

Université de Montréal

Régression non linéaire entre les motifs des fibres nerveuses et la sensibilité cornéenne en utilisant l'apprentissage automatique

Par

Lamia Ammarkhodja

Département de biochimie et médecine moléculaire, Faculté de médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de maîtrise
en bio-informatique, option recherche

Décembre 2023

© Lamia Ammarkhodja, 2023

Université de Montréal

Département de biochimie et médecine moléculaire, Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé

Régression non linéaire entre les motifs des fibres nerveuses et la sensibilité cornéenne en utilisant l'apprentissage automatique

Présenté par

Lamia Ammarkhodja

A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes

Sébastien Lemieux
Président-rapporteur

Jean Meunier
Directeur de recherche

Isabelle Brunette
Codirectrice

Max Mignotte
Membre du jury

Résumé

Notre projet vise à élucider la relation complexe entre la morphologie des nerfs cornéens et la sensibilité cornéenne, afin d'améliorer la compréhension et le diagnostic des pathologies oculaires. En utilisant deux types d'esthésiomètres : l'esthésiomètre sans contact (NCCA) et le Cochet-Bonnet (CBA) pour mesurer la sensibilité, et en analysant les images de microscopie confocale (IVCM) via le logiciel CCMetrics, nous avons étudié 23 individus, y compris ceux souffrant de diabète et de kératite neurotrophique. Des corrélations négatives significatives entre certains attributs neuronaux et la sensibilité cornéenne ont été identifiées. L'utilisation d'algorithmes d'apprentissage automatique, tels que K-Plus Proches Voisins (KNN), les Réseaux de Neurones (MLP), la Régression à Vecteurs de Support (SVR) et les arbres de décision, a révélé des relations non linéaires complexes. Notre étude encourage l'utilisation de l'apprentissage automatique pour détecter ces relations complexes dans le domaine médical en général et en ophtalmologie en particulier.

Mots clés : Cornée, Nerf cornéen, sensibilité cornéenne, Microscopie confocale, CCMetrics, apprentissage automatique.

Abstract

Our project aims to clarify the complex relationship between the morphology of corneal nerves and corneal sensitivity, to improve understanding and diagnosis of eye pathologies. We used two types of esthesiometers: a non-contact esthesiometer (NCCA) and Cochet-Bonnet (CBA) for sensitivity measurement and analyzed confocal microscopy (IVCM) images using the software CCMetrics. We studied 23 individuals, including those with diabetes and neurotrophic keratitis. Significant negative correlations between certain neuronal attributes and corneal sensitivity were identified. The use of machine learning algorithms, such as K-Nearest Neighbors (KNN), Neural Networks (MLP), Support Vector Regression (SVR), and decision trees, revealed complex non-linear relationships. Our study advocates using machine learning to detect these complex relationships in the medical field, especially in ophthalmology.

Keywords: Cornea, Corneal Nerve, Corneal Sensitivity, Confocal Microscopy, CCMetrics, Machine Learning.

Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	iv
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures	ix
Listes des Sigles et Abréviations	xi
Remerciement.....	xiii
Introduction Générale	1
Chapitre 1 : Revue de Littérature	3
1.1. La Cornée.....	4
1.1.1. Définition.....	4
1.1.2. Anatomie de la cornée	6
1.1.2.1. Épithélium cornéen.....	8
1.1.2.2. Couche de Bowman	8
1.1.2.3. Stroma.....	9
1.1.2.4. Membrane de Descemet	10
1.1.2.5. Endothélium.....	10
1.2. La microscopie confocale (IVCM).....	11
1.2.1. Définition.....	11
1.3. CCMetrics	12
1.4. Algorithmes d'apprentissages automatiques	17
1.4.1. K Plus Proches (KNN)	17
1.4.2. Réseau de Neurones (MLP).....	19

1.4.3. Régression par Vecteurs de Support (SVR)	21
1.4.4. Arbres de Décision	24
Chapitre 2: Régression non linéaire entre les motifs des fibres nerveuses et la sensibilité cornéenne utilisant l'apprentissage automatique.....	27
2.1. Résumé.....	27
2.2. Introduction.....	28
2.3. Méthodes	30
2.3.1. Participants à l'étude	30
2.3.2. Procédures d'évaluation de la sensibilité cornéenne.....	30
2.3.3. Imagerie et analyse de la morphologie nerveuse.....	32
2.3.3.1. Densité des fibres (CNFD)	34
2.3.3.2. Longueur des fibres (CNFL)	34
2.3.3.3. Densité des branches (CNBD)	34
2.3.3.4. Coefficient de tortuosité (CNFT).....	34
2.3.4. Techniques d'apprentissages automatiques	37
2.3.4.1. Prétraitement des données	37
2.3.4.2. Données d'entrée	39
2.3.4.3. Double validation croisée <i>Leave-One-Out</i>	40
2.3.4.3.1. Définition de la <i>Leave-One-Out Cross-Validation (LOOCV)</i> :	40
2.3.4.4. Évaluation des Performances	41
2.3.4.5. Présentation des algorithmes.....	41
2.3.4.5.1. K Plus Proches (KNN).....	42
2.3.4.5.2. Réseau de Neurones (MLP).....	42
2.3.4.5.3. Régression à Vecteurs de Support (SVR).....	43

2.3.4.5.4. Arbres de Décision	43
2.4. Résultats	43
2.5. Discussion	54
2.6. Conclusion	57
Conclusion générale.....	58
Références Bibliographiques	60

Liste des tableaux

Tableau 1. – Aperçu des caractéristiques cliniques et mesures neuronales des participants à l'étude.....	45
---	----

Liste des figures

Figure 1. – Anatomie et dimensions de la cornée.	5
Figure 2. – Structure détaillée de la cornée.	6
Figure 3. – Schéma en trois dimensions de la structure complète de la cornée.	7
Figure 4. – Image de microscopie confocale de l'épithélium cornéen.	8
Figure 5. – Microscopie confocale du stroma cornéen.	9
Figure 6. – Image de microscopie confocale détaillant l'endothélium cornéen.	11
Figure 7. – Ensemble d'images de microscopie confocale affichant les fibres nerveuses du plexus sous-basal de la cornée.	12
Figure 8. – Illustration du traçage effectué sur les images de microscopie confocale d'un patient spécifique.	14
Figure 9. – Illustration d'un résultat du traçage réalisé sur des photos de microscopie confocale d'un patient donné.	15
Figure 10. – Illustration des différents aspects du plexus sous basal.	15
Figure 11. – Tracé d'un patient, illustrant la complexité de visualiser les cellules de Langerhans lorsqu'elles se trouvent au-dessus des nerfs.	16
Figure 12. – Illustration représentant le tracé manuel d'un nerf chez un patient.	16
Figure 13. – Images de microscopie confocale révélant des nerfs extrêmement fins.	17
Figure 14. – Illustration des k=5 plus proche voisins du point bleu pour la régression avec KNN [24].	18
Figure 15. – L'architecture typique des réseaux de neurones (MLP) [29].	20
Figure 16. – Illustration de la méthode SVR et de sa fonction à minimiser [32].	21
Figure 17. – Transformation des données en un espace de caractéristiques de dimension plus élevée par les fonctions noyau, facilitant ainsi leur séparation linéaire [33].	22
Figure 18. – Architecture typique de l'algorithme SVR [31]	23
Figure 19. – L'architecture typique de l'arbre de régression. LM sont des modèles linéaires [36].	25

Figure 20. – Vue d'ensemble schématique des étapes clés de cette étude, présentées dans un ordre de lecture de gauche à droite.	26
Figure 21. – Comparaison des méthodes d'évaluation de la sensibilité cornéenne.	32
Figure 22. – Illustration, basée sur une image de microscopie confocale, de la méthode utilisée pour calculer la tortuosité.....	35
Figure 23. – Ensemble d'images issues de la microscopie confocale in vivo, montrant le plexus sous-basal de la cornée.....	36
Figure 24. – Illustration de la table des règles de traçage utilisées dans l'analyse manuelle avec le logiciel CCMetrics, comprenant 11 règles numérotées.....	37
Figure 25. – Analyse de régression linéaire décrivant l'impact de la pression NCCA sur les attributs neuronaux.	46
Figure 26. – Comparaison des RMSE de cinq algorithmes d'apprentissage automatique, représentée par des barres.....	48
Figure 27. – Comparaison du RMSE moyen des quatre algorithmes (KNN, Arbre de Décision, MLP et SVR) sur diverses combinaisons de caractéristiques neuronales.	48
Figure 28. – Comparaison des performances de cinq méthodes différentes de modélisation (hyperparamètres optimaux) pour prédire la variable cible (NCCA) en fonction de la densité des fibres.....	49
Figure 29. – Comparaison des prédictions de sensibilité cornéenne NCCA (en mbar) entre cinq modèles d'apprentissage automatique.	51
Figure 30. – Illustration du processus de régression pour prédire la sensibilité cornéenne NCCA (en mbar).	53

Listes des Sigles et Abréviations

Toutes les abréviations présentes dans cette liste sont formulées en anglais, cependant, vous les trouverez exprimées en français dans le reste du mémoire.

- CBA: Cochet-Bonnet Aesthesiometer (esthésiomètre de Cochet-Bonnet)
- CNBD: Corneal Nerve Branch Density (Densité des Branches Nerveuses Cornéennes)
- CNFD: Corneal Nerve Fiber Density (Densité des Fibres Nerveuses Cornéennes)
- CNFL: Corneal Nerve Fiber Length (Longueur des Fibres Nerveuses Cornéennes)
- CNFT: Corneal Nerve Fiber Tortuosity Coefficient (Coefficient de Tortuosité des Fibres Nerveuses Cornéennes)
- DNK: Diabetic Neurotrophic Keratopathy (Kératopathie Neurotrophique Diabétique)
- HMR: Hôpital Maisonneuve-Rosemont
- IA: Artificial Intelligence (Intelligence Artificielle)
- IVCM: In Vivo Confocal Microscopy (Microscopie Confocale In Vivo)
- KNN: K-Nearest Neighbors (K-Plus Proches Voisins)
- LASIK: Laser-Assisted in Situ Keratomileusis (Kératomileusis Assistée par Laser In Situ)
- LOO: Leave-One-Out
- LOOCV: Leave-One-Out Cross-Validation (Validation Croisée Leave-One-Out)
- MAE: Mean Absolute Error (Erreur Absolue Moyenne)
- MLP: Multilayer Perceptron (Perceptron Multicouche)
- MSE: Mean Squared Error (Erreur Quadratique Moyenne)
- NCCA: Non-Contact Corneal Aesthesiometer (esthésiomètre Cornéen Sans Contact)
- NGF: Nerve Growth Factor (Facteur de Croissance Nerveuse)

- OK: Orthokeratology (Orthokératologie)
- PCG: Primary Congenital Glaucoma (Glaucome Congénital Primaire)
- PDIC: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique)
- RBF: Radial Basis Function
- RMSE: Root Mean Square Error (Erreur Quadratique Moyenne Racine)
- SNP: Sub-Basal Nerve Plexus (Plexus Nerveux Sous-Basal)
- SVM: Support Vector Machine (Machine à Vecteurs de Support)
- SVR: Support Vector Regression (Régression à Vecteurs de Support)
- UVA: Ultraviolet A (Ultraviolet A)

Remerciement

Pour commencer, j'aimerais sincèrement remercier mon directeur de recherche, Jean Meunier, pour sa supervision et son suivi assidu de mon projet pendant mes deux années de recherche. Sa disponibilité constante pour répondre à mes interrogations a été d'une grande aide. De plus, j'aimerais exprimer ma gratitude envers ma codirectrice, Isabelle Brunette, pour m'avoir aidé à comprendre les notions complexes en ophtalmologie. Bien que ce fût un domaine nouveau pour moi, son soutien m'a permis d'acquérir de nombreuses connaissances dans ce secteur.

Je tiens également à remercier tous les membres de mon laboratoire ainsi que ceux du laboratoire de HMR qui m'ont aidé à mieux acquérir des informations et à développer mes compétences.

Enfin, je suis profondément reconnaissant envers ma famille pour leur soutien moral quotidien durant mes études. Leur appui inconditionnel a été un pilier dans mon parcours. Je remercie également mes amis, qui ont été à mes côtés durant la réalisation de ce projet, pour leur précieuse amitié et leur encouragement constant.

Introduction Générale

La cornée joue un rôle essentiel dans la vision humaine, notamment grâce à sa riche innervation et à d'autres facteurs qui assurent son bon fonctionnement. Cependant, elle peut être affectée par diverses pathologies, qui ont un impact direct ou indirect sur sa sensibilité. Les nerfs cornéens sont essentiels à la préservation de la structure et des fonctions de la cornée. Ils sont cruciaux pour la transmission des sensations tactiles, de la température et de la douleur. De plus, ils contribuent activement aux réflexes de clignement et à la production de larmes de l'œil [1]. De nombreuses recherches sont menées pour comprendre comment les dommages à la cornée réduisent cette sensibilité. Ces études s'intéressent particulièrement à la relation entre la couche nerveuse de la cornée (le plexus sous-basal), où la morphologie des nerfs est clairement visible, et la sensibilité cornéenne. Dans une étude portant sur le glaucome congénital primaire (PCG), une affection oculaire chez les jeunes enfants caractérisée par une pression intraoculaire élevée menaçant la vision, les chercheurs ont découvert des différences significatives [2]. Ils ont observé que la densité moyenne des nerfs sous-basaux et le nombre total de fibres nerveuses étaient distincts entre les patients atteints de PCG et les groupes témoins. Toutefois, la sensibilité cornéenne était similaire dans les deux groupes. L'étude a également révélé des corrélations fortes entre la sensibilité cornéenne et la densité moyenne des nerfs, ainsi que le nombre total de fibres nerveuses dans les deux groupes. Une autre recherche [3], axée sur les maladies de la surface oculaire telles que la sécheresse oculaire et le glaucome, a constaté une diminution significative de la sensibilité cornéenne chez ces patients par rapport aux témoins. La densité et le nombre de nerfs sous-basaux de la cornée étaient également considérablement réduits dans ces conditions. Cette étude souligne que la relation entre la sensation cornéenne et la morphologie des nerfs sous-basaux dépend du mécanisme pathophysiologique de la maladie de la surface oculaire. Dans le contexte du kératocône (une maladie de l'œil où la cornée, qui est normalement ronde, devient mince et commence à se bomber en forme de cône. Cette déformation affecte la vision en causant des irrégularités et une myopie), une étude a révélé des réductions significatives de la densité nerveuse dans les cornées kératoconiques [4]. Il a été observé que les fibres nerveuses stromales épaissies dans ces cornées pourraient expliquer

pourquoi les nerfs cornéens saillants sont souvent visibles à l'aide de la biomicroscopie à la lampe à fente chez les patients atteints de kératocône. Ces études indiquent qu'il existe des changements significatifs dans la morphologie nerveuse dans diverses conditions cornéennes, la corrélation avec la sensibilité cornéenne peut varier selon la maladie ou la condition spécifique affectant la cornée. Dans ce projet, notre but est d'analyser la corrélation entre les données neuronales des nerfs de la cornée et leur sensibilité, afin de déterminer si une relation de régression non linéaire peut être établie, pour cela nous avons testé 4 algorithmes d'apprentissage automatique. Nous explorerons également comment cette relation non linéaire pourrait être utilisée pour diagnostiquer les pathologies cornéennes. La collecte des données représente une étape cruciale et la plus chronophage de notre projet. Nous avons exploré divers instruments pour mesurer la sensibilité cornéenne, notamment les esthésiomètres sans contact (NCCA) et les esthésiomètres de Cochet-Bonnet (CBA). Par ailleurs, le tri des images obtenues par microscopie confocale in vivo (IVCM) nécessite une expertise spécifique et beaucoup de temps. Une analyse minutieuse a été indispensable pour sélectionner les images d'IVCM appropriées pour le traçage manuel à l'aide de CCMetrics, un logiciel utilisé pour générer les valeurs des mesures neuronales après un traçage manuel selon des règles spécifiques. Il est important de souligner que l'application de ces règles n'est pas simple, notamment en raison des diverses pathologies présentes chez les patients que nous avons étudiés.

Notre projet a apporté une innovation significative dans le domaine de la recherche sur la cornée. Nous avons intégré l'apprentissage automatique pour étudier la relation non linéaire entre la morphologie des nerfs cornéens et la sensibilité cornéenne. Cette avancée fera l'objet éventuellement d'une publication scientifique.

Ce mémoire se compose de deux chapitres en plus de son introduction et de sa conclusion. Le premier chapitre offre une compréhension approfondie de l'anatomie de la cornée, y compris ses différentes couches, ainsi qu'une explication détaillée du fonctionnement du logiciel CCMetrics utilisé pour le traçage des images IVCM. Ce chapitre inclut également une présentation des algorithmes d'apprentissage automatique employés. Le deuxième chapitre s'apparente à un article scientifique, décrivant en détail toutes les étapes du projet.

Chapitre 1 : Revue de Littérature

Les maladies oculaires, avec leurs multiples expressions, constituent un défi dans le domaine de l'ophtalmologie. Les brûlures chimiques et thermiques figurent parmi les exemples les plus frappants de lésions capables de causer des dommages importants à l'œil [5]. D'autre part, la kératite neurotrophique (est une affection oculaire de la cornée), caractérisée par sa capacité à diminuer la sensibilité de la cornée en endommageant les nerfs qui l'alimentent, est une maladie dégénérative de la cornée causée par une altération de l'innervation sensorielle [6]. Cette altération entraîne une diminution ou une absence de sensation cornéenne, conduisant à une dégradation de l'épithélium, et éventuellement à l'ulcération, à la fonte, et à la perforation de la cornée. Cette pathologie met en évidence le besoin d'une connaissance approfondie de la structure des nerfs et de leur corrélation avec la fonction qu'ils exercent sur la cornée. D'ailleurs, une étude en 2017 a examiné la structure des fibres nerveuses cornéennes, leur rôle dans la fonction cornéenne et leurs modifications dans les maladies cornéennes, soulignant l'importance de comprendre les aspects morphologiques et fonctionnels des fibres nerveuses pour le développement de traitements plus efficaces pour les maladies de la surface oculaire [7]. Ce type de connaissances pourrait modifier radicalement nos techniques de prévention et de traitement des troubles oculaires, en nous orientant vers des processus plus efficaces de préservation de la santé de la cornée et des stimuli de guérison. C'est pourquoi plusieurs études ont été consacrées à la recherche de liens entre les pathologies oculaires et les propriétés des nerfs du plexus sous-basal. Une étude par M. A. Al-Aqaba, V. K. Dhillon, I. Mohammed, D. G. Said, and H. S. Dua a examiné la structure des fibres nerveuses cornéennes, leur rôle dans la fonction cornéenne et leurs modifications dans les maladies cornéennes [8]. Il met en évidence l'architecture des fibres nerveuses cornéennes, leur rôle dans des conditions saines et pathologiques, ainsi que les changements associés à des maladies spécifiques telles que la kératopathie neurotrophique en

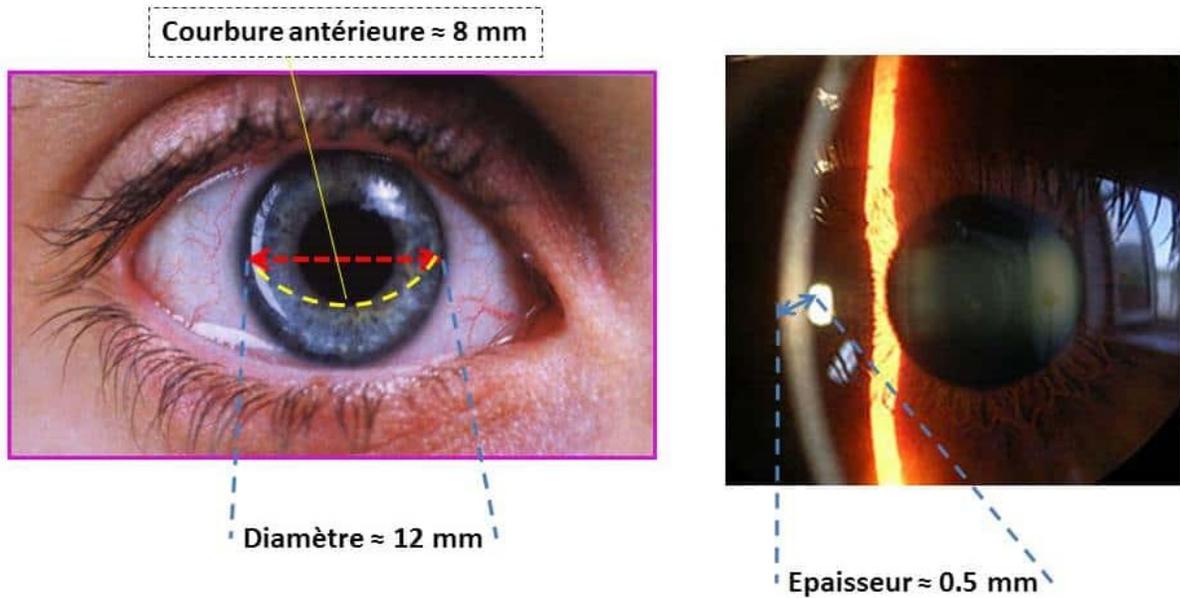
soulignant l'importance croissante de la compréhension des aspects morphologiques et fonctionnels des fibres nerveuses cornéennes pour le développement de traitements plus efficaces pour les maladies de la surface oculaire. Une autre étude en 2017 par M. Sacchetti and A. Lambiase aborde l'importance des facteurs neurotrophiques dans la régénération des nerfs cornéens étant donné que la cornée est le tissu avasculaire, transparent et densément innervé, utile pour les études de médecine régénérative [9]. Enfin, plusieurs études en ophtalmologie ont mis en évidence l'importance de l'utilisation de l'apprentissage machine et de l'apprentissage profond dans l'étude des différentes pathologies oculaires. Une étude en 2019 par D. S. W. Ting et al. a souligné l'impact de l'intelligence artificielle, en particulier de l'apprentissage profond, sur le dépistage, le diagnostic et la surveillance des maladies oculaires telles que la rétinopathie diabétique, le glaucome, la dégénérescence maculaire liée à l'âge, etc [10]. L'article aborde également les défis liés à l'application de l'IA en ophtalmologie, y compris les défis cliniques et techniques, l'explicabilité des résultats des algorithmes, les questions médico-légales, et l'acceptation par les médecins et les patients. Il souligne que l'ophtalmologie, en tant que spécialité médicale riche en imagerie et en données, offre un vaste champ d'application pour l'IA, présentée comme un outil complémentaire pour améliorer l'accès au dépistage des maladies et accroître l'efficacité et la précision des soins.

1.1. La Cornée

1.1.1. Définition

La couche transparente située à l'avant de l'œil, connue sous le nom de cornée, joue un rôle crucial dans notre vision. En tant que première structure traversée par la lumière, elle agit comme une lentille convergente en dirigeant les rayons lumineux vers le cristallin puis la rétine. La cornée est dépourvue de vaisseaux sanguins. Elle a une forme courbée semblable à une coupole hémisphérique et est principalement composée de fibres collagènes qui lui confèrent sa transparence et sa résistance. Recouverte d'un épithélium et d'un endothélium, elle maintient un niveau d'hydratation optimal pour préserver sa clarté. La cornée présente également des dimensions et une courbure spécifique qui varient légèrement d'une personne à l'autre. Son diamètre vertical se situe entre 10 et 11 mm, tandis que son diamètre horizontal se situe entre

11 et 12 mm. Le rayon de courbure moyen au centre est de 7,8 mm ; il augmente vers les bords (la cornée est asphérique). Dans la population caucasienne, l'épaisseur moyenne centrale de la cornée est d'environ 530 microns. La cornée est plus épaisse vers sa périphérie où elle rejoint le tissu scléral, formant ce qu'on appelle le limbe scléro-cornéen. C'est au centre que l'épaisseur de la cornée est minimale [11].



www.gatinel.com

Figure 1. – Anatomie et dimensions de la cornée.

À gauche, l'image illustre la cornée avec une courbure antérieure de 8 mm et un diamètre de 12 mm, comme indiqué par les lignes sur l'œil. À droite, une vue en gros plan révèle l'épaisseur de la cornée, mesurée à 0.5 mm. Ces mesures sont essentielles pour les évaluations ophtalmologiques et les interventions chirurgicales [11].

1.1.2. Anatomie de la cornée

La cornée est faite de plusieurs couches de tissus qui permettent de voir clairement et de garder l'œil en bonne santé (voir figure 2).

