



**HAL**  
open science

# Signatures extracellulaires des potentiels d'action neuronaux : modélisation et analyse

Harry Tran

► **To cite this version:**

Harry Tran. Signatures extracellulaires des potentiels d'action neuronaux : modélisation et analyse. Traitement du signal et de l'image [eess.SP]. Université de Lorraine, 2019. Français. NNT : 2019LORR0125 . tel-02460893

**HAL Id: tel-02460893**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-02460893v1>**

Submitted on 27 Nov 2020

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

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



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

# Signatures extracellulaires des potentiels d'action neuronaux : modélisation et analyse

## THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 26 septembre 2019  
pour l'obtention du

**Doctorat de l'Université de Lorraine**

**Spécialité Automatique, Traitement du signal et des Images, Génie informatique**

par

Harry TRAN

### Composition du jury

<i>Rapporteurs :</i>	Michel LE VAN QUYEN	LIB, UMR 7371 CNRS, U1146 INSERM Sorbonne Université
	Blaise YVERT	BrainTech lab, U1205 INSERM Université de Grenoble Alpes
<i>Examineurs :</i>	Anne GUERIN	GIPSA-lab, UMR 5216 CNRS Université de Grenoble Alpes
	Valérie LOUIS-DORR	CRAN, UMR 7039 CNRS, Université de Lorraine
	Radu RANTA	CRAN, UMR 7039 CNRS, Université de Lorraine
	Steven LE CAM	CRAN, UMR 7039 CNRS, Université de Lorraine
<i>Invité :</i>	Bruno ROSSION	CRAN, UMR 7039 CNRS, Université de Lorraine

---

**Centre de Recherche en Automatique de Nancy CNRS - UMR 7039**

**Université de Lorraine**

**2 avenue de la Forêt de Haye, 54516 Vandoeuvre-lès-Nancy  
Tél. + 33 (0)3.83.59.59.59**



*The thing you realize when you get into studying neuroscience, even a little bit, is that everything is connected to everything else. So it's as if the brain is trying to use everything at its disposal - what it is seeing, what it is hearing, what is the temperature, past experience.*

*Paul Allen*

# Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du CRAN, UMR 7039, Université de Lorraine entre 2015 et 2019 et n'aurait pas pu voir le jour sans la contribution de certaines personnes. Cette page leur est dédiée.

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement Mr. Radu Ranta et Mr. Steven Le Cam, respectivement co-directeur et encadrant, qui m'ont proposé cette thèse. Je les ai connus quand j'ai intégré l'ENSEM et ils sont devenus mes tuteurs de Projet de Fin d'Etudes puis tuteurs de stage avant de devenir mes superviseurs et collègues depuis 2015. Tout au long de ces années, ils n'ont cessé de me poser les bonnes questions afin de pousser ma curiosité scientifique et m'ont donné de précieux conseils tout au long de la scolarité. Si je travaille actuellement dans un domaine aussi intéressant que sont les neurosciences, c'est grâce à eux. Un grand merci ! Je tiens bien évidemment à remercier ma directrice de thèse Mme Valérie Louis-Dorr pour le temps qu'elle m'a accordé malgré un emploi du temps très chargé ! Radu, Steven, Valérie, merci sincèrement pour votre confiance que vous m'avez accordée tout au long de ces années.

Je souhaite maintenant remercier les différents membres de mon jury qui ont permis une expertise de mon travail de recherche. Je remercie Mr. Michel Le Van Quyen, Chargé de recherche CNRS de Sorbonne Université et à Mr. Blaise Yvert, Directeur de recherche Inserm de l'Université de Grenoble Alpes en leur qualité de rapporteurs. Merci également à Mme Anne Guérin, Professeure des universités de l'Université de Grenoble Alpes d'avoir présidé ce jury. Enfin, merci à Mr. Bruno Rossion pour avoir accepté de participer à mon jury.

La thèse est à la fois une grande aventure humaine et scientifique. Durant cette période, j'ai rencontré de nombreuses et belles personnes. Je pense notamment à mes collègues doctorants passés et présents : Gundars, Vairis, Jihene, William C., Gaetan, Florian, Tommaso, Prisca, Mathieu, Nicolas, Sif... Enfin, merci à mes autres collègues du CRAN et notamment à Christine qui m'a grandement aidé dans le labyrinthe administratif !

Merci Jomphop *aka* mon cousin Johnny ! Merci pour les nombreuses soirées inoubliables et pour ta bonne humeur ! Une forte pensée à ma collègue Noussaiba avec qui j'ai fait les TPs. Merci William D. pour les (très) nombreuses soirées à la Quincaillerie. Tu as été d'un grand soutien durant les moments difficiles et tu m'as prodigué de très bons conseils. Juste merci d'avoir été là lors de ces instants. Enfin, je ne pourrai terminer ce paragraphe sans penser à une personne particulière que j'ai rencontré en 1A. Il a été mon binôme de TP et mon acolyte de photographie et de voyage : Pierre. Je me souviendrai toujours des modifications de mes *slides* en  $\LaTeX$  la veille de ma soutenance ! Merci.

Enfin, je tiens à remercier mes collègues de l'hôpital central notamment Pierre, Angélique, Simen, Stéphanie, Xiaoqing et Xiaoqian. Je pense également à Amélie et Pauline sans qui la "cerise sur le gâteau" n'aurait pas été possible. Enfin, j'ai une pensée particulière pour Samuel qui a été mon binôme à la salle de sport. Je te souhaite vraiment plein de courage pour la suite de ton doctorat ! Merci également à toutes les personnes qui m'ont aidé, côtoyé ou pensé à moi durant ces années de thèse.

Il m'est impossible de finir ces remerciements sans penser à ma famille qui m'a toujours poussé, conseillé et soutenu dans mes choix et notamment à mes parents, Corinne et Jean. Merci également à mes soeurs - Clarisse et Camille - qui m'apportent que du bonheur dans ma vie. Merci (tellement) à vous pour tous les merveilleux moments passés, pour tous les fous rires que nous avons partagés et pour tout ce que vous m'apportez dans la vie de tous les jours. J'ai souvent un caractère d'ours certes et je montre peu mes sentiments mais je vous remercie d'avoir été là pour moi à chaque instant de ma vie. **Merci.**



# Table des matières

<b>Remerciements</b>	<b>i</b>
<b>Liste des abréviations</b>	<b>ix</b>
<b>Introduction générale</b>	<b>x</b>
<b>1 Electrophysiologie du cerveau humain</b>	<b>2</b>
1 Le cerveau humain . . . . .	2
1.1 Anatomie et fonctions de base . . . . .	3
1.2 Le cortex cérébral . . . . .	4
1.3 Les neurones . . . . .	5
Le soma . . . . .	5
L'axone . . . . .	5
<i>Axon Initial Segment</i> ou AIS . . . . .	6
Les dendrites . . . . .	6
La membrane plasmique . . . . .	7
1.4 Les synapses . . . . .	7
1.5 Types de neurones . . . . .	8
2 Electrophysiologie neuronale . . . . .	8
2.1 Le potentiel de repos . . . . .	8
2.2 Le potentiel d'action . . . . .	9
Génèse . . . . .	9
Propagation le long de l'axone . . . . .	10
2.3 Activité synchrone d'une population neuronale . . . . .	12
3 Méthodes de mesure de l'activité cérébrale . . . . .	13
3.1 Méthodes électrophysiologiques . . . . .	13
L'électroencéphalographie (EEG) . . . . .	13
L'électroencéphalographie stéréotaxique (SEEG) . . . . .	13
Les micro-électrodes . . . . .	14
3.2 Différents types de montage . . . . .	16
4 Problématique et objectifs de la thèse . . . . .	16
<b>2 Etat de l'art</b>	<b>18</b>
1 Modélisation et problème direct . . . . .	18
1.1 Modèles de propagation dans le milieu . . . . .	18
1.2 Modèles de source . . . . .	20
Modélisation spatiale . . . . .	20
La <i>point-source approximation</i> (PSA) . . . . .	20
La <i>line-source approximation</i> (LSA) . . . . .	20
Comparaison des méthodes PSA-LSA . . . . .	21
L'approximation dipolaire . . . . .	22
1.3 Modèle de dynamique neuronale . . . . .	23

	Modèle d'Hodgkin-Huxley . . . . .	23
1.4	Signatures extracellulaires des potentiels d'action . . . . .	25
1.5	Le <i>Local Field Potential</i> (LFP) . . . . .	28
1.6	Outils de modélisation de potentiels extracellulaires . . . . .	29
	NEURON . . . . .	29
	VERTEX . . . . .	30
	LFPy . . . . .	31
2	Analyse de signaux extracellulaires . . . . .	31
2.1	Contexte neuroscientifique . . . . .	32
2.2	Analyse des spikes et de leur relation avec le LFP . . . . .	32
2.3	Détection, classification et extraction des spikes . . . . .	34
	Détection des spikes . . . . .	34
	Méthodes de spike sorting . . . . .	35
	Despiking . . . . .	39
2.4	Conclusion . . . . .	39
<b>3</b>	<b>Modélisation des potentiels extracellulaires</b> . . . . .	<b>41</b>
1	Potentiels extracellulaires d'un neurone unique . . . . .	42
1.1	Modélisation de neurones à compartiments . . . . .	42
1.2	Filtrage morphologique . . . . .	42
1.3	Simulation . . . . .	45
	Neurones à compartiments . . . . .	45
	Filtrage morphologique . . . . .	46
1.4	Résultats et discussion . . . . .	47
	Filtre morphologique optimal vs neurone à compartiments . . . . .	47
	Dipôle fixe vs neurone à compartiments . . . . .	47
	Modèle empirique . . . . .	50
	Limite de l'approche par filtrage morphologique . . . . .	54
	Les potentiels d'action extracellulaires sont-ils réalistes ? . . . . .	55
	Micro-électrodes à surface non-nulle . . . . .	57
2	Potentiels extracellulaires d'une population . . . . .	59
2.1	Population simulée . . . . .	59
2.2	Modélisation des mesures . . . . .	59
2.3	Génération de l'activité neuronale . . . . .	60
2.4	Résultats et Discussion . . . . .	61
	Mesures ponctuelles . . . . .	61
	Mesures surfaciques . . . . .	63
	Macro-électrodes . . . . .	65
	Mesures réalistes . . . . .	66
3	Conclusion . . . . .	67
<b>4</b>	<b>Extraction et classification de potentiels d'action</b> . . . . .	<b>69</b>
1	Séparation spike/LFP . . . . .	70
1.1	Formalisation de l'algorithme de [Zanos et al., 2010] . . . . .	70
1.2	Analyse . . . . .	71
1.3	Discussion . . . . .	75
2	Séparation et classification simultanées des potentiels d'action . . . . .	76
2.1	Modèle génératif . . . . .	76
2.2	Optimisation variationnelle . . . . .	77
2.3	Initialisation de l'algorithme . . . . .	79
	Détection par valeur seuil des potentiels d'action . . . . .	79
	Estimation de $\mathbf{\Gamma}$ . . . . .	79

	Choix du nombre de clusters . . . . .	79
	Initialisation des moyennes et écart-types des clusters . . . . .	80
3	Résultats . . . . .	80
3.1	Bases de données utilisées . . . . .	81
3.2	Critères d'évaluation . . . . .	82
3.3	Résultats sur la base de données de [Camuñas-Mesa and Quiroga, 2013] . . . . .	83
	Exemple 4 : 4 SU . . . . .	83
	Exemple 16 : 8 SU . . . . .	85
	Résultats sur l'ensemble de la base . . . . .	87
3.4	Signaux simulés par filtrage morphologique . . . . .	90
	Analyse . . . . .	91
4	Conclusion . . . . .	96
<b>5</b>	<b>Modélisation et données réelles : deux applications prospectives</b>	<b>98</b>
1	Modélisation de l'activité hippocampique . . . . .	98
1.1	Petits rappels anatomiques de l'hippocampe . . . . .	98
1.2	Modèle computationnel . . . . .	99
	Introduction et contexte scientifique . . . . .	99
	Modélisation . . . . .	100
2	Analyse d'enregistrements réels . . . . .	103
2.1	Contexte . . . . .	103
2.2	La stimulation visuelle périodique rapide (FPVS) . . . . .	103
2.3	Analyse . . . . .	104
	Informations concernant le protocole médical . . . . .	104
	Analyse et résultats . . . . .	105
3	Conclusion . . . . .	110
	<b>Conclusion générale</b>	<b>112</b>
	<b>Liste des publications</b>	<b>115</b>
	<b>Annexes</b>	<b>131</b>
1	Diverses dynamiques neuronales . . . . .	131
	<i>Integrate-and-fire</i> ou IF . . . . .	131
	<i>Leaky integrate-and-fire</i> ou LIF . . . . .	131
	<i>Adaptive exponential integrate-and-fire model</i> ou AdEx . . . . .	132
	Modèle d'Izhikevich . . . . .	132
	Modèle de FitzHugh-Nagumo . . . . .	133
	Modèle de Morris-Lecar . . . . .	133
	Modèle de Hindmarsh-Rose . . . . .	134
2	Différents comportements neuronaux . . . . .	134

# Table des figures

1.1	Le cerveau dans la boîte crânienne . . . . .	3
1.2	Les différentes régions cérébrales . . . . .	3
1.3	Structures du néocortex . . . . .	5
1.4	Anatomie d'un neurone . . . . .	6
1.5	Morphologie schématique d'un neurone pyramidal. . . . .	6
1.6	Anatomie d'une synapse . . . . .	7
1.7	Morphologies de neurones excitateurs . . . . .	9
1.8	Morphologie d'un neurone inhibiteur . . . . .	9
1.9	Schéma de la membrane plasmique . . . . .	10
1.10	Mécanismes ioniques mis en jeu lors d'un potentiel d'action . . . . .	11
1.11	Mécanismes de propagation d'un potentiel d'action . . . . .	11
1.12	Evolution de la vitesse de propagation d'un potentiel d'action en fonction de la myélinisation . . . . .	12
1.13	Schéma d'une électrode SEEG utilisée à l'hôpital central de Nancy. . . . .	14
1.14	Différentes configurations de micro-électrodes . . . . .	15
1.15	<i>Utah-Array</i> . . . . .	15
1.16	Enregistrement multi-échelle . . . . .	15
2.1	Comparaison entre les méthodes PSA et LSA . . . . .	21
2.2	Comparaison de performances entre les méthodes LSA et PSA . . . . .	22
2.3	Modèle de source dipolaire . . . . .	23
2.4	Circuit électrique équivalent du modèle d'Hodgkin-Huxley . . . . .	24
2.5	Dynamique d'Hodgkin-Huxley . . . . .	25
2.6	Modélisation multicompartimentale d'un neurone . . . . .	26
2.7	Loi des nœuds pour un neurone . . . . .	27
2.8	Différentes formes de potentiels d'action extracellulaires . . . . .	27
2.9	Signatures extracellulaires pour un neurone pyramidal de la couche L5 . . . . .	28
2.10	Modélisation compartimentale de neurones sous NEURON . . . . .	30
2.11	Morphologies de neurones sur VERTEX . . . . .	30
2.12	Potentiel extracellulaire d'un neurone unique . . . . .	31
2.13	Relation entre la PSTH et le taux de décharge . . . . .	33
2.14	Principe de la SFC . . . . .	34
2.15	Caractéristiques d'un potentiel d'action . . . . .	36
3.1	Contribution des différents dipôles . . . . .	43
3.2	Environnement de simulation pour le modèle BS . . . . .	45
3.3	Résultats de la corrélation des EAPs avec le filtrage morphologique . . . . .	48
3.4	Résultats de la corrélation des EAPs avec le dipôle fixe . . . . .	48
3.5	Vitesse de propagation optimale . . . . .	49
3.6	Coefficient somatique optimal . . . . .	50
3.7	Résultats de corrélation pour le couple $(C_{Sv}, v)$ fixé . . . . .	51
3.8	Coefficient somatique optimal à $\hat{v}$ fixe . . . . .	52

