_{k=1}^{K} N_k = N$.

Lorsque le nombre d'intervalles K est fixé, le modèle est spécifié par les paramètres f_k pour $k = 1$ à K. Pour déterminer ces paramètres, une approche standard est la

méthode du maximum de vraisemblance [351]. Cette dernière consiste à selectionner les valeurs des paramètres qui maximisent la probabilité $P(\mathbf{x})$ dans l'équation 3.5. Maximiser $P(\mathbf{x})$ de l'équation 3.5, sous la contrainte de l'équation 3.4, est réalisé par la solution suivante [350] :

$$\hat{f}_k = \frac{N_k}{N\delta x}, \qquad k = 1, \cdots K. \tag{3.6}$$

La solution du maximum de vraisemblance de l'équation 3.6 spécifie complétement, pour la densité de probabilité $f(x)$, le modèle d'histogramme avec un nombre K fixé d'intervalles réguliers.

Pour l'analyse des signaux de fluxmétrie laser Doppler, présentés dans la partie 3.1, nous avons estimé leur densité de probabilité à l'aide d'histogrammes composés d'intervalles réguliers ayant une largeur équivalente à $0,03$ unités de perfusion (u. a.). Cette précision a été choisie afin de se rapprocher de la limite de résolution de l'appareil.

Les résultats obtenus sont comparés à ceux donnés dans le cas d'une distribution normale. Une variable aléatoire réelle X suit une loi normale si elle admet pour densité de probabilité la fonction $p(x)$ définie, pour tout nombre réel x, par :

$$p(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}(\frac{x-\mu}{\sigma})^2}, \tag{3.7}$$

avec σ l'écart-type et μ la moyenne de X. Une telle variable aléatoire est alors dite variable gaussienne en l'honneur du mathématicien allemand Karl Friederich Gauss (1777-1855) qui l'utilisa pour analyser des données astronomiques [352].

La loi normale est la loi statistique la plus répandue. En effet, de nombreuses distributions réellement observées s'en rapprochent. Ceci peut s'expliquer notamment avec le théorème central limite [353],[354],[355] (voir *Annexe 2* page 182). Ce dernier est très précieux puisqu'il explique que si l'on fait la somme d'un très grand nombre de variables aléatoires de loi quelconque, cette somme suit approximativement une loi normale. Ceci permet de comprendre pourquoi autant de distributions observées dans la réalité suivent approximativement cette distribution : elles décrivent des phénomènes qui résultent de l'addition d'un grand nombre de causes de fluctuations indépendantes.

Application sur des signaux synthétiques

Afin de tester notre outil d'estimation de la densité de probabilité, ce dernier est tout d'abord appliqué sur 2 signaux synthétiques ayant des lois de probabilités connues.

Le premier signal synthétique utilisé est composé de 3000 points générés de manière aléatoire selon une loi uniforme sur l'intervalle [0 ;1] [356],[357]. En théorie des probabilités, la loi uniforme est une loi de probabilité d'une variable aléatoire, telle que la densité de probabilité est constante dans un intervalle fini et nulle hors de cet intervalle.

Le signal généré est montré Figure 3.7. L'estimation de sa densité de probabilité est présenté Figure 3.8. Nous observons bien une densité de probabilité uniforme entre 0 et 1 et nulle en dehors. Les variations observées sont dues au nombre de points générés. Plus le nombre de points générés est important et meilleure est la précision.

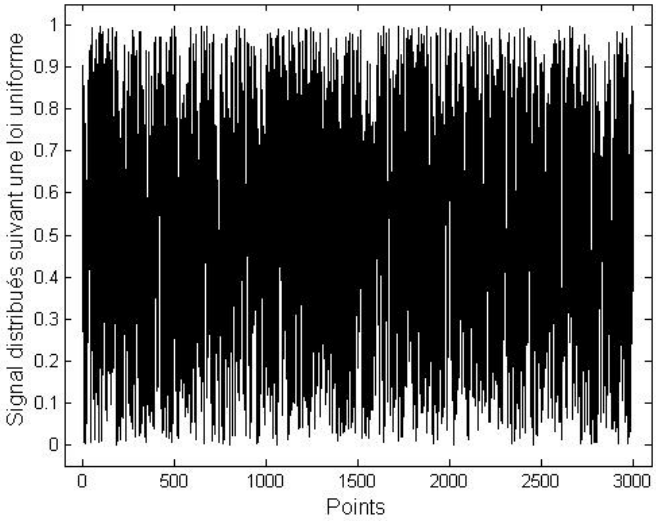

FIGURE 3.7 – Signal composé de 3000 points générés de manière aléatoire selon une loi uniforme sur l'intervalle [0 ;1].

Le second signal synthétique est composé de 3000 points générés de manière aléatoire selon un loi normale de moyenne 0 et d'écart-type 1 [356],[358]. Le signal généré est montré Figure 3.9. L'estimation de sa densité de probabilité est présentée Figure 3.10. Nous pouvons observer que l'estimation de la densité de probabilité

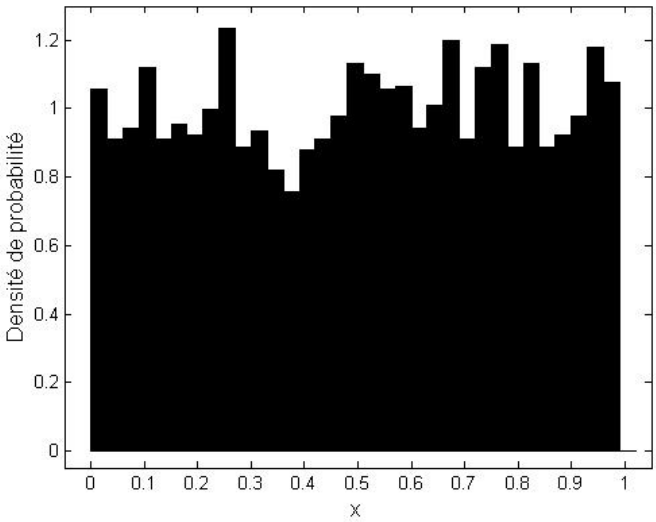

FIGURE 3.8 – Estimation de la densité de probabilité d'un signal composé de 3000 points générés de manière aléatoire selon une loi uniforme sur l'intervalle [0 ;1], via un histogramme.

obtenue à l'aide de l'histogramme épouse bien une distribution gaussienne, représentée en couleur claire. Les variations observées sont dues au nombre de points générés. Plus le nombre de points générés est important et meilleure est la précision.

L'outil d'estimation de la densité de probabilité ainsi mis en place peut donc être appliqué sur les signaux de fluxmétrie laser Doppler.

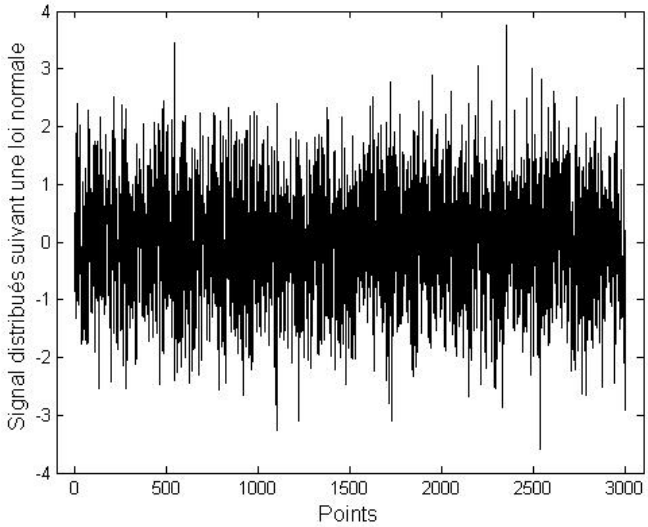

FIGURE 3.9 – Signal composé de 3000 points générés de manière aléatoire selon une loi normale de moyenne 0 et d'écart-type 1.

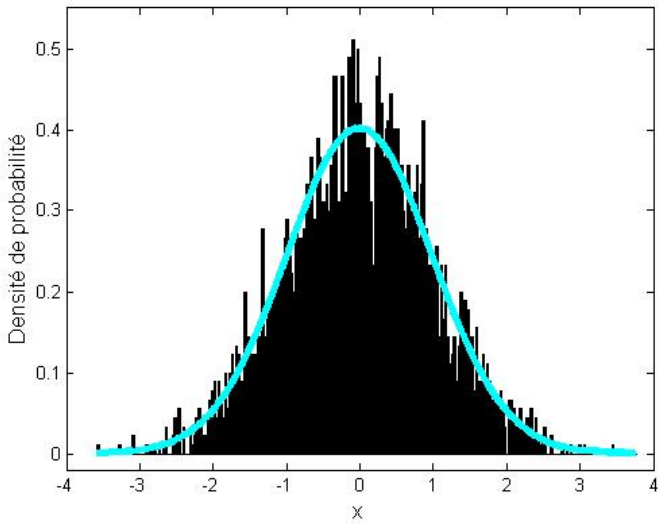

FIGURE 3.10 – Estimation de la densité de probabilité d'un signal composé de 3000 points générés de manière aléatoire selon une loi normale de moyenne 0 et d'écart-type 1, via un histogramme (en foncé). Représentation d'une distribution normale théorique (en clair).

Résultats obtenus sur des signaux de fluxmétrie laser Doppler

Les différents histogrammes obtenus avec les signaux présentés dans la partie 3.1 page 67 sont exposés ci-dessous.

La Figure 3.11 montre l'histogramme du second signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré en sortie du moniteur sans sonde (voir Figure 3.1 page 68). Nous pouvons observer une distribution quasi-gaussienne, centrée aux alentours de $-0,4$, ce qui correspond à une distribution classique d'un processus aléatoire. Cela signifie que le processus aboutissant au signal crée un grand nombre de petites influences indépendantes. Le même résultat est observé avec le signal présenté Figure 3.1 page 68, enregistré dans les mêmes conditions, 5 minutes plus tôt. L'estimation de la densité de probabilité ne permet donc pas d'observer des variations temporelles significatives sur les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés en sortie du moniteur sans sonde.

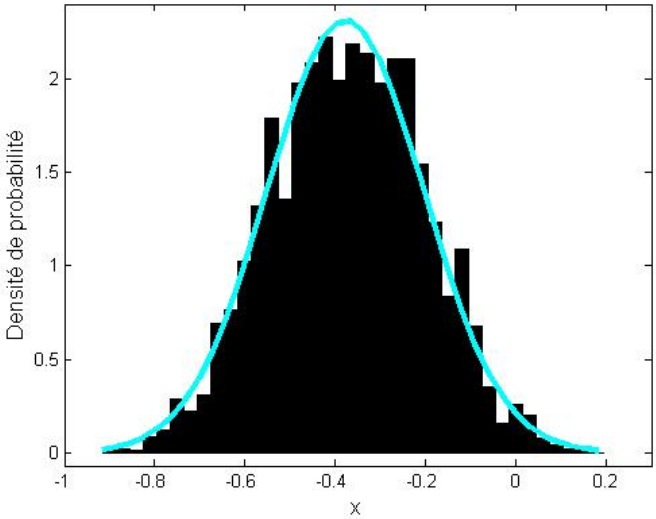

FIGURE 3.11 – Estimation de la densité de probabilité du signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré en l'absence de sonde sur l'instrument, via un histogramme (en foncé). Représentation d'une distribution normale (en clair).

L'histogramme obtenu avec le signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur le disque de mise à zéro (voir Figure 3.2 page 69) est présenté Figure 3.12. Nous pouvons observer que la densité de probabilité ainsi estimée est également très proche d'une

distribution gaussienne, représentée en couleur claire.

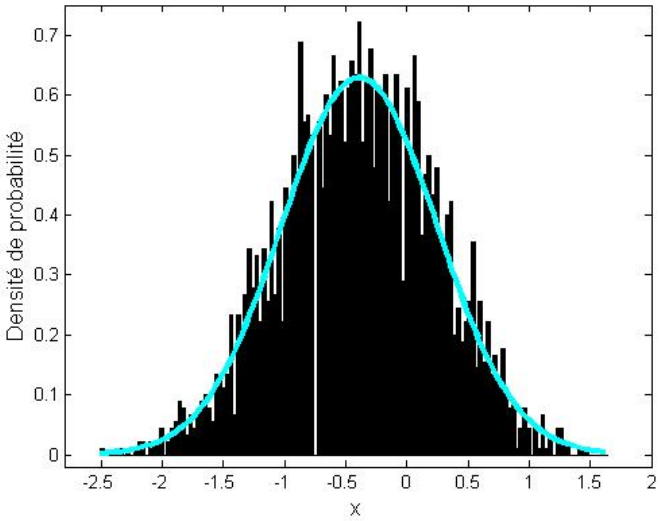

FIGURE 3.12 – Estimation de la densité de probabilité d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur un disque de mise à zéro, via un histogramme (en foncé). Représentation d'une distribution normale (en clair).

Le résultat obtenu avec le signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré dans une solution de "Motility Standard" (voir Figure 3.3 page 70) est présenté Figure 3.13. Nous observons à nouveau une densité de probabilité estimée proche d'une distribution gaussienne, représentée en couleur claire.

Les estimations des densités de probabilité des signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés avant et pendant une occlusion vasculaire (voir Figure 3.4 page 71) sont présentées respectivement Figures 3.14 et 3.15. Il est intéressant de constater que dans les 2 cas, les histogrammes épousent la forme d'une distribution gaussienne (représentée en couleur claire). Ainsi, le blocage de la circulation sanguine ne modifie, à priori, pas la loi de probabilité des signaux de fluxmétrie laser Doppler. Des résultats similaires ont été obtenus avec les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur les 3 autres sujets sains de ce protocole.

Les histogrammes, approchant la densité de probabilité des signaux de fluxmétrie

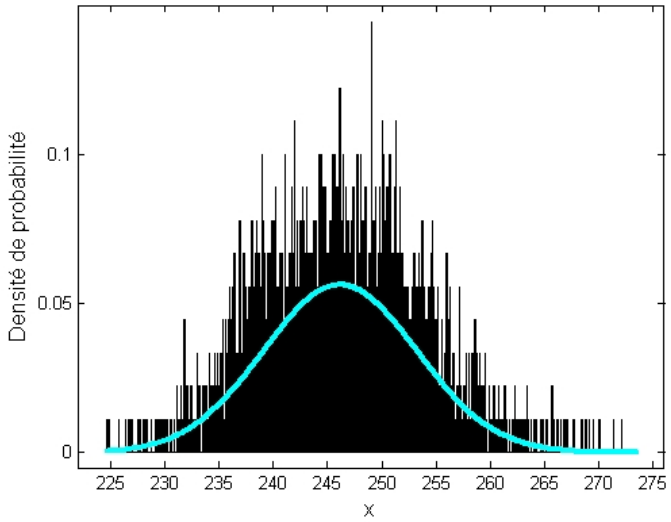

FIGURE 3.13 – Estimation de la densité de probabilité, d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré dans une solution de "Motility Standard", via un histogramme (en foncé). Représentation d'une distribution normale (en clair).

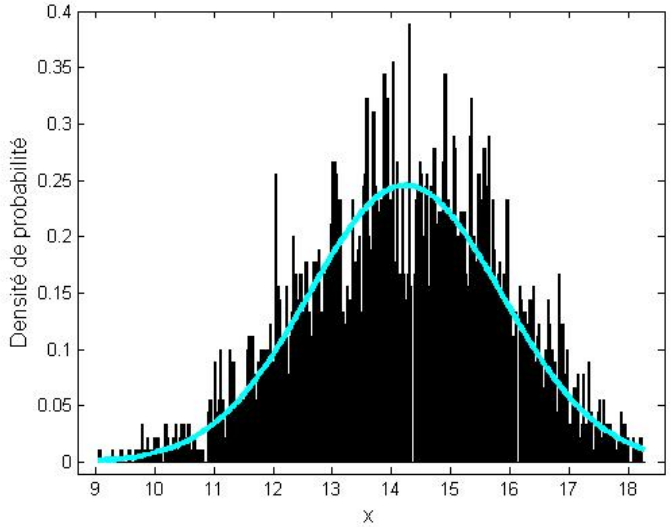

FIGURE 3.14 – Estimation de la densité de probabilité d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur l'avant-bras d'un sujet sain avant une occlusion vasculaire, via un histogramme (en foncé). Représentation d'une distribution normale (en clair).

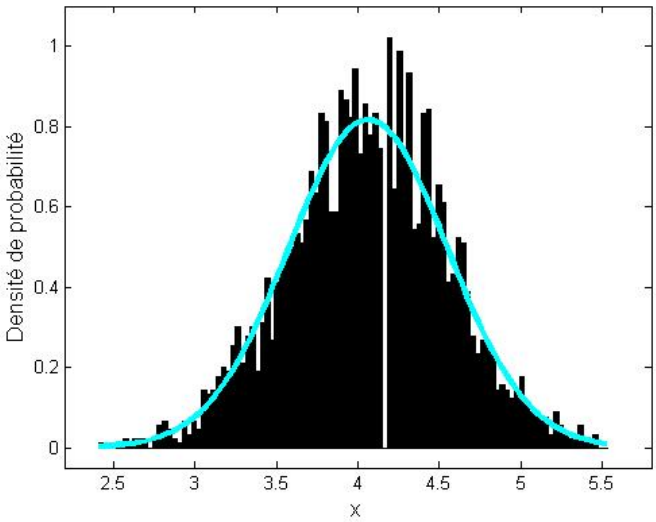

FIGURE 3.15 – Estimation de la densité de probabilité d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur l'avant-bras d'un sujet sain pendant une occlusion vasculaire, via un histogramme (en foncé). Représentation d'une distribution normale (en clair).

laser Doppler enregistrés simultanément sur la paume de la main et la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain (voir Figure 3.5 page 72), sont présentés respectivement Figures 3.16 et 3.17. Nous observons que dans les 2 cas, les histogrammes épousent la forme d'une distribution gaussienne. Ainsi, les différences entre les propriétés anatomiques/physiologiques des 2 zones étudiées ne modifieraient, à première vue, pas la loi de probabilité des signaux de fluxmétrie laser Doppler. Des résultats similaires ont été obtenus avec les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur les 7 autres sujets sains de ce protocole.

Les différents résultats obtenus montrent une distribution similaire à une distribution gaussienne pour tous les signaux étudiés. Afin d'approfondir ces résultats, il est possible de faire des tests de normalité.

Tests de normalité

Les histogrammes présentés précédemment ont permis d'observer une distribution similaire à une distribution gaussienne pour les différents signaux de fluxmétrie laser Doppler étudiés. Afin d'approfondir cette étude nous avons utilisé 2 tests simples de

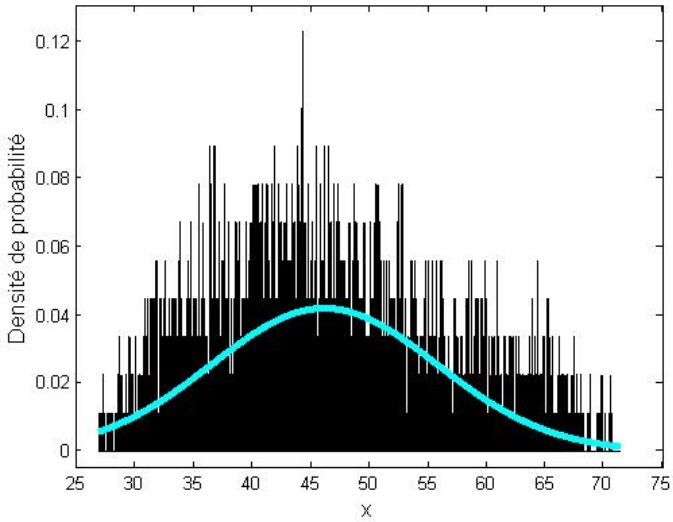

FIGURE 3.16 – Estimation de la densité de probabilité d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur la paume de la main, via un histogramme (en foncé). Représentation d'une distribution normale (en clair).

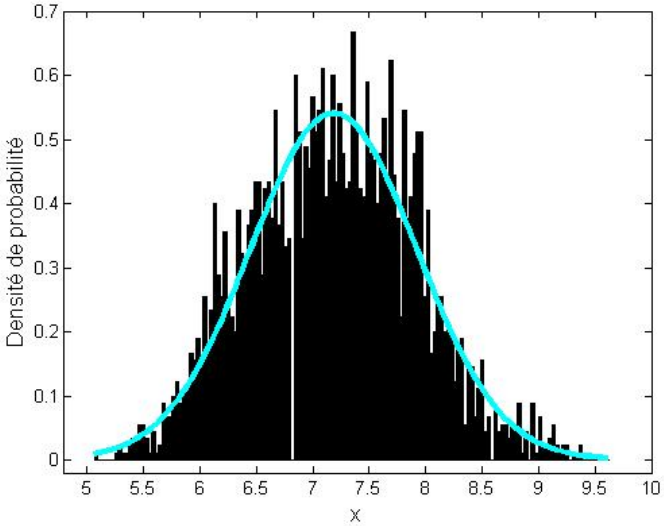

FIGURE 3.17 – Estimation de la densité de probabilité d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur la face ventrale de l'avant-bras, via un histogramme (en foncé). Représentation d'une distribution normale (en clair).

normalité. Le premier est le calcul des cumulants et le second est l'utilisation de la droite dite de Henry.

Pour bien comprendre les cumulants, il faut tout d'abord présenter les fonctions caractéristiques. Comme le nom l'indique, ces dernières peuvent caractériser complètement la variable aléatoire X comme sa propre loi ou densité de probabilité. Dans la littérature, deux fonctions caractéristiques sont usuellement définies [351] :

Soient X une variable aléatoire continue et $f_X(x)$ sa densité de probabilité. On appelle la première fonction caractéristique de X la fonction :

$$\Phi_X(u) = E(e^{iXu}) = \int_{-\infty}^{+\infty} f_X(x)e^{ixu}dx. \tag{3.8}$$

La première fonction caractéristique peut alors être considérée comme la transformée de Fourier (voir partie 3.3.1 page 111) de la densité de probabilité de X. La seconde fonction caractéristique est définie par :

$$\Psi_X(u) = \ln(\Phi_X(u)). \tag{3.9}$$

La première fonction caractéristique permet d'exprimer de manière très simple les moments. La seconde fonction caractéristique permet elle d'exprimer les cumulants. En effet, pour une variable aléatoire X, le cumulant d'ordre r peut être calculé à partir de la relation suivante [351] :

$$Cum_r(X) = (-i)^r \left.\frac{\delta^r \Psi_X(u)}{\delta u^r}\right|_{u=0}. \tag{3.10}$$

Il est ainsi possible de montrer que les cumulants d'ordre trois et quatre de X sont respectivement [359],[360] :

$$Cum_3(X) = E(X^3) - 3E(X)E(X^2) + 2E^3(X), \tag{3.11}$$

et

$$Cum_4(X) = E(X^4) - 4E(X)E(X^3) - 3E^2(X^2) + 12E^2(X)E(X^2) - 6E^4(X). \tag{3.12}$$

Une propriété très intéressante des cumulants est que, pour une variable aléatoire gaussienne, les cumulants d'ordre supérieurs à deux sont nuls. Les différents résultats obtenus avec les signaux de fluxmétrie laser Doppler sont présentés dans le Tableau 3.2.

Nous observons que pour la plupart des signaux, les cumulants d'ordre trois et quatre sont effectivement proches de 0. Deux signaux présentent cependant des cumulants ayant des valeurs élevées : le signal enregistré dans la solution de "Motility Standard" et les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la paume de la main. Nous observons ainsi une perte du caractère gaussien des signaux enregistrés sur la paume de la main par rapport à ceux enregistrés simultanément sur la face ventrale de l'avant-bras. Par ailleurs, les signaux enregistrés sur l'avant-bras au repos, bien qu'ayant en moyenne des cumulants d'ordre trois et quatre de faibles valeurs, possèdent des cumulants d'ordre trois et quatre plus élevés que durant une occlusion vasculaire. En outre, il est intéressant de noter que, bien qu'ayant des cumulants d'ordre trois et quatre de faibles valeurs, les signaux de perfusion enregistrés sur l'avant-bras suivant deux protocoles, ne donnent pas, en moyenne, des résultats identiques. Dans ces deux études, des sujets différents se sont portés volontaires. Or la microcirculation peut varier suivant les personnes. De plus, bien que la proportion de femmes était la même (1/4), l'âge moyen des sujets était légèrement différent ($40,7 \pm 12,7$ ans dans le cadre de l'occlusion et $30,8 \pm 12,2$ ans pour l'observation simultanée de la main et de l'avant-bras). Ceci peut aussi contribuer à augmenter les différences observées.

De plus, suite à l'analyse de signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés dans des conditions identiques à des instants différents (résultats non montrés ici), aucune variation temporelle significative n'est visible avec les cumulants, tant au niveau des signaux enregistrés en sortie du moniteur sans sonde que pour les signaux de perfusion enregistrés sur l'avant-bras au repos.

Suite à ces résultats, un autre test de normalité est effectué. Il s'agit de l'utilisation de la droite de Henry. Cette dernière est une méthode graphique pour ajuster une distribution gaussienne à celle d'une série d'observations. Supposons que la variable aléatoire X suive une loi normale de moyenne m et d'écart-type σ. Dans ce cas nous avons :

$$P(X \leq x) = F\left(\frac{x-m}{\sigma}\right) = F(t), \tag{3.13}$$

où F représente la fonction de répartition de la loi normale centrée réduite et t est une variable gaussienne centrée réduite. Si la variable est gaussienne, les points de coordonnées $(x_i; t_i)$ sont alignés sur la droite d'équation $t = \frac{x-m}{\sigma}$. Nous comparons donc les valeurs des quantiles de la loi empirique (x_i) aux quantiles de la loi normale

TABLE 3.2 – Cumulants d'ordre 3 et 4 des signaux de fluxmétrie laser Doppler étudiés dans ce chapitre

Conditions d'acquisitions	Cumulant d'ordre trois	Cumulant d'ordre quatre
Moniteur sans sonde	-0,00	-0,00
Moniteur sans sonde (signal enregistré 5 minutes après le précédent)	-0,00	-0,00
Disque de mise à zéro	-0,01	-0,02
"Motility Standard"	57,32	294,18
L'avant-bras de sujets sains avant une occlusion vasculaire (moyenne sur 4 sujets)	0,19	0,78
L'avant-bras de sujets sains pendant une occlusion vasculaire (moyenne sur 4 sujets)	0,00	0,00
Simultanément sur l'avant-bras et la paume de la main de sujets sains (moyenne sur la paume de la main de 8 sujets)	-269,98	-79978,71
Simultanément sur l'avant-bras et la paume de la main de sujets sains (moyenne sur l'avant-bras de 8 sujets)	1,59	-3,44

centrée réduite t_i.

Les résultats obtenus sont présentés ci-dessous. Pour les signaux enregistrés avec le moniteur sans sonde et sur le disque de mise à zéro, les droites obtenues à partir des signaux correspondent bien à celles issue d'une distribution normale. Ceci confirme une distribution normale des signaux. Pour ces deux signaux de fluxmétrie laser Doppler, le résultat étant similaire, seul le graphique obtenu à partir du disque de mise à zéro est présenté Figure 3.18.

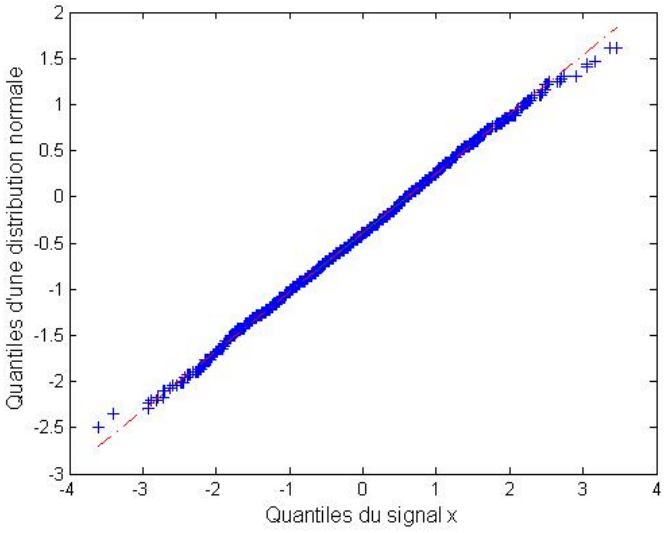

FIGURE 3.18 – Comparaison des quantiles estimés à partir du signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur le disque de mise à zéro (en croix) et des quantiles obtenus pour une distribution normale (en pointillés).

Les résultats obtenus avec le signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré dans une solution de "Motility Standard", montrent un décalage de la courbe par rapport à la droite de Henry (voir Figure 3.19). Ce décalage peut signifier une perte du caractère gaussien du signal de perfusion. Ce résultat confirme celui obtenu à l'aide des cumulants.

Les résultats obtenus avec les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur l'avant-bras avant et pendant une occlusion vasculaire sont présentés respectivement Figure 3.20 et Figure 3.21. Sur ces graphiques, un léger décalage, et donc une légère

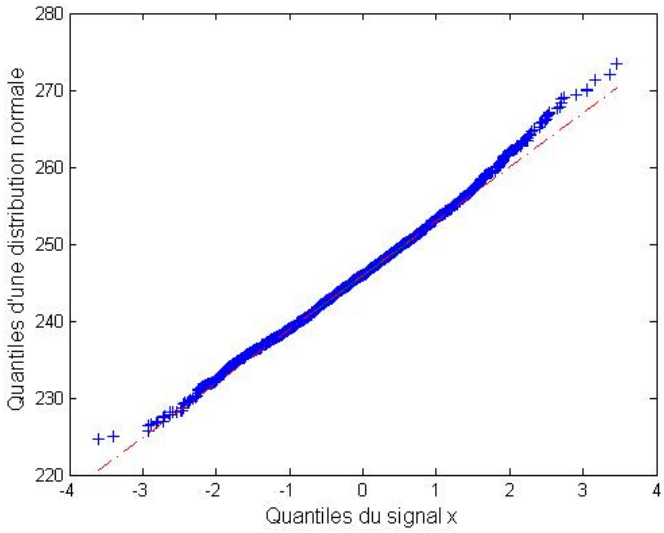

FIGURE 3.19 – Comparaison des quantiles estimés à partir du signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré dans une solution de "Motility Standard" (en croix) et des quantiles obtenus pour une distribution normale (en pointillés).

perte du caractère gaussien, est observé avant l'occlusion vasculaire. Ces résultats confirment ceux obtenus avec les cumulants.

Les résultats obtenus avec les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés simultanément sur la paume de la main et la face ventrale de l'avant-bras sont montrés respectivement Figure 3.22 et Figure 3.23. Sur ces graphiques, nous observons un décalage clairement plus prononcé sur le signal issu de la main par rapport à celui issu de l'avant-bras. Ces résultats confirment également ceux obtenus avec les cumulants.

De plus, suite à l'analyse de signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés, dans des conditions identiques, à des instants différents (résultats non montrés ici), aucune variation temporelle significative n'est visible avec la droite de Henry, tant au niveau des signaux enregistrés en sortie du moniteur sans sonde que pour les signaux de perfusion enregistrés sur l'avant-bras.

La mise en place d'outils relativement simples pour l'observation de la densité de probabilités des signaux de fluxmétrie laser Doppler a ainsi permis de faire ressortir

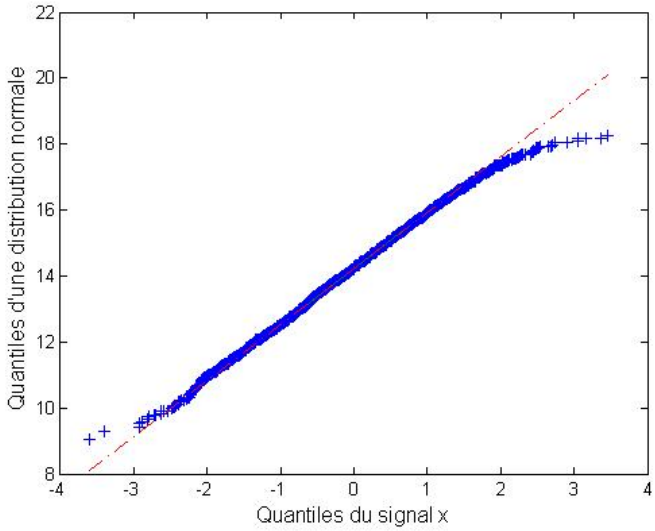

FIGURE 3.20 – Comparaison des quantiles estimés à partir du signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur l'avant-bras d'un sujet sain au repos (en croix) et des quantiles obtenus pour une distribution normale (en pointillés).

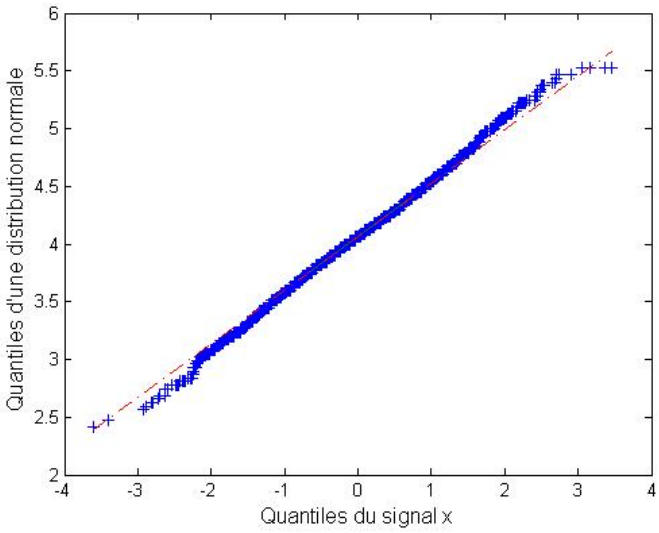

FIGURE 3.21 – Comparaison des quantiles estimés à partir du signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur l'avant-bras d'un sujet sain pendant une occlusion vasculaire (en croix) et des quantiles obtenus pour une distribution normale (en pointillés).

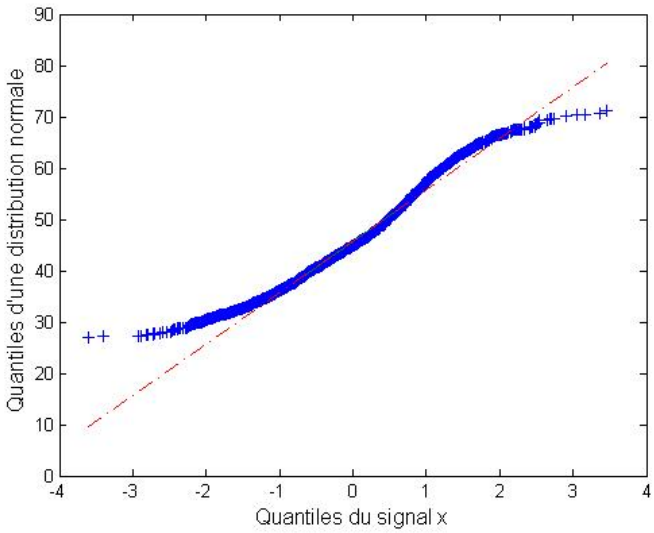

FIGURE 3.22 – Comparaison des quantiles estimés à partir du signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré simultanément sur la paume de la main et la face ventrale de l'avant-bras (ici la paume de la main) (en croix) et des quantiles obtenus pour une distribution normale (en pointillés).

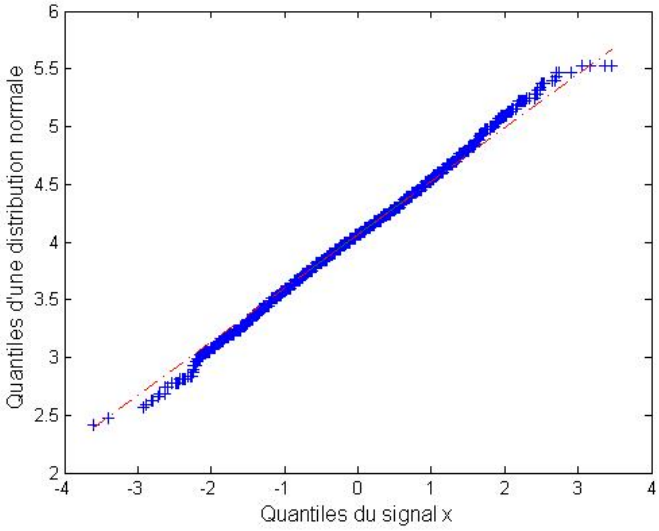

FIGURE 3.23 – Comparaison des quantiles estimés à partir du signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré simultanément sur la paume de la main et la face ventrale de l'avant-bras (ici l'avant-bras) (en croix) et des quantiles obtenus pour une distribution normale (en pointillés).

différents points :

- Tout d'abord, sans présence de flux, les signaux de perfusion possèdent une distribution normale.
- Le signal enregistré dans une solution de "Motility Standard" a permis de montrer que l'effet Doppler, dû à l'interaction des photons avec des particules en mouvement, peut modifier cette distribution. Ce phénomène est également observé avec les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés avant et pendant une occlusion vasculaire (légère perte du caractère gaussien en présence du flux sanguin).
- L'analyse des signaux de perfusion enregistrés simultanément sur l'avant-bras et la paume de la main montre une modification de la densité de probabilité selon la zone anatomique étudiée.

3.2.2 Observation de la fonction d'autocorrélation de signaux de fluxmétrie laser Doppler

La mesure de dépendance statistique le long d'un signal est une tâche importante, qui peut permettre de caractériser ses structures, de séparer les contributions de l'information et du bruit dans ses fluctuations ou d'identifier les dynamiques des processus de génération sous-jacents. La dépendance statistique d'un signal aléatoire est souvent caractérisée par les mesures d'autocorrélation. De telles mesures sont régulièrement utilisées pour caractériser des signaux et processus complexes dans des domaines aussi variés que la physique [361], la biologie [362],[363], le biomédical [364], la climatologie [365] ou l'étude de textes littéraires [366].

Nous allons dans cette partie étudier la dépendance statistique des différents signaux de fluxmétrie laser Doppler (présentés dans la partie 3.1) en observant l'évolution de leur fonction d'autocorrélation.

Fonction d'autocorrélation

En premier lieu, et afin de pouvoir comprendre la définition de la fonction d'autocorrélation donnée par la suite, il est important de développer la notion d'espérance mathématique. L'espérance mathématique d'une variable aléatoire X est la somme des produits de chacune des valeurs prises par X par la probabilité de l'événement associé à cette valeur. Soit $k_1, k_2, \ldots, k_n$ les valeurs prises par une variable aléatoire X. On

appelle espérance mathématique de X, le nombre noté $E[x]$ défini par :

$$E[x] = \sum_{i=1}^{n} k_i p(X = k_i), \tag{3.14}$$

où $p(X = k_i)$ représente la probabilité que X soit égale à k_i. Cette formule s'apparente au calcul d'une moyenne pondérée en statistiques. Les effectifs pondérant chaque valeur du caractère étudié sont ici remplacés par les probabilités des événements correspondants aux valeurs de la variable.

Une notion souvent utilisée en probabilités et en statistiques est la notion de corrélation. Elle correspond à la liaison entre des données quantitatives ou qualitatives, mise en évidence par une analyse statistique. En probabilités et en statistiques, l'étude de la corrélation permet d'observer l'intensité de la liaison qui peut exister entre deux ou plusieurs variables aléatoires ou statistiques numériques. Une autre notion fréquemment utilisée est la notion de covariance. Cette dernière est un nombre permettant d'évaluer le sens de variation de deux variables et, par là, de qualifier l'indépendance de ces variables.

La dépendance statistique le long d'un signal aléatoire x est généralement caractérisée par la fonction d'autocorrélation $R_{xx}(t, \tau)$ définie par l'espérance :

$$R_{xx}(t, \tau) = E[x(t)x(t + \tau)]. \tag{3.15}$$

Une autre fonction est aussi régulièrement utilisée. Il s'agit de la fonction d'autocovariance $C_{xx}(t, \tau)$ définie comme l'autocorrélation du signal centré $x(t) - E[x(t)]$, c'est-à-dire :

$$\begin{aligned} C_{xx}(t, \tau) &= E[(x(t) - E[x(t)])(x(t + \tau) - E[x(t + \tau)])] \\ &= R_{xx}(t, \tau) - E[x(t)]E[x(t + \tau)]. \end{aligned} \tag{3.16}$$

Pour chaque t et τ, l'autocovariance vérifie $|C_{xx}(t, \tau)| \leqslant \sigma(x(t))\sigma(x(t + \tau))$, avec σ l'écart-type. Ceci se montre à l'aide de l'inégalité dite de Cauchy-Schwarz [367],[368] (voir *Annexe 3* page 184). Ainsi, une version normalisée de l'autocovariance est le coefficient d'autocorrélation :

$$r_{xx}(t, \tau) = \frac{C_{xx}(t, \tau)}{\sigma(x(t))\sigma(x(t + \tau))}. \tag{3.17}$$

Ce dernier varie, pour tout t et τ, entre -1 et 1 inclus. Notamment, pour chaque temps t, le coefficient d'autocorrélation est de 1 pour $\tau = 0$. De plus, pour beaucoup

de signaux aléatoires, il y a habituellement une perte des connections causales entre $x(t)$ et $x(t+\tau)$ lorsque $\tau \rightarrow \pm\infty$. Ceci entraîne une indépendance statistique et dans cette circonstance $C_{xx}(t,\tau)$ et $r_{xx}(t,\tau)$ atteignent zéro. L'évolution du coefficient d'autocorrélation entre son maximum ($r_{xx}(t,\tau=0)=1$) et son comportement asymptotique ($r_{xx}(t,\tau \rightarrow \pm\infty)=0$) sert comme mesure pratique de la dépendance entre $x(t)$ et $x(t+\tau)$. Une décroissance exponentielle de $C_{xx}(t,\tau)$ de l'ordre de $\exp(-\beta\tau)$, identifie des dépendances à court terme, le long d'un temps d'échelle caractéristique $1/\beta$. Une décroissance plus lente, selon une loi de puissance comme $\tau^{-\beta}$, avec $\beta > 0$ identifie une dépendance à long terme caractérisée par l'exposant β [363].

Une propriété très utilisée de la fonction d'autocorrélation est que son comportement est complètement prévisible dans le cadre de la théorie des systèmes linéaires [351]. Ainsi, si un signal aléatoire $x(t)$, avec une fonction d'autocorrélation $R_{xx}(t,\tau)$, est appliqué en entrée d'un système linéaire invariant dans le temps ayant une réponse impulsionnelle $h(t)$, alors le signal aléatoire $y(t)$ de sortie a une fonction d'autocorrélation égale à :

$$R_{yy}(t,\tau) = \int_{-\infty}^{+\infty}\int_{-\infty}^{+\infty} R_{xx}(t-t',\tau-t'')h(t')h(t'')dt'dt''. \tag{3.18}$$

Il est donc possible de montrer qu'un système linéaire, quelle que soit sa complexité, ne peut produire des dépendances statistiques à long terme s'il n'y a pas de corrélation en entrée [369].

Application sur un signal synthétique

Afin de vérifier notre implémentation du coefficient d'autocorrélation, nous l'avons appliquée sur un signal composé de 3000 points générés de manière aléatoire selon une loi normale de moyenne 0 et d'écart-type 1 [356], [358]. Le coefficient d'autocorrélation d'un tel signal correspond à une impulsion de Dirac. Cette dernière, décrite par Paul Dirac [370], peut être informellement considérée comme une fonction δ qui prend une valeur unitaire en 0, et la valeur zéro partout ailleurs. Le coefficient d'autocorrélation estimé doit donc prendre la valeur 1 lorsque $\tau = 0$ et 0 partout ailleurs.

Le résultat obtenu est présenté Figure 3.24. Nous observons bien un pic de valeur 1 lorsque $\tau = 0$ et des valeurs aux alentours de 0 ensuite. Par ailleurs, la décroissance entre la valeur maximale (1) et 0 est très rapide. Elle est, tout du moins, plus rapide

que celle de la fonction $\exp(-\tau)$ représentée sur la Figure 3.24 en couleur claire. Ceci correspond donc bien au résultat attendu. Nous pouvons cependant noter de fortes variations de la fonction d'autocorrélation lorsque le temps de retard devient important. Ceci s'explique par le fait que plus τ est grand plus le nombre de valeurs moyennées est faible. L'estimation est ainsi moins précise pour les valeurs de τ élevées.

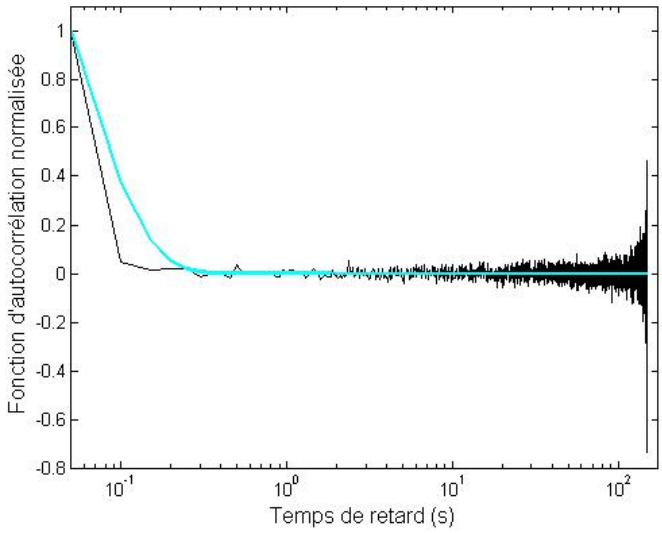

FIGURE 3.24 – Estimation de la fonction d'autocorrélation d'un signal composé de 3000 points générés de manière aléatoire selon une loi normale de moyenne 0 et d'écart-type 1 (en foncée). Comparaison avec la fonction $\exp(-\tau)$ (en clair).

Notre outil d'estimation de la fonction d'autocorrélation donnant des résultats en accord avec la théorie, nous pouvons maintenant l'appliquer sur les signaux de fluxmétrie laser Doppler.

Résultats obtenus sur des signaux de fluxmétrie laser Doppler

Les fonctions d'autocorrélation normalisées, obtenues avec les signaux de fluxmétrie laser Doppler présentés dans la partie 3.1, sont présentées ci-dessous.

La Figure 3.25 montre le résultat obtenu avec le signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré avec le moniteur "à vide". La fonction d'autocorrélation obtenue décroît aussi rapidement que pour un bruit gaussien de moyenne nulle et d'écart-type 1 (voir

Figure 3.24). Le signal provenant de l'instrument serait ainsi complètement décorrélé dans le temps.