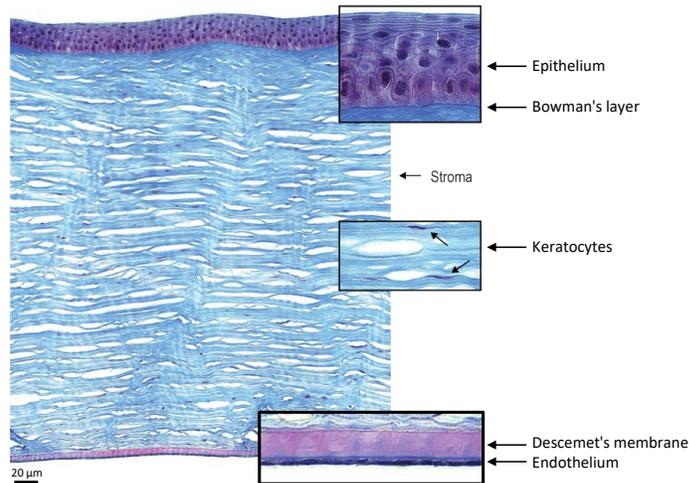


Figure 2. – Structure détaillée de la cornée.

Cette illustration montre les différentes couches de la cornée : l'épithélium, la couche externe, le stroma, qui constitue la majeure partie de la cornée, et l'endothélium, la couche la plus interne. Des images agrandies mettent en évidence les cellules individuelles de l'épithélium, la disposition dense du collagène dans le stroma, ainsi que la structure délicate de l'endothélium [12].

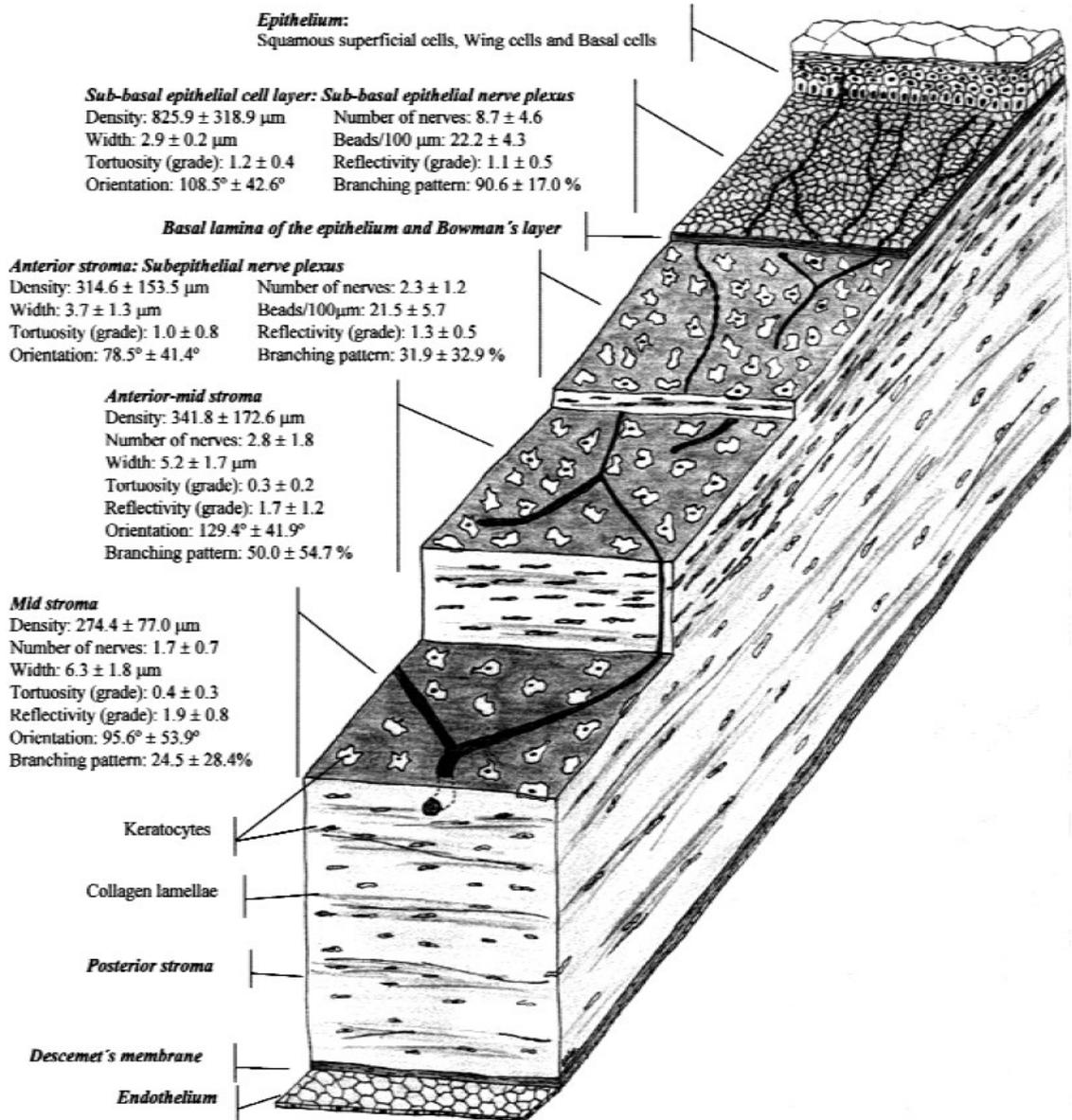


Figure 3. – Schéma en trois dimensions de la structure complète de la cornée.

Image tirée de 'Morphology of Corneal Nerves Using Confocal Microscopy' présente l'organisation de son réseau nerveux issu des nerfs du stroma. Ces nerfs pénètrent dans la cornée au niveau moyen du stroma, se ramifiant ensuite pour former des structures plexiformes dans toute l'épaisseur de la cornée. Les détails de la distribution et de la morphologie des fibres nerveuses dans les différentes strates de la cornée sont mis en évidence par la microscopie confocale (agrandissement de $\times 516$) [13].

1.1.2.1. Épithélium cornéen

L'épithélium cornéen, situé à la surface de la cornée, joue un rôle de protection. Il est fin, composé de plusieurs couches de cellules non kératinisées et a une épaisseur d'environ 50 microns. Il se renouvelle constamment, empêchant l'eau des larmes de pénétrer dans les couches plus profondes et aidant à maintenir la clarté de la cornée pour une bonne vision. Cette couche se trouve juste au contact du film lacrymal, formant la première interface que rencontre la lumière pénétrant dans l'œil [11] (voir figure 4).

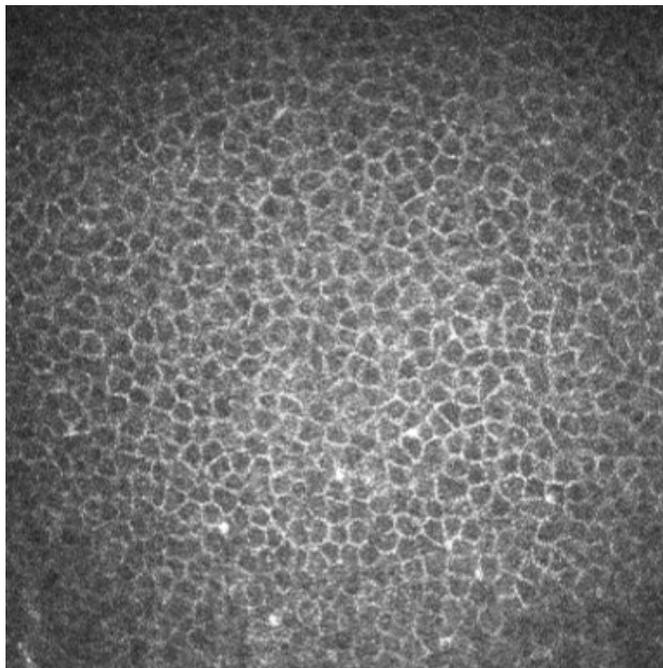


Figure 4. – Image de microscopie confocale de l'épithélium cornéen.

Cette image détaille les cellules de l'épithélium, arrangées en un motif hexagonal précis, qui est crucial pour la protection et la fonction optique de la cornée.

1.1.2.2. Couche de Bowman

La couche de Bowman est une fine couche de tissu dans l'œil, mesurant entre 8 et 14 microns d'épaisseur. Elle se compose de petites fibres de collagène entrelacées, situées entre l'épithélium superficiel de la cornée et le stroma, une autre couche plus profonde. Bien qu'elle ne soit pas

clairement définie comme une membrane à part entière, la couche de Bowman joue un rôle de transition entre ces deux couches. Son rôle exact reste incertain, et des modifications à cette couche ne semblent pas causer de problèmes majeurs pour l'œil [11].

1.1.2.3. Stroma

Le stroma est la partie principale de la cornée, formant environ 90 % de son épaisseur. Il est composé de kératocytes, des cellules spéciales, et d'une matrice qui contient des fibres de collagène. Ces éléments sont disposés de manière régulière pour maintenir la transparence de la cornée. Les kératocytes, entre les couches de collagène, sont essentiels pour produire et entretenir cette matrice. La structure unique du stroma, avec ses couches de collagène parallèles et organisées, permet à la cornée de rester claire et solide [11].

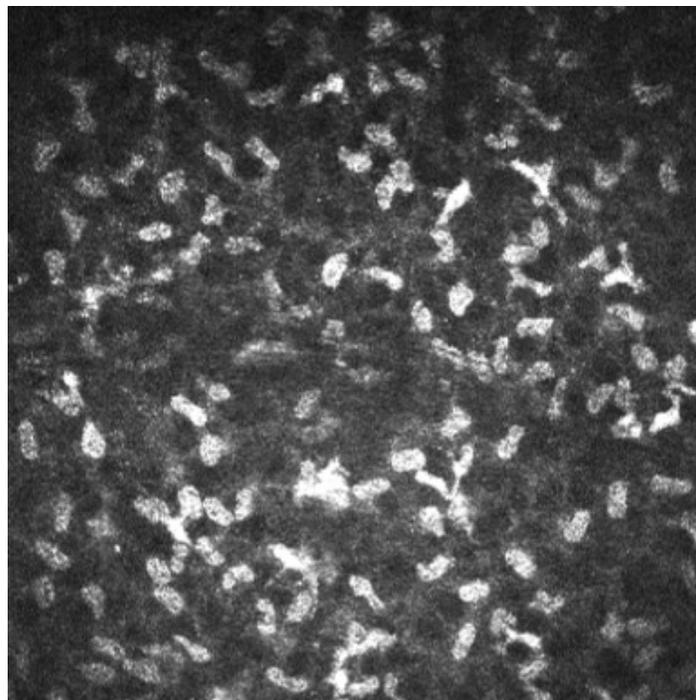


Figure 5. – Microscopie confocale du stroma cornéen.

Cette image révèle la texture complexe et fibrillaire du stroma, la couche épaisse qui forme le corps principal de la cornée, essentielle pour sa force et sa transparence.

1.1.2.4. Membrane de Descemet

La membrane de Descemet est une couche très fine dans la cornée, située entre le stroma et les cellules endothéliales. Elle s'épaissit avec l'âge, passant de 5 microns chez les enfants à environ 15 microns chez les adultes âgés. Elle se compose de deux parties : la partie antérieure formée durant le développement embryonnaire et la partie postérieure produite tout au long de la vie par les cellules endothéliales. Bien qu'elle ne contienne pas de fibres élastiques, la membrane de Descemet possède des propriétés élastiques, ce qui est notable lors de certaines chirurgies de la cornée [11].

1.1.2.5. Endothélium

L'endothélium de la cornée est sa couche la plus interne, composée d'une seule couche de cellules de forme hexagonale. Ces cellules sont uniformes en taille et étroitement liées pour maintenir la transparence de la cornée. Elles agissent comme une pompe, contrôlant l'hydratation de la cornée en éliminant l'excès d'eau. Cette fonction est cruciale pour garder la cornée claire et la vision nette. L'endothélium baigne dans l'humeur aqueuse, un liquide clair entre la cornée et l'iris, et mesure environ 5 microns d'épaisseur [11].

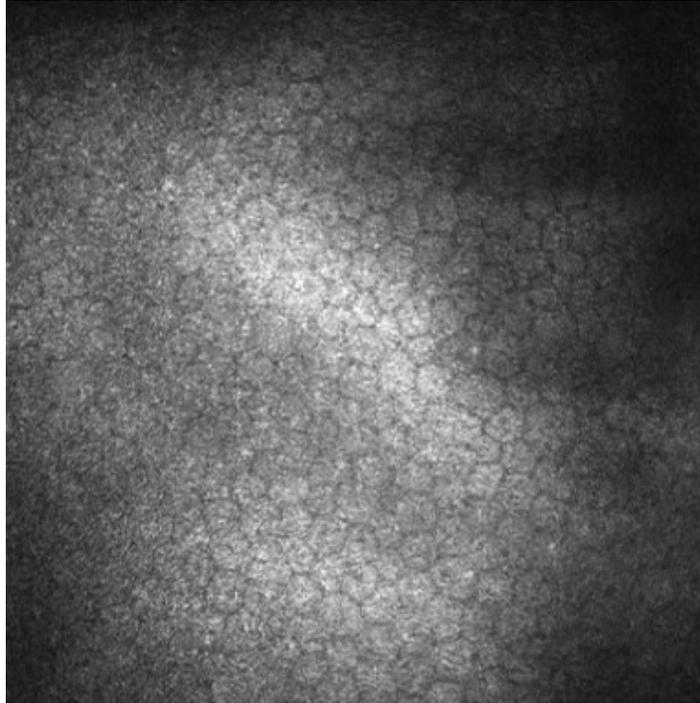


Figure 6. – Image de microscopie confocale détaillant l'endothélium cornéen.

Nous observons le réseau cellulaire caractéristique avec des cellules endothéliales hexagonales, reflétant la structure organisée essentielle à la fonction de régulation hydrique de la cornée pour maintenir sa transparence et son intégrité.

1.2. La microscopie confocale (IVCM)

1.2.1. Définition

La microscopie confocale est une technique permettant d'étudier en détail les différentes couches de la cornée, telles que l'épithélium, le plexus nerveux, le stroma et l'endothélium, directement sur un sujet vivant. Cette méthode utilise un microscope spécial qui isole et illumine de fines tranches de tissu cornéen, permettant une observation précise sans perturbation par les tissus environnants. Bien que certaines structures comme la couche de Bowman et la membrane de Descemet ne soient pas directement visibles chez les cornées saines, la microscopie confocale fournit des images détaillées de la cornée avec une résolution latérale minimale d'environ 1.5 microns [14]. Les images obtenues par la microscopie confocale in vivo ont généralement une résolution de 384x384 pixels d'environ 1.5 microns.

Dans notre étude, nous nous sommes concentrés sur le plexus sous-basal de la cornée, une zone dense en nerfs située sous l'épithélium basale. Cette couche est essentielle pour la sensibilité de la cornée, protégeant l'œil des irritants et blessures. Les nerfs du plexus sous-basal jouent un rôle vital dans la perception sensorielle et dans la régulation des larmes, préservant ainsi la santé et la transparence de la surface oculaire. Grâce à la microscopie confocale, nous avons pu étudier ces nerfs en détail, observant des fibres nerveuses fines et distinctes [14].

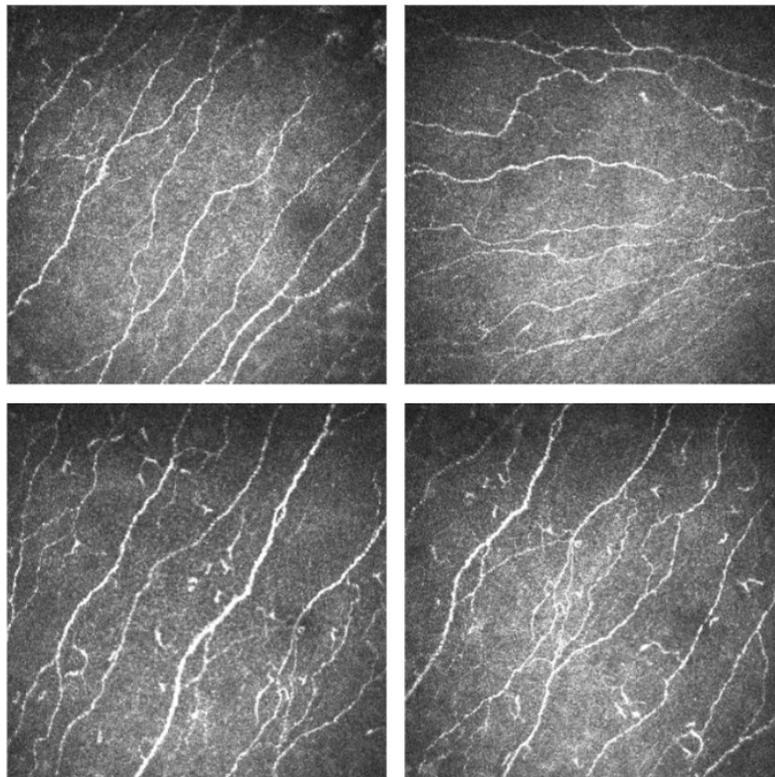


Figure 7. – Ensemble d'images de microscopie confocale affichant les fibres nerveuses du plexus sous-basal de la cornée.

Ces photographies révèlent la complexité et la densité du réseau nerveux cornéen, essentiel à la sensibilité et à la santé de la surface oculaire.

1.3. CCMetrics

Le logiciel CCMetrics a été développé par le groupe de recherche dirigé par le Prof. Rayaz A. Malik à Weill Cornell Medicine-Qatar et à l'Université de Manchester. Il s'agit d'un logiciel validé pour

l'analyse d'images qui permet le traçage manuel et automatique de la morphologie des nerfs cornéens, utilisé principalement dans l'étude de la neuropathie diabétique via la microscopie confocale cornéenne [15].

CCMetrics évalue plusieurs mesures clés de la cornée, telles que la densité des fibres nerveuses cornéennes (CNFD), la densité des branches des fibres nerveuses (CNBD) et la longueur des fibres nerveuses (CNFL) (voir chapitre 2 section Imagerie et analyse de la morphologie nerveuse).

Cet outil est précieux dans le domaine de l'ophtalmologie et de la recherche sur le diabète, offrant une méthode non invasive pour surveiller la dégénérescence et la régénération des nerfs [16], [17], [18], [19], [20].

Dans le cadre de notre étude, nous avons suivi des règles établies par le laboratoire du Professeur Rayaz A. Malik pour réaliser nos tracés sur les images obtenues par microscopie confocale (voir tableau de règles, figure 24, page 37). Ci-après des exemples de ces tracés sont présentés, en détaillant pour chaque cas les règles appliquées ainsi que les défis rencontrés.

Il est essentiel de souligner que le choix des images issues de la microscopie confocale avant le processus de traçage est une étape cruciale. Ceci est dû au fait que nous prenons en compte la continuité des nerfs, c'est-à-dire un nerf qui débute sur une image et se poursuit sur une autre. Cela nous aide à sélectionner l'image la plus appropriée où le nerf, bien que non complet, est nettement visible. De cette manière, nous évitons les images qui se superposent, afin d'éliminer toute redondance.

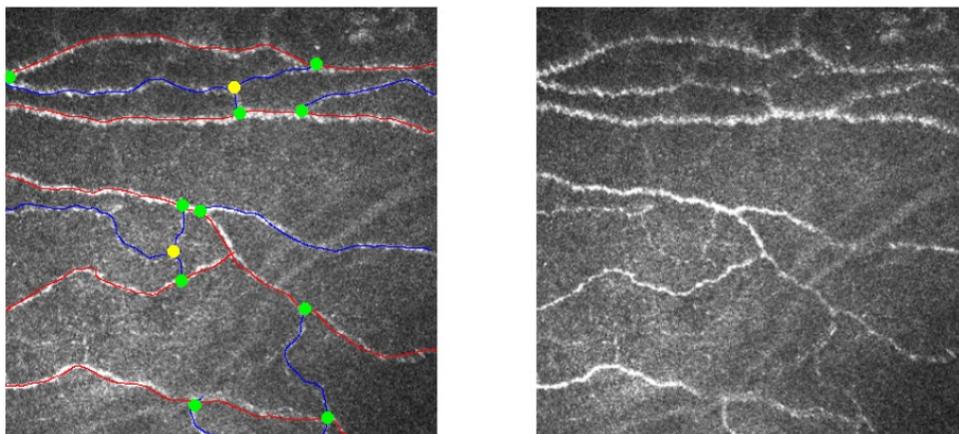


Figure 8. – Illustration du traçage effectué sur les images de microscopie confocale d'un patient spécifique.

Les fibres nerveuses qui dépassent 50% de la longueur de l'image sont soulignées en rouge. L'attention a été portée sur l'identification des croisements entre fibres et branches, en tenant compte du fait que deux fibres principales ne se croisent habituellement pas et qu'un segment de longueur inférieure à 50% est catégorisé comme branche. La prise en compte de l'orientation et de l'angle du nerf est cruciale pour tracer correctement le parcours ininterrompu de la fibre. Les points verts désignent les intersections entre une fibre principale et une branche, tandis que les points jaunes signalent les jonctions entre les branches secondaires.

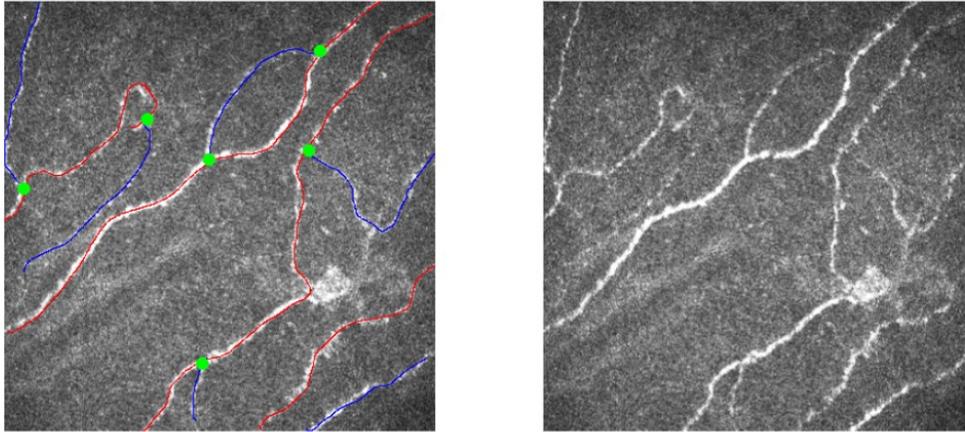


Figure 9. – Illustration d'un résultat du traçage réalisé sur des photos de microscopie confocale d'un patient donné.

Les nerfs plus longs que la moitié de l'image sont marqués en rouge. Les ramifications sont dessinées en bleu, tandis que les intersections entre les nerfs et ces ramifications sont indiquées par des points verts. Parfois, il peut être difficile de suivre la continuité des nerfs, comme on le voit dans la partie gauche de l'image. Il y a également des terminaisons nerveuses à droite de l'image qui peuvent rendre difficile la visualisation de la continuité des nerfs. Il est donc essentiel d'examiner attentivement l'image pour comprendre l'orientation et la continuité des nerfs.

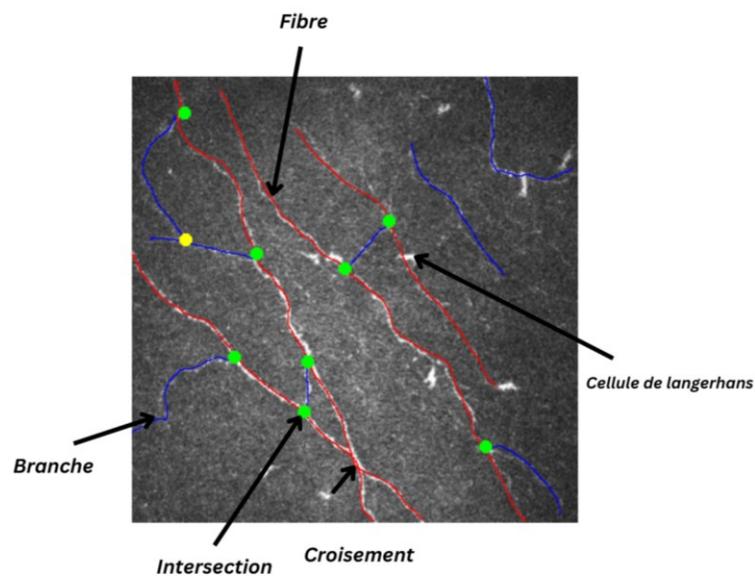


Figure 10. – Illustration des différents aspects du plexus sous basal.