3.9	Valeurs optimales de $C_{Sv}$ . . . . .	53
3.10	Résultats de corrélation pour le modèle empirique pour une vitesse fixe . . . . .	54
3.11	Surfaces de performances en fonction des paramètres du filtre $v$ et $C_S$ . . . . .	55
3.12	Formes des EAPs pour différentes positions de l'électrode et pour une morphologie donnée . . . . .	56
3.13	Spectres fréquentiels des EAPs pour différentes positions d'électrodes et pour une morphologie donnée . . . . .	56
3.14	Différentes formes d'EAPs pour différents types de neurones . . . . .	57
3.15	Influence de la surface des micro-électrodes sur les mesures . . . . .	58
3.16	Environnement de simulation pour la population neuronale . . . . .	60
3.17	Taux de décharge et raster plot de la population neuronale . . . . .	61
3.18	Signaux simulés pour 8 micro-électrodes localisées dans la population neuronale . . . . .	62
3.19	Corrélation entre l'activité globale et l'activité des populations pyramidale et inhibitrice . . . . .	63
3.20	Configuration des électrodes pour étudier leur influence spatiale . . . . .	64
3.21	Coefficients de corrélation entre les 20 électrodes de la figure 3.20 . . . . .	65
3.22	Relation entre le taux de décharge et les macro-oscillations . . . . .	66
4.1	Modèle bayésien de Zanos . . . . .	72
4.2	STA de Zanos . . . . .	73
4.3	Comparaison des densités spectrales de puissance pour différentes approximations . . . . .	74
4.4	STA sur les instants des spikes en utilisant des modèles AR . . . . .	74
4.5	STA obtenue avec des contraintes sur la matrice $B$ . . . . .	75
4.6	Modèle de l'approche bayésienne variationnelle . . . . .	77
4.7	Problème de localisation de sources . . . . .	82
4.8	Exemple 4 : classes obtenues après classification avec VBSpikeSort . . . . .	84
4.9	Exemple 4 : classes obtenues après classification avec WaveClus . . . . .	85
4.10	Exemple 4 : matrice de confusion obtenue après classification avec VBSpikeSort . . . . .	85
4.11	Exemple 4 : matrice de confusion obtenue après classification avec WaveClus . . . . .	86
4.12	Exemple 16 : classes obtenues après classification avec VBSpikeSort . . . . .	86
4.13	Exemple 16 : classes obtenues après classification avec WaveClus . . . . .	87
4.14	Exemple 16 : matrice de confusion obtenue après classification avec VBSpikeSort . . . . .	88
4.15	Exemple 16 : matrice de confusion obtenue après classification avec WaveClus . . . . .	88
4.16	Performances globales sur la base de [Camuñas-Mesa and Quiroga, 2013] . . . . .	90
4.17	Voie 1 : classes obtenues après classification avec VBSpikeSort et WaveClus . . . . .	91
4.18	Voie 1 : matrices de confusion obtenues après classification avec VBSpikeSort et WaveClus . . . . .	92
4.19	Voie 2 : classes obtenues après classification avec VBSpikeSort et WaveClus . . . . .	94
4.20	Voie 2 : matrices de confusion obtenues après classification avec VBSpikeSort et WaveClus . . . . .	95
5.1	Structure de l'hippocampe . . . . .	99
5.2	Localisation de l'hippocampe . . . . .	99
5.3	Image IRM de l'hippocampe et schéma de l'hippocampe . . . . .	101
5.4	Estimation des contributions des potentiels d'action et des courants synaptiques au LFP . . . . .	102
5.5	Principe de la FPVS . . . . .	104
5.6	FPVS - Paradigme oddball . . . . .	105
5.7	Voie 1 : réponse fréquentielle de la LFP sur la voie 1 . . . . .	106
5.8	Voie 2 : réponse fréquentielle de la LFP sur la voie 2 . . . . .	106
5.9	Neurones détectés sur les voies 1 et 2 . . . . .	107
5.10	Voie 1 : réponse fréquentielle des neurones détectés . . . . .	107

5.11	Voie 2 : réponse fréquentielle des neurones détectés . . . . .	108
5.12	Single units détectés sur les voies 1 et 2 . . . . .	108
5.13	Voie 1 : réponse fréquentielle du single unit . . . . .	109
5.14	Voie 2 : réponse fréquentielle du single unit . . . . .	109
5.15	Voie 1 : PSTH du single unit . . . . .	110
5.16	Voie 2 : PSTH du single unit . . . . .	110
17	Propriétés du modèle d'Izhikevich . . . . .	133
18	Différents motifs de potentiels d'action selon la morphologie du neurone . . . . .	135

# Liste des tableaux

1.1	Valeurs des concentrations ionique dans les milieux intra et extra-cellulaire . . . .	9
3.1	Résultats de régression pour l'estimation du coefficient somatique . . . . .	53
4.1	Exemple 4 : Statistiques sur les résultats de classification . . . . .	84
4.2	Exemple 16 : Statistiques sur les résultats de classification . . . . .	89
4.3	Voie 1 : Statistiques sur les résultats de classification . . . . .	93
4.4	Voie 2 : Statistiques sur les résultats de classification . . . . .	93
5.1	Proportions de neurones dans la modélisation de la structure hippocampique . .	100

# Liste des abréviations

ARM : Électrodes en montage en référence moyenne - *Average Reference Montage*

BCI : Interface Homme-ordinateur - *Brain Computer Interface*

BS : Modèle de neurone constitué d'un soma et d'une unique branche axonale - *Ball-and-Stick*

BM : Électrodes en montage bipolaire - *Bipolar Montage*

CRM : Électrodes en montage référence commune - *Common Reference Montage*

EEG : Électroencéphalographie - *Electroencephalography*

EAP : Signature extracellulaire d'un potentiel d'action - *Extracellular Action Potential*

FPVS : Stimulation visuelle rapide périodique - *Fast Periodic Visual Stimulation*

FR : Taux de décharge un neurone ou d'une population de neurones - *Firing Rate*

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien.

LFP : Signal basses fréquences correspondant à l'activité synaptique des neurones - *Local Field Potential*

MEA : Matrices de micro-électrodes - *Micro Electrode Array*

MU : Neurones multiples - *Multi Units*

MUA : Activité électrophysiologique d'un groupe de neurones - *Multi Unit Activity*

PCA : Analyse en composantes principales - *Principal Component Analysis*

PSTH : Histogramme des instants des potentiels d'action au cours du temps - *Peri/Post Stimulus Time Histogram*

SEEG : Électroencéphalographie intracrânienne - *Stereotactic Electroencephalography*

SNR : Rapport signal sur bruit - *Signal Noise Ratio*

SU : Neurone unique - *Single Unit*

SUA : Activité électrophysiologique d'un neurone unique - *Single Unit Activity*

# Introduction générale

Le cerveau est de loin l'organe le plus complexe chez l'Homme, faisant intervenir un nombre incalculable de processus se déroulant à différentes échelles spatiales et temporelles. Bien qu'il soit composé de dizaines de milliards de neurones et de synapses, sa structure anatomique macroscopique est relativement bien connue, contrairement à son fonctionnement qui recèle encore bien des mystères auxquels tentent de répondre les travaux de recherche de la communauté neuroscientifique. C'est dans ce cadre très large que s'inscrivent ces travaux de thèse. Ces travaux se concentrent plus particulièrement sur la compréhension des dynamiques fonctionnelles des activités électrophysiologiques cérébrales mesurables à différentes échelles structurelles.

Les dynamiques cérébrales sont organisées en plusieurs échelles spatiales : cela va de l'échelle du nanomètre avec les acides aminés jusqu'à l'échelle du mètre pour le corps humain, en passant par le neurone à l'échelle du micromètre. Du fait de la complexité des processus cérébraux multiphysique, biologique et biochimique, il est à ce jour encore difficile d'établir précisément les relations entre ces échelles. Il est également important de noter qu'en plus des échelles spatiales, ces processus cérébraux possèdent différentes échelles temporelles variant de la milliseconde pour les processus synaptiques aux années pour le corps humain. Enfin, même sans considérer des passages d'échelle, il a été démontré que les différentes fonctions cérébrales, (y compris des fonctions cognitives tels que notre perception visuelle ou notre système de production du langage), ne sont pas réalisées par une zone cérébrale unique mais par des réseaux interconnectés largement distribués dans le volume cérébral. La compréhension de ces dynamiques et mécanismes multi-échelle couplés, impliqués dans les différentes fonctions cérébrales, est un enjeu fondamental pour expliquer le fonctionnement dit normal, mais aussi pour comprendre et diagnostiquer des dysfonctionnements dans le cadre de pathologies. Le travail présenté dans ce manuscrit se situe plus précisément dans le domaine de la modélisation et l'analyse de signaux électrophysiologiques multi-échelles.

De nombreuses méthodes ont été développées pour l'observation directe ou indirecte de l'activité cérébrale, possédant chacune des avantages et des inconvénients, comme par exemple une forte/faible résolution spatiale et/ou temporelle, ou bien le caractère plus ou moins invasif/ intrusif de la méthode considérée. Le développement de la technologie et sa miniaturisation ont permis d'enregistrer des activités électrophysiologiques à des échelles de plus en plus locales, notamment l'activité de populations de neurones dans un volume de quelques centimètres cubes, ou encore l'activité d'une dizaine de neurones, voire de neurones uniques et de structures sous-cellulaires. Chaque échelle d'enregistrement possède ses propres particularités en raison des caractéristiques des dispositifs de mesures qui sont dans ce cadre des électrodes. A l'échelle cellulaire, deux principales composantes sont visibles sur les signaux de micro-électrodes extracellulaires. La première est associée à l'activité hautes-fréquences de décharge des neurones due aux potentiels d'action. La seconde est une activité plus basses-fréquences, communément appelée LFP pour Local Field Potential, dont l'origine est attribuée principalement aux potentiels générés par les courants synaptiques et dendritiques des neurones situés à proximité de l'électrode, mais aussi aux activités de populations neuronales plus lointaines et suffisamment synchronisées pour générer un potentiel

se propageant jusqu'au site de mesure<sup>1</sup>.

Afin d'expliquer les mécanismes mis en jeu dans certains processus cérébraux à partir des mesures, il est nécessaire de concevoir et développer les outils de modélisation et d'analyse de signaux appropriés.

Dans cette thèse, on s'intéresse dans un premier temps au problème de modélisation de la génération de potentiels extracellulaires aux échelles micro et mésoscopique, c'est à dire de l'échelle de la cellule neuronale vers celle de populations de neurones plus larges. Le développement de tels modèles traversant les échelles en est encore à ses débuts et a déjà permis de clarifier certains mécanismes de propagation, mais aussi de quantifier le poids des contributions et les caractéristiques spectrales des principales composantes des signaux enregistrés. Ces modélisations très fines apportent donc un éclairage précieux sur les mécanismes de génération de potentiels à l'échelle de quelques centaines, voir milliers de neurones. Bien évidemment à ce niveau de modélisation la charge de calcul en terme de simulation devient vite extrêmement importante voir insurmontable même pour des calculateurs extrêmement puissants. Un premier enjeu est ainsi de développer des approches de modélisation intermédiaires, capables de préserver un niveau raisonnable de précision quant à la génération de l'activité issue de cellule unique ou de petits groupes de cellules neuronales, tout en offrant la possibilité d'obtenir des simulations à plus large échelle. De tels outils contribueront à la compréhension des liens entre mesures enregistrées à différentes échelles, comme par exemple sur l'origine des composantes hautes fréquences dans les enregistrements de populations neuronales.

Le développement et la validation de tels outils de modélisation passent par la confrontation des résultats de simulation obtenus aux données réelles. Comme évoqué précédemment dans cette introduction, les données obtenues telles qu'elles sont mesurées dans ce contexte sont un mélange de plusieurs contributions qu'il est nécessaire de pouvoir identifier et séparer afin d'évaluer séparément leurs origines et de comprendre les mécanismes de propagation jusqu'au site de mesure. En particulier, il est important de pouvoir dissocier aussi proprement que possible les composantes (principalement synaptiques) associées au LFP de celles associées aux potentiels d'action. D'abord parce que les modes de génération de ces deux types de composantes sont bien distinctes, ensuite parce que l'analyse des potentiels d'action est en soi un problème majeur pour la compréhension des mécanismes de génération de signaux car ils sont notamment un marqueur fiable du taux d'activation de la population mesurée. En témoignent les nombreux efforts de recherche ces dernières années pour répondre au problème de la classification des potentiels d'action extracellulaires (EAPs), plus généralement connue sous le nom de spike sorting. Cette thèse entend apporter sa contribution dans ce domaine dans sa deuxième partie. Étant donné le grand nombre de neurones dans le cerveau, la variabilité de leur comportement et le faible nombre d'électrodes implantées au regard de toutes ces incertitudes, la classification des potentiels d'action reste un défi. Leur extraction du reste du signal, étape encore à ce jour peu étudiée, est une des pistes à envisager pour permettre de régulariser de façon significative ce problème inverse difficile.

Ce manuscrit de thèse est organisé en cinq chapitres, dont voici ci-dessous une brève description.

Le **premier chapitre** est un chapitre introductif et a pour objectif de présenter le contexte général en rassemblant les connaissances sur l'anatomie cérébrale et son fonctionnement. Les principales caractéristiques y seront présentées, de la structure cérébrale macroscopique à la plus petite unité élémentaire qu'est le neurone. Ce chapitre décrit ensuite le mécanisme de génération de l'activité cérébrale telle que mesurée par les électrodes, ainsi que les différents rythmes et dynamiques temporelles présents dans le cerveau. Les méthodes d'investigation et d'enregistrement de l'activité électrophysiologique cérébrale y seront également introduites de manière succincte

---

1. A noter que, dans une acception plus générale, le LFP englobe la totalité des activités enregistrées par des micro-électrodes extracellulaires, quelle que soit leur fréquence et origine [Buzsáki et al., 2012].

et une attention particulière sera donnée aux capteurs - c'est à dire aux électrodes intracérébrales et aux microélectrodes. Pour terminer, les problématiques liées à l'étude des signaux électrophysiologiques à différentes échelles temporelles et spatiales sont abordées, permettant de mettre en perspective les principaux objectifs de la thèse.