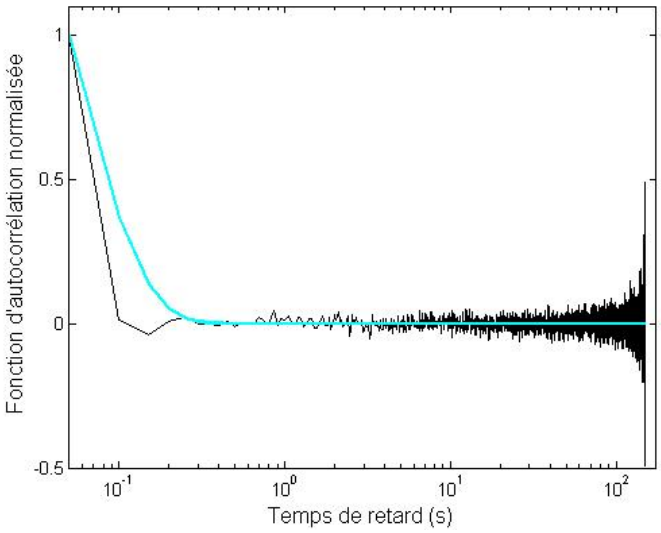

FIGURE 3.25 – Estimation de la fonction d'autocorrélation d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré en l'absence de sonde (en foncé). Comparaison avec la fonction $\exp(-\tau)$ (en clair).

La Figure 3.26 présente le résultat obtenu avec le signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur le disque de mise à zéro. La fonction d'autocorrélation obtenue décroît moins vite que pour un bruit gaussien de moyenne nulle et d'écart-type 1 (voir Figure 3.24) et même moins vite que la fonction $\exp(-\tau)$ (représentée en couleur claire). Le signal enregistré sur le disque de mise à zéro aurait ainsi une dépendance statistique à plus long terme que du bruit gaussien.

Le résultat obtenu sur le signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré dans la solution de "Motility Standard" est montré Figure 3.27. Une décroissance moins rapide que la fonction $\exp(-\tau)$, représentée en couleur claire, est de nouveau observée. La décroissance de la fonction d'autocorrélation estimée pour le signal enregistré dans la solution de "Motility Standard", entre le maximum (en $\tau = 0$) et 0, semble même légèrement plus lente que pour le signal enregistré sur le disque de mise à zéro.

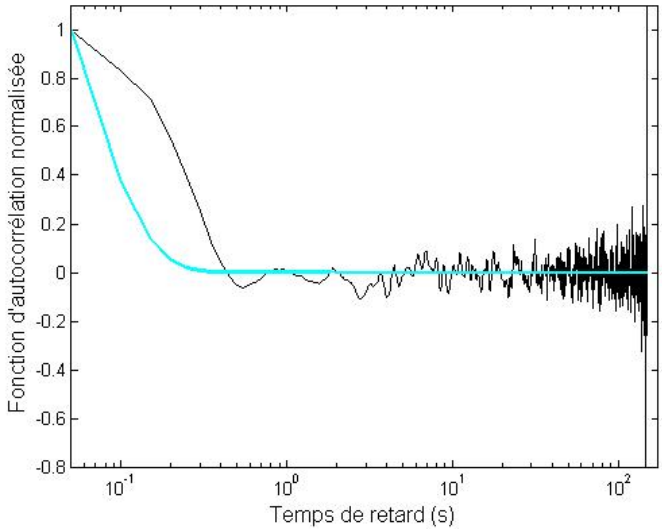

FIGURE 3.26 – Estimation de la fonction d'autocorrélation d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur un disque de mise à zéro (en foncé). Comparaison avec la fonction $\exp(-\tau)$ (en clair).

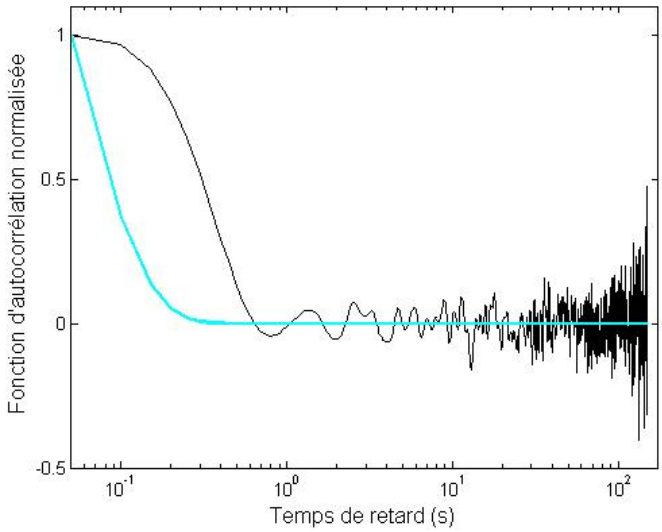

FIGURE 3.27 – Estimation de la fonction d'autocorrélation d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré dans une solution de "Motility Standard" (en foncé). Comparaison avec la fonction $\exp(-\tau)$ (en clair).

L'estimation des fonctions d'autocorrélation obtenues sur les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur l'avant-bras d'un sujet sain avant et pendant une occlusion vasculaire, est présentée Figure 3.28. Les fonctions obtenues montrent toutes deux une décroissance moins rapide que la fonction $\exp(-\tau)$ (représentée en pointillés). De plus, la fonction d'autocorrélation obtenue pendant l'occlusion vasculaire présente une décroissance clairement plus rapide qu'avant l'occlusion. Ce phénomène a également été observé sur les 3 autres sujets de ce protocole. Ceci pourrait indiquer une perte de dépendance statistique à long terme pendant l'occlusion. Par ailleurs, contrairement aux fonctions d'autocorrélation précédemment observées, les fonctions d'autocorrélation obtenues à partir des signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur l'avant-bras de sujets sains au repos présentent des oscillations. Ceci montre une certaine périodicité des signaux. Ainsi, sur la Figure 3.28, des oscillations de l'ordre de la seconde et d'autres ayant une période plus élevée, aux alentours de 10 s, peuvent être observées. Il est cependant intéressant de noter que l'amplitude de ces oscillations varie suivant les sujets (résultats non montrés ici).

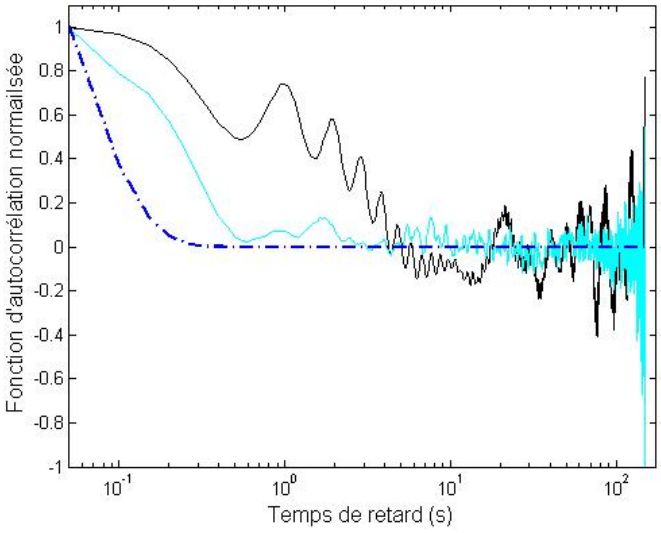

FIGURE 3.28 – Estimation de la fonction d'autocorrélation de signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain avant (en foncé) et pendant (en clair) une occlusion vasculaire. Comparaison avec la fonction $\exp(-\tau)$ (en pointillés).

Les résultats obtenus sur les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés simultanément sur la face ventrale de l'avant-bras et sur la paume de la main d'un sujet sain au repos, sont présentés Figure 3.29. Une décroissance moins rapide que la fonction $\exp(-\tau)$ (représentée en pointillés) est observée sur les 2 fonctions d'autocorrélation estimées. En outre, une décroissance moins rapide est observée sur la fonction d'autocorrélation estimée à partir du signal enregistré sur la paume de la main par rapport à celle estimée à partir du signal enregistré sur l'avant-bras. Ce phénomène est également observé sur les 7 autres sujets de ce protocole. Les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la paume de la main pourraient ainsi présenter une dépendance statistique à plus long terme que ceux enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras. Par ailleurs, des oscillations sont présentes sur les 2 fonctions d'autocorrélation. Ce phénomène est aussi observé sur les autres sujets étudiés, mais, de nouveau, l'amplitude de ces oscillations varie selon les sujets. Ainsi, des oscillations ayant une période de l'ordre de la seconde et qui semblent identiques pour les 2 fonctions d'autocorrélation estimées à partir de signaux enregistrés simultanément, sont observées. D'autres oscillations, ayant une période aux alentours de 10 s, sont également observées sur les 2 signaux.

De plus, suite à l'analyse de signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés, dans des conditions identiques, à des instants différents (résultats non montrés ici), aucune variation temporelle significative n'est visible avec la fonction d'autocorrélation, tant au niveau des signaux enregistrés en sortie du moniteur sans sonde que pour les signaux de perfusion enregistrés sur l'avant-bras.

3.2.3 Observation de la fonction d'autoinformation de signaux de fluxmétrie laser Doppler

Les mesures de corrélation, telles que la fonction d'autocorrélation présentée dans la partie précédente, ont quelques limitations dues au fait qu'elles ne quantifient les dépendances statistiques que partiellement. Les mesures issues de la théorie de l'information, telles que l'information mutuelle ou l'autoinformation, constituent une bonne approche complémentaire. Elles permettent notamment d'avoir une quantification complète de la dépendance statistique. Des travaux ont ainsi comparé des mesures de corrélation et des mesures issues de la théorie de l'information [371], [372] et leur complémentarité a

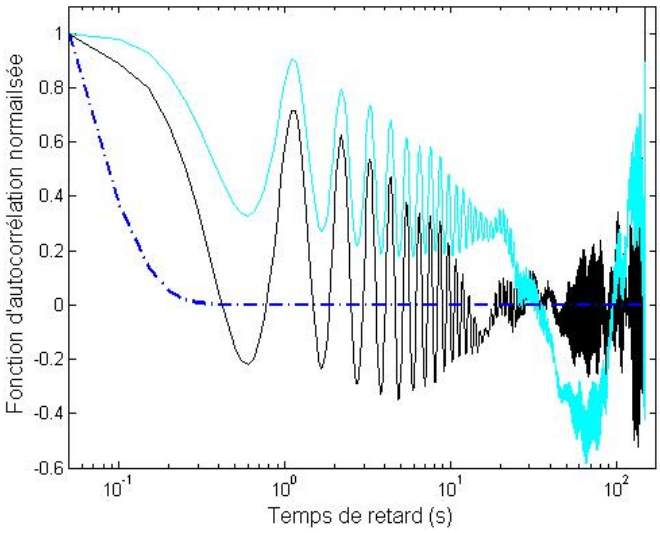

FIGURE 3.29 – Estimation de la fonction d'autocorrélation de signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés simultanément sur la face ventrale de l'avant-bras (en foncé) et sur la paume de la main (en clair) d'un sujet sain au repos. Comparaison avec la fonction $\exp(-\tau)$ (en pointillés).

été mise en avant [369]. Les mesures d'information mutuelle ont ainsi été utilisées en physique [373] mais également dans bien d'autres domaines tels que le biomédical [374], l'étude de séries financières [375] ou l'analyse d'un modèle écologique [376].

Nous allons dans cette partie étudier plus précisément la dépendance statistique des différents signaux de fluxmétrie laser Doppler (présentés dans la partie 3.1) en observant l'évolution de leur fonction d'autoinformation.

Fonction d'autoinformation

Pour mieux comprendre la fonction d'autoinformation, une courte introduction sur la théorie de l'information et sur l'entropie est nécessaire. La théorie de l'information est une branche des mathématiques appliquées et de l'électrotechnique impliquant la quantification de l'information. Par extension, elle englobe l'ensemble des théories relatives à la conception, à la mise en place et à l'efficacité de systèmes d'information et de communication. Elle trouve son origine scientifique avec Claude Shannon qui en est le père fondateur [377]. Une mesure clé de l'information dans la théorie est l'entropie, qui est habituellement exprimée par le nombre moyen de données nécessaires pour

l'emmagasinage ou la communication.

L'entropie H, d'une variable aléatoire discrète X, est une mesure de la quantité de l'incertitude associée à la valeur de X. Si X comporte n symboles, ayant chacun une probabilité P_i d'apparaître, l'entropie H de la source X est définie comme :

$$H_b(X) = -E[\log_b P(X = x_i)] = -\sum_{i=1}^{n} P_i \log_b P_i, \tag{3.19}$$

où E désigne l'espérance mathématique (voir partie 3.2.2 page 93). La base $_b$ du logarithme détermine l'unité. Un logarithme à base 2 est généralement utilisé ; l'entropie possède alors l'unité de bits/symbole [378]. Les symboles représentent les réalisations possibles de la variable aléatoire X. L'entropie ainsi définie vérifie les propriétés suivantes :

- $H(X) \geq 0$ avec égalité si et seulement si $\exists i$ tel que $P(X = x_i) = 1$.
- $H(X) \leq \log(n)$, c'est-à-dire que l'entropie est maximale pour une distribution uniforme (ce qui traduit l'intuition que plus il y a de choix possibles, plus l'incertitude est grande).
- Elle est continue.

L'information mutuelle [373] permet de mesurer la quantité d'information qui peut être obtenue à propos d'une variable aléatoire à partir de l'observation d'une autre variable aléatoire. L'information mutuelle d'un couple (X, Y) de variables aléatoires représente leur degré de dépendance au sens probabiliste et se note dans le cas discret [379] :

$$I(X, Y) = \sum_{x,y} P(x, y) \log \frac{P(x, y)}{P(x)P(y)}, \tag{3.20}$$

où $P(x, y)$ est la densité de probabilité jointe et $P(x)$ et $P(y)$ les distributions marginales respectivement de x et y. L'information mutuelle est positive et symétrique, c'est-à-dire que $I(X, Y) = I(Y, X)$ [380].

L'information mutuelle entre 2 variables aléatoires X et Y peut également être définie en terme d'information d'entropies comme :

$$I(X, Y) = H(Y) - H(Y|X), \tag{3.21}$$

où $H(Y)$ est l'entropie marginale qui mesure l'information contenue dans Y et $H(Y|X)$ l'entropie de Y conditionnellement à X qui mesure le contenu de l'information restante

dans Y, si l'information contenue dans X est complètement connue [380].

Une mesure de la dépendance statistique entre $x(t)$ et $x(t+\tau)$ est fournie par une forme de l'information mutuelle $I_{xx}(t,\tau)$ entre $x(t)$ et $x(t+\tau)$, ou fonction d'autoinformation, qui peut être définie comme :

$$I_{xx}(t,\tau) = H[x(t+\tau)] - H[x(t+\tau)|x(t)]. \tag{3.22}$$

La quantité $H[x(t+\tau)]$ est l'entropie marginale de $x(t+\tau)$, tandis que $H[x(t+\tau)|x(t)]$ est l'entropie conditionnelle de $x(t+\tau)$ sachant $x(t)$. La fonction d'autoinformation permet de contourner une limitation de la fonction d'autocorrélation. En effet, les mesures d'autocorrélation présentent bien des propriétés intéressantes. Par exemple, il y a des relations connues entre la fonction d'autocorrélation et la croissance de la variance d'une marche aléatoire [381],[382]. De plus, les coefficients de corrélation peuvent être positifs ou négatifs, ce qui permet de distinguer la corrélation de l'anticorrélation. Cependant, ces mesures souffrent aussi de quelques limitations. L'identification de composantes dynamiques sous-jacentes non linéaires via la corrélation a notamment été reconnue comme difficile dans différents domaines [383],[384],[385]. En outre, pour un τ donné, une indépendance entre $x(t)$ et $x(t+\tau)$ implique $C_{xx}(t,\tau) = 0$. Au contraire, $C_{xx}(t,\tau) = 0$ (une décorrélation) n'implique pas une indépendance entre $x(t)$ et $x(t+\tau)$.

Une propriété intéressante de l'autoinformation est qu'elle vérifie toujours $I_{xx}(t,\tau) \geq 0$, avec égalité si et seulement si $x(t)$ et $x(t+\tau)$ sont indépendantes [386]. Ainsi, alors que l'autocorrélation mesure seulement partiellement l'indépendance statistique, l'autoinformation offre une quantification complète de la dépendance. La contrepartie est qu'il n'y a pas de propriété théorique générale, prédisant le comportement de l'autoinformation, qui pourrait faire le parallèle avec l'équation (3.18) obtenue par la théorie des systèmes linéaires pour l'autocorrélation. Les fonctions d'autocorrélation et d'autoinformation restent ainsi des approches complémentaires pour caractériser la dépendance statistique dans un signal aléatoire.

Plus de détails sur la théorie de l'information peuvent être trouvés dans la littérature [387],[388].

Application sur un signal synthétique

Lorsqu'un signal aléatoire est un bruit stationnaire gaussien doté d'une moyenne m, d'un écart-type σ et d'un coefficient d'autocorrélation $r_{xx}(\tau)$, la densité de probabilité jointe de $x(t)$ et $x(t+\tau)$ est [351] :

$$p_{xx}(u_1, u_2; \tau) = \frac{1}{2\pi\sigma^2\sqrt{1 - r_{xx}^2(\tau)}} \exp - \frac{(u_1 - m)^2 - 2(u_1 - m)(u_2 - m)r_{xx}(\tau) + (u_2 - m)^2}{2\sigma^2[1 - r_{xx}^2(\tau)]}. \tag{3.23}$$

Cette dernière est indépendante de t.

À partir de la définition de l'entropie et de l'équation (3.23), nous obtenons les équations suivantes [351] :

$$H[x(t)] = \ln(\sqrt{2\pi e}\sigma) \tag{3.24}$$

et

$$H[x(t+\tau)|x(t)] = \ln(\sqrt{2\pi e}\sigma\sqrt{1 - r_{xx}^2(\tau)}). \tag{3.25}$$

La fonction d'autoinformation devient alors [351], [389] :

$$I_{xx}(\tau) = -0,5\ln(1 - r_{xx}^2(\tau)). \tag{3.26}$$

Ces résultats montrent que, dans le cas d'un bruit gaussien stationnaire, l'autoinformation est déterminée uniquement à partir de l'autocorrélation. Ainsi, $I_{xx}(\tau) = 0$ si et seulement si $r_{xx}(\tau) = 0$, c'est-à-dire que l'indépendance équivaut à la décorrélation.

Afin de vérifier notre implémentation de la fonction d'autoinformation, nous l'avons tout d'abord appliquée sur un signal composé de 3000 points générés de manière aléatoire selon une loi normale de moyenne 0 et d'écart-type 1 [356],[358]. D'après l'équation (3.26), la fonction d'autoinformation d'un tel signal est donc maximale lorsque $\tau = 0$ ($r_{xx}(\tau) = 1$), puis nulle pour $\tau > 0$ ($r_{xx}(\tau) = 0$). Pour faciliter la visualisation et la comparaison avec la fonction d'autocorrélation, la fonction d'autoinformation a été normalisée afin d'obtenir des valeurs uniquement dans l'intervalle $[0, 1]$. Pour cela, le signal est tout d'abord centré et réduit afin d'obtenir un signal variant entre 0 et 1 inclus. Les probabilités $P(X = 0)$ et $P(X = 1)$ sont ensuite étudiées, ce qui donne un ensemble de taille $n = 2$. La valeur maximale de l'entropie, et par conséquent de la fonction d'autoinformation normalisée, sera donc de $\log_b(2)$. En choisissant une base 2, cette valeur est égale à 1.

Le résultat obtenu est présenté Figure 3.30. Nous observons bien sur la fonction d'autoinformation estimée un pic de valeur 1 lorsque $\tau = 0$ et des valeurs nulles ensuite. Par ailleurs, la décroissance entre la valeur maximale (1) et 0 est très rapide. Elle est, tout du moins, plus rapide que celle de la fonction $\exp(-\tau)$ représentée en couleur claire. Ceci correspond donc bien au résultat attendu. Nous pouvons cependant noter des variations de la fonction d'autoinformation lorsque le temps de retard devient important. Ceci s'explique par le fait que plus τ est grand plus le nombre de valeurs moyennées est faible. L'estimation est ainsi moins précise pour les valeurs de τ élevées.

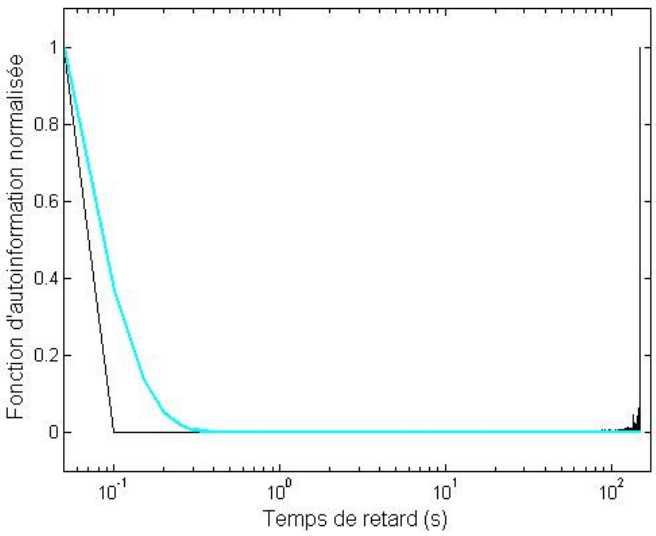

FIGURE 3.30 – Estimation de la fonction d'autoinformation d'un signal composé de 3000 points générés de manière aléatoire selon une loi normale de moyenne 0 et d'écart-type 1 (en foncé). Comparaison avec la fonction $\exp(-\tau)$ (en clair).

Notre outil d'estimation de la fonction d'autoinformation donnant des résultats en accord avec la théorie, nous pouvons maintenant l'appliquer sur les signaux de fluxmétrie laser Doppler.

Résultats obtenus sur des signaux de fluxmétrie laser Doppler

Les fonctions d'autoinformation normalisées, obtenues avec les signaux de fluxmétrie laser Doppler présentés dans la partie 3.1, sont présentées ci-dessous.

La Figure 3.31 montre le résultat obtenu avec le signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré en sortie du moniteur sans sonde. La fonction d'autoinformation obtenue décroît aussi rapidement que pour un bruit gaussien de moyenne nulle et d'écart-type 1 (voir Figure 3.30). Nous observons ainsi une décroissance plus rapide que la fonction $\exp(-\tau)$ (représentée en couleur claire). Le signal provenant de l'instrument ne comporterait ainsi aucune dépendance statistique.

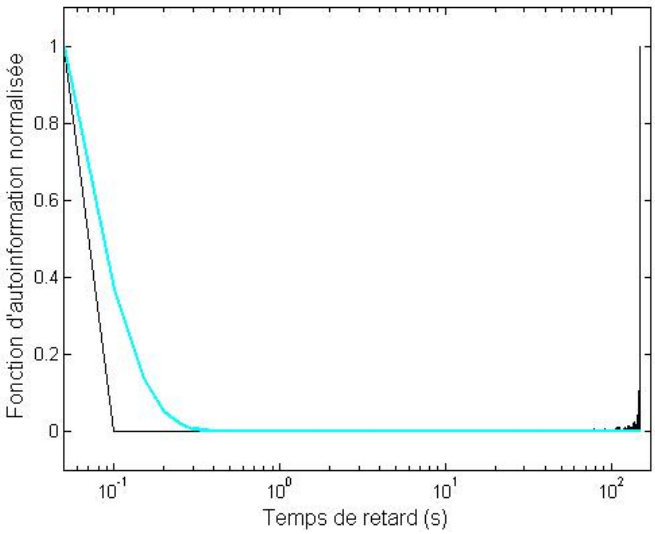

FIGURE 3.31 – Estimation de la fonction d'autoinformation d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré en l'absence de sonde (en foncé). Comparaison avec la fonction $\exp(-\tau)$ (en clair).

La Figure 3.32 montre le résultat obtenu avec le signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur le disque de mise à zéro. La fonction d'autoinformation obtenue décroît plus vite que la fonction d'autocorrélation du même signal (voir Figure 3.26). Elle décroît cependant moins vite que pour un bruit gaussien de moyenne nulle et d'écart-type 1 (voir Figure 3.30) avec une décroissance du même ordre de grandeur que la fonction $\exp(-\tau)$ (représentée en couleur claire). Le signal enregistré sur le disque de mise à zéro aurait ainsi une dépendance statistique à court terme.

Le résultat obtenu sur le signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré dans la solu-

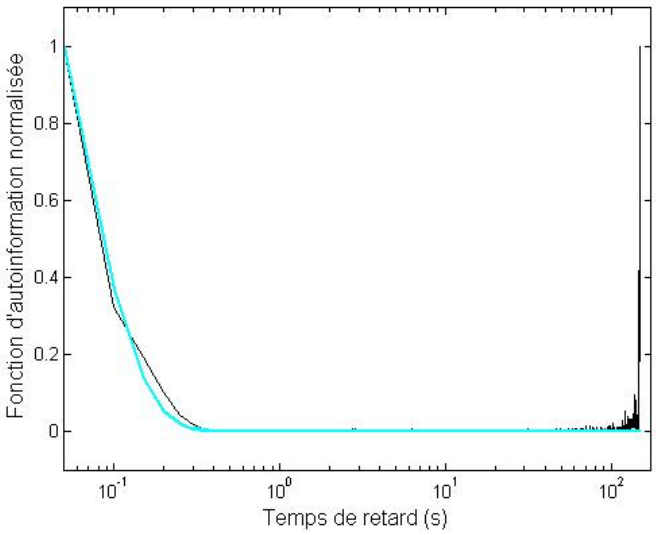

FIGURE 3.32 – Estimation de la fonction d'autoinformation d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur un disque de mise à zéro (en foncé). Comparaison avec la fonction $\exp(-\tau)$ (en clair).

tion de "Motility Standard" est présenté Figure 3.33. Une décroissance moins rapide que la fonction $\exp(-\tau)$, représentée en couleur claire, est observée. La décroissance de la fonction d'autoinformation estimée pour le signal enregistré dans la solution de "Motility Standard", entre le maximum (en $\tau = 0$) et 0, est légèrement plus lente que pour le signal enregistré sur le disque de mise à zéro.

L'estimation des fonctions d'autoinformation, obtenues sur les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur l'avant-bras d'un sujet sain avant et pendant une occlusion vasculaire, est présentée Figure 3.34. La fonction obtenue lors du "zéro biologique" semble avoir une décroissance du même ordre de grandeur que celle obtenue sur le disque de mise à zéro. De plus, la fonction d'autoinformation, obtenue pendant l'occlusion vasculaire, présente une décroissance clairement plus rapide qu'avant l'occlusion. Ce phénomène a également été observé sur les 3 autres sujets de ce protocole. Ceci confirme une perte de dépendance statistique à long terme pendant l'occlusion. Par ailleurs, contrairement aux fonctions d'autoinformation précédemment observées, la fonction d'autoinformation obtenue à partir du signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur l'avant-bras d'un sujet sain au repos présente des oscillations.

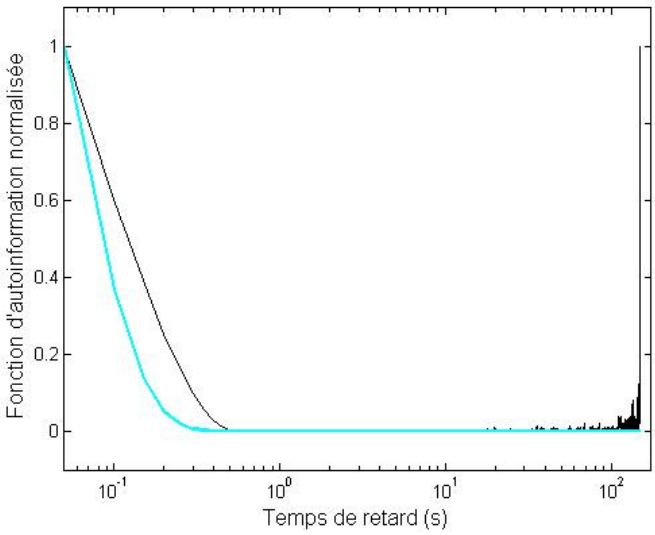

FIGURE 3.33 – Estimation de la fonction d'autoinformation d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré dans une solution de "Motility Standard" (en foncé). Comparaison avec la fonction $\exp(-\tau)$ (en clair).

Ceci montre une certaine périodicité du signal. Ainsi, sur la Figure 3.34, des oscillations de l'ordre de la seconde et d'autres ayant une période plus élevée, aux alentours de 10 s, peuvent être observées.

Les résultats obtenus sur les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés simultanément sur la face ventrale de l'avant-bras et sur la paume de la main d'un sujet sain au repos, sont présentés Figure 3.35. Une décroissance moins rapide que la fonction $\exp(-\tau)$ (représentée en pointillés) est observée sur les 2 fonctions d'autoinformation estimées. En outre, une décroissance moins rapide est observée sur la fonction d'autoinformation estimée à partir du signal enregistré sur la paume de la main par rapport à celle estimée à partir du signal enregistré sur l'avant-bras. Ce phénomène est également observé sur les 7 autres sujets de ce protocole. Les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la paume de la main montrent ainsi une dépendance statistique à plus long terme que ceux enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras. Par ailleurs, des oscillations sont présentes sur les 2 fonctions d'autoinformation. Ce phénomène est observé sur les autres sujets étudiés. Des oscillations ayant une période de l'ordre de la seconde et qui semble identique pour les

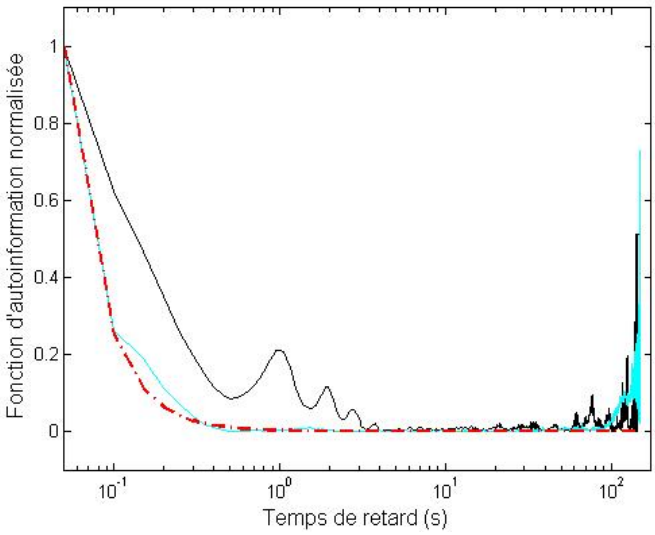

FIGURE 3.34 – Estimation de la fonction d'autoinformation de signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain avant (en foncé) et pendant (en clair) une occlusion vasculaire. Comparaison avec la fonction $\exp(-\tau)$ (en pointillés).

2 fonctions d'autoinformation, estimées à partir de signaux enregistrés simultanément, sont observées. D'autres oscillations sont égalements observées sur les 2 signaux.

Il est intéressant de noter que, tout comme ce qui a été observé sur les fonctions d'autocorrélation, les amplitudes des oscillations présentes sur les fonctions d'autoinformation des signaux de perfusion enregistrés sur la peau, varient suivant les sujets.

De plus, suite à l'analyse de signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés dans des conditions identiques à des instants différents (résultats non montrés ici), aucune variation temporelle significative n'est visible avec la fonction d'autoinformation, tant au niveau des signaux enregistrés en sortie du moniteur sans sonde que pour les signaux de perfusion enregistrés sur l'avant-bras.

L'observation des résultats obtenus à l'aide des fonctions d'autocorrélation et d'autoinformation permet de faire ressortir un certain nombre d'information :

- Les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sans flux semblent présenter uniquement des dépendances à très court terme.

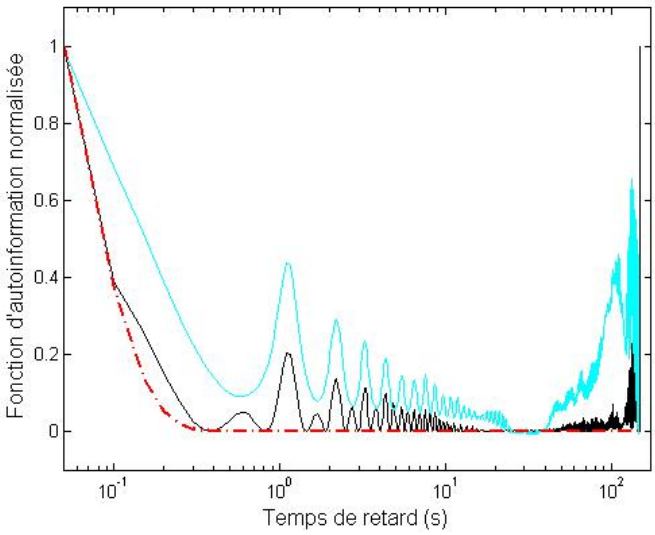

FIGURE 3.35 – Estimation de la fonction d'autoinformation de signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés simultanément sur la face ventrale de l'avant-bras (en foncé) et sur la paume de la main (en clair) d'un sujet sain au repos. Comparaison avec la fonction $\exp(-\tau)$ (en pointillés).

- Les signaux de perfusion enregistrés sur l'avant-bras de sujets sains présentent une perte de dépendance statistiques à long terme pendant une occlusion vasculaire.
- Les signaux de fluxmétrie laser Doppler, enregistrés simultanément sur 2 zones anatomiques différentes, semblent montrer d'une part des caractéristiques de périodicité similaires (oscillations ayant la même période), mais, d'autre part, une dépendance statistique différente. En effet, sur tous les sujets étudiés, les signaux de perfusion enregistrés sur la paume de la main présentent des dépendances statistiques à plus long terme que les signaux enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras.

3.3 Observation de la densité spectrale de puissance de signaux de fluxmétrie laser Doppler

La partie précédente a permis de faire des analyses de signaux de fluxmétrie laser Doppler dans le domaine temporel. Nous nous intéressons maintenant au domaine fréquentiel. L'analyse spectrale est la décomposition en composantes fréquentielles d'une grandeur variant en fonction du temps. En théorie du signal, les spectres sont associés à la transformée de Fourier [390]. Nous allons, dans cette partie, plus particulièrement nous intéresser à la densité spectrale de puissance. Cette dernière permet de visualiser l'évolution de la puissance d'un signal en fonction des fréquences. C'est un outil très utilisé dans des domaines aussi variés que la mécanique [391], le biomédical [392], [393], l'aérodynamique [394] ou l'astronomie [395]. Pour introduire cet outil, nous allons tout d'abord présenter la transformée de Fourier, puis, dans un second temps, allons expliquer les notions d'énergie et de puissance.

3.3.1 Transformée de Fourier

Un signal temporel peut être vu comme un simple vecteur dans un espace vectoriel à N dimensions. L'action de la transformée de Fourier est simplement le changement de base de cette série du domaine temporel à un espace vectoriel de base de fonctions sinusoïdales (domaine fréquentiel). La série temporelle, qui est un simple vecteur, ne change pas. Une des raisons pour lesquelles la transformée de Fourier est utilisée pour l'analyse des signaux d'une manière générale est que cette base de fonctions sinusoïdales est la solution de l'équation mathématique décrivant les petites variations de cette série temporelle.

Le spectre $X(f)$ d'un signal temporel $x(t)$ est donné par l'analyse standard de Fourier [396] :

$$X(f) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \exp^{-2i\pi ft} \, dt. \tag{3.27}$$

Sa relation inverse peut être obtenue avec l'équation suivante :

$$x(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} X(f) \exp^{2i\pi ft} \, df. \tag{3.28}$$

La transformée de Fourier discrète est un outil de base pour le traitement numérique des signaux. Elle permet l'étude des propriétés d'une séquence de données, tant dans le domaine original (le domaine temporel), que dans le domaine transformé (le domaine fréquentiel). L'étude de signaux discrétisés conduit à rechercher une transformation qui, à un nombre fini N de valeurs $x(t_1), \ldots, x(t_N)$, fasse correspondre un nombre fini de valeurs $X(f_1), \ldots, X(f_N)$ tel que $X(f_i)$ soit une approximation aussi bonne que possible de $X(f)$ $(1 \leq i \leq N)$.

La transformée de Fourier discrète des séquences $1D$ s'applique aux séquences $1D$ à support fini, tel que $0, \ldots, N-1$, et est définie par :

$$X[k] = \sum_{n=0}^{N-1} x[n] W_N^{kn}. \tag{3.29}$$

Sa transformée inverse est :

$$x[n] = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} X[k] W_N^{-kn}, \tag{3.30}$$

où $W_N = \exp(-2i\pi/N)$ et $n, k = 0 \ldots N-1$.

La transformée de Fourier discrète est très utilisée, notamment depuis les années 1960 avec l'arrivée d'algorithmes permettant son estimation à l'aide de la transformée de Fourier rapide [397], [398], [399].

3.3.2 Énergie et puissance

Toute transmission d'information est liée à une transmission d'énergie. Lorsque l'on fait une mesure, le processus subit toujours un prélèvement d'énergie de la part du dispositif de mesure. La notion de puissance (énergie par unité de temps) d'un signal est donc très importante. La puissance instantanée d'un signal $x(t)$ s'exprime sous la forme :

$$p(t) = |x(t)|^2. \tag{3.31}$$

La puissance moyenne d'un signal $x(t)$ sur une durée T est :

$$p(t, T) = \frac{1}{T} \int_t^{t+T} |x(t)|^2 dt, \tag{3.32}$$

d'où l'énergie totale du signal $x(t)$:

$$E_x = \int_{-\infty}^{+\infty} |x(t)|^2 dt. \tag{3.33}$$

Dans le domaine spectral, l'énergie totale contenue dans le spectre $X(f)$ s'exprime sous la forme :

$$E_x = \int_{-\infty}^{+\infty} |X(f)|^2 df, \tag{3.34}$$

où $X(f)$ représente la transformée de Fourier du signal $x(t)$.

Le spectre d'énergie est défini par $|X(f)|^2$. Le spectre de puissance, ou densité spectrale de puissance, sur un intervalle T, est donc défini par :

$$S_{xx}(f) = \frac{1}{T}|X(f)|^2. \tag{3.35}$$

L'analyse spectrale expérimentale diffère du modèle théorique pour la raison principale que l'observation du signal n'est faite que pendant une durée limitée (nombre fini d'échantillons). Pour une première analyse, nous avons estimé la densité spectrale de puissance à l'aide d'un estimateur simple qui peut être obtenu par la relation suivante :

$$\hat{S}_{xx}(f) = \frac{1}{N}|X_N(f)|^2, \tag{3.36}$$

avec $X_N(f) = \sum_{k=0}^{N-1} x_N(k)e^{-2i\pi kf}$. Cet estimateur, appelé périodogramme, peut être calculé directement en élevant au carré la transformée de Fourier discrète de la séquence observée. Cet estimateur simple, qui permet une première approche, est sans doute le plus utilisé.

3.3.3 Application sur des signaux synthétiques

Afin de vérifier notre estimateur de la densité spectrale de puissance nous avons observé les résultats obtenus sur 2 signaux synthétiques.

Le premier signal synthétique est composé de 3000 points générés de manière aléatoire selon un loi normale de moyenne 0 et d'écart-type 1 [356], [358]. Un tel signal possède, en théorie, un spectre constant sur tout l'axe des fréquences. Ainsi, la densité spectrale de puissance ne doit pas montrer de fréquences de coupures (changement de pente) ni de fréquences caractéristiques (pic). Le résultat obtenu est présenté Figure 3.36. Nous observons, comme attendu, une densité spectrale de puissance quasi-constante.

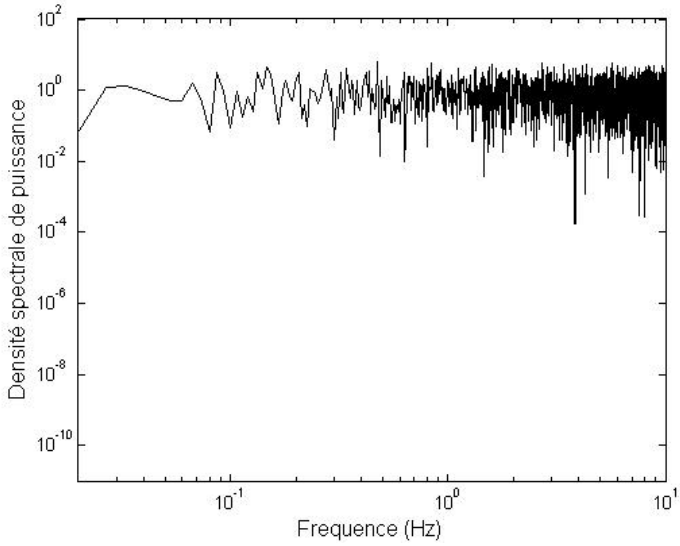

FIGURE 3.36 – Estimation de la densité spectrale de puissance d'un signal composé de 3000 points générés de manière aléatoire selon une loi normale de moyenne 0 et d'écart-type 1.

Le second signal synthétique est un mouvement Brownien fractionnaire. Ce dernier, de paramètre H, tel que $0 < H < 1$, est un modèle de signaux fractals stochastiques [400]. Après avoir été introduit théoriquement [401], il a tout d'abord été utilisé pour modéliser des signaux issus de phénomènes physiques tels que des bruits en $1/f$ [402], des séries économiques [403] ou plus récemment des données de trafic Ethernet [404]. Le mouvement Brownien fractionnaire, noté B_H, a été défini par Mandelbrot et Van Ness [400] comme une extension du mouvement Brownien (pour $H = 0,5$, B_H est le mouvement Brownien ordinaire). D'un point de vue pratique, c'est un processus gaussien, continu, centré, et non stationnaire au deuxième ordre.

La densité spectrale de puissance d'un mouvement Brownien fractionnaire possède la propriété suivante :

$$S_{xx}(f) \propto \frac{1}{f^{\beta}}, \tag{3.37}$$

où β est un réel appelé l'exposant d'échelle. Ce dernier correspond à la pente de la droite la mieux ajustée pour la représentation graphique de $\log(S_{xx}(f))$ par rapport à $\log(f)$. La puissance β est reliée au paramètre H par la relation suivante : $\beta = 2H + 1$ [405], [406]. Ainsi, en générant un mouvement Brownien fractionnaire

de paramètre $H = 0,8$, la densité spectrale de puissance associée devrait évoluer en loi de puissance avec, sur sa représentation logarithmique, une pente de $2,6$. Pour la génération du signal nous avons repris un algorithme proposé dans la littérature [407].

Le signal généré est présenté Figure 3.37. La densité spectrale de puissance obtenue est montrée Figure 3.38. Nous observons sur cette représentation logarithmique de la densité spectrale de puissance une décroissance quasi uniforme, en loi de puissance. La droite représentée en couleur claire, qui s'ajuste bien à cette décroissance, possède une pente de $-2,6$. Ceci correspond à la pente théoriquement attendue pour un mouvement Brownien fractionnaire de paramètre $H = 0,8$.

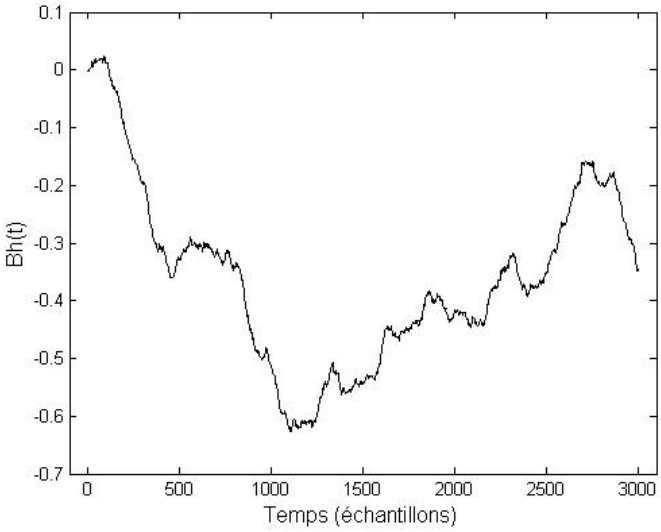

FIGURE 3.37 – Mouvement Brownien fractionnaire de paramètre $H = 0,8$ composé de 3000 points.

Les résultats obtenus sur les signaux synthétiques semblent donc concluants. Cette méthode d'estimation de la densité spectrale de puissance peut ainsi être utilisée sur les signaux expérimentaux.

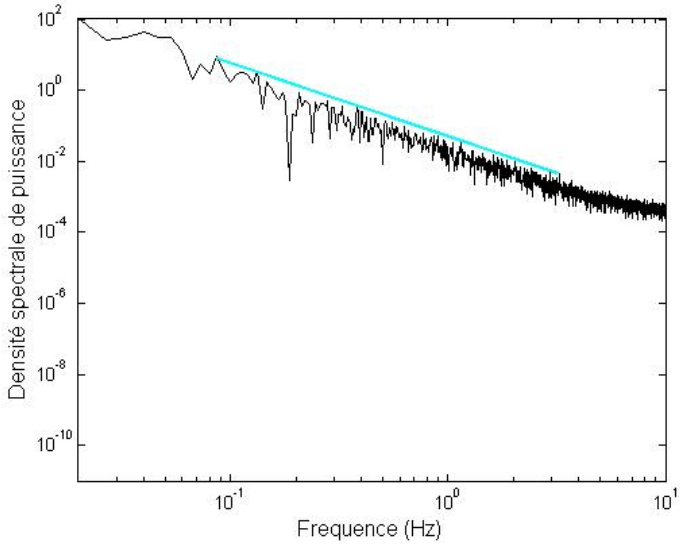

FIGURE 3.38 – Estimation de la densité spectrale de puissance d'un mouvement Brownien fractionnaire de paramètre $H = 0,8$ composé de 3000 points (en foncé). Droite de pente $-2,6$ (en clair).

3.3.4 Résultats obtenus sur des signaux de fluxmétrie laser Doppler

Les densités spectrales de puissance, obtenues avec les signaux de fluxmétrie laser Doppler présentés dans la partie 3.1, sont présentées ci-dessous.

La Figure 3.39 présente le résultat obtenu avec le signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur le moniteur sans sonde. La densité spectrale de puissance obtenue est quasi-constante. Ce résultat est similaire à celui obtenu pour un bruit gaussien de moyenne nulle et d'écart-type 1 (voir partie 3.3.3). Le signal provenant de l'instrument posséderait ainsi une répartition uniforme de sa puissance le long de l'axe des fréquences.

La Figure 3.40 présente le résultat obtenu avec le signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur le disque de mise à zéro. La densité spectrale de puissance obtenue présente une décroissance entre 1 Hz et 3 Hz environ. Le signal enregistré sur le disque de mise à zéro aurait ainsi une fréquence de coupure à environ 1 Hz.