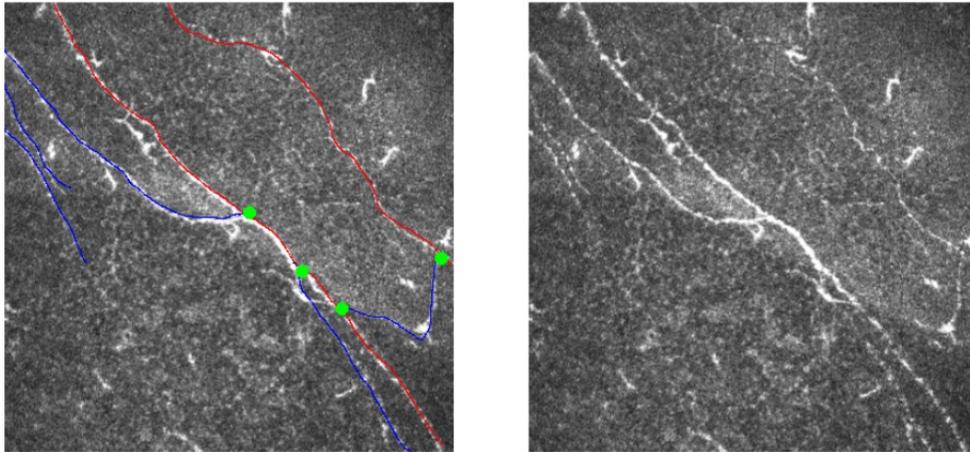


Figure 11. – Tracé d'un patient, illustrant la complexité de visualiser les cellules de Langerhans lorsqu'elles se trouvent au-dessus des nerfs.

Cette proximité peut rendre difficile le tracé précis des cellules. Parfois, les cellules de Langerhans adoptent une forme étoilée, ce qui aide à les identifier. Cependant, il peut être difficile de les distinguer des nerfs, surtout lorsqu'elles présentent seulement deux pointes, similaires à celles d'une étoile.

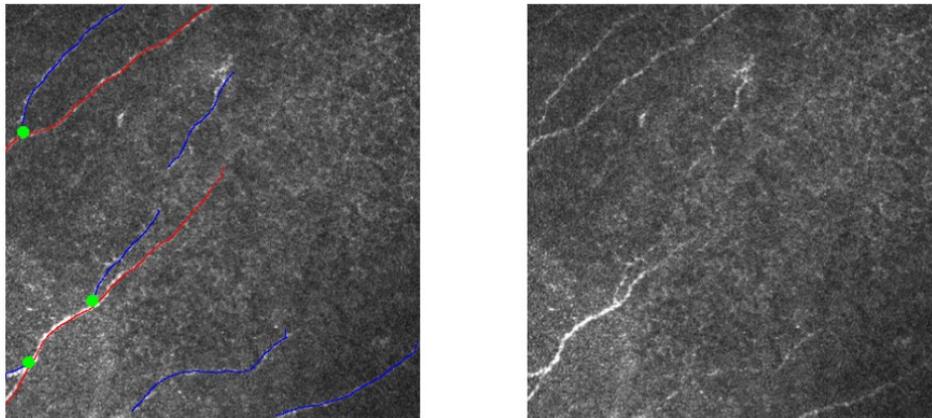


Figure 12. – Illustration représentant le tracé manuel d'un nerf chez un patient.

Cette image montre une discontinuité des nerfs, avec une branche en bleu à gauche et des tracés de fibres en rouge. On observe comment les nerfs s'enfoncent à une autre profondeur, rendant difficile le suivi de leur parcours. Cette situation conduit à des mesures de caractéristiques neuronales peu fiables, malgré la présence effective des nerfs.

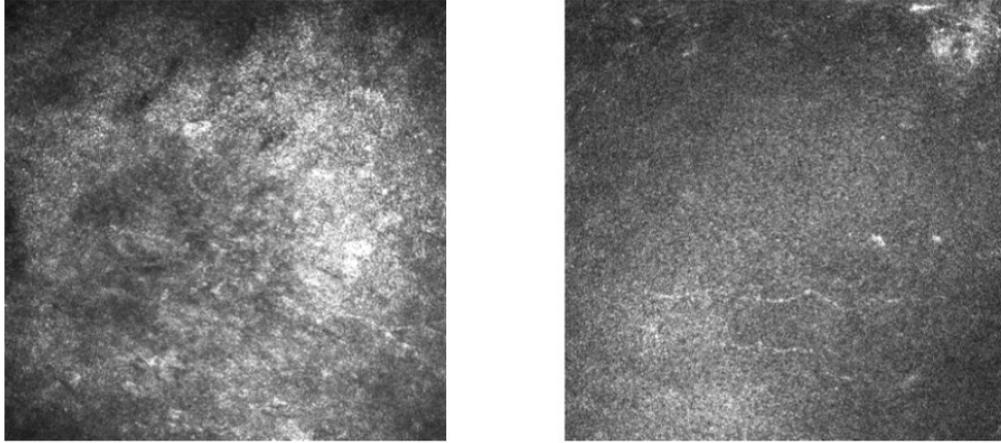


Figure 13. – Images de microscopie confocale révélant des nerfs extrêmement fins.

Si délicats qu'ils soient souvent masqués par des artefacts. Parfois, leur finesse nous amène à peine à distinguer leur présence.

1.4. Algorithmes d'apprentissages automatiques

1.4.1. K Plus Proches (KNN)

L'algorithme des K-voisins les plus proches (KNN) est un algorithme d'apprentissage supervisé. Il peut être utilisé pour la régression et la classification. L'idée de base du KNN est de trouver les K points de données, voisins, les plus proches du nouveau point de données dans l'espace d'apprentissage, puis de prédire la valeur ou la classe à laquelle le nouveau point de données appartient (voir figure 14). Le KNN de régression est différent du classificateur. Comme dans une régression, la variable dépendante (cible ou valeur prédite) et les variables indépendantes (prédicteurs) sont continuées et dispersées. Lorsqu'il y a un nouveau point de données, le nombre de voisins K est trouvé par l'une des métriques de distance dans l'espace de prédicteurs. Après avoir trouvé les voisins, la valeur prédite du nouveau point de données est la moyenne de toutes les valeurs prédites des voisins combinées [21].

Dans notre projet, nous appliquons par défaut la distance euclidienne pour mesurer la proximité entre les points. Cette distance est obtenue en prenant la racine carrée de la somme des différences au carré entre chaque coordonnée d'un point de données nouveau ou de test (x_1) et d'un point de données de l'ensemble d'entraînement (x_2) [22].

$$d(x, y) = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - y_i)^2} \quad [23]$$

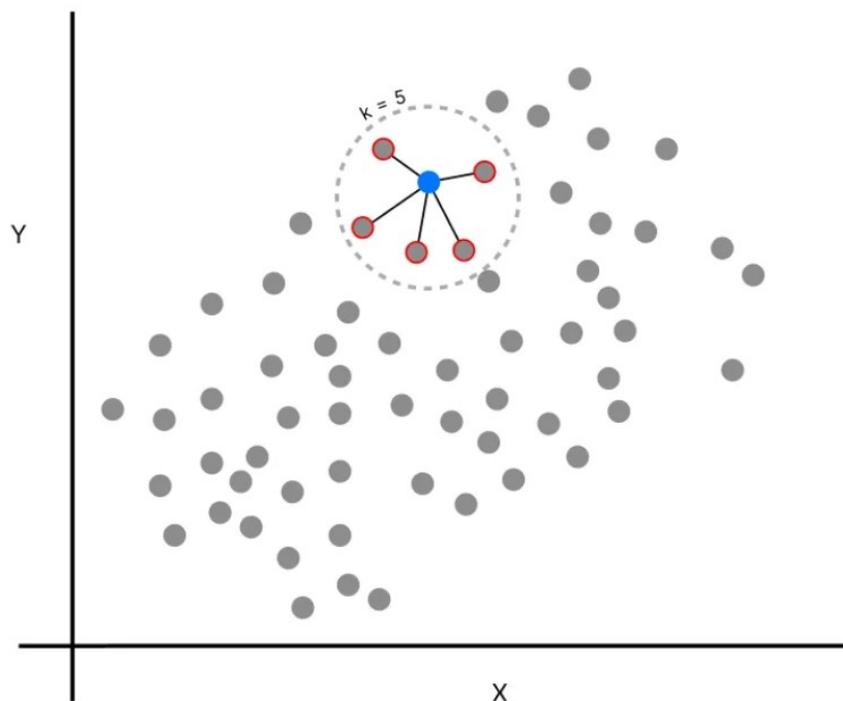


Figure 14. – Illustration des k=5 plus proche voisins du point bleu pour la régression avec KNN [24].

La proximité des voisins au nouveau point est essentielle, car elle influence directement la prédiction. Cette caractéristique rend le KNN à la fois simple et efficace, capable de s'adapter à des données complexes et de saisir des relations non linéaires entre les données et leurs résultats [23].

En Python, avec la bibliothèque *scikit-learn*, on utilise la classe *KNeighborsRegressor* pour appliquer cette technique et obtenir des prédictions fiables [25]. La régression KNN est dite non paramétrique, car elle ne fait aucune supposition sur la forme des données. Elle repose sur l'idée que des données d'entrée similaires aboutiront vraisemblablement à des sorties similaires. Pour faire une prédiction, KNN calcule la moyenne des valeurs des k points les plus proches. Trouver le bon k est donc crucial : un nombre trop petit peut mener à un modèle qui s'ajuste trop aux données d'entraînement, tandis qu'un nombre trop grand risque de diluer l'information en

incluant des points moins pertinents. Pour obtenir les meilleurs résultats, il est recommandé de tester différentes valeurs de k et de les évaluer soigneusement [26].

La valeur k de l'algorithme KNN détermine le nombre de voisins qui seront pris en compte pour prédire la valeur d'un nouveau point. Le choix de k , en tant qu'hyperparamètre, est déterminant pour la qualité de la prédiction, pour cela il est essentiel de trouver le juste équilibre afin que le modèle soit généralisable mais également précis [27].

1.4.2. Réseau de Neurones (MLP)

Un modèle de régression peut utiliser un réseau de neurones artificiels pour prédire des valeurs numériques, comme les prix ou les températures. Ce modèle complexe est capable de détecter et de modéliser des relations subtiles entre les données d'entrée (prédicteurs) et de sortie (cible ou valeur prédite). Il se distingue par sa structure multicouche, où chaque couche est formée de neurones interconnectés. L'apprentissage dans le *MLPRegressor* se fait par un processus appelé rétropropagation de l'erreur, qui consiste à ajuster progressivement les paramètres internes du modèle pour améliorer la précision des prédictions. Pour évaluer sa performance, le *MLPRegressor* utilise l'erreur quadratique, une méthode qui vise à minimiser l'écart entre les valeurs prédites et les valeurs réelles [28].

Les réseaux MLP sont souvent composés d'une couche d'entrée (*input layer*), d'une ou plusieurs couches cachées (*hidden layer*) non linéaires, et d'une couche de sortie (*output layer*). Chaque couche peut contenir une ou plusieurs unités de traitement non linéaires appelées neurones ou nœuds. La figure 14 représente un schéma d'un réseau MLP typique comprenant trois couches : la couche d'entrée, la couche cachée et la couche de sortie [29].

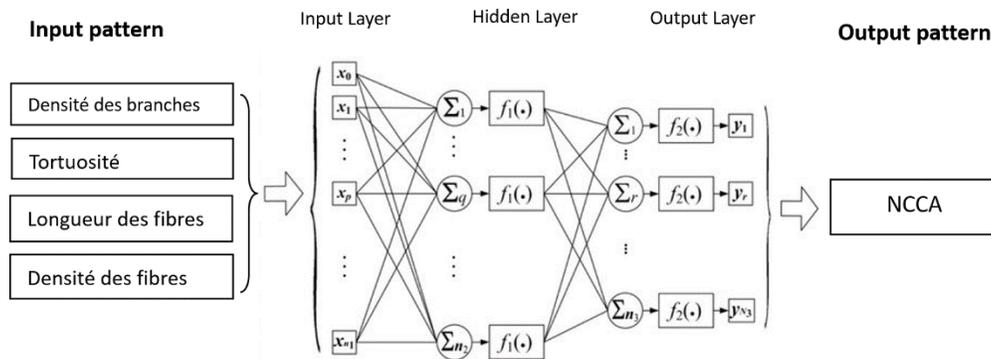


Figure 15. – L’architecture typique des réseaux de neurones (MLP) [29].

Mathématiquement, un MLP à trois couches comprenant n_1 nœuds d’entrée, n_2 nœuds cachés et n_3 nœuds de sortie, s’exprime comme suit :

$$y_r = f_2\left(\sum_{q=0}^{n_2} w_{qr}^2 \cdot f_1\left(\sum_{p=0}^{n_1} w_{pq}^1 \cdot x_p\right)\right) \quad ; \quad r \in [1, n_3]$$

Où p , q et r sont les indices des nœuds d’entrée, cachés et de sortie, respectivement ; x_p est le nœud d’entrée de la couche d’entrée, w_{pq}^1 est l’ensemble de poids reliant les couches d’entrée et cachée, w_{qr}^2 est l’ensemble de poids reliant les couches cachées et de sortie, y_r représente les sorties du réseau, $f_1(g)$ est la fonction d’activité de la couche cachée, et $f_2(g)$ est la fonction d’activité de la couche de sortie [29]. Dans notre projet il peut y avoir jusqu’à 4 entrées (n_1) et une seule sortie (n_3) (Figure 15).

Dans notre projet, nous avons utilisé quatre hyperparamètres essentiels. Le premier est la taille des couches cachées (*hidden_layer_sizes*), indiquant le nombre et la taille de ces couches. Ce paramètre est crucial pour déterminer la capacité du modèle à appréhender des relations complexes dans les données. Le deuxième hyperparamètre, le taux d’apprentissage initial (*learning_rate_init*), joue un rôle clé dans la vitesse à laquelle le modèle ajuste ses poids durant l’entraînement, équilibrant efficacement la convergence rapide avec le risque de sauter au-delà de la solution optimale. Le troisième, (*max_iter*), définit le nombre maximal d’itérations d’entraînement, permettant au modèle de converger vers une solution stable tout en évitant un processus d’entraînement prolongé inutilement. Enfin, l’hyperparamètre (*activation*) détermine la fonction d’activation pour les neurones, influençant la façon dont le réseau traite et apprend

des patterns non linéaires. L'ensemble de ces hyperparamètres façonne de manière significative l'apprentissage, la performance et la précision du modèle dans notre projet [26].

1.4.3. Régression par Vecteurs de Support (SVR)

La SVR est un algorithme d'apprentissage supervisé et représente une adaptation élégante et puissante de la théorie des machines à vecteurs de supports (SVM) de classification utilisée pour la régression. Au lieu de simplement séparer les catégories comme dans la classification, SVR vise à ajuster une fonction aux données tout en maintenant une marge d'erreur acceptable [30].

Étant donné un ensemble d'entraînement $\{(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_n, y_n)\} \subset X \times R$

où X est l'espace caractéristiques des motifs d'entrée ($X=R^m$), le SVR vise à identifier un hyperplan avec une déviation maximale ϵ par rapport aux valeurs cibles expérimentales y_i .

$$f(x) = \langle w, x \rangle + b$$

où $w \in X$, $b \in R$ et $\langle \cdot, \cdot \rangle$ est le produit scalaire dans X . On peut montrer que la norme euclidienne $\|w\|^2$ doit être minimisée, ce qui conduit à un problème d'optimisation convexe contraint [31].

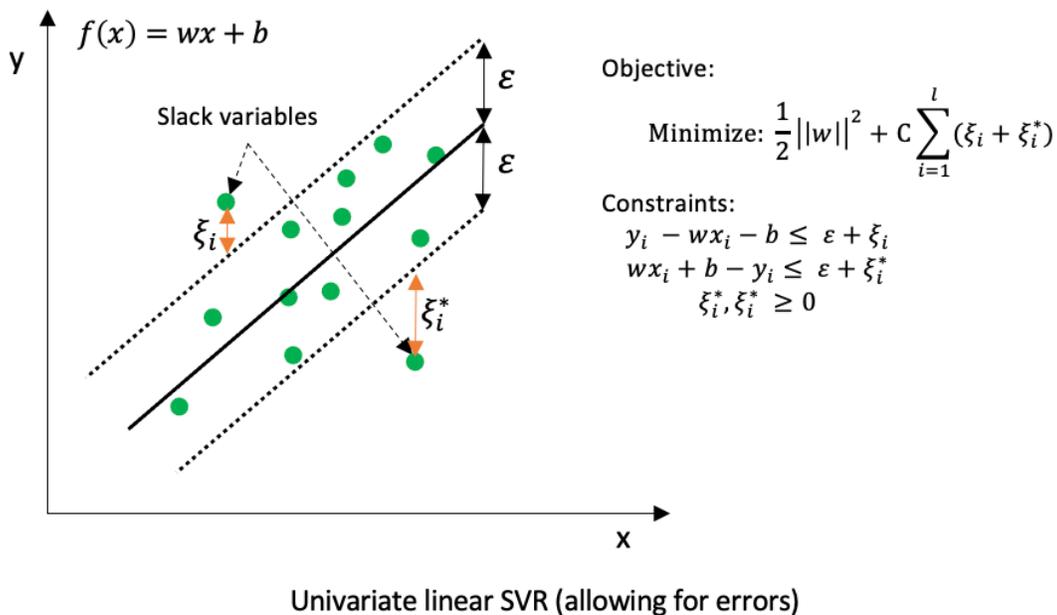


Figure 16. – Illustration de la méthode SVR et de sa fonction à minimiser [32].

Dans le problème d'optimisation, des variables d'écart $\varepsilon_i, \varepsilon_i^*$ sont généralement introduites, pour permettre une certaine marge d'erreur. Ces variables représentent la différence entre l'erreur d'observation et ε pour les observations en dehors du tube ε . Les observations dont les erreurs sont inférieures à ε n'ont pas de $\varepsilon_i, \varepsilon_i^*$.

La fonction de régression optimale est alors donnée par le minimum de la fonction :

$$\frac{1}{2} \|w\|^2 + C \sum_{i=1}^n (\varepsilon_i + \varepsilon_i^*)$$

Où $C > 0$ est une constante qui affecte les déviations tolérées (voir figure 16).

L'algorithme SVR peut être rendu non linéaire en traitant préalablement les motifs d'entraînement x_i au moyen d'une fonction $\phi: X \rightarrow F$; où F est un espace de caractéristiques non-linéaires (voir figure 17).

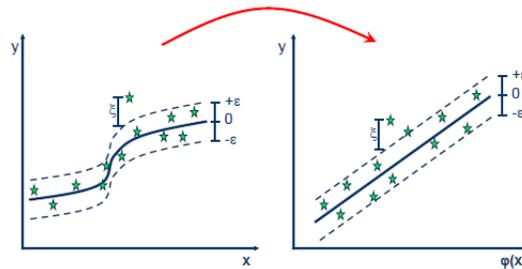


Figure 17. – Transformation des données en un espace de caractéristiques de dimension plus élevée par les fonctions noyau, facilitant ainsi leur séparation linéaire [33]

L'algorithme SVR (voir figure 18) se fonde sur les produits scalaires entre les divers attributs. Par conséquent, il est possible d'opter pour un noyau (kernel) $k(x_i, x_j) = \langle \phi(x_i), \phi(x_j) \rangle$ plutôt que d'utiliser explicitement la fonction de transformation $\phi(\cdot)$. La flexibilité de SVM réside dans l'utilisation de différents "kernels", qui permettent d'adapter le modèle à des relations complexes entre les caractéristiques des données, rendant SVR efficace pour modéliser des relations, simples ou complexes, dans des espaces de grande dimension [21]. Les fonctions de noyau fréquemment utilisées dans les modèles basés sur le SVR comprennent les noyaux linéaire,

polynomiale, à fonction de base radiale (RBF) et sigmoïde. Le choix optimal dépend de l'application spécifique.

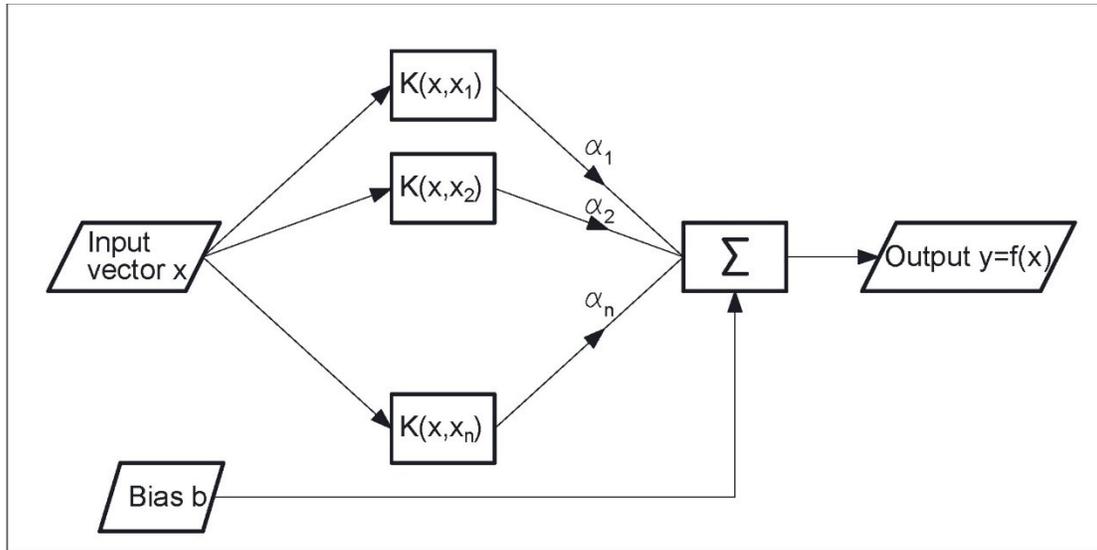


Figure 18. – Architecture typique de l'algorithme SVR [31]

Dans notre projet, nous avons utilisé trois hyperparamètres clés pour configurer le modèle de *Support Vector Regression* (SVR). Le premier est le paramètre C , qui joue un rôle crucial en tant que régulateur de la complexité du modèle, en équilibrant la précision sur les données d'entraînement et la capacité de généralisation. Un C plus élevé vise à minimiser l'erreur sur les données d'entraînement mais peut risquer de surapprendre, tandis qu'un C plus bas favorise un modèle plus général mais potentiellement moins précis. Le second hyperparamètre, γ , est spécifique aux noyaux non linéaires comme le *RBF*. Il détermine l'étendue de l'influence d'un seul point de données, avec un γ élevé conduisant à des modèles plus complexes et potentiellement plus précis, mais plus susceptibles de surapprendre. Enfin, le choix du noyau, tel que linéaire, polynomial, RBF ou sigmoïde, définit la façon dont les données sont transformées, influençant directement la capacité du modèle à capturer des relations complexes entre les variables [34].

1.4.4. Arbres de Décision

Dans l'arbre de régression, on utilise un arbre de décision pour prédire des valeurs réelles. Les nœuds internes de l'arbre représentent les variables d'entrée et les feuilles indiquent les valeurs prédites. Le processus commence avec toutes les données dans le nœud racine, puis elles sont subdivisées de manière récursive en sous-ensembles. Chaque sous-ensemble utilise un modèle de régression linéaire multivariable pour les prédictions. Ce processus permet une modélisation précise et détaillée des données [35].

L'algorithme itératif alloue initialement toutes les données à deux branches, en considérant toutes les divisions potentielles sur chaque prédicteur. Ensuite, la procédure de croissance de l'arbre de régression se poursuit en divisant chaque branche en partitions plus petites à mesure que le système se développe. À chaque étape, le processus trouve la subdivision en deux partitions distinctes qui minimisent la déviation quadratique minimale, définie comme suit :

$$R(t) = \frac{1}{N(t)} \sum_{i \in t} (y_i - y_m(t))^2$$

Où $N(t)$ est le nombre d'échantillons dans le nœud t , y_i est la valeur prise par la variable cible dans la i -ème unité et y_m est la moyenne de la variable cible dans le nœud t . Cette somme évalue l'« impureté » à chaque nœud. En effet, le processus de division à chaque nœud est effectué sur la base de la fonction suivante de $R(t)$:

$$\phi(S_p, t) = R(t) - p_L R(t_L) - p_R R(t_R)$$

Où t_L et t_R sont les nœuds gauche et droit générés par la subdivision S_p , tandis que p_L et p_R sont les proportions attribuées dans les nœuds enfants gauche et droit. Enfin, la division S_p qui maximise la valeur de $\phi(S_p, t)$ est choisie [36].

La procédure est répétée jusqu'à ce que le niveau d'impureté le plus bas soit atteint ou jusqu'à ce qu'une règle d'arrêt soit satisfaite. Une règle d'arrêt peut dépendre du seuil de variation minimale d'impureté fourni par de nouvelles divisions, du nombre minimum d'unités dans chaque nœud, ou de la complexité maximale de l'arbre[36], [37].