Le **deuxième chapitre** propose un état de l'art des avancées concernant la modélisation et l'étude des potentiels extracellulaires, en particulier pour la simulation et l'analyse des potentiels d'action. Il est composé de deux sous-sections : la première traite des modèles expliquant les dynamiques neuronales (et en particulier le modèle d'Hodgkin-Huxley), ainsi que les différentes approches de la littérature permettant de résoudre le problème direct lié à la propagation des sources électrophysiologiques à l'échelle neuronale dans le milieu extracellulaire. La deuxième sous-section, quant à elle traite de l'analyse et l'interprétation des signaux - *i.e.*, associer les différents potentiels extracellulaires enregistrés à leurs sources respectives. Les principaux enjeux liés à l'étude des trains de potentiel d'action sont brièvement mentionnés. Les différentes étapes du spike sorting sont ensuite détaillées ; en particulier les méthodes les plus populaires pour mener l'étape de classification. Une méthode de séparation des potentiels d'action du LFP récemment développée, dont une extension sera proposée dans le chapitre 4, est également introduite.

Le **troisième chapitre** introduit une nouvelle méthode de modélisation des potentiels d'action extracellulaires se basant sur un filtrage morphologique des courants de membrane du neurone. Cette méthode est capable de simuler les signatures extracellulaires des neurones en prenant en compte leur morphologie et leur position relative vis-à-vis de l'électrode de mesure. Dans un premier temps, le modèle est d'abord étudié à l'échelle du neurone unique et la capacité de la méthode à reproduire de façon fidèle la forme des potentiels d'action pour différentes morphologies de neurones est étudiée. L'étude se restreint au cas de morphologies de neurone simplifiées de type Ball-and-Stick (mais de dimensions variables), auxquelles sont ajoutés des modèles de dendrites (modélisées aussi comme des *sticks*). Les résultats sont confrontés à ceux obtenus en utilisant des outils de simulation basés sur des modèles compartimentaux détaillés. Dans un second temps, ce modèle est utilisé afin de modéliser l'activité électrique d'une population de neurones et la plausibilité des signaux obtenus est discuté.

Le **quatrième chapitre** commence par l'étude d'une méthode récente pour la séparation des potentiels d'action du LFP, déjà introduite à la fin du chapitre 2 et qui semble prometteuse. Le formalisme probabiliste sur lequel s'appuie cette séparation est ensuite repris et étendu afin de proposer une nouvelle méthode de spike sorting, permettant l'extraction et la classification simultanée des potentiels d'action. Les performances de cet algorithme sont ensuite évaluées sur un jeu de données réalistes disponibles en ligne, pour lequel une vérité-terrain est mise à disposition, et comparées à celles obtenues par deux autres algorithmes populaires largement utilisés par les expérimentateurs. Ce chapitre se termine par une application de ces méthodes de classification aux signaux de populations de neurones tels que générés par l'outil de simulation développé dans le chapitre 3, et la capacité de cette méthode de simulation à produire des jeux de données réalistes à destination de l'évaluation et de la validation des algorithmes de spike sorting est discutée.

Enfin, le **cinquième chapitre** présente quelques résultats préliminaires de l'application des outils développés dans cette thèse pour la modélisation de l'activité de l'hippocampe d'une part et l'analyse des signaux de micro-électrodes réels d'autre part. Dans une première partie, une modélisation de l'activité hippocampique est proposée, combinant les modèles de génération des potentiels d'action développés dans cette thèse avec un modèle computationnel dédié à la simulation de l'activité synaptique de cette structure. Ce travail, réalisé en collaboration avec Mme Amélie Aussel<sup>2</sup>, constitue un premier effort vers le développement d'outils de simulation de signaux électrophysiologiques à plusieurs échelles. La deuxième partie du chapitre est dédiée à

---

2. Le modèle computationnel de l'hippocampe est le résultat du travail de Mme Amélie Aussel, doctorante au Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN) et au laboratoire Lorrain de Recherche en Informatique et ses Applications (LORIA).

l'analyse de signaux réels enregistrés chez des patients épileptiques lors d'un protocole expérimental crée pour mettre en évidence des fonctions neuronales liées à la perception des visages. Ces mesures sont analysées à l'aide de divers outils de traitement du signal et de résolution de problèmes inverses, et notamment la méthode de spike sorting présentée dans le chapitre 4. A la lumière des résultats obtenus, quelques éléments d'analyse sur le support neuronal de la reconnaissance des visages chez l'Homme sont énoncés, mettant en avant l'utilité de tels outils méthodologiques pour l'étude et la compréhension de ces processus cognitifs.

Une conclusion générale clôturera ce manuscrit. Elle synthétisera les principales contributions de ce travail fondamental et méthodologique. Les outils développés et les principaux résultats obtenus seront à nouveau énumérés, et des perspectives applicatives à plus ou moins court terme de ces travaux seront énoncés.



# Chapitre 1

## Electrophysiologie du cerveau humain

*"The more you learn, the more you know.  
The more you know, the more you forget.  
The more you forget, the less you know.  
So why bother to learn."*

---

*Stephen Hawking*

Ce chapitre a pour objectif d'aborder les notions clés pour appréhender et comprendre le travail réalisé lors de cette thèse en termes d'anatomie et d'électrophysiologie cérébrale. La première section décrit de manière succincte l'anatomie et le rôle du cerveau mais également le cortex cérébral et son organisation en différentes couches. La deuxième section s'intéresse dans un premier temps à l'activité cérébrale et notamment à l'unité fonctionnelle qu'est le neurone. Dans un deuxième temps, nous allons nous intéresser à l'origine de l'activité électrique et comment les neurones s'activent et communiquent entre eux grâce aux signaux électro-chimiques (i.e. les potentiels d'action et synapses). Enfin, l'activité électrique d'une population neuronale sera présentée de manière succincte ainsi que les différents rythmes cérébraux. La troisième section s'intéresse quant à elle aux différentes méthodes permettant d'enregistrer et d'étudier cette activité. Ces méthodes peuvent être classifiées en deux catégories : les méthodes électrophysiologiques et les méthodes d'imagerie médicale. Certains dispositifs de mesure électrophysiologique utilisent des électrodes ayant des caractéristiques différentes et pouvant enregistrer le signal à diverses échelles. Dans la sous-section 3.2, nous donnerons également davantage de détails sur les différents montages de mesure généralement considérés.

Pour terminer, nous expliquerons les problématiques actuelles concernant l'enregistrement et l'étude de l'activité des neurones puis nous présenterons les objectifs ainsi que le plan de ce manuscrit.

### 1 Le cerveau humain

Le système nerveux des mammifères est divisé en deux sous-systèmes : le système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique (SNP). Le SNC regroupe le cerveau, le tronc cérébral, le cervelet ainsi que la moelle épinière tandis que le SNP regroupe essentiellement les origines des différents nerfs sensitifs et moteurs. Ces deux systèmes sont vitaux pour le bon fonctionnement de l'organisme car ils contrôlent le moindre mouvement et la moindre partie du corps. Considéré comme l'organe le plus complexe chez l'Homme, le cerveau a des rôles multiples. Il permet de réguler les interactions entre les autres organes du corps en envoyant des signaux électriques sur les nerfs et les muscles permettant de réaliser des mouvements aussi simples que complexes. Il est évidemment le lieu des différentes fonctions cognitives.

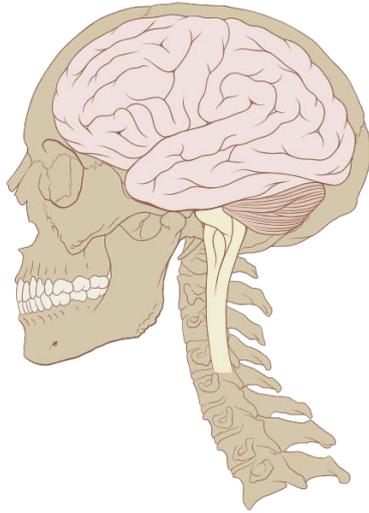


FIGURE 1.1 – Le cerveau humain dans sa boîte crânienne. Illustration extraite de *Patrick J. Lynch, medical illustrator*.

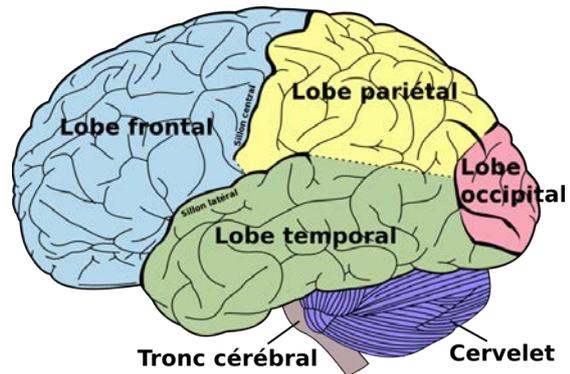


FIGURE 1.2 – Anatomie du cerveau avec ses différentes régions. Illustration extraite de *The on-line edition of Gray's Anatomy*.

## 1.1 Anatomie et fonctions de base

Le cerveau est un organe qui pèse environ 1,2 kg chez l'Homme. Il est protégé des chocs par la boîte crânienne (figure 1.1), baigne dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)<sup>1</sup> et est composé de deux hémisphères relativement symétriques séparés par la scissure longitudinale. Chaque hémisphère possède quatre régions définies (figure 1.2) : le lobe frontal, le lobe temporal, le lobe pariétal et le lobe occipital. Une autre structure se trouve sous le lobe temporal à l'arrière du crâne : il s'agit du cervelet. Les quatre lobes ainsi que le cervelet rassemblent les fonctions cognitives et leur rôle et les fonctions qu'ils renferment sont décrits ci-dessous.

**Le lobe frontal.** Le lobe frontal est la partie avant du cerveau. Il est le plus gros des quatre lobes représentant près du tiers du volume cérébral. Il rassemble les fonctions liées à la planification, au langage et au mouvement volontaire. Il est séparé du lobe temporal par le sillon latéral et du lobe pariétal par le sillon central.

**Le lobe temporal.** Le lobe temporal est la partie du cerveau située à peu près derrière les oreilles et regroupe les fonctions liées à l'audition, la mémoire (à court et long terme) et la reconnaissance visuelle des objets. Il est également impliqué dans la gestion des émotions : les crises d'épilepsie situées dans cette zone peuvent entraîner des sensations d'angoisse et/ou des hallucinations.

**Le lobe pariétal.** Le lobe pariétal se situe dans la partie supérieure du cerveau. De nombreuses fonctions liées au toucher, à la localisation d'objet dans l'espace y sont présentes. C'est le seul lobe qui est en contact avec les trois autres.

**Le lobe occipital.** Le lobe occipital est situé dans la région arrière du cerveau et englobe des fonctions liées à la vision. Il intervient dans la reconnaissance des couleurs, des visages ou des formes.

**Le cervelet.** Le cervelet est une région se trouvant dans la zone postérieure du cerveau sous les lobes occipital et temporal. Il regroupe des fonctions liées à la motricité, à la cognition mais également des fonctions liées à l'équilibre et aux mouvements. Il joue également un rôle important dans l'apprentissage de processus cognitifs (langage et mémoire).

1. Ce liquide possède plusieurs fonctions : il permet d'amortir et d'absorber les chocs tout comme la boîte crânienne, transporte de nombreuses hormones et joue le rôle d'isolant électrique pour la moelle épinière.

Les tissus du cerveau sont composés principalement de deux types de cellules : les neurones et les cellules gliales qui sont des cellules formant l'environnement des neurones. Elles leur apportent les nutriments nécessaires, éliminent les cellules mortes et assurent l'homéostasie du milieu neuronal. Le nombre de neurones dans le cerveau humain est estimé entre 85 et 100 milliards [Azevedo et al., 2009] [Pakkenberg and Gundersen, 1997]<sup>2</sup>. Les neurones sont moins nombreux que les cellules gliales - on estime qu'ils coexistent dans un ratio 1 : 3.

Le cerveau peut être divisé en deux parties : la partie externe et la partie interne. La partie externe - communément appelée substance grise ou cortex cérébral - est considérée comme la partie la plus noble car elle contient les corps des neurones. La partie interne située en profondeur est communément appelée la substance blanche. Elle est essentiellement composée de fibres nerveuses permettant la connexion des différentes parties du cortex entre elles et possède un rôle clé dans la propagation de l'information sous un influx nerveux.

## 1.2 Le cortex cérébral

Le cortex cérébral - ou néocortex - représente la surface du cerveau formant une couche d'environ 1 à 5mm d'épaisseur selon la région pour une surface totale d'environ 2500  $mm^2$ . Elle est constituée de plusieurs types de neurones dont les deux principaux sont les neurones pyramidaux excitateurs (80 % des neurones néocorticaux) et des interneurones inhibiteurs (20 %). Ces types de neurones seront détaillés ultérieurement. Chez l'Homme, le néocortex possède une structure bien particulière : il est constitué de six couches distinctes (figure 1.3) et numérotées de I à VI - cette dernière étant la plus profonde. Les neurones excitateurs et inhibiteurs sont organisés en structures perpendiculaires à la surface appelées colonnes corticales. Il a été montré que les couches III, V et VI sont des couches effectrices tandis que les couches I, II et IV sont plutôt réceptrices. La structure des colonnes corticales et leurs dynamiques ont fait l'objet de nombreuses études et ont permis de mettre en évidence les connexions inter-couches et interstructures [Mountcastle, 1997] [Kätzel et al., 2011] [DeFelipe et al., 2012].

Explicitons la nature des différentes couches.

**Couche I.** Cette couche est une couche moléculaire contenant essentiellement des dendrites et des axones orientés perpendiculairement à la surface.

**Couche II.** Elle regroupe des neurones non pyramidaux de petite taille ainsi que des neurones étoilés et possède des connexions cortico-corticales afférentes. Elle est la couche granulaire externe.

**Couche III.** Elle représente la couche pyramidale externe et est constituée majoritairement de cellules pyramidales de moyenne taille. Elle possède de nombreuses connexions cortico-corticales efférentes.

**Couche IV.** C'est une couche granulaire interne et regroupe principalement des neurones étoilés ainsi qu'une petite part de neurones pyramidaux.

**Couche V.** La couche V est la couche pyramidale interne concentrant des neurones pyramidaux de grande taille dont les dendrites apicales se projettent jusqu'aux couches I et II.

**Couche VI.** C'est une couche polymorphe possédant de petits neurones pyramidaux et étoilés dont les connexions sont orientées vers le thalamus<sup>3</sup>.