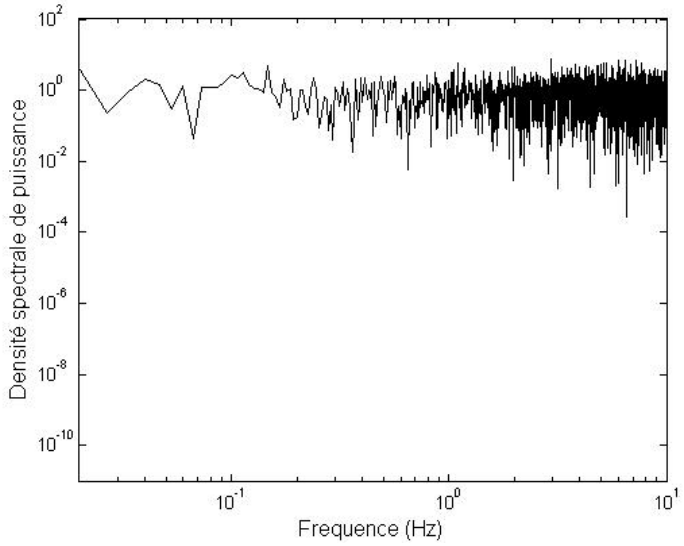

FIGURE 3.39 – Estimation de la densité spectrale de puissance d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré en l'absence de sonde.

Le résultat obtenu sur le signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré dans la solution de "Motility Standard", est présenté Figure 3.41. Cette fois-ci, la densité spectrale de puissance obtenue présente une décroissance entre 1 Hz et 8 Hz environ.

L'estimation des densités spectrales de puissance obtenues sur les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur l'avant-bras d'un sujet sain avant et pendant une occlusion vasculaire, est présentée Figure 3.42. La densité obtenue lors du "zéro biologique" présente une évolution similaire à celle observée sur le disque de mise à zéro. Nous observons en effet un spectre quasi-constant avec une décroissance entre 1 Hz et 3 Hz. En outre, sur cette représentation graphique, nous observons un décroissance moins importante pendant l'occlusion vasculaire qu'avant l'occlusion vasculaire. La diminution de la pente, sur la représentation logarithmique de la densité spectrale de puissance, lors d'une occlusion, a déjà été observée (sur des signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur l'index) [408]. De plus, la densité spectrale de puissance du signal avant l'occlusion vasculaire montre un pic, correspondant à une fréquence caractéristique, aux alentours de 1 Hz. Ainsi, la fréquence caractéristique observée disparaîtrait pendant l'occlusion vasculaire. Ce phénomène est

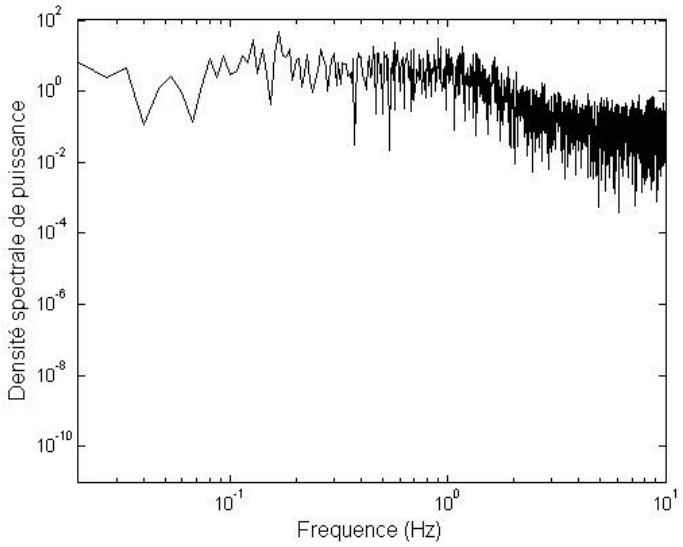

FIGURE 3.40 – Estimation de la densité spectrale de puissance d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur un disque de mise à zéro.

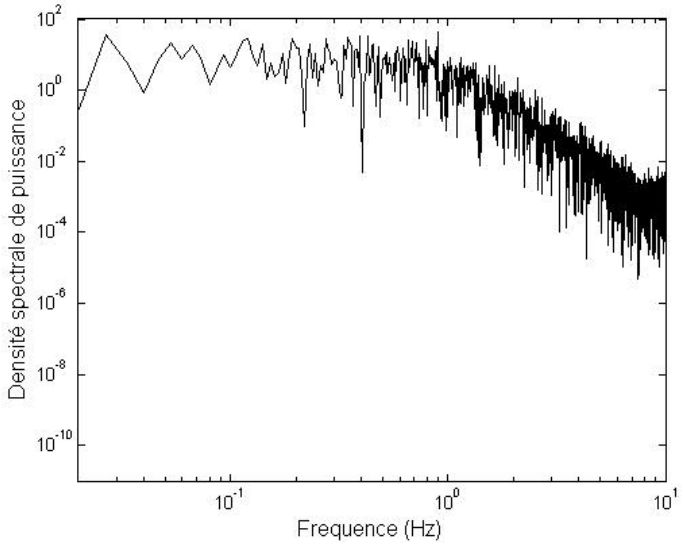

FIGURE 3.41 – Estimation de la densité spectrale de puissance d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré dans une solution de "Motility Standard".

également observé chez les 3 autres sujets de ce protocole. Une pente moins importante (en valeur absolue) que dans les très basses fréquences est ensuite observée après ce pic.

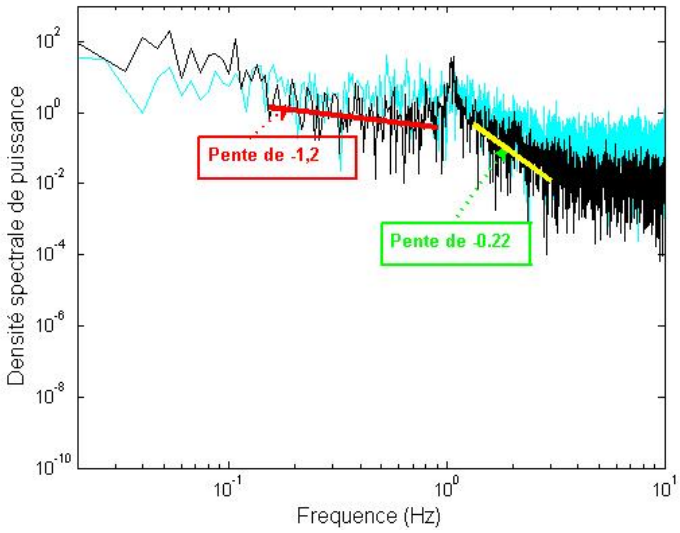

FIGURE 3.42 – Estimation de la densité spectrale de puissance de signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain avant (en foncé) et pendant (en clair) une occlusion vasculaire.

Les résultats obtenus sur les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés simultanément sur la face ventrale de l'avant-bras et sur la paume de la main d'un sujet sain au repos, sont présentés Figure 3.43. Sur les 2 spectres nous observons une pente plus forte (en valeur absolue) sur le spectre issu de la paume de la main, avant 1 Hz. En outre, un pic est clairement visible sur les 2 spectres à la même fréquence (environ 1 Hz). Deux autres pics, à environ 2 Hz et 3 Hz, sont également observables sur le signal de la paume de la main. Les densités spectrales de puissance présentent également toutes deux des pentes après le pic de 1 Hz, le spectre issu de la main ayant de nouveau une pente plus forte (en valeur absolue). Ces pentes sont cependant beaucoup plus faibles que celles observées avant le pic (voir Figure 3.43). Ce phénomène est observé chez les 7 autres sujets étudiés.

Il est intéressant de noter que les décroissances observées sur les densités spectrales de puissance des signaux de perfusion enregistrés sur la peau, sont plus ou moins fortes

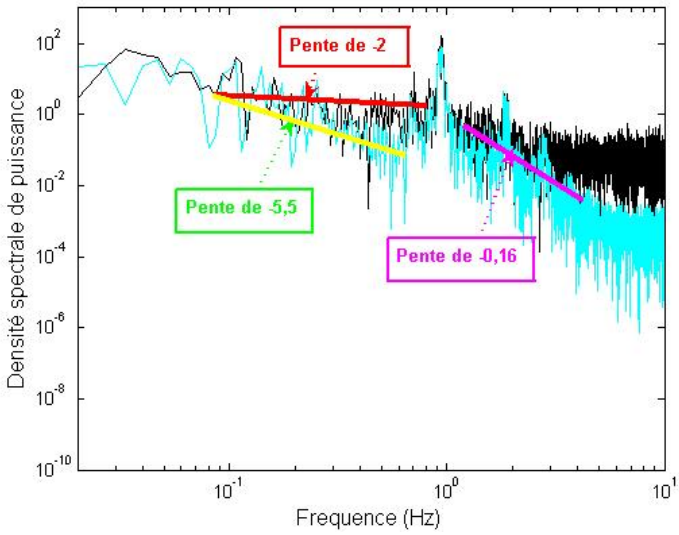

FIGURE 3.43 – Estimation de la densité spectrale de puissance de signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés simultanément sur la face ventrale de l'avant-bras (en foncé) et sur la paume de la main (en clair) d'un sujet sain au repos.

suivant les sujets.

De plus, suite à l'analyse de signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés, dans des conditions identiques, à des instants différents (résultats non montrés ici), aucune variation temporelle significative n'est visible sur la densité spectrale de puissance, tant au niveau des signaux enregistrés en sortie du moniteur sans sonde que pour les signaux de perfusion enregistrés sur l'avant-bras.

L'analyse spectrale, menée ici à travers l'estimation de la densité spectrale de puissance, a permis de faire ressortir un certain nombre d'information :

- Un spectre quasi-constant peut être observé lorsqu'aucun photon n'est rétrodiffusé.
- Une fréquence de coupure apparaît aux alentours de 1 Hz dès que des photons sont rétrodiffusés, même sur une cible statique (comme le disque de mise à zéro).
- Sur les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la peau, un pic apparaît à environ 1 Hz. Ce dernier est représentatif d'une fréquence caractéristique et disparaît lors d'une occlusion vasculaire.
- Différentes pentes sont observées sur la densité spectrale de puissance des

signaux enregistrés sur la peau.

Le calcul des pentes observées sur les densités spectrales de puissance permet par ailleurs de caractériser la dimension fractale de certains signaux (comme montré sur le mouvement Brownien fractionnaire partie 3.3.3 page 113). Cependant une attention toute particulière est requise lors de l'utilisation de cette méthode, car elle peut aboutir à des estimations conflictuelles par rapport à d'autres méthodes [409], [410]. Il a notamment été montré que l'utilisation du périodogramme pour estimer une dépendance à long terme peut aboutir à une mauvaise estimation en présence de phénomènes périodiques [411]. De plus, de manière plus fondamentale, cette méthode n'est pas adaptée quand la fonction fractale sous-jacente n'est pas une fonction fractale homogène ayant un unique exposant H [412]. Pour toutes ces raisons, nous avons ici montré que les pentes étaient plus ou moins fortes sans attacher d'intérêts particuliers à leur valeur.

3.4 Conclusions

Les travaux menés dans cette étude étaient destinés à recueillir des informations sur les fluctuations observées sur les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la peau. Pour cela, des signaux de perfusion ont été acquis dans différentes situations, allant du moniteur sans sonde, au positionnement de sondes sur des zones anatomiques différentes. Pour analyser ces signaux, différents outils ont été mis en place. L'observation des résultats obtenus a permis d'obtenir un grand nombre d'information. Les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras montrent ainsi une distribution quasi-gaussienne, qui est modifiée lors d'une occlusion vasculaire. Par ailleurs, nous observons une distribution différente sur la paume de la main. Des différences ont également été mises en évidence, au niveau des dépendances statistiques, lors d'une occlusion vasculaire ou suivant la zone anatomique étudiée. De plus, les signaux enregistrés sur la peau au repos présentent une fréquence caractéristique aux alentours de 1 Hz. Cette dernière, que l'on observe également sur les fonctions d'autocorrélation et d'autoinformation, correspond à la fréquence cardiaque. Ainsi, les fluctuations des signaux de fluxmétrie laser Doppler acquis sur la peau pourraient contenir de l'information physiologique. Les pics observés sur la densité spectrale de puissance de certains signaux, aux alentours de 2 Hz et 3 Hz, pourraient alors n'être que des harmoniques de la fréquence caractéristique observée aux alentours de 1 Hz.

Cette étude a ainsi fait ressortir différents phénomènes, ayant une influence sur les fluctuations observées sur les signaux de fluxmétrie laser Doppler (en plus des conditions extérieures au milieu) : 1) la granularité due au faisceau laser Doppler, 2) le flux et 3) les propriétés anatomiques/physiologiques de la zone étudiée. Pour ce qui est de la granularité, son rôle a été mis en évidence en comparant les résultats obtenus avec le moniteur "à vide" et avec une sonde positionnée sur un disque de mise à zéro. Afin de vérifier que ces différences ne sont pas dues à la sonde en elle-même, des signaux ont également été enregistrés avec la sonde pointant vers "le vide". Dans ces conditions, aucun photon n'est rétrodiffusé. Les résultats ainsi obtenus, sont, pour les différents outils utilisés, similaires à ceux obtenus avec le moniteur "à vide". Ceci permet de mettre en avant le rôle de la granularité, engendrée par la rétrodiffusion des photons, sur les résultats obtenus avec le disque de mise à zéro. Pour ce qui est de

l'impact du flux, il a pu être mis en avant avec l'étude de signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés avant et pendant une occlusion vasculaire. Enfin, l'analyse des signaux de perfusion enregistrés simultanément sur la face ventrale de l'avant-bras et la paume de la main, a permis de montrer une modification des propriétés des signaux en fonction de la zone anatomique étudiée.

Une synthèse des différents résultats obtenus dans ce chapitre est présentée dans le Tableau 3.3.

Ce travail est une première approche pour l'étude des fluctuations des signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la peau. Nous avons donc choisi d'utiliser des outils relativement simples, afin d'en tirer un maximum d'information. De nombreux travaux peuvent être réalisés en vue d'approfondir cette étude. Par exemple, au niveau de la densité de probabilité, non seulement d'autres tests de normalité pourraient être utilisés (comme par exemple le test de Lilliefors [413] ou le test du χ^2 [414]), mais il serait aussi intéressant de connaître les lois de distribution des différents signaux étudiés. Pour ce qui est de la densité spectrale de puissance, d'autres estimateurs, basés sur des modèles ARMA (modèles autorégressifs et moyenne mobile) [415], utilisant des filtres de type *multitaper* (*taper* désigne une fenêtre de pondération) [416], ou utilisant par exemple une analyse spectrale aux moindres carrés [417], peuvent également être utilisés. Enfin, il serait intéressant d'observer les résultats obtenus dans le cas de pathologies modifiant la microciculation sanguine ou suite à divers stimuli.

Il y a une trentaine d'années, un nouvel outil d'analyse des signaux a été proposé. Il s'agit de l'analyse multifractale. L'analyse multifractale permet l'étude de signaux dont la régularité ponctuelle peut varier d'un point à un autre [418]. Des résultats prometteurs ont notamment été obtenus sur des signaux de variabilité cardiaque (système cardiovasculaire central) [419], [420], [421], [422]. Ainsi, certains auteurs ont montré une modification de la multifractalité des signaux de variabilité cardiaque avec l'âge ou lors d'une insuffisance cardiaque congestive [423].

Afin d'approfondir notre connaissance sur les fluctuations présentes sur les signaux

de fluxmétrie laser Doppler, et en particulier leur possible caractère multifractal, nous avons proposé de mettre en œuvre un outil d'analyse multifractale. Cet outil a ensuite été appliqué sur des signaux de fluxmétrie laser Doppler acquis dans différentes conditions.

TABLE 3.3 – Tableau de synthèse des résultats obtenus à l'aide des différents outils d'analyse, sur les signaux de fluxmétrie laser Doppler étudiés dans ce chapitre

Outils d'analyse	Densité de probabilité	Fonctions d'autocorrélation et d'autoinformation	Densité spectrale de puissance
Résultats obtenus	– Sans flux, les signaux de perfusion possèdent une distribution normale. – Modification de la distribution lorsque les photons rencontrent des particules en mouvement. – Modification de la densité de probabilité pendant une occlusion vasculaire et suivant la zone anatomique étudiée.	– Sans flux, les signaux de perfusion présentent des dépendances à très court terme. – Perte de dépendances statistiques à long terme pendant une occlusion vasculaire. – Caractéristiques de périodicité similaires et dépendances statistiques différentes sur des signaux de perfusion enregistrés simultanément sur la main et sur l'avant-bras.	– Spectre quasi-constant lorsqu'aucun photon n'est rétrodiffusé. – Fréquence de coupure aux alentours de 1 Hz dès que des photons sont rétrodiffusés. – Pic à environ 1 Hz sur les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la peau. – Observation de différentes pentes sur la densité spectrale de puissance des signaux enregistrés sur la peau.

Chapitre 4

Mise en œuvre d'une analyse multifractale de signaux de fluxmétrie laser Doppler

L'étude menée et détaillée dans le chapitre précédent a permis de montrer que les fluctuations observées sur les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la peau ne sont pas dues uniquement à l'instrumentation. Il paraît donc intéressant d'étudier plus en détail ces fluctuations. Ceci va être développé dans ce chapitre, au travers d'une approche multi-échelles. Pour cela, nous avons mis en œuvre une analyse multifractale des signaux de fluxmétrie laser Doppler. En effet, l'analyse multifractale s'applique à des objets à priori quelconques pour décrire et analyser les variations, les fluctuations de régularité locale [424].

Après avoir introduit les notions de fractales et de multifractales, la méthode d'analyse proposée sera développée. Les différents résultats obtenus sur des signaux de fluxmétrie laser Doppler seront ensuite exposés et des perspectives seront proposées.

Les travaux présentés dans ce chapitre ont fait l'objet de plusieurs publications dans des journaux à comité de lecture [425], [426], [427] et dans des congrès internationaux [428], [429], [430], [431] et nationaux [432], [433].

4.1 Fractales et multifractales

L'introduction de la notion de "fractales" par Benoît B. Mandelbrot au début des années 1970 [434], [435], a suscité un grand intérêt dans la communauté scientifique [436], [437], [438].

Mandelbrot a introduit le terme fractal pour désigner les objets qui manifestent un aspect extrêmement irrégulier et dont la longueur varie suivant l'échelle d'observation. Des structures géométriques complexes avaient déjà été imaginées par les mathématiciens il y a plus d'un siècle [439]. Elles avaient à l'époque été utilisées comme exemples subtils de courbes continues mais dont on ne peut mesurer la longueur, ou de courbes continues mais non dérivables partout, c'est-à-dire pour lesquelles il est impossible de tracer la tangente en un point. Benoît B. Mandelbrot prit conscience le premier, que de nombreuses formes dans la nature présentent une structure fractale, depuis les nuages, les arbres, les montagnes, certaines plantes, les rivières, les côtes, jusqu'à la distribution des cratères de la lune [440]. L'existence de telles structures dans la nature est soit issue du désordre présent, soit d'une optimisation fonctionnelle. Il en est ainsi des arbres ou des poumons qui maximisent leur rapport surface/volume [9].

Une définition à la fois précise et générale d'un objet fractal est difficile à donner. Nous pouvons, cependant, le définir comme un ensemble qui présente des irrégularités à toutes les échelles. La notion de géométrie fractale est étroitement liée aux propriétés d'invariance par changement d'échelle : une structure fractale est la même à chaque échelle. Mathématiquement, cette propriété d'auto-similarité se définit par l'invariance de l'objet avec un certain nombre d'opérations qui sont essentiellement des compositions de translations, rotations et dilatations [441], [442], [443].

4.1.1 Notion de dimension

La notion de dimension entière a été développée par Euclide vers 300 avant J-C. Cette notion coïncide avec le nombre de degrés de liberté qui caractérise la position d'un point dans un ensemble. D'un point de vue géométrique, cette définition est cependant pauvre car elle ne donne aucune information sur la "mesure" (longueur, surface, volume) d'un ensemble. C'est pour cela qu'une autre notion de dimension fut introduite dès 1918 par le mathématicien Felix Hausdorff [444] puis développée par Abram Samoilovitch Besicovitch [445]. Il s'agit de la notion de dimension non entière, parfois

appelée dimension de Hausdorff-Besicovitch. Mais c'est Mandelbrot qui donna un sens physique à cette notion, les objets ayant une dimension non entière étant qualifiés de fractals.

En effet, pour mesurer une longueur, une surface ou un volume, une méthode usuelle consiste à recouvrir ces ensembles de pavés dont la longueur, la surface ou le volume sont pris comme unité de mesure. C'est précisément ce qui est fait lorsque ces grandeurs sont calculées au moyen d'intégrales multiples. Supposons que l'on veuille appliquer cette méthode à la mesure de la longueur, entre deux points fixés, d'une côte très découpée comme la côte de Bretagne. On constate rapidement que l'on est confronté à une difficulté : la longueur mesurée L dépend de l'unité de mesure choisie ε, et croît indéfiniment quand ε décroît. Ce phénomène est représenté Figure 4.1. Des auteurs ont observé les variations de longueur approchée $L(\varepsilon)$ de diverses côtes et ont constaté d'une manière très générale que, dans un large domaine de valeurs de ε, la longueur varie pratiquement suivant une loi de puissance en ε [446]. Quelques années plus tard, Mandelbrot utilisa l'exemple de la côte bretonne pour introduire la notion de dimension fractale [402].

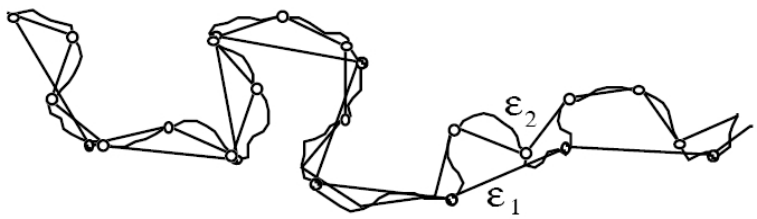

FIGURE 4.1 – Mesure de la longueur d'une côte par report d'unités différentes. Figure issue de [9].

La dimension fractale peut être décrite de la manière suivante. Soit S un ensemble dans $\Re^n$ et $N(\epsilon)$ le nombre de boules de rayon ϵ nécessaire pour couvrir S. La dimension fractale [447] de S, notée $d_F(S)$, est définie à partir du comportement en loi de puissance de $N(\epsilon)$ [448] :

$$N(\epsilon) \sim \epsilon^{-d_F(S)}. \tag{4.1}$$

La dimension fractale quantifie donc la variation de la "taille" d'un ensemble suivant l'unité de mesure.

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour déterminer la dimension fractale d'un objet, comme, par exemple, la méthode des boîtes, la méthode des boules disjointes ou la méthode du compas [446] (voir [9] ou [449] pour une description de différentes méthodes).

4.1.2 Notion de multifractalité

La connaissance de la dimension fractale d'un ensemble n'est pas toujours suffisante pour caractériser sa géométrie, et donc à plus forte raison un phénomène physique se produisant sur cet ensemble. En effet, il s'avère nécessaire - pour la compréhension de nombreux phénomènes physiques mettant en jeu des supports fractals - de caractériser la distribution des mesures associées à chaque point de ce support.

Une approche intuitive de la multifractalité peut être la distribution des diamants sur la surface du globe (exemple tiré de [9]). Supposons que cette distribution soit fractale, non homogène, et qu'il existe des régions très peu nombreuses avec de grosses pierres, tandis que la majorité de la surface du globe contient des diamants à l'état de traces. Le renseignement que nous pouvons tirer de la connaissance de la dimension fractale est global. Si la dimension fractale est proche de deux, ce qui correspond à la dimension d'une surface, les diamants sont répartis presque uniformément sur Terre. En revanche, si elle est proche de zéro, ce qui correspond à la dimension d'un point, la masse des diamants est uniquement distribuée à quelques endroits privilégiés.

Cependant, ce renseignement est insuffisant. Il existe en particulier une mesure attachée au support de cet ensemble fractal, c'est le prix du diamant en fonction de son volume. Il faut donc affiner notre connaissance de la distribution des diamants en faisant intervenir le paramètre de leur taille. En admettant connaître parfaitement la distribution des diamants et si nous quadrillons la surface du globe, il est possible d'attacher à chaque parcelle carrée de côté ε, la valeur en diamants qui s'y trouve. L'ensemble des parcelles peut être divisé en un nombre fini de lots ($i = 1, \cdots, N$) correspondant à différents intervalles de valeurs (à chaque parcelle i de taille ε et située en x_i, nous attacherons ainsi sa valeur relative $\mu(\varepsilon, x_i)$ par rapport à la valeur totale). Chacun de ces lots spécifie une distribution des diamants à la surface de la Terre. Les régions riches, très rares, auront une dimension fractale proche de zéro, tandis que les régions présentant des traces de diamants, très uniformément réparties,

auront une dimension fractale proche de deux.

Le caractère multifractal est ainsi attaché à l'hétérogénéité de la distribution (voir [450]). Pour une distribution fractale homogène, la masse au voisinage de chaque point de la distribution est arrangée de la même manière ; c'est-à-dire qu'à l'intérieur d'une sphère de rayon R centrée sur la fractale en x_i, la masse $M(R)$ fluctue peu autour de sa valeur moyenne sur tous les x_i, $\langle M(R) \rangle$ dont la loi d'échelle est en R^D. La distribution fractale est bien décrite par le seul exposant D. Il n'en va pas de même pour les fractales hétérogènes pour lesquelles la distribution $P(M)$ des masses est large. C'est le cas de l'exemple de la distribution des diamants à la surface du globe.

C'est dans les différents modèles de cascades d'énergie proposés par Mandelbrot [451] que l'on trouve les prémices du formalisme multifractal qui sera par la suite définitivement établi pour l'analyse de données expérimentales sur la turbulence [452]. Parallèlement, un groupe de travail a également jeté les bases de ce formalisme dans le cadre de l'étude des mesures invariantes de systèmes dynamiques [25]. Le formalisme multifractal permet de quantifier le degré de régularité et le caractère plus ou moins homogène d'une mesure singulière par un spectre continu de dimensions fractales généralisées [453], [454], [455] (et non plus une seule dimension fractale). Ces nouvelles quantités apportent une caractérisation statistique des propriétés d'invariance d'échelle des fractales.

Parmi les applications de ce formalisme multifractal, la démonstration de la nature multifractale d'un signal de vitesse enregistré dans une soufflerie (celle de l'ONERA à Modane) fut un premier succès prometteur en dynamique des fluides [412], [456]. De nos jours, l'analyse multifractale est utilisée dans des domaines aussi variés que l'étude de phénomènes de turbulence en géophysique [457], le génie génomique [458], le biomédical [459], l'analyse financière [460], l'hydrologie [461] ou l'écologie [462]. Récemment, la complexité des signaux biomédicaux a été mise en avant [463] et un grand nombre d'études a porté sur l'analyse multifractale de signaux physiologiques (voir par exemple [423], [464], [465], [466]).

Plusieurs méthodes ont été développées pour la mise en place du formalisme multifractal. Pour une première approche de l'analyse multifractale de signaux de fluxmétrie

laser Doppler, nous avons voulu utiliser une méthode relativement simple, ayant une base théorique solide : la méthode des boîtes. Cette méthode fut l'une des premières proposées [25]. Depuis, de nombreuses autres méthodes ont été développées, notamment celle s'appuyant sur les ondelettes [26], [467]. Cependant, avant d'indiquer les différentes étapes du formalisme multifractal que nous avons utilisé, nous allons donner quelques précisions sur un outil permettant de mesurer la régularité locale d'un signal : l'exposant de Hölder.

4.1.3 Exposant de Hölder

Il y a plusieurs façons de mesurer la régularité locale d'un signal. Les premiers outils pour mesurer cette régularité sont la continuité et la dérivabilité en un point. Un autre outil, qui possède à la fois des bases théoriques solides et un contenu intuitif, est l'utilisation des exposants de Hölder [468]. L'exposant de Hölder introduit un continuum entre les notions de continuité et de dérivabilité en un point et permet de repérer précisément la régularité grâce à un paramètre réel positif. Une fonction f est $C^s(x_0)$ s'il existe un polynôme P de degré au plus s et une constante C tels que [418] :

$$|f(x) - P(x - x_0)| \leq C|x - x_0|^s. \tag{4.2}$$

L'exposant de Hölder de f en x_0 est alors [418] :

$$\alpha_f(x_0) = \sup\{s : f \text{ est } C^s(x_0)\}. \tag{4.3}$$

L'intérêt de considérer P est qu'il permet de rendre compte de singularités d'ordre supérieur, c'est-à-dire dans les dérivées de f : on enlève à f sa "partie régulière", pour voir apparaître le comportement singulier [424].

Nous pouvons donner une définition équivalente à la précédente sans faire apparaître directement l'espace C^α [10] :

$$\alpha_f(x_0) = \lim \inf_{h \to 0} \frac{\log |f(x_0 + h) - f(x_0)|}{\log |x_0|}. \tag{4.4}$$

Cette définition est valable si f est non dérivable en x_0. Dans le cas contraire, il faut lui enlever sa partie régulière, c'est-à-dire son développement de Taylor en x_0 (voir [469]).

Géométriquement, l'équation (4.4) signifie que le graphe de la fonction f autour de x_0 s'inscrit dans une enveloppe que l'on peut appeler l'enveloppe Hölderienne (voir Figure 4.2). Pour tout $\epsilon > 0$, il existe un voisinage de x_0 tel que le graphe de f dans ce voisinage soit entièrement inclus dans l'espace défini par les deux courbes qui associent à x respectivement $f(x_0) + C|x - x_0|^{\alpha_f(x_0)-\epsilon}$ et $f(x_0) - C|x - x_0|^{\alpha_f(x_0)-\epsilon}$ et tel que cette propriété ne soit plus vraie pour l'espace défini par les courbes qui associent à x respectivement $f(x_0) + C|x - x_0|^{\alpha_f(x_0)+\epsilon}$ et $f(x_0) - C|x - x_0|^{\alpha_f(x_0)+\epsilon}$ [10].

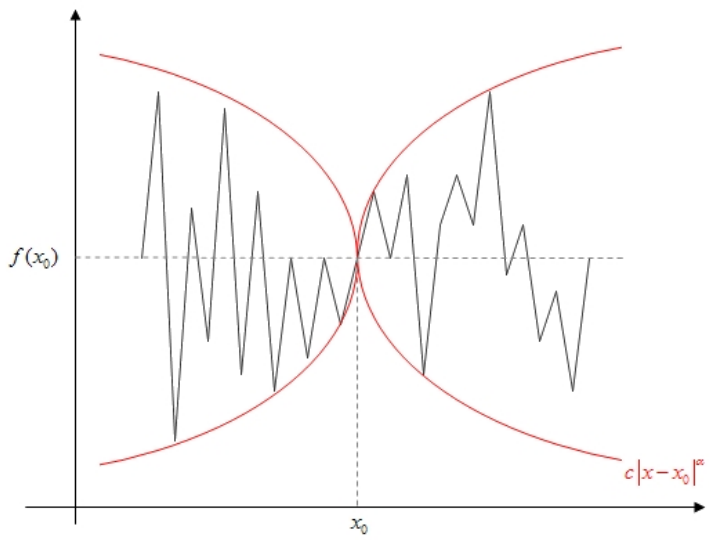

FIGURE 4.2 – Enveloppe Hölderienne d'un signal au point x_0. Figure issue de [10].

Nous observons que plus $\alpha_f(x_0)$ est grand, plus le signal est lisse. Inversement plus $\alpha_f(x_0)$ est petit, plus le signal est irrégulier en x_0. De plus, $\alpha_f > 1$ implique que f est dérivable en x_0, et une fonction discontinue en x_0 est telle que $\alpha_f = 0$ [424]. Il s'agit d'une généralisation de la notion de dérivée. Nous disposons alors d'un coefficient donnant une mesure de l'irrégularité, toujours défini et calculable.

Pour une mesure positive représentée par un signal $X(t)$, l'exposant de Hölder $\alpha_X(t_0)$ caractérise la robustesse de la singularité à $t = t_0$ [470]. Lorsqu'une large gamme d'exposants de Hölder est trouvée, le signal est considéré comme multifractal. Une gamme plus fine d'exposants implique la monofractalité. Dans un processus, la multifractalité est une marque de plus grande complexité par rapport à la monofractalité. En général, mesurer l'exposant de Hölder présente un intérêt dès qu'il s'agit de traiter

un signal fortement irrégulier et pour lequel il y a des raisons de penser que cette irrégularité contient des informations pertinentes : cela inclus de nombreux signaux biomédicaux (électrocardiogrammes, électroencéphalogrammes) [424]. Il semble ainsi pertinent d'étudier, au travers d'une analyse multifractale, les fluctuations des signaux de fluxmétrie laser Doppler.

Ainsi, les exposants de Hölder fournissent une information précise sur la régularité en chaque point d'un signal. Une telle information est souvent utile sous cette forme, mais il existe aussi un grand nombre de cas où il est nécessaire d'aller plus loin. Par exemple, en segmentation d'images, on s'attend à ce que les contours correspondent à des points de faible régularité, donc d'exposant petit [424]. Cependant, la valeur exacte des exposants des points de contour n'est pas universelle. En effet, il est possible de procéder à des transformations non linéaires qui conservent les contours mais modifient la valeur des exposants de Hölder [424]. Ainsi, la régularité ponctuelle ne fournit pas toute l'information pertinente. Une approche statistique peut alors être utilisée : on s'intéresse à la probabilité de rencontrer, à une résolution fixée, un exposant donné, et plus précisément à la façon dont cette probabilité évolue quand la résolution tend vers l'infini. Dans les parties ci-dessous, nous allons développer cette approche statistique sur les signaux de fluxmétrie laser Doppler.

4.2 Formalisme multifractal

Les modifications rapides dans une série temporelle X sont appelées singularités. Le formalisme multifractal a pour but d'étudier des fonctions ayant une régularité ponctuelle qui peut varier d'un point à un autre. Ce formalisme fournit une description locale et globale des singularités d'un signal. La description locale est obtenue via l'exposant de Hölder [470], et la description globale est obtenue grâce aux paramètres multifractals [25]. Ces derniers caractérisent de manière statistique la distribution des singularités d'un signal.

Il n'est pas possible d'obtenir directement le calcul numérique d'un spectre de singularités d'un signal (qui représenterait l'éventail des forces des singularités du signal et leur importance statistique) [418]. Le but du formalisme multifractal est de calculer le spectre de singularités non pas directement à partir de la définition des exposants de Hölder, mais plutôt à partir de quantités auxiliaires facilement estimables numériquement. De nombreuses méthodes ont ainsi été développées pour l'analyse multifractale [471], [472]. Dans cette partie, nous allons présenter le formalisme que nous avons utilisé pour l'analyse multifractale de signaux de fluxmétrie laser Doppler. Ce formalisme, basé sur la méthode des boîtes, fut développé dès 1986 [25]. Il a depuis été décrit et utilisé de nombreuses fois (voir par exemple [473], [474]). Il nous a donc paru tout à fait intéressant pour une première approche de l'analyse multifractale des signaux de fluxmétrie laser Doppler.

4.2.1 Méthode des boîtes

Fonction de partition

Si l'on considère N points d'un ensemble S, distribués sur un support géométrique et recouvert par des boîtes de taille ϵ, la mesure du contenu dans la $i^{\text{ème}}$ boîte peut être définie comme [475] :

$$\mu_i(\epsilon) = \frac{N_i(\epsilon)}{N}, \tag{4.5}$$

où $N_i(\epsilon)$ est le nombre de points se trouvant dans la $i^{\text{ème}}$ boîte de taille ϵ.

Le formalisme multifractal utilisant ce recouvrement du signal par des boîtes, est

basé sur la fonction de partition, qui est définie comme (voir [476] pour plus de détails) :

$$Z(q,\epsilon) = \sum_{i=1}^{N_{\text{boîtes}}(\epsilon)} \mu_i(\epsilon)^q, \tag{4.6}$$

où ϵ est la taille ou l'échelle des boîtes utilisées pour recouvrir le signal. L'exposant q est un paramètre réel continu, qui joue le rôle d'ordre du moment de la mesure $\mu_i(\epsilon)$. $N_{\text{boîtes}}(\epsilon)$ indique le nombre de boîtes de taille ϵ nécessaires pour couvrir le signal. La mesure $\mu_i(\epsilon)$ peut être vue comme une probabilité, nous avons donc [477] :

$$\sum_i \mu_i(\epsilon) = 1. \tag{4.7}$$

Le paramètre q peut être considéré comme un puissant microscope et un paramètre sélectif [478]. En effet, les grandes valeurs de q favorisent les boîtes ayant de grandes valeurs de $\mu_i(\epsilon)$. À l'inverse, les faibles valeurs de q favorisent les boîtes avec de faibles valeurs de la mesure. C'est pourquoi, lorsque l'on modifie la valeur de q, différentes parties de la distribution de probabilité de la mesure sont explorées. De la même manière, une modification de la taille de la boîte (ϵ) permet d'explorer le signal à différentes échelles. La fonction de partition fournit ainsi des informations à différentes échelles.

Exposant de masse

L'exposant de masse $\tau(q)$ est défini à partir du comportement en loi de puissance de la fonction de partition quand $\epsilon \to 0^+$ [448] :

$$Z(q,\epsilon) \sim \epsilon^{\tau(q)}. \tag{4.8}$$

Autrement dit :

$$\tau(q) = \lim_{\epsilon \to 0^+} \frac{\ln(Z(q,\epsilon))}{\ln(\epsilon)}. \tag{4.9}$$

Pour chaque q, $\tau(q)$ peut ainsi être considéré comme la pente obtenue sur la représentation logarithmique de $Z(q,\epsilon)$ par rapport à la représentation logarithmique de ϵ. Lorsque q vaut 2, l'exposant de masse est lié à l'exposant d'échelle de la densité spectrale de puissance, $S(f) \sim \frac{1}{f^\beta}$, avec $\beta = 2 + \tau(2)$ [479].

Pour les q positifs, $Z(q,\epsilon)$ reflète l'échelle des grandes fluctuations et des fortes singularités, tandis que pour les valeurs de q négatives, la fonction de partition reflète l'échelle des petites fluctuations et des faibles singularités [480], [481]. Ainsi, l'exposant

de masse $\tau(q)$ peut révéler différents aspects de la dynamique d'un signal.

Les signaux monofractals montrent une variation linéaire de $\tau(q)$ en fonction de q. Au contraire, pour les signaux ayant des caractéristiques multifractales, $\tau(q)$ est une fonction non linéaire [479]. De plus, la courbure de l'exposant de masse à $q = 1$ peut être utilisée comme un index mesurant la multifractalité [482]. Bien que q puisse prendre n'importe quelle valeur en théorie, pour une mesure donnée ayant une résolution limitée, la relation de l'équation (4.8) est habituellement vraie pour une gamme finie de valeurs de q contenant $q = 1$ [483]. Récemment, deux nouveaux paramètres, la courbure et l'aire du spectre de $\tau(q)$, ont été proposés comme outils de l'analyse multifractale [484].

Dimensions fractales généralisées

Les dimensions fractales généralisées $D(q)$ sont définies comme le comportement asymptotique du rapport entre $\ln(Z(q,\epsilon))$ et $\ln(\epsilon)$ [454] :

$$D(q) = \lim_{\epsilon \to 0^+} \frac{1}{q-1} \frac{\ln(Z(q,\epsilon))}{\ln(\epsilon)}. \tag{4.10}$$

$D(0)$ est la dimension fractale du support de la mesure et $D(2)$ correspond à la dimension de corrélation [454]. Cette dimension de corrélation est mathématiquement associée à la fonction de corrélation et estime la corrélation des mesures contenues dans une boîte de taille ϵ [474]. En appliquant la règle de l'Hôpital (appelée également règle de Bernoulli) dans l'équation (4.10) on obtient [485] :

$$D(1) = \lim_{\epsilon \to 0^+} \frac{\sum_i \mu_i(\epsilon) \ln(\mu_i(\epsilon))}{\ln(\epsilon)}. \tag{4.11}$$

$D(1)$ est appelé la dimension d'information. Cette dimension d'information est liée à l'information d'entropie de Shannon et Weaver [474], [486]. Les $D(q)$ supérieures sont liées à des corrélations supérieures sur la mesure [454]. La notion de dimensions fractales généralisées a été introduite afin de décrire les propriétés des mesures ergodiques associées à des systèmes dynamiques chaotiques [454], [455], [487]. Dans la littérature, les $D(q)$ sont également appelées dimensions généralisées de Rényi, car on y retrouve l'entropie de Rényi [466], [488].

Un signal avec une valeur de $D(q)$ constante est monofractal, c'est-à-dire qu'il est homogène et possède les mêmes propriétés d'échelle à travers toute son étendue [480].

Au contraire, un signal multifractal est non linéaire et inhomogène, avec des propriétés locales variant en fonction du temps. Un tel signal requiert plusieurs exposants de Hölder pour caractériser complétement ses propriétés [476]. Ainsi, lorsque les valeurs de $D(q)$ dépendent de q, le signal est considéré comme multifractal. Dans ce cas, en général, $D(q)$ décroit lorsque q augmente.

Dans la plupart des applications pratiques, la limite de l'équation (4.10) ne peut être calculée, soit parce qu'il n'y a pas d'informations disponibles aux petites échelles, soit parce qu'aucune échelle ne peut exister en dessous d'une certaine longueur physique [478]. Cet inconvénient peut être contourné en utilisant une région d'échelle pour laquelle une loi de puissance peut s'ajuster à la fonction de partition. L'exposant de masse $\tau(q)$ reste ainsi lié aux dimensions fractales généralisées par la relation :

$$\tau(q) = (q-1)D(q). \tag{4.12}$$

Spectre multifractal

Le formalisme multifractal utilisant la méthode des boîtes permet d'estimer deux indices. Le premier, α, détermine la robustesse des singularités d'un signal. Le second, $f(\alpha)$, décrit la densité de distribution du premier. Ces deux indices correspondent respectivement à l'exposant de Hölder et au spectre multifractal. Ils peuvent être estimés à partir des dimensions fractales généralisées. Une description de ce formalisme peut être trouvée dans [25].

Ce formalisme se base sur deux résultats démontrés dans [25] :

$$f'(\alpha(q)) = q, \tag{4.13}$$

et

$$f''(\alpha(q)) < 0, \tag{4.14}$$

où α est l'exposant de Hölder et $f(\alpha)$ représente le spectre multifractal.

À partir des dimensions fractales généralisées $D(q)$, il est possible d'estimer l'exposant de Hölder pour un q donné à partir de la relation suivante [25] :

$$\alpha(q) = \frac{d}{dq}[(q-1)D(q)]. \tag{4.15}$$

Le spectre multifractal, noté $f(\alpha)$, peut également être estimé à l'aide d'une transformée de Legendre [25], [489] :

$$f(\alpha(q)) = q\alpha(q) - (q-1)D(q). \tag{4.16}$$

Un signal multifractal peut être vu comme un ensemble de signaux monofractals indépendants de dimension $f(\alpha_i)$ [490]. La courbe $f(\alpha)$ est une fonction en cloche pour un signal multifractal, tandis qu'elle sera réduite à un point pour un signal monofractal. Une représentation schématique d'un spectre multifractal est montrée Figure 4.3. Afin d'avoir une relation quantitative entre les spectres multifractals de différentes séries temporelles, il est usuel de calculer la largeur du spectre, $\Delta\alpha = \alpha_{max} - \alpha_{min}$, qui mesure la taille de la gamme d'exposants fractals dans la série temporelle. Ainsi, si $\Delta\alpha$ est élevée, le signal possède une structure plus riche que si $\Delta\alpha$ est faible. D'autres paramètres ont également été proposés pour décrire le spectre multifractal, tels que sa courbure ou sa symétrie [473], [491].

Des études numériques simples et ne demandant pas un long temps de calcul ont montré des résultats très précis sur des signaux synthétiques ayant des propriétés multifractales connues [25]. En outre, ces spectres multifractals peuvent être mesurés, et ont été mesurés expérimentalement sur des réalisations physiques de systèmes dynamiques [492].

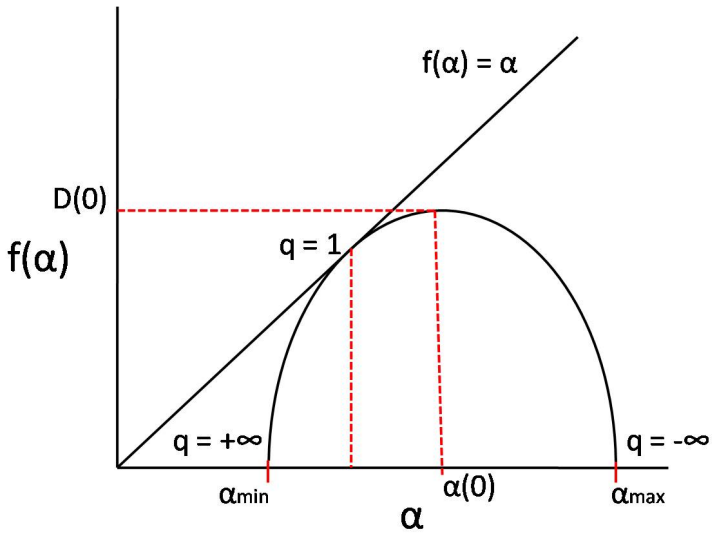

FIGURE 4.3 – Représentation schématique d'un spectre multifractal.

L'analyse statistique présentée dans ce formalisme possède cependant au moins un inconvénient. En effet, lorsque les boîtes contiennent peu de points, les algorithmes reposent sur des statistiques réduites. Ceci est accentué par les valeurs de q néga-

tives [493].

4.2.2 Application sur des signaux synthétiques

Pour tester notre implémentation du formalisme multifractal, nous avons comparé les résultats obtenus sur des signaux synthétiques, ayant des propriétés multifractales connues, avec les valeurs théoriques. Ces signaux synthétiques sont des mesures binomiales. Une mesure binomiale est générée de manière récursive avec une cascade multiplicative. Cette cascade commence ($k = 0$) avec une mesure uniformément répartie sur l'intervalle unitaire $I = I_0 = [0, 1]$. A l'étape suivante, cette mesure est divisée en deux parts égales pour lesquelles on attribue les poids respectifs m_0 et m_1 (m_0 sur l'intervalle $[0, 1/2]$ et m_1 sur l'intervalle $[1/2, 1]$). Ce processus peut ainsi être réitéré pour obtenir l'ordre k souhaité.