Dans notre utilisation de l'algorithme DecisionTreeRegressor, l'hyperparamètre profondeur de l'arbre s'avère être un aspect fondamental pour équilibrer la complexité et la généralisation du modèle. Cette profondeur indique le nombre maximal de niveaux que l'arbre peut atteindre, depuis la racine jusqu'aux feuilles. Une profondeur plus grande permet à l'arbre de modéliser des relations plus complexes en créant davantage de divisions, mais elle peut aussi mener à un surapprentissage. Le choix de la profondeur optimale est généralement effectué via une validation croisée, où différentes profondeurs sont testées pour identifier celle qui offre les meilleures performances sur un ensemble de validation [38].

Un modèle d'arbre de régression entièrement développé peut être confronté au problème du surajustement, qui se produit lorsque le modèle d'apprentissage automatique est devenu trop familier avec les données sur lesquelles il a été entraîné et, par conséquent, il est moins efficace s'il est appliqué à un autre ensemble de données. Ce risque est généralement minimisé au moyen d'un processus d'élagage (*pruning*) qui réduit la taille du modèle d'arbre de régression en supprimant les divisions qui n'améliorent pas significativement la capacité de prédiction [36].

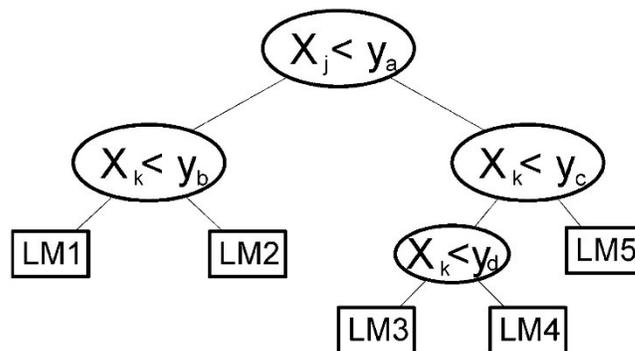


Figure 19. – L'architecture typique de l'arbre de régression. LM sont des modèles linéaires [36].

Pour une compréhension plus claire de notre projet, nous présentons un schéma récapitulatif. Ce schéma détaille les étapes clés, débutant par l'acquisition d'images de microscopie. Ces images sont ensuite analysées pour extraire les mesures neuronales nécessaires. Ces mesures

sont par la suite intégrées dans des algorithmes d'apprentissage automatique, ce qui nous permet finalement de prédire la valeur cible relative à la sensibilité (voir figure 20).

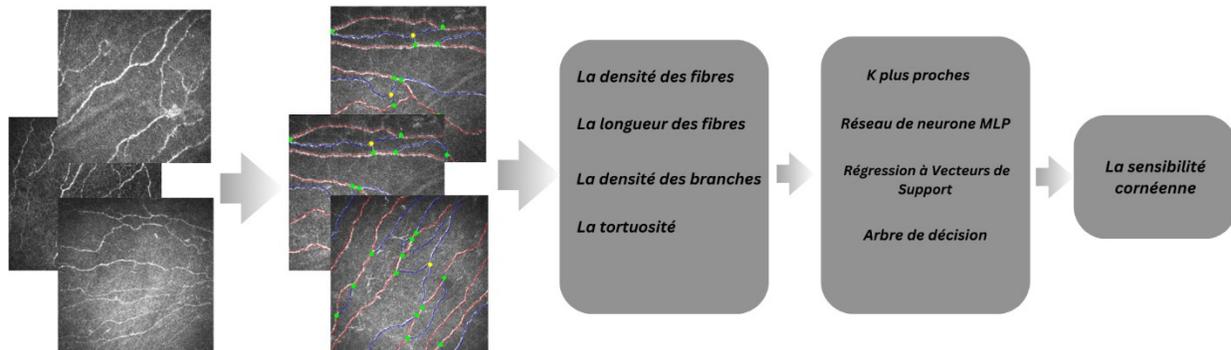


Figure 20. – Vue d'ensemble schématique des étapes clés de cette étude, présentées dans un ordre de lecture de gauche à droite.

Chapitre 2: Régression non linéaire entre les motifs des fibres nerveuses et la sensibilité cornéenne utilisant l'apprentissage automatique.

Avant-propos

Ce chapitre présente la version française d'un article scientifique destiné à être soumis ultérieurement en anglais. De ce fait, il est possible de rencontrer des répétitions par rapport au chapitre précédent, nécessaires pour en garantir l'exhaustivité.

2.1. Résumé

La cornée, en tant qu'élément indispensable de la vision humaine, abrite une couche richement innervée, ce qui en fait l'une des parties les plus sensibles du corps humain. L'objectif de ce projet est d'explorer la relation entre la morphologie des nerfs au niveau du plexus sous-basal et la sensibilité cornéenne. Nous avons employé deux méthodes pour évaluer cette sensibilité : un esthésiomètre sans contact (NCCA) et un esthésiomètre de Cochet-Bonnet (CBA). Les images obtenues par microscopie confocale (IVCM) ont été traitées à l'aide du logiciel semi-automatique CCMetrics, permettant la mesure manuelle des caractéristiques neuronales telles que la densité des fibres, la densité des branches, la longueur des fibres et leur tortuosité. Cette étude a été menée sur un groupe de 23 individus, comprenant 7 patients sains ainsi que 16 patients présentant diverses pathologies, telles que le diabète et la kératite neurotrophique. Nous avons ensuite recherché une éventuelle régression linéaire entre les valeurs du NCCA et chaque mesure neuronale individuellement. Il s'est avéré que la densité des fibres et la longueur des fibres étaient les facteurs ayant la corrélation la plus étroite avec la sensibilité. En effet, les corrélations étaient significativement négatives, avec un coefficient de corrélation r^2 de 0.4617 (p-value = 0.0002) pour la densité des fibres, et de 0.4545 (p-value = 0.0001) pour la longueur des fibres. En outre, nous avons utilisé des algorithmes d'apprentissage automatique tels que K-Plus Proches Voisins (KNN), les Réseaux de Neurones (MLP), la Régression à Vecteurs de Support (SVR) et les arbres de décision pour explorer d'éventuelles relations non linéaires entre ces attributs

neuronaux et la sensibilité cornéenne. Toutes les combinaisons possibles de mesures ($n=1$, $n=2$, $n=3$, $n=4$) ont été examinées, où n représente le nombre de mesure. Les tests de quatre algorithmes d'apprentissage automatique ont révélé une relation complexe et non linéaire entre les caractéristiques neuronales (densité et longueur des fibres) et la sensibilité cornéenne. L'arbre de décision a légèrement surpassé les autres, avec un RMSE de 0.54 mbar, suivi de près par le KNN avec 0.56 mbar. La SVR et le MLP ont également montré des performances notables, avec des RMSE de 0.71 et 0.72 mbar, respectivement, dépassant la régression linéaire qui avait un RMSE de 1.28 mbar. Ces résultats mettent en évidence l'importance d'utiliser l'apprentissage automatique pour saisir les relations complexes entre les mesures neuronales et comprendre comment cette complexité peut influencer la sensibilité cornéenne, ce qui aidera également les cliniciens en ophtalmologie dans leurs diagnostics et prises de décision.

2.2. Introduction

La cornée joue un rôle central dans notre capacité à voir clairement. Située à l'avant de l'œil, elle est le premier point de contact pour la lumière entrante, aidant à focaliser cette lumière sur la rétine. Au-delà de sa fonction optique, la cornée est remarquablement sensible, principalement en raison de son dense réseau de terminaisons nerveuses [39]. Cette sensibilité cornéenne est cruciale pour la protection de l'œil contre les blessures, les infections et autres pathologies. Des études antérieures ont clairement mis en évidence une relation entre la morphologie des nerfs cornéens et la sensibilité de la cornée, soulignant l'importance des modifications structurales des nerfs dans la perception sensorielle de cette dernière [40]. Des recherches plus récentes ont indiqué que le facteur de croissance nerveuse (NGF) pourrait favoriser la régénération nerveuse et la sensibilité cornéenne post-LASIK, offrant une amélioration significative par rapport aux traitements conventionnels [41]. Par conséquent, tant la structure nerveuse que les traitements innovants influencent directement la fonction sensorielle cornéenne. Par ailleurs, l'impact du diabète sur le nerf cornéen et la sensibilité de la cornée a été mis en évidence [42]. Le diabète, en perturbant les interactions entre les cellules épithéliales, neuronales et immunitaires, affecte directement la fonction et la santé des nerfs de la cornée, conduisant à la kératopathie neurotrophique diabétique (DNK), caractérisée notamment par une perte de sensibilité [43].

Cependant, une grande lacune demeure dans la littérature actuelle : bien que des analyses aient été menées entre des mesures neuronales individuelles et la sensibilité cornéenne, aucune étude n'a exploré la relation potentielle non linéaire entre plusieurs caractéristiques neuronales simultanément et la sensibilité. De plus, l'utilisation de l'apprentissage automatique pour étudier ces relations complexes n'a pas encore été abordée. Nous avons adopté une approche méthodologique diversifiée pour palier à cette lacune. Nous avons d'abord utilisé deux esthésiomètres distincts, le NCCA (sans contact) et le CBA (Cochet-Bonnet), pour évaluer la sensibilité cornéenne. Pour étudier la morphologie nerveuse, nous avons eu recours à la microscopie confocale (IVCM) et traité les images obtenues avec le logiciel CCMetrics, ce qui nous a permis d'examiner des mesures neuronales spécifiques, tels que la densité des fibres et leur longueur. Reconnaisant le potentiel des relations non linéaires, nous avons également adopté des techniques d'apprentissage automatique, en utilisant spécifiquement l'algorithme K-Plus Proches Voisins (KNN) et les Réseaux de Neurones à Couches Multiples (MLP) pour approfondir nos analyses. Chacune de ces méthodes a été choisie pour sa capacité à fournir des perspectives pertinentes sur les aspects complexes de la sensibilité cornéenne en relation avec la structure nerveuse. L'objectif principal de notre étude est d'explorer en profondeur la relation entre la morphologie des nerfs de la cornée, notamment au niveau du plexus sous-basal, et la sensibilité cornéenne, une caractéristique intrinsèque qui influence directement la capacité de l'œil à réagir aux stimuli extérieurs. Bien que la cornée soit l'un des tissus les plus sensibles du corps humain, principalement du fait de sa riche innervation, la manière dont la structure exacte de ces nerfs influence sa sensibilité demeure une question largement inexplorée. Notre étude vise non seulement à combler cette lacune en combinant des techniques d'imagerie avancées et des méthodes d'analyse, mais aussi à fournir des outils et des connaissances qui pourraient améliorer le diagnostic en ophtalmologie. En recherchant des relations potentiellement non linéaires entre ces paramètres, nous espérons offrir une compréhension plus nuancée de cette interdépendance et, par conséquent, contribuer significativement à la prise en charge des patients en milieu clinique. Ainsi, en révélant les liens complexes entre la morphologie nerveuse et la sensibilité cornéenne, nous aspirons à ouvrir une nouvelle avenue de recherche et de traitement dans le domaine ophtalmologique.

2.3. Méthodes

2.3.1. Participants à l'étude

Dans le cadre de notre recherche, nous avons enrôlé 23 participants au total. Sept d'entre eux ont été sélectionnés comme groupe témoin, composé d'individus sains, et les 16 restants constituaient le groupe de patients pathologiques présentant divers degrés d'affections cornéennes. Chez certains patients pathologiques, une disparité était observée entre les deux yeux, l'un étant sain et l'autre affecté, offrant ainsi un contraste clinique intra-sujet pertinent. Au total, nous avons étudié 33 cornées dont 23 étaient saines et 10 étaient malades.

Il est important de noter que notre étude n'a pas appliqué de critères d'inclusion restrictifs, afin de représenter une population clinique hétérogène. Les informations démographiques pertinentes telles que l'âge et le sexe ont été systématiquement recueillies pour chaque participant. Nous avons recruté 11 femmes et 12 hommes, dont l'âge varie entre 23 et 88 ans.

Notre analyse démographique entre les groupes témoins et pathologiques a montré des résultats intéressants. L'âge moyen des participants était similaire entre les groupes témoins (48,5 ans) et pathologiques (56,0 ans), avec un test t de Student indiquant aucune différence significative ($p = 0.6987$). De même, la répartition des sexes, évaluée par un test de χ^2 (Chi-carré), n'a révélé aucune disparité significative entre les groupes ($p = 0.2959$). Ces constatations indiquent une cohérence démographique entre les groupes, ce qui renforce la fiabilité de nos conclusions cliniques. Elles suggèrent que les variations observées dans nos résultats ne sont pas influencées par des différences d'âge ou de sexe entre les témoins et les patients pathologiques.

2.3.2. Procédures d'évaluation de la sensibilité cornéenne

Pour évaluer la sensibilité cornéenne, nous avons utilisé deux instruments distincts. Le premier est l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet (CBA), un dispositif classique équipé d'un filament de nylon de 0,12 mm de diamètre. Ce filament, dont la longueur est ajustable de 0 à 6 cm (voir figure 21), exerce une pression variable sur la cornée : plus le filament est court, plus la pression est importante. Chez les individus sans pathologie cornéenne, une longueur de filament de 6 cm est généralement indicative d'une sensibilité normale [44], [45].

Bien que largement répandu en ophtalmologie, le CBA est critiqué pour son manque de précision, notamment pour les mesures de faible sensibilité. De plus, il présente un risque de lésion cornéenne due au contact direct [46]. Pour pallier ces limitations, nous avons également fait appel à un esthésiomètre sans contact (NCCA), une évolution du CBA [46], [47].

Le NCCA projette un jet d'air à pression variable sur la cornée sans la toucher. La procédure consiste à augmenter progressivement la pression de l'air jusqu'à ce que le patient perçoive une sensation, puis à la diminuer jusqu'à disparition de cette perception. Les valeurs normales de sensibilité enregistrées avec le NCCA sont de 0.342 ± 0.068 mbar (voir figure 21).

Le NCCA est un instrument utilisé pour évaluer la sensibilité de la cornée. Il fonctionne en permettant un calibrage précis pour des mesures fiables. Il est possible d'ajuster avec une grande précision la pression exercée sur la cornée, permettant ainsi des réglages minutieux jusqu'à 0,02 mbar. Cette fonction garantit des mesures reproductibles [48].

Il faut mentionner que les valeurs de NCCA sont fiables, et ce fait est renforcé par le fait que la sensibilité est mesurée dans deux directions différentes, confirmant ainsi l'exactitude des valeurs obtenues avec le NCCA. Le processus implique un jet d'air calibré dirigé sur le centre de la cornée. La pression est augmentée jusqu'à ce que le patient ressente une sensation, puis elle est progressivement diminuée jusqu'à ce qu'il ne la ressente plus. Ce processus est répété trois fois avec des séries de mesures comprenant des faux positifs et des faux négatifs pour évaluer la fiabilité des résultats.

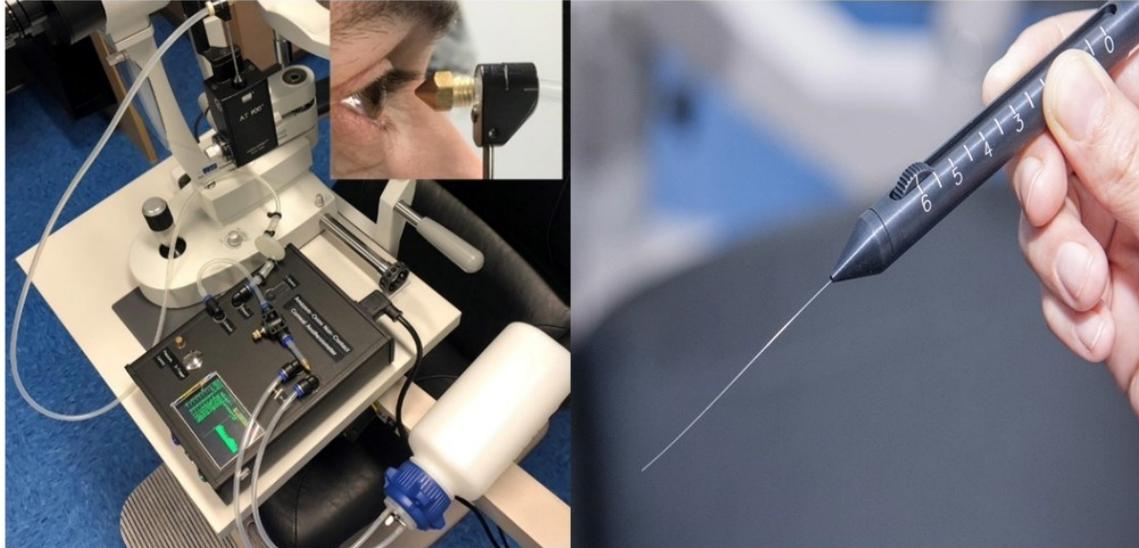


Figure 21. – Comparaison des méthodes d'évaluation de la sensibilité cornéenne.

À gauche, l'esthésiomètre sans contact (NCCA), un outil sophistiqué qui utilise un jet d'air pour mesurer la réaction de la cornée sans contact physique. À droite, l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet (CBA), une méthode traditionnelle qui emploie un filament de nylon ajustable pour exercer une pression mesurable directement sur la cornée.

2.3.3. Imagerie et analyse de la morphologie nerveuse

La microscopie confocale *in vivo* est une technique d'imagerie révolutionnaire qui offre une visualisation détaillée du plexus nerveux sous-basal (voir figure 23), ce qui est essentiel pour étudier la morphologie du réseau nerveux et son implication dans diverses pathologies. Elle permet de mettre en exergue les nerfs de la cornée et de générer des images de haute résolution des différentes couches cornéennes sous divers angles [49], [50], [51]. L'utilisation d'un gel et d'une lentille lors de l'examen minimise l'inconfort pour l'œil, faisant de cette technique un choix préférable pour l'examen de la cornée et l'évaluation de la santé oculaire, où elle permet une appréciation fine de l'impact de ces maladies sur la densité et la longueur des fibres nerveuses ainsi que sur la densité des branches [52]. Cette méthode est devenue un outil fondamental dans la recherche ophtalmologique [53]. Une étude par *Docteur Damien Gatinel* [14] met en lumière le rôle capital de la microscopie confocale *in vivo* dans l'observation minutieuse des diverses strates du tissu cornéen. Elle révèle comment cette approche d'imagerie permet de capturer des

images transversales de la cornée avec une netteté remarquable et une profondeur de champ restreinte, facilitant ainsi une compréhension enrichie de la physiologie cornéenne et des processus pathologiques oculaires. Les images obtenues par la microscopie confocale in vivo ont généralement une résolution de 384x384 pixels d'environ 1,5 microns, améliorant notablement la clarté et la qualité des vues transversales de la cornée pour une meilleure compréhension de la physiologie cornéenne et des maladies oculaires.

Avant l'exploitation des images obtenues par la microscopie confocale en utilisant le logiciel CCMetrics, une étape cruciale de sélection des images a été systématiquement appliquée à l'ensemble des patients et pour chaque œil examiné. Étant donné l'importance de la correspondance entre les zones de sensibilité mesurées et les images analysées, nous avons concentré notre attention sur le plexus nerveux sous-basal situé au centre de la cornée. Pour chaque œil, les trois images les plus claires et les plus représentatives de cette région centrale ont été sélectionnées, reflétant notre protocole standardisé pour assurer la cohérence et la qualité des données. Cette sélection rigoureuse était guidée par la pertinence clinique, puisque les mesures de sensibilité étaient également prises au centre de la cornée. Dans les cas où il n'était pas possible de récupérer trois images de qualité optimale, une ou deux images ont été choisies en fonction des meilleures disponibles. Cette méthodologie uniforme de sélection garantit que les analyses subséquentes de la morphologie nerveuse cornéenne sont basées sur des images fiables et précises, assurant ainsi la validité de nos conclusions.

Pour compléter l'analyse, un programme CCMetrics semi-automatisé traite les images obtenues par microscopie confocale [54], [55], [56]. L'opérateur joue un rôle actif en traçant manuellement les nerfs sur les images de microscopie confocale, cette étape implique l'application de règles spécifiques (voir figure 24), en utilisant des codes couleurs pour différencier les structures (par exemple, rouge pour les fibres nerveuses, bleu pour les branches, points verts pour les intersections de fibres et branches, et jaunes pour les intersections entre branches) (voir figure 23). Après ce tracé manuel, le logiciel entre en action en calculant automatiquement des paramètres morphologiques du réseau nerveux de la cornée. Ainsi, l'opérateur fournit la cartographie initiale des nerfs, tandis que le logiciel effectue l'analyse quantitative de ces tracés [57], [58].

2.3.3.1. Densité des fibres (CNFD)

Elle représente le nombre de fibres nerveuses par millimètre carré de la surface cornéenne, est un indicateur quantitatif essentiel de la richesse du réseau nerveux dans cette zone. Les études ont révélé une densité impressionnante, allant de 5400 à 7200 fibres sur une superficie de 90mm² chez les sujets sains, et chez l'homme, cette densité peut atteindre jusqu'à environ 7000 fibres/mm², reflétant la densité et la complexité du plexus nerveux de la cornée [59], [60], [61]. Une CNFD réduite peut être révélatrice de pathologies nerveuses, signalant potentiellement des anomalies ou des atteintes dans le tissu cornéen[62], [63]. Ce paramètre est crucial pour l'évaluation diagnostique et le suivi des maladies oculaires affectant la morphologie nerveuse.

2.3.3.2. Longueur des fibres (CNFL)

Elle se mesure en millimètres, indique la longueur totale des fibres nerveuses observées dans une région spécifique de la cornée. Des études ont révélé que les individus diagnostiqués récemment avec le syndrome de pseudoexfoliation présentent souvent une CNFL réduite, une anomalie qui peut signaler une perte de fibres nerveuses. Une CNFL diminuée est parfois associée à des affections médicales telles que la neuropathie diabétique, où la dégénérescence des nerfs périphériques est fréquente [16], [64].

2.3.3.3. Densité des branches (CNBD)

Elle mesure le nombre de ramifications issues des fibres nerveuses principales dans la cornée. Ce paramètre, crucial en ophtalmologie, est souvent utilisé pour évaluer la richesse du réseau nerveux cornéen et joue un rôle important dans l'appréciation de la santé oculaire, notamment pour évaluer la sensibilité cornéenne et détecter des conditions telles que la sécheresse oculaire [65], [66]. L'unité de mesure de la CNBD est généralement exprimée en nombre de branches par millimètre carré (branches/mm²), offrant une méthode standardisée pour quantifier la densité de ces branches nerveuses sur une surface donnée de la cornée.

2.3.3.4. Coefficient de tortuosité (CNFT)

Il désigne le degré de courbure ou de torsion des fibres nerveuses de la cornée. Cette mesure est essentielle pour détecter les modifications structurelles des nerfs qui peuvent indiquer des problèmes de santé oculaire. Par exemple, une augmentation de la tortuosité peut signaler des

pathologies telles que la sécheresse oculaire, souvent associée à la douleur oculaire chronique [67], [68]. Pour déterminer le CNFT, on compare généralement le chemin réel parcouru par un nerf (la longueur courbe, notée L) à la distance directe entre ses deux extrémités (la longueur droite, notée D). Dans le cas où une fibre est parfaitement droite, L et D seraient équivalents, menant à un coefficient de tortuosité de 0, indiquant ainsi l'absence de tortuosité. À l'inverse, si la fibre est tortueuse, L surpassera D, résultant en un CNFT supérieur à 0. Une fibre est considérée comme relativement linéaire si le calcul de la tortuosité a donné une valeur inférieure à 0.20 [69].

$$\text{Tortuosité} = \frac{L}{D} - 1$$

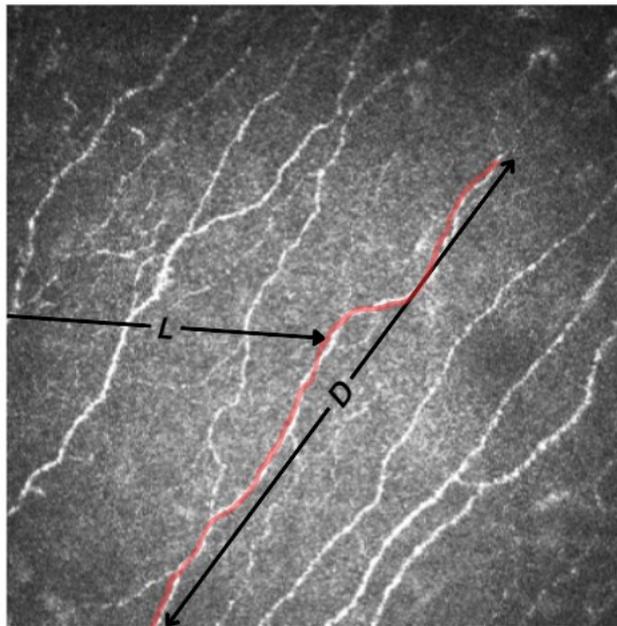


Figure 22. – Illustration, basée sur une image de microscopie confocale, de la méthode utilisée pour calculer la tortuosité

D représente la distance entre les extrémités de la fibre nerveuse, et L indique la longueur totale de la fibre.