Ces différentes couches ne peuvent pas être distinguées par une simple analyse histologique mais elles ont été mises en évidence par des études impliquant des stimulations électriques sur les neurones. Elles possèdent chacune une distribution caractéristique de différents neurones ainsi que leurs connexions avec d'autres régions corticales et sous-corticales. Le cortex regroupe près

---

2. Il est également intéressant de noter que le cerveau n'est pas le seul organe à posséder un grand nombre de neurones : nous pouvons notamment citer l'intestin qui en posséderait environ 500 millions [Young, 2012] et le coeur (environ 50000) [McCraty et al., 2001].

3. Partie située au centre de l'encéphale entre le cortex et le tronc cérébral, il a pour fonction d'intégrer les afférences sensorielles et les efférences motrices [Creutzfeldt, 1995].

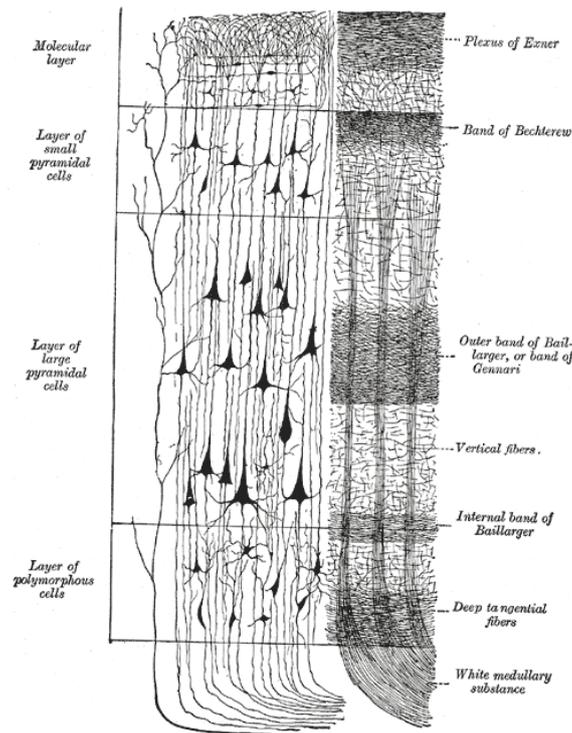


FIGURE 1.3 – Structure en couches du néocortex. Ici, les couches II et III ont été fusionnées ainsi que les couches IV et V. Notez l’étendue du corps neuronal à travers les différentes couches. Illustration extraite de *Henri Gray, Anatomy of the Human Body, 1918*.

de 15 milliards de neurones soit environ 20% de neurones que compte le cerveau [Saladin, 2011] [von Bartheld et al., 2016].

### 1.3 Les neurones

Le neurone est la plus petite unité fonctionnelle du cerveau et peut être décomposé en trois parties principales (figure schématique 1.4) : le corps cellulaire appelé soma, l’axone et les dendrites. La figure 1.5 illustre les différentes et nombreuses ramifications que peut posséder un neurone. L’organisation et les caractéristiques de ces parties diffèrent selon la zone du cerveau ainsi que le type de cellule.

#### Le soma

Le soma est la partie centrale du neurone. Il regroupe ses fonctions essentielles et est le lieu de production des différentes protéines vitales pour la cellule. Avec les dendrites, il est le principal lieu de connexions synaptiques [Squire et al., 2012]. Sa forme (pyramidale, sphérique ou ovoïde) dépend du type de neurone et son diamètre peut aller jusqu’à une vingtaine de micromètres. L’épaisseur de sa membrane est d’environ 5nm. Son rôle est principalement de traiter les informations électriques reçues et de les envoyer le long de l’axone.

#### L’axone

L’axone prend naissance dans le soma (figure 1.4) mais peut également prendre naissance dans les dendrites apicales ou basales même si cela est plutôt rare [Thome et al., 2014]. Son diamètre constant est plutôt faible (entre 0.2 et  $4\mu m$ ) mais l’axone peut être relativement long : certains peuvent dépasser plusieurs millimètres voire centimètres [Debanne et al., 2011]. La portée

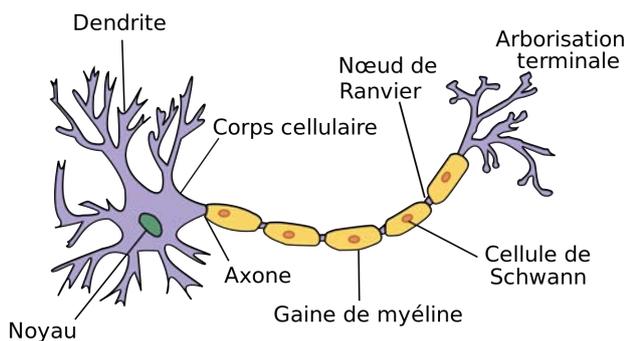


FIGURE 1.4 – Anatomie schématique d'un neurone. Illustration extraite de *Selket, Wikimedia, CC by-sa 3.0*.

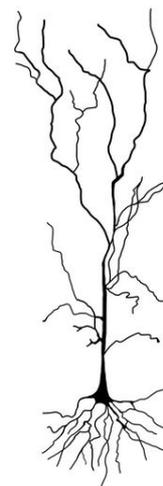


FIGURE 1.5 – Morphologie schématique d'un neurone pyramidal.

spatiale de l'axone diffère selon le type de cellule : les neurones pyramidaux tendent à avoir un axone long tandis que les interneurons possèdent un axone court [Thomson and Destexhe, 1999].

La fin de l'axone également appelée arborisation terminale permet de faire des connexions inter-neurons appelées synapses. Afin de transmettre l'information de manière non dégradée, l'axone peut être simple ou myélinisé. Cela signifie que l'axone est protégé par une substance appelée myéline ; elle est principalement constituée de lipides permettant de l'isoler électriquement et est produite par les cellules de Schwann (voir figure 1.4). Cette isolation permet une propagation des signaux électriques sans perte. A intervalle régulier, la gaine de myéline s'interrompt laissant l'axone complètement nu : ce sont les nœuds de Ranvier, lieux où se concentrent les différents canaux ioniques (notamment sodium et potassium) permettant de régénérer l'influx nerveux.

### ***Axon Initial Segment* ou AIS**

Chez les mammifères, la très grande majorité des potentiels d'action sont générés dans la partie de l'axone connectée au soma. Cette partie est appelée cône axonique ou AIS et est localisée dans les 30 premiers micromètres [Baranauskas et al., 2013]. La particularité de l'AIS est sa grande concentration de canaux ioniques de sodium [Astman et al., 2006] [Kole et al., 2008]. Dans le ganglion spinal<sup>4</sup> par exemple, on trouve moins d'une dizaine de canaux ioniques par micromètre carré tandis que l'AIS en comporte entre 100 et 200 pour la même surface. Certaines études ont noté que les canaux sodiques de l'AIS s'activent plus vite [Schmidt-Hieber and Bischofberger, 2010] et du fait de l'amélioration et la miniaturisation des techniques, l'intérêt grandit pour l'AIS [Leterrier, 2018] [Kole and Stuart, 2012] [Teleńczuk et al., 2018].

### **Les dendrites**

Les dendrites sont des prolongements du corps cellulaire pouvant se diviser de manière dichotomique d'où leur aspect d'arbre (figures 1.4 et 1.5). Chaque neurone peut compter jusqu'à des milliers de dendrites ce qui leur permet d'être connecté à des milliers d'autres cellules. Contrairement à l'axone dont le diamètre est relativement constant, le leur diminue au fur et à mesure qu'elles s'éloignent du soma. Lorsqu'une dendrite reçoit l'information d'un autre neurone, elle transmet un potentiel post-synaptique au soma et, si la sommation de ce potentiel avec ceux des

4. Connection entre la moelle épinière et la racine dorsale.

autres synapses dépasse une valeur seuil, alors il y a génération d'un potentiel d'action (décrite en détails dans la suite de ce mémoire).

## La membrane plasmique

La membrane plasmique délimite deux milieux : le milieu intracellulaire et le milieu extracellulaire. Elle est composée d'une bicouche de lipides et de protéines dont la proportion varie d'une cellule à l'autre, régulièrement traversée par des canaux ioniques (figure 1.9). Cette bicouche lipidique est complètement impénétrable aux ions et plus généralement aux substances hydrophiles (eau et molécules polaires). Les milieux extracellulaire et intracellulaire possèdent les mêmes espèces ioniques (notamment  $Na^+$ ,  $Cl^-$  et  $K^+$  principalement) mais avec des concentrations différentes : le premier est plus riche en ions  $Na^+$  et  $Cl^-$  mais plus pauvre en ions  $K^+$  que le milieu intracellulaire.

## 1.4 Les synapses

Les neurones sont connectés entre eux *via* des synapses dont leur nombre est estimé à  $10^{15}$  chez l'adulte [Drachman, 2005]. On parle de neurone pré-synaptique (avant la synapse) et de neurone post-synaptique (après la synapse) et elles permettent à l'information d'être transmise de neurone en neurone. Il existe deux grands types de synapses : la synapse électrique et la synapse chimique (majoritaire). Au niveau de cette dernière, les deux neurones sont séparés par un vide appelé la fente synaptique et l'information va changer de nature : elle va passer d'une nature électrique à une nature chimique grâce à la libération de neurotransmetteurs. Ces derniers sont stockés dans des petits compartiments appelés vésicules synaptiques (figure 1.6) et vont agir sur le neurone post-synaptique et dans certains cas, sur les cellules à proximité. Parmi les synapses chimiques, nous pouvons en distinguer deux types :

- *synapse excitatrice*. Si la valeur du potentiel synaptique est positive, la membrane est dépolarisée et nous parlons alors de potentiel post-synaptique excitateur (EPSP).
- *synapse inhibitrice*. Si la valeur du potentiel synaptique est négative, la membrane est hyperpolarisée et elle tend à bloquer la transmission de l'information électrique. On parle alors de potentiel postsynaptique inhibiteur (IPSP).

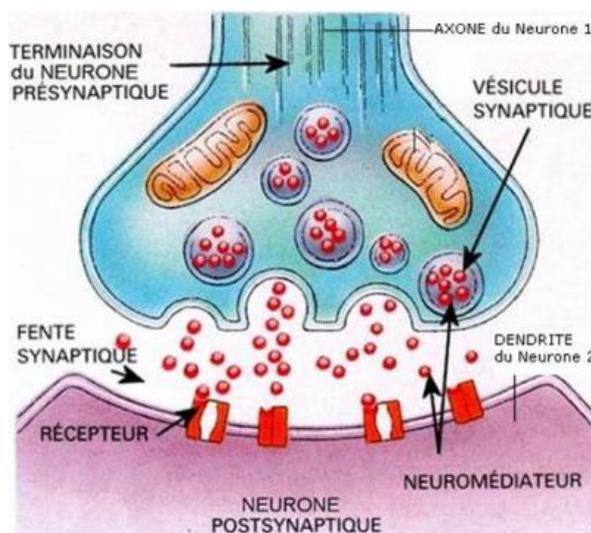


FIGURE 1.6 – Anatomie d'une synapse. Le potentiel électrique change de nature et devient un potentiel chimique.

Au niveau des synapses se produisent deux types d'intégration.

La sommation spatiale est une sommation des différentes synapses afférentes au neurone post-synaptique. Si la somme algébrique est supérieure à une certaine valeur seuil, alors un potentiel d'action sera généré par le neurone intégrateur.

La sommation temporelle quant à elle prend ses origines dans les dynamiques ioniques (vitesses auxquelles les ions s'échangent entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule). Si les EPSP sont proches dans le temps, ils s'ajoutent et peuvent donc atteindre également le seuil de dépolarisation.

## 1.5 Types de neurones

Le cerveau est composé de nombreux types de neurones dont les morphologies et les connexions varient en fonction de leur rôle et de leur localisation. Il est pourtant possible de les classer en deux grands types : les neurones excitateurs (NE) et les neurones inhibiteurs (NI) [Markram et al., 2004] [Robbins et al., 2013]. Ces deux types de neurones diffèrent sur de nombreux points.

Au niveau des connexions synaptiques, les NE possèdent des synapses excitatrices tandis que les NI possèdent des synapses inhibitrices. Les transmetteurs relâchés diffèrent : le glutamate pour les NE et l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique ou GABA pour les NI [Meldrum, 2000]. Les axones des NE possèdent de larges connexions pouvant atteindre des structures corticales profondes comme le cervelet par exemple. A l'opposé, les NI possèdent essentiellement des connexions locales. Au niveau des lieux-cibles synaptiques, il n'y a pas de site préférentiel pour eux puisque, du fait de leur morphologie, il est souvent difficile de distinguer leur axone de leur arbre dendritique. Cependant, certains NI auraient tendance à cibler des dendrites distales tandis que d'autres cibleront des dendrites proximales.

En terme de morphologie, les NE sont plus grands que les NI et bien que leurs morphologies diffèrent, ils possèdent souvent des caractéristiques communes (soma souvent en forme d'ovoïde, de longs axones et de longues dendrites - figure 1.7). Les NI, quant à eux, possèdent des morphologies beaucoup plus variées et sont beaucoup plus petits.

Ces deux types de neurones sont présents dans le cerveau dans des proportions relativement précises : ce ratio est de 1 : 4 pour les neurones excitateurs [Vogels et al., 2005] [Markram et al., 2004]. En raison de ce ratio, un équilibre naturel se crée entre leurs différentes contributions synaptiques. De nombreuses études ont montré que ce déséquilibre pouvait être la cause de maladies neurologiques comme l'autisme [Lee et al., 2017a] [Said et al., 2013]. Les NI jouent un rôle clé dans le maintien de cet équilibre : lorsque leur activité était inhibée avec des médicaments, l'activité des NE pouvait s'emballer et devenir épileptique [Dichter and Ayala, 1987].