Dans une mesure binomiale, l'exposant de masse théorique est obtenu par la relation suivante [441] :

$$\tau(q) = -\log_2(m_0^q + m_1^q). \tag{4.17}$$

Les dimensions fractales généralisées peuvent ensuite être obtenues à l'aide de l'équation (4.12).

Le spectre multifractal théorique de ces cascades peut également être calculé. En effet, pour les mesures binomiales, les exposants de Hölder sont définis par [441] :

$$\alpha = \frac{n_0}{k} \times \mu_0 + \frac{k - n_0}{k} \times \mu_1, \tag{4.18}$$

où n_0 est le nombre de 0 dans l'intervalle où l'exposant de Hölder local est estimé, $\mu_0 = -\log_2(m_0)$, et $\mu_1 = -\log_2(m_1)$. Ensuite, le spectre multifractal est donné par [441] :

$$f(\alpha) = -\frac{\alpha_{max} - \alpha}{\alpha_{max} - \alpha_{min}} \times \log_2(\frac{\alpha_{max} - \alpha}{\alpha_{max} - \alpha_{min}}) - \frac{\alpha - \alpha_{min}}{\alpha_{max} - \alpha_{min}} \times \log_2(\frac{\alpha - \alpha_{min}}{\alpha_{max} - \alpha_{min}}), \tag{4.19}$$

où $\alpha_{min} = \mu_0$ et $\alpha_{max} = \mu_1$.

La structure même de la cascade binomiale oblige à estimer son spectre multifractal entre des échelles de taille $N/2^n$, où N est le nombre de points de la mesure et n un entier positif tel que $0 \leq n \leq k$. Ainsi, l'idéal est d'utiliser une mesure de taille 2^n.

Nous présentons ci-dessous les résultats obtenus avec une cascade binomiale d'ordre 11, avec $m_0 = 0,625$ et $m_1 = 0,375$. La cascade possède 2048 points. Cette cascade est représentée Figure 4.4.

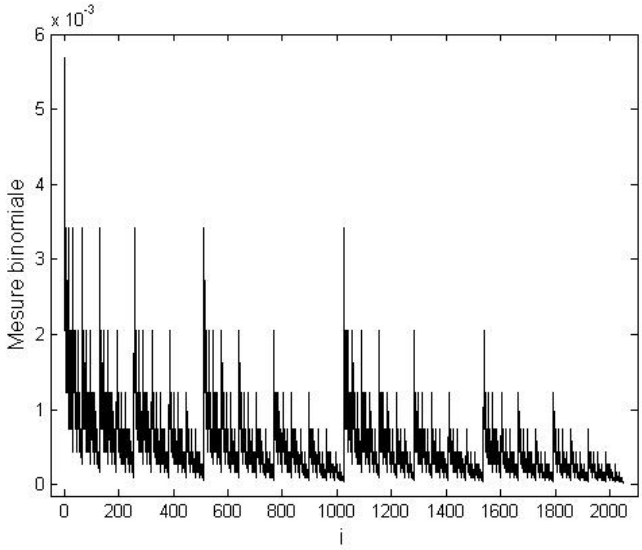

FIGURE 4.4 – Mesure binomiale d'ordre 11 de 2048 points, avec $m_0 = 0,625$ et $m_1 = 0,375$.

La fonction de partition obtenue pour $q = [-20 : 0,1 : 20]$ est montrée Figure 4.5. Nous observons que la représentation logarithmique de cette fonction de partition présente une variation linéaire sur toutes ses échelles. Ceci reflète un comportement en loi de puissance identique sur toutes les échelles. Ainsi, théoriquement, l'estimation de l'exposant de masse $\tau(q)$ sera la même sur toutes les échelles. Par ailleurs, nous pouvons noter que $Z(1, \epsilon) = 1$ à chaque échelle. Ceci est en accord avec les équations (4.6) et (4.7).

L'exposant de masse obtenu sur des tailles de boîtes allant de 1 à 4 points et pour $q = [-20 : 0,1 : 20]$, est montré Figure 4.6. Nous pouvons observer que l'estimation réalisée correspond aux valeurs théoriques (représentées en foncées). Nous pouvons remarquer que $\tau(q)$ présente une évolution non linéaire en fonction de q. Nous retrouvons ainsi les propriétés multifractales de la mesure binomiale étudiée [479]. En outre, sur la Figure 4.6 nous retrouvons bien une valeur de τ nulle pour $q = 1$ (ce qui

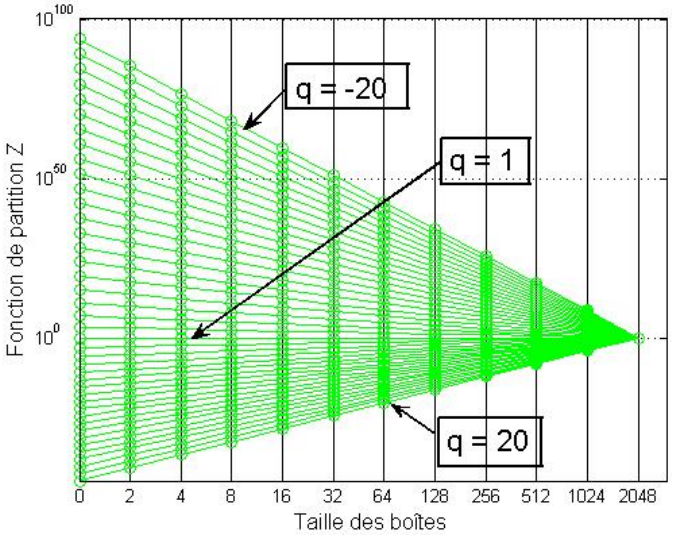

FIGURE 4.5 – Fonction de partition d'une mesure binomiale de 2048 points et d'ordre 11, avec $m_0 = 0,625$ et $m_1 = 0,375$. Le paramètre q varie entre -20 et 20 par pas de $0,1$.

correspond bien à la théorie : $\sum_i \mu_i = 1$). Qui plus est, nous avons également estimé l'exposant de masse pour différentes tailles de boîtes et, comme prévu, les résultats sont identiques (résultats non montrés ici).

Les dimensions fractales généralisées, obtenues sur des tailles de boîtes allant de 1 à 4 points et pour $q = [-20 : 0,1 : 20]$, sont également montrées Figure 4.7. Nous pouvons observer que l'estimation réalisée correspond aux valeurs théoriques (représentées en foncées). En outre, nous observons bien une variation de $D(q)$ en fonction de q ce qui met en avant la multifractalité du signal. En effet, un signal monofractal (c'est-à-dire "simplement" fractal) n'aurait qu'une seule dimension fractale et ne présenterait qu'une valeur constante de $D(q)$, quelle que soit q. En outre, nous observons que $D(0) = 1$, comme attendu pour un support à une dimension. Qui plus est, nous avons également estimé l'exposant de masse pour différentes tailles de boîtes et, comme prévu, les résultats sont identiques (résultats non montrés ici).

Le spectre multifractal a été estimé à partir des dimensions fractales généralisées correspondant aux tailles de boîtes allant de 1 à 4 points et pour q variant entre -20

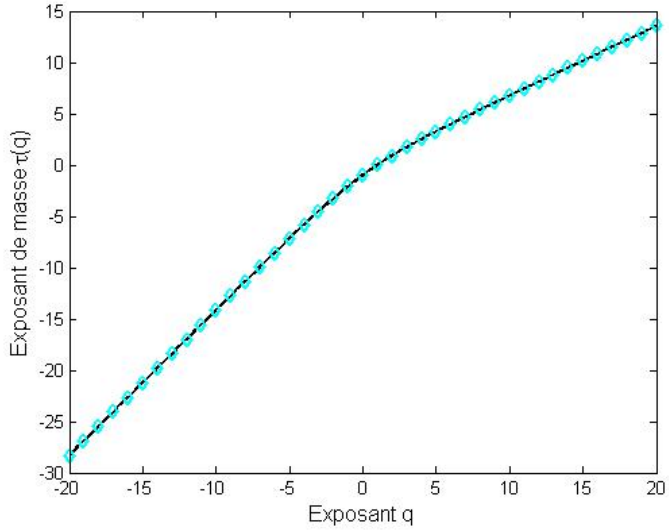

FIGURE 4.6 – En losanges : estimation de l'exposant de masse d'une mesure binomiale de 2048 points d'ordre 11, avec $m_0 = 0,625$ et $m_1 = 0,375$. Le paramètre q varie entre -20 et 20 par pas de $0,1$. En trait continu : valeurs théoriques.

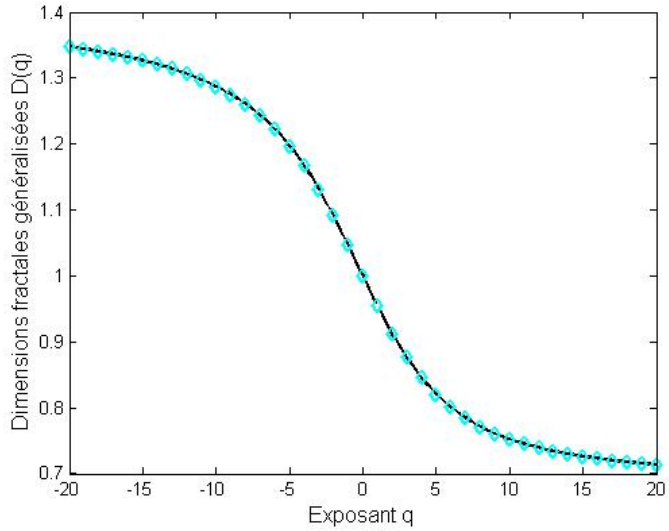

FIGURE 4.7 – En losanges : estimation des dimensions fractales généralisées d'une mesure binomiale de 2048 points d'ordre 11, avec $m_0 = 0,625$ et $m_1 = 0,375$. Le paramètre q varie entre -20 et 20 par pas de $0,1$. En trait continu : valeurs théoriques.

et 20 avec un pas de $0,1$. Le résultat obtenu (voir Figure 4.8) montre un spectre multifractal similaire au spectre théorique. Ce spectre possède une allure en cloche reflétant, de nouveau, le caractère multifractal du signal. Le maximum de la courbe étant égal à 1, le support est donc de dimension fractale égale à 1, comme indiqué avec les dimensions fractales généralisées.

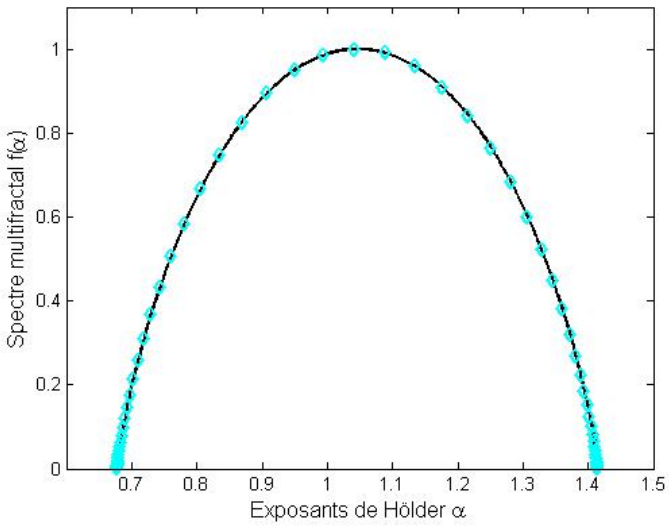

FIGURE 4.8 – En losanges : estimation du spectre multifractal d'une mesure binomiale de 2048 points d'ordre 11, avec $m_0 = 0,625$ et $m_1 = 0,375$. Le spectre a été estimé pour q variant entre -20 et 20 avec un pas de $0,1$ sur les tailles de boîtes allant de 1 à 4 points. En trait continu : spectre multifractal théorique.

Les résultats de notre implémentation de la méthode des boîtes sur un signal synthétique ayant des propriétés multifractales connues montrent une très bonne cohérence avec la théorie. Cette implémentation peut donc être utilisée pour l'analyse multifractale des signaux de fluxmétrie laser Doppler. Les différents résultats obtenus à l'aide de cette analyse sont présentés ci-après.

4.3 Estimation des dimensions fractales généralisées de signaux de fluxmétrie laser Doppler

4.3.1 Cas de signaux enregistrés au repos et pendant un chauffage cutané local

Afin d'étudier la possible implication de phénomènes physiologiques dans les propriétés des signaux de fluxmétrie laser Doppler, nous avons dans cette étude observé la complexité de signaux de perfusion enregistrés au repos. De plus, nous avons également analysé des signaux acquis pendant un chauffage cutané local de 44 °C. Un tel chauffage local aboutit à une vasodilatation maximale de la peau [209], due au réflexe d'axone et à des mécanismes dépendants de l'oxyde nitrique [274], [282], [293], [494] (voir partie 2.3.2 page 59). Le but de cette étude était : 1) d'estimer la fonction de partition et les dimensions fractales généralisées de signaux de fluxmétrie laser Doppler acquis chez des sujets sains au repos ; 2) d'observer si les phénomènes physiologiques induits par le chauffage cutané local, peuvent modifier la fonction de partition et les dimensions fractales généralisées de signaux de fluxmétrie laser Doppler. Ce travail a donné lieu à une présentation lors d'un congrès international [428].

La procédure de mesure utilisée a été la suivante : une sonde $PF408$ (Perimed, Stockholm, Suède) a été placée sur l'avant-bras droit des sujets au repos. Cette sonde a été reliée à un fluxmètre ($Periflux\ PF5010$, Perimed, Stockholm, Suède) et à une unité permettant de régler la température de la sonde ($PF5020\ TempUnit$, Perimed, Stockholm, Suède). Le flux sanguin a été évalué en unités arbitraires via un convertisseur analogique numérique ($Biopac\ System\ MP150$, Goleta, Californie, États-Unis) avec une fréquence d'échantillonnage de 20 Hz. Les signaux ont été enregistrés pendant au moins 5 minutes avant que la température locale soit montée à 44 °C. Douze sujets (six hommes et six femmes) ont accepté de faire partie de ce protocole. Leur âge était de $29,6 \pm 7,1$ ans.

Après l'acquisition, deux segments de signaux ont été étudiés : 4096 échantillons de données enregistrées avant le début du chauffage cutané local et 4096 échantillons de données enregistrées après 20 minutes de chauffage local. Dans un premier temps,

les signaux de perfusion ont été normalisés, c'est-à-dire mis à une amplitude moyenne identique (ici 75 unités arbitraires) afin de supprimer les effets de l'amplitude sur l'analyse multifractale. Ils ont ensuite été divisés par la somme des échantillons afin d'obtenir une mesure. Puis, les fonctions de partition et dimensions fractales généralisées ont été estimées. La courbe des dimensions fractales généralisées a été observée pour des tailles de boîtes allant de 1 à 3 échantillons. De plus, la gamme de valeur du paramètre q a été choisie entre -3 et 3.

Deux signaux de perfusion normalisés, enregistrés avant et pendant le chauffage cutané local, sont présentés Figure 4.9. Pour les paramètres décrits ci-dessus, nos résultats montrent que les fonctions de partition présentent des caractéristiques en loi de puissance pour tous les signaux de perfusion (voir les exemples montrés Figure 4.10). De plus, nous observons que les dimensions fractales généralisées présentent de faibles variations en fonction de q pour les signaux enregistrés avant le chauffage local, tandis que ces variations sont plus importantes pour les signaux enregistrés après 20 minutes de chauffage cutané local (voir un exemple Figure 4.11). Ainsi, pour l'exemple présenté Figure 4.11, nous pouvons observer que les dimensions fractales généralisées estimées sont égales à 1 pour le signal enregistré avant le chauffage local, lorsque q varie entre -3 et 3. Cependant, $D(q)$ varie de $0,996$ à $1,005$ pour l'enregistrement réalisé après 20 minutes de chauffage cutané local, pour la même gamme de valeurs de q. Des résultats identiques sont observés sur les onze autres sujets étudiés.

Il est intéressant de noter que les variations de $D(q)$ en fonction de q sont plutôt faibles, mais sont du même ordre de grandeur que celles d'autres signaux biomédicaux ou des signaux astronomiques (voir par exemple [478], [495]). Par ailleurs, pour un signal donné, plus son amplitude moyenne est élevée et plus les variations de $D(q)$ seront faibles. Ainsi, les dimensions fractales généralisées du signal normalisé présenté Figure 4.9 (a), montrent des variations plus faibles que celles obtenues avant la normalisation en amplitude à 75 unités arbitraires (voir Figure 4.9 et Figure 4.12). Outre l'estimation des fonctions de partition et des dimensions fractales généralisées de signaux de fluxmétrie laser Doppler issus de sujets sains au repos, notre but, ici, était de comparer les variations des dimensions fractales généralisées des signaux de perfusion avant et pendant un chauffage cutané local. Ceci a été proposé afin d'observer si les activités physiologiques dues au chauffage local pouvaient jouer un rôle dans le compor-

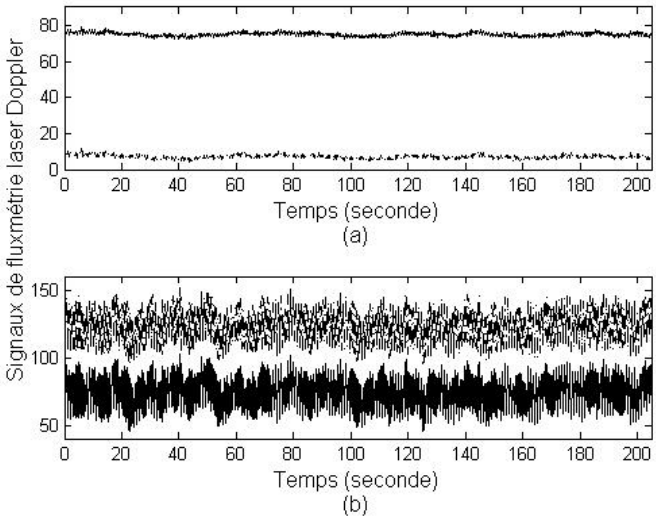

FIGURE 4.9 – Signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain (a) avant un chauffage cutané local et (b) après 20 minutes de chauffage cutané local à 44 ° C. Les lignes en pointillées correspondent aux signaux avant la normalisation en amplitude et les lignes continues correspondent aux signaux après une normalisation à une amplitude moyenne de 75 unités arbitraires.

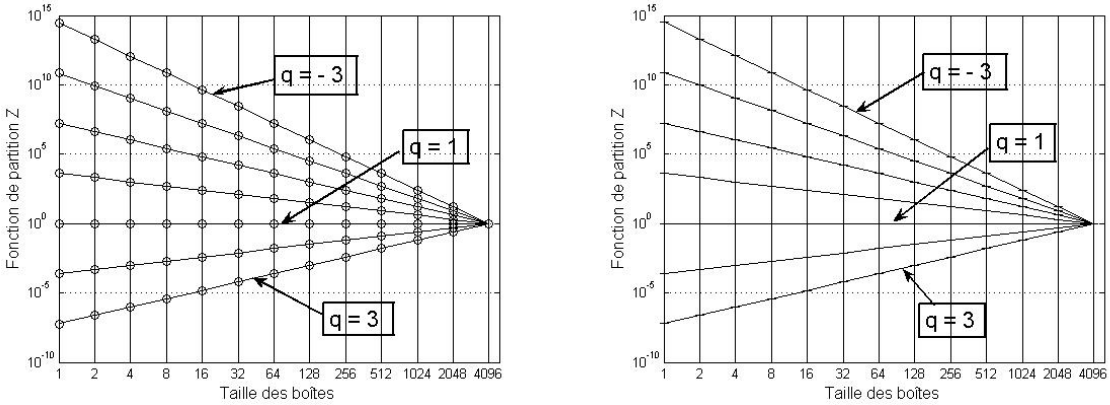

FIGURE 4.10 – Fonctions de partition de signaux de fluxmétrie laser Doppler normalisés enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain (a) avant et (b) après 20 minutes de chauffage cutané local à 44 ° C.

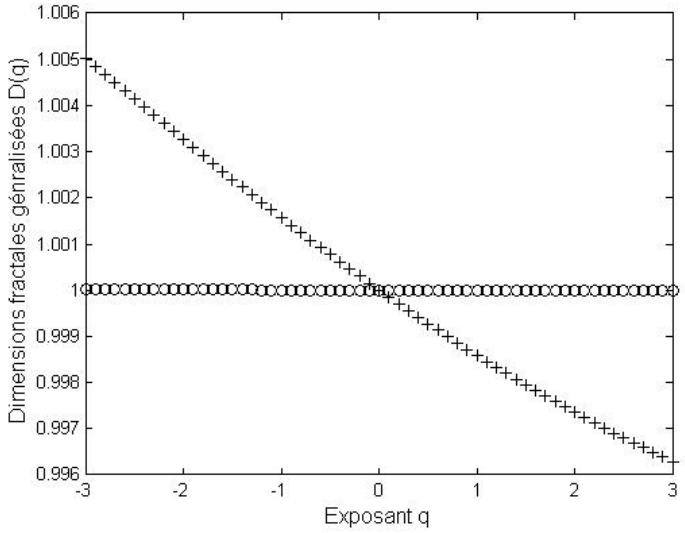

FIGURE 4.11 – Dimensions fractales généralisées de signaux de fluxmétrie laser Doppler normalisés enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain avant un chauffage cutané local (en cercles) et après 20 minutes de chauffage cutané local à 44 °C (en croix).

tement multifractal des signaux. Une normalisation en amplitude était donc nécessaire.

À partir de nos résultats, nous pouvons en déduire que des activités physiologiques générées par le chauffage cutané local, le réflexe d'axone et/ou des mécanismes dépendants de l'oxyde nitrique, pourraient jouer un rôle dans les caractéristiques multifractales des données de fluxmétrie laser Doppler. En effet, ces activités physiologiques provoqueraient une augmentation des possibles propriétés multifractales des signaux de fluxmétrie laser Doppler. Cependant d'autres études sont nécessaires afin de confirmer cette hypothèse.

4.3.2 Cas de signaux acquis sur différentes zones anatomiques

Nous avons également étudié l'impact des propriétés physiologiques et/ou anatomiques de la zone analysée, en comparant les résultats de l'analyse multifractale de signaux enregistrés sur deux zones anatomiques différentes : la paume de la main et la face ventrale de l'avant-bras. Pour cette étude, nous avons estimé les dimensions fractales généralisées de signaux de perfusion enregistrés simultanément sur ces deux

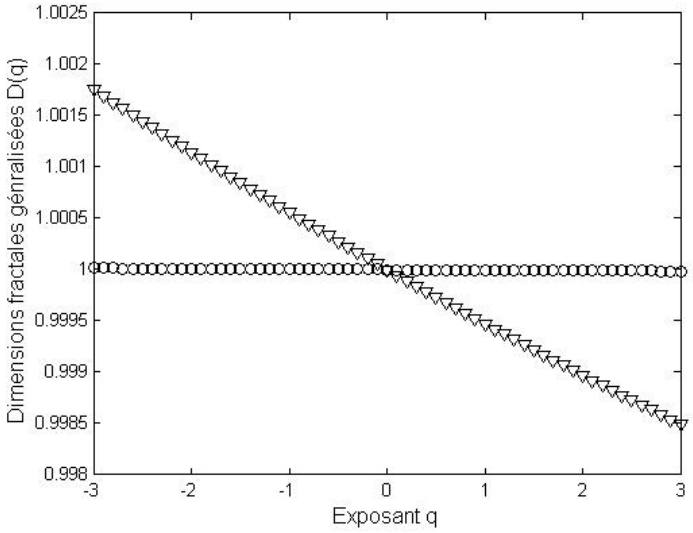

FIGURE 4.12 – Dimensions fractales généralisées de signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain avant un chauffage cutané local, avant (en triangles) et après (en cercles) la normalisation en amplitude à 75 unités arbitraires.

zones anatomiques. L'analyse multifractale a été conduite sur des échelles en lien avec des facteurs influençant le flux microcirculatoire. Ce travail a donné lieu à un article dans un journal à comité de lecture [425].

La procédure de mesure était la suivante : huit sujets sains ont été étudiés en position allongée. Leur âge moyen était de $30,8 \pm 12,2$ ans. Aucun d'entre eux n'avait de pathologies telles que l'hypertension, l'hypotension, le diabète, des maladies vasculaires ou ne montrait une évidence de pathologie au moment de l'étude. Les mesures ont été réalisées dans une salle calme avec une température ambiante de $24 \pm 1\,^{\circ}$C. Après 10 minutes d'acclimatation, les mesures ont commencé. Pour cela quatre sondes $PF408$ (Perimed, Stockholm, Suède), connectées à deux fluxmètres (Perimed, Stockholm, Suède) ont été utilisées. Deux sondes ont été positionnées sur la face ventrale de chaque avant-bras et les deux autres ont été fixées sur chaque paume de la main. Le flux sanguin a été évalué en unités arbitraires via un convertisseur analogique numérique (*Biopac System* $MP150$, Goleta, Californie, États-Unis) avec une fréquence d'échantillonnage de 20 Hz. Quatre signaux de fluxmétrie laser Doppler

ont ainsi été enregistrés simultanément pour chaque sujet. Un exemple de signaux obtenus pour un sujet est montré Figure 4.13. Sur chaque signal de perfusion, 3000 échantillons ont été analysés.

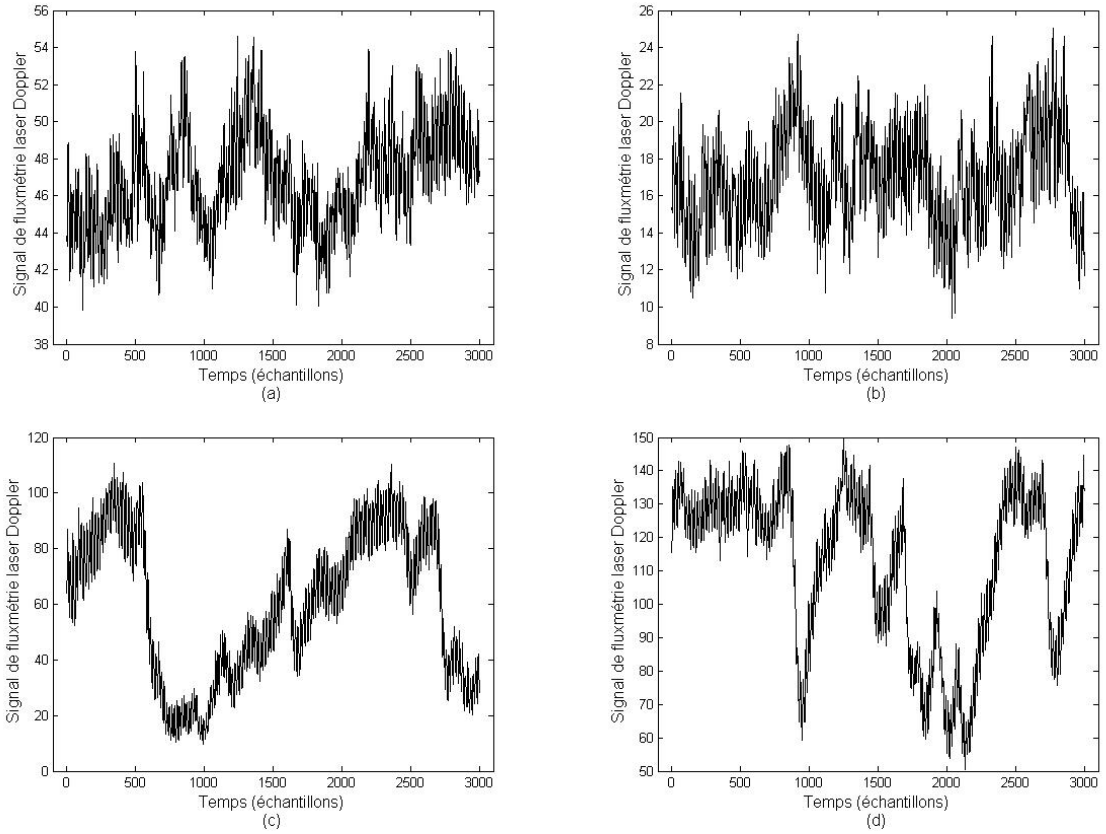

FIGURE 4.13 – Signaux de fluxmétrie laser Doppler, avant normalisation, enregistrés (a) sur l'avant-bras droit, (b) l'avant-bras gauche, (c) la paume de la main droite et (d) la paume de la main gauche d'un sujet sain au repos.

Les paumes des mains et les avant-bras ne possèdent pas les mêmes propriétés physiologiques (voir partie 3.1 page 73). Afin de comparer la complexité des signaux de fluxmétrie laser Doppler sur les deux zones anatomiques et de nous focaliser sur leurs variations, nous avons de nouveau appliqué une normalisation en amplitude des signaux de fluxmétrie laser Doppler, avant l'analyse multifractale. Nous avons ainsi choisi, de manière arbitraire, de mettre tous les signaux à une amplitude moyenne de 80 unités arbitraires. Comme pour les études qui vont suivre, l'amplitude moyenne de

normalisation correspond à l'amplitude moyenne minimum permettant de n'avoir que des valeurs positives sur tous les signaux de fluxmétrie laser Doppler analysés (ce qui explique les valeurs de normalisation différentes pour chaque étude). Les fonctions de partitions obtenues sur les avant-bras et les paumes des mains d'un sujet sain sont montrées Figure 4.14. Pour cette étude, le paramètre q varie entre -5 et 5 et la taille des boîtes correspond aux diviseurs de 3000. Nous pouvons observer que $Z(1, \epsilon) = 1$ à chaque échelle, ce qui est bien en accord avec l'équation 4.7 page 135.

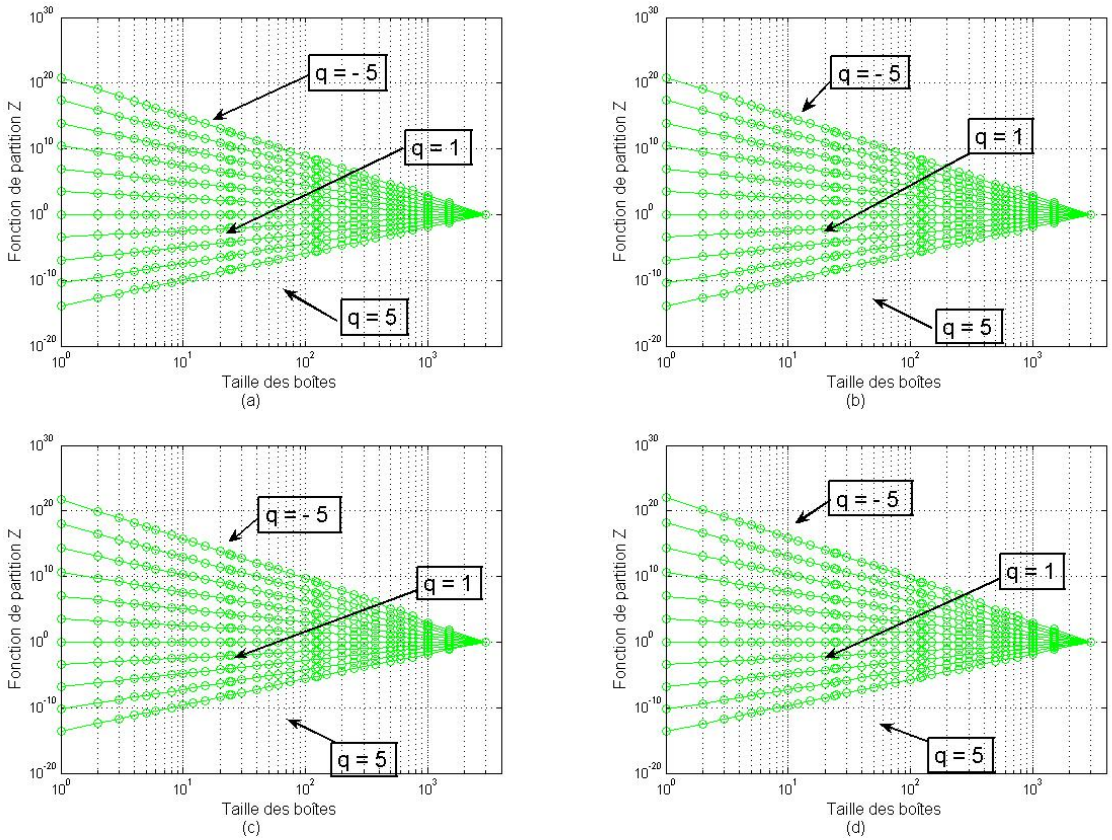

FIGURE 4.14 – Fonctions de partition de signaux de fluxmétrie laser Doppler normalisés enregistrés (a) sur l'avant-bras droit, (b) l'avant-bras gauche, (c) la paume de la main droite et (d) la paume de la main gauche d'un sujet sain au repos.

Dans un premier temps, afin d'être proche de l'équation 4.10 page 136, nous avons estimé les dimensions fractales généralisées avec des tailles de boîtes de 1 à 3 échantillons. À ces échelles, une loi de puissance peut être ajustée à la fonction de

partition. Les dimensions fractales généralisées moyennes, estimées à partir des signaux de fluxmétrie laser Doppler normalisés enregistrés sur les avant-bras et les paumes des mains des huit sujets, sont présentées Figure 4.15. Nous pouvons remarquer que dans tous les cas $D(0) = 1$, comme attendu pour un signal à une dimension. En outre, nous pouvons voir que les dimensions fractales généralisées obtenues avec les signaux de perfusion enregistrés sur les avant-bras présentent moins de variations que celles obtenues avec les signaux enregistrés sur les paumes des mains. Ceci signifie que pour cette gamme d'échelles, les signaux normalisés enregistrés sur les paumes des mains, pourraient être plus complexes que ceux enregistrés sur les avant-bras.

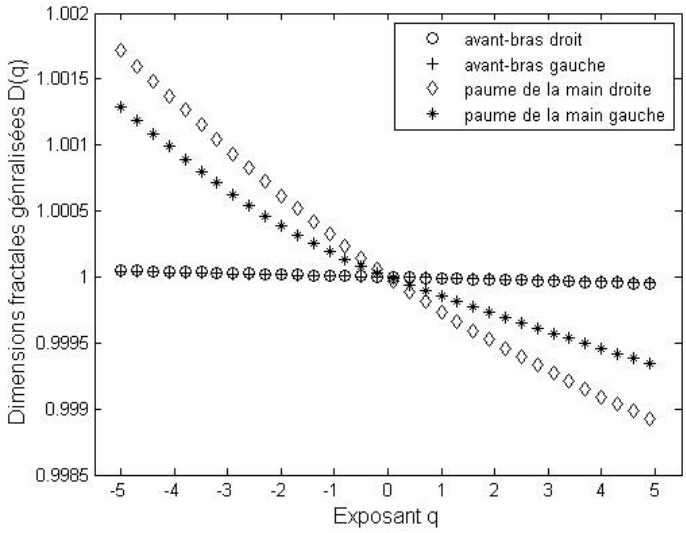

FIGURE 4.15 – Dimensions fractales généralisées moyennes, obtenues après normalisation en amplitude, sur des signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur l'avant-bras droit, l'avant-bras gauche, la paume de la main droite et la paume de la main gauche de huit sujets sains au repos. Les signaux possèdent 3000 échantillons et la taille des boîtes varie entre 1 et 3 échantillons.

L'observation des équations 4.10 et 4.11 page 136 pourrait amener à penser que les dimensions fractales généralisées doivent être estimées uniquement sur des tailles de boîtes qui tendraient vers zéro. Cependant, la dimension fractale a été généralisée pour être dépendante de l'échelle d'observation [476]. Cette idée intuitive a déjà été formulée pour des marches aléatoires [496], et la dépendance d'échelle de la dimension

fractale a été utilisée pour décrire des vitesse de réactions chimiques [497]. C'est pourquoi nous avons proposé d'estimer les dimensions fractales généralisées de nos signaux de fluxmétrie laser Doppler à différentes échelles. Pour cela, nous avons, dans ce qui suit, choisi différentes tailles de boîtes en accord avec des facteurs influençant le flux microcirculatoire.

En effet, sur une échelle de temps de l'ordre de la minute, différents sous-systèmes peuvent être considérés comme contribuant à la régulation du flux sanguin [498]. Dans des conditions stationnaires, lorsqu'un sujet sain est au repos, des auteurs ont noté six fréquences caractéristiques dans les signaux de fluxmétrie laser Doppler. Ces fréquences seraient liées à différents facteurs influençant le flux microcirculatoire [499], [500] : fréquences caractéristiques entre $0,6$ et 2 Hz pour le rythme cardiaque, entre $0,145$ et $0,6$ Hz pour la fréquence respiratoire, entre $0,052$ et $0,145$ Hz pour les mécanismes myogéniques, entre $0,021$ et $0,052$ Hz pour les mécanismes neurogéniques, et entre $0,0095$ et $0,021$ Hz pour les mécanismes endothéliaux liés à l'oxyde nitrique. La sixième fréquence caractéristique a récemment été trouvée entre $0,005$ et $0,0095$ Hz. Elle serait liée à des mécanismes endothéliaux indépendants de l'oxyde nitrique, tels que les facteurs hyperpolarisants dérivés de l'endothélium [499]. Les valeurs de ces fréquences caractéristiques sont différentes d'un sujet à l'autre, mais se situent toujours dans le même intervalle de fréquence [500].

Le rythme cardiaque et les oscillations de la respiration peuvent être observés sélectivement et sont relativement bien compris. En effet, l'activité de pompe du cœur se manifeste dans chaque vaisseau et est aussi présente dans la microcirculation à travers les capillaires [501]. De plus, la fréquence caractéristique aux alentours de $0,36$ Hz est connue pour être la fréquence respiratoire [501].

La fréquence caractéristique observée aux alentours de $0,01$ Hz représenterait l'activité myogénique des muscles lisses, due aux cellules pacemaker trouvées dans les parois vasculaires [502]. Sur les vaisseaux isolés, l'origine myogénique de ces oscillations a été démontrée en mesurant le changement dynamique du diamètre des vaisseaux [503] et la concentration en ion [504].

L'activité du système nerveux sert à maintenir un niveau de contraction des vaisseaux. La fréquence caractéristique aux alentours de $0,04$ Hz est supposée avoir comme origine un mécanisme de contrôle neurogénique [505]. En effet, cette oscillation dispa-

raît après dénervation. De plus, une baisse significative des oscillations a été observée sur des lambeaux de peau transplantées, en comparaison de celles observées sur la peau intacte [506].

En utilisant de l'acétylcholine et du nitroprussiate de sodium (voir partie 2.4.1 page 60), des preuves indirectes ont montré l'origine endothéliale de la fréquence caractéristique aux alentours de $0,01$ Hz. En outre, il a été montré que la dépendance endothéliale de cette oscillation est, au moins en partie, liée à l'oxyde nitrique [104]. Cependant, l'inhibition de la synthèse d'oxyde nitrique ou de prostaglandine n'affecte pas la dépendance endothéliale de la dernière fréquence caractéristique aux alentours de $0,007$ Hz [499]. Ainsi, d'autres mécanismes endothéliaux, tels que les facteurs hyperpolarisants dérivés de l'endothélium, pourraient être impliqués dans cette basse fréquence.

Ainsi, nous avons choisi d'observer les dimensions fractales généralisées estimées à partir de tailles de boîtes variants entre : 10 et 30 échantillons ($0,6$ - 2 Hz) pour avoir une estimation aux échelles du rythme cardiaque, entre 30 et 125 échantillons ($0,16$ - $0,6$ Hz) pour la fréquence respiratoire, entre 125 et 375 échantillons ($0,05$ - $0,16$ Hz) pour les mécanismes myogéniques, entre 375 et 1000 échantillons ($0,02$ - $0,05$ Hz) pour les mécanismes neurogéniques, et entre 1000 et 3000 échantillons ($0,006$ - $0,02$ Hz) pour les mécanismes liés à l'endothélium.

Les moyennes des dimensions fractales généralisées, obtenues sur les signaux de fluxmétrie laser Doppler normalisés enregistrés sur l'avant-bras (zone non glabre) et sur la paume de la main (zone glabre), pour les huit sujets au repos, sont présentées Figure 4.16. Nous pouvons observer des différences entre les dimensions fractales généralisées pour chaque échelle. En outre, les relations entre la courbure de $D(q)$ en fonction de q et la région d'échelle ne sont pas les mêmes sur les avant-bras (Figures 4.16 (a) et (b)) et sur les paumes des mains (Figures 4.16 (c) et (d)). Ainsi, pour les signaux enregistrés sur les avant-bras, les dimensions fractales généralisées qui semblent les plus courbées sont, dans l'ordre décroissant, liées à la respiration et aux mécanismes myogéniques (tous deux très proches), au rythme cardiaque, aux mécanismes neurogéniques et aux mécanismes endothéliaux. Pour les signaux issus des paumes des mains, les dimensions fractales généralisées présentant le moins de variations avec q sont celles liées au rythme cardiaque. Les plus courbées sont celles liées aux mécanismes myogéniques. De plus, nos résultats montrent que les variations de $D(q)$ sont plus proches entre côté droit et côté gauche, pour les avant-bras. Les

différences entre côté droit et côté gauche sont plus prononcées pour les paumes des mains. Les variations spatiales seraient ainsi plus importantes sur les paumes des mains que sur les avant-bras.

À partir de nos résultats, nous montrons que les signaux de perfusion normalisés enregistrés sur les paumes des mains de sujets sains au repos, pourraient être plus complexes que ceux enregistrés sur les avant-bras. De plus, cette étude montre que, contrairement aux signaux multifractals purs, telles que les mesures binomiales, l'échelle choisie a un impact sur les dimensions fractales généralisées estimées. Qui plus est, pour les paumes des mains, les variations spatiales et les faibles variations de $D(q)$ aux échelles liées à l'activité cardiaque, tendent à indiquer que les possibles propriétés multifractales des signaux de fluxmétrie laser Doppler ne sont pas principalement gouvernées par une commande centrale, prédominante dans ces zones.

De plus, les dimensions fractales généralisées estimées pour les signaux de perfusion enregistrés sur les paumes des mains sont les plus courbées aux échelles correspondant aux mécanismes de régulation myogénique. Ces mécanismes de contrôle sont liés aux vaisseaux, qui contribuent au contrôle du flux sanguin via le mécanisme appelé autorégulation myogénique.

D'autre part, nous avons vu précédemment qu'une des principales différences dans le flux sanguin entre les paumes des mains et les avant-bras est la présence de vaisseaux sanguins qui connectent directement les artérioles aux veinules [344], [345]. Nous pouvons ainsi émettre l'hypothèse que les anastomoses artérioveineuses pourraient avoir un impact sur la multifractalité des signaux de fluxmétrie laser Doppler. Cependant, d'autres différences entre les deux zones anatomiques, telles que le calibre des vaisseaux ou le type et la composition de la paroi vasculaire, pourraient aussi expliquer les résultats obtenus.

En outre, nos résultats montrent que les dimensions fractales généralisées sont plus courbées aux échelles correspondant à la respiration qu'à celles en lien avec le rythme cardiaque. Ceci pourrait indiquer que, dans la microcirculation, l'impact de la respiration pourrait être plus irrégulier que celui du coeur. Une étude, utilisant une approche différente, a déjà obtenu des résultats similaires, montrant que, sur des sujets sains, les signaux de respiration sont plus complexes que les signaux d'intervalle RR (reflétant l'intervalle entre deux pics R (voir *Annexe 4* page 186)) [507].

De plus, à partir de nos résultats, nous pouvons supposer que les mécanismes en-

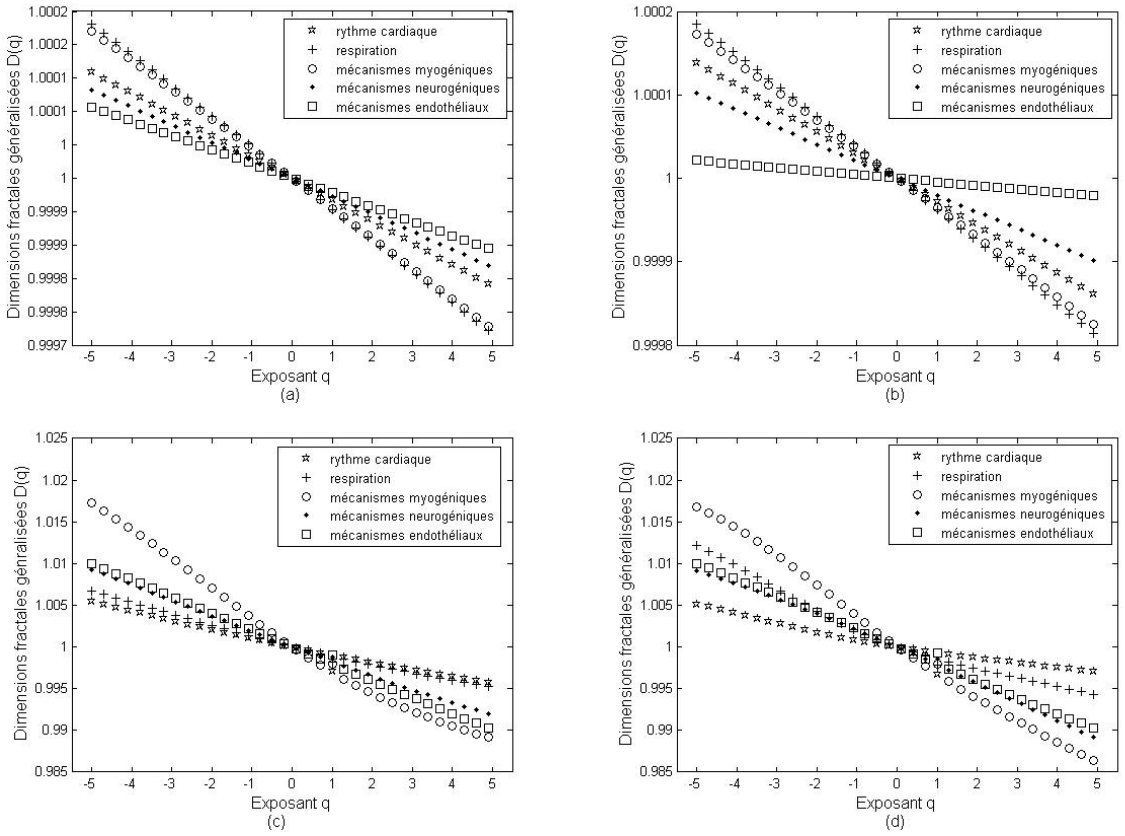

FIGURE 4.16 – Dimensions fractales généralisées moyennes obtenues sur des signaux de fluxmétrie laser Doppler, après normalisation en amplitude, enregistrés sur (a) l'avant-bras droit, (b) l'avant-bras gauche, (c) la paume de la main droite et (d) la paume de la main gauche de huit sujets sains au repos. Les signaux possèdent 3000 échantillons et la taille des boîtes varie entre 10 et 30 échantillons pour être conforme au rythme cardiaque, entre 30 et 125 échantillons pour la fréquence respiratoire, entre 125 et 375 échantillons pour les mécanismes myogéniques, entre 375 et 1000 échantillons pour les mécanismes neurogéniques et entre 1000 et 3000 échantillons pour les mécanismes endothéliaux.

dothéliaux et neurogéniques pourraient avoir un comportement plus irrégulier dans les paumes des mains que sur les avant-bras. Le type de nerf d'alimentation pourrait expliquer les résultats obtenus avec les mécanismes neurogéniques : il y a une forte densité de récepteurs tactiles dans les paumes des mains ; de plus, contrairement aux peaux glabres, les vaisseaux de l'avant-bras sont sous régulation cholinergique aussi bien qu'adrénergique [508]. Pour les résultats obtenus avec les mécanismes endothéliaux, le rôle prédominant de l'oxyde nitrique ou des facteurs hyperpolarisants dérivés de l'endothélium dans la régulation de la microcirculation pourrait apporter quelques explications. Par exemple, il a été montré que les facteurs hyperpolarisants dérivés de l'endothélium jouent un rôle important dans la circulation au niveau de l'avant-bras chez l'Homme [509].