La microscopie confocale est particulièrement utile pour analyser les causes des maladies oculaires, surtout post-opératoire de chirurgie cornéenne, pour contribuer à améliorer la

fonction oculaire [70]. Il a été noté que la sensibilité cornéenne est souvent en corrélation avec la densité et la longueur des fibres [71], [72]. Toutefois, la relation avec le coefficient de tortuosité peut varier selon la pathologie concernée [73]. En outre, la microscopie confocale a été largement validée pour l'analyse de diverses maladies oculaires, particulièrement pour l'inspection de la surface oculaire post-chirurgie cornéenne [74], [75], [76]. Elle établit un lien entre les caractéristiques neurologiques et les déficits de sensibilité [77], [78], [79], [80].

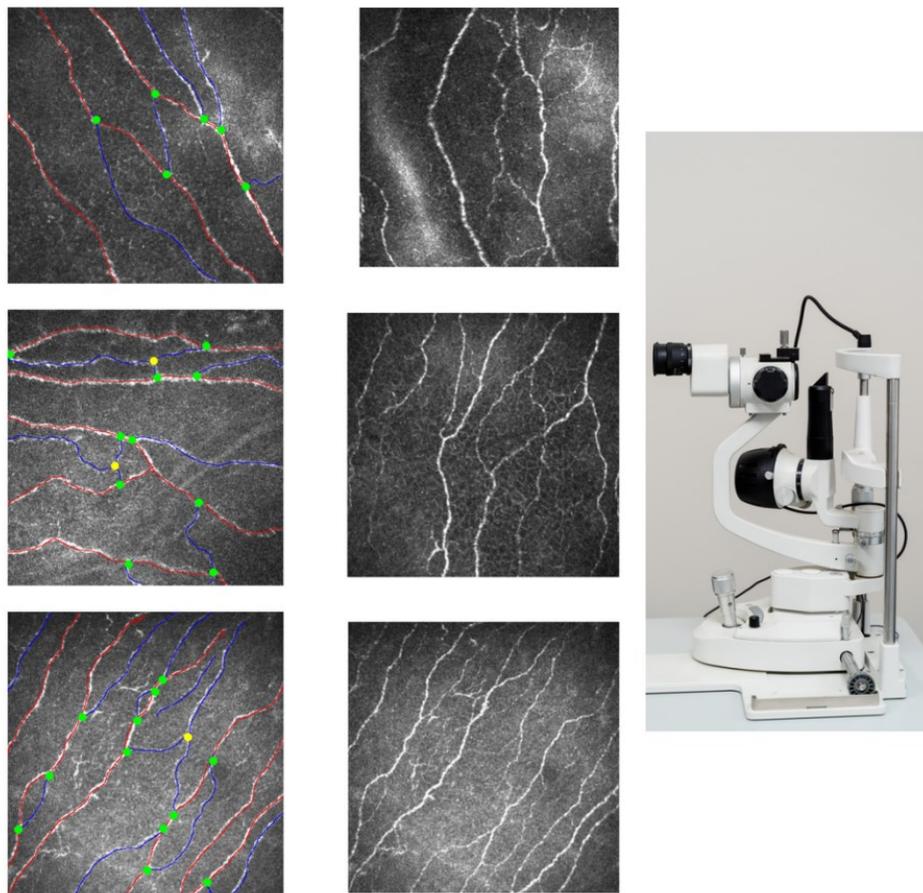


Figure 23. – Ensemble d'images issues de la microscopie confocale in vivo, montrant le plexus sous-basal de la cornée.

Sur la partie gauche, plusieurs images montrent des tracés manuels colorés qui ont été superposés sur les images originales pour marquer les structures nerveuses cornéennes. Ces tracés ont été réalisés avec le logiciel CCMetrics, Au centre, on trouve des images non marquées qui donnent une vue non altérée du réseau nerveux. À droite, le dispositif de microscopie confocale utilisé pour capturer ces images est visible.

Numéro de la règle	La règle
1	Tracer des fibres de gauche à droite.
2	On considère qu'un nerf est une branche s'il est plus court que 50 % de la longueur/largeur de l'image.
3	Indépendamment de sa largeur, de son orientation, de sa direction, ou de sa transparence, une fibre ne peut pas traverser une autre fibre.
4	Marquer les points verts sur les fibres principales seulement.
5	Si deux fibres se rencontrent, l'une est une fibre principale et l'autre une branche.
6	Si deux nerfs se rencontrent, qu'ils ont la même largeur et que leur extrémité respective n'est pas reliée à une autre fibre, alors ces deux nerfs sont des fibres.
7	Si deux nerfs se rencontrent et qu'ils n'ont pas la même largeur, on considère que le nerf le plus large constitue la fibre et que le nerf le plus fin constitue la branche.
8	Si deux nerfs se rencontrent mais qu'il n'est pas possible de déterminer la largeur des nerfs, la fibre suivant la trajectoire la plus linéaire est la fibre principale.
9	Si un nerf est vague mais distinguable et qu'aucune estimation n'est requise, on doit le tracer.
10	Les cellules de Langerhans sont petites et de largeur hétérogène; on ne les trace pas.
11	Une fibre peut être d'une longueur inférieure à 50 % de la longueur/largeur de l'image.

Figure 24. – Illustration de la table des règles de traçage utilisées dans l'analyse manuelle avec le logiciel CCMetrics, comprenant 11 règles numérotées.

Ces directives orientent l'utilisateur sur la manière de tracer correctement les fibres nerveuses dans les images cornéennes et permettent d'assurer la cohérence et la précision dans l'évaluation de la morphologie nerveuse.

2.3.4. Techniques d'apprentissages automatiques

Dans la poursuite de notre analyse, des algorithmes d'apprentissages automatiques ont été déployés pour examiner en profondeur les données collectées. Plusieurs méthodes ont été testées pour évaluer la performance de chacune.

2.3.4.1. Prétraitement des données

Dans le cadre de l'étude sur la sensibilité cornéenne, deux dispositifs distincts ont été utilisés pour mesurer la sensibilité : un esthésiomètre sans contact (NCCA) et l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet (CBA). L'objectif était de garantir la fiabilité des données de sensibilité cornéenne qui seraient par la suite utilisées pour alimenter des modèles d'apprentissage automatique. En effet,

des études antérieures ont montré une forte corrélation entre les mesures obtenues par le NCCA et celles du CBA, validant ainsi l'approche comparative adoptée [47], [81]. Le processus de prétraitement des données impliquait une vérification croisée des mesures de sensibilité recueillies par les deux appareils. Chaque valeur mesurée par le NCCA était systématiquement comparée avec la valeur correspondante mesurée par le CBA, malgré les échelles différentes de mesure du NCCA et du CBA, une cohérence entre les deux est essentielle pour la validité des données. Si les deux mesures sont éloignées des valeurs normales attendues, cela indique une incohérence significative, conduisant à un changement dans la prise de décision. Dans ce cas, même si une mesure est conforme aux attentes mais que l'autre ne l'est pas, l'échantillon est exclu de la base de données pour maintenir la rigueur et la précision de l'étude. Nous avons également éliminé les valeurs de CBA excessivement élevées qui dépassaient le seuil maximal fixé à 8. En effet, il a été nécessaire d'exclure 8 cornées de notre étude en raison de la non-concordance entre les valeurs mesurées par le NCCA et celles obtenues par le CBA. Cette exclusion représente un pourcentage significatif de 24% du total des échantillons étudiés.

Il est essentiel de souligner que les valeurs obtenues par le NCCA ne correspondent pas toujours à celles du CBA. Cette divergence peut s'expliquer par le fait que le jet d'air du NCCA peut accidentellement toucher la paupière ou les cils de l'œil. En conséquence, le patient peut éprouver une sensation qui ne provient pas directement de la cornée. De plus, la perception de cette sensation dépend de l'interprétation personnelle du patient. Par exemple, si le patient ressent une stimulation au niveau des cils, il pourrait l'attribuer à tort à la cornée. Cette situation souligne l'importance de procéder à une validation rigoureuse dans notre étude, pour garantir l'exactitude des mesures de sensibilité cornéenne.

Ce protocole de prétraitement avait pour but de purger l'ensemble de données de toute anomalie ou erreur potentielle qui pourrait fausser les résultats de l'étude. En éliminant les données incompatibles, on s'assure que les modèles prédictifs ne sont entraînés qu'avec des mesures précises et vérifiées, ce qui est essentiel pour la validité et la précision des prédictions futures.

Un élément crucial du prétraitement impliquait également la normalisation des caractéristiques, une étape essentielle pour garantir l'uniformité des données avant l'application de techniques de modélisation [82], [83]. Nous avons employé la technique de mise à l'échelle *MinMax*, qui ajuste chaque caractéristique individuellement pour la faire entrer dans un intervalle prédéfini, typiquement entre 0 et 1 [84], [85], [86]. Cette approche est particulièrement avantageuse lors de l'utilisation de méthodes basées sur la distance, comme la régression des plus proches voisins, ou les algorithmes qui s'appuient sur la descente de gradient. En normalisant les données, nous assurons une comparaison équitable entre les caractéristiques, évitant ainsi toute distorsion due à la variance des échelles de valeurs. Ce processus homogénéise les données et améliore potentiellement la précision et l'efficacité des modèles prédictifs ultérieurs, en fournissant un cadre de données cohérent et équilibré pour l'analyse [87]. Il est crucial de noter que notre processus de normalisation a été appliqué exclusivement sur nos données d'entraînement. De plus, à l'intérieur de la boucle de validation croisée Leave-One-Out (LOO), pour chaque partition de l'ensemble de données, nous avons recalculé et appliqué la normalisation uniquement sur l'ensemble d'entraînement de cette partition spécifique. Cette stratégie prévient les fuites de données et garantit que le modèle est évalué sur des données non biaisées, simulant ainsi une performance plus fidèle lors de l'application à de nouvelles données non observées.

2.3.4.2. Données d'entrée

Pour tous les algorithmes, les mêmes prédicteurs ont été utilisés. La mesure d'entrée (X) peut correspondre à une seule colonne ou à une combinaison de deux, trois ou quatre colonnes à la fois, lesquelles représentent différentes caractéristiques neuronales: la densité et la longueur des fibres, la densité des branches ainsi que la tortuosité. Ces données sont extraites d'un fichier Excel. En ce qui concerne la variable de sortie (Y), elle représente la valeur de la sensibilité cornéenne mesurée par le NCCA, qui a été validée par le CBA. Cette variable est obtenue à partir de la première colonne du même fichier.

2.3.4.3. Double validation croisée *Leave-One-Out*

2.3.4.3.1. Définition de la *Leave-One-Out Cross-Validation (LOOCV)* :

La LOOCV est une méthode de validation croisée où, pour un ensemble de données contenant N échantillons, le modèle est entraîné N fois. À chaque itération, un seul échantillon est utilisé comme ensemble de test, et les $N-1$ autres échantillons restants constituent l'ensemble d'entraînement [88], [89]. Cette approche a été largement démontrée dans divers domaines tels que la spectroscopie, la génomique et l'imagerie médicale, soulignant son efficacité pour estimer de manière précise les performances des modèles dans des applications cliniques [90], [91], [92]

Déroulement de la double LOOCV

Boucle Externe

Pour chaque itération de la boucle externe, un échantillon du jeu de données est mis de côté pour servir plus tard de test final. Les $N-1$ échantillons restants sont utilisés dans la boucle interne pour la sélection des hyperparamètres[88].

Boucle Interne

À l'intérieur de la boucle externe, une autre *LOOCV* est effectuée sur les $N-1$ échantillons. Pour chaque itération de cette boucle interne, un échantillon est mis de côté pour la validation, et les $N-2$ échantillons restants sont utilisés pour l'entraînement. Cette boucle interne est responsable de la recherche des meilleurs hyperparamètres.

Notre étude utilise une double validation croisée *Leave-One-Out*, également appelée algorithme de validation croisée imbriquée répétée, pour l'évaluation des modèles [93], uniformément pour tous les modèles prédictifs, afin d'optimiser les hyperparamètres et d'évaluer leur performance. La première phase emploie la fonction *GridSearchCV* [94], [95], qui est utilisée pour optimiser les hyperparamètres en apprentissage machine par recherche exhaustive, améliorant ainsi la qualité des prédictions [96]. Ensuite, une seconde phase de validation confirme la performance du modèle optimisé sur l'ensemble des données pour une évaluation fiable et généralisable. Cette méthodologie garantit une prédiction précise tout en prévenant le surajustement, et elle est appliquée de manière cohérente à tous les algorithmes étudiés [97].

2.3.4.4. Évaluation des Performances

Afin d'évaluer la performance de nos algorithmes d'apprentissage automatique, nous avons employé des mesures d'évaluation spécifiques. Cette phase est cruciale, car elle nous permet non seulement de suivre le comportement de nos algorithmes, mais aussi de sélectionner l'algorithme le plus adapté à nos besoins et de déceler des relations complexes entre nos données d'entrée et de sortie. Bien qu'il existe plusieurs mesures d'évaluation telles que le MAE, le R^2 et la précision, notre étude de régression privilégie l'utilisation du RMSE et du MSE [98], [99], [100], [101]. Ces mesures ont été largement exploitées dans des problématiques de régression et en apprentissage machine, comme le démontrent plusieurs études antérieures, offrant ainsi une base solide pour notre analyse [102].

Le RMSE (Root Mean Square Error) et le MSE (Mean Squared Error) sont deux mesures utilisées pour évaluer les différences entre les valeurs prédites et réelles de la sensibilité cornéenne, mesurée en mbar. Le RMSE est la racine carrée de la moyenne des carrés de ces différences de la variable de sortie (la sensibilité) et s'expriment dans les mêmes unités (mbar), tandis que le MSE est simplement cette moyenne des carrés des différences, sans prendre la racine carrée [103].

Le RMSE est utilisé pour mesurer la précision de chaque prédiction sur l'ensemble de test pendant la validation croisée *Leave-One-Out (LOO)*. Il aide à évaluer l'efficacité globale du modèle pour différentes combinaisons de caractéristiques. D'autre part, le MSE est employé par la fonction *GridSearchCV* pour déterminer et choisir le meilleur hyperparamètre. Ainsi, même si le MSE n'est pas directement calculé, il joue un rôle essentiel dans l'ajustement fin des paramètres de votre modèle.

2.3.4.5. Présentation des algorithmes

Nous allons maintenant présenter une série d'algorithmes, tous mis en œuvre selon un protocole uniforme. Ce protocole inclut l'utilisation de données d'entrée normalisées et l'application d'une double validation croisée *Leave-One-Out*. Cette approche permet une optimisation précise des hyperparamètres grâce à *GridSearchCV*, qui utilise le MSE (Mean Squared Error) négatif. Enfin, nous évaluons la performance globale de chaque algorithme en utilisant le RMSE (Root Mean

Square Error), offrant ainsi une mesure fiable et détaillée de la précision des prédictions par rapport aux valeurs réelles. Pour mettre en place ces algorithmes, nous avons utilisé des fonctions pré-définies disponibles sur le site de *scikit-learn* [104], [105], [106], [107], d'où proviennent toutes les bibliothèques utilisées dans notre étude de régression.

Les algorithmes implémentés comprennent :

2.3.4.5.1. *K Plus Proches (KNN)*

Le KNN, ou *k-nearest neighbors*, est une méthode d'apprentissage supervisé très efficace, adaptée tant à la régression qu'à la classification. Cette technique prédit la réponse pour une nouvelle donnée en analysant les k voisins les plus proches dans l'espace des caractéristiques. L'attrait principal du KNN réside dans sa simplicité : la prédiction est basée sur la proximité des échantillons voisins, rendant le processus intuitif. Il excelle particulièrement dans les contextes où les relations entre les données sont non linéaires. Pour prédire une valeur, le KNN considère la moyenne des valeurs des k voisins les plus proches. Le choix de 'k' est essentiel, car un k trop faible peut entraîner un surajustement (*overfitting*), tandis qu'un k trop élevé peut incorporer des points moins pertinents, diluant ainsi l'information utile. Ainsi, l'expérimentation avec différentes valeurs de k est souvent conseillée pour optimiser les performances. Dans notre projet, nous utilisons par défaut la distance euclidienne pour mesurer la proximité entre les points [22], [25].

2.3.4.5.2. *Réseau de Neurones (MLP)*

Le réseau de neurones, essentiel à l'apprentissage profond, se compose d'une couche d'entrée, de couches cachées, et d'une couche de sortie, chacune connectée par des poids et des seuils spécifiques. Cette architecture lui permet de traiter des tâches complexes de classification et de régression. Le *MLPRegressor*, un type de réseau de neurones, se distingue par son apprentissage via la rétropropagation et l'utilisation d'une fonction d'identité au lieu d'une fonction d'activation classique, produisant des valeurs numériques réelles. Sa performance est évaluée par l'erreur quadratique. Dans notre projet, quatre hyperparamètres clés ont été ajustés : la taille des couches cachées (*hidden_layer_sizes*), le taux d'apprentissage initial (*learning_rate_init*), le nombre maximal d'itérations (*max_iter*), et la fonction d'activation (*activation*). Ces paramètres

sont cruciaux pour la capacité du modèle à apprendre des relations complexes et pour équilibrer l'efficacité de l'entraînement [26], [28].

2.3.4.5.3. Régression à Vecteurs de Support (SVR)

Une méthode de régression qui cherche à ajuster une fonction proche des données tout en gardant une marge d'erreur acceptable. Elle utilise un "tube" autour de la ligne de prédiction, se concentrant sur les points les plus proches ou à l'extérieur de ce tube, appelés *vecteurs de support*. La SVR équilibre la minimisation des erreurs de prédiction avec le maintien d'un tube étroit. Elle se distingue par l'utilisation de différents noyaux (*kernels*) pour s'adapter à diverses relations dans les données. Dans notre projet, nous avons configuré le modèle SVR avec trois hyperparamètres clés : le paramètre C (régulateur de complexité), γ (influence d'un point dans les noyaux non linéaires), et le choix du noyau. Ces paramètres et la capacité de la SVR à minimiser les erreurs tout en maximisant la marge rendent cette méthode particulièrement adaptée à la modélisation de données complexes et non linéaires [30], [34], [108].

2.3.4.5.4. Arbres de Décision

Les arbres de décision sont des méthodes clés en apprentissage automatique pour la classification et la régression. Ils divisent les données en sous-ensembles homogènes à travers des questions simples, avec chaque division visant à minimiser l'impureté ou l'erreur. Dans la régression, comme avec le *DecisionTreeRegressor*, l'objectif est de minimiser la variance des valeurs cibles dans chaque sous-groupe. L'algorithme commence à la racine de l'arbre et divise les données en réduisant la variance ou une autre forme d'erreur de prédiction, créant une structure arborescente. La profondeur de l'arbre est un hyperparamètre crucial, influençant la complexité et la généralisation du modèle, avec un équilibre trouvé via une validation croisée [38], [109], [110].

2.4. Résultats

Nous débutons par la présentation des résultats obtenus à partir de l'acquisition des données. Cette étape inclut l'intégration des valeurs des caractéristiques neuronales, générées automatiquement par CCMetrics à la suite d'un traçage manuel méticuleux respectant des règles

précises. Une étape supplémentaire de notre analyse a consisté à calculer la moyenne de chaque paramètre neuronal, en tenant compte de l'utilisation de trois images distinctes pour chaque patient. Ensuite, pour assurer la fiabilité de nos données, nous avons procédé à l'élimination de 24% des cornées dont les mesures NCCA ne correspondaient pas à celles du CBA. Cette démarche nous a permis d'obtenir la version définitive de notre base de données. Cette dernière, après révision, intègre les mesures neuronales des patients, qu'ils présentent des pathologies ou non, ainsi que les mesures correspondantes de NCCA et CBA (Voir tableau 1).

NCCA	CBA	Densité des fibres	Densité des branches	Longueur des fibres	Tortuosité
0.22	6	25	12.5	13.72	0.21
0.98	6	22.98	45.83	17.43	0.21
0.22	6	31.25	47.98	27.43	0.24
0.53	6	33.33	31.25	19.64	0.19
0.53	6	16.67	22.92	12.12	0.20
0.32	6	27.08	56.25	21.26	0.19
0.85	6	27.08	20.83	11.97	0.23
0.13	6	16.67	20.83	12.59	0.19
0.53	1	20.83	33.33	15.67	0.22
2.04	6	18.75	8.33	10.37	0.19
0.87	0.9	16.67	14.58	12.85	0.24
0.42	6	25	10.42	11.46	0.13
0.16	6	6.25	0.0	5.38	0.13
0.23	6	20.83	29.17	14.88	0.20
0.47	6	33.33	12.5	17.60	0.22
0.2	6	18.75	18.75	12.24	0.21
0.98	3	10.42	6.25	6.27	0.26
0.13	6	18.75	4.17	10.89	0.21
0.13	6	12.5	6.25	8.15	0.20
0.15	3	6.25	0.0	3.76	0.21
0.85	6	27.08	20.83	11.97	0.23
0.21	6	22.92	20.83	10.42	0.22
0.74	0	6.25	6.25	2.49	0.1
0.23	6	12.5	4.17	5.74	0.20
5.91	0	3.12	3.12	2.15	0.17
0.55	2.3	6.25	0.0	2.28	0.26
0.23	6	6.25	2.08	3.2	0.18
3.93	3	4.17	0	1.86	0.17
0.26	6	21.87	31.25	14.93	0.26
4.91	4	6.25	0	4.49	0.22
0.28	6	22.92	6.25	8.50	0.23
7.90	3.2	6.25	0	2.12	0.13
13.31	0	12.5	0.0	6.2	0.17

Tableau 1. – Aperçu des caractéristiques cliniques et mesures neuronales des participants à l'étude.

Les données incluent les valeurs mesurées de la sensibilité cornéenne par le NCCA et le CBA, ainsi que les caractéristiques neuronales telles que la densité des fibres, la densité des branches, la longueur des fibres et la tortuosité. Les lignes en gris claires représentent les données supprimées après le prétraitement.

Nous avons d'abord mené une analyse de régression linéaire pour examiner la relation entre les mesures neuronales et la sensibilité cornéenne, une corrélation négative significative a été observée entre la pression NCCA et la densité des fibres ($r^2 = 0.4617$, $p = 0.0002$) ainsi que la longueur des fibres ($r^2 = 0.4545$, $p = 0.0001$) (voir Figure 25).

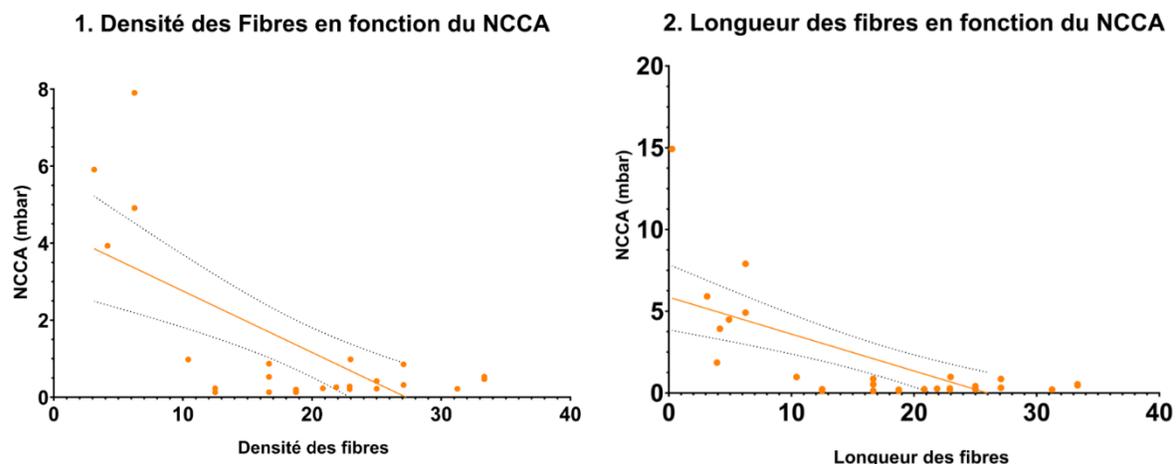


Figure 25. – Analyse de régression linéaire décrivant l'impact de la pression NCCA sur les attributs neuronaux.