## 2 Electrophysiologie neuronale

### 2.1 Le potentiel de repos

La membrane plasmique possède une bicouche lipidique et de protéines ainsi que des canaux ioniques et la différence des concentrations ioniques de part et d'autre de la membrane crée une pression osmotique ainsi qu'un gradient chimique. Certaines protéines régulent la différence de concentrations ioniques : ce phénomène s'appelle le pompage actif. Lorsque la membrane n'est soumise à aucune excitation, un équilibre va s'instaurer entre le milieu intracellulaire et le milieu extracellulaire. Il est donc possible de mesurer une différence de potentiel électrique appelé potentiel de repos dont la référence est le milieu extracellulaire. Le calcul du potentiel de repos se fait avec l'équation de Nernst :

$$E_{ion} = \frac{RT}{zF} \ln\left(\frac{[ion]_{ext}}{[ion]_{int}}\right) \quad (1.1)$$

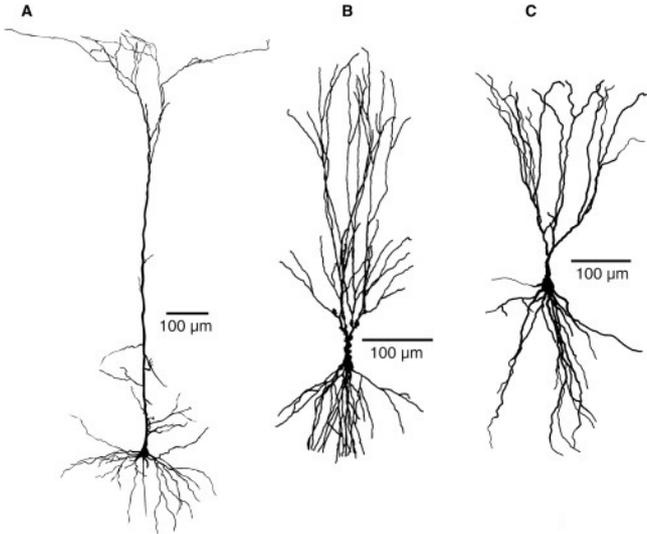


FIGURE 1.7 – Différentes morphologies de neurones excitateurs. (A) Neurone pyramidal de la couche L5 du cortex somatosensoriel chez le rat (B) Neurone pyramidal de la zone CA3 de l'hippocampe chez le rat [Gonzales et al., 2001] (C) Neurone pyramidal de la couche L2 du cortex olfactif chez la souris. Illustration extraite de [Bekkers, 2011].

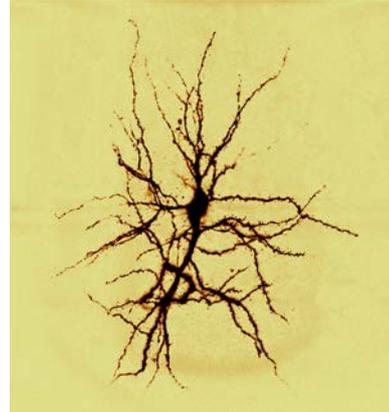


FIGURE 1.8 – Morphologie d'un neurone inhibiteur (neurone étoilé) dans le cortex entorhinal. Illustration extraite de Wikipédia.

Avec  $R$  la constante des gaz parfaits ( $8,315 J.K^{-1}.mol^{-1}$ ),  $T$  la température absolue (Kelvin),  $z$  la valence de l'ion<sup>5</sup>,  $F$  la constante de Faraday ( $9,648.10^4 C$ ) et  $[ion]_{ext,int}$  la concentration de l'ion dans le milieu extracellulaire ( $ext$ ) et intracellulaire ( $int$ ). L'équation 1.1 peut être simplifiée si  $z = +1$  et à 20 degrés Celsius :

$$E_{ion} = 58 \log\left(\frac{[ion]_{ext}}{[ion]_{int}}\right) \quad (1.2)$$

Ions	Concentration ionique interne	Concentration ionique externe	$E_{ion}$
$Na^+$	14	140	+ 58
$K^+$	160	3	- 100
$Ca^{2+}$	$10^{-4}$	1	+ 232
$Cl^-$	14	150	- 60

TABLE 1.1 – Exemple de concentrations ioniques (en *milliMole*) dans les milieux interne et externe et potentiels d'équilibre correspondants (en *milliVolt*).

## 2.2 Le potentiel d'action

### Génèse

La membrane plasmique possède de nombreux canaux ioniques dits voltage dépendants *i.e.*, leur perméabilité dépend de la différence de potentiel entre les milieux intracellulaire et extracellulaire. Selon cette différence, il va y avoir génération d'un phénomène électrique appelé potentiel d'action (PA). Ce dernier est un événement rapide (inférieur à 6ms) et de grande am-

5. Nombre maximal de liaisons ioniques qu'un élément chimique peut faire.

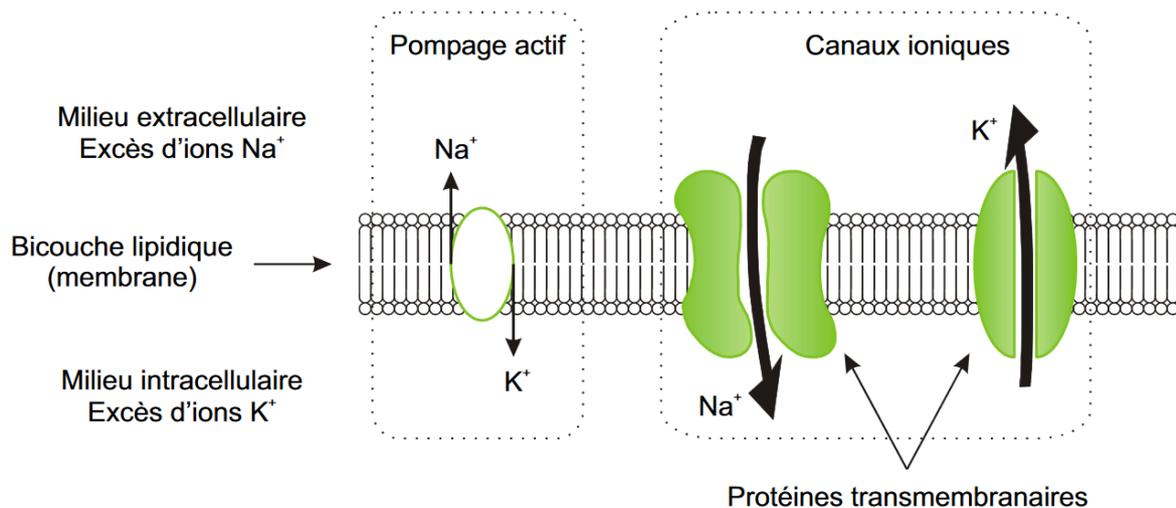


FIGURE 1.9 – Schéma de la membrane plasmique. Notez la présence de la bicouche lipidique constituée de canaux ioniques ( $Na^+$  et  $K^+$ ) et de la pompe active. Illustration extraite de [Saïghi, 2004].

plitude (valeur de pic à pic supérieur à 80 mV). La figure 1.10 explique les différentes étapes pour la genèse de ce phénomène.

Si le neurone reçoit un stimulus suffisamment élevé, une dépolarisation de sa membrane a lieu jusqu'à atteindre une valeur seuil de déclenchement. Les canaux ioniques sodiques s'activent, *i.e.*, ils s'ouvrent rapidement de manière à faire entrer les ions  $Na^+$  dans le milieu intracellulaire (figure 1.10.A).

Même après que la valeur seuil soit atteinte, la dépolarisation continue. Le potentiel ne croît cependant pas jusqu'au potentiel d'équilibre du sodium car deux phénomènes vont entrer en action : la fermeture des canaux  $Na^+$  (figure 1.10(C)) et l'ouverture des canaux  $K^+$  (figure 1.10(C')), ce qui conduira à une repolarisation de la membrane cellulaire. La période de décroissance du potentiel d'action s'appelle la période réfractaire absolue puisqu'aucun potentiel d'action ne peut être généré (pour plus de détails sur les mécanismes et les états possibles des canaux ioniques, voir [University, 2016], chapitre 12.4).

La fermeture des canaux de potassium provoque une hyperpolarisation temporaire de la membrane (figure 1.10.D). Cette période est appelée période réfractaire relative car un second potentiel d'action sera plus difficilement généré.

Dans la suite de ce mémoire, afin de faire référence au potentiel d'action et par anglicisme, nous utiliserons indifféremment le mot "spike" ou potentiel d'action.

## Propagation le long de l'axone

Une fois le potentiel d'action généré, celui-ci va se propager le long de l'axone jusqu'à sa terminaison par des dynamiques des canaux ioniques.

A l'instant  $t = 1$ , la fibre nerveuse reçoit un stimulus : un spike est généré. Il y a une inversion de la polarité membranaire : le gradient électrochimique fait entrer un nombre croissant d'ions  $Na^+$  dans le milieu intracellulaire. La proximité de charges positives et de charges négatives va créer des courants locaux qui vont se propager par diffusion passive.

A l'instant  $t = 2$ , la forte dépolarisation membranaire finit par inactiver les canaux sodiques mais active les canaux de potassium. Les ions  $K^+$ , plus nombreux à l'intérieur qu'à l'extérieur, quittent la fibre nerveuse et permettent au potentiel de membrane de retrouver sa valeur initiale (les canaux sodiques demeurent inactivés).

A l'instant  $t = 3$ , les courants locaux entraînent à leur tour une dépolarisation membranaire

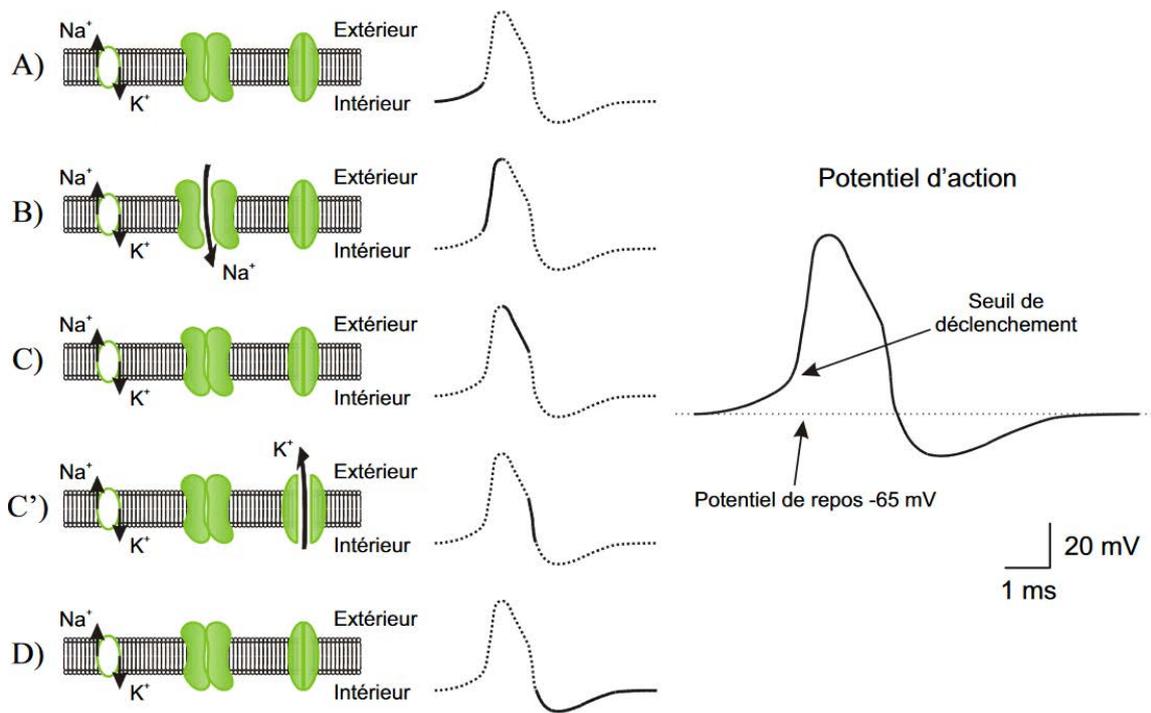


FIGURE 1.10 – Les mécanismes mis en jeu lors de la génération d'un potentiel d'action. Illustration extraite de [Saïghi, 2004].

qui va atteindre la valeur de déclenchement d'un spike : celui est donc propagé de proche en proche. Les canaux potassiques restent ouverts laissant sortir plus de potassium qu'il n'était entré de sodium ce qui va provoquer une hyperpolarisation membranaire : c'est la période réfractaire.

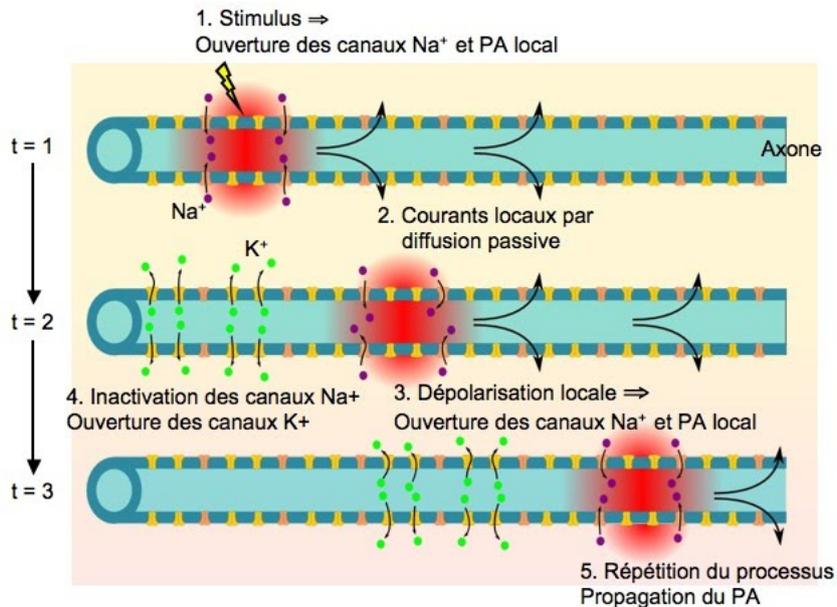


FIGURE 1.11 – Mécanismes de propagation d'un potentiel d'action le long de l'axone.

Nous avons vu précédemment que certains axones et fibres nerveuses peuvent présenter des gaines de myéline (conduction saltatoire du potentiel d'action) ce qui affecte la vitesse de propagation axonale : elle peut aller jusqu'à 140m/s pour certains axones myélinisés alors qu'elle peut

descendre à 0,4m/s dans un axone non myélinisé [Zalc et al., 2008].

Un autre facteur important affectant la vitesse de propagation est le diamètre de l'axone. Plus ce dernier augmente, plus la vitesse augmente de manière linéaire pour les axones myélinisés [Swadlow and Waxman, 2012] [George et al., 2015]. Cela a été observé et confirmé par des études *in vivo* [Horowitz et al., 2015]. Dans le cas d'un axone non myélinisé, elle augmente de manière moins progressive puis de manière quasi-linéaire à partir d'un certain diamètre ( $>1\mu m$ ).

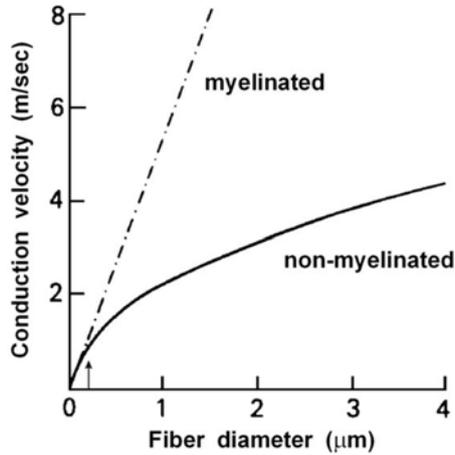


FIGURE 1.12 – Relation théorique entre la vitesse de propagation d'un potentiel d'action et le diamètre d'un axone myélinisé et non myélinisé. Illustration extraite de [Swadlow and Waxman, 2012].