D'autres études sont maintenant nécessaires pour étudier l'importance physiologique de ces observations.

L'utilisation de cette méthode de traitement du signal, sur des signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur deux zones anatomiques différentes, a donné des résultats qui pourraient dépendre des propriétés physiologiques de ces zones. Ces résultats sont très encourageants et pourraient permettre de développer une nouvelle méthode d'analyse des signaux de perfusion. Cela rendrait possible l'étude spécifique de facteurs influençant le flux microcirculatoire et l'observation plus précise de l'impact de certaines pathologies sur le flux sanguin cutané.

Forts de ces résultats, nous allons, dans la partie suivante, nous intéresser à un paramètre étudié et utilisé dans de nombreuses publications, le spectre multifractal.

4.4 Estimation des spectres multifractals de signaux de fluxmétrie laser Doppler

4.4.1 Cas des systèmes cardiovasculaires central et périphérique

Le traitement d'électrocardiogrammes et de signaux de variabilité cardiaque, qui reflètent l'intervalle entre deux pics R (voir *Annexe 4* page 186), fournit des informations sur la physiologie du cœur, et peut aider pour des diagnostics [510], [511], [512]. Les électrocardiogrammes et les signaux RR donnent un point de vue central du système cardiovasculaire. En traitant des signaux de variabilité cardiaque, des auteurs ont montré que ces signaux sont multifractals chez les sujets sains [479], [513], [514], [515]. En outre, des études ont montré que ces propriétés multifractales peuvent évoluer en fonction de certaines pathologies [423], [463], [464], ce qui amène à des possibilités de diagnostic et/ou à des connaissances physiologiques.

Il nous a donc paru intéressant de comparer les résultats d'une analyse multifractale de signaux de fluxmétrie laser Doppler, reflétant le système cardiovasculaire périphérique, avec ceux d'une analyse multifractale de signaux de variabilité cardiaque, reflétant le système cardiovasculaire central. Ce travail a donné lieu à une publication dans un journal à comité de lecture [427].

Par définition, les signaux de variabilité cardiaque sont dérivés des enregistrements d'électrocardiogrammes. Pour notre étude, la procédure de mesure était la suivante : les signaux d'électrocardiogrammes et de fluxmétrie laser Doppler ont été enregistrés simultanément sur quatorze sujets sains : neuf hommes et cinq femmes âgés de $28,8 \pm 11,2$ ans. Les sujets étaient placés en position allongée, dans une salle calme ayant une température ambiante de $23 \pm 1\,^{\circ}$C. Une fois les sujets au repos, les mesures ont commencé après au moins 15 minutes d'acclimatation. Pour les enregistrements d'électrocardiogrammes, un appareil $Lifescope$ (Nihon Kohden Corporation) a été utilisé et les signaux ont été enregistrés avec une fréquence d'échantillonnage de 1000 Hz. Ils ont ensuite été sous échantillonés à 250 Hz. Pour l'enregistrement des signaux de fluxmétrie laser Doppler, une sonde ($PF408$, Perimed, Stockholm, Suède) connectée à un fluxmètre laser Doppler ($PeriFlux\ PF4001$, Perimed, Stockholm, Suède) a été positionnée sur la face ventrale de l'avant-bras. Le flux sanguin cutané

a été évalué en unités arbitraires et enregistré sur ordinateur via un convertisseur analogique numérique (*Biopac System MP*150, Goleta, Californie, États-Unis) avec une fréquence d'échantillonnage de 250 Hz. Un rééchantillonnage à 25 Hz a ensuite été réalisé. Les signaux d'électrocardiogramme et de fluxmétrie laser Doppler ont été enregistrés simultanément pendant au moins 25 minutes.

Après acquisition, les signaux d'électrocardiogrammes ont été traités afin d'obtenir les données de variabilité cardiaque. Pour cela, nous avons développé un programme permettant de détecter automatiquement les pics R des séries temporelles d'électrocardiogrammes. Les résultats donnés par la détection automatique ont ensuite été vérifiés visuellement et corrigés si nécessaire. Un exemple de signaux de variabilité cardiaque et de fluxmétrie laser Doppler obtenus est présenté Figure 4.17.

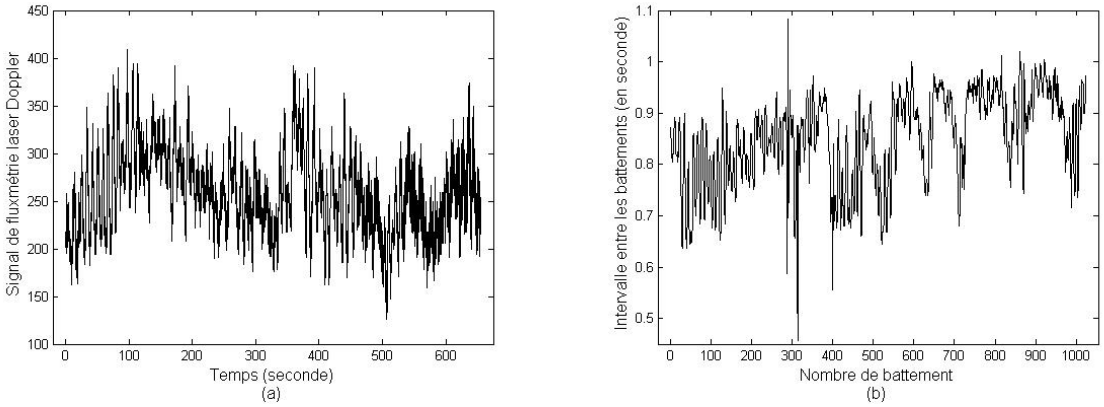

FIGURE 4.17 – (a) Signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain au repos. (b) Signal de variabilité cardiaque d'un sujet sain au repos.

Pour les signaux de fluxmétrie laser Doppler, 16384 échantillons (environ 11 minutes de données) ont été analysés. Pour les signaux de variabilité cardiaque, 1024 échantillons (ce qui correspond à une moyenne de $14,2$ minutes de signaux d'électrocardiogrammes pour les quatorze sujets) ont été traités. L'amplitude des signaux de variabilité cardiaque n'étant pas en unités arbitraires, aucune normalisation en amplitude n'a été réalisée pour cette étude. Un exemple de fonctions de partition obtenues sur un sujet est montré Figure 4.18. Le paramètre q varie entre -100 et

100 par pas de $0,1$. Une large gamme de valeurs de q a été choisie afin de faciliter la visualisation des spectres multifractals et de permettre la comparaison de leur largeur. Les spectres multifractals moyens des signaux de perfusion et de variabilité cardiaque, pour les quatorze sujets, sont présentés Figure 4.19. Pour estimer la pente des régions d'échelles sur les fonctions de partition, nous avons utilisé des boîtes de tailles comprises entre 16 et 512 échantillons pour les signaux de variabilité cardiaque, ce qui correspond à des échelles comprises entre 16 et 512 secondes. Pour les signaux de fluxmétrie laser Doppler les tailles des boîtes utilisées varient entre 64 et 16384 échantillons, ce qui correspond à des échelles entre $2,56$ et $655,36$ secondes. À partir de ces Figures, nous observons que les spectres multifractals moyens des signaux de fluxmétrie laser Doppler sont plus larges que ceux issus des données de variabilité cardiaque. Ceci est vrai en moyenne, mais également pour chacun des sujets (résultats non montrés ici). Ainsi, lorsque $f(\alpha) = 0,5$, la largeur du spectre moyen est de $0,10$ pour les signaux de perfusion, tandis qu'elle est de $0,04$ pour les signaux de variabilité cardiaque.

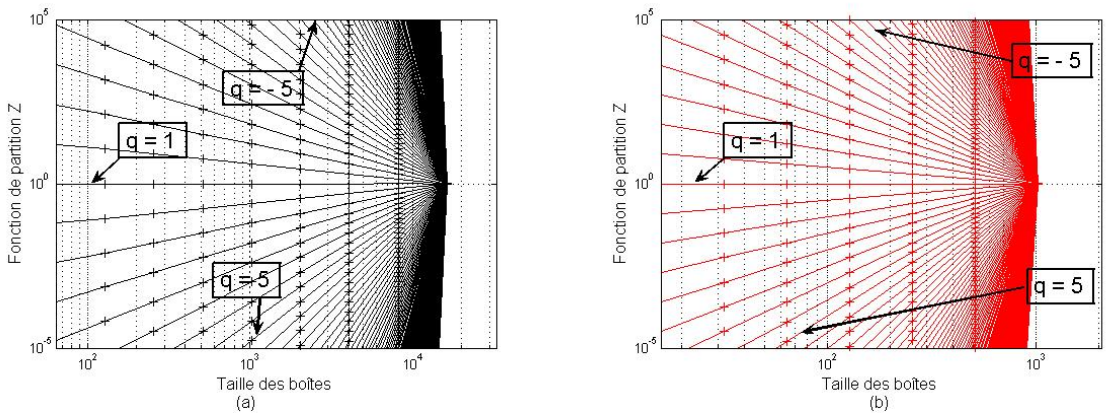

FIGURE 4.18 – Fonctions de partition (a) d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur la face ventrale de l'avant-bras et (b) d'un signal de variabilité cardiaque d'un sujet sain au repos.

Pour les signaux de variabilité cardiaque, les spectres multifractals obtenus sont similaires à ceux trouvés dans de précédentes études [423], [495], [516]. Il est intéressant de noter que nous avons ici étudié des séries temporelles courtes, tandis que dans les études précédentes les périodes d'analyse étaient beaucoup plus longues (2 heures

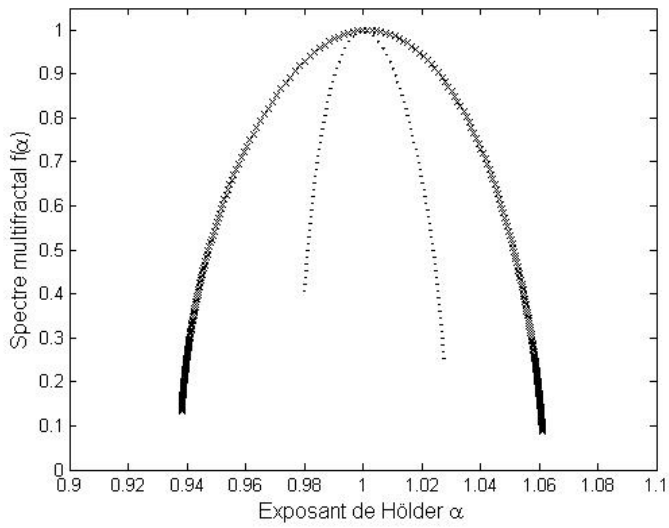

FIGURE 4.19 – Spectres multifractals moyens des signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras (en croix) et des signaux de variabilité cardiaque (en pointillés) de quatorze sujets sains au repos.

d'électrocardiogrammes pour [423] et [495] et environ 8 heures d'électrocardiogrammes pour [516]). Ainsi, le spectre multifractal des signaux de variabilité cardiaque varierait peu entre les enregistrements courts et plus longs. Qui plus est, nos résultats montrent que les signaux de fluxmétrie laser Doppler, ayant un spectre multifractal plus large, pourraient avoir une plus grande complexité que les signaux de variabilité cardiaque.

Les différences observées entre les spectres multifractals des signaux de variabilité cardiaque et des signaux de perfusion pourraient venir de la nature et de l'origine des signaux : les signaux d'électrocardiogrammes proviennent de l'enregistrement de changements de potentiels à la surface de la peau résultant de la dépolarisation et repolarisation du muscle cardiaque. Le signal d'électrocardiogramme, étant un enregistrement direct des activités électriques du cœur, est plus simple que l'enregistrement par fluxmétrie laser Doppler. Pour les signaux de fluxmétrie laser Doppler, la cohérence de la lumière laser et l'effet Doppler amènent à des variations temporelles d'intensité des aires de cohérence. Ainsi, plusieurs étapes de traitement du signal sont présentes entre l'enregistrement des photons rétrodiffusés et la visualisation du signal (voir partie 1.4.1). Ceci peut aboutir à des signaux de fluxmétrie laser Doppler plus bruités

que les signaux de variabilité cardiaque. Afin d'analyser le rôle possible joué par le bruit de l'instrumentation dans la largeur des spectres multifractals, nous avons estimé le spectre multifractal d'un signal de variabilité cardiaque bruité (voir Figure 4.20). Cette figure montre qu'une grande quantité de bruit ($3,5$ fois l'écart type du signal de variabilité cardiaque d'origine) doit être ajoutée pour aboutir à un spectre multifractal similaire à celui obtenu avec les signaux de perfusion enregistrés sur l'avant-bras.

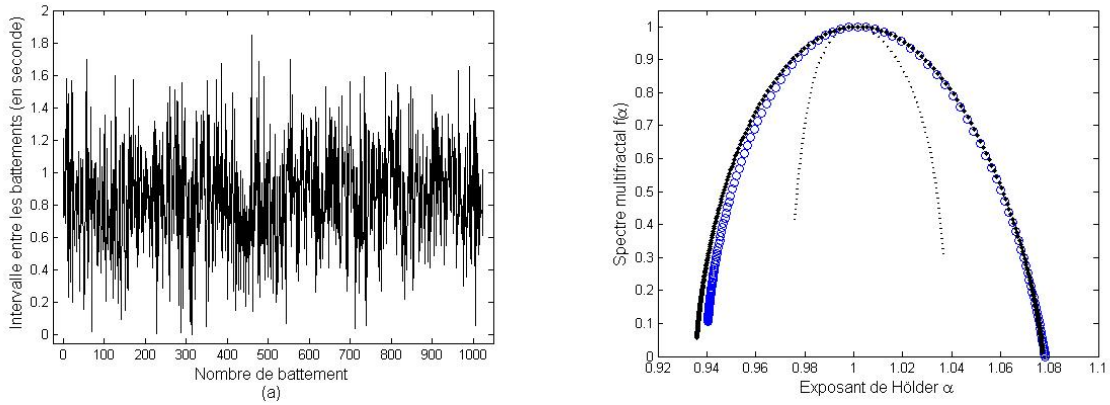

FIGURE 4.20 – (a) Version bruitée du signal de variabilité cardiaque présenté Figure 4.17. Le bruit gaussien ajouté a un écart type égal à $3,5$ fois celui du signal de variabilité cardiaque original. (b) Spectres multifractals d'un signal de fluxmétrie laser Doppler enregistré sur la face ventrale de l'avant-bras (en points), d'un signal de variabilité cardiaque (en pointillés) et de sa version bruitée (en cercles). La version originale du signal de variabilité cardiaque est montrée Figure 4.17 (b), sa version bruitée Figure 4.20 (a) et le signal de perfusion est présenté Figure 4.17 (a).

Les spectres multifractals plus larges des signaux de perfusion, comparés à ceux des signaux de variabilité cardiaque, pourraient aussi venir du flux microcirculatoire. En effet, les mesures de fluxmétrie laser Doppler sur la peau reflètent la perfusion dans les capillaires, les artérioles, les veinules et les plexus vasculaires dermiques. Les diamètres de quelques vaisseaux sondés peuvent, de plus, être du même ordre de grandeur que la taille des globules rouges. La complexité du flux, dans de telles conditions, pourrait contribuer à la largeur du spectre multifractal.

En outre, dans cette étude nous avons également analysé des signaux de fluxmétrie

laser Doppler enregistrés sur l'index. Nos résultats ont montré une plus grande multifractalité des signaux enregistrés sur l'index par rapport à ceux enregistrés sur l'avant-bras (résultats non montrés ici). Cette différence, observée au niveau des spectres multifractals, pourrait être due à des aspects physiologiques. En effet, sur l'index, l'activité sympathique est plus forte que sur l'avant-bras [517]. De plus, l'unité microvasculaire de l'index présente des anastomoses artérioveineuses qui influencent largement l'enregistrement du flux sanguin (voir partie 4.3.2 page 186).

Nous avons également effectué des enregistrements lorsque les sujets étaient en position debout. L'allure des spectres multifractals obtenus avec des sujets en position debout est différente de celle observée à partir des signaux enregistrés avec des sujets en position allongée (résultats non montrés ici). De nouveau, les différences observées pourraient provenir d'aspects physiologiques : en position debout, les activités sympathique et parasympathique diffèrent de celles en position allongée, modulées par la période cardiaque [518], [519], [520]. De plus, le système rénine-angiotensine-aldostérone intervient probablement.

4.4.2 Cas de signaux enregistrés avant et pendant un chauffage cutané local

L'étude de signaux de fluxmétrie laser Doppler dans différentes conditions physiologiques est particulièrement intéressante pour observer l'impact de ces dernières sur les propriétés des signaux. C'est pourquoi, comme nous l'avons fait avec les dimensions fractales généralisées (voir partie 4.3.1), nous avons estimé les spectres multifractals de signaux de perfusion enregistrés avant et après un chauffage cutané local. Afin de renforcer les résultats obtenus, nous avons mis en place un protocole différent avec d'autres sujets. Ce travail a donné lieu à deux présentations, l'une lors d'un congrès international [429], et l'autre lors d'un congrès national [433].

La procédure de mesure utilisée était la suivante : sept sujets sains, six hommes et une femme, on été étudiés au repos. Leur âge moyen était de 29 ± 5 ans. Les mesures ont été réalisées dans une salle calme ayant une température ambiante de $24 \pm 1\,^{\circ}$C. Après dix minutes d'acclimatation, les mesures ont commencé. Une sonde

de fluxmétrie laser Doppler a été connectée à un fluxmètre ($PeriFlux\ PF4001$, Perimed, Stockholm, Suède) et fixée sur la face ventrale de l'avant-bras gauche des sujets. Un appareil permettant le chauffage cutané local ($PeriTemp$ 4005 $Heater$, Perimed, Stockholm, Suède) a été couplé à la sonde. Le flux sanguin cutané a été évalué en unités arbitraires et enregistré sur un ordinateur via un convertisseur analogique numérique ($Biopac\ System\ MP150$ Goleta, Californie, États-Unis) avec une fréquence d'échantillonnage de 20 Hz. Après vingt minutes d'enregistrement, un chauffage cutané local à 40 °C a été mis en place.

Après l'acquisition, deux segments de signaux de perfusion ont été étudiés : dix minutes après le début de l'enregistrement, c'est-à-dire avant le début du chauffage cutané local, et dix-sept minutes après le début du chauffage cutané local à 40 °C. Sur chacun des signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés, deux fois 2048 échantillons ont été étudiés. Dans un premier temps, les signaux de perfusion ont été normalisés, c'est-à-dire mis à une amplitude moyenne identique (ici 50 unités arbitraires) afin de supprimer les effets de l'amplitude sur l'analyse multifractale. Un exemple de signaux de fluxmétrie laser Doppler normalisés, enregistrés avant et pendant un chauffage cutané local, est présenté Figure 4.21. Les fonctions de partition obtenues avec ces signaux sont montrées Figure 4.22. Le paramètre q varie entre -100 et 100 par pas de $0,1$. Pour estimer les spectres multifractals, nous avons considéré des tailles de boîtes allant de 256 à 2048 échantillons. La gamme de fréquences ainsi étudiée contient notamment la fréquence caractéristique en lien avec les mécanismes endothéliaux, impliquée dans la vasodilatation générée par un chauffage cutané local. Les spectres multifractals moyens obtenus pour les signaux de fluxmétrie laser Doppler normalisés enregistrés avant et pendant un chauffage cutané local à 40 °C, sont présentés Figure 4.23.

À partir de ces figures, nous observons que les spectres multifractals moyens des signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés pendant un chauffage cutané local à 40 °C, sont plus larges que ceux enregistrés avant le chauffage cutané local. Ceci est vrai en moyenne, mais également pour chacun des sujets (résultats non montrés ici). Ainsi, lorsque $f(\alpha) = 0,8$, la largeur du spectre moyen est de $0,05$ après dix-sept minutes de chauffage cutané local à 40 °C, tandis qu'elle est de $0,01$ avant le chauffage cutané local. Le chauffage cutané local à 40 °C pourrait donc modifier les propriétés

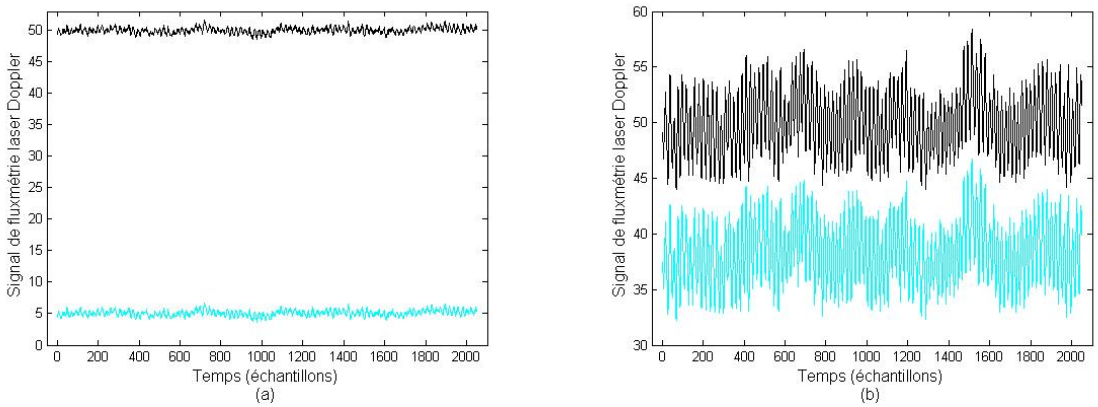

FIGURE 4.21 – Signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain (a) avant un chauffage cutané local et (b) après 17 minutes de chauffage cutané local à 40 ° C. Les lignes claires correspondent aux signaux avant la normalisation en amplitude et les lignes foncées correspondent aux signaux après une normalisation à une amplitude moyenne de 50 unités arbitraires.

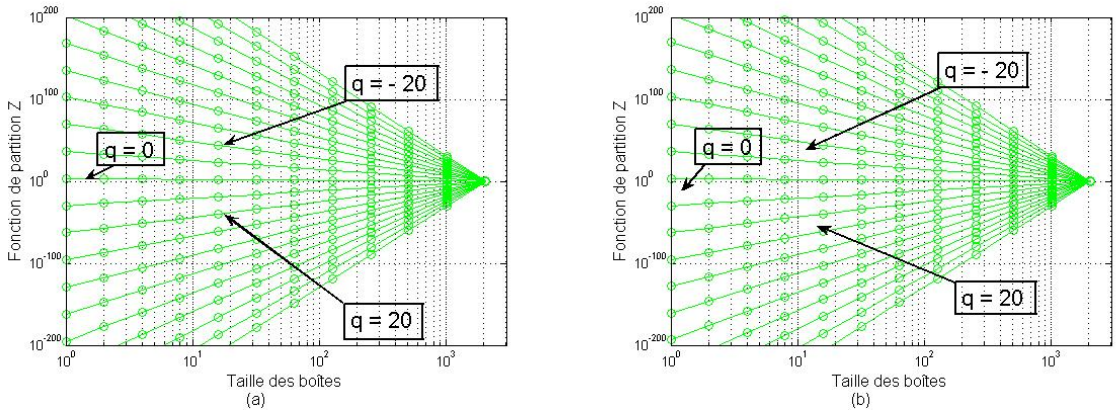

FIGURE 4.22 – Fonctions de partition de signaux de fluxmétrie laser Doppler normalisés enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain (a) avant un chauffage cutané local et (b) après 17 minutes de chauffage cutané local à 40 ° C.

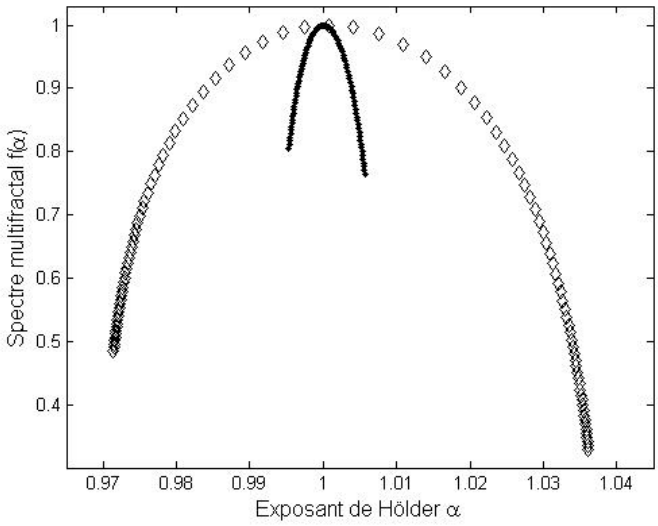

FIGURE 4.23 – Spectres multifractals de signaux de fluxmétrie laser Doppler normalisés enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras d'un sujet sain avant un chauffage cutané local (en points) et après 17 minutes de chauffage cutané local à 40 °C (en losanges).

multifractales des signaux de fluxmétrie laser Doppler et augmenter la largeur des spectres multifractals. Ces résultats concordent avec ceux obtenus, suivant un autre protocole et pour un chauffage cutané local de 44 °C, avec les dimensions fractales généralisées (voir partie 4.3.1).

La production locale d'oxyde nitrique, qui entre en jeu dans l'augmentation du flux microcirculatoire durant un chauffage cutané local à 40 °C [494], pourrait donc avoir une influence sur la largeur des spectres multifractals.

4.4.3 Cas de signaux acquis sur différentes zones anatomiques

Comme nous l'avons fait avec les dimensions fractales généralisées (voir partie 4.3.2), nous avons également estimé les spectres multifractals de signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur deux zones anatomiques différentes : la paume de la main et la face ventrale de l'avant-bras. Le but de cette étude était, de nouveau, d'observer si les signaux de fluxmétrie laser Doppler possèdent des propriétés multifractales, et de voir si ces propriétés sont modifiées suivant la zone anatomique étudiée. Les résultats seront par la suite comparés avec ceux de la partie 4.3.2 page 156.

Ce travail a donné lieu à une présentation lors d'un congrès national [432].

La procédure était la suivante : cinq sujets sains, de moyenne d'âge 35 ± 9 ans, ont été étudiés en position allongée. Les mesures ont été réalisées dans une salle calme ayant une température ambiante de $23 \pm 1\,^{\circ}$C. Après dix minutes d'acclimatation, les mesures ont commencé. Deux sondes de fluxmétrie laser Doppler ont été connectées à un fluxmètre ($PeriFlux\ PF5010$, Perimed, Stockholm, Suède) et fixées sur la face ventrale de l'avant-bras droit et sur la paume de la main droite des sujets. Pour chaque sujet, deux signaux de fluxmétrie laser Doppler ont ainsi été enregistrés simultanément. Le flux sanguin cutané a été évalué en unités arbitraires et enregistré sur un ordinateur via un convertisseur analogique numérique ($Biopac\ System\ MP150$ Goleta, Californie, États-Unis) avec une fréquence d'échantillonnage de 20 Hz. Dans cette étude, nous avons analysés 2048 échantillons pour chaque signal de perfusion.

Dans un premier temps, les signaux de perfusion ont été normalisés, c'est-à-dire mis à une amplitude moyenne identique (ici 200 unités arbitraires) afin de supprimer les effets de l'amplitude sur l'analyse multifractale. Un exemple de signaux de fluxmétrie laser Doppler normalisés, enregistrés simultanément sur la face ventrale de l'avant-bras et la paume de la main, est présenté Figure 4.24. Les fonctions de partition obtenues avec ces signaux sont montrées Figure 4.25. Le paramètre q varie entre -100 et 100 par pas de $0,1$. Pour estimer les spectres multifractals, nous avons considéré des tailles de boîtes allant de 16 à 2048 échantillons. La gamme de fréquence ainsi étudiée contient notamment la fréquence caractéristique en lien avec les mécanismes myogéniques, qui sont une réponse locale, autonome et permanente de la paroi vasculaire à sa distension par la pression sanguine [521]. L'observation de cette gamme de fréquence pourrait permettre d'étudier l'impact des anastomoses artérioveineuses. Les spectres multifractals moyens obtenus pour les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés simultanément sur l'avant-bras et la paume de la main, sont présentés Figure 4.26.

À partir de ces figures, nous observons qu'il faut plusieurs exposants de Hölder pour caractériser les signaux de perfusion, que ce soit sur la paume de la main ou sur l'avant-bras. Les signaux de fluxmétrie laser Doppler semblent ainsi posséder des propriétés multifractales.

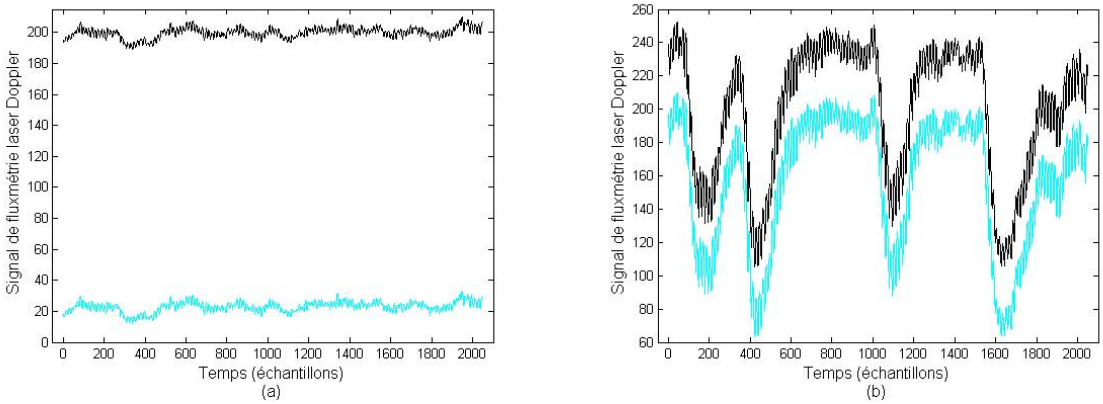

FIGURE 4.24 – Signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés simultanément (a) sur la face ventrale de l'avant-bras droit et (b) sur la paume de la main droite d'un sujet sain. Les lignes claires correspondent aux signaux avant la normalisation en amplitude et les lignes foncées correspondent aux signaux après une normalisation à une amplitude moyenne de 200 unités arbitraires.

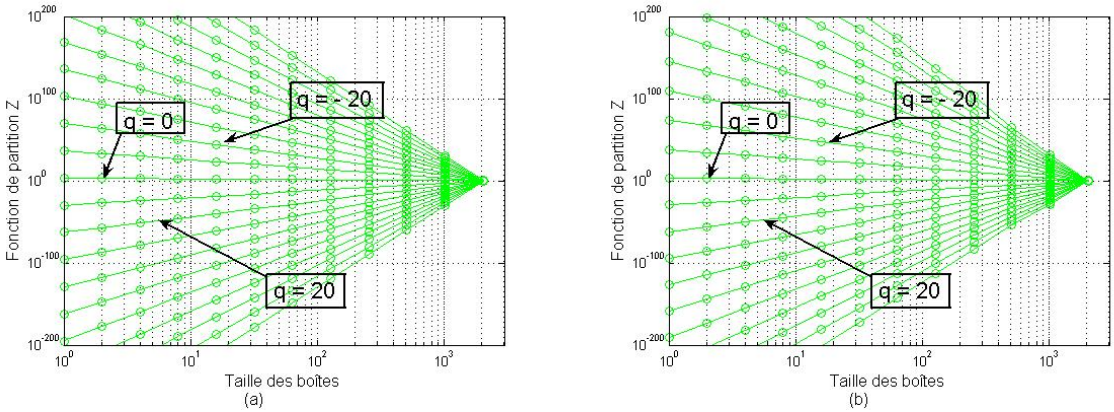

FIGURE 4.25 – Fonctions de partition de signaux de fluxmétrie laser Doppler normalisés enregistrés simultanément (a) sur la face ventrale de l'avant-bras droit et (b) sur la paume de la main droite d'un sujet sain.

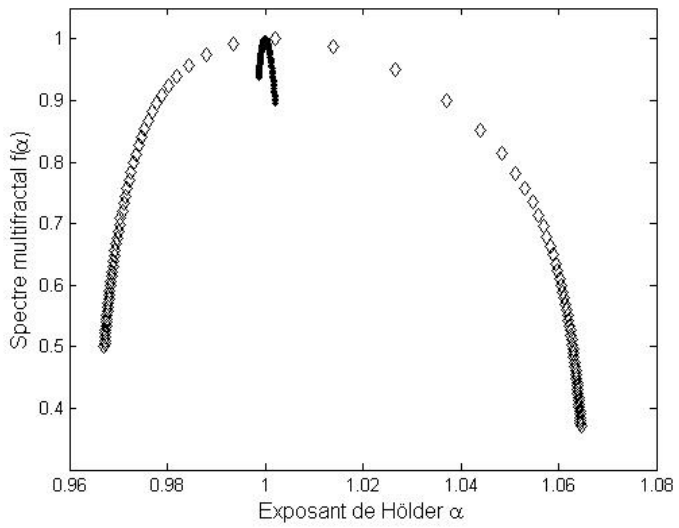

FIGURE 4.26 – Spectres multifractals moyens de signaux de fluxmétrie laser Doppler normalisés enregistrés simultanément sur la face ventrale de l'avant-bras (en points) et sur la paume de la main (en losanges) de cinq sujets sains.

Par ailleurs, le spectre multifractal moyen des signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la paume de la main est plus large que celui issu de signaux enregistrés sur l'avant-bras. Ceci est vrai en moyenne, mais également pour chacun des sujets (résultats non montrés ici). Ainsi, lorsque $f(\alpha) = 0,95$, la largeur du spectre moyen est de $0,045$ sur la paume de la main, tandis qu'elle est de $0,002$ sur l'avant-bras. Les propriétés multifractales des signaux de fluxmétrie laser Doppler pourraient donc dépendre de la zone anatomique étudiée. Ces résultats concordent avec ceux obtenus, suivant un autre protocole et pour d'autres sujets, avec les dimensions fractales généralisées (voir partie 4.3.2).

4.4.4 Cas de signaux enregistrés chez des sujets atteints d'apnée du sommeil

Nous allons dans cette partie nous intéresser aux spectres multifractals de signaux de fluxmétrie laser Doppler acquis chez des sujets atteints d'apnée du sommeil. Les résultats seront comparés à ceux issus de signaux acquis chez des sujets sains.

L'apnée du sommeil est un dysfonctionnement caractérisé par des pauses dans la respiration pendant le sommeil avec une répétition de ces épisodes tout au long du sommeil. Trois types d'apnée du sommeil existent : les syndromes d'apnées centrales, obstructives et complexes du sommeil. Le syndrome d'apnées centrales du sommeil est un dysfonctionnement du système nerveux central qui arrive, de manière simplifiée, lorsque le signal du cerveau indiquant au corps de respirer est retardé [522]. Le plus commun des syndromes d'apnées du sommeil est le syndrome d'apnées obstructives du sommeil qui touche environ 5% des adultes, surtout les hommes, dans les pays occidentaux [523]. Cette pathologie est caractérisée par une obstruction partielle ou totale des voies respiratoires supérieures pendant le sommeil. Elle empêche l'intégrité du sommeil menant à des privations partielles et chroniques du sommeil avec des conséquences métaboliques destructrices [524]. Enfin le syndrome d'apnées complexes du sommeil est une combinaison des deux autres formes d'apnée du sommeil [525].

Certaines études suggèrent qu'il y a une relation entre la présence et la gravité du syndrome d'apnées obstructives du sommeil et l'hypertension ou l'augmentation de pathologies cardiovasculaires [526], [527]. En outre, une diminution de la vasodilatation dépendante de l'endothélium des artérioles a été observée chez les patients ayant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil, en comparaison à des sujets sains [528]. L'observation de ces effets est importante car l'endothélium est le principal régulateur de l'homéostasie de la paroi vasculaire.

Le but de notre étude était d'observer si les caractéristiques multifractales des signaux de fluxmétrie laser Doppler sont différentes pour des sujets atteints d'apnée du sommeil et pour des sujets sains. Ce travail a donné lieu à une présentation orale lors d'un congrès international [430].

La procédure de mesure était la suivante : neuf sujets sains et neuf patients ayant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil et n'ayant aucun traitement pour cette pathologie ont été étudiés. Les sujets étaient considérés comme ayant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil lorsque leur indice d'apnées par heure était supérieur ou égal à quinze lors d'une polysomnographie ou d'une polygraphie ventilatoire. Les deux populations avaient le même âge moyen : $47,8 \pm 10,2$ pour les sujets sains et $47,9 \pm 7,1$ pour les patients ayant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

Pour mesurer le flux sanguin cutané, une sonde ($PF408$, Perimed, Stockholm, Suède) connectée à un fluxmètre ($PeriFlux\ PF5010$, Perimed, Stockholm, Suède) a été positionnée sur la face ventrale de l'avant-bras des sujets. Le flux sanguin cutané a ainsi été évalué en unités arbitraires et enregistré sur un ordinateur via un convertisseur analogique numérique ($Biopac\ System\ MP150$ Goleta, Californie, États-Unis) avec une fréquence d'échantillonnage de 20 Hz. Les enregistrements ont été réalisés dans une salle calme ayant une température ambiante de $24 \pm 1\,^{\circ}$C et ont commencé après au moins 10 minutes d'acclimatation. Après acquisition, 8192 échantillons de chaque signal de fluxmétrie laser Doppler ont été analysés.

Dans un premier temps, les signaux de perfusion ont été normalisés, c'est-à-dire mis à une amplitude moyenne identique (ici 50 unités arbitraires) afin de supprimer les effets de l'amplitude sur l'analyse multifractale. Un exemple de signaux de fluxmétrie laser Doppler normalisés, enregistrés sur un sujet sain et sur un patient ayant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil, est présenté Figure 4.27. Les fonctions de partition obtenues avec ces signaux sont montrées Figure 4.28. Le paramètre q varie entre -100 et 100 par pas de $0,1$. Pour estimer les spectres multifractals, nous avons considéré des tailles de boîtes allant de 64 à 8192 échantillons. La gamme de fréquence ainsi étudiée contient notamment la fréquence caractéristique en lien avec les mécanismes endothéliaux, potentiellement impliqués dans cette pathologie. Les spectres multifractals moyens obtenus pour les signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras de sujets sains et de patients ayant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil, sont présentés Figure 4.29.

À partir de ces figures, nous observons que le spectre multifractal moyen des signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés chez les sujets sains est légèrement plus large que celui issu des signaux enregistrés chez les patients ayant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil. Ainsi, lorsque $f(\alpha) = 0,65$, la largeur du spectre moyen est de $0,036$ pour les sujets sains, tandis qu'elle est de $0,020$ pour les patients ayant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

Une étude précédente a signalé que l'état respiratoire de patients ayant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil, durant leur sommeil, présente un comportement dynamique chaotique [529]. Cependant, une analyse non linéaire de signaux de variabilité

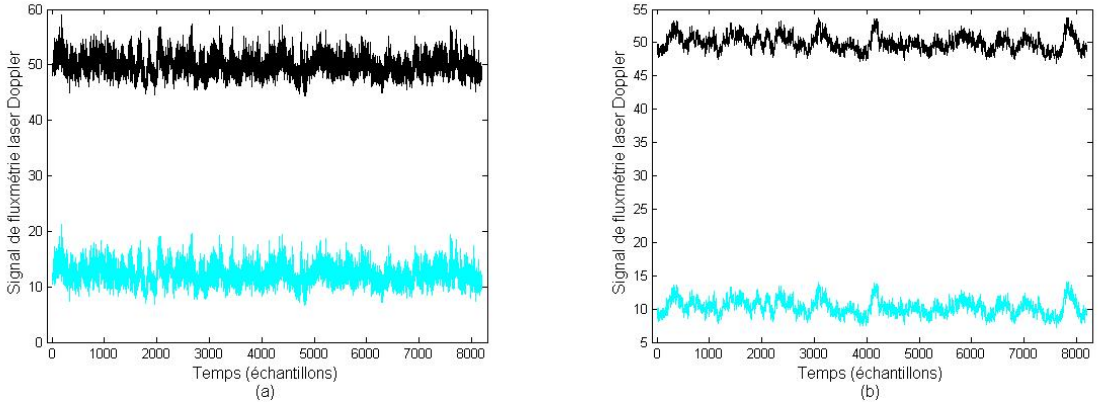

FIGURE 4.27 – Signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras (a) d'un sujet sain et (b) d'un patient ayant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil. Les lignes claires correspondent aux signaux avant la normalisation en amplitude et les lignes foncées correspondent aux signaux après une normalisation à une amplitude moyenne de 50 unités arbitraires.

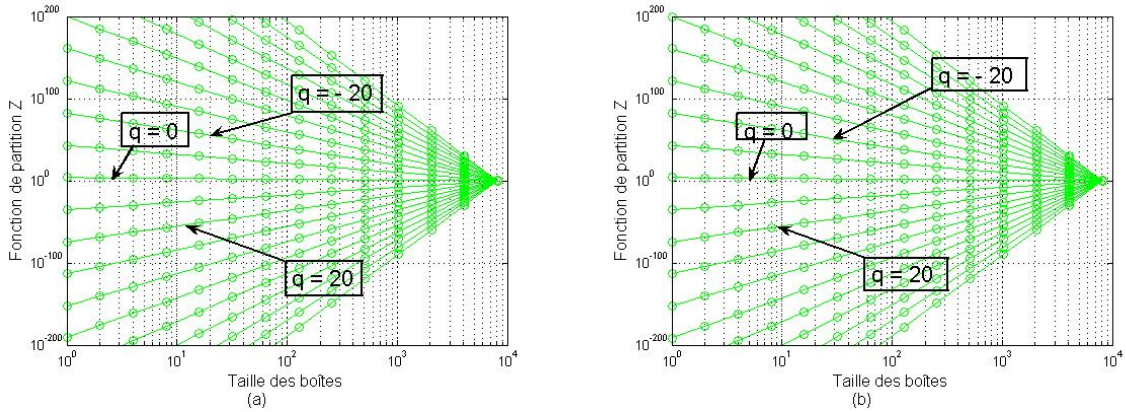

FIGURE 4.28 – Fonctions de partition de signaux de fluxmétrie laser Doppler normalisés enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras (a) d'un sujet sain et (b) d'un patient ayant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

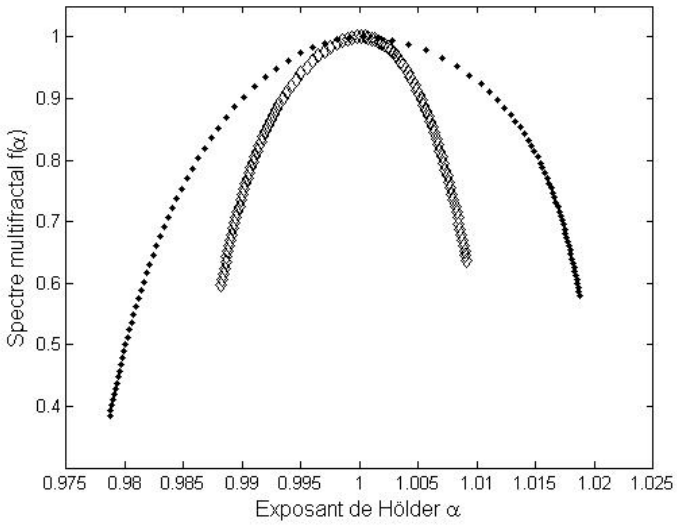

FIGURE 4.29 – Spectres multifractals moyens de signaux de fluxmétrie laser Doppler normalisés enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras de neuf sujets sains (en points) et de neuf patients ayant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (en losanges).

cardiaque a montré que les sujets sains ont des signaux ayant un motif significativement plus complexe que ceux obtenus chez des patients ayant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil [530]. Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil est une pathologie qui aboutit à une réduction du tonus parasympathique associée à une augmentation du tonus sympathique chez les patients éveillés [531].

Nos résultats montrent que ces modifications physiologiques pourraient modifier les propriétés multifractales des signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés sur la face ventrale de l'avant-bras. Qui plus est, si nous considérons qu'une diminution de la largeur du spectre multifractal correspond à une diminution de la complexité, nos résultats vont dans le même sens que ceux obtenus avec des signaux reflétant le système cardiovasculaire central [530], c'est-à-dire une diminution de la complexité des signaux physiologiques chez les patients atteints d'apnées obstructives du sommeil. D'autres études sont cependant nécessaires afin de confirmer ces résultats et d'étudier précisément les phénomènes physiologiques qui pourraient modifier les caractéristiques multifractales des signaux de perfusion.

4.5 Conclusions et perspectives

Bien que les méthodes dans les domaines temporel et/ou fréquentiel permettent la quantification de propriétés du signal, les méthodes non linéaires fournissent des informations complémentaires relatives à la dynamique et à la structure des données. C'est pourquoi nous avons mis en place une analyse multifractale des signaux de fluxmétrie laser Doppler. Le formalisme multifractal que nous avons utilisé repose sur le recouvrement d'une mesure par des boîtes de différentes tailles.

Nous avons ainsi analysé des signaux de fluxmétrie laser Doppler enregistrés dans différentes conditions et sur différentes zones anatomiques. Nous avons également fait une étude comparative avec des signaux de variabilité cardiaque, reflétant le système cardiovasculaire central. Les résultats obtenus ont mis en avant des propriétés multifractales des signaux de perfusion et une modification de ces dernières suivant les conditions d'enregistrement.