À gauche, nous observons la densité des fibres, et à droite, la longueur des fibres. Les deux graphiques de dispersion mettent en évidence une tendance où des valeurs normales de la pression NCCA coïncident avec des mesures accrues de densité et de longueur des fibres.

Nous avons ensuite testé quatre algorithmes d'apprentissage automatique, y compris la régression linéaire, avec différentes combinaisons de caractéristiques neuronales en utilisant la double validation croisée afin de déterminer l'existence d'une régression non linéaire entre ces caractéristiques. Nos expériences ont confirmé que la structure des nerfs de la cornée influence de manière complexe et subtile la sensibilité cornéenne. Nous avons remarqué que les quatre algorithmes ont réussi à capturer les relations complexes entre les caractéristiques et la sensibilité cornéenne (voir les figures 26 et 27). L'arbre de décision s'est révélé le plus précis, en particulier lorsqu'il considère conjointement la densité et la longueur des fibres nerveuses ainsi que leur tortuosité, avec un RMSE de seulement 0.54 mbar. Cependant, il est intéressant de noter que l'inclusion de la caractéristique "Tortuosité", soit seule soit en combinaison avec d'autres mesures, a entraîné une augmentation du RMSE pour tous les autres modèles, ce qui peut indiquer une certaine difficulté à modéliser cette mesure spécifique ou une moindre pertinence par rapport aux autres caractéristiques. Par exemple, il y a d'autres façons de mesurer la tortuosité qui pourraient être plus précises ou mieux adaptées. La mesure utilisée ici est la plus simple mais donnera le même résultat pour un nerf qui se courbe progressivement et un nerf qui

se plie plus fréquemment entre ces deux extrémités. Le KNN a également été très performant, affichant un RMSE de 0.56 mbar en se concentrant uniquement sur la densité et la longueur des fibres ou la densité des fibres seulement. Il offre donc le modèle performant le plus simple. Le MLP semble généralement avoir des RMSE plus élevés (meilleur RMSE de 0.72 mbar) par rapport aux autres modèles, ce qui pourrait suggérer une performance inférieure dans cet ensemble de données ou une probable nécessité d'augmenter la taille de notre échantillon compte tenu du nombre relativement élevé de paramètres (poids reliant les neurones) à ajuster dans ce type de modèle. Quant au SVR (meilleur RMSE=0.71 mbar), il montre des performances variables, mais tend à avoir des RMSE plus élevés lorsque la "Tortuosité" est impliquée, ce qui renforce l'observation sur la complexité de modéliser cette caractéristique spécifique. Les algorithmes d'apprentissage automatique testés mettent en évidence une relation non linéaire entre les attributs des nerfs cornéens et la sensibilité de la cornée. Les valeurs de RMSE obtenues sont nettement inférieures à celles de la régression linéaire classique, qui est de 1.28 mbar pour la densité des fibres (meilleur cas), soulignant l'importance de considérer des relations non linéaires dans la recherche clinique. Enfin cette analyse révèle que la densité des fibres, tant en isolation qu'en combinaison avec la longueur des fibres, est un prédicteur robuste de performance.

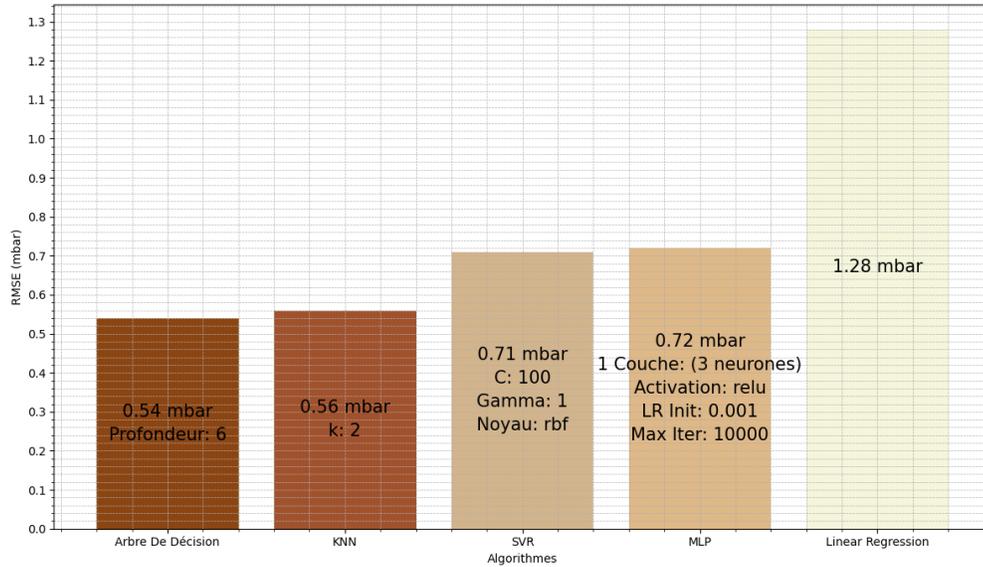


Figure 26. – Comparaison des RMSE de cinq algorithmes d'apprentissage automatique, représentée par des barres.

Chaque barre affiche les hyperparamètres spécifiques de l'algorithme correspondant. Les algorithmes sont ordonnés du meilleur au pire cas, de gauche à droite.

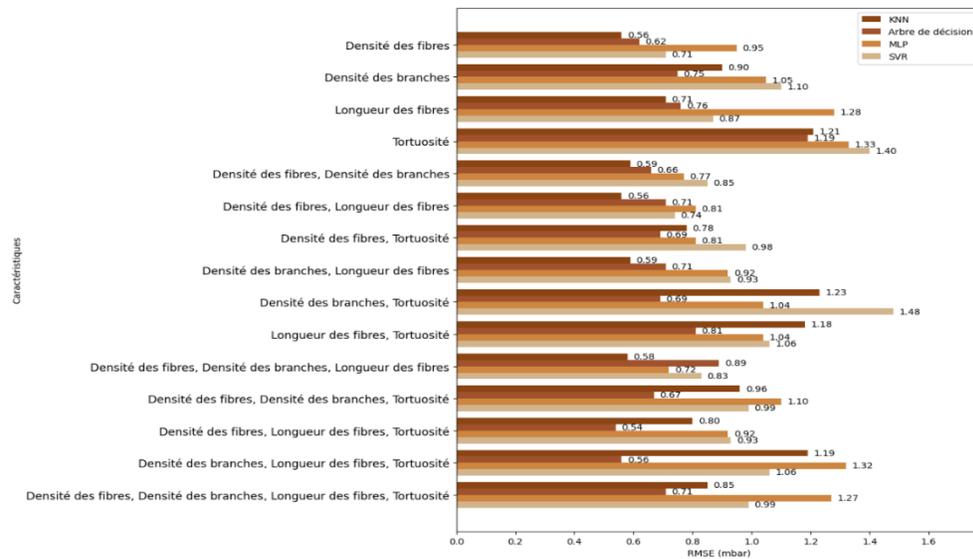


Figure 27. – Comparaison du RMSE moyen des quatre algorithmes (KNN, Arbre de Décision, MLP et SVR) sur diverses combinaisons de caractéristiques neuronales.

Les barres représentent le RMSE moyen pour chaque modèle en fonction de l'utilisation de caractéristiques uniques et combinées.

Nous avons aussi examiné comment les différents algorithmes se comportent avec la densité des fibres uniquement afin de visualiser comment ce prédicteur influence le NCCA. Les hyperparamètres optimaux obtenus précédemment par validation croisée sont utilisés puis appliqué sur l'ensemble de données complet ici. Notre visualisation donne un aperçu clair des différences significatives dans la manière dont chaque algorithme fonctionne et leur niveau d'efficacité. L'importance des algorithmes d'apprentissage automatique réside dans leur capacité à saisir des relations non linéaires et complexes qui ne peuvent être capturées par la régression linéaire, comme le démontrent les graphiques (voir figure 28).

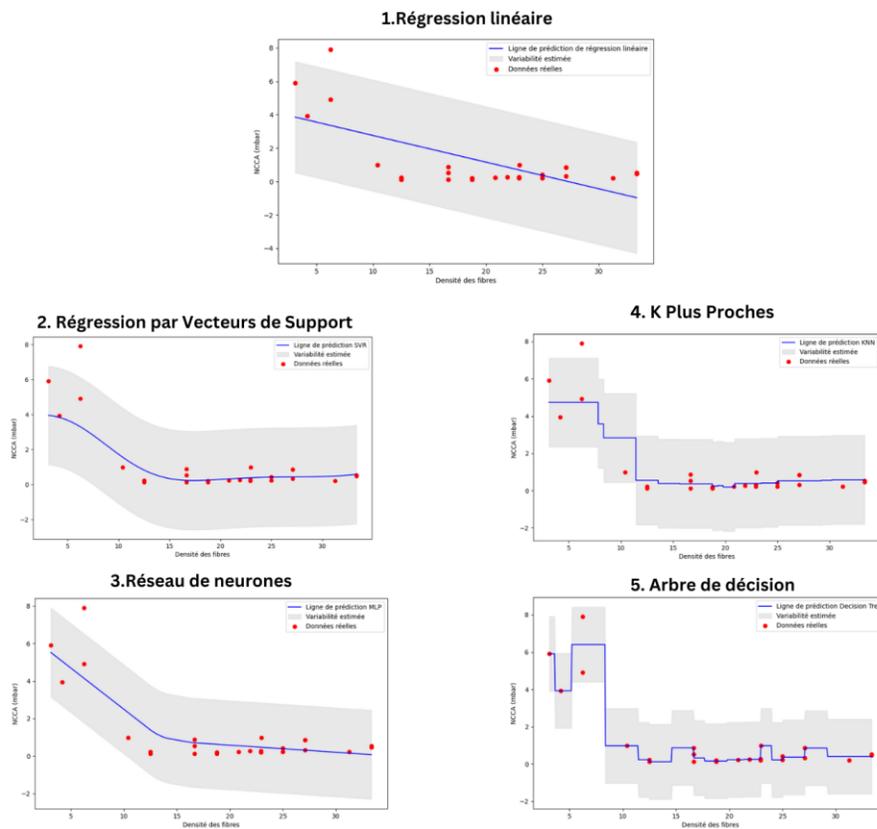


Figure 28. — Comparaison des performances de cinq méthodes différentes de modélisation (hyperparamètres optimaux) pour prédire la variable cible (NCCA) en fonction de la densité des fibres.

Chaque sous-graphe illustre la manière dont chaque algorithme s'adapte aux données (points rouges) de l'ensemble complet, avec des lignes de prédiction (bleues) et des intervalles de confiance à 95% (en gris).

La régression linéaire, avec sa ligne droite, fournit une estimation de base et peut être utile pour comprendre la tendance générale des données. Cependant, elle ne peut pas s'adapter aux modèles plus nuancés que les algorithmes d'apprentissage machine sont conçus pour détecter. Par exemple, l'Arbre de Décision crée des modèles par étapes, les changements directionnels se réfèrent à la manière dont le modèle identifie et suit l'évolution ou les tendances dans les données. Cela signifie que l'Arbre de Décision est capable de décomposer les données en séquences de décisions basées sur les caractéristiques des données. Ces décisions reflètent les orientations ou les tendances dans les données, aidant ainsi à comprendre comment différents facteurs ou variables interagissent et influencent le résultat. D'autre part, le KNN utilise l'information locale des voisins les plus proches pour faire des prédictions, ce qui permet d'appréhender la variabilité locale et de modéliser des comportements plus dynamiques au sein des données. Le SVR et le MLP, quant à eux, fournissent des courbes lisses qui s'ajustent aux données de manière flexible, montrant leur capacité à modéliser des relations non linéaires et à faire des prédictions précises même lorsque la relation entre les variables n'est pas simple.

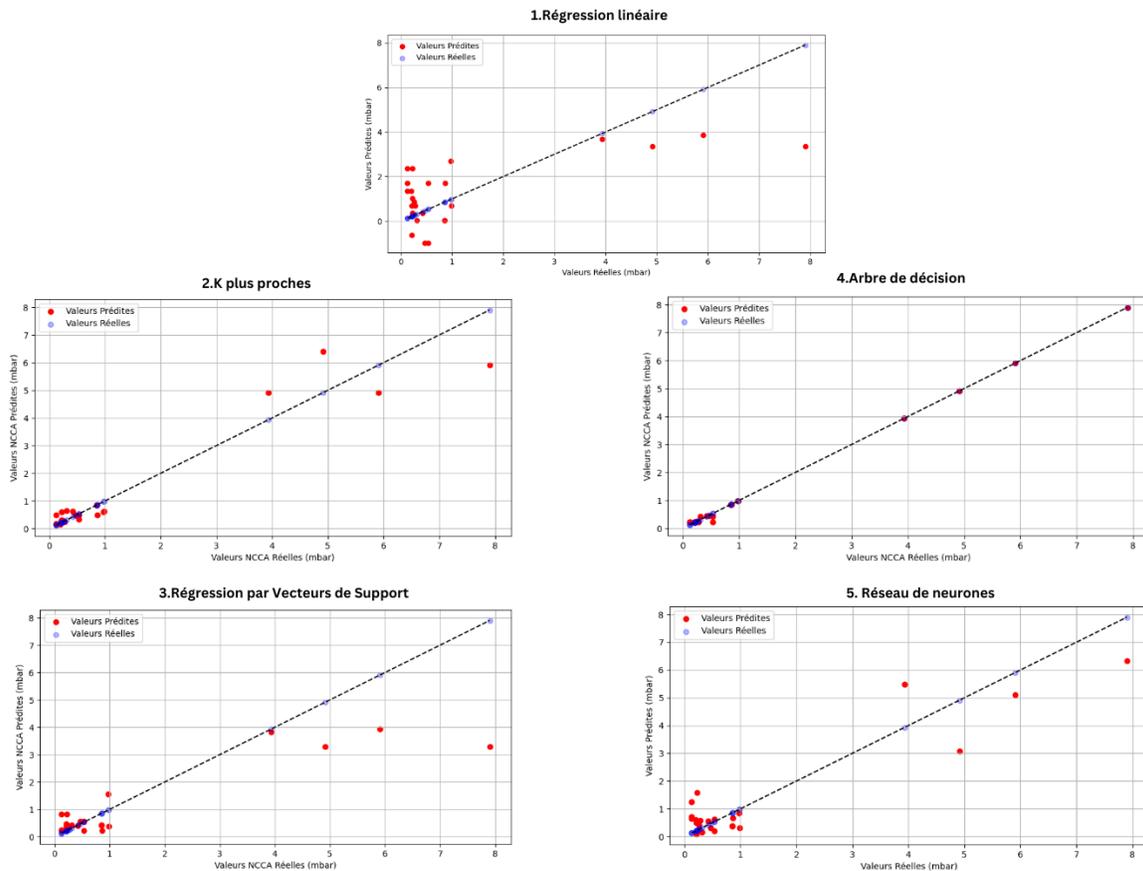


Figure 29. – Comparaison des prédictions de sensibilité cornéenne NCCA (en mbar) entre cinq modèles d'apprentissage automatique.

La figure 29 montre la corrélation entre les prédictions de sensibilité cornéenne et les valeurs réelles. On peut observer que l'arbre de décision a légèrement surpassé le modèle KNN, indiquant une meilleure capacité à déchiffrer les relations complexes entre les attributs neuronaux et la sensibilité cornéenne. Sur les graphiques, l'arbre de décision a montré une très bonne précision, illustrée par une adéquation presque parfaite des prédictions (points rouges) avec les valeurs réelles (points bleus) le long de la ligne de corrélation parfaite. Cela indique que l'arbre de décision a capturé efficacement la complexité des relations entre les attributs neuronaux et la sensibilité cornéenne surtout pour les cas malades (lorsque la valeur de la sensibilité dépasse 3 mbar). Cependant, il faut rappeler qu'ici nous utilisons les hyperparamètres optimaux obtenus précédemment par validation croisée pour le modèle final, que nous appliquons ensuite sur l'ensemble de données complet. Ceci engendre un biais favorable

(surestime la performance) pour tous les algorithmes, mais permet de les comparer et d'illustrer leurs performances d'une manière simple. Cela explique l'adéquation presque parfaite des prédictions avec les valeurs réelles mentionnées plus haut. Conserver la validation croisée LOO à cette étape serait beaucoup plus complexe à illustrer, puisque pour chaque échantillon testé, il y aurait un modèle entraîné distinctif avec l'ensemble des autres échantillons utilisés pour l'entraînement.

Il faut aussi souligner que la meilleure performance du KNN a été obtenue avec la combinaison 'densité des fibres' et 'longueur des fibres' avec un $k = 2$ ou 'densité des fibres' seulement avec $k = 3$, alors que l'arbre de décision a réalisé son meilleur RMSE avec une combinaison plus élaborée : 'densité des fibres', 'longueur des fibres', et 'tortuosité' avec une profondeur = 6. Cela suggère que l'ajout de la tortuosité comme paramètre a peut-être permis à l'arbre de décision de mieux saisir et de modéliser la complexité des données. Il est intéressant de noter que l'inclusion de la tortuosité pourrait également influencer la valeur du RMSE de manière négative. En effet, bien que ce paramètre puisse améliorer la saisie de la complexité des données, il pourrait aussi introduire une source de variabilité qui, dans certains cas, affaiblit la performance du modèle, indiquant ainsi un rôle ambivalent de la tortuosité dans la prédiction de notre modèle.

On peut aussi observer une sous-estimation de la pression NCCA pour les valeurs élevées supérieure à 3 mbar pour la régression linéaire et SVR (quatre points rouges tous sous la ligne bleue) qui explique en partie leur moins bonne performance.

Dans notre analyse, l'arbre de décision optimise ses divisions en cherchant à minimiser l'erreur quadratique (`squared_error`) à chaque nœud. Ce modèle est illustré à la figure 30. Pour la combinaison optimale de trois caractéristiques neurales, l'arbre initie le processus en évaluant la 'Longueur des fibres' pour 25 échantillons de cornées, établissant un seuil de 5.116. Ce seuil est choisi parce qu'il divise les données en deux sous-ensembles de manière à réduire l'erreur quadratique moyenne lorsque la valeur NCCA moyenne de ces échantillons est calculée.

À partir de ce point de départ, l'arbre continue de subdiviser les groupes en examinant les autres caractéristiques. Par exemple, il examine ensuite la 'Tortuosité', en fixant des seuils de 0.151 et 0.232 pour séparer davantage les données. À chaque étape, l'arbre évalue l'efficacité de la

division en mesurant l'erreur quadratique résultante, toujours avec l'objectif de créer des sous-groupes aussi précis que possible.

Finalement, l'arbre arrive à des nœuds feuilles qui représentent les prédictions les plus précises possibles étant données les divisions effectuées. Ces nœuds feuilles indiquent les valeurs NCCA prédites pour les échantillons qui répondent à tous les critères menant à ce nœud. Par exemple, pour les échantillons qui ont une 'Longueur des fibres' ≤ 5.116 et une 'Tortuosité' ≤ 0.151 , l'arbre prédit une valeur NCCA = 7.902 mbar avec une erreur quadratique de 0.0 car il n'y a qu'un seul échantillon pour cette feuille.

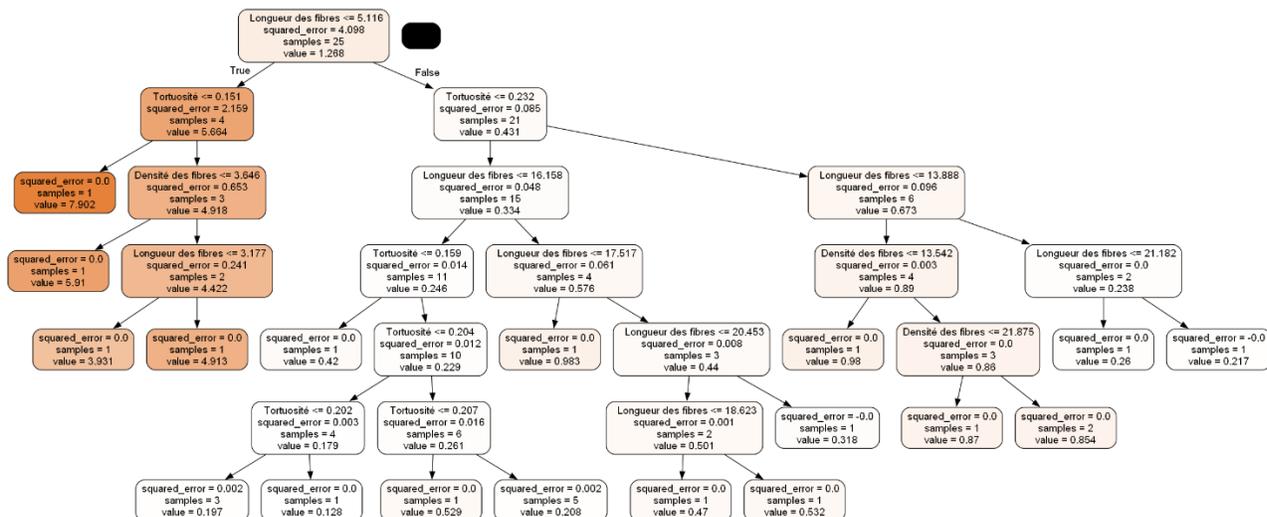


Figure 30. – Illustration du processus de régression pour prédire la sensibilité cornéenne NCCA (en mbar).

Chaque nœud représente une décision basée sur les valeurs des caractéristiques neurales, avec des seuils optimisés pour minimiser l'erreur quadratique. Le nœud racine divise les données selon la 'Longueur des fibres' avec un seuil de 5.116. Les branches subséquentes affinent les prédictions en utilisant la 'Tortuosité' et la 'Densité des fibres', conduisant à des nœuds feuilles avec des valeurs de NCCA prédites spécifiques et des erreurs associées. Modèle final avec 'Sample' = nombre d'échantillons du nœud, 'Value' = valeur moyenne de la variable cible, 'Squared_error' = erreur quadratique moyenne du nœud.

2.5. Discussion

Notre recherche souligne l'importance des nerfs dans le plexus sous-basal pour la santé de la cornée, révélant une relation complexe entre la morphologie des fibres nerveuses et la sensibilité cornéenne. Nous avons déterminé que la densité des fibres nerveuses constitue un marqueur crucial de la santé oculaire, influençant directement la sensibilité de la cornée ce qui est appuyé par la littérature [111], [112], [113], [114], [115], [116].

La densité des nerfs cornéens pourrait être un indicateur clé de leur régénération [117]. Les altérations de ces nerfs affectent directement la sensibilité cornéenne [118]. Il est donc crucial de comprendre la relation complexe entre les caractéristiques neuronales et la sensibilité cornéenne. Typiquement, une diminution de la densité et de la longueur des fibres nerveuses cornéennes est associée à une sensibilité réduite [119]. Cette réduction de la sensibilité est souvent due à une perte de fibres nerveuses [120]. Par ailleurs, une diminution de la densité de ces fibres peut être un indicateur de pathologies oculaires [121].

La microscopie confocale a été essentielle dans notre étude, permettant une observation minutieuse des différentes couches de la cornée [122]. Elle s'est révélée efficace pour détecter la perte de fibres nerveuses chez les patients diabétiques et ceux atteints de maladie rénale chronique [123], [124], [125], ainsi que dans le diagnostic et le traitement de l'œil sec [126]. La microscopie confocale in vivo (IVCM), une technique permettant de générer des images détaillées et agrandies, offrant ainsi une vision quasi-histologique en temps réel du plexus sous basal [127]. Ces études soulignent l'importance de l'IVCM comme outil d'évaluation des maladies oculaires, fournissant ainsi des informations précieuses qui pourraient influencer notre compréhension et notre gestion des pathologies. Ces observations sont particulièrement pertinentes pour notre propre recherche, car elles mettent en lumière l'importance de l'imagerie avancée dans l'étude des pathologies cornéennes et renforcent l'idée que des changements dans le SNP (plexus nerveux sous-basal) peuvent être un indicateur clé dans diverses conditions oculaires.

Le logiciel CCMetrics a joué un rôle complémentaire important en facilitant le traçage des nerfs cornéens et en générant automatiquement des mesures neuronales. L'utilisation conjointe de ce

logiciel et d'autres outils a permis d'établir une corrélation précise avec la sensibilité cornéenne, telle que mesurée par le NCCA. CCMetrics est disponible gratuitement et permet la quantification manuelle et automatisée des nerfs sous-basaux de la cornée. Il a été particulièrement utile dans les études examinant la perte de fibres nerveuses cornéennes chez les patients souffrant de névralgie du trijumeau et de diverses neuropathies périphériques, notamment la neuropathie diabétique [128], [129], [130].