La vitesse de propagation ne dépend pas seulement des propriétés morphologiques de l'axone mais également d'autres paramètres tels que la température, la constante de temps  $\tau$  ou la constante spatiale  $\lambda$ .

La constante de temps indique à quelle vitesse la membrane se dépolarise ou s'hyperpolarise en réponse à un courant de stimulation. Plus la vitesse est faible, plus la réponse est rapide. Elle est égale au produit de la résistance de membrane  $R_m$  avec la capacité membranaire  $C_m$ .

La constante spatiale, quant à elle, indique jusqu'où le courant de dépolarisation se propage le long de la membrane. Plus cette constante est grande, plus le courant se propagera loin. Elle est égale à la racine carré du ratio entre la résistance de membrane vis-à-vis de la résistance interne (équations 1.3).

$$\tau = R_m C_m \quad \lambda = \sqrt{R_m / R_i} \quad v = \lambda / \tau \quad (1.3)$$

### 2.3 Activité synchrone d'une population neuronale

Le champ électrique d'un neurone unique est beaucoup trop faible pour être détecté par une électrode de surface. Cependant, en considérant une population de milliers d'individus et en supposant une activité synchrone *i.e.*, les neurones émettent quasi-instantanément des spikes, leur contribution électrique s'additionne et cette même population peut générer un champ de potentiel suffisamment élevé pour qu'il soit détectable au niveau du scalp.

Ceci est le cas pour les populations du cortex cérébral qui sont organisées en colonnes corticales (voir la section 1.2). Les neurones - notamment les neurones excitateurs - sont orientés perpendiculairement à la surface du cortex et, en raison de leurs morphologies génèrent, un champ électrique suffisamment élevé pour être détecté. Une école de pensée considère non pas le neurone comme l'entité fonctionnelle du cerveau mais la colonne corticale composée des différentes couches et des différents types de neurones.

### 3 Méthodes de mesure de l'activité cérébrale

Dans cette section, nous allons présenter les différentes méthodes pour mesurer l'activité électrique neuronale, dites méthodes électrophysiologiques.

L'électrophysiologie est l'étude des phénomènes électromagnétiques ayant lieu dans des organismes vivants. Ces mesures peuvent se faire à différentes échelles spatiales et temporelles, entre les canaux ioniques individuels [Sakmann and Neher, 2009] et les électrodes de surface. Les phénomènes mesurés peuvent être de nature électrique ou magnétique. Nous n'allons pas aborder ce dernier cas (la magnétoencéphalographie - MEG) et nous allons nous focaliser sur l'électrophysiologie "classique", utilisable pour mesurer les champs électriques dans ou autour d'un cerveau vivant. Encore plus précisément, les échelles spatiales et temporelles concernées sont comprises entre les mesures extracellulaires par des micro-électrodes (ayant une surface de l'ordre de la dizaine ou centaine de  $\mu\text{m}^2$ ) et les mesures de surface électroencéphalographiques (EEG), faites avec des électrodes ayant une surface de l'ordre du  $\text{cm}^2$ . Clairement, une partie de ces mesures sont invasives et donc leur utilisation chez l'Homme se fait dans un cadre médical strict et elle est limitée aux patients pour lesquels les autres modalités d'exploration se sont révélées insuffisantes pour le diagnostic. Plus précisément, les signaux qui nous intéressent (et qu'on cherchera dans cette thèse à modéliser et à analyser) sont enregistrés sur des patients épileptiques au CHU de Nancy, essentiellement en SEEG et micro-électrodes.

#### 3.1 Méthodes électrophysiologiques

##### L'électroencéphalographie (EEG)

La EEG est sans doute la technique la plus connue en neurosciences car elle est la plus ancienne<sup>6</sup>. Elle consiste à enregistrer le signal électrique produit par une population de neurones au cours du temps et joue un rôle important dans le diagnostic de maladies neurodégénératives notamment l'épilepsie. L'EEG possède une résolution spatiale sur le scalp de l'ordre du millimètre et une résolution temporelle de l'ordre de la milliseconde. Il existe de nombreux modèles de casques EEG possédant plus ou moins d'électrodes - leur nombre variant de 16 jusqu'à 256, voire plus. C'est une méthode très standardisée où chacune des électrodes possède une position fixe selon une norme internationale : système 10/20 et dérivés.

##### L'électroencéphalographie stéréotaxique (SEEG)

La stéréo-encéphalographie est une méthode qui a été développée à Paris dans les années 1950 à l'hôpital Sainte-Anne [Guenot et al., 2001]. Cette méthode consiste à enregistrer l'activité neuronale *via* des capteurs placés à l'intérieur du cerveau. Ces capteurs ne sont pas ponctuels et présentent une surface latérale conséquente (figure 1.13). Contrairement à la EEG, la SEEG n'est pas du tout standardisée ce qui implique que le nombre de capteurs en profondeur varient en fonction de la cartographie de la zone épileptogène suspectée et des constructeurs. Généralement, une électrode peut contenir entre 10 et 15 capteurs - nombre discuté par les neurochirurgiens et les neurologues au préalable et dépendant du matériel utilisé et de la zone implantée.

Contrairement aux autres types d'électrodes, les électrodes SEEG sont particulièrement efficaces pour localiser les foyers épileptiques notamment dans le lobe temporal profond et dans le lobe frontal. Quasiment tous les événements physiologiques liés à l'épilepsie sont visibles : les décharges, les pics inter-ictaux ou encore l'activation précoce des crises.

---

6. En 1924, le neurologue allemand Hans Berger, considéré comme le père de l'EEG, fut le premier à enregistrer le signal électrique produit par les neurones chez l'Homme.

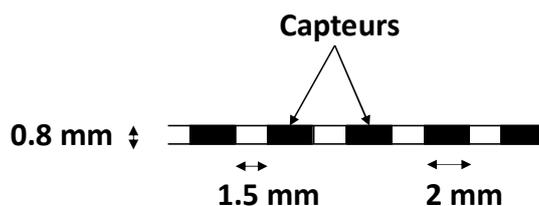


FIGURE 1.13 – Schéma d'une électrode SEEG utilisée à l'hôpital central de Nancy.

L'implantation des électrodes SEEG n'est pas sans danger chez le patient du fait que ce soit une technique extrêmement invasive. Avant toute implantation, les neurologues et les neurochirurgiens se réunissent afin d'estimer le ratio risques/bénéfices et tous les patients ne sont pas éligibles à être implantés. Le risque le plus important est celui d'une hémorragie lorsque les électrodes sont retirées, cependant, le pourcentage de patients touchés est relativement faible et varie entre 0.5% et 4% [McGonigal et al., 2007] [Cossu et al., 2005]. Le deuxième risque majeur est l'apparition d'infections. Avec le développement des techniques chirurgicales et la stérilisation des appareils, les cas d'infections sont extrêmement rares. Le dernier risque majeur est l'apparition d'un foyer épileptique provoqué par la position des électrodes. Ces cas existent mais le risque est relativement faible (moins de 2.4 % des patients sont touchés).

La limite majeure de ces électrodes est la résolution spatiale intracérébrale. Du fait de l'aspect très invasif, le nombre de multicapteurs implantés est très limité. Les électrodes en montage référence commune capturent l'activité d'une large zone volumique et il est donc difficile de connaître l'origine exacte de cette activité, même si en principe il est possible de les utiliser pour localiser des sources éloignées des zones implantées [Caune, 2017] [Le Cam et al., 2017]. Enfin, il est possible de générer des stimulations électriques à partir de 2 électrodes contiguës qui deviennent générateur. L'objectif de la stimulation électrique intracérébrale dans ce cadre est de deux ordres : d'une part, localiser la zone épileptogène en l'excitant localement et d'autre part de s'assurer de la cartographie fonctionnelle ou plutôt non fonctionnelle du volume épileptogène incriminé. Il est également possible d'inhiber les foyers épileptiques : plusieurs études ont montré que l'activité de ces derniers diminuait de manière significative [Guenot and Isnard, 2008] [Stypulkowski et al., 2011].

### Les micro-électrodes

Les micro-électrodes sont des électrodes de la taille du micromètre capables d'enregistrer l'activité d'un neurone unique (SUA) ou de plusieurs neurones voisins (MUA). Leur technologie est née dans les années 1970 [Thomas Jr et al., 1972] pour des expérimentations animales et s'est depuis considérablement développée. Avec la miniaturisation de la technologie, plusieurs configurations de micro-électrodes ont été développées ces dernières années : nous pouvons citer notamment les MEA, les configurations laminaires ou encore les N-trodes (avec N le nombre de contact de mesure - parmi les plus populaires, nous pouvons citer les tétrodes (N=4)).

La figure 1.15 est une illustration de l'un des systèmes de matrice de micro-électrodes les plus populaires : un *Utah array*, développée conjointement par l'université d'Utah, USA et de BlackRock Microsystems. Il s'agit d'une matrice composée d'une centaine de capteurs (généralement 128) pouvant être implantée sur le cortex cérébral et être capable de faire des micro-stimulations électriques.

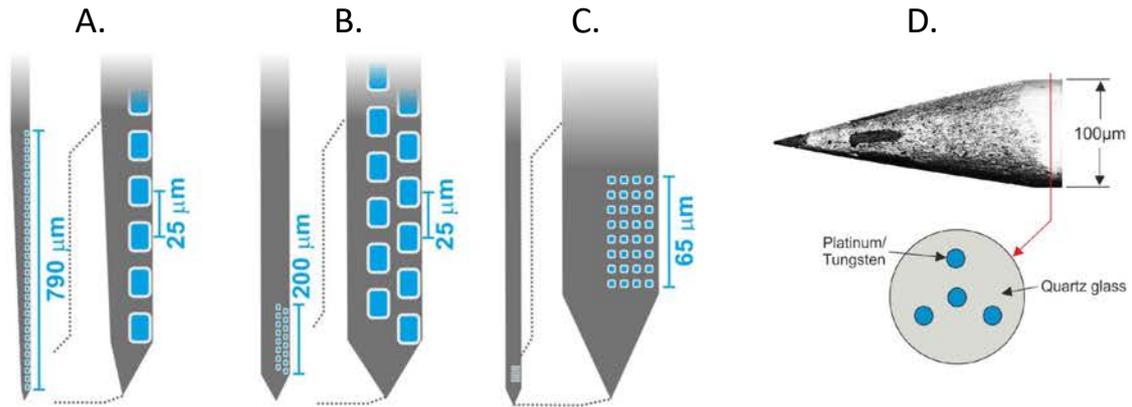


FIGURE 1.14 – Différentes configurations de micro-électrodes. (A), (B) et (C) Micro-électrodes laminaires (illustration extraite et modifiée du site de Cambridge NeuroTech). (D) Tétrodes. Illustration extraite du site Thomas Recording.



FIGURE 1.15 – Matrice de micro-électrodes - MEA. Illustration extraite du site de BlackRock Systems.

Les micro-électrodes peuvent être utilisées seules mais généralement elles sont associées avec des macro-électrodes SEEG (voir la section 3.1 et la figure 1.16). Ce type de configuration a l'avantage d'enregistrer l'activité neuronale à des échelles spatiales différentes ce qui permet d'étudier une activité très locale (SUA) avec une activité plus globale (MUA) *i.e.*, comment l'activité d'un neurone individuel est liée à celle d'une population. Les 8 micro-électrodes de la figure 1.16 (7 de mesure et une de référence) sont déployées dans un très petit volume lorsque la profondeur voulue est atteinte.

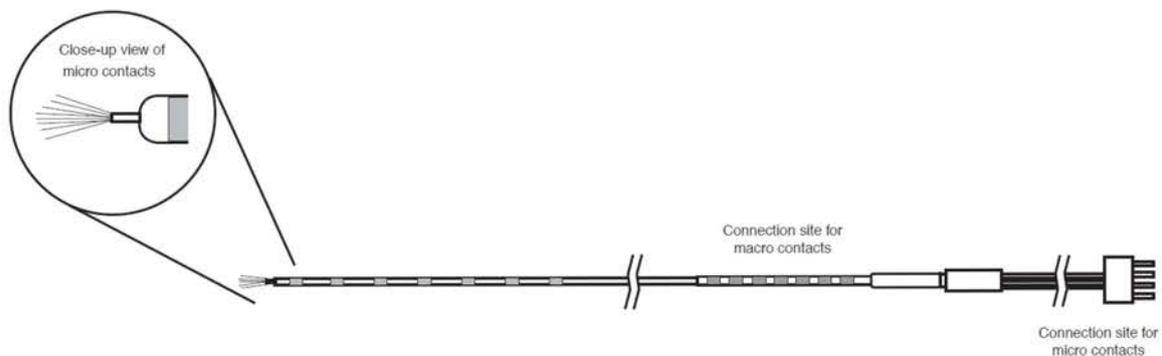


FIGURE 1.16 – Macro et micro-électrodes. Illustration extraite du site d'ADTech.

Dans cette configuration, les 8 micro-électrodes sont reliées à l'électrode SEEG *via* des fils flexibles ; il est donc impossible de connaître leurs positions respectives de manière exacte dans

cette configuration. L'activité de plusieurs neurones peut être observée sur une même micro-électrode s'ils sont tous situés dans son voisinage ( $<50\mu\text{m}$ ) et de pouvoir même les classifier [Buzsáki and Draguhn, 2004]. C'est souvent le cas pour les micro-électrodes laminaires et les MEA. Cependant, au-delà d'une certaine distance ( $>50\mu\text{m}$  et  $<140\mu\text{m}$ ), l'activité des neurones est toujours visible mais il est impossible de pouvoir les classifier [Toth et al., 2016].

### 3.2 Différents types de montage

L'activité électrique mesurée correspond toujours à une différence de potentiel - une électrode mesure le potentiel par rapport à une autre électrode, l'une des deux électrodes est considérée comme l'électrode de référence [Libenson, 2012]. Cette dernière n'est pas à potentiel nul mais si elle est éloignée des autres électrodes (ou si elle enregistre des signaux de nature différente), il est alors possible de considérer le potentiel de référence comme indépendant des autres potentiels. Une autre situation est lorsque l'électrode de mesure et l'électrode de référence sont proches l'une de l'autre. Dans ce cas, le potentiel de référence ne peut pas être considéré comme indépendant des autres potentiels [Salido-Ruiz, 2012].

Quand plusieurs électrodes de mesure sont référencées par rapport à une même électrode commune, les mesures sont connues sous le nom de mesures ou montage en référence commune (CRM). Les signaux bruts sont en général sous cette forme et donc sont influencés par le potentiel (inconnu et potentiellement variable) de l'électrode de référence.

Afin d'éliminer la référence, plusieurs techniques existent, comme par exemple le montage en référence moyenne (ARM), qui consiste à estimer le potentiel de l'électrode de référence comme la moyenne des signaux mesurés et le soustraire ensuite des mesures [Picton et al., 2000] [Dien, 1998], ou encore des techniques plus développées basées sur l'hypothèse d'indépendance entre référence et mesure [Ranta et al., 2010] [Madhu et al., 2012] [Ranta and Madhu, 2012] ou sur des modèles biophysiques de propagation (type problème inverse) [Yao, 2001] [Zhai and Yao, 2004].