Les facteurs sous-jacents menant à la multifractalité des signaux de fluxmétrie laser Doppler sont toujours inconnus. Cependant, les résultats obtenus lors de nos diverses études suggèrent que la complexité des signaux pourrait dépendre, entre autres :

- des caractéristiques physiologiques/anatomiques de la zone étudiée,
- de la modification des propriétés physiologiques de la zone étudiée par des facteurs extérieurs (chauffage),
- de la modification des propriétés physiologiques de la zone étudiée suite à une pathologie (syndrome d'apnées obstructives du sommeil),
- de la prépondérance de certains facteurs suivant les échelles étudiées.

Toutes ces études doivent cependant être approfondies. Ainsi, il serait intéressant d'analyser des panels de sujets plus importants. De plus, d'autres études sont désormais nécessaires afin de tester notre analyse multifractale dans d'autres conditions. Par exemple, il pourrait être intéressant d'étudier les données issues de patients atteints d'autres pathologies ayant un impact sur la microcirculation.

D'un point de vue plus méthodologique, il est à noter que la transformée de Le-

gendre, utilisée pour estimer les spectres multifractals, peut mener à des imprécisions [532]. Quelques années après la définition du formalisme multifractal basé sur la méthode des boîtes [25], une méthode d'estimation directe du spectre multifractal (s'affranchissant de la transformée de Legendre) a été proposée [533]. Nous avons donc implémenté cette autre méthode et l'avons utilisée sur des signaux de fluxmétrie laser Doppler après l'avoir testée sur des signaux synthétiques. Les résultats observés sont tout à fait similaires à ceux obtenus avec la transformée de Legendre (résultats non montrés ici).

Par ailleurs, nous avons également étudié les variations temporelles des exposants ponctuels de Hölder des signaux de fluxmétrie laser Doppler [534], [535]. Nous avons aussi montré qu'un modèle proposé dans la littérature (voir [501], [536], [537]) ne permet pas de refléter toutes les caractéristiques des signaux de fluxmétrie laser Doppler [426], [431].

Malgré tout, pour de futures recherches, il nous paraît important de mettre en place une autre analyse multifractale ne reposant pas sur la méthode des boîtes. Cela pourrait nous permettre de comparer les résultats obtenus et d'affiner les possibles interprétations physiologiques. Nous avons ainsi commencé à nous intéresser à une méthode d'analyse de plus en plus utilisée : la méthode des maxima de la transformée en ondelettes. L'utilisation de cette méthode pour l'analyse multifractale a été développée au début des années 1990 [538], [539]. L'algorithme général de la méthode des maxima de la transformée en ondelettes repose sur le calcul de la transformée en ondelettes $T_\psi[X_i](b,a)$ du signal X à analyser. Les maxima locaux u_p de la valeur absolue de la transformée en ondelettes sont alors déterminés, pour chaque échelle a. Ceci permet de définir la fonction de partition de la manière suivante [540] :

$$Z(a,q) = \sum_p |T_\psi[X_i](u_p,a)|^q, \tag{4.20}$$

où, pour chaque échelle a, la somme est calculée sur tous les maxima locaux u_p.

À partir de la fonction de partition, l'exposant de masse τ peut être estimé comme il est fait dans la méthode des boîtes, c'est-à-dire à partir de la pente de $\ln(Z(a,q))$ par rapport à $\ln(a)$, sur des échelles où Z présente un comportement en loi de puissance.

Nous avons ainsi appliqué la méthode des maxima de la transformée en ondelettes sur des mesures binomiales (voir Figure 4.30). Une des limitations théoriques majeures de la méthode des maxima de la transformée en ondelettes est la nécessité d'avoir des singularités isolées, car les maxima sont déterminés comme des maxima locaux de la transformée en ondelettes [472]. Certains auteurs ont également montré qu'elle avait tendance à tronquer la partie droite du spectre multifractal [472]. Des améliorations à cette méthode ont certes été proposées [541], mais les difficultés théoriques et pratiques restent importantes [470], [472]. De plus, elle contient de nombreux paramètres qu'il faudra maîtriser en vue d'une application sur des signaux de fluxmétrie laser Doppler.

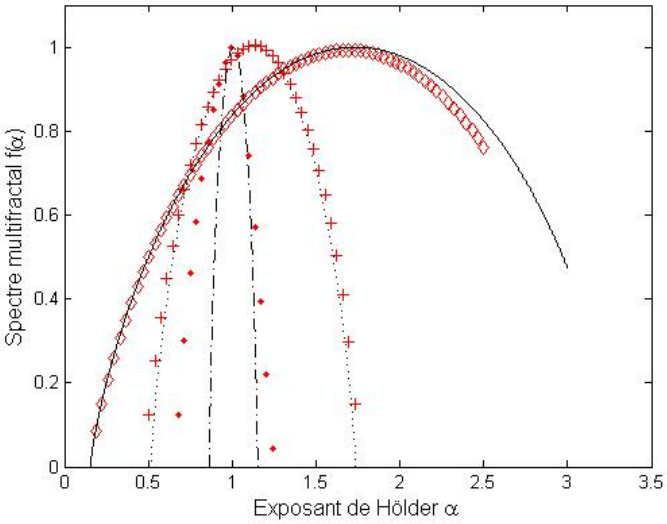

FIGURE 4.30 – Spectres multifractals estimés à partir des échelles allant de 128 à 8192 points sur les fonctions de partition de trois mesures binomiales ayant chacune 65536 points. Ces mesures binomiales ont toutes un ordre de récursivité de 10 et possèdent les paramètres suivants : $m_0 = 0,55$ et $m_1 = 0,45$; $m_0 = 0,7$ et $m_1 = 0,3$ et $m_0 = 0,9$ et $m_1 = 0,1$. Leurs spectres multifractals théoriques sont représentés respectivement en ". –", en pointillés et en trait continu. Les courbes en points, en croix et en losanges représentent leur estimation respective à partir de la méthode des maxima de la transformée en ondelettes. Le calcul des exposants de masse et du spectre multifractal à été réalisé à l'aide de l'outil WaveLab [11].

Conclusions et perspectives

Le traitement des photons provenant de l'interaction d'une lumière laser avec les tissus biologiques suscite, depuis de nombreuses années, un grand intérêt dans le domaine biomédical. Il en est ainsi pour l'étude de la microcirculation cutanée. En effet, la collision de photons d'une lumière laser avec les globules rouges de la microcirculation donne accès à des informations reflétant la perfusion microvasculaire. Reposant sur ce principe, la théorie de la fluxmétrie laser Doppler a d'abord été décrite dans le chapitre 1 de ce mémoire. La génération du signal utilisé en routine et recherche cliniques, ainsi que les aspects instrumentaux ont ensuite été développés (parties 1.3 et 1.4 de cette thèse).

Le chapitre 2 a permis d'introduire les différents domaines d'applications cliniques et de recherche de la fluxmétrie laser Doppler. En raison des unités (arbitraires) dans lesquelles sont acquis les signaux, les études s'appuient aujourd'hui le plus souvent sur l'analyse des variations d'amplitude de signaux acquis en réponse à un stimulus. Nous avons ainsi montré que les variations d'amplitude des signaux suite à la suppression d'une occlusion vasculaire permettent le calcul d'indices pouvant refléter la résistance vasculaire des membres. D'autre part, les variations d'amplitude des signaux de fluxmétrie laser Doppler acquis en réponse à un chauffage cutané local permettent d'avoir accès, de façon indirecte, à différents mécanismes physiologiques, comme l'activité locale neurogénique et la synthèse d'oxyde nitrique. Finalement, les variations d'amplitude des signaux de fluxmétrie laser Doppler générées par l'utilisation d'un courant électrique augmentant l'absorption de substances par la peau a montré être d'un grand intérêt pour le diagnostic de pathologies impliquant le lit vasculaire.

Bien que ces analyses de variations d'amplitudes des signaux de fluxmétrie laser Doppler donnent des informations d'importance pour la recherche, elles ne permettent

pourtant pas de traiter l'information contenue dans les petites oscillations superposées aux valeurs moyennes des signaux eux-mêmes. C'est pour tenter d'apporter une contribution dans ce domaine que nous avons tout d'abord mené, dans le chapitre 3 de ce mémoire, une étude visant à déterminer l'origine de ces petites oscillations. Pour cela, nous avons considéré des signaux de fluxmétrie laser Doppler acquis dans différentes conditions : en sortie d'un fluxmètre laser Doppler sans sonde, avec une sonde positionnée sur un disque de mise à zéro, avec une sonde positionnée dans une solution de "Motility Standard", avec une sonde positionnée sur l'avant-bras de sujets sains avant et pendant une occlusion vasculaire, et finalement avec des sondes positionnées sur l'avant-bras et la paume de la main de sujets sains. Après avoir testé nos outils d'analyse temporelle (densité de probabilité, fonction d'autocorrélation et fonction d'autoinformation) sur des signaux synthétiques de référence, l'étude des signaux de fluxmétrie laser Doppler précités a permis de montrer une modification de la densité de probabilité et des dépendances statistiques des signaux selon la zone anatomique étudiée. D'autre part, l'analyse de la densité spectrale de puissance des signaux a montré la présence d'une fréquence caractéristique (à environ 1 Hz) sur les signaux de perfusion enregistrés sur la peau.

Après l'obtention de telles informations et toujours dans l'objectif de mieux comprendre et traiter les oscillations superposées aux valeurs moyennes des signaux de fluxmétrie laser Doppler, nous avons dans le chapitre 4 de ce mémoire, mis en œuvre une analyse multifractale de signaux acquis dans différentes conditions. Pour cela, nous avons dans un premier temps testé la méthode d'analyse multifractale adoptée (méthode des boîtes) sur des cascades multiplicatives binomiales. Puis, les signaux de fluxmétrie laser eux-mêmes ont été traités. Nos résultats ont montré que la complexité des signaux pourrait dépendre, entre autres : 1) des caractéristiques physiologiques/anatomiques de la zone étudiée, 2) de la modification des propriétés physiologiques de la zone étudiée par des facteurs extérieurs (chauffage), 3) de la modification des propriétés physiologiques de la zone étudiée suite à une pathologie (syndrome d'apnées obstructives du sommeil) et 4) de la prépondérance de certains facteurs suivant les échelles étudiées.

Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre de nombreux développements et perspectives à venir. Tout d'abord, d'un point de vue méthodologique, d'autres outils d'analyse pourraient être mis en œuvre afin d'obtenir des informations complémentaires sur les signaux de fluxmétrie laser Doppler. Ainsi, d'autres tests de normalité ou d'autres estimateurs pourraient donner des informations complémentaires respectivement sur la loi de distribution et au niveau de l'analyse fréquentielle. De plus, il pourrait être intéressant d'utiliser d'autres techniques d'analyses multifractales, telles que la méthode des maxima de la transformée en ondelettes, afin de comparer les résultats obtenus avec la méthode des boîtes. Qui plus est, l'utilisation d'autres types d'analyses multi-échelles pourrait être complémentaire. Nous nous sommes ainsi déjà penchés sur l'entropie multi-échelles, dont le concept est détaillé dans [542]. À ce jour quelques travaux ont été publiés sur l'entropie multi-échelles de signaux de variabilité cardiaque. En revanche aucune étude n'est parue sur l'entropie multi-échelles de signaux de fluxmétrie laser Doppler. Nos premiers résultats semblent prometteurs. En effet, nous observons des transitions à des facteurs d'échelles qui correspondent aux plages de fréquences des activités cardiaque et respiratoire. Une autre piste de recherche serait d'appliquer les outils de traitement mis en œuvre dans ce mémoire à des images laser Doppler. Par ailleurs, l'observation du lien entre la thermographie et la fluxmétrie laser Doppler pourrait également être intéressante. En effet, la thermographie permet d'obtenir l'image thermique de la zone étudiée. Une étude combinant thermographie et fluxmétrie laser Doppler pourrait permettre d'observer, de manière précise, l'impact de la température corporelle sur les signaux de fluxmétrie laser Doppler. Enfin, dans ce contexte, il semblerait aussi intéressant de rechercher des situations expérimentales plus simples permettant de mieux appréhender les potentialités des outils d'analyse et le rôle de l'appareil dans la mesure. Dans ce cadre, le suivi du développement de champignons en suspension dans une solution aqueuse pourrait être envisagé. En effet, au cours du temps, des macromolécules de tailles croissantes se formeraient. La mobilité de ces molécules irait en diminuant avec le temps. Une sonde de fluxmétrie laser Doppler devrait donc traduire des fluctuations d'amplitudes décroissantes avec le temps. Une acquisition parallèle d'un signal de fluxmétrie laser Doppler dans une solution de "Motility Standard" et de la température de cette solution pourrait servir de référence pour enlever sur le signal de fluxmétrie laser Doppler une dérive lente liée à un éventuel échauffement. Ce type d'expérimentation permettrait d'étendre l'utilisation de la technique de fluxmétrie laser Doppler au domaine végétal.

Au delà des enjeux scientifiques au niveau fondamental, il est clair que le type de recherche qui consiste, d'une part à développer de nouveaux outils mathématiques adaptés à l'analyse des signaux, et, d'autre part à mettre en œuvre les moyens permettant de les appliquer à des situations concrètes, présente un champ d'application très vaste. Le développement potentiel de ces nouvelles techniques d'analyse du signal a des enjeux technologiques et économiques dans des domaines appliqués aussi variés que l'aérodynamique, la géologie, l'optique, la médecine, la finance, la biologie ou les télécommunications. Il est donc incontestable que des efforts vers une pluridisciplinarité doivent être non seulement encouragés mais aussi suscités. En effet, les allers et retours permanents entre les mathématiques, la physique et la biologie, entre la théorie, les simulations et l'expérimentation sont la garantie d'une recherche dynamique, créative et efficace.

Annexe 1

Technique de iontophorèse

La iontophorèse est définie comme l'introduction, par l'application d'un courant électrique, d'ions de solutions salées dans les tissus, à des fins thérapeutiques [543]. En routine clinique, la technique de iontophorèse est utilisée principalement pour le traitement de conditions inflammatoires dans la peau ou les muscles. Plus récemment, combinée à la technique de fluxmétrie laser Doppler, la iontophorèse est utilisée comme outil de diagnostic dans des pathologies impactant le lit vasculaire.

Par définition, la iontophorèse est l'augmentation du mouvement des ions dans un champ électrique. Cette technique est basée sur le principe général suivant : les charges de même signe se repoussent, et les charges de signes contraires s'attirent. Une source d'énergie externe est utilisée pour augmenter le taux de pénétration des drogues. Lorsqu'une drogue chargée négativement est délivrée à travers la barrière épithéliale, elle est placée sous l'électrode chargée négativement (cathode) à partir de laquelle elle est repoussée. Elle est ensuite attirée par l'électrode chargée positivement (anode), placée ailleurs sur le corps. Si la drogue est chargée positivement, l'orientation des électrodes est inversée (voir Figure 4.31).

Le choix de la drogue est important et dépend, entre autres, du fait que le composant soit ionisé ou non ionisé. Les composants non ionisés sont généralement mieux absorbés par la peau [12]. Beaucoup de drogues pouvant servir à une application locale n'existent qu'en version ionisée, ce qui rend difficile la pénétration dans les tissus.

De nombreux facteurs peuvent influencer les résultats de la iontophorèse : les propriétés chimiques des composants (taille des molécules, charge, concentration), la formulation de la drogue (pH, viscosité, présence d'autres ions), le matériel utilisé

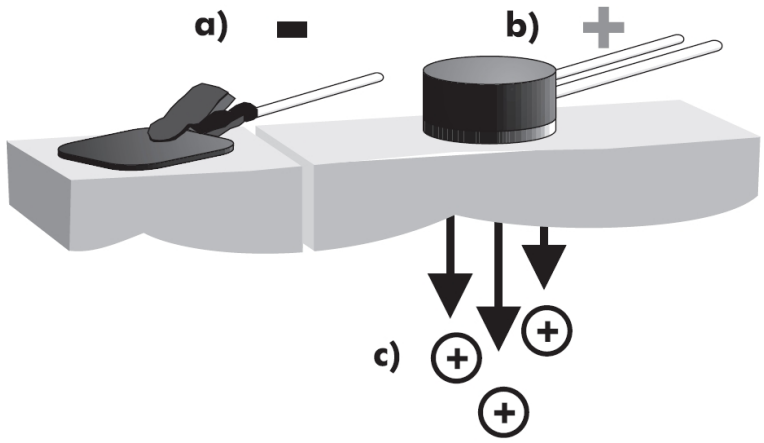

FIGURE 4.31 – Système d'électrodes appliquées sur la surface de la peau. (a) Électrode dispersive chargée négativement. (b) Sonde ayant une électrode délivrant une drogue chargée positivement. (c) Par l'application d'un courant positif, les charges positives de la drogue sont repoussées. Figure issue de [12].

(gamme de courant disponible, type d'électrode, courant alternatif ou continu), les variations biologiques (site observé, flux sanguin, âge, sexe), la température de la peau et la durée de la iontophorèse. Plus de détails sont donnés dans [12].

Des réactions mineures, telles que des démangeaisons, sont courantes. Il faut cependant faire attention à la puissance du courant et à la durée d'exposition. Une étude a ainsi montré que la résistance de la peau diminue suite à l'utilisation d'un courant de $0,16$ mA pendant 10 minutes [544]. Les contre-indications sont particulièrement importantes pour les sujets ayant une forte sensibilité à l'application d'un courant électrique.

Annexe 2

Théorème central limite

Le théorème central limite est l'un des résultats les plus importants de la théorie des probabilités. Ce théorème donne une estimation très précise de l'erreur que l'on commet en approchant l'espérance mathématique par la moyenne arithmétique. Cette aproximation a d'abord été observé par Gauss qui l'appelait loi des erreurs ; mais ce dernier n'en a pas donné de démonstration rigoureuse. La preuve du théorème a été apportée par Moivre et Laplace ; le théorème porte donc parfois leurs noms.

Ce théorème est fondamental car il justifie toutes les approximations par la loi normale.

Théorème :
Soit X_n une suite de variables aléatoires de même loi, d'espérance μ et d'écart type σ finies. Alors la variable aléatoire $\frac{1}{\sqrt{n}}(\frac{X_1+X_2+...+X_n-n\mu}{\sigma})$ converge en loi vers une variable aléatoire normale centrée réduite $\aleph(0,1)$.

Exemple : La moyenne expérimentale ou arithmétique $(\frac{X_1+X_2+...+X_n}{n})$ converge vers une loi normale de moyenne μ, la moyenne théorique, et d'écart-type $\frac{\sigma}{\sqrt{n}}$.

On considère souvent que ce théorème reste valable même si les distributions individuelles sont différentes, pour autant que la variance de chacun des termes individuels soit négligeable vis-à-vis de la variance de la somme. Ceci correspond en fait à un théorème plus général dû au Finlandais Lindeberg (1876-1932) et décrit ci-dessous.

Théorème :
Soient $X_1, X_2, \ldots, X_n$ des variables aléatoires indépendantes, pas forcément de même loi, centrées et de variance σ_i^2. Soient $S_n = \sum_{i=1}^{i=n} X_i$, $s_n^2 = \sum_{i=1}^{i=n} \sigma_i^2$ et $F_i(x)$ la fonction de répartition de la variable aléatoire X_i. Si la condition suivante est réalisée :

$$\forall \epsilon > 0 \lim_{n\to\infty} \left(\frac{1}{S_n^2} \sum_{i=1}^{n} \int_{|X_i|>\epsilon s_n} X_i^2 dF_i(x) \right) = 0,$$

alors

$$\frac{S_n}{s_n} \xrightarrow{\mathcal{L}} \aleph(0,1).$$

La condition de Lindeberg exprime que les variables aléatoires $\frac{X_i-\mu_i}{S_i}$ sont "uniformément petites" avec une grande probabilité. Le résultat veut dire qu'à force d'ajouter de telles variables, on finit par obtenir une loi normale. Autrement dit, si une variable est la résultante d'un grand nombre de causes, petites, à effet additif, cette variable suit une loi normale. C'est en raison de cette interprétation que la loi normale est très souvent employée comme modèle.

Enfin, notons que ces théorèmes supposent l'existence des moments des variables aléatoires.

Annexe 3

Inégalité de Cauchy-Schwarz

En mathématiques, l'inégalité de Cauchy-Schwarz est aussi appelée inégalité de Schwarz, ou encore inégalité de Cauchy-Bunyakovski-Schwarz. Elle se rencontre dans de nombreux domaines tels que l'algèbre linéaire avec les vecteurs, l'analyse avec les séries et en intégration avec les intégrales de produits.

L'inégalité pour les sommes a été publiée par Augustin Cauchy en 1821 [367], tandis que l'inégalité correspondante pour les intégrales a été tout d'abord établie par Viktor Yakovlevich Bunyakovsky en 1859 [368] puis redécouverte par Hermann Amandus Schwarz en 1888 [545]. Dans le cadre des sommes, le théorème est le suivant :

Théorème :
Soient $(u_1, \ldots, u_n)$ et $(v_1, \ldots, v_n)$ des réels (ou des complexes). Alors :

$$\sum_{k=1}^{n} |u_k v_k| \leqslant (\sum_{k=1}^{n} |u_k|^2)^{1/2} (\sum_{k=1}^{n} |v_k|^2)^{1/2}. \tag{4.21}$$

Démonstration :
On considère :

$$\begin{aligned} P(\lambda) &= \sum_{k=1}^{n} (|u_k| + \lambda |v_k|)^2 \\ &= \sum_{k=1}^{n} |u_k|^2 + 2\lambda \sum_{k=1}^{n} |u_k v_k| + \lambda^2 \sum_{k=1}^{n} |v_k|^2. \end{aligned} \tag{4.22}$$

P est un polynôme en λ de degré 2, toujours positif. Comme il ne s'annule pas, son discriminant (réduit) est toujours négatif, ce qui donne l'inégalité recherchée.

Dans le cadre de la covariance C entre 2 variables aléatoires X et Y, si l'on part de l'égalité suivante :

$$E[a(X - E[X]) + (Y - E[Y])]^2 = a^2\sigma_x^2 + 2aC + \sigma_y^2, \tag{4.23}$$

on obtient de la même manière :

$$C^2 - \sigma_x^2\sigma_y^2 \leqslant 0, \tag{4.24}$$

avec σ_x l'écart-type de la variable X.

Annexe 4

Électrocardiogramme

Réaliser un électrocardiogramme consiste à enregistrer l'activité électrique du cœur. Le myocarde possède une activité contractile automatique propre (c'est-à-dire qu'il n'y a pas besoin de stimulation nerveuse pour déclencher une activité). Cette activité contractile est liée à un ensemble de cellules formant le tissu nodal. Ce dernier est composé de différentes structures anatomiques permettant la propagation de l'activité électrique des oreillettes vers les ventricules. Les différentes "vagues" qui forment l'électrocardiogramme représentent les séquences de dépolarisation et de repolarisation des oreillettes et des ventricules [546].

Sur le tracé d'un électrocardiogramme, nous pouvons observer l'évolution de cette activité électrique. Une représentation d'un complexe électrocardiogramme est montrée Figure 4.32. L'onde P correspond à la contraction des deux oreillettes et dure habituellement de $0,08$ à $0,1$ seconde [546]. Le complexe QRS correspond à la dépolarisation ventriculaire. Ce complexe dure normalement entre $0,06$ et $0,1$ seconde. Cette durée très courte indique que la dépolarisation ventriculaire apparaît normalement très rapidement. Si la durée du complexe QRS est prolongée (plus d'un dixième de seconde) alors la conduction est altérée à l'intérieur des ventricules [546]. Enfin, l'onde T correspond à la repolarisation ventriculaire. Il n'y a pas d'onde visible représentant la repolarisation des oreillettes car elle se produit pendant la dépolarisation ventriculaire. Comme l'onde de repolarisation des oreillettes est relativement faible en amplitude, elle est masquée par le complexe QRS généré par les ventricules [546].

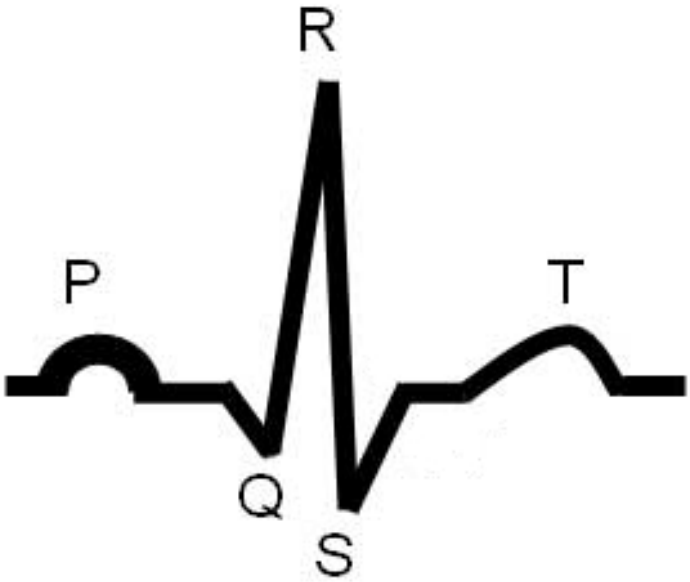

FIGURE 4.32 – Représentation schématique d'un complexe électrocardiogramme.

Bibliographie

[1] *Le Dictionnaire Visuel, http://www.infovisual.info.* Perimed AB, 2001.

[2] Kervella M. *Contribution à la modélisation et à la simulation numérique de la spectroscopie optique des tissus biologiques : application à l'imagerie moléculaire de fluorescence résolue en temps.* PhD thesis, Université d'Angers, 2008.

[3] Nilsson G E, Salerud E G, Strömberg T, and Wårdell K. *"Laser Doppler perfusion monitoring and imaging" dans Biomedical photonics handbook.* Vo-Dinh T (eds), CRC Press, Boca Raton, 2003.

[4] Nilsson H. *Photon migration in tissue. Laser induced fluorescence for cancer diagnostics and influence of optical properties on microvascular Doppler spectroscopy.* PhD thesis, Faculty of health sciences, Linköpings Universitet, 2002.

[5] Nilsson G, Jakobsson A, and Wårdell K. Tissue perfusion monitoring and imaging by coherent light scattering. In *Biotopics: optics in biomedecine and environmental sciences, Proc. SPIE, Soares O D D, Scheggi A M (eds), Porto, Portugal, vol 1524, pp 90-109*, 1991.

[6] Nilsson G E, Tenland T, and Öberg P Å. Evaluation of a laser Doppler flowmeter for measurement of tissue blood flow. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 27 :597–604, 1980.

[7] Maniewski R, Liebert A, Kacprzak M, and Zbiec A. Selected applications of near infrared optical methods in medical diagnosis. *Opto-Electronics Review*, 12 :255–262, 2004.

[8] Baker R D, Weinand C, Jeng J C, Hoeksema H, Monstrey S, Pape S A, Spence R, and Wilson D. Using ordinal logistic regression to evaluate the performance of laser-Doppler predictions of burn-healing time. *BMC Medical Research Methodology*, 9 :11–24, 2009.

[9] Gouyet J-F. *Physique et structures fractales.* Masson, Paris, 1992.

[10] Barrière O. *Synthèse et estimation de mouvements Browniens multifractionnaires et autres processus à régularité prescrite. Définition du processus auto régulé multifractionnaire et applications.* PhD thesis, École Centrale de Nantes et Université de Nantes, 2007.

[11] Donoho D, Maleki A, Shahram M, and et al. *WaveLab.* http://www-stat.stanford.edu/~wavelab/.

[12] Gazelius B. Iontophoresis-theory. *http://www.perimed-instruments.com/brochures/Iontophoresis_Perimed.pdf*, 1999.

[13] Organisation Mondiale de la Santé. Maladies cardio-vasculaires. *http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/index.html*, 2009.

[14] Ford E S, Ajani U A, Croft J B, Critchley J A, Labarthe D R, Kottke T E, Giles W H, and Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980 2000. *The New England Journal of Medicine*, 356 :2388–2398, 2007.

[15] Lloyd-Jones D, Adams R J, Carnethon M, De Simone G, Ferguson T B, Flegal K, Ford E, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho P M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott M M, Meigs J, Mozaffarian D, Nichol G, O'Donnell C, Roger V L, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong N D, Wylie-Rosett J, and Hong Y. Heart disease and stroke statistics-2009 update : A report from the american heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation*, 119 :480–486, 2009.

[16] Gouvernement des États Unis. *Chronic Disease Overview.* Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis, 1999.

[17] INSEE. Chiffres pour l'alsace. *Revue INSEE*, 31, 2006.

[18] Malpas S C. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiological Reviews*, 90 :513–517, 2010.

[19] Cicco G and Cicco S. The influence of oxygen supply, hemorheology and microcirculation in the heart and vascular systems. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 662 :33–39, 2010.

[20] Granger D N, Rodrigues S F, Yildirim A, and Senchenkova E Y. Microvascular responses to cardiovascular risk factors. *Microcirculation*, 17 :192–205, 2010.

[21] Khan F, Elhadd T A, Greene S A, and Belch J J. Impaired skin microvascular function in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 23 :215–220, 2000.

[22] Kellert S H. *In the Wake of Chaos: Unpredictable Order in Dynamical Systems.* University of Chicago Press, 1993.

[23] Babloyantz A and Destexhe A. Is the normal heart a periodic oscillator ? *Biological Cybernetics*, 58 :203–211, 1988.

[24] Parisi G and Frisch U. *"On the singularity structure of fully developed turbulence" dans Turbulence and Predictability in Geophysical Fluid Dynamics and Climate Dynamics.* (Eds) Ghil M, Benzi R et Parisi G, North Holland, Amsterdam, 1985.

[25] Halsey T C, Jensen M H, Kadanoff L P, Procaccia I, and Shraiman B I. Fractal measures and their singularities-The characterization of strange sets. *Physical Review A*, 33 :1141–1151, 1986.

[26] Arneodo A, Grasseau G, and Holschneider M. Wavelet transform of multifractals. *Physical Review Letters*, 61 :2281–2284, 1988.

[27] Morales F. *A Improving the clinical applicability of laser Doppler perfusion monitoring.* PhD thesis, Groningen University, 2005.

[28] Berardesca E, Lévêque J L, and Masson P. Eemco guidance for the measurement of skin microcirculation. *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology*, 15 :442–456, 2002.

[29] Barker J H, Anderson G L, and Menger M D. *Clinically Applied Microcirculation Research.* CRC Press, Inc., Boca Raton, New York, London, Tokyo, 1995.

[30] Challoner A V J. *"Photoelectric plethysmography for estimating cutaneous blood flow" dans Non Invasive Physiological Measurements.* Rolfe P (ed), Academic Press, London, Vol. 1, p. 125, 1979.

[31] Holti G and Mitchell K W. *"Estimation of the nutrient skin blood flow using a non-invasive segmented thermal probe" dans Non Invasive Physiological Measurements.* Rolfe P (ed), Academic Press, London, Vol. 1, p. 113, 1979.

[32] Bollinger A, Butti P, Barras J P, Trachsler H, and Siegenthaler W. Red blood cell velocity in nailfold capillaries of man measured by a television microscopy technique. *Microvascular Research*, 7 :61–72, 1974.

[33] Shepherd A P and Öberg Å P. *Laser-Doppler Blood Flowmetry.* Kluwer Academic Publishers, Boston, 1990.

[34] Harvey W. *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis.* Frankfurt, The Warnock Library, 1628.

[35] Johnson P C. *"Overview of the microcirculation" dans Handbook of physiology - Microcirculation.* Tuma R F T, Duran W N, Ley K, 2008.

[36] Malpighi M. *De pulmonibus observationes anatomicae.* Bologna, 1661.

[37] Hoole S and Van Leeuwenhoek A. *Select works containing his microscopical discoveries in many of the works of nature.* Vol. 1 London, G and W Nicol, 1798.

[38] Kuhnel W. *Atlas de poche d'histologie.* Paris, Flammarion, 1991.

[39] Gounelle J C, Meunier J M, and Gairard A. *"Les vaisseaux" dans Anatomie et physiologie humaines.* Paris, MASSON, Tome 1, 323-351, 1989.

[40] Escande D and Mace B. *Le Capillaire.* Documentation scientifique des laboratoires Beytout, St-Mandé, Tome 1, 1982.

[41] Strand F L. *Physiology - A regulatory system approach.* MacMillan Pub. Co., 2nd Edition, pp. 244-269, 1983.

[42] Berne R M and Levy M N. *"Overview of the circulation" dans Principles of physiology.* (eds) Berne R M, Levy M N, St Louis : Mosby, 2nd Edition, pp. 219-222, 1996.

[43] Braverman I M and Yen A. Ultrastructure of the human dermal microcirculation. ii. the capillary loops of the dermal papillae. *Journal of Investigative Dermatology*, 68 :44–52, 1977.

[44] Rothman S. *Physiology and Biochemistry of the skin.* The University of Chicago Press, pp. 61-64, 1954.

[45] Guyton A C. *Textbook of Medical Phyiology.* Saunders W B Company, Eight Edition, 1991.

[46] Burton A C. *"Physiology of cutaneous circulation: Thermoregulatory functions" dans The human integument.* American Association for the Advancement of Science Publication numéro 54, Washington D C, pp. 77-88, 1959.

[47] Marieb E N. *"Le système tégumentaire" dans Anatomie et physiologie humaines.* Editions du Renouveau Pédagogique Inc., pp. 142-163, 1999.

[48] Tenland T, Salerud E G, Nilsson G E, and Öberg P Å. Spatial and temporal variations in human skin blodd flow. *International Journal of Microcirculation: Clinical and Experimental*, 2 :81–90, 1983.

[49] Salerud E G, Tenland T, Nilsson G E, and Öberg P Å. Rythmical variations in human skin blood flow. *International Journal of Microcirculation: Clinical and Experimental*, 2 :91–102, 1983.

[50] Braverman I M, Keh K, and Goldminz D. Correlation of laser Doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy. *Journal of Investigative Dermatology*, 95 :283–286, 1990.

[51] Freund P R, Brengelmann G L, Rowell L B, and Halar E. Attenuated skin blood flow response to hyperthermia in paraplegic men. *Journal of Applied Physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*, 56 :1104–1109, 1984.

[52] Cummins H Z, Knable N, and Yeh Y. Observation of diffusion broadening of rayleigh scattered light. *Physical Review Letters*, 12 :150–153, 1964.

[53] Maiman T H. Stimulated optical radiation in ruby. *Nature*, 187 :493–494, 1960.

[54] Riva C, Ross B, and Benedek G B. Laser Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries. *Investigative Ophthalmology*, 11 :936–944, 1972.

[55] Maiman T H. In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. *Nature*, 254 :56–58, 1975.

[56] Doppler J C. Ueber das farbrige licht der doppelsterne und einiger anderer gestirne des himmels. *Abhandlungen der Konigl. Bohmischen Gesellschaft der Wissenschaften*, 5 :465–482, 1842.

[57] Doppler J C. *Annalen der Physik und Chemie*, 68 :1–35, 1846.

[58] Bonner R F and Nossal R. *"Principles of laser-Doppler flowmetry" dans Laser-Doppler Blood Flowmetry.* Shepherd A P, Öberg P Å (eds)Kluwer, Massachusetts, pp. 17-45, 1990.

[59] Leahy M J, de Muhl F F M, Nilsson G E, and Maniewski R. Principles and pratice of the laser-Doppler perfusion technique. *Technology and Health Care*, 7 :143–162, 1999.

[60] Öberg P Å. Laser-Doppler flowmetry. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, 18 :125–163, 1990.

[61] Almond N. *"Laser Doppler flowmetry: theory and practice" dans Laser Doppler.* Belcaro G V, Hoffman U, Bollinger A, Nicolaides A N (eds), Med-Orion, London, pp. 17-32, 1994.

[62] Borgos J. *"Principles of instrumentation: calibration and technical issue" dans Laser Doppler.* Belcaro G V, Hoffman U, Bollinger A, Nicolaides A N (eds), Med-Orion, London, pp. 3-16, 1994.

[63] Bonner R F and Nossal R. Model for laser Doppler measurements of blood flow in tissue. *Applied Optics*, 20 :2097–2107, 1981.

[64] Serov A, Steenbergen W, and de Muhl F F M. Prediction of the photodetector signal generated by Doppler-induced speckle fluctuations, theory and some validations. *Journal of the Optical Society of America A*, 18 :622–630, 2001.

[65] Steenbergen W and de Muhl F F M. Role of speckles in laser Doppler flowmetry. In *Optical Diagnostics of Biological Fluids, Proc. SPIE, San Jose, Californie, Etats-Unis*, 1998.

[66] Berne B J and Pecora R. *Dynamic Light Scattering.* New York, Wiley, 1976.

[67] Edwards R V, Angus J C, French M J K, and Dunning Jr J W. Spectral analysis of the signal from the laser Doppler flowmeter: Time-independant systems. *Journal of Applied Physics*, 42 :837–850, 1971.

[68] Cumminz H Z and Swinney H L. *"Light beating spectroscopy" dans Progress in Optics.* (ed) Wolf E : North-Holland Amsterdam, The Netherlands, Vol. III, pp. 133-200, 1970.

[69] Humeau A, Steenbergen W, Nilsson H, and Strömberg T. Laser Doppler perfusion monitoring and imaging: novel approaches. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 45 :421–435, 2007.

[70] Steinke J M and Shepherd A P. Comparison of Mie theory and the light scattering of red blood cells. *Applied Optics*, 27 :4027–4033, 1988.

[71] Larsson M. *Influence of optical properties on laser Doppler flowmetry.* PhD thesis, Linköping University, 2004.

[72] Nilsson G E. Signal processor for laser Doppler tissue flowmeters. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 22 :343–348, 1984.

[73] Forrester K R, Tulip J, Leonard C, Stewart C, and Bray R C. A laser speckle imaging technique measuring tissue perfusion. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 51 :1994–2005, 2004.

[74] Stern M D, Lappe DL, Bowen P D, Chimosky J E, Holloway G A, Keiser Jr H R, and Bowman R L. Continuous measurement of tissue blood flow by laser-Doppler spectroscopy. *American Physiological Society - Heart and Circulatory Physiology*, 232 :H441–H448, 1977.

[75] Trimarco B, Lembo G, DeLuca N, Ricciardelli B, Rosiello G, Volpe M, Orofino G, and Condorelli M. Long-term reduction of peripheral resistance with celiprolol and effects on left ventricular mass. *The Journal of International Medical Research*, 16 :62A–72A, 1988.

[76] Holloway Jr G A and Watkins D W. Laser Doppler measurement of cutaneous blood flow. *Journal of Investigative Dermatology*, 69 :306–309, 1977.

[77] Kolari P. Optoelectronic Doppler velocimetry based on semiconductor laser diode for measurements of cutaneous blood flow. *International Journal of Microcirculation: Clinical and Experimental*, 3 :476, 1984.

[78] DeMul F F M, Van Spijker J, Van der Plas D, Greve J, Aarnoudse J G, and Smits T M. Mini laser-Doppler (blood) flow monitor with diode laser source and detection integrated in the probe. *Applied Optics*, 23 :2970–2973, 1984.

[79] Zijlstra W G, Buursma A, and Meeuwsen van-der Roest W P. Absorption spectra of human fetal and adult oxyhemoglobin, de-oxyhemoglobin, carboxyhemoglobin, and methemoglobin. *Clinical Chemistry*, 37 :1633–1638, 1991.

[80] Larsson M, Steenbergen W, and Stromberg T. Influence of optical properties and fiber separation on laser Doppler flowmetry. *Journal of Biomedical Optics*, 7 :236–243, 2002.

[81] Holmlund F, Freccero C, Bornmyr S, Castenfors J, Johansson A M, Nordquist J, Sundkvist G, Svensson H, and Wollmer P. Sympathetic skin vasoconstriction–further evaluation using laser Doppler techniques. *Clinical Physiology*, 21 :287–291, 2001.

[82] Jakobsson A and Nilsson G E. Prediction of sampling depth and photon path-length in laser Doppler flowmetry. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 31 :301–307, 1993.

[83] Johansson K, Jakobsson A, Lindahl K, Lindhagen J, Lundgren O, and Nilsson G E. Influence of fibre diameter and probe geometry on the measuring depth of laser Doppler flowmetry in the gastrointestinal application. *International Journal of Microcirculation: Clinical and Experimental*, 10 :219–229, 1991.

[84] Jentink H W, DeMul F F M, Hermsen R G A M, and Greve J. Monte carlo simulations of laser Doppler blood flow measurements in tissue. *Applied Optics*, 29 :2371–2381, 1990.

[85] Johansson K, Ahn H, Lindhagen J, and Lundgren O. Tissue penetration and measuring depth of laser Doppler flowmetry in the gastrointestinal application. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 22 :1081–1088, 1987.

[86] Nilsson G E. *"Perimed's LDV flowmeter" dans Laser-Doppler flowmetry.* (eds) Shepherd A P and Öberg Å P, Kluwer Academic Publishers, Boston, 1990.

[87] Holloway Jr G A. *"Medpacific's LDV blood flowmeter" dans Laser-Doppler flowmetry.* (eds) Shepherd A P and Öberg Å P, Kluwer Academic Publishers, Boston, 1990.

[88] Obeid A N, Barnett N J, Dougherty G, and Ward G. A critical review of laser Doppler flowmetry. *Journal of Medical Engineering and Technology*, 14 :178–181, 1990.

[89] Nilsson G E. Investigation and improved performance of optical fibre probes in laser Doppler blood flow measurement. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 25 :391–396, 1987.

[90] Newson T P, Obeid A, Wolton R S, Boggett D, and Rolfe P. Laser Doppler velocimetry: the problem of fibre movement artefact. *Journal of Biomedical Engineering*, 9 :169–172, 1987.

[91] Watkins D W and Holloway Jr G A. An instrument to measure cutaneous blood flow using the Doppler shift of laser light. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 25 :28–33, 1978.

[92] Salerud E G and Nilsson G E. Integrating probe for tissue laser Doppler flowmeters. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 24 :415–419, 1986.

[93] Humeau A, Trzepizur W, Rousseau D, Chapeau-Blondeau F, and Abraham P. Fisher information and shannon entropy for on-line detection of transient signal high-values in laser Doppler flowmetry signals of healthy subjects. *Physics in Medicine and Biology*, 53 :5061–5076, 2008.

[94] Humeau A, Trzepizur W, Rousseau D, Chapeau-Blondeau F, and Abraham P. Localization of transient signal high-values in laser Doppler flowmetry signals with an empirical mode decomposition. *Medical Physics*, 36 :18–21, 2009.

[95] Chaplin D J and Hill S A. Temporal heterogeneity in microregional erythrocyte flux in experimental solid tumours. *British Journal of Cancer*, 71 :1210–1213, 1995.

[96] Kvernebo K, Staxrud L E, and Salerud E G. Assessment of human muscle blood perfusion with single-fiber laser Doppler flowmetry. *Microvascular Research*, 39 :376–385, 1990.

[97] Salerud E G and Öberg P Å. Single-fiber laser Doppler flowmetry, a method for deep tissue perfusion measurements. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 25 :329–334, 1987.

[98] Kvernebo K and Salerud E G. Single fiber laser Doppler flowmetry in the evaluation of human muscle blood flow. In *Fourth Congress for Microcirculation, Tokyo, Japon*, 1987.

[99] Humeau A, Koïtka A, Abraham P, Saumet J-L, and L'Huillier J-P. Time-frequency analysis of laser Doppler flowmetry signals recorded in response to a progressive pressure applied locally on anaesthetized healthy rats. *Physics in Medicine and Biology*, 49 :843–857, 2004.

[100] Kano T, Shimoda O, Higashi H, Sadanaga M, and Sakamoto S. Fundamental patterns and characteristics of the laser-Doppler skin blood flow waves recorded from the finger and toe. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 45 :191–199, 1993.

[101] Fischer J C, Parker P M, and Shaw W W. Comparison of two laser-Doppler flowmeters for the monitoring of dermal blood flow. *Microsurgery*, 4 :164–170, 1983.

[102] *PeriFlux System 5000 Extended User Manual.*

[103] Stefanovska A and Bracic M. Physics of the human cardiovascular system. *Contemporary Physics*, 40 :31–55, 1999.

[104] Kvernmo H D, Stefanovska A, Kirkebøen K A, and Kvernebo K. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators. *Microvascular Research*, 57 :298–309, 1999.

[105] Bollinger A, Yanar A, Hoffmann U, and Franzeck U K. *"Is high-frequency flux motion due to respiration or to vasomotion activity ?" dans Vasomotion and flow*

motion. Progress in Applied Microcirculation. (eds) Allegra C, Intaglietta K et Messmer K, Basel, Krager, 1993.

[106] *Periflux PF2 Laser Doppler Flowmeter for Microvascular Perfusion. User's Handbook.* 2ème édition, 1986.

[107] Bollinger A, Hoffmann U, and Franzeck U K. Evaluation of flux motion in man by the laser Doppler technique. *Blood Vessels*, 28 :21–26, 1991.

[108] Bircher A, de Boer E M, Agner T, Wahlberg J E, and Serup J. Guidelines for measurement of cutaneous blood flow by laser Doppler flowmetry. a report from the standardization group of the european society of contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 30 :65–72, 1994.

[109] Wahlberg E P. Effects of local hyperemia and edema on the biological zero in laser Doppler fluxmetry (LD). *International Journal of Microcirculation: Clinical and Experimental*, 11 :157–165, 1992.

[110] Kernick D P, Tooke J E, and Shore A C. The biological zero signal in laser Doppler fluximetry - origins and pratical implications. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 437 :624–631, 1999.

[111] Caspary L, Creutzig A, and Alexander K. Biological zero in laser Doppler fluxmetry. *International Journal of Microcirculation: Clinical and Experimental*, 7 :367–371, 1988.

[112] Colantuoni A, Bertuglia S, and Intaglietta M. Biological zero of laser Doppler fluxmetry, microcirculatory correlates in the hamster cheek pouch during flow and no flow conditions. *International Journal of Microcirculation: Clinical and Experimental*, 13 :125–136, 1993.

[113] Abbot N C and Beck J S. Biological zero in laser Doppler measurements in normal, ischaemic and inflamed human skin. *International Journal of Microcirculation: Clinical and Experimental*, 12 :89–98, 1993.

[114] Kvernebo K, Slagsvold C E, and Gjolberg T. Laser Doppler flux reappearance time (frt) in patients with lower limb atherosclerosis and healthy controls. *European Journal of Vascular Surgery*, 2 :171–176, 1988.

[115] Kvernebo K. Laser Doppler flowmetry in evaluation of lower limb atherosclerosis. *Journal of the Oslo City Hospitals*, 38 :127–136, 1988.

[116] Lossius K and Eriksen M. Spontaneous flow waves detected by laser doppler in human skin. *Microvascular Research*, 50 :94–104, 1995.

[117] Erni D, Banic A, Wheatley A M, and Sigurdsson G H. Haemorrhage during anaesthesia and surgery: Continuous measurement of microcirculatory blood flow in the kidney, liver, skin and skeletal muscle. *European Journal of Anaesthesiology*, 12 :423–429, 1995.