Toutefois, notre capacité à analyser pleinement la dynamique des maladies oculaires a été limitée par le petit échantillon de notre base de données et par un manque de données variées. Bien qu'il aurait été intéressant d'obtenir une mesure statistique pour indiquer le degré de confiance de nos mesures, la tâche s'avère compliquée en raison de l'absence de consensus scientifique sur la meilleure méthode pour y parvenir. Il est donc essentiel d'enrichir notre base de données avec une plus grande diversité de pathologies oculaires afin d'affiner notre compréhension des liens entre les différents paramètres caractéristiques neuronales et la sensibilité cornéenne. La construction d'une base de données est un processus complexe et laborieux, nécessitant une expertise médicale approfondie en ophtalmologie. Cette expertise est essentielle pour sélectionner les images les plus pertinentes pour le traçage, et pour suivre rigoureusement les règles de traçage afin de générer des mesures neuronales précises. Ces mesures sont cruciales pour le travail avec l'apprentissage automatique, ce qui constitue un processus lent mais essentiel pour notre projet de recherche. En outre, il est important de souligner la difficulté de recruter des patients pour de telles études. Premièrement, la durée des examens (NCCA, CBA, et microscopie confocale) requiert presque une demi-journée par patient, ce qui représente un engagement de temps conséquent. De plus, nous avons dû composer avec des limitations en termes de personnel qualifié pour l'acquisition et le traitement des images, ainsi que leurs disponibilités. Les disponibilités des patients constituaient également un défi. En outre, notre laboratoire menait parallèlement un autre projet ambitieux sur la neurotisation pour les patients ayant perdu toute sensibilité, nécessitant une attention particulière sur la régénération nerveuse post-chirurgie. Ces éléments combinés ont significativement complexifié le processus de recrutement pour notre étude. De plus, l'intégration de techniques d'imagerie complémentaires pourrait apporter des informations additionnelles cruciales.

Plusieurs recherches soulignent l'importance de l'apprentissage automatique pour identifier des relations complexes en médecine, tant pour la classification que pour la régression. Cette approche joue un rôle de plus en plus crucial dans l'avancement de la recherche et de la pratique médicales [131]. En outre, l'apprentissage automatique offre le potentiel d'analyser des paramètres cliniques pertinents, d'extraire des données médicales significatives et de prédire des maladies ainsi que leurs stades de développement [132].

Dans ce contexte, notre étude apporte une contribution unique en utilisant l'apprentissage automatique. Notre utilisation de l'apprentissage automatique a révélé une régression non linéaire entre certains attributs neuronaux et la sensibilité cornéenne, offrant ainsi une perspective nouvelle et potentiellement plus précise pour le diagnostic des maladies cornéennes.

Concernant l'analyse, l'apprentissage automatique a révélé une relation non linéaire entre les attributs neuronaux et la sensibilité cornéenne. Bien que le modèle MLP ait montré des performances moindres en raison de la complexité des données non linéaires et de la taille réduite de l'échantillon il permet d'obtenir normalement une fonction lisse et continue et pourrait être envisagé plus tard avec une base de données augmentée. Le KNN s'est avéré efficace dans ce contexte, comme le souligne un article d'Ayman Hachcham qui décrit les performances du KNN dans les ensembles de données de petite taille [133]. Une autre étude récente en 2023 aborde l'utilisation de l'algorithme KNN dans le contexte de petits ensembles de données pour prédire la corrosion des métaux, mettant en évidence ses bonnes performances dans ce contexte spécifique [134]. L'efficacité du KNN souligne la valeur de l'apprentissage automatique pour détecter des relations complexes dans les données biomédicales, encourageant l'exploration future de cette méthode ou ses variantes (par exemple *Weighted KNN*) dans des études similaires, en particulier pour des données caractérisées par une grande complexité et variabilité [135].

L'arbre de décision a démontré son utilité, notamment en capturant efficacement les relations complexes entre les variables, ce qui met en avant à la fois leur efficacité et leur capacité à être interprétés aisément [136]. Toutefois, il est essentiel de noter que les arbres de décision peuvent souffrir de surapprentissage, un point crucial à considérer. Dans notre contexte, nous avons opté

pour la méthode de la double validation croisée, reconnue pour sa capacité à atténuer ce problème courant en apprentissage automatique. Cette approche permet d'obtenir des modèles plus robustes et fiables, en évitant l'excès d'ajustement aux données d'entraînement [137], [138].

En parallèle, SVR a également montré des performances acceptables, confirmant ainsi sa pertinence dans notre étude, notamment en produisant naturellement une fonction lisse et continue et en validant nos résultats obtenus avec d'autres algorithmes concernant l'importance de la densité des fibres nerveuses comme facteur crucial dans la détection d'anomalies oculaires.

L'apprentissage automatique joue un rôle crucial dans le diagnostic des maladies en identifiant les relations complexes au sein de grandes bases de données. Cette méthode d'intelligence artificielle utilise des techniques avancées pour analyser et interpréter les données médicales, permettant ainsi de découvrir des modèles et des corrélations qui ne sont pas immédiatement évidents. Cette approche s'avère particulièrement utile pour diagnostiquer des conditions complexes, offrant un outil précieux pour les professionnels de la santé dans leur prise de décision clinique [139], [140].

2.6. Conclusion

En explorant l'usage des algorithmes d'apprentissage automatique, notre étude a éclairé la complexité de la relation entre les mesures neuronales et la sensibilité de la cornée. Nous avons observé que certains modèles, notamment le KNN et l'arbre de décision, se sont montrés particulièrement efficaces, surpassant les modèles SVR et MLP. Cette efficacité s'explique en partie par la spécificité de nos données médicales et la nécessité de choisir des algorithmes adéquats, tout en tenant compte de la taille de notre échantillon. Ces découvertes ouvrent des pistes prometteuses pour des applications cliniques plus fines et précises. Néanmoins, la portée limitée de notre échantillon suggère qu'il est crucial de poursuivre les recherches pour confirmer et approfondir ces résultats. Cette étude enrichit notre compréhension de l'intégration de l'apprentissage automatique dans le domaine du diagnostic médical, indiquant des avancées significatives possibles pour l'avenir.

Conclusion générale

Notre étude a démontré l'importance de la morphologie des nerfs cornéens dans la sensibilité de la cornée. Nous avons constaté que la densité et la longueur des fibres nerveuses sont les indicateurs les plus significatifs de cette relation. Il apparaît que ces deux facteurs sont souvent corrélés : une densité élevée engendrant généralement une longueur élevée et vice versa. Une réduction de la densité ou de la longueur des fibres nerveuses est ainsi associée à une diminution de la sensibilité cornéenne, ce qui peut indiquer la présence de certaines maladies cornéennes. Inversement, une cornée présentant une bonne sensibilité tend à révéler, lors d'examens par microscopie confocale, des nerfs cornéens denses et longs. Il est crucial de souligner l'importance des nerfs cornéens pour les sensations dans l'œil et leur rôle dans certaines fonctions comme le clignotement et la production de larmes.

La microscopie confocale s'est révélée être un outil à la fois efficace et non invasif, jouant un rôle crucial dans notre projet. Sa capacité à fournir des images détaillées a été indispensable. Sans ces images, il aurait été impossible de visualiser les nerfs cornéens et de procéder à l'étude et à l'analyse des mesures neuronales. Cette technique a donc démontré son utilité essentielle dans notre recherche.

Les algorithmes d'apprentissage automatique que nous avons utilisés ont démontré l'existence d'une relation non linéaire entre les caractéristiques neuronales des nerfs cornéens et la sensibilité de la cornée. Cette découverte souligne l'importance de poursuivre ce type de recherche multidisciplinaire pour une exploration approfondie des données. Grâce à ces techniques d'apprentissage automatique, nous sommes désormais mieux équipés pour analyser cette relation, prédire de nouveaux cas avec plus de précision, et améliorer notre compréhension du diagnostic des maladies cornéennes. Cette approche enrichit non seulement notre capacité de prise de décision, mais facilite également la recherche et le traitement des données.

La création de notre base de données a été un processus minutieux, débutant par l'évaluation de la sensibilité cornéenne, suivie de l'acquisition d'images via la microscopie confocale. Nous avons ensuite procédé à une sélection rigoureuse des images les plus nettes pour leur traçage ultérieur

à l'aide du logiciel CCMetrics. Cette étape de traçage a été réalisée entièrement à la main par mes soins, en respectant des règles spécifiques et après une analyse approfondie des images. Cette phase s'est avérée cruciale pour générer des mesures neuronales précises, permettant ensuite leur analyse via des algorithmes d'apprentissage automatique.

Malheureusement, notre projet a été limité par un manque de données, ce qui a restreint la capacité de certains algorithmes d'apprentissage automatique à s'entraîner efficacement, particulièrement sur les cas de maladies où le NCCA est élevée. Néanmoins, nous prévoyons d'enrichir notre base de données, en y incluant davantage de cas pathologiques, afin de mieux étudier cette relation et d'explorer d'autres types d'algorithmes d'apprentissage automatique.

Parallèlement, notre équipe de recherche travaille sur un projet innovant de neurotisation, nécessitant une expertise approfondie dans l'analyse des mesures neuronales pour évaluer le processus de guérison. Ce projet vise à réinnervier les nerfs après une chirurgie, en greffant des nerfs sains du corps sur la cornée dénervée, favorisant ainsi la régénération nerveuse cornéenne. Pour évaluer efficacement l'avancement de ce processus, il est essentiel de réaliser un suivi rigoureux, tant au niveau de la sensibilité (évaluation avec NCCA et CBA) que de la morphologie des nerfs, en utilisant les images fournies par la microscopie confocale.

L'impact de notre projet est significatif dans le domaine de l'ophtalmologie. En améliorant notre compréhension de la morphologie neuronale et de la sensibilité cornéenne, nous ouvrons la voie à de meilleures stratégies de diagnostic et de traitement des maladies cornéennes. De plus, notre travail sur la neurotisation pourrait bénéficier de nos travaux et éventuellement révolutionner les approches thérapeutiques pour la régénération nerveuse, offrant ainsi de nouvelles perspectives pour la restauration de la sensibilité et la guérison de la corné.

Références Bibliographiques

- [1] B. S. Shaheen, M. Bakir, et S. Jain, « Corneal nerves in health and disease », *Surv Ophthalmol*, vol. 59, n° 3, p. 263-285, 2014, doi: 10.1016/J.SURVOPHTHAL.2013.09.002.
- [2] Z. Gatzoufas *et al.*, « Corneal sensitivity and morphology of the corneal subbasal nerve plexus in primary congenital glaucoma », *Eye 2014 28:4*, vol. 28, n° 4, p. 466-471, janv. 2014, doi: 10.1038/eye.2014.4.
- [3] A. Labbé, H. Alalwani, C. Van Went, E. Brasnu, D. Georgescu, et C. Baudouin, « The relationship between subbasal nerve morphology and corneal sensation in ocular surface disease », *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 53, n° 8, p. 4926-4931, juill. 2012, doi: 10.1167/IOVS.11-8708.
- [4] L. S. Mannion, C. Tromans, et C. O'Donnell, « An evaluation of corneal nerve morphology and function in moderate keratoconus », *Cont Lens Anterior Eye*, vol. 28, n° 4, p. 185-192, déc. 2005, doi: 10.1016/J.CLAE.2005.10.005.
- [5] H. G. Struck, « [Chemical and Thermal Eye Burns] », *Klin Monbl Augenheilkd*, vol. 233, n° 11, p. 1244-1253, nov. 2016, doi: 10.1055/S-0042-104586.
- [6] H. S. Dua *et al.*, « Neurotrophic keratopathy », *Prog Retin Eye Res*, vol. 66, p. 107-131, sept. 2018, doi: 10.1016/J.PRETEYERES.2018.04.003.
- [7] H. Eguchi, A. Hiura, H. Nakagawa, S. Kusaka, et Y. Shimomura, « Corneal Nerve Fiber Structure, Its Role in Corneal Function, and Its Changes in Corneal Diseases », *Biomed Res Int*, vol. 2017, 2017, doi: 10.1155/2017/3242649.
- [8] M. A. Al-Aqaba, V. K. Dhillon, I. Mohammed, D. G. Said, et H. S. Dua, « Corneal nerves in health and disease », *Prog Retin Eye Res*, vol. 73, nov. 2019, doi: 10.1016/J.PRETEYERES.2019.05.003.

- [9] M. Sacchetti et A. Lambiase, « Neurotrophic factors and corneal nerve regeneration », *Neural Regen Res*, vol. 12, n° 8, p. 1220-1224, août 2017, doi: 10.4103/1673-5374.213534.
- [10] D. S. W. Ting *et al.*, « Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology », *Br J Ophthalmol*, vol. 103, n° 2, p. 167-175, févr. 2019, doi: 10.1136/BJOPHTHALMOL-2018-313173.
- [11] « La cornée - Docteur Damien Gatinel ». Consulté le: 13 décembre 2023. [En ligne]. Disponible à: <https://www.gatinel.com/recherche-formation/la-cornee/>
- [12] R. F. Guthoff, A. Zhivov, et O. Stachs, « In vivo confocal microscopy, an inner vision of the cornea - A major review », *Clin Exp Ophthalmol*, vol. 37, n° 1, p. 100-117, 2009, doi: 10.1111/J.1442-9071.2009.02016.X.
- [13] « Erratum: Implementation of a quality index for improvement of quantification of corneal nerves in corneal confocal microscopy images: A multicenter study (Cornea (2019) 38 (921-926) DOI: 10.1097/ICO.0000000000001949) », *Cornea*, vol. 38, n° 10, p. E49, oct. 2019, doi: 10.1097/ICO.0000000000002115.
- [14] « Microscopie confocale - Docteur Damien Gatinel ». Consulté le: 22 novembre 2023. [En ligne]. Disponible à: <https://www.gatinel.com/recherche-formation/la-cornee/microscopie-confocale-in-vivo/>
- [15] « Access to license agreement for CCMetrics ». Consulté le: 14 décembre 2023. [En ligne]. Disponible à: https://weillcornell.az1.qualtrics.com/jfe/form/SV_0cZxcufLqDiDJpH
- [16] M. A. Dabbah, J. Graham, I. N. Petropoulos, M. Tavakoli, et R. A. Malik, « Automatic analysis of diabetic peripheral neuropathy using multi-scale quantitative morphology of nerve fibres in corneal confocal microscopy imaging », *Med Image Anal*, vol. 15, n° 5, p. 738-747, oct. 2011, doi: 10.1016/J.MEDIA.2011.05.016.
- [17] M. A. Dabbah, J. Graham, I. Petropoulos, M. Tavakoli, et R. A. Malik, « Dual-Model Automatic Detection of Nerve-Fibres in Corneal Confocal Microscopy Images », *Med*

- Image Comput Comput Assist Interv*, vol. 13, n° Pt 1, p. 300, 2010, doi: 10.1007/978-3-642-15705-9_37.
- [18] I. N. Petropoulos *et al.*, « Rapid automated diagnosis of diabetic peripheral neuropathy with in vivo corneal confocal microscopy », *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 55, n° 4, p. 2062-2070, avr. 2014, doi: 10.1167/IOVS.13-13787.
- [19] I. N. Petropoulos *et al.*, « Repeatability of in vivo corneal confocal microscopy to quantify corneal nerve morphology », *Cornea*, vol. 32, n° 5, mai 2013, doi: 10.1097/ICO.0B013E3182749419.
- [20] X. Chen *et al.*, « Small nerve fiber quantification in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy: comparing corneal confocal microscopy with intraepidermal nerve fiber density », *Diabetes Care*, vol. 38, n° 6, p. 1138-1144, juin 2015, doi: 10.2337/DC14-2422.
- [21] « Python KNN: Mastering K Nearest Neighbor Regression with sklearn – Kanaries ». Consulté le: 20 décembre 2023. [En ligne]. Disponible à: <https://docs.kanaries.net/topics/Python/python-knn>
- [22] « KNN Algorithm: Guide to Using K-Nearest Neighbor for Regression ». Consulté le: 20 décembre 2023. [En ligne]. Disponible à: <https://www.analyticsvidhya.com/blog/2018/08/k-nearest-neighbor-introduction-regression-python/>
- [23] « KNN Regression with Python. Hello again, Today we will talk about... | by Aamir Ahmad Ansari | Medium ». Consulté le: 27 décembre 2023. [En ligne]. Disponible à: <https://aamir07.medium.com/knn-regression-with-python-c11cbc5aa9a8>
- [24] « Understanding K-Nearest Neighbors (KNN): Classification and Regression | Towards AI ». Consulté le: 27 décembre 2023. [En ligne]. Disponible à: <https://pub.towardsai.net/understanding-k-nearest-neighbors-a-simple-approach-to-classification-and-regression-e4b30b37f151>

- [25] « sklearn.neighbors.KNeighborsRegressor — scikit-learn 1.3.2 documentation ». Consulté le: 20 décembre 2023. [En ligne]. Disponible à: <https://scikit-learn.org/stable/modules/generated/sklearn.neighbors.KNeighborsRegressor.html>
- [26] « sklearn.neural_network.MLPRegressor — scikit-learn 1.3.2 documentation ». Consulté le: 20 décembre 2023. [En ligne]. Disponible à: https://scikit-learn.org/stable/modules/generated/sklearn.neural_network.MLPRegressor.html#sklearn.neural_network.MLPRegressor
- [27] « KNN Regression Using sklearn Module in Python - Coding Infinite ». Consulté le: 20 décembre 2023. [En ligne]. Disponible à: https://codinginfinite.com/knn-regression-using-sklearn-module-in-python/#google_vignette
- [28] « 1.17. Neural network models (supervised) — scikit-learn 1.3.2 documentation ». Consulté le: 20 décembre 2023. [En ligne]. Disponible à: https://scikit-learn.org/stable/modules/neural_networks_supervised.html#regression
- [29] D. C. Lo, C. C. Wei, et E. P. Tsai, « Parameter Automatic Calibration Approach for Neural-Network-Based Cyclonic Precipitation Forecast Models », *Water* 2015, Vol. 7, Pages 3963-3977, vol. 7, n° 7, p. 3963-3977, juill. 2015, doi: 10.3390/W7073963.
- [30] A. J. Smola et B. Schölkopf, « A tutorial on support vector regression », *Stat Comput*, vol. 14, n° 3, p. 199-222, août 2004, doi: 10.1023/B:STCO.0000035301.49549.88.
- [31] H. Moayedi et S. Hayati, « Artificial intelligence design charts for predicting friction capacity of driven pile in clay », *Neural Comput Appl*, vol. 31, n° 11, p. 7429-7445, nov. 2019, doi: 10.1007/S00521-018-3555-5/FIGURES/12.
- [32] « From Theory to Practice: Implementing Support Vector Regression for Predictions in Python | by Niousha Rasifaghihi | Medium ». Consulté le: 1 janvier 2024. [En ligne]. Disponible à: <https://medium.com/@niousha.rf/support-vector-regressor-theory-and-coding-exercise-in-python-ca6a7dfda927>

- [33] « Support Vector Regression ». Consulté le: 1 janvier 2024. [En ligne]. Disponible à: https://www.saedsayad.com/support_vector_machine_reg.htm
- [34] « sklearn.svm.SVR — scikit-learn 1.3.2 documentation ». Consulté le: 20 décembre 2023. [En ligne]. Disponible à: <https://scikit-learn.org/stable/modules/generated/sklearn.svm.SVR.html#sklearn.svm.SVR>
- [35] L. Breiman, J. H. Friedman, R. A. Olshen, et C. J. Stone, « Classification and regression trees », *Classification and Regression Trees*, p. 1-358, janv. 2017, doi: 10.1201/9781315139470/CLASSIFICATION-REGRESSION-TREES-LEO-BREIMAN.
- [36] F. Granata, « Evapotranspiration evaluation models based on machine learning algorithms—A comparative study », *Agric Water Manag*, vol. 217, p. 303-315, mai 2019, doi: 10.1016/J.AGWAT.2019.03.015.
- [37] « Cours - Arbres de décision — Cnam – UE RCP209 ». Consulté le: 20 décembre 2023. [En ligne]. Disponible à: <https://cedric.cnam.fr/vertigo/cours/ml2/coursArbresDecision.html>
- [38] « sklearn.tree.DecisionTreeRegressor — scikit-learn 1.3.2 documentation ». Consulté le: 20 décembre 2023. [En ligne]. Disponible à: <https://scikit-learn.org/stable/modules/generated/sklearn.tree.DecisionTreeRegressor.html#sklearn.tree.DecisionTreeRegressor>
- [39] « Microscopie confocale - Docteur Damien Gatinel ». Consulté le: 6 novembre 2023. [En ligne]. Disponible à: <https://www.gatinel.com/recherche-formation/lacornee/microscopie-confocale-in-vivo/>
- [40] A. Cruzat, P. Hamrah, B. M. Cavalcanti, L. Zheng, K. Colby, et D. Pavan-Langston, « Corneal Reinnervation and Sensation Recovery in Patients with Herpes Zoster Ophthalmicus: An in Vivo and Ex Vivo Study of Corneal Nerves », *Cornea*, vol. 35, n° 5, p. 619-625, 2016, doi: 10.1097/ICO.0000000000000797.
- [41] Q. Gong *et al.*, « The effect of nerve growth factor on corneal nerve regeneration and dry eye after LASIK », *Exp Eye Res*, vol. 203, févr. 2021, doi: 10.1016/J.EXER.2020.108428.

- [42] S. B. Han, H. K. Yang, et J. Y. Hyon, « Influence of diabetes mellitus on anterior segment of the eye », *Clin Interv Aging*, vol. 14, p. 53-63, 2018, doi: 10.2147/CIA.S190713.
- [43] F. shin X. Yu *et al.*, « The impact of sensory neuropathy and inflammation on epithelial wound healing in diabetic corneas », *Prog Retin Eye Res*, vol. 89, juill. 2022, doi: 10.1016/J.PRETEYERES.2021.101039.
- [44] B. Golebiowski, E. B. Papas, et F. Stapleton, « Clinical Comparison of the CRCERT-Belmonte and Cochet-Bonnet Aesthesiometers », *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 49, n° 13, p. 2560-2560, mai 2008.
- [45] C. Chao, F. Stapleton, E. Badarudin, et B. Golebiowski, « Ocular surface sensitivity repeatability with Cochet-Bonnet esthesiometer », *Optometry and Vision Science*, vol. 92, n° 2, p. 183-189, 2015, doi: 10.1097/OPX.0000000000000472.
- [46] B. S. Shaheen, M. Bakir, et S. Jain, « Corneal Nerves in Health and Disease », *Surv Ophthalmol*, vol. 59, n° 3, p. 263, 2014, doi: 10.1016/J.SURVOPHTHAL.2013.09.002.
- [47] B. Golebiowski, E. Papas, et F. Stapleton, « Assessing the sensory function of the ocular surface: implications of use of a non-contact air jet aesthesiometer versus the Cochet-Bonnet aesthesiometer », *Exp Eye Res*, vol. 92, n° 5, p. 408-413, mai 2011, doi: 10.1016/J.EXER.2011.02.016.
- [48] « A Non-Contact Corneal Aesthesiometer (NCCA) Validation Study in Normal Eyes | Request PDF ». Consulté le: 22 novembre 2023. [En ligne]. Disponible à: https://www.researchgate.net/publication/353496183_A_Non-Contact_Corneal_Aesthesiometer_NCCA_Validation_Study_in_Normal_Eyes
- [49] L. Gheck, B. Dupas, E. Denion, N. Amar, et C. Baudouin, « Apport de la microscopie confocale in vivo à l'étude des ptérygions », *J Fr Ophtalmol*, vol. 30, n° 7, p. 703-710, sept. 2007, doi: 10.1016/S0181-5512(07)91358-3.