Une méthode alternative de l'élimination du potentiel de référence est le montage bipolaire (BM), qui consiste à simplement soustraire les potentiels électriques mesurés par deux électrodes proches. La mesure devient alors locale car toutes les sources lointaines qui contribuent identiquement sur les deux électrodes seront soustraites l'une par rapport à l'autre. Contrairement aux deux autres montages gardant le même nombre de canaux de mesure, le montage bipolaire a la particularité de supprimer une voie d'enregistrement. Ainsi, s'il y a  $m$  canaux d'enregistrement initialement, il n'y aura plus que  $m - 1$  canaux à la fin.

## 4 Problématique et objectifs de la thèse

Les signaux issus des enregistrements micro sont usuellement séparés en une partie basses fréquences due à l'activité synaptique de populations de neurones synchronisés et une partie hautes fréquences due aux neurones individuels proches (potentiels d'action). La compréhension des liens entre ces deux activités à des échelles spatiales différentes - une fortement locale et l'autre plus globale - est déterminante dans la compréhension du rôle joué par les structures enregistrées dans le cadre de processus cognitifs ou pathologiques. Cette thèse a pour cadre général l'étude de ces activités neuronales enregistrées à différentes échelles et en premier lieu l'identification des différentes composantes formant le LFP - séparation difficile car en réalité leur support fréquentiel se recouvre (séparation basses fréquences/hautes fréquences simpliste) et toutes ces composantes sont liées entre elles et mélangées.

En particulier, cette thèse se focalise sur le potentiel extra-cellulaire généré par les potentiels d'action. Le premier objectif est de reproduire de façon réaliste ce potentiel à partir d'une morphologie de neurone prédéfinie (chapitre 3). Les méthodes les plus performantes considèrent des modèles compartimentaux où une source par compartiment doit être modélisée. Ces modèles amènent à des coûts de calculs conséquents et bien que des simplifications existent pour

les accélérer, les temps de génération des signaux extracellulaires pour de large population sont prohibitifs. Un modèle simplifié basé sur le dipôle est proposé, réduisant drastiquement la charge computationnelle du modèle tout en produisant des signaux fidèles aux méthodes cités ci-dessus.

L'objectif d'un tel simulateur est double. Il doit d'abord nous aider à répondre à des questions fondamentales sur la contribution des potentiels d'action aux signaux LFP enregistrés par les électrodes micro et/ou macro (e.g. SEEG). La séparation usuelle entre basses (LFP) et hautes fréquences (spikes) évoquée plus haut est en effet trop simpliste, nous cherchons à donner davantage de précision sur la modulation du LFP et sur la contribution des spikes aux bandes gamma du LFP. Il doit ensuite permettre d'offrir une vérité-terrain aux algorithmes d'analyse des signaux micro, pour la séparation de l'activité électrophysiologique due aux potentiels d'action du reste du LFP, la classification des potentiels d'action afin d'identifier l'activité de neurones uniques (*spike sorting*) et à plus long terme pour l'étude de relations entre l'activité des spikes et le reste du LFP. Ceci suppose de superposer aux potentiels extracellulaires générés par les spikes la contribution de l'activité générée par les synapses (modèle génératif développé dans le cadre de la thèse d'Amélie Aussel, doctorante au CRAN et au LORIA, Nancy, France).

Une méthode d'extraction et de classification des potentiels d'action est ensuite proposée (chapitre 4). Elle s'appuie sur une méthode de la littérature pour la séparation des spikes de l'activité du LFP, à laquelle nous ajoutons une partie classification s'appuyant sur un modèle par mélange de gaussiennes. La méthode est entièrement intégrée dans un modèle hiérarchique bayésien, la séparation et la classification des événements s'opèrent simultanément d'itération en itération. La méthode est évaluée sur des données de benchmark de la littérature [Camuñas-Mesa and Quiroga, 2013], sur les signaux générés par notre propre simulateur et est illustrée sur des données réelles issus du CHU de Nancy.

# Chapitre 2

## Etat de l'art

*"Imparare non stanca mai la mente."*

---

*Leonardo Da Vinci*

Dans ce chapitre, nous allons nous intéresser à certains aspects liés à la modélisation et à l'estimation des signaux électriques neuronaux. La première section va traiter du problème direct : c'est-à-dire modéliser les potentiels extracellulaires enregistrés à partir des différentes sources de courant et du milieu de propagation. Les fondements de l'électrophysiologie cérébrale et les différentes hypothèses sur lesquelles elle se base seront également expliquées. Les origines biophysiques des potentiels extracellulaires ainsi que leurs propriétés tant fréquentielles que spatiales seront également rappelées. Une deuxième section sera attachée à un des aspects clés de l'analyse des signaux neuronaux obtenus *via* les micro-électrodes : celui du despiking et le spike sorting. A l'échelle cellulaire, cela consiste à détecter, extraire et classer les sources neuronales (SUA) à partir des enregistrements bruts de signaux [Rey et al., 2015] [Zanos et al., 2010]. Le spike sorting est un défi méthodologique en raison de nombre de neurones mais c'est une étape essentielle afin de comprendre les fonctions cognitives.

Par anglicisme, nous pourrons utiliser certains termes anglais pour faire référence à des termes français dans la suite de ce mémoire. Ainsi, les termes 'single unit', 'multi unit', 'clustering', 'cluster' et 'despiking' feront respectivement référence au neurone unique, aux neurones multiples, à la classification, à une classe et à l'extraction des potentiels d'action.

### 1 Modélisation et problème direct

Les modèles de potentiels extracellulaires, quelle que soit l'échelle (micro ou macroscopique), se basent sur 1) des modèles de propagation du champ électrique dans un volume avec certaines caractéristiques physiques [Hämäläinen et al., 1993] [Nunez et al., 2006] et sur 2) des modèles de source de courant qui peuvent inclure une dynamique temporelle [Holt and Koch, 1999] [Lindén et al., 2010]. Les deux sous-sections suivantes sont consacrées à ces deux aspects.

#### 1.1 Modèles de propagation dans le milieu

Les relations reliant les sources de courant membranaires / synaptiques aux potentiels électriques mesurés à distance se basent sur les relations de Maxwell dans le cadre de l'approximation des régimes quasi-stationnaires (ARQS). Cette approximation consiste à considérer le temps de propagation des ondes électromagnétiques comme négligeable devant la période (dynamique temporelle) du signal. En considérant une onde électromagnétique de période spatiale  $\lambda$  et un

observateur situé à une distance  $D$ , l'ARQS revient à dire que  $D \ll \lambda$ . Pour rappel, voici les équations de Maxwell dans le cas général :

$$\nabla \times \mathbf{E} = -\frac{\partial \mathbf{B}}{\partial t} \quad (\text{Equation de Maxwell-Faraday}) \quad (2.1)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{B} = 0 \quad (\text{Equation de Maxwell-Thomson}) \quad (2.2)$$

$$\nabla \times \mathbf{B} = \mu_0 \left( \epsilon_0 \frac{\partial \mathbf{E}}{\partial t} + \mathbf{J} \right) \quad (\text{Equation de Maxwell-Ampère}) \quad (2.3)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{E} = \frac{\rho}{\epsilon_0} \quad (\text{Equation de Maxwell-Gauss}) \quad (2.4)$$

Avec  $\mathbf{E}$  le champ électrique,  $\mathbf{B}$  le champ magnétique,  $\mathbf{J}$  la densité de courant,  $\rho$  la densité volumique de charge électrique,  $\mu_0$  la perméabilité magnétique du vide,  $\epsilon_0$  la permittivité diélectrique du vide. Chacune de ces équations traduit une propriété du champ électrique ou du champ magnétique. L'équation 2.1 signifie qu'un champ magnétique variable est la source d'un champ électrique. L'équation 2.2 indique que le champ magnétique est à flux conservatif. L'équation 2.3 montre que le champ magnétique a pour cause la variation du champ électrique au cours du temps. Enfin, l'équation 2.4 stipule qu'une charge volumique crée un champ électrique. L'ARQS va simplifier certaines équations en négligeant les dérivées temporelles. Les équations de Maxwell-Faraday et Maxwell-Ampère vont devenir :

$$\nabla \times \mathbf{E} = -\frac{\partial \mathbf{B}}{\partial t} \approx 0 \quad (2.5)$$

$$\nabla \times \mathbf{B} = \mu_0 \mathbf{J} + \mu_0 \epsilon_0 \frac{\partial \mathbf{E}}{\partial t} \approx \mu_0 \mathbf{J} \quad (2.6)$$

Ainsi, dans le cadre de l'ARQS, le champ magnétique  $\mathbf{B}$  devient indépendant du champ électrique  $\mathbf{E}$  (équations 2.5 et 2.6) : il y a donc un découplage. Mais la conséquence la plus importante de l'ARQS est le fait que la dynamique temporelle des sources de courant ne va pas influencer sur les mécanismes de propagation : à chaque instant, les potentiels électriques extracellulaires enregistrés dépendent des amplitudes et de la distribution spatiale instantanée des sources de courant. Il y a donc aussi un découplage entre les modèles dynamiques des sources et les modèles de propagation dans le milieu. La densité de courant  $\mathbf{J}$  peut être séparée en deux termes (sous hypothèse ARQS), un lié au champ électrique  $\mathbf{E}$  et un autre aux sources primaires existantes dans le volume  $\mathbf{J}_p$  :

$$\mathbf{J} = \sigma \mathbf{E} + \mathbf{J}_p \quad (2.7)$$

Si on applique la divergence  $\nabla \cdot$  à l'équation (2.6), on obtient  $\nabla \cdot \mathbf{J} = 0$  et donc (2.7) devient :

$$-\sigma \nabla \cdot \mathbf{E} = \nabla \cdot \mathbf{J}_p \quad (2.8)$$

(sous hypothèse de milieu résistif et isotrope, qui permet de factoriser la conductivité réelle  $\sigma$  en dehors de la divergence). Enfin, comme  $\nabla \times \mathbf{E}$  est nul, nous pouvons écrire la relation entre le champ électrique  $\mathbf{E}$  et le potentiel électrique  $\phi$  :

$$\mathbf{E} = -\nabla \phi \quad (2.9)$$

et donc :

$$\sigma \nabla \cdot (\nabla \phi) = \nabla \cdot \mathbf{J}_p \quad (2.10)$$

Cette dernière équation relie une source de courant cellulaire  $\mathbf{J}_p$  au potentiel extracellulaire mesuré  $\phi$ . Il est important de noter que les dérivées spatiales du potentiel  $\phi$  sont évaluées en un point quelconque de l'espace ( $\mathbf{r}$ ) et la source de courant se situe elle aussi dans un volume décrit par des positions  $\mathbf{r}_1$ .

## 1.2 Modèles de source

Comme noté précédemment, on peut découpler les modèles de propagation des sources dans l'espace de leur dynamique temporelle : à un instant  $t$  les potentiels  $\phi$  en tout point de l'espace dépendent uniquement de sources de courant actif à ce même instant  $t$  et de leur configuration spatiale. Nous allons d'abord présenter les modèles spatiaux de sources et dans un deuxième temps, les modèles de dynamique temporelle.

### Modélisation spatiale

La modélisation des potentiels extracellulaires *via* le problème direct (propagation volumique) dépend de l'échelle spatiale à laquelle on se place. A l'échelle microscopique, deux grandes méthodes concernant la distribution des sources de courant ont été développées ces dernières décennies : la *point-source approximation* (PSA) et la *line-source approximation* (LSA). Le principe de ces deux méthodes sera expliqué par la suite ainsi que leur différence. A des échelles plus grandes (à partir de la cellule ou des groupes de cellules), plusieurs sources ponctuelles peuvent être regroupées pour former des multipôles. Le modèle le plus courant est le dipôle équivalent qui sera lui aussi brièvement présenté.

#### La *point-source approximation* (PSA)

Les potentiels extracellulaires prennent leurs origines dans les courants de membrane qui peuvent être considérés comme des sources de courant volumique [Nunez et al., 2006]. A l'échelle subcellulaire, on peut modéliser les différentes composantes d'un neurone (voire un neurone entier) par des compartiments, *i.e.*, des petits volumes entourés par une membrane : les sources de courant seront intégrées à cette membrane (la densité de courant  $\mathbf{J}_p$  représentera les courants qui traversent cette membrane d'une certaine surface). Si on approxime un petit volume par un point situé à une position  $\mathbf{r}_1$ , la source de courant devient ponctuelle. Résoudre l'équation (2.10) revient dans ce cas à exprimer le potentiel extracellulaire  $\phi(t)$  (à tout instant  $t$ ) à la position  $\mathbf{r}$ , dû à une source de courant  $I(t)$  située à la position  $\mathbf{r}_1$  avec la formule suivante [Nunez et al., 2006] [Hämäläinen et al., 1993] :

$$\phi(\mathbf{r}, t) = \frac{1}{4\pi\sigma \|\mathbf{r} - \mathbf{r}_1\|} I(t) \quad (2.11)$$

avec  $\sigma$  la conductivité du milieu extracellulaire, supposé isotrope, homogène et purement résistif [Pettersen et al., 2012] [Logothetis et al., 2007] [Ranta et al., 2017]<sup>1</sup>.

L'équation 2.11 s'applique dans le cas où il y a une unique source de courant mais, comme les contributions de différentes sources s'additionnent linéairement, il est possible de la généraliser pour  $N$  sources de courant ponctuelles avec la formule suivante :

$$\phi(\mathbf{r}, t) = \sum_{n=1}^N \frac{1}{4\pi\sigma \|\mathbf{r} - \mathbf{r}_n\|} I_n(t) \quad (2.12)$$

#### La *line-source approximation* (LSA)

Une autre méthode pour calculer les courants de membrane est de ne pas les considérer comme ponctuels mais plutôt distribués spatialement : il s'agit de la *line-source approximation* [Gold et al., 2006] [Holt and Koch, 1999]. Cette méthode suppose une distribution uniforme des courants de membrane le long d'une ligne correspondant à l'axe du cylindre dans le cas

---

1. Ces hypothèses concernant le milieu extracellulaire sont simplificatrices. Des études ont montré que la conductivité n'est pas nécessairement isotrope [Bangera et al., 2010] et qu'on peut mesurer une dépendance fréquentielle certaine [Logothetis et al., 2007] [Nicholson and Freeman, 1975].

d'un compartiment cylindrique [Pettersen et al., 2008]. Le potentiel extracellulaire est donné par l'intégration spatiale de la formule 2.12 :

$$\begin{aligned}\phi(\mathbf{r}, t) &= \frac{1}{4\pi\sigma} \sum_{n=1}^N I_n(t) \int \frac{dr_n}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_n|} \\ &= \frac{1}{4\pi\sigma} \sum_{n=1}^N I_n(t) \frac{1}{\Delta s_n} \log \left| \frac{\sqrt{h_n^2 + \rho_n^2} - h_n}{\sqrt{l_n^2 + \rho_n^2} - l_n} \right|\end{aligned}\quad (2.13)$$

Ici,  $\Delta s_n$  représente la longueur du compartiment,  $\rho_n$  la distance perpendiculaire à l'axe cylindrique,  $h_n$  la distance longitudinale depuis la fin du compartiment et  $l_n = \Delta s_n + h_n$  la distance longitudinale depuis le début du compartiment. Une illustration de ces deux approximations est donnée par la figure 2.1.