[118] Steenbergen W and De Mul F F M. *"New optical tissue phantom, and its use for studying laser Doppler blood flowmetry" dans Optical and imaging Techniques for Biomonitoring.* (eds) Foth H J, Marchesini R et Podbielska H, Proc. SPIE, 1997.

[119] Larsson M, Steenbergen W, and Strömberg T. *"Influence of tissue phantom optical properties and emitting - receiving fiber distance on laser Doppler flowmetry" dans Optical Diagnostics of Biological Fluids.* (eds) Priezzhev A V et Asahura T, Proc. SPIE, 2000.

[120] Ahn H, Lindhagen J, Nilsson G E, Salerud E G, Jodal M, and Lundgren O. Evaluation of laser Doppler flowmetry in the assessment of intestinal blood flow in cat. *Gastroenterology*, 88 :951–957, 1985.

[121] Ahn H, Johansson K, Lundgren O, and Nilsson G E. In vivo evaluation of signal processors for laser Doppler tissue flowmeters. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 25 :207–211, 1987.

[122] Liebert A, Leahy M, and Maniewski R. A calibration standard for laser-Doppler perfusion measurements. *Review of Scientific Instruments*, 66 :5169–5173, 1995.

[123] Fagrell B. *"Peripheral vascular diseases" dans Laser-Doppler Blood Flowmetry.* (eds) Shepherd A P et Öberg Å P, Kluwer Academic Publishers, Boston, 1990.

[124] Kiel J W, Riedel G L, Diresta G R, and Shepherd A P. Gastric mucosal blood flow measured by laser-Doppler velocimetry. *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology*, 12 :G539–G545, 1985.

[125] Kvietys P R, Shepherd A P, and Granger D N. Laser Doppler, h2 clearance and microsphere estimates of mucosal blood flow. *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology*, 12 :G221–G227, 1985.

[126] Stern M D, Bowen P D, Parma R, Osgood R W, Bowman R, and Stein J H. Measurement of renal cortical and medullary blood flow by laser-Doppler spectroscopy in the rat. *American Journal of Physiology: Renal Physiology*, 236 :F80–F87, 1979.

[127] Johnson J M. *"The cutaneous circulation" dans Laser-Doppler Blood Flowmetry.* (eds) Shepherd A P et Öberg Å P, Kluwer Academic Publishers, Boston, 1990.

[128] Shepherd A P and Riedel G L. Differences in reactive hyperemia between the intestinal mucosa and muscularis. *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology*, 10 :G617–G622, 1984.

[129] Nilsson H and Nilsson G. Monte carlo simulations of the light interaction with blood vessels in human skin in the red wavelength region. In *Optical Diagnostics of Biological Fluids, Proc. SPIE, San Jose, Californie, Etats-Unis*, 1998.

[130] Koelink M H, De Mul F F M, Greve J, Graaff R, Dassel A C M, and Aarnoudse J G. Laser-Doppler blood flowmetry using two wavelengths: Monte-carlo simulations and measurements. *Applied Optics*, 33 :3549–3558, 1994.

[131] Jentink H W, De Mul F F M, Graaff R, Suichies H E, Aarnoudse J G, and Greve J. Laser Doppler flowmetry - measurements in a layered perfusion model and monte-carlo simulations of measurements. *Applied Optics*, 30 :2592–2597, 1991.

[132] Fredriksson I, Larsson M, and Strömberg T. Measurement depth and volume in laser Doppler flowmetry. *Microvascular Research*, 78 :4–13, 2009.

[133] Krupatkin A I. Evaluation of the parameters of total, nutritive, and shunt blood flows in the skin microvasculature using laser Doppler flowmetry. *Fiziologiâ celoveka*, 31 :114–119, 2005.

[134] von Ahn H C. *Measurement of gastrointestinal blood flow with laser Doppler flowmetry - An experimental and clinical study.* Linköping University, Medical dissertations n. 226, VTT-Grafiska, Vimmerby, Suède, 1986.

[135] Fagrell B. *"Microcirculation of the skin" dans The physiology and pharmacology of the microcirculation.* Academic Press, New York, vol. 2, pp. 133-180, 1984.

[136] Duteil L, Bernengo J, and Schalla W. A double wavelength laser Doppler system to investigate skin microcirculation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 32 :439–447, 1985.

[137] Gush R J and King T A. Discrimination of capillary and arterio-venular blood flow in skin by laser Doppler flowmetry. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 29 :387–392, 1991.

[138] Gush R J, King T A, and Jayson M I. Aspects of laser light scattering from skin tissue with application to laser Doppler blood flow measurement. *Physics in Medicine and Biology*, 29 :1463–1476, 1984.

[139] Singh M and Vatsala T M. Helium-neon laser induced changes in erythrocytes. *Current Science*, 48 :720–721, 1979.

[140] Wilander L, Rundquist I, Öberg Å P, and Ödman S. Laser He Ne light exposure of red blood cells. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 24 :558–560, 1986.

[141] Spodaryk K. The influence of low-power laser energy on red blood cell metabolism and deformability. *Clinical Hermorheology and Microcirculation*, 25 :145–151, 2001.

[142] Braverman I M and Schechner J S. Contour mapping of the cutaneous microvasculature by computerized laser Doppler velocimetry. *Journal of Investigative Dermatology*, 97 :1013–1018, 1991.

[143] Hill S A, Pigott K H, Saunders M I, Powell M E, Arnold S, Obeid A, Ward G, Leahy M, Hoskin P J, and Chaplin D J. Microregional blood flow in murine and human tumours assessed using laser Doppler microprobes. *British Journal of Cancer. Supplement*, 27 :S260–S263, 1996.

[144] Wärdell K, Braverman I M, Silverman D G, and Nilsson G E. Spatial heterogeneity in normal skin perfusion recorded with laser Doppler imaging and flowmetry. *Microvascular Research*, 48 :26–38, 1994.

[145] Wärdell K, Jakobsson A, and Nilsson G E. Laser Doppler perfusion imaging by dynamic light scattering. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 40 :309–316, 1993.

[146] Nilsson G E, Jakobsson A, and Wärdell K. Imaging of tissue blood flow by coherent light scattering. In *IEEE 11th Annual EMBS Conference, Seattle, États-Unis*, 1989.

[147] Essex T J and Byrne P O. A laser Doppler scanner for imaging blood flow in skin. *Journal of Biomedical Engineering*, 13 :189–194, 1991.

[148] Arildsson M, Nilsson G E, and Wärdell K. *Critical design parameters in laser Doppler perfusion imaging.* (eds) Farkas D L, Leif R C, Priezzhev A V, Asakura T et Tromberg B J, Proc. SPIE Vol. 2678, Optical Diagnostics of Living Cells and Biofluids, 1996.

[149] Mack G W. Assessment of cutaneous blood flow by using topographical perfusion mapping techniques. *Journal of Applied Physiology*, 85 :353–359, 1998.

[150] Fullerton A, Stücker M, Wilhelm K, Wärdell K, Anderson C, Fischer T, Nilsson G E, and Serup J. Guidelines for visualisation of cutaneous blood flow by laser Doppler perfusion imaging. *Contact Dermatitis*, 46 :129–145, 2002.

[151] Cheng H, Luo Q, Zeng S, Chen S, Cen J, and Gong H. Modified laser speckle imaging method with improved spatial resolution. *Journal of Biomedical Optics*, 8 :559–564, 2003.

[152] Forrester K R, Stewart C, Tulip J, Leonard C, and Bray R C. Comparison of laser speckle and laser Doppler perfusion imaging: measurement in human skin and rabbit articular tissue. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 40 :687–697, 2002.

[153] Stewart C J, Gallant-Behm C L, Forrester K R, Tulip J, Hart D A, and Bray R C. Kinetics of blood flow during healing of excisional full-thickness skin wounds in pigs as monitored by laser speckle perfusion imaging. *Skin Research and Technology*, 12 :247–253, 2006.

[154] Stewart C J, Frank R, Forrester K R, Tulip J, Lindsay R, and Bray R C. A comparison of two laser-based methods for determination of burn scar perfusion: laser Doppler versus laser speckle imaging. *Burns*, 31 :744–752, 2005.

[155] Fredriksson I, Larsson M, and Strömberg T. Optical microcirculatory skin model: assessed by monte carlo simulations paired with in vivo laser Doppler flowmetry. *Journal of Biomedical Optics*, 13, 2008.

[156] Meglinsky I V and Matcher S J. Modelling the sampling volume for skin blood oxygenation measurements. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 39 :44–50, 2001.

[157] Enejder A M, Swartling J, Aruna P, and Andersson-Engels S. Influence of cell shape and aggregate formation on the optical properties of flowing whole blood. *Applied Optics*, 42 :1384–1394, 2003.

[158] Tseng S H, Hayakawa C, Spanier J, and Durkin A J. Investigation of a probe design for facilitating the uses of the standard photon diffusion equation at short source-detector separations: Monte carlo simulations. *Journal of Biomedical Optics*, 14, 2009.

[159] Binzoni T, Leung T S, and Van De Ville D. The photo-electric current in laser-Doppler flowmetry by monte carlo simulations. *Physics in Medicine and Biology*, 54 :N303–N318, 2009.

[160] Draijer M, Hondebrink E, van Leeuwen T, and Steenbergen W. Time domain algorithm for accelerated determination of the first order moment of photocurrent

fluctuations in high speed laser Doppler perfusion imaging. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 47 :1103–1109, 2009.

[161] Binzoni T and Van De Ville D. Full-field laser-Doppler imaging and its physiological significance for tissue blood perfusion. *Physics in Medicine and Biology*, 53 :6673–6694, 2008.

[162] Figueiras E, Loureiro V, Requicha Ferreira L F, and Humeau A. Some reasons to build a new laser Doppler flowmeter to monitor microvascular blood flow. In *Medical Physics and Biomedical Engineering World Congress, Munich, Allemagne*, 2009.

[163] Draijer M, Hondebrink E, van Leeuwen T, and Steenbergen W. Twente optical perfusion camera: system overview and performance for video rate laser Doppler perfusion imaging. *Optics Express*, 17 :3211–3225, 2009.

[164] Swiontkowski M F, Tepic S, Ganz R, and Perren S M. Laser Doppler flowmetry for measurement of femoral head blood flow ; experimental investigation and clinical application. *Helvetica Chirurgica Acta*, 53 :55–59, 1986.

[165] Debbabi H, Bonnin P, Ducluzeau P H, Lefthériotis G, and Levy B I. Noninvasive assessment of endothelial function in the skin microcirculation. *American Journal of Hypertension*, 23 :541–546, 2010.

[166] Roman R J and Smits C. Laser-Doppler determination of papillary blood flow in young and adult rats. *American Journal of Physiology: Renal, fluid and electrolyte physiology*, 20 :F115–F124, 1986.

[167] Pedrosa M E, Montero E F, and Nigro A J. Liver microcirculation after selective denervation. *Microsurgery*, 21 :163–165, 2001.

[168] Arvidsson D, Svensson H, and Haglund U. Laser-Doppler flowmetry for estimating liver blood flow. *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and liver physiology*, 17 :G471–G476, 1988.

[169] Tateishi S, Arima S, and Futami K. Assessment of blood flow in the small intestine by laser Doppler flowmetry: Comparison of healthy small intestine and small intestine in crohn's disease. *Journal of Gastroenterology*, 32 :457–463, 1997.

[170] Ahn H, Lindhagen J, Nilsson G E, Öberg Å P, and Lundgren O. Assessment of blood flow in the small intestine with laser Doppler flowmetry. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 21 :863–870, 1986.

[171] Bogaert L, O'Neill M J, Moonen J, Sarre S, Smolders I, Ebinger G, and Michotte Y. The effects of ly393613, nimodipine and verapamil, in focal cerebral ischaemia. *European Journal of Pharmacology*, 411 :71–83, 2001.

[172] Fabricius M, Akgoren N, Dirnagl U, and Lauritzen M. Laminar analysis of cerebral blood flow in cortex of rats by laser-Doppler flowmetry: a pilot study. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 17 :1326–1336, 1997.

[173] Skarphedinsson J O, Sandberg M, Hagberg H, Carlsson S, and Thoren P R. Relative cerebral ischemia in shr due to hypotensive hemorrhage: cerebral function, blood flow and extracellularlevels of lactate and purine catabolites. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 9 :364–372, 1989.

[174] Rossi M, Carpi A, Di Maria C, Franzoni F, Galetta F, and Santoro G. Skin blood flowmotion and microvascular reactivity investigation in hypercholesterolemic patients without clinically manifest arterial diseases. *Physiological Research*, 58 :39–47, 2009.

[175] Lorenzo S and Minson C T. Human cutaneous reactive hyperaemia: role of BKCa channels and sensory nerves. *Journal of Physiology*, 585 :295–303, 2007.

[176] Binggeli C, Spieker L E, Corti R, Sudano I, Stojanovic V, Hayoz D, Lüscher T F, Noll G, and Celermajer D S. Statins enhance postischemic hyperemia in the skin circulation of hypercholesterolemic patients: a monitoring test of endothelial dysfunction for clinical practice ? *Journal of the American College of Cardiology*, 42 :71–77, 2003.

[177] Durand S, Fromy B, Bouye P, Saumet J-L, and Abraham P. Vasodilatation in response to repeated anodal current application in the human skin relies on aspirin-sensitive mechanisms. *Journal of Physiology*, 540 :261–269, 2002.

[178] Eun H C. Evaluation of skin blood flow by laser Doppler flowmetry. *Clinics in Dermatology*, 13 :337–347, 1995.

[179] Johnson J M, Taylor W F, Shepherd A P, and Park M K. Laser-Doppler measurement of skin blood flow: comparison with plethysmography. *Journal of Applied Physiology*, 56 :798–803, 1984.

[180] Aström M. Laser Doppler flowmetry in the assessment of tendon blood flow. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 10 :365–367, 2000.

[181] Kobayashi S, Baba H, Takeno K, Shimada S, Kubota M, Yayama T, Miyazaki T, Uchida K, and Suzuki Y. Blood flow analysis of compressed nerve root after

intravenous injection of lipo-prostaglandin E1. *Journal of Orthopaedic Research*, 27 :1252–1257, 2009.

[182] Kretschmer W B, Baciut G, Baciut M, Zoder W, and Wangerin K. Changes in bone blood flow in segmental LeFort I osteotomies. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 108 :178–183, 2009.

[183] Amarasekera H W, Costa M L, Foguet P, Krikler S J, Prakash U, and Griffin D R. The blood flow to the femoral head/neck junction during resurfacing arthroplasty: a comparison of two approaches using laser Doppler flowmetry. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 90 :442–445, 2008.

[184] von Arx T, Chappuis V, Winzap-Kälin C, and Bornstein MM. Laser Doppler flowmetry for assessment of anterior mandibular teeth in conjunction with bone harvesting in the symphysis: a clinical pilot study. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 22 :383–389, 2007.

[185] Hobbs C M and Watkins P E. Evaluation of the viability of bone fragments. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 83 :130–133, 2001.

[186] Swionthowski M F. Surgical approaches in osteomyelitis. use of laser Doppler flowmetry to determine nonviable bone. *Infectious Disease Clinics of North America*, 4 :501–512, 1990.

[187] Figus A, Ramakrishnan V, and Rubino C. Hemodynamic changes in the microcirculation of diep flaps. *Annals of Plastic Surgery*, 60 :644–648, 2008.

[188] Knobloch K, Tomaszek S, Busch K H, and Vogt P M. Palmar microcirculation does not deteriorate 2 years after radial artery harvesting - implications for reconstructive free forearm flap transfer. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 392 :315–322, 2007.

[189] Cheng M H, Chen H C, Wei F C, Su S W, Lian S H, and Brey E. Devices for ischemic preconditioning of the pedicled groin fla. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 48 :552–557, 2000.

[190] Banic A, Sigurdsson G H, and Wheatley A M. Continuous perioperative monitoring of microcirculatory blood flow in pectoralis musculocutaneous flaps. *Microsurgery*, 16 :469–475, 1995.

[191] Svensson H, Holmberg J, and Svedman P. Interpreting laser Doppler recordings from free flaps. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*, 27 :81–87, 1993.

[192] Barachini P, Vezzoni G M, Palombo C, Franzoni F, and Bigalli G. Skin blood flow pattern in burns outcomes. *Burns*, 30 :312–316, 2004.

[193] Schiller W R, Garren R L, Bay R C, Ruddell M H, Holloway G A Jr, Mohty A, and Luekens C A. Laser Doppler evaluation of burned hands predicts need for surgical grafting. *The Journal of Trauma*, 43 :179–208, 1997.

[194] Hoffmann M J, Knudson P E, and Silver-Thorn M B. A device for noninvasive assessment of vascular impairment risk in the lower extremity. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 55 :2786–2791, 2008.

[195] Jaffer U, Aslam M, and Standfield N. Impaired hyperaemic and rhythmic vasomotor response in type 1 diabetes mellitus patients: a predictor of early peripheral vascular disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 35 :603–606, 2008.

[196] Caballero A E, Arora S, Saouaf R, Lim S C, Smakowski P, Park J Y, King G L, LoGerfo F W, Horton E S, and Veves A. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes*, 48 :1856–1862, 1999.

[197] Ebihara I, Sato T, Hirayama K, Seki M, Enami T, Kawahara H, Niwayama J, Miyahara T, Shibata M, Maeda N, Kurosawa T, Yamagata K, and Sanaka T. Blood flow analysis of the head and lower limbs by the laser Doppler blood flowmeter during LDL apheresis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 11 :325–330, 2007.

[198] Duan J, Murohara T, Ikeda H, Sasaki K, Shintani S, Akita T, Shimada T, and Imaizumi T. Hyperhomocysteinemia impairs angiogenesis in response to hindlimb ischemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20 :2579–2585, 2000.

[199] Ghajar A W and Miles J B. The differential effect of the level of spinal cord stimulation on patients with advanced peripheral vascular disease in the lower limbs. *British Journal of Neurosurgery*, 12 :402–408, 1998.

[200] Belcaro G, Nicolaides A N, Laurora G, Cesarone M R, De Sanctis M T, Incandela L, and Labropoulos N. Laser Doppler flux in normal and arteriosclerotic carotid artery wall. *VASA*, 25 :221–225, 1996.

[201] Hoff D A, Gregersen H, and Hatlebakk J G. Mucosal blood flow measurements using laser Doppler perfusion monitoring. *World Journal of Gastroenterology*, 15 :198–203, 2009.

[202] Krohg-Sørensen K and Lunde O C. Perfusion of the human distal colon and rectum evaluated with endoscopic laser Doppler flowmetry. methodologic aspects. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 28 :104–108, 1993.

[203] Asberg A, Midtvedt K, Voytovich M H, Line P D, Narverud J, Reisaeter A V, Mørkrid L, Jenssen T, and Hartmann A. Calcineurin inhibitor effects on glucose metabolism and endothelial function following renal transplantation. *Clinical Transplantation*, 23 :511–518, 2009.

[204] Iabichella M L, Dell'Omo G, Melillo E, and Pedrinelli R. Calcium channel blockers blunt postural cutaneous vasoconstriction in hypertensive patients. *Hypertension*, 29 :751–756, 1997.

[205] Henricson J, Tesselaar E, Persson K, Nilsson G, and Sjoberg F. Assessment of microvascular function by study of the dose-response effects of iontophoretically applied drugs (acetylcholine and sodium nitroprusside)–methods and comparison with in vitro studies. *Microvascular Research*, 73 :143–149, 2007.

[206] Ozbebit F Y, Esen F, Gulec S, and Esen H. Evaluation of forearm microvascular blood flow regulation by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and curve analysis: contribution of axon reflex. *Microvascular Research*, 67 :207–214, 2004.

[207] Andriessen A, Polignano R, and Abel M. Monitoring the microcirculation to evaluate dressing performance in patients with venous leg ulcers. *Journal of Wound Care*, 18 :145–150, 2009.

[208] Fullerton A, Avnstorp C, Agner T, Dahl J C, Olsen L O, and Serup J. Patch test study with calcipotriol ointment in different patient groups, including psoriatic patients with and without adverse dermatitis. *Acta Dermato-venereologica*, 76 :194–202, 1996.

[209] Boignard A, Salvat-Melis M, Carpentier P H, Minson C T, Grange L, Duc C, Sarrot-Reynauld F, and Cracowski J-L. Local hyperemia to heating is impaired in secondary raynaud's phenomenon. *Arthritis Research and Therapy*, 7 :R1103–R1112, 2005.

[210] Drinda S, Neumann T, Pöhlmann G, Vogelsang H, Stein G, Wolf G, and Hein G. The response of skin perfusion and of rheological and immunological variables

to intravenous prostanoid administration in raynaud's phenomenon secondary to collagenosis. *VASA*, 34 :243–249, 2005.

[211] Anderson M E, Campbell F, Hollis S, Moore T, Jayson M I, and Herrick A L. Non-invasive assessment of digital vascular reactivity in patients with primary raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 17 :49–54, 1999.

[212] Moor Instruments L. *Reference list, http://www.moor.co.uk.* Moor Instruments Ltd, 2001.

[213] Perimed A. *Reference list, http://www.perimed.se.* Perimed AB, 2001.

[214] Belcaro G V, Hoffman U, Bollinger A, and Nicolaides A N. *Laser Doppler.* Med-Orion, London, 1994.

[215] Goon A T, Leow Y H, Chan Y H, and Goh C L. Correlation between laser Doppler perfusion imaging and visual scoring of patch test sites in subjects with experimentally induced allergic and irritant contact reactions. *Skin Research and Technology*, 10 :64–66, 2004.

[216] Fischer T, Dahlen Å, and Bjarnason B. Influence of patch-test application tape on reactions to sodium dodecyl sulfate. *Contact Dermatitis*, 40 :32–37, 1999.

[217] Bjarnason B and Fischer T. Objective assessment of nickel sulfate patch test reactions with laser Doppler perfusion imaging. *Contact Dermatitis*, 39 :112–118, 1998.

[218] Monstrey S, Hoeksema H, Verbelen J, Pirayesh A, and Blondeel P. Assessment of burn depth and burn wound healing potential. *Burns*, 34 :761–769, 2008.

[219] Chatterjee J. A critical evaluation of the clinimetrics of laser Doppler as a method of burn assessment in clinical practice. *Journal of Burn Care and Research*, 27 :123–130, 2006.

[220] Devgan L, Bhat S, Aylward S, and Spence R J. Modalities for the assessment of burn wound depth. *Journal of Burns and Wounds*, 5 :7–15, 2006.

[221] Hemington-Gorse S. A comparison of laser Doppler imaging with other measurement techniques to assess burn depth. *Journal of Wound Care*, 14 :151–153, 2005.

[222] La Hei E, Holland A, and Martin H. Laser Doppler imaging of paediatric burns burn wound outcome can be predicted independent of clinical examination. *Burns*, 32 :550–553, 2006.

[223] Jeng JC, Bridgeman A, Shivnan L, Thornton P, Alam H, Clarke T, Jablonski K, and Jordan M. Laser Doppler imaging determines need for excision and grafting in advance of clinical judgment a prospective blinded trial. *Burns*, 29 :665–670, 2003.

[224] Holland A, Martin H, and Cass D. Laser Doppler imaging prediction of burn wound outcome in children. *Burns*, 28 :11–17, 2002.

[225] Pape S, Skouras C, and Byrne P. An audit of the use of laser-Doppler imaging (ldi) in the assessment of burns of intermediate depth. *Burns*, 27 :233–239, 2001.

[226] Cracowski J-L, Minson C T, Salvat-Melis M, and Halliwill J R. Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans. *Trends in Pharmacological Sciences*, 27 :503–508, 2006.

[227] Tee G B Y, Rasool A H G, Halim A S, and Rahman A R A. Dependance of human forearm skin postocclusive reactive hyperemia on occlusion time. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 50 :73–78, 2004.

[228] Wong B J, Tublitz N J, and Minson C T. Neurokin-1 receptor desensitization to consecutive microdialysis infusions of substance P in human skin. *The Journal of Physiology*, 568 :1047–1056, 2005.

[229] Stücker M, von Rothenburg T H, Moll C, Bechara F G, Hoffmann K, and Altmeyer P. Effects of localized cutaneous vascular alteration on reactive hyperemia. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 30 :33–38, 2004.

[230] Morales F, Graaff R, Smit A J, Bertuglia S, Petoukhova A L, Steenbergen W, Leger P, and Rakhorst G. How to assess post-occlusive reactive hyperaemia by means of laser Doppler perfusion monitoring: application of a standardised protocol to patient with peripheral arterial obstructive disease. *Microvascular Research*, 69 :17–23, 2005.

[231] Borgström P and Gestrelius S. Integrated myogenic and metabolic control of vascular tone in skeletal muscle during autoregulation of blood flow. *Microvascular Research*, 33 :353–376, 1987.

[232] Johnson P C, Burton K S, Henrich H, and Henrich U. Effect of occlusion duration on reactive hyperemia in sartorius muscle capillaries. *American Journal of Physiology*, 230 :715–719, 1976.

[233] Levick J R. *An Introduction to Cardiovascular Physiology*. Butterworth Heinemann, Oxford, 3ème édition, 2000.

[234] Wong B J, Wilkins B W, Holowatz L A, and Minson C T. Nitric oxide synthase inhibition does not alter the reactive hyperemic response in the cutaneous circulation. *Journal of Applied Physiology*, 95 :504–510, 2003.

[235] Zhao J L, Pergola P E, Roman L J, and Kellogg D L Jr. Bioactive nitric oxide concentration does not increase during reactive hyperemia in human skin. *Journal of Applied Physiology*, 96 :628–632, 2004.

[236] Larkin S W and Williams T J. Evidence for sensory nerve involvement in cutaneous reactive hyperemia in humans. *Circulation Research*, 73 :147–154, 1993.

[237] Dalle-Ave A, Kubli S, Golay S, Delachaux A, Liaudet L, Waeber B, and Feihl F. Acetylcholine-induced vasodilation and reactive hyperemia are not affected by acute cyclo-oxygenase inhibition in human skin. *Microcirculation*, 11 :327–336, 2004.

[238] Lüscher T F and Noll G. Endothelial function as an end-point in interventional trials: concepts, methods and current data. *Journal of Hypertension*, 14 :111–119, 1996.

[239] Carberry P A, Shepherd A M, and Johnson J M. Resting and maximal forearm skin blood flows are reduced in hypertension. *Hypertension*, 20 :349–355, 1992.

[240] Gidlöf A, Lewis D H, and Hammersen F. The effect of prolonged total ischemia on the ultrastructure of human skeletal muscle capillaries: a morphometric analysis. *International Journal of Microcirculation, Clinical and Experimental*, 7 :67–86, 1988.

[241] Minson C T and Wong B J. Reactive hyperemia as a test of endothelial or microvascular function ? *Journal of the American College of Cardiology*, 43 :2147–2148, 2004.

[242] Stewart J, Kohen A, Brouder D, Rahim F, Adler S, Garrick R, and Goligorsky M S. Noninvasive interrogation of microvasculature for signs of endothelial dysfunction in patients with chronic renal failure. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 287 :H2687–H2696, 2004.

[243] Ruano J, Lopez-Miranda J, Fuentes F, Moreno J A, Bellido C, Perez-Martinez P, Lozano A, Gómez P, Jiménez Y, and Pérez Jiménez F. Phenolic content of virgin olive oil improves ischemic reactive hyperemia in hypercholesterolemic patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 46 :1864–1868, 2005.

[244] Yvonne-Tee G B, Rasool A H, Halim A S, and Rahman A R. Reproducibility of different laser Doppler fluximetry parameters of postocclusive reactive hyperemia in human forearm skin. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 52 :286–292, 2005.

[245] Kubli S, Waeber B, and Dalle-Ave A Feihl F. Reproducibility of laser Doppler imaging of skin blood flow as a tool to assess endothelial function. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 36 :640–648, 2000.

[246] Wahlberg E, Line P D, Olofsson P, and Swedenborg J. Correlation between peripheral vascular resistance and time to peak flow during reactive hyperaemia. *European Journal of Vascular Surgery*, 8 :320–325, 1994.

[247] Karnafel W, Juskowa J, Maniewski R, Liebert A, Jasik M, and Zbiec A. Microcirculation in diabetic foot measured by multichannel laser-Doppler instrument. *Medical Science Monitor*, 8 :137–144, 2002.

[248] Ubbink D T, Kitslaar P J, Tordoir J H, Reneman R S, and Jacobs M J. Skin microcirculation in diabetic and non-diabetic patients at different stages of lower-limb ischaemia. *European Journal of Vascular Surgery*, 7 :659–666, 1993.

[249] Kvernebo K, Slagsvold C E, and Stranden E. Laser Doppler flowmetry in evaluation of skin post-ischaemic reactive hyperaemia. *The Journal of Cardiovascular Surgery*, 30 :70–75, 1989.

[250] Leonardo G, Arpaia M R, and Del Guercio R. A new method for the quantitative assessment of arterial insufficiency of the limbs: cutaneous postischemic hyperemia test by laser Doppler. *Angiology*, 38 :378–385, 1987.

[251] Wahlberg E, Olofsson P, Swedenborg J, and Fagrell B. Changes in postocclusive reactive hyperaemic values as measured with laser Doppler fluxmetry after infrainguinal reconstructions. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 9 :197–203, 1995.

[252] Bungum L, Kvernebo K, Oian P, and Maltau J M. Laser Doppler-recorded reactive hyperaemia in the forearm skin during the menstrual cycle. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 103 :70–75, 1996.

[253] Bartelink M L, Wollersheim H, Theeuwes A, van Duren D, and Thien T. Changes in skin blood flow during the menstrual cycle: the influence of the menstrual cycle on the peripheral circulation in healthy female volunteers. *Clinical Science*, 78 :527–532, 1990.

[254] Maurel A, Hamon P, Macquin-Mavier I, and Lagrue G. Cutaneous microvascular flow studied by laser-Doppler. A study of 100 healthy volunteers [article en français]. *Presse Médicale*, 20 :1205–1209, 1991.

[255] Skrha J, Prázný M, Haas T, Kvasnicka J, and Kalvodová B. Comparison of laser-Doppler flowmetry with biochemical indicators of endothelial dysfunction related to early microangiopathy in type 1 diabetic patients. *Journal of Diabetes and its Complications*, 15 :234–240, 2001.

[256] Chin L C, Huang T Y, Yu C L, Wu C H, Hsu C C, and Yu HS. Increased cutaneous blood flow but impaired post-ischemic response of nutritional flow in obese children. *Atherosclerosis*, 146 :179–185, 1999.

[257] Hallgren P, Sjöström L, Hedlund H, Lundell L, and Olbe L. Influence of age, fat cell weight and obesity on oxygen consumption of human adipose tissue. *American Journal of Physiology*, 256 :E467–E474, 1989.

[258] Hagisawa S, Barbenel J C, and Kenedi R M. Influence of age on postischaemic reactive hyperaemia. *Clinical Physics and Physiological Measurement*, 12 :227–237, 1991.

[259] Richey M L, Richey H K, and Fenske N A. Aging-related skin changes: Development and clinical meaning. *Geriatrics*, 43 :49–64, 1988.

[260] Krouskop T A. A synthesis of the factors that contribute to pressure sore formation. *Medical Hypotheses*, 11 :255–267, 1983.

[261] Ryan T J. The microcirculation of the skin in old age. *Gerontologia Clinica*, 8 :327–337, 1966.

[262] Gilchrest B A, Stoff J S, and Soter N A. Chronologic aging alters the response to ultraviolet-induced inflammation in human skin. *The Journal of Investigative Dermatology*, 79 :11–15, 1982.

[263] Rossi M, Carpi A, Di Maria C, Galetta F, and Santoro G. Absent post-ischemic increase of blood flowmotion in the cutaneous microcirculation of healthy chronic cigarette smokers. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 36 :163–171, 2007.

[264] Johnson J M and Proppe D W. *"Cardiovascular adjustements to heat stress" dans Handbook of Physiology.* (eds) Fregly M J, Blatteis C M, Section 4 : Environmental Physiology. Vol. 1. New York, Oxford University Press, 1996.

[265] Rowell L B. *"Cardiovascular adjustements to thermal stress" dans Handbook of Physiology.* (eds) Shepherd J T, Abboud F M, Section 2 : The Cardiovascular System. Vol. 3. American Physiological Society, 1983.

[266] Brooks E M, Morgan A L, Pierzga J M, Wladkowski S L, O'Gorman J T, Derr J A, and Kenney W L. Chronic hormone replacement therapy alters thermoregulatory and vasomotor function in postmenopausal women. *Journal of Applied Physiology*, 83 :477–484, 1997.

[267] Tankersley C G, Nicholas W C, Deaver D R, Mikita D, and Kenney W L. Estrogen replacement in middle-aged women: thermoregulatory responses to exercise in the heat. *Journal of Applied Physiology*, 73 :1238–1245, 1992.

[268] Semenza J C, McCullough J E, Flanders W D, McGeehin M A, and Lumpkin J R. Excess hospital admissions during the july 1995 heat wave in chicago. *American Journal of Preventive Medicine*, 16 :269–277, 1999.

[269] Schuman S H. Patterns of urban heat-wave deaths and implications for prevention: data from new york and st. louis during july, 1966. *Environmental Research*, 5 :59–75, 1972.

[270] Boulant J A. Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clinical Infectious Diseases*, 31 :S157–S161, 2000.

[271] Boulant J A. *"Hypothalamic neurons regulating body temperature" dans Handbook of Physiology.* (eds) Fregly M J, Blatteis C M, Section 4 : Environmental Physiology. Vol. 1. New York, Oxford University Press, 1996.

[272] Pérgola P E, Kellogg D L Jr, Johnson J M, and Kosiba W A. Reflex control of active cutaneous vasodilation by skin temperature in humans. *The American Journal of Physiology*, 266 :H1979–H1984, 1994.

[273] Kellogg D L Jr, Johnson J M, and Kosiba W A. Selective abolition of adrenergic vasoconstrictor responses in skin by local iontophoresis of bretylium. *The American Journal of Physiology*, 257 :H1599–H1606, 1989.

[274] Kellogg D L Jr, Liu Y, Kosiba I F, and O'Donnell D. Role of nitric oxide in the vascular effects of local warming of the skin in humans. *Journal of Applied Physiology*, 86 :1185–1190, 1999.

[275] Pérgola P E, Kellogg D L Jr, Johnson J M, Kosiba W A, and Solomon D E. Role of sympathetic nerves in the vascular effects of local temperature in human forearm skin. *The American Journal of Physiology*, 265 :H785–H792, 1993.

[276] Fregly M J and Blatteis C M. *Handbook of Physiology.* Section 4 : Environmental Physiology. Vol. 1. New York, Oxford University Press, 1996.

[277] Pandolf K B, Sawka M N, and Gonzalez R R. *Human Performance Physiology and Environmental Medicine at Terrestrial Extremes.* Indianapolis, Benchmark Press, 1988.

[278] Cracowski J-L and Roustit M. Local thermal hyperemia as a tool to investigate human skin microcirculation. *Microcirculation*, 17 :79–80, 2010.

[279] Sawka M N and Coyle E F. Influence of body water and blood volume on thermoregulation and exercise performance in the heat. *Exercice and Sport Sciences Reviews*, 27 :167–218, 1999.

[280] Johnson J M. Physical training and the control of skin blood flow. *Medicine and Science in Sports and Exercice*, 30 :382–386, 1998.

[281] Charkoudian N, Eisenach J H, Atkinson J L, Fealey R D, and Joyner M J. Effects of chronic sympathectomy on locally mediated cutaneous vasodilation in humans. *Journal of Applied Physiology*, 92 :85–690, 2002.

[282] Minson C T, Berry L T, and Joyner M J. Nitric oxide and neurally mediated regulation of skin blood flow during local heating. *Journal of Applied Physiology*, 91 :1619–1626, 2001.

[283] McCord G R, Cracowski J L, and Minson C T. Prostaglandins contribute to cutaneous active vasodilation in humans. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 291 :R596–R602, 2006.

[284] Golay S, Haeberli C, Delachaux A, Liaudet L, Kucera P, Waeber B, and Feihl F. Local heating of human skin causes hyperemia without mediation by muscarinic cholinergic receptors or prostanoids. *Journal of Applied Physiology*, 97 :1781–1786, 2004.

[285] Charkoudian N, Stephens D P, Pirkle K C, Kosiba W A, and Johnson J M. Influence of female reproductive hormones on local thermal control of skin blood flow. *Journal of Applied Physiology*, 87 :1719–1723, 1999.

[286] Charkoudian N and Johnson J M. Female reproductive hormones and thermoregulatory control of skin blood flow. *Exercice and Sport Sciences Reviews*, 28 :108–112, 2000.

[287] Brooks-Asplund E M and Kenney W L. Chronic hormone replacement therapy does not alter resting or maximal skin blood flow. *Journal of Applied Physiology*, 85 :505–510, 1998.

[288] Ganz P. Vasomotor and vascular effects of hormone replacement therapy. *The American Journal of Cardiology*, 90 :11F–16F, 2002.

[289] Davis M D, O'Fallon W M, Rogers R S 3rd, and Rooke T W. Natural history of erythromelalgia: presentation and outcome in 168 patients. *Archives of Dermatology*, 136 :330–336, 2000.

[290] Sandroni P, Davis M D, Harper C M, Rogers R S 3rd, Harper C M Jr, O'fallon W M, Rooke T W, and Low P A. Neurophysiologic and vascular studies in erythromelalgia: A retrospective analysis. *Journal of Clinical Neuromuscular disease*, 1 :57–63, 1999.

[291] Mørk C, Kalgaard O M, and Kvernebo K. Impaired neurogenic control of perfusion in erythromelalgia. *The Journal of Investigative Dermatology*, 118 :699–703, 2002.

[292] Stephens D P, Charkoudian N, Benevento J M, Johnson J M, and Saumet J L. The influence of topical capsaicin on the local thermal control of skin blood flow in humans. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 281 :R894–R901, 2001.

[293] Charkoudian N. Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works, when it does not, and why. *Mayo Clinic Proceedings*, 78 :603–612, 2003.

[294] Arora S, Smakowski P, Frykberg R G, Simeone L R, Freeman R, LoGerfo F W, and Veves A. Differences in foot and forearm skin microcirculation in diabetic patients with and without neuropathy. *Diabetes Care*, 21 :1339–1344, 1998.

[295] Magerl W and Treede R D. Heat-evoked vasodilatation in human hairy skin: axon reflexes due to low-level activity of nociceptive afferents. *The Journal of Physiology*, 497 :837–848, 1996.

[296] Medow M S, Minson C T, and Stewart J M. Decreased microvascular nitric oxide-dependent vasodilation in postural tachycardia syndrome. *Circulation*, 112 :2611–2618, 2005.

[297] Nicotra A, Asahina M, and Mathias C J. Skin vasodilator response to local heating in human chronic spinal cord injury. *European Journal of Neurology*, 11 :835–837, 2004.

[298] Toshimitsu T, Masafumi F, Makoto N, Shigeki T, and Muneyoshi Y. Response of skin blood volume, velocity and flow to local warming in newborns, measured by laser Doppler flowmetry. *Pediatrics International*, 41 :624–630, 2002.

[299] Sokolnicki L A, Khosla S, and Charkoudian N. Effects of testosterone and estradiol on cutaneous vasodilation during local warming in older men. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 293 :E1426–E1429, 2007.

[300] Kalia Y N, Naik A, Garrison J, and Guy R H. Iontophoretic drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56 :619–658, 2004.

[301] Wearley L, Liu J C, and Chien Y W. Iontophoresis-facilitated transdermal delivery of verapamil I. in vitro evaluation and mechanistic studies. *Journal of Controlled Release*, 8 :237–250, 1989.

[302] Leduc S. Introduction des substances médicamenteuses dans la profondeur des tissues par le courant électrique. *Annales d'Electrobiologie*, 3 :545–560, 1900.

[303] Tortora G J and Grabowski S R. *Principes d'anatomie et de physiologie*. De Boeck Université, 1994.

[304] Boutsiouki P, Georgiou S, and Clough G F. Recovery of nitric oxide from acetylcholine-mediated vasodilatation in human skin *In Vivo*. *Microcirculation*, 11 :249–259, 2004.

[305] Berghoff M, Kathpal M, Kilo S, Hilz M J, and Freeman R. Vascular and neural mechanisms of ach-mediated vasodilation in the forearm cutaneous microcirculation. *Journal of Applied Physiology*, 92 :780–788, 2002.

[306] Dyken M L. Antiplatelet agents and stroke prevention. *Seminars in Neurology*, 18 :441–450, 1998.

[307] Hennekens C H, Dyken M L, and Fuster V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the american heart association. *Circulation*, 96 :2751–2753, 1997.

[308] Brain S D. Sensory neuropeptides: their role in inflammation and wound healing. *Immunopharmacology*, 37 :133–152, 1997.

[309] Walmsley D and Wiles P G. Early loss of neurogenic inflammation in the human diabetic foot. *Clinical Science*, 80 :605–610, 1991.

[310] Boulton A J. Lowering the risk of neuropathy, foot ulcers and amputations. *Diabetic Medicine*, 15 :S57–S59, 1998.

[311] Flynn M D and Tooke J E. Aetiology of diabetic foot ulceration: a role for the microcirculation ? *Diabetic Medicine*, 9 :320–329, 1992.

[312] Moncada S, Palmer R M, and Higgs E A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacological Reviews*, 43 :109–142, 1991.

[313] Rubanyi G M. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *Journal of Cellular Biochemistry*, 46 :27–36, 1991.

[314] Furchgott R F and Zawadzki J V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288 :373–376, 1980.

[315] Morris S J and Shore A C. Skin blood flow responses to the iontophoresis of acetylcholine and sodium nitroprusside in man: possible mechanisms. *The Journal of Physiology*, 496 :531–542, 1996.

[316] Noon J P, Walker B R, Hand M F, and Webb D J. Studies with iontophoretic administration of drugs to human dermal vessels in vivo: cholinergic vasodilatation is mediated by dilator prostanoids rather than nitric oxide. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 45 :545–550, 1998.

[317] Khan F, Davidson N C, Littleford R C, Litchfield S J, Struthers A D, and Belch J J. Cutaneous vascular responses to acetylcholine are mediated by a prostanoid-dependent mechanism in man. *Vascular Medicine*, 2 :82–86, 1997.

[318] Collier J and Vallance P. Biphasic response to acetylcholine in human veins in vivo: the role of the endothelium. *Clinical Science*, 78 :101–104, 1990.

[319] Holowatz L A, Thompson C S, Minson C T, and Kenney W L. Mechanisms of acetylcholine-mediated vasodilatation in young and aged human skin. *The Journal of Physiology*, 563 :965–973, 2005.

[320] Boutsiouki P and Clough G F. Modulation of microvascular function following low-dose exposure to the organophosphorous compound malathion in human skin in vivo. *Journal of Applied Physiology*, 97 :1091–1097, 2004.

[321] Tchacondo T, Ben Attia M, Rouafi F, Trabelsi H, Reinberg A, Bouzouita K, Boughattas N A, and Sakly M. Rythme circadien et neurotoxicité du nitroprussiate de sodium chez la souris. influence de la privation alimentaire et de l'antidote thiosulfate de sodium. *Revue de la Faculté des Sciences de Bizerte*, 1, 2002.

[322] Simpson J I, Eide T R, Newman S B, Schiff G A, Levine D, Bermudez R, D'Ambra T, and Lebowitz P. Trimethaphan versus sodium nitroprusside for the control of proximal hypertension during thoracic aortic cross-clamping: the effects on spinal cord ischemia. *Anesthesia and Analgesia*, 82 :68–74, 1996.

[323] Schorderet M. *Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques.* 2ème édition, Slatkine, Genève, 1992.

[324] Friederich J A and Butterworth J F 4th. Sodium nitroprusside: twenty years and counting. *Anesthesia and Analgesia*, 81 :152–162, 1995.

[325] Weston M W, Isaac B F, and Crain C. The use of inhaled prostacyclin in nitroprusside-resistant pulmonary artery hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 20 :1340–1344, 2001.

[326] Yakazu Y, Iwasawa K, Narita H, Kindscher J D, Benson K T, and Goto H. Hemodynamic and sympathetic effects of fenoldopam and sodium nitroprusside. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 45 :1176–1180, 2001.

[327] Sato K, Chatani F, and Ando T. Circadian rhythm in hypotensive effect of sodium nitroprusside in rats and its relevance to sympathetic nervous activity. *Chronobiology International*, 16 :171–183, 1999.

[328] Hillegass W B, Dean N A, Liao L, Rhinehart R G, and Myers P R. Treatment of no-reflow and impaired flow with the nitric oxide donor nitroprusside following percutaneous coronary interventions: initial human clinical experience. *Journal of the American College of Cardiology*, 37 :1335–1343, 2001.

[329] Papapetropoulos A, Marczin N, Snead M D, Cheng C, Milici A, and Catravas J D. Smooth muscle cell responsiveness to nitrovasodilators in hypertensive and normotensive rats. *Hypertension*, 23 :476–484, 1994.

[330] Abou-Elenin K, Xydakis A, Hamdy O, Economides P A, Horton E S, and Veves A. The effect of aspirin and various iontophoresis solution vehicles on skin microvascular reactivity. *Microvascular Research*, 63 :91–95, 2002.

[331] Durand S, Tartas M, Bouyé P, Koïtka A, Saumet J-L, and Abraham P. Prostaglandins participate in the late phase of the vascular response to acetylcholine iontophoresis in humans. *The Journal of Physiology*, 561 :811–819, 2004.

[332] Farkas K, Kolossváry E, Járai Z, Nemcsik J, and Farsang C. Non-invasive assessment of microvascular endothelial function by laser Doppler flowmetry in patients with essential hypertension. *Atherosclerosis*, 173 :97–102, 2004.

[333] Roustit M, Blaise S, and Cracowski J L. Sodium nitroprusside iontophoresis on the finger pad does not consistently increase skin blood flow in healthy controls and patients with systemic sclerosis. *Microvascular Research*, 77 :260–264, 2009.

[334] Murray A K, Moore T L, King T A, and Herrick A L. Vasodilator iontophoresis, a possible new therapy for digital ischaemia in systemic sclerosis ? *Rheumatology (Oxford)*, 47 :76–79, 2008.

[335] Moncada S and Higgs A. The l-arginine-nitric oxyde pathway. *The New England Journal of Medicine*, 329 :2002–2012, 1993.

[336] Agarwal S C, Allen J, Murray A, and Purcell I F. Comparative reproducibility of dermal microvascular blood flow changes in response to acetylcholine iontophoresis, hyperthermia and reactive hyperaemia. *Physiological Measurement*, 31 :1–11, 2010.