- [50] C. Baudouin, A. Labbé, et B. Dupas, « Imagerie de la surface oculaire par microscopie confocale : l'histologie sans prélèvement », *J Fr Ophthalmol*, vol. 31, n° 3, p. 308-316, mars 2008, doi: 10.1016/S0181-5512(08)74812-5.
- [51] J. C. B. Chiang, M. Roy, J. Kim, M. Markoulli, et A. V. Krishnan, « In-vivo corneal confocal microscopy: Imaging analysis, biological insights and future directions », *Communications Biology* 2023 6:1, vol. 6, n° 1, p. 1-7, juin 2023, doi: 10.1038/s42003-023-05005-8.
- [52] L. Agnifili *et al.*, « The ocular surface after successful glaucoma filtration surgery: a clinical, in vivo confocal microscopy, and immune-cytology study », *Sci Rep*, vol. 9, n° 1, déc. 2019, doi: 10.1038/S41598-019-47823-Z.
- [53] C. Leduc, B. Dupas, A. C. Ott-Benoist, et C. Baudouin, « Intérêt du microscope confocal cornéen in vivo HRT2 pour l'étude de l'épithélium cornéo-conjonctival », *J Fr Ophthalmol*, vol. 27, n° 9, p. 978-986, nov. 2004, doi: 10.1016/S0181-5512(04)96252-3.
- [54] M. Tavakoli *et al.*, « Normative Values for Corneal Nerve Morphology Assessed Using Corneal Confocal Microscopy: A Multinational Normative Data Set », *Diabetes Care*, vol. 38, n° 5, p. 838-843, mai 2015, doi: 10.2337/DC14-2311.
- [55] I. N. Petropoulos *et al.*, « Rapid Automated Diagnosis of Diabetic Peripheral Neuropathy With In Vivo Corneal Confocal Microscopy », *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 55, n° 4, p. 2071-2078, avr. 2014, doi: 10.1167/IOVS.13-13787.
- [56] A. Kalteniece *et al.*, « Corneal confocal microscopy is a rapid reproducible ophthalmic technique for quantifying corneal nerve abnormalities », *PLoS One*, vol. 12, n° 8, p. e0183040, août 2017, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0183040.
- [57] X. Chen, J. Graham, M. A. Dabbah, I. N. Petropoulos, M. Tavakoli, et R. A. Malik, « An automatic tool for quantification of nerve fibers in corneal confocal microscopy images », *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 64, n° 4, p. 786-794, avr. 2017, doi: 10.1109/TBME.2016.2573642.

- [58] L. Q. Wu *et al.*, « Altered Corneal Nerves in Chinese Thyroid-Associated Ophthalmopathy Patients Observed by In Vivo Confocal Microscopy », *Med Sci Monit*, vol. 25, p. 1024, 2019, doi: 10.12659/MSM.912310.
- [59] « Étude CAPTIF : intérêt diagnostique de la microscopie confocale cornéenne dans le diagnostic des neuropathies des petites fibres ». Consulté le: 23 novembre 2023. [En ligne]. Disponible à: <https://syntheses.univ-rennes1.fr/search-theses/notice.html?id=rennes1-ori-wf-1-14111&printable=true>
- [60] « Recherche & douleurs oculaires - Partie 2 | Le Guide De La Vue ». Consulté le: 23 novembre 2023. [En ligne]. Disponible à: <https://www.guide-vue.fr/news-detail/recherche-douleurs-oculaires-partie-2>
- [61] S. Melik Parsadaniantz, W. Rostène, C. Baudouin, et A. Réaux-Le Goazigo, « Vers une meilleure compréhension des douleurs oculaires chroniques », doi: 10.1051/jbio/2018017.
- [62] A. Réaux-Le Goazigo, A. Labbé, C. Baudouin, et S. Melik Parsadaniantz, « La douleur oculaire chronique : mieux la comprendre pour mieux la traiter », *médecine/sciences*, vol. 33, n° 8-9, p. 749-757, août 2017, doi: 10.1051/MEDSCI/20173308020.
- [63] A. Réaux-Le Goazigo, S. Melik Parsadaniantz, C. Baudouin, et N. Moreau, « Douleur oculaire : du fondamental à la clinique », *Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement*, vol. 23, n° 2, p. 75-85, avr. 2022, doi: 10.1016/J.DOULER.2022.02.003.
- [64] L. de Juan-Marcos, L. Cabrillo-Estévez, F. A. Escudero-Domínguez, A. Sánchez-Jara, et E. Hernández-Galilea, « Morphometric changes of corneal endothelial cells in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma », *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*, vol. 88, n° 11, p. 439-444, nov. 2013, doi: 10.1016/J.OFTALE.2013.11.008.
- [65] M. Rocher, K. Asselineau, et P.-Y. Robert, « La cornée et son innervation Le NGF collyre : un traitement innovant des kératopathies neurotrophiques ».

- [66] « Sécheresses neurogènes ». Consulté le: 23 novembre 2023. [En ligne]. Disponible à: <https://www.cahiers-ophtalmologie.fr/secheresses-neurogenes>
- [67] A. Guerrero-Moreno *et al.*, « Corneal Nerve Abnormalities in Painful Dry Eye Disease Patients. », *Biomedicines*, vol. 9, n° 10, oct. 2021, doi: 10.3390/biomedicines9101424.
- [68] A. Réaux-Le Goazigo, S. Melik Parsadaniantz, C. Baudouin, et N. Moreau, « Douleur oculaire : du fondamental à la clinique », *Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement*, vol. 23, n° 2, p. 75-85, avr. 2022, doi: 10.1016/J.DOULER.2022.02.003.
- [69] G. Dougherty et J. Varro, « A quantitative index for the measurement of the tortuosity of blood vessels », *Med Eng Phys*, vol. 22, n° 8, p. 567-574, oct. 2000, doi: 10.1016/S1350-4533(00)00074-6.
- [70] J. Y. Chin *et al.*, « Impact of Age on the Characteristics of Corneal Nerves and Corneal Epithelial Cells in Healthy Adults », *Cornea*, août 2023, doi: 10.1097/ICO.0000000000003363.
- [71] O. Dikmetas, S. Kocabeyoglu, M. Mocan, S. Karahan, et M. Irkeç, « The relationship between corneal subbasal nerve density and corneal sensitivity in patients with Fuchs endothelial corneal dystrophy », *Indian J Ophthalmol*, vol. 69, n° 7, p. 1730-1734, juill. 2021, doi: 10.4103/IJO.IJO_2992_20.
- [72] M. Li *et al.*, « Confocal Comparison of Corneal Reinnervation after Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) and Femtosecond Laser In Situ Keratomileusis (FS-LASIK) », *PLoS One*, vol. 8, n° 12, p. e81435, déc. 2013, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0081435.
- [73] P. J. Murphy, S. Patel, et J. Marshall, « A new non-contact corneal aesthesiometer (NCCA) », *Ophthalmic and Physiological Optics*, vol. 16, n° 2, p. 101-107, mars 1996, doi: 10.1016/0275-5408(95)00102-6.
- [74] « Microscopie confocale et sécheresse oculaire ». Consulté le: 23 novembre 2023. [En ligne]. Disponible à: <https://www.cahiers-ophtalmologie.fr/microscopie-confocale-et-secheresse-oculaire>

- [75] L. Cahiers, « Dossier Surface oculaire ».
- [76] C. Baudouin, A. Labbé, et B. Dupas, « Imagerie de la surface oculaire par microscopie confocale : l'histologie sans prélèvement », *J Fr Ophthalmol*, vol. 31, n° 3, p. 308-316, mars 2008, doi: 10.1016/S0181-5512(08)74812-5.
- [77] « Microscopie confocale haute sensibilité ». Consulté le: 23 novembre 2023. [En ligne]. Disponible à: <https://www.biocampus.cnrs.fr/index.php/fr/archives-actualites/archives-des-actualites/286-microscopie-confocale-haute-sensibilite>
- [78] « Un microscope confocal ultra-rapide et à haute sensibilité pour visualiser les neurones vivants en temps réel - Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC) ». Consulté le: 23 novembre 2023. [En ligne]. Disponible à: <https://www.frcneurodon.org/informer-sur-la-recherche/projets-finances/un-microscope-confocal-ultra-rapide-et-a-haute-sensibilite-pour-visualiser-les-neurones-vivants-en-temps-reel/>
- [79] J. P. Lefaucheur, « Neuropathies douloureuses et atteinte des petites fibres », *Rev Neurol (Paris)*, vol. 170, n° 12, p. 825-836, déc. 2014, doi: 10.1016/J.NEUROL.2014.10.008.
- [80] J. C. Ouallet et B. Brochet, « Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques », *EMC - Neurologie*, vol. 1, n° 4, p. 415, 2004, doi: 10.1016/J.EMCN.2004.05.002.
- [81] J. Lozano, A. Barros, J. M. B. del Castilo, J. Montero, et J. Merayo-Llodes, « Corneal sensitivity repeatability with a new non-contact air jet corneal esthesiometer and comparison with Cochet-Bonnet esthesiometer. », *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 62, n° 8, p. 746-746, juin 2021.
- [82] Y. Huang *et al.*, « The impact of sport-specific physical fitness change patterns on lower limb non-contact injury risk in youth female basketball players: a pilot study based on field testing and machine learning », *Front Physiol*, vol. 14, 2023, doi: 10.3389/FPHYS.2023.1182755.

- [83] T. Dawood *et al.*, « Uncertainty aware training to improve deep learning model calibration for classification of cardiac MR images », *Med Image Anal*, vol. 88, p. 102861, août 2023, doi: 10.1016/J.MEDIA.2023.102861.
- [84] X. H. Cao, I. Stojkovic, et Z. Obradovic, « A robust data scaling algorithm to improve classification accuracies in biomedical data », *BMC Bioinformatics*, vol. 17, n° 1, p. 1-10, sept. 2016, doi: 10.1186/S12859-016-1236-X/TABLES/3.
- [85] B. Martinez-Vega *et al.*, « Evaluation of Preprocessing Methods on Independent Medical Hyperspectral Databases to Improve Analysis », *Sensors (Basel)*, vol. 22, n° 22, nov. 2022, doi: 10.3390/S22228917.
- [86] Y. Kumar, A. Koul, S. Kaur, et Y. C. Hu, « Machine Learning and Deep Learning Based Time Series Prediction and Forecasting of Ten Nations' COVID-19 Pandemic », *SN Comput Sci*, vol. 4, n° 1, janv. 2023, doi: 10.1007/S42979-022-01493-3.
- [87] K. Magudia *et al.*, « Utility of Normalized Body Composition Areas, Derived From Outpatient Abdominal CT Using a Fully Automated Deep Learning Method, for Predicting Subsequent Cardiovascular Events », *AJR Am J Roentgenol*, vol. 220, n° 2, p. 236-244, févr. 2023, doi: 10.2214/AJR.22.27977.
- [88] D. Baumann et K. Baumann, « Reliable estimation of prediction errors for QSAR models under model uncertainty using double cross-validation », *J Cheminform*, vol. 6, n° 1, 2014, doi: 10.1186/S13321-014-0047-1.
- [89] « LOOCV for Evaluating Machine Learning Algorithms - MachineLearningMastery.com ». Consulté le: 23 novembre 2023. [En ligne]. Disponible à: <https://machinelearningmastery.com/loocv-for-evaluating-machine-learning-algorithms/>
- [90] G. Sidhu, « Locally Linear Embedding and fMRI Feature Selection in Psychiatric Classification », *IEEE J Transl Eng Health Med*, vol. 7, 2019, doi: 10.1109/JTEHM.2019.2936348.

- [91] O. Estévez *et al.*, « An RNA-seq Based Machine Learning Approach Identifies Latent Tuberculosis Patients With an Active Tuberculosis Profile », *Front Immunol*, vol. 11, p. 1470, juill. 2020, doi: 10.3389/FIMMU.2020.01470/FULL.
- [92] M. W. Browne, « Cross-Validation Methods », *J Math Psychol*, vol. 44, n° 1, p. 108-132, mars 2000, doi: 10.1006/JMPS.1999.1279.
- [93] D. Krstajic, L. J. Buturovic, D. E. Leahy, et S. Thomas, « Cross-validation pitfalls when selecting and assessing regression and classification models », *J Cheminform*, vol. 6, n° 1, mars 2014, doi: 10.1186/1758-2946-6-10.
- [94] « An Introduction to GridSearchCV | What is Grid Search | Great Learning ». Consulté le: 23 novembre 2023. [En ligne]. Disponible à: <https://www.mygreatlearning.com/blog/gridsearchcv/>
- [95] S. F. M. Radzi, M. K. A. Karim, M. I. Saripan, M. A. A. Rahman, I. N. C. Isa, et M. J. Ibahim, « Hyperparameter Tuning and Pipeline Optimization via Grid Search Method and Tree-Based AutoML in Breast Cancer Prediction », *J Pers Med*, vol. 11, n° 10, oct. 2021, doi: 10.3390/JPM11100978.
- [96] X. Jiang et C. Xu, « Deep Learning and Machine Learning with Grid Search to Predict Later Occurrence of Breast Cancer Metastasis Using Clinical Data », *J Clin Med*, vol. 11, n° 19, oct. 2022, doi: 10.3390/JCM11195772.
- [97] J. Wainer et G. Cawley, « Nested cross-validation when selecting classifiers is overzealous for most practical applications », *Expert Syst Appl*, vol. 182, p. 115222, nov. 2021, doi: 10.1016/J.ESWA.2021.115222.
- [98] P. E. Demirbilek et T. H. Falk, « MODÈLES D'APPRENTISSAGE AUTOMATIQUE D'ESTIMATION DE QUALITÉ PERÇUE DANS LES COMMUNICATIONS EN TEMPS RÉEL ».
- [99] N. L. Kushwaha, J. Rajput, D. R. Sena, A. Elbeltagi, D. K. Singh, et I. Mani, « Evaluation of Data-driven Hybrid Machine Learning Algorithms for Modelling Daily Reference

- Evapotranspiration », *Atmosphere-Ocean*, vol. 60, n° 5, p. 519-540, oct. 2022, doi: 10.1080/07055900.2022.2087589.
- [100] E. Koca Akkaya et A. V. Akkaya, « Development and performance comparison of optimized machine learning-based regression models for predicting energy-related carbon dioxide emissions », *Environ Sci Pollut Res Int*, nov. 2023, doi: 10.1007/S11356-023-30955-1.
- [101] S. Mantena, V. Mahmood, et K. N. Rao, « Prediction of soil salinity in the Upputeru river estuary catchment, India, using machine learning techniques », *Environ Monit Assess*, vol. 195, n° 8, août 2023, doi: 10.1007/S10661-023-11613-Y.
- [102] L. Hussain *et al.*, « Regression analysis for detecting epileptic seizure with different feature extracting strategies », *Biomed Tech (Berl)*, vol. 64, n° 6, 2019, doi: 10.1515/BMT-2018-0012.
- [103] J. Kaliappan, K. Srinivasan, S. Mian Qaisar, K. Sundararajan, C. Y. Chang, et C. Suganthan, « Performance Evaluation of Regression Models for the Prediction of the COVID-19 Reproduction Rate », *Front Public Health*, vol. 9, p. 729795, sept. 2021, doi: 10.3389/FPUBH.2021.729795.
- [104] S. Ahn, « Building and analyzing machine learning-based warfarin dose prediction models using scikit-learn », *Transl Clin Pharmacol*, vol. 30, n° 4, p. 172-181, déc. 2022, doi: 10.12793/TCP.2022.30.E22.
- [105] G. Zhang *et al.*, « A machine learning model based on ultrasound image features to assess the risk of sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients: Applications of scikit-learn and SHAP », *Front Oncol*, vol. 12, juill. 2022, doi: 10.3389/FONC.2022.944569.
- [106] A. Abraham *et al.*, « Machine learning for neuroimaging with scikit-learn », *Front Neuroinform*, vol. 8, n° FEB, févr. 2014, doi: 10.3389/FNINF.2014.00014.
- [107] « scikit-learn: machine learning in Python — scikit-learn 1.3.2 documentation ». Consulté le: 29 novembre 2023. [En ligne]. Disponible à: <https://scikit-learn.org/stable/>

- [108] « Support Vector Regression (SVR) using Linear and Non-Linear Kernels in Scikit Learn - GeeksforGeeks ». Consulté le: 20 décembre 2023. [En ligne]. Disponible à: <https://www.geeksforgeeks.org/support-vector-regression-svr-using-linear-and-non-linear-kernels-in-scikit-learn/>
- [109] « Arbres de décision en Machine Learning : tout comprendre | Blent.ai ». Consulté le: 20 décembre 2023. [En ligne]. Disponible à: <https://blent.ai/blog/a/arbres-de-decision-en-machine-learning>
- [110] « 1.10. Decision Trees — scikit-learn 1.3.2 documentation ». Consulté le: 20 décembre 2023. [En ligne]. Disponible à: <https://scikit-learn.org/stable/modules/tree.html#regression>
- [111] E. Lum, B. Golebiowski, et H. A. Swarbrick, « Reduced Corneal Sensitivity and Sub-Basal Nerve Density in Long-Term Orthokeratology Lens Wear », *Eye Contact Lens*, vol. 43, n° 4, p. 218-224, juill. 2017, doi: 10.1097/ICL.0000000000000285.
- [112] O. Dikmetas, S. Kocabeyoglu, M. Mocan, S. Karahan, et M. Irkeç, « The relationship between corneal subbasal nerve density and corneal sensitivity in patients with Fuchs endothelial corneal dystrophy », *Indian J Ophthalmol*, vol. 69, n° 7, p. 1730-1734, juill. 2021, doi: 10.4103/IJO.IJO_2992_20.
- [113] O. A. Polat, H. Şener, et K. Erkiliç, « Corneal Nerve Fiber and Sensitivity Loss After Repeated Intravitreal Anti-VEGF Injections: An In Vivo Confocal Microscopy Study », *Cornea*, vol. 41, n° 3, p. 317-321, mars 2022, doi: 10.1097/ICO.0000000000002836.
- [114] M. A. Stepp, S. Pal-Ghosh, G. Tadvalkar, A. Williams, S. C. Pflugfelder, et C. S. de Paiva, « Reduced intraepithelial corneal nerve density and sensitivity accompany desiccating stress and aging in C57BL/6 mice », *Exp Eye Res*, vol. 169, p. 91-98, avr. 2018, doi: 10.1016/J.EXER.2018.01.024.
- [115] A. Hargrave *et al.*, « Corneal dysfunction precedes the onset of hyperglycemia in a mouse model of diet-induced obesity », *PLoS One*, vol. 15, n° 9, sept. 2020, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0238750.

- [116] A. Denoyer, E. Landman, L. Trinh, J. F. Faure, F. Auclin, et C. Baudouin, « Dry eye disease after refractive surgery: comparative outcomes of small incision lenticule extraction versus LASIK », *Ophthalmology*, vol. 122, n° 4, p. 669-676, avr. 2015, doi: 10.1016/J.OPHTHA.2014.10.004.
- [117] A. Margreef De Leeuw et K. Y. Chan, « Corneal nerve regeneration. Correlation between morphology and restoration of sensitivity. », *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 30, n° 9, p. 1980-1990, sept. 1989.
- [118] E. Lum, B. Golebiowski, et H. A. Swarbrick, « Changes in corneal subbasal nerve morphology and sensitivity during orthokeratology: Recovery of change », *Ocul Surf*, vol. 15, n° 2, p. 236-241, avr. 2017, doi: 10.1016/J.JTOS.2017.01.009.
- [119] K. Chan, Z. Badanes, et E. C. Ledbetter, « Decreased corneal subbasal nerve fiber length and density in diabetic dogs with cataracts using in vivo confocal microscopy », *Vet Ophthalmol*, vol. 26, n° 6, nov. 2023, doi: 10.1111/VOP.13076.
- [120] N. Pritchard, K. Edwards, D. Vagenas, A. W. Russell, R. A. Malik, et N. Efron, « Corneal sensitivity is related to established measures of diabetic peripheral neuropathy », *Clin Exp Optom*, vol. 95, n° 3, p. 355-361, mai 2012, doi: 10.1111/J.1444-0938.2012.00729.X.
- [121] E. Keskiner-Ozturk *et al.*, « Corneal nerve fiber involvement in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy », *Neurol Sci*, vol. 44, n° 7, p. 2509-2516, juill. 2023, doi: 10.1007/S10072-023-06711-1.
- [122] M. Ferdousi *et al.*, « Early corneal nerve fibre damage and increased Langerhans cell density in children with type 1 diabetes mellitus », *Sci Rep*, vol. 9, n° 1, déc. 2019, doi: 10.1038/S41598-019-45116-Z.
- [123] A. M. Roszkowska, C. Licitra, G. Tumminello, E. I. Postorino, M. R. Colonna, et P. Aragona, « Corneal nerves in diabetes-The role of the in vivo corneal confocal microscopy of the subbasal nerve plexus in the assessment of peripheral small fiber neuropathy », *Surv Ophthalmol*, vol. 66, n° 3, p. 493-513, mai 2021, doi: 10.1016/J.SURVOPHTHAL.2020.09.003.

- [124] M. Tavakoli *et al.*, « Corneal confocal microscopy detects improvement in corneal nerve morphology with an improvement in risk factors for diabetic neuropathy », *Diabet Med*, vol. 28, n° 10, p. 1261-1267, oct. 2011, doi: 10.1111/J.1464-5491.2011.03372.X.
- [125] S. S. Tummanapalli *et al.*, « Corneal nerve fiber loss in diabetes with chronic kidney disease », *Ocul Surf*, vol. 18, n° 1, p. 178-185, janv. 2020, doi: 10.1016/J.JTOS.2019.11.010.
- [126] Y. Uchino, M. Uchino, M. Mizuno, Y. Shigeno, K. Furihata, et J. Shimazaki, « Morphological alterations in corneal nerves of patients with dry eye and associated biomarkers », *Exp Eye Res*, vol. 230, mai 2023, doi: 10.1016/J.EXER.2023.109438.
- [127] L. Agnifili *et al.*, « In Vivo Confocal Microscopy of the Corneal Sub-Basal Nerve plexus in Medically Controlled Glaucoma », *Microsc Microanal*, vol. 28, n° 2, p. 496-503, avr. 2022, doi: 10.1017/S1431927621013969.
- [128] M. Tavakoli *et al.*, « Normative values for corneal nerve morphology assessed using corneal confocal microscopy: A multinational normative data set », *Diabetes Care*, vol. 38, n° 5, p. 838-843, mai 2015, doi: 10.2337/DC14-2311/-/DC1.
- [129] I. N. Petropoulos *et al.*, « Corneal Confocal Microscopy to Image Small Nerve Fiber Degeneration: Ophthalmology Meets Neurology », *Frontiers in Pain Research*, vol. 2, p. 725363, août 2021, doi: 10.3389/FPAIN.2021.725363/BIBTEX.
- [130] J. I. Lee *et al.*, « Corneal Confocal Microscopy Demonstrates Corneal Nerve Loss in Patients With Trigeminal Neuralgia », *Front Neurol*, vol. 11, p. 516458, juill. 2020, doi: 10.3389/FNEUR.2020.00661/BIBTEX.
- [131] J. A. M. Sidey-Gibbons et C. J. Sidey-Gibbons, « Machine learning in medicine: a practical introduction », *BMC Med Res Methodol*, vol. 19, n° 1, mars 2019, doi: 10.1186/S12874-019-0681-4.
- [132] M. Shehab *et al.*, « Machine learning in medical applications: A review of state-of-the-art methods », *Comput Biol Med*, vol. 145, juin 2022, doi: 10.1016/J.COMPBIOMED.2022.105458.

- [133] « The KNN Algorithm - Explanation, Opportunities, Limitations ». Consulté le: 7 décembre 2023. [En ligne]. Disponible à: <https://neptune.ai/blog/knn-algorithm-explanation-opportunities-limitations>
- [134] T. Sutojo, S. Rustad, M. Akrom, A. Syukur, G. F. Shidik, et H. K. Dipojono, « A machine learning approach for corrosion small datasets », *npj Materials Degradation* 2023 7:1, vol. 7, n° 1, p. 1-10, mars 2023, doi: 10.1038/s41529-023-00336-7.
- [135] C. Cao *et al.*, « Deep Learning and Its Applications in Biomedicine », *Genomics Proteomics Bioinformatics*, vol. 16, n° 1, p. 17-32, févr. 2018, doi: 10.1016/J.GPB.2017.07.003.
- [136] M. Krzywinski *et al.*, « Correction: Corrigendum: Classification and regression trees », *Nature Methods* 2017 14:9, vol. 14, n° 9, p. 928-928, sept. 2017, doi: 10.1038/nmeth0917-928a.
- [137] Z. Jia, « Controlling the Overfitting of Heritability in Genomic Selection through Cross Validation », *Sci Rep*, vol. 7, n° 1, déc. 2017, doi: 10.1038/S41598-017-14070-Z.
- [138] J. M. Kernbach et V. E. Staartjes, « Foundations of Machine Learning-Based Clinical Prediction Modeling: Part II-Generalization and Overfitting », *Acta Neurochir Suppl*, vol. 134, p. 15-21, 2022, doi: 10.1007/978-3-030-85292-4_3.
- [139] M. Pal, S. Parija, G. Panda, K. Dhama, et R. K. Mohapatra, « Risk prediction of cardiovascular disease using machine learning classifiers », *Open Medicine*, vol. 17, n° 1, p. 1100, janv. 2022, doi: 10.1515/MED-2022-0508.
- [140] C. Bowd et M. H. Goldbaum, « Machine learning classifiers in glaucoma », *Optom Vis Sci*, vol. 85, n° 6, p. 396-405, juin 2008, doi: 10.1097/OPX.0B013E3181783AB6.