### Comparaison des méthodes PSA-LSA

Les deux méthodes de calcul des potentiels extracellulaires reposent sur des hypothèses différentes : l'une privilégie une source de courant ponctuelle tandis que l'autre une source de courant distribuée linéairement (figure 2.1). Plusieurs études ont implémenté ces deux méthodes [Parasuram et al., 2016] [Lindén et al., 2014] et certaines les ont comparées [Parasuram et al., 2016]. D'un point de vue algorithmique, la PSA est beaucoup plus simple à implémenter tandis que la LSA est plus complexe et requiert plus de temps de calcul. Parasuram *et al.* ont montré que ces deux méthodes obtenaient des résultats similaires et quasiment identiques lorsque l'électrode était située à plus de  $110\mu\text{m}$  du neurone. Cependant, à une distance inférieure à  $30\mu\text{m}$ , les deux méthodes donnent des potentiels différents [Trayanova et al., 1990] [Gold et al., 2006] [Parasuram et al., 2016]. La LSA est une méthode un peu plus récente que la PSA qui a été validée par Gold *et al.* sur des neurones pyramidaux [Gold et al., 2006].

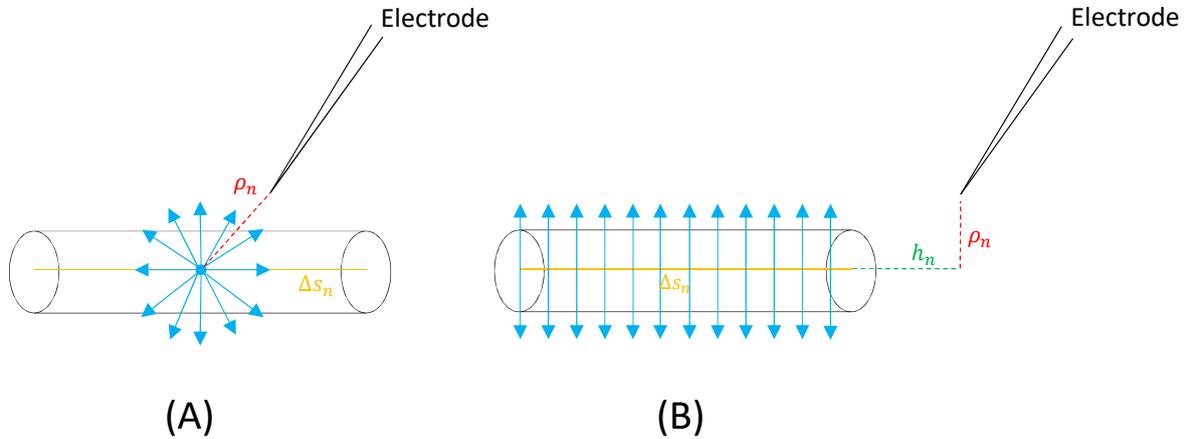


FIGURE 2.1 – Représentation des deux méthodes d'approximation pour modéliser le potentiel extracellulaire dans le cas d'un neurone à compartiments. (A) La source électrique ponctuelle est située au centre du compartiment (PSA). (B) Dans la LSA, la source électrique est distribuée spatialement le long de l'axe cylindrique.

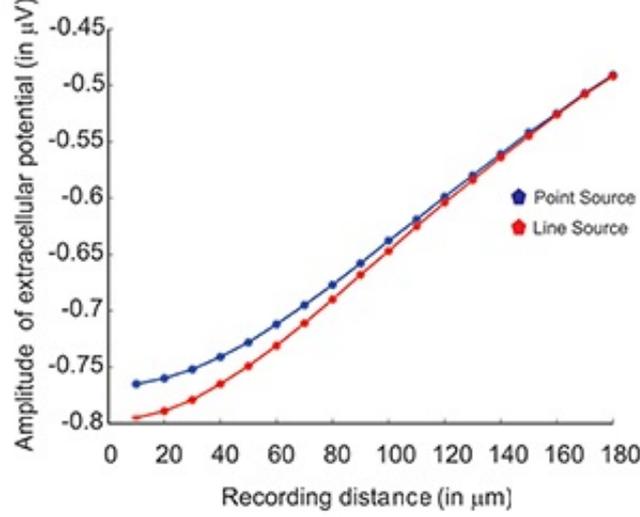


FIGURE 2.2 – Évolution de l’amplitude des potentiels extracellulaires en utilisant la LSA et la PSA pour une neurone unique granulaire [Diwakar et al., 2009]. Illustration extraite de [Parasuram et al., 2016].

### L’approximation dipolaire

Quel que soit le modèle de source utilisée (PSA ou LSA), un neurone peut être vu comme un nœud dans un circuit électrique équivalent. La loi des nœuds nous dit que la somme des intensités de courant qui entrent dans un nœud doit être égale à la somme des intensités de courant qui sortent de ce même nœud. Autrement dit, si nous avons un neurone possédant  $N$  compartiments, alors :

$$\sum_{n=1}^N I_n(t) = 0 \quad (2.14)$$

Il est donc impossible de calculer des potentiels extracellulaires en utilisant un neurone avec un seul compartiment puisque la loi des nœuds ne serait pas respectée. Le modèle le plus simple est celui avec deux compartiments où les courants de membrane rentrent dans un compartiment et ressortent de l’autre : il s’agit d’un dipôle. Une modélisation courante en électrophysiologie cérébrale est basée sur le dipôle électrique dont nous allons rappeler les principales caractéristiques et formulations. Un dipôle électrique est composé d’un couple de monopôles opposés ou encore une somme (2.12) avec  $N = 2$  termes et  $I_1(t) = -I_2(t) = I(t)$ . Dans ce cas, le potentiel  $\phi(\mathbf{r}, t)$  sera donné par :

$$\begin{aligned} \phi(\mathbf{r}, t) &= \frac{I(t)}{4\pi\sigma\|\mathbf{r} - \mathbf{r}_1\|} - \frac{I(t)}{4\pi\sigma\|\mathbf{r} - \mathbf{r}_2\|} \\ &\approx \frac{\mathbf{d}(t) \cdot (\mathbf{r} - \mathbf{r}_0)}{4\pi\sigma\|\mathbf{r} - \mathbf{r}_0\|^3} \\ &\approx \frac{d(t) \cos \theta(t)}{4\pi\sigma\|\mathbf{r} - \mathbf{r}_0\|^2} \end{aligned} \quad (2.15)$$

où  $\mathbf{r}_0 = (\mathbf{r}_1 + \mathbf{r}_2)/2$  est l’origine du dipôle (à mi-distance entre les deux monopôles à  $\mathbf{r}_1$  et  $\mathbf{r}_2$ ),  $\mathbf{d} = I(\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2)$  est le moment dipolaire d’amplitude  $d$  [Am] et  $\theta$  est l’angle entre l’orientation du dipôle (moment dipolaire  $\mathbf{d}$ ) et le vecteur reliant l’origine du dipôle  $\mathbf{r}_0$  au point  $\mathbf{r}$  pour lequel on calcule le potentiel. Il est important de noter que l’approximation dipolaire est valable à des distances  $\|\mathbf{r} - \mathbf{r}_0\| \gg \|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2\|$ , autrement dit pour des électrodes placées à une distance significativement plus grande que la distance entre les deux monopôles constituant le dipôle.

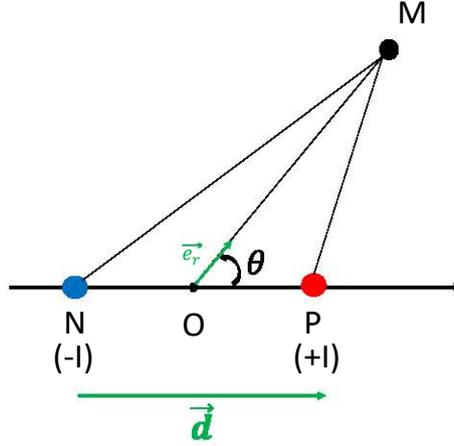


FIGURE 2.3 – Mesure du potentiel électrique du dipôle en un point  $M$  de l'espace.

La formule scalaire dans l'équation (2.15) nous montre que le potentiel décroît avec la distance en  $1/r^2$ . Par ailleurs, le potentiel vu par l'électrode est nul si l'angle  $\theta$  est égal à 90 degrés.

### 1.3 Modèle de dynamique neuronale

Les premiers modèles mathématiques de dynamique neuronale ont vu le jour dès la première moitié du *XXième* siècle et ont été développés afin de reproduire et comprendre les mécanismes mis en jeu lors de la génération d'un potentiel d'action. Le premier modèle biologiquement réaliste est celui d'Hodgkin-Huxley. Son objectif est de simuler de manière réaliste (y compris en termes de mécanismes biologiques) la génération d'un potentiel d'action dans une membrane neuronale.

#### Modèle d'Hodgkin-Huxley

Dans les années 1950, Hodgkin et Huxley proposèrent un modèle physique expliquant les mécanismes de l'initiation d'un potentiel d'action dans une cellule neuronale d'un calamar géant [Hodgkin and Huxley, 1952]. Leurs travaux ont permis des avancées considérables dans le domaine de l'électrophysiologie et ils reçurent le prix Nobel de médecine en 1963 ; de nombreux autres scientifiques les utilisèrent par la suite [Morris and Lecar, 1981] [Izhikevich, 2007]. Le modèle d'Hodgkin-Huxley consiste en un système de quatre équations non linéaires traduisant la dynamique des principaux canaux ioniques correspondant aux ions  $Na^+$  et  $K^+$  et à la dynamique du potentiel de membrane  $V$ . Il est possible de représenter l'interface membranaire comme un circuit électrique équivalent (figure 2.4) : les canaux ioniques sont décrits comme des résistances variables puisque la résistance au flux ionique dépend essentiellement du potentiel de membrane tandis que la résistance de fuite est constante quelque soit le potentiel.

Trois coefficients  $m$ ,  $n$  et  $h$  compris entre 0 et 1 vont intervenir afin de prendre en compte la dynamique des canaux ioniques (probabilité qu'un canal soit ouvert ou non). Les dynamiques des courants ioniques  $I_{Na}$ ,  $I_K$  et courant de fuite (*leakage*)  $I_l$  sont données par les équations suivantes :

$$I_{Na} = \overline{g_{Na}} m^3 h (V - E_{Na}) \quad I_K = \overline{g_K} n^4 (V - E_K) \quad I_L = \overline{g_L} (V - E_L) \quad (2.16)$$

où  $E_X$  le potentiel d'équilibre de l'ion  $X$  et  $\overline{g_X}$  sa conductance maximale. Pour obtenir l'équation traduisant le bilan des charges électriques, il suffit d'appliquer les lois de Kirchhoff sur le circuit de la figure 2.4 :

$$C \frac{dV}{dt} + \overline{g_{Na}} m^3 h (V - E_{Na}) + \overline{g_K} n^4 (V - E_K) + g_L (V - E_L) = 0 \quad (2.17)$$

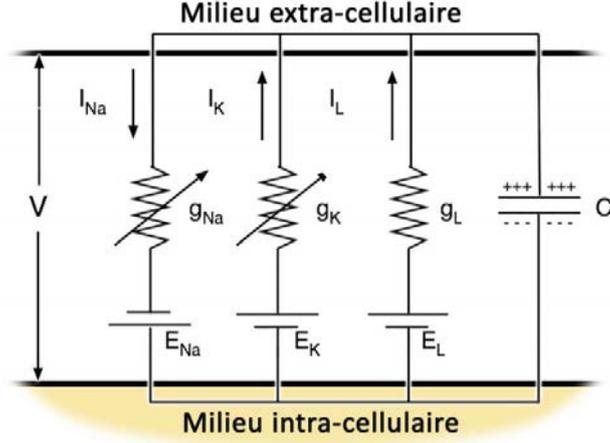


FIGURE 2.4 – Circuit électrique équivalent à l’interface membranaire pour le modèle d’Hodgkin-Huxley.

Le système d’équations traduisant les dynamiques ioniques proposé par Hodgkin-Huxley s’écrit :

$$\left\{ \begin{array}{l} -C \frac{dV}{dt} = g_{Na}(V - E_{Na}) + g_K(V - E_K) + g_L(V - E_L) = 0 \\ \frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \\ \frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \\ \frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h \end{array} \right. \quad (2.18)$$

Dans leur papier original, les fonctions  $\alpha_X$  et  $\beta_X$  avec  $X = \{n, m, h\}$  sont données par :

$$\alpha_n(V) = \frac{0.01(10 - V)}{\exp(\frac{10-V}{10}) - 1} \quad \alpha_m(V) = \frac{0.1(25 - V)}{\exp(\frac{25-V}{10}) - 1} \quad \alpha_h(V) = 0.07 \exp(\frac{-V}{20}) \quad (2.19)$$

$$\beta_n(V) = 0.125 \exp(\frac{-V}{80}) \quad \beta_m(V) = 4 \exp(\frac{-V}{18}) \quad \beta_h(V) = \frac{1}{\exp(\frac{30-V}{10}) + 1} \quad (2.20)$$

Les valeurs récurrentes des paramètres dans la littérature sont les suivantes :

$$\begin{array}{ll} C = 1 \mu F/cm^2 & \\ E_{Na} = 55 \text{ mV} & g_{Na} = 120 \text{ mS/cm}^2 \\ E_K = -77 \text{ mV} & g_K = 36 \text{ mS/cm}^2 \\ E_L = -55 \text{ mV} & g_L = 0.3 \text{ mS/cm}^2 \end{array}$$

Les valeurs initiales de la dynamique plaçaient le potentiel de repos à zéro ce qui est biologiquement irréaliste. Pour le placer à la valeur de  $-65mV$ , il suffit de modifier les valeurs des expressions  $\alpha$  et  $\beta$  en utilisant celles de [Gerstner and Kistler, 2002]. Il est important de noter ici que le modèle d’Hodgkin-Huxley décrit le fonctionnement d’une membrane dite “active” *i.e.*, avec des canaux ioniques ayant une conductance dépendante de la tension de membrane. En absence de ces canaux, la membrane se modélise comme un circuit passif (circuit  $RC$ ). A cause de leur capacité, les membranes passives ont elles aussi un rôle dans la dynamique des courants membranaires et donc des potentiels