[337] Roustit M, Blaise S, Millet C, and Cracowski J-L. Reproducibility and methodological issues of skin post occlusive and thermal hyperemia assessed by single-point laser Doppler flowmetry. *Microvascular Research*, 79 :102–108, 2010.

[338] Ivanov P Ch, Goldberger A L, and Stanley H E. *"Fractal and multifractal approaches in physiology" dans The Science of Disasters*. (eds) Bunde A, Kropp J, Schellnhuber H J, Springer Verlag, Berlin, 2002.

[339] Buard B, Mahé G, Chapeau-Blondeau F, Rousseau D, Abraham P, and Humeau A. Properties of laser Doppler flowmetry time series recorded in human skin and on flow models: Preliminary results. *En cours de rédaction*, 2010.

[340] Larsson O. *Digital Implementation of a Laser Doppler Perfusion Monitor*. Linköping University, Suède, 2006.

[341] Capary L, Creutzig A, and Alexander K. Biological zero in laser Doppler fluxmetry. *International Journal of Microcirculation. Clinical and Experimental*, 7 :367–371, 1988.

[342] Zhong J, Seifalian A M, Salerud G E, and Nilsson G E. A mathematical analysis on the biological zero problem in laser Doppler flowmetry. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 45 :354–364, 1998.

[343] Johnson J M, Brengelmann G L, Hales J R, Vanhoutte P M, and Wenger C B. Regulation of the cutaneous circulation. *Federation proceedings*, 45 :2841–2850, 1986.

[344] Roddie I C. *"Circulation to skin and adipose tissue" dans Handbook of Physiology: The cardiovascular system.* (eds) Shephard J T and Abboud F M. Bethesda, MD: APS, 285-317, 1983.

[345] Wolfenson D. Blood flow through arteriovenous anastomoses and its thermal function in the laying hen. *The Journal of Physiology*, 334 :395–407, 1983.

[346] Lossius K, Eriksen M, and Walløe L. Fluctuations in blood flow to acral skin in humans: connection with heart rate and blood pressure variability. *The Journal of Physiology*, 460 :641–655, 1993.

[347] Haworth D C. Progress in probability density function methods for turbulent reacting flows. *Progress in Energy and Combustion Science*, 36 :168–259, 2010.

[348] Kühl N, Gebhardt C, Litt T, and Hense A. Probability density functions as botanical-climatological transfer functions for climate reconstruction. *Quaternary Research*, 58 :381–392, 2002.

[349] Hong wei L, Ying S, Min L, Pi ding L, and Zheng Z. A probability density function method for detecting atrial fibrillation using R-R intervals. *Medical Engineering and Physics*, 31 :116–123, 2009.

[350] Chapeau-Blondeau F and Rousseau D. The minimum description length principle for probability density estimation by regular histograms. *Physica A*, 388 :3969–3984, 2009.

[351] Papoulis A. *Probability, Random Variables, and Stochastic Processes.* McGraw-Hill International Editions, 3ème édition, 1991.

[352] Gauss K F. *Theoria motus corporum coelestium.* Hamburg, Allemagne, 1809.

[353] Rice J. *Mathematical statistics and data analysis.* Duxbury Press (2ème édition), 1995.

[354] Polya G. Über den zentralen grenzwertsatz der wahrscheinlichkeitsrechnung und das momentenproblem. *Mathematische Zeitschrift*, 8 :171–181, 1920.

[355] Laplace P S. *Théorie analytique des probabilités.* Mme Ve Courcier, Paris, 1820.

[356] Moler C B. *Numerical computing with Matlab.* Lavoisier, 2004.

[357] Marsaglia G and Zaman A. A new class of random number generators. *Annals of Applied Probability*, 3 :462–480, 1991.

[358] Marsaglia G and Tsang W W. The ziggurat method for generating random variables. *Journal of Statistical Software*, 5 :1–7, 2000.

[359] Leonov V P and Shiryayen A N. On a method of calculation of semi-invariants. *Theory of Probability and its Applications*, 4 :319–329, 1959.

[360] Quinquis A, Ioana C, Mansour A, and Radoi E. *Le traitement du signal sous Matlab pratique et applications.* Hermès-Lavoisier, Seconde édition, 2007.

[361] Stanley H E, Buldyrev S V, Goldberger A L, Havlin S, Peng C-K, and Simmons M. Long-range power-law correlations in condensed matter physics and biophysics. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 200 :4–24, 1993.

[362] Li W. The study of correlation structures of DNA sequences: a critical review. *Computers and Chemistry*, 21 :257–271, 1997.

[363] Voss R F. Evolution of long-range fractal correlations and 1/f noise in DNA base sequences. *Physical Review Letters*, 68 :3805–3808, 1992.

[364] Zhu J-T, He J, Chen J-Y, Lu D-R, and Zhou L-W. Fast differential interference contrast imaging combined with autocorrelation treatments to measure the heart rate of embryonic fish. *Journal of Biomedical Optics*, 13 :020503.1–020503.3, 2008.

[365] Walsh J E, Shapiro I, and Shy T L. On the variability and predictability of daily temperatures in the artic. *Atmosphere-Ocean*, 43 :213–230, 2005.

[366] Ebeling W and Pöschel T. Entropy and long-range correlations in literary english. *Europhysics Letters*, 26 :241–245, 1994.

[367] Cauchy A. *Oeuvres 2, III.* p. 373, 1821.

[368] Bouniakowsky V Y. *Sur quelques inégalités concernant les intégrales ordinaires et les intégrales aux différences finies.* Mémoires de l'académie impériale des sciences de Saint-Pétersbourg, VIIè série, Tome 1, 1859.

[369] Chapeau-Blondeau F. Autocorrelation versus entropy-based autoinformation for measuring dependence in random signal. *Physica A*, 380 :1–18, 2007.

[370] Dirac P. *Principles of quantum mechanics.* Oxford at the Clarendon Press, 4ème édition, 1958.

[371] Herzel H and GroSSe I. Measuring correlations in symbol sequences. *Physica A*, 216 :518–542, 1995.

[372] Li W. Mutual information functions versus correlation functions. *Journal of Statistical Physics*, 60 :823–837, 1990.

[373] Fraser A M and Swinney H L. Independant coordinates for strange attractors from mutual information. *Physical Review A*, 33 :1134–1140, 1986.

[374] Hoyer D, Pompe B, Chon K H, Hardraht H, Wicher C, and Zwiener U. Mutual information function assesses autonomic information flow of heart rate dynamics at different time scales. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 52 :584–592, 2005.

[375] Darbellay G A and Wuertz D. The entropy as a tool for analysing statistical dependences in financial time series. *Physica A*, 287 :429–439, 2000.

[376] Jones D, Jensen H J, and Sibani P. Mutual information in the tangled nature model. *Ecological Modelling*, 221 :400–404, 2010.

[377] Shannon C E. A mathematical theory of communication. *The Bell System Technical Journal*, 27 :379–423 et 623–656, 1948.

[378] Shneider T D. *Information theory primer with an appendix on logarithms*. National Cancer Institute, 2007.

[379] Kraskov A, Stögbauer H, and Grassberger P. Estimating mutual information. *Physical Review E*, 69 :066138.1–066138.16, 2004.

[380] Khan S, Bandyopadhyay S, Ganguly A R, Saigal S, Erickson III D J, Protopopescu V, and Ostrouchov G. Relative performance of mutual information estimation methods for quantifying the dependence among short and noisy data. *Physical Review E*, 76 :026209.1–026209.15, 2007.

[381] Stanley H E, Buldyrev S V, Goldberger A L, Goldberger Z D, Havlin S, Mantegna R N, Ossadnik S M, Peng C K, and Simons M. Statistical mechanics in biology : how ubiquitous are long-range correlations ? *Physica A*, 205 :214–253, 1994.

[382] Peng C K, Buldyrev S V, Goldberger A L, Havlin S, Sciortino F, Simons M, and Stanley H E. Long-range correlations in nucleotide sequences. *Nature*, 356 :168–170, 1992.

[383] Khan S, Ganguly A R, and Saigal S. Detection and predictive modeling of chaos in finite hydrological time series. *Nonlinear Processes in Geophysics*, 12 :41–53, 2005.

[384] Lehnertz K and Elger C E. Can epileptic seizures be predicted ? Evidence from nonlinear time series analysis of brain electrical activity. *Physical Review Letters*, 80 :5019–5022, 1998.

[385] Theiler J and Rapp P E. Re-examination of the evidence for low-dimensional, nonlinear structure in the human electroencephalogram. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 98 :213–222, 1996.

[386] Mackey M C. The dynamic origin of increasing entropy. *Reviews of Modern Physics*, 61 :981–1015, 1989.

[387] Cover T M and Thomas J A. *Elements of information theory.* Wiley, 2006.

[388] Battail G. *Théorie de l'information : Applications aux techniques de communication.* Masson, 1997.

[389] Pinsker M S. *Information and Information Stability of Random Variables and Processes.* Holden-Day, San Francisco, 1964.

[390] Fourier J B J. *Théorie analytique de la chaleur.* Didot, Paris, 1822.

[391] Sze Y K, Lee W B, Cheung C F, and To S. A power spectrum analysis of effect of rolling texture on cutting forces in single-point diamond turning. *Journal of Materials Processing Technology*, 180 :305–309, 2006.

[392] Bartolić A, Santić M, and Ribarić S. Automated tremor amplitude and frequency determination from power spectra. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 94 :77–87, 2009.

[393] Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, and Piccaluga E. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circulation Research*, 59 :178–193, 1986.

[394] Suresh Kumar K and Stathopoulos T. Power spectra of wind pressures on low building roofs. *Journal of Wind Engineering and Industrial Aerodynamics*, 74-76 :665–674, 1998.

[395] Green A M, Hofmann S, and Schwarz D J. The power spectrum of SUSY-CDM on subgalactic scales. *Monthly Notices of the Royal Astronomical Society*, 353 :L23–L27, 2004.

[396] Kaiser G. *A Friendly Guide to Wavelets.* Birkhäuser, Boston, 1994.

[397] Cooley J W and Turkey J W. An algorithm for the machine computation of the complex fourier series. *Mathematics of Computation*, 19 :297–301, 1965.

[398] Duhamel P and Vetterli M. Fast fourier transforms: A tutorial review and a state of the art. *Signal Processing*, 19 :259–299, 1990.

[399] Oppenheim A V and Schafer R W. *Discrete-Time Signal Processing.* Prentice-Hall, 1989.

[400] Mandelbrot B B and Van Ness J W. Fractional brownian motion, fractional noises and applications. *SIAM*, 10 :422–438, 1968.

[401] Kolmogorov A N. Winersche spiralen und einige andere interessante kurven in hilbertschen raum. *Academic Science, USSR*, 26 :115–118, 1940.

[402] Mandelbrot B B. Noises with 1/f spectrum, a bridge between direct current and white noise. *IEEE Transactions on Information Theory*, IT-13 :289–298, 1967.

[403] Granger C W J. The typical spectral shape of an economic variable. *Econometrica*, 34 :150–161, 1966.

[404] Abry P and Veitch D. Wavelet analysis of long-range-dependent traffic. *IEEE Transactions on Information Theory*, 44 :1–15, 1998.

[405] Turcotte D L. *Fractals and Chaos in Geology and Geophysics.* Cambridge University Press, New York, deuxième édition, 1997.

[406] Crownover R M. *Introduction to Fractals and Chaos.* Jones and Bartlett, Boston, 1995.

[407] Wood A and Chan G. Simulation of stationary gaussian processes in [0,1]d. *Journal of Computational and Graphical Statistics*, 3 :409–432, 1994.

[408] Popivanov D, Mineva A, and Dushanova J. Dynamic characteristic of laser-Doppler flux data. *Technology and Health Care*, 7 :205–218, 1999.

[409] Schmittbuhl J, Vilotte J-P, and Roux S. Reliability of self-affine measurements. *Physical Review E*, 51 :131–147, 1995.

[410] Taqqu M S, Teverovsky V, and Willinger W. Estimators for long-range dependence: an empirical study. *Fractals*, 3 :785–798, 1995.

[411] Montanari A, Taqqu M S, and Teverovsky V. Estimating long-range dependence in the presence of periodicity: an empirical study. *Mathematical and Computer Modelling*, 29 :217–228, 1999.

[412] Muzy J-F, Bacry E, and Arneodo A. The multifractal formalism revisited with wavelets. *International Journal of Bifurcation and Chaos in Applied Sciences and Engineering*, 4 :245–302, 1994.

[413] Lilliefors H. On the kolmogorov-smirnov test for normality with mean and variance unknown. *Journal of the American Statistical Association*, 62 :399–402, 1967.

[414] Plackett R L. Karl pearson and the chi-squared test. *International Statistical Review*, 51 :59–72, 1983.

[415] Huili Y. High-order ar estimation method of arma power spectrum. *Journal of Electronics*, 4 :299–304, 1987.

[416] Percival D B and Walden A T. *Spectral Analysis for Physical Applications: Multitaper and Conventional Univariate Techniques.* University Press, Cambridge, 1993.

[417] Muller R A and MacDonald G J. *Ice Ages and Astronomical Causes: Data, Spectral Analysis, and Mechanisms.* Springer, 2000.

[418] Arneodo A and Jaffard S. L'analyse multifractale des signaux. *Images des Mathématiques*, pages 7–14, 2004.

[419] Sassi R, Signorini M G, and Cerutti S. Multifractality and heart rate variability. *Chaos*, 19 :028507.1–028507.5, 2009.

[420] Schmitt D T, Stein P K, and Ivanov P Ch. Stratification pattern of static and scale-invariant dynamic measures of heartbeat fluctuations across sleep stages in young and elderly. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 56 :1564–1573, 2009.

[421] Nakamura T, Horio H, and Chiba Y. Local holder exponent analysis of heart rate variability in preterm infants. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53 :83–88, 2006.

[422] Ivanov P Ch, Rosenblum M G, Peng C K, Mietus J E, Havlin S, Stanley H E, and Goldberger A L. Scaling and universality in heart rate variability distributions. *Physica A*, 249 :587–593, 1998.

[423] Munoz Diosdado A, Angulo Brown F, and Del Rio Correa J L. Changes in multifractality with aging and heart failure in heartbeat interval time series. In *Compte rendu de la 27ème Conférence Internationale Annuelle IEEE EMBS, Shanghai, Chine*, 2005.

[424] Abry P, Gonçalvès P, and Lévy Véhel J. *Lois d'échelle, fractales et ondelettes - Volume 1.* Hermès Science, Paris, 2002.

[425] Buard B, Mahé G, Rousseau D, Chapeau-Blondeau F, Abraham P, and Humeau A. Generalized fractal dimensions of laser Doppler flowmetry signals recorded from glabrous and non glabrous skin. *Medical Physics*, 37 :2827–2836, 2010.

[426] Buard B, Humeau A, Rousseau D, Chapeau-Blondeau F, and Abraham P. Pointwise Hölder exponents of a model for skin laser Doppler flowmetry signals based on six nonlinear coupled oscillators with linear and parametric couplings: comparison with experimental data from young healthy subjects. *Ingénierie et Recherche Biomédicale (IRBM)*, 31 :175–181, 2010.

[427] Humeau A, Buard B, Chapeau-Blondeau F, Rousseau D, Mahé G, and Abraham P. Multifractal analysis of central (electrocardiography) and peripheral (laser Doppler flowmetry) cardiovascular time series from healthy human subjects. *Physiological Measurement*, 30 :617–629, 2009.

[428] Humeau A, Buard B, Rousseau D, Chapeau-Blondeau F, and Abraham P. Multifractal analysis of laser Doppler flowmetry signals: partition function and generalized dimensions of data recorded before and after local heating. In *105ème Séminaire International pour la Biocybernétique "Light and optics in medical diagnosis", Varsovie, Pologne*, 2009.

[429] Buard B, Mahé G, Chapeau-Blondeau F, Rousseau D, Abraham P, and Humeau A. Laser Doppler flowmetry: multifractal spectra of signals recorded in hand of young healthy subjects before and after local heating. In *Medical Physics and Biomedical Engineering World Congress, Munich, Allemagne. IFMBE Proceedings, (eds) Dössel O et Schlegel W C, vol. 25-IV, p. 1944-1947*, 2009.

[430] Buard B, Trzepizur W, Mahé G, Chapeau-Blondeau F, Rousseau D, Gagnadoux F, Abraham P, and Humeau A. Multifractal spectra of laser Doppler flowmetry signals in healthy and sleep apnea syndrome subjects. In *European Conferences on Biomedical Optics, Munich, Allemagne. Proceedings of SPIE, vol. 7373, 73730P*, 2009.

[431] Buard B, Humeau A, Rousseau D, Chapeau-Blondeau F, and Abraham P. Laser Doppler flowmetry signals: pointwise hölder exponents of experimental signals from young healthy subjects and numerically simulated data. In *4th European Congress for Medical and Biomedical Engineering, Anvers, Belgique. ECIFMBE 2008, IFMBE Proceedings, (eds) Vander Sloten J, Verdonck P, Nyssen M et Haueisen J, vol. 22, p. 221-225*, 2008.

[432] Buard B, Mahé G, Chapeau-Blondeau F, Rousseau D, Abraham P, and Humeau A. Étude des variations spatiales des spectres multifractals de signaux laser Doppler. In *OPT-DIAG 2009 : Septième colloque "Diagnostic et imagerie optiques en médecine", Paris, France, p. 24*, 2009.

[433] Humeau A, Mahé G, Buard B, Chapeau-Blondeau F, Rousseau D, and Abraham P. Spectres multifractals de signaux laser Doppler acquis au cours d'un chauffage cutané local. In *OPT-DIAG 2009 : Septième colloque "Diagnostic et imagerie optiques en médecine", Paris, France, p. 78*, 2009.

[434] Mandelbrot B B. Formes nouvelles du hasard dans les sciences. *Économie Appliquée*, 26 :307–319, 1973.

[435] Mandelbrot B B. *Les Objets fractals : forme, hasard, et dimension.* Flammarion, Paris, 1975.

[436] Paladin G and Vulpiani A. Anomalous scaling laws in multifractal objects. *Physics Reports*, 156 :147–225, 1987.

[437] Stanley H E and Ostrowski N. *On Growth and Form: Fractal and Non-Fractal Patterns in Physics.* Martinus Nijhof, Dordrecht, 1986.

[438] Pietronero L and Tosatti E. *Fractals in Physics.* North Holland, Amsterdam, 1986.

[439] Peano G. *Selected Works of Giuseppe Peano.* (ed) Kennedy H C, Toronto University Press, Toronto, 1973.

[440] Mandelbrot B B. *The Fractal Geometry of Nature.* Freeman, San Francisco, 1982.

[441] Evertsz C J and Mandelbrot B B. *Multifractal Measures dans "Chaos and Fractals: New Frontiers of Science".* (ed) Peitgen H O, Jürgens H et Saupe D, Springer Verlag, Berlin, 1992.

[442] Mandelbrot B B. *dans "The Fractal Approach to Heterogeneous Chemistry: Surfaces Colloids and Polymers".* (ed) Avnir D, John Wiley and Sons, New York, 1989.

[443] Falconer K J. *The Geometry of Fractal Sets.* Cambridge University Press, Cambridge, Royaume-Uni, 1985.

[444] Hausdorff F. Dimension und äusseres mass. *Mathematische Annalen*, 79 :157–179, 1918.

[445] Besicovitch A S. On linear sets of points of fractional dimension. *Mathematische Annalen*, 101 :161–193, 1929.

[446] Richardson L F. The problem of contiguity: an appendix of statistics of deadly quarrels. *General Systems Yearbook*, 6 :139–187, 1961.

[447] Kolmogorov A N. A new metric invariant of transient dynamical systems and automorphisms of lebesgue spaces. *Doklady of Russian Academy of Sciences*, 119 :861–864, 1958.

[448] Arneodo A, Argoul F, Bacry E, Elezgaray J, and Muzy J-F. *Ondelettes, multifractales et turbulences*. Diderot Éditeur, Arts et Sciences, Paris, 1995.

[449] Falconer K J. *Fractal Geometry : Mathematical Foundations and Applications*. John Wiley, New York, 1990.

[450] Daoud M Boccara N. *Physics of Finely Divided Matter*. Springer Verlag, Heidelberg, 1985.

[451] Mandelbrot B B. Intermittent turbulence in self-similar cascades: divergence of high moments and dimension of the carrier. *Journal of Fluid Mechanics*, 62 :331–358, 1974.

[452] Frisch U and Parisi G. *Fully developed turbulence intermittency dans "Turbulence and Predictability in Geophysical Fluid Dynamics and Climate Dynamics"*. (ed) Ghil M, Benzi R et Parisi G, North Holland, Amsterdam, 1985.

[453] Farmer J D, Ott E, and Yorke J A. The dimension of chaotic attractors. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 7 :153–180, 1983.

[454] Grassberger P. Generalized dimensions of strange attractors. *Physics Letters A*, 97 :227–230, 1983.

[455] Hentschel H G E and Procaccia I. The infinite number of generalized dimensions of fractals and strange attractors. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 8 :435–444, 1983.

[456] Muzy J-F, Bacry E, and Arneodo A. *Multifractal formalism for singular signals based on wavelet analysis dans "Progress in Wavelet Analysis and Applications"*. (eds) Meyer Y et Roques S, Éditions Frontières, Gif sur Yvette, p.323, 1993.

[457] Biaou A, Hubert P, Schertzer D Hendrickx F, Tchiguirinskaia I, and Bendjoudi H. On linear sets of points of fractional dimension. *Sud Sciences et Technologies*, 10 :10–15, 2003.

[458] Provata A and Katsaloulis P. Hierarchical multifractal representation of symbolic sequences and application to human chromosomes. *Physical Review E, Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 81 :026102.1–026102.8, 2010.

[459] Magrans R, Gomis P, Caminal P, and Wagner G. Multifractal and nonlinear assessment of autonomous nervous system response during transient myocardial ischaemia. *Physiological Measurement*, 31 :565–580, 2010.

[460] Zunino L, Tabak B M, Figliola A, Pérez D G, Garavaglia M, and Rosso O A. A multifractal approach for stock market inefficiency. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 387 :6558–6566, 2008.

[461] Pandey G, Lovejoy S, and Schertzer D. Multifractal analysis of daily river flows including extremes for basins of five to two million square kilometres, one day to 75 years. *Journal of Hydrology*, 208 :62–81, 1998.

[462] Laurie H and Perrier E. A multifractal model for spatial variation in species richness. *Ecological Complexity*, 7 :32–35, 2010.

[463] Ivanov P C, Goldberger A L, and Stanley H E. *"Fractal and multifractal approaches in physiology" dans The Science of Disasters: Climate Disruptions, Heart Attacks, and Market Crashes.* (eds) Bunde A, Kropp H J et Schellnhuber, Springer, 2003.

[464] Alam I, Lewis M J, Morgan J, and Baxter J. Linear and nonlinear characteristics of heart rate time series in obesity and during weight-reduction surgery. *Physiological Measurement*, 30 :541–557, 2009.

[465] Ivanov P C, Ma Q D Y, Bartsch R P, Hausdorff J M, Nunes Amaral L A, Schulte-Frohlinde V, Stanley H E, and Yoneyama M. Levels of complexity in scale-invariant neural signals. *Physical Review E, Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 79 :041920.1–041920.12, 2009.

[466] Weiss B, Clemens Z, Bodizs R, Vago Z, and Halasz P. Spatio-temporal analysis of monofractal and multifractal properties of the human sleep EEG. *Journal of Neuroscience Methods*, 185 :116–124, 2009.

[467] Arneodo A, Argoul F, Elezgaray J, and Grasseau G. *Wavelet transform analysis of fractals: application to nonequilibrium phase transitions dans "Nonlinear Dynamics".* (ed) Turchetti G, World Scientific, Singapour, p.130, 1989.

[468] Barrière O and Lévy Véhel J. Local hölder regularity-based modeling of rr intervals. In *21th IEEE International Symposium on Computer-Based Medical Systems, Jyvaskyla, Finlande*, 2008.

[469] Jaffard S. Multifractal formalism for functions part i and ii. *SIAM Journal on Mathematical Analysis*, 28 :944–998, 1997.

[470] Struzik Z R. Determining local singularity strengths and their spectra with the wavelet transform. *Fractals*, 8 :163–179, 2000.

[471] Lopes R and Betrouni N. Fractal and multifractal analysis: A review. *Medical Image Analysis*, 13 :634–649, 2009.

[472] Turiel A, Pérez-Vicente C J, and Grazzini J. Numerical methods for the estimation of multifractal singularity spectra on sampled data: A comparative study. *Journal of Computational Physics*, 216 :362–390, 2006.

[473] Telesca L, Lapenna V, and Macchiato M. Mono- and multi-fractal investigation of scaling properties in temporal patterns of seismic sequences. *Chaos, Solitons and Fractals*, 19 :1–15, 2004.

[474] Posadas A N D, Giménez D, Quirozc R, and Protz R. Multifractal characterization of soil pore systems. *Soil Science Society of America Journal*, 67 :1361–1369, 2003.

[475] De Bartolo S G, Gabriele S, and Gaudio R. Multifractal behaviour of river networks. *Hydrology and Earth System Sciences*, 4 :105–112, 2000.

[476] Feder J. *Fractals*. Plenum Press, New York, 1988.

[477] Ficker T. Normalized multifractal spectra within the box-counting method. *Czechoslovak Journal of Physics*, 50 :389–403, 2000.

[478] Diego J M, Martinez-Gonzales E, Sanz J L, Mollerach S, and Martínez V J. Partition function based analysis of cosmic microwave background maps. *Monthly Notices of the Royal Astronomical Society*, 306 :427–436, 1999.

[479] Ivanov P, Goldberger A L, Havlin S, Rosenblum M, Struzik Z, and Stanley H. Multifractal in human heartbeat dynamics. *Nature*, 399 :461–465, 1999.

[480] Takayasu H. *Fractals in the Physical Sciences*. Manchester University Press, Manchester, Royaume-Uni, 1997.

[481] Vicsek T. *Fractal Growth Phenomena*. World Scientific, Singapore, 2ème édition, 1993.

[482] Cheng Q. Multifractality and spatial statistics. *Computers and Geosciences*, 25 :949–961, 1999.

[483] Cheng Q. Multifractal modelling and spectrum analysis: Methods and applications to gamma ray spectrometer data from southwestern Nova Scotia, Canada. *Science in China: Series D Earth Sciences*, 49 :283–294, 2006.

[484] Yang X, Du S, Ning X, and Bian C. Mass exponent spectrum analysis of human ecg signals and its application to complexity detection. *Physica A*, 387 :3546–3554, 2008.

[485] Sarkar N and Chaudhuri B B. Multifractal and generalized fractal dimensions of gray-tone digital images. *Signal Processing*, 42 :181–190, 1995.

[486] Shannon C E and Weaver W. *The Mathematical Theory of Communication.* University of Illinois Press, Urbana, Illinois, États-Unis, 1949.

[487] Grassberger P and Procaccia I. Dimensions and entropies of strange attractors from a fluctuating dynamics approach. *Physica D*, 13 :34–54, 1984.

[488] Rényi A. *Probability Theory.* North Holland, Amsterdam, 1971.

[489] Halsey T C, Meakin P, and Procaccia I. Scaling structure of the surface layer of diffusion-limited aggregates. *Physical Review Letters*, 56 :854–857, 1986.

[490] Munoz Diosdado A and Del Rio Correa J L. Further study of the asymmetry for multifractal spectra of heartbeat time series. In *Compte rendu de la 28ème Conférence Internationale Annuelle IEEE EMBS, New York, États-Unis*, 2006.

[491] Shimizu Y U, Thurner S, and Ehrenberger K. Multifractal spectra as a measure of complexity in human posture. *Fractals*, 10 :103–116, 2002.

[492] Cohen A and Procaccia I. Computing the Kolmogorov entropy from time signals of dissipative and conservative dynamical systems. *Physical Review A*, 31 :1872–1882, 1985.

[493] Feeny B. Fast multifractal analysis by recursive box covering. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 10 :2277–2287, 2000.

[494] Kellogg D L Jr. In vivo mechanisms of cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges. *Journal of Applied Physiology*, 100 :1709–1718, 2006.

[495] Munoz-Diosdado A, Guzman-Vergas L, Ramirez-Rojas A, Del Rio-Correa J L, and Angulo-Brown F. Some cases of crossover behavior in heart interbeat and electroseismic time series. *Fractals*, 13 :253–263, 2005.

[496] Takayasu H. Differential fractal dimension of random walk and its applications to physical systems. *Journal of the Physical Society of Japan*, 51 :3057–3064, 1982.

[497] López-Quintela M A, Pérez-Moure J C, Buján-Núñez M C, and Samios J. Influence of fractal dimension on diffusion-controlled reactions. *Chemical Physics Letters*, 138 :476–480, 1987.

[498] Freeman R. Assessment of cardiovascular autonomic function. *Clinical Neurophysiology*, 117 :716–730, 2006.

[499] Kvandal P, Landsverk S A, Bernjak A, Stefanovska A, Kvernmo H D, and Kirkebøen K-A. Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin. *Microvascular Research*, 72 :120–127, 2006.

[500] Bračic M and Stefanovska A. Wavelet-based analysis of human blood-flow dynamics. *Bulletin of Mathematical Biology*, 60 :919–935, 1998.

[501] Stefanovska A, Bračic M, Strle S, and Haken H. The cardiovascular system as coupled oscillators ? *Physiological Measurement*, 22 :535–550, 2001.

[502] Kvernmo H D, Stefanovska A, Bračic M, Kirkerboen K A, and Kvernebo K. Spectral analysis of the laser doppler perfusion signal in human skin before and after exercise. *Microvascular Research*, 56 :173–182, 1998.

[503] Bertuglia S, Colantuoni A, and Intaglietta M. Effects of L-NMMA and indomethacin on arteriolar vasomotion in skeletal muscle microcirculation of conscious and anesthetized hamsters. *Microvascular Research*, 48 :68–84, 1994.

[504] Griffith T M and Edwards H. Fractal analysis of role of smooth muscle Ca2+ fluxes in genesis of chaotic arterial pressure oscillations. *American Journal of Physiology*, 266 :H1801–H1811, 1994.

[505] Kastrup J, Bühlow J, and Lassen N A. Vasomotion in human skin before and after local heating recorded with laser doppler flowmetry. a method for induction of vasomotion. *International Journal of Microcirculation: Clinical and Experimental*, 8 :205–215, 1989.

[506] Söderström T, Stefanovska A, Veber M, and Svenson H. Involvement of sympathetic nerve activity in skin blood flow oscillations in humans. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 284 :H1638–H1646, 2003.

[507] Peupelmann J, Boettger M K, Ruhland C, Berger S, Ramachandraiah C T, Yeragani V K, and Bär K-J. Cardio-respiratory couplings indicates suppression of vagal activity in acute schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 112 :153–157, 2009.

[508] Johnson J M. *"Circulation to the skin" dans Textbook of Physiology.* (eds) Patton H D, Fuchs A F, Hille B, Scher A M et Steiner R, 21ème édition, W B Saunders, Philadelphie, États-Unis, 1989.

[509] Inokuchi K, Hirooka Y, Shimokawa H, Sakai K, Kishi T, Ito K, Kimura Y, and Takeshita A. Role of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human forearm circulation. *Hypertension*, 42 :919–924, 2003.

[510] Nolan R P, Barry-Bianchi S M, Mechetiuc A E, and Chen M H. Sex-based differences in the association between duration of type 2 diabetes and heart rate variability. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 6 :276–282, 2009.

[511] Omerbegovic M. Analysis of heart rate variability and clinical implications. *Medicinski arhiv*, 63 :102–105, 2009.

[512] Vanderlei L C, Pastre C M, Hoshi R A, Carvalho T D, and Godoy M F. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, 24 :205–217, 2009.

[513] Ching E S C and Tsang Y K. Multifractality and scale invariance in human heartbeat dynamics. *Physical Review E*, 76 :041910.1–041910.8, 2007.

[514] Ivanov P C, Amaral L A N, Goldberger A L, Havlin S, Rosenblum M G, Stanley H E, and Struzik Z R. From 1/f noise to multifractal cascades in heartbeat dynamics. *Chaos*, 11 :641–652, 2001.

[515] Havlin S, Amaral L A N, Ashkenazy Y, Goldberger A L, Ivanov P Ch, Peng C K, and Stanley H E. Application of statistical physics to heartbeat diagnosis. *Physica A*, 274 :99–110, 1999.

[516] Guzman-Vargas L, Munoz-Diosdado A, and Angulo-Brown F. Influence of the loss of time-constants repertoire in pathologic heartbeat dynamics. *Physica A*, 348 :304–316, 2005.

[517] Azman-Juvan K, Bernjak A, Urbancic-Rovan V, Stefanovska A, and Stajer D. Skin blood flow and its oscillatory components in patients with acute myocardial infarction. *Journal of Vascular Research*, 45 :164–172, 2008.

[518] Cooke W H, Hoag J B, Crossman A A, Kuusela T A, Tahvanainen K U O, and Eckberg D L. Human responses to upright tilt: a window on central autonomic integration. *Journal of Physiology*, 517 :617–628, 1999.

[519] Malliani A. The pattern of sympathovagal balance explored in the frequency domain. *News in Physiological Sciences*, 14 :111–117, 1999.

[520] Lurie K G and Benditt D. Syncope and the autonomic nervous system. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 7 :760–776, 1996.

[521] Holtz J. *Hemodynamics in regional circulatory beds and local vascular reactivity*. Springer-Verlag, Berlin, 1996.

[522] Bradley T D and Floras J S. Sleep apnea and heart failure: Part ii: central sleep apnea. *Circulation*, 107 :1822–1826, 2003.

[523] Young T, Peppard P E, and Gottlieb D J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165 :1217–1239, 2002.

[524] Ahmed Q A. Metabolic complications of obstructive sleep apnea syndrome. *The American Journal of the Medical Sciences*, 335 :60–64, 2008.

[525] Morgenthaler T I, Kagramanov V, Hanak V, and Decker P A. Complex sleep apnea syndrome: Is it a unique clinical syndrome ? *Sleep*, 29 :1203–1209, 2006.

[526] Mooe T, Franklin K A, Wiklund U, Rabben T, and Holmström K. Sleep-disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Chest*, 117 :1597–1602, 2000.

[527] Hung J, Whitford E G, Parsons R W, and Hillman D R. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet*, 336 :261–264, 1990.

[528] Kato M, Roberts Thomson P, Philips B G, Haynes W G, Winnicki M, Accurso V, and Somers V K. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*, 102 :2607–2610, 2000.

[529] Bock J and Gough D A. Toward prediction of physiological state signals in sleep apnea. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 45 :1332–1341, 1998.

[530] Al-Angari H M and Sahakian A V. Use of sample entropy approach to study heart rate variability in obstructive sleep apnea syndrome. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 54 :1900–1904, 2007.

[531] Khoo M C K, Kim T S, and Berry R B. Spectral indices of cardiac autonomic function in obstructive sleep apnea. *Sleep*, 22 :443–451, 1999.

[532] Veneziano D, Moglen G, and Bras R. Multifractal analysis: pitfalls of standard procedures and alternatives. *Physical Review E*, 52 :1387–1398, 1995.

[533] Chhabra A and Jensen R. Direct determination of the f(alpha) singularity spectrum. *Physical Review Letter*, 62 :1327–1330, 1989.

[534] Humeau A, Chapeau-Blondeau F, Rousseau D, Tartas M, Fromy B, and Abraham P. Multifractality in the peripheral cardiovascular system from pointwise Hölder exponents of laser Doppler flowmetry signals. *Biophysical Journal*, 93 :L59–L61, 2007.

[535] Humeau A, Chapeau-Blondeau F, Rousseau D, Rousseau P, Trzepizur W, and Abraham P. Multifractality, sample entropy, and wavelet analyses for age-related changes in the peripheral cardiovascular system : Preliminary results. *Medical Physics*, 35 :717–723, 2008.

[536] Stefanovska A, Luchinsky D G, and McClintock PVE. Modelling couplings among the oscillators of the cardiovascular system. *Physiological Measurement*, 22 :551–564, 2001.

[537] Stefanovska A, Strle S, Bracic M, and Haken H. Model synthesis of the coupled oscillators which regulate human blood flow dynamics. *Nonlinear Phenomena in Complex Systems*, 2 :72–87, 1999.

[538] Mallat S and Zhong S. Characterization of signals from multiscale edges. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 14 :710–732, 1992.

[539] Muzy J-F, Bacry E, and Arneodo A. Wavelets and multifractal formalism for singular signals: application to turbulence data. *Physical Review Letters*, 67 :3515–3518, 1991.

[540] Muzy J-F, Bacry E, and Arneodo A. Multifractal formalism for fractal signals: The structure-function approach versus the wavelet-transform modulus maxima. *Physical Review E*, 47 :875–884, 1993.

[541] Jaffard S. *"Some mathematical results about multifractal for functions" dans Wavelets: Theory, Algorithms and Applications.* (eds) Chui C K, Montefusco L et Puccio L, Academic Press, San Diego, Californie, États-Unis, 1994.

[542] Costa M, Goldberger A L, and Peng C K. Multiscale entropy analysis of biological signals. *Physical Review E*, 71 :021906.1–021906.18, 2005.

[543] Singh P and Maibach H I. Iontophoresis in drug delivery: Basic principles and applications. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 11 :161–213, 1994.

[544] Burnette R R and Ongpipattanakul B. Characterization of the pore transport properties and tissue alteration of excised human. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77 :132–137, 1988.

[545] Schwarz H A. Über ein flächen kleinsten flächeninhalts betreffendes problem der variationsrechnung. *Acta Societatis scientiarum Fennicae*, XV :318–362, 1888.

[546] Klabunde R E. *Cardiovascular Physiology Concepts.* Lippincott Williams and Wilkins, 2005.

Glossaire

Adrénergique : qui agit par l'intermédiaire ou à la manière de l'adrénaline.
Aire de cohérence : lieu de l'espace où tous les photons d'un rayon lumineux ont une fréquence et une phase identiques.
Athérome : lésion touchant essentiellement l'aorte et les artères de gros calibre, qui se caractérise initialement par une altération dégénérative de la paroi interne du vaisseau avec formation d'une plaque jaunâtre de dépôts lipidiques, et secondairement par la libération de cristaux lipoïdiques et de cholestérine, puis par une sclérose de la zone touchée, qui peut éventuellement se calcifier ou s'ulcérer.
Attracteur : dans l'étude des systèmes dynamiques, un attracteur est un ensemble, une courbe ou un espace vers lequel un système évolue de façon irréversible en l'absence de perturbations.
Cellules pacemaker : cellules créant l'impulsion rythmique du cœur et contrôlant le battement cardiaque.
Cholinergique : qui libère de l'acétylcholine ou qui est activé par l'acétylcholine.
Dépolarisation : on dit qu'une membrane, dont la polarisation est inversée au cours d'un potentiel d'action, est dépolarisée.
Diffraction de Fresnel : la diffraction est le comportement des ondes lorsqu'elles rencontrent un obstacle qui ne leur est pas complètement transparent. Ainsi, après la rencontre d'un objet, la densité de l'onde n'est pas conservée selon les lois de l'optique géométrique. La diffraction de Fresnel est la description en champ proche du phénomène physique de diffraction.
Diffusion quasi-élastique (ou dynamique) : mode de diffusion pour lequel, si les unités de diffusion (macromolécules) sont en mouvement, la longueur d'onde observée est modifiée par effet Doppler. L'amplitude de cette variation dépend de la vitesse et de la direction du mouvement de chaque macromolécule individuelle.
Ergodicité : en traitement du signal, l'hypothèse d'ergodicité consiste à admettre que

l'évolution d'un signal aléatoire au cours du temps apporte la même information qu'un ensemble de réalisations.

Fibre C : fibre des nerfs périphériques du système nerveux somatique.

Figure de granulation : la granularité est un phénomène lié à la cohérence de la lumière et aux interférences mutuelles d'un ensemble de fronts d'ondes. Une figure de granulation (ou figure de speckle) est un modèle aléatoire d'intensité produit par granularité.

Hétérodyne : qui se réfère à la production d'un battement électrique entre deux fréquences. Dans le cas de la technique de fluxmétrie laser Doppler, l'une d'elle provient du laser, et l'autre provient des photons ayant subi un décalage Doppler.

Homéostasie : tendance de l'organisme à maintenir ses différentes constantes à des valeurs ne s'écartant pas de la normale (l'homéostasie assure, par exemple, le maintien de la température, du débit sanguin, de la tension artérielle, du pH, des volumes liquidiens de l'organisme, de la composition du milieu intérieur, etc.).

Hyperémie : congestion sanguine, afflux anormal d'origine physique, chimique ou infectieuse.

Iontophorèse : méthode thérapeutique consistant à faire pénétrer des substances médicamenteuses ionisées dans la peau sous l'action d'un courant galvanique.

Marche aléatoire : modèle mathématique d'un système possédant une dynamique discrète composée d'une succession de pas aléatoires, ou effectués "au hasard".

Microangiopathie diabétique : altération des petits vaisseaux, artérioles et capillaires, dont la membrane basale (qui sépare les tissus épithéliaux du tissu conjonctif sous-jacent) est épaissie ; elle est très fréquente chez le diabétique.

Mode commun : mode de fonctionnement qui consiste à appliquer un même signal entre les deux bornes d'entrée d'un dispositif (contrairement au mode normal qui, lui, applique une répartition différentielle).

Moment : moyenne arithmétique de la série des puissances (d'ordre quelconque) des écarts des valeurs d'un caractère quantitatif par rapport à une quantité constante quelconque.

Mouvement Brownien : description mathématique du mouvement continuel et irrégulier d'une particule de taille suffisamment petite immergée dans un fluide et qui n'est soumise à aucune autre interaction que des chocs avec les molécules du fluide environnant.

Myogénique : qui est d'origine musculaire.

Oreillette : chacune des cavités de la base du cœur où arrive le sang veineux provenant de la grande circulation pour l'oreillette droite, de la circulation pulmonaire pour l'oreillette gauche.
Ostéomyélite : infection d'un os par une bactérie.
Paroxystique : qui survient par crises aiguës.
Plexus : ensemble de nerfs ou de vaisseaux sanguins.
Point isobestique : longueur d'onde pour laquelle deux (ou plus) espèces chimiques ont le même coefficient d'extinction.
Polygraphie ventilatoire : examen qui permet d'enregistrer tous les paramètres de la respiration au cours du sommeil.
Polysomnographie : ensemble des techniques permettant l'observation et l'enregistrement de diverses activités physiologiques survenant pendant le sommeil.
Pression systolique : valeur de la pression existant dans le système artériel au moment de la systole cardiaque. Cette valeur correspond à la pression artérielle maximale.
Proximal : qui qualifie une structure plus proche de la racine du membre qu'une autre structure du membre ayant une même dénomination.
Psoriasis : affection cutanée de type eczémateux.
Quantile : le α quantile d'une distribution de probabilité est la valeur telle que la probabilité qu'une variable aléatoire suivant cette distribution lui soit inférieure ou égale vaut α. Bien entendu, α doit être compris entre 0 et 1, puisqu'il représente une probabilité.
Repolarisation : retour à la polarisation de repos d'une membrane ou d'une fibre dépolarisée.
Singularité : la mesure μ est singulière (par rapport à la longueur L), si elle est portée par un ensemble E tel que $L(E) = 0$. Toute mesure discrète est singulière.
Stochastique : synonyme d'aléatoire.
Sympathique : partie du système nerveux dont les fibres prennent naissance dans la moëlle épinière des vertèbres thoraciques et lombaires.
Système rénine-angiotensine-aldostérone : il gouverne l'homéostasie hydrosodée dans l'organisme. Lors d'un passage d'une position debout à une position allongée, ce système régule la tension.
Tonus parasympathique : état de tension du système nerveux parasympathique qui entraîne une diminution de la fréquence cardiaque, de la contractilité du myocarde et de la pression sanguine.

Tonus sympathique : état de tension du système nerveux sympathique qui entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque et de la résistance vasculaire.
Transformée de Legendre : opération mathématique qui, schématiquement, transforme une fonction définie par sa valeur en un point en une fonction définie par sa tangente.
Variance : mesure de la dispersion d'une série d'observations statistiques par rapport à leur moyenne. En prenant la racine carrée de la variance, on obtient l'écart-type.
Ventricules du cœur : chacune des cavités pyramidales ou conoïdes, l'une droite, l'autre gauche, séparées l'une de l'autre par la cloison interventriculaire, situées en avant des oreillettes avec lesquelles elles communiquent par les orifices auriculoventriculaires, et dont le sang est chassé à chaque systole vers l'aorte pour le ventricule gauche, et l'artère pulmonaire pour le ventricule droit.

Résumé

La compréhension du système cardiovasculaire périphérique est une clé indispensable pour le diagnostic précoce de nombreuses pathologies. Les signaux de fluxmétrie laser Doppler donnent des informations sur la microcirculation sanguine et permettent ainsi d'avoir une vue périphérique du système cardiovasculaire. Ce travail de thèse s'inscrit dans l'étude des propriétés de ces signaux physiologiques. Dans un premier temps nous présentons la technique de fluxmétrie laser Doppler et son utilité en recherche clinique. Nous détaillons ensuite l'analyse que nous avons menée afin d'obtenir des informations sur l'origine des fluctuations observées sur les signaux. L'implémentation de différents outils de traitement du signal dans les domaines temporel et fréquentiel a permis de montrer que ces fluctuations pourraient provenir, en partie, des propriétés physiologiques et/ou anatomiques de la zone étudiée. Afin d'étudier plus en détails ces fluctuations, nous avons ensuite mis en place une analyse multifractale des signaux de fluxmétrie laser Doppler. Les différents résultats obtenus ont permis de faire ressortir la possible implication des propriétés physiologiques de la zone étudiée dans la complexité des signaux de fluxmétrie laser Doppler.

Mots-clés : traitement du signal, fluxmétrie laser Doppler, analyse multifractale, fonction de partition.

Abstract

The comprehension of the peripheral cardiovascular system is an essential key for an early diagnosis of lots of pathologies. The laser Doppler flowmetry signals give information on blood microcirculation leading to a peripheral view of the cardiovascular system. The work undertaken in this thesis has been done to study these signals properties. We first present the laser Doppler flowmetry technique and its use in clinical research. We then detail the analysis conducted in order to have more information on the fluctuations observed on the signals. The implementation of different signal processing tools in temporal and frequency domains has allowed us to show a probable physiological and/or anatomical implication in the origin of these fluctuations. In order to study deeper these fluctuations, we developed a multifractal analysis of the laser Doppler flowmetry signals. The research conducted has shown a possible implication of the physiological properties of the studied zone in the complexity of the laser Doppler flowmetry signals.

Keywords : signal processing, laser Doppler flowmetry, multifractal analysis, partition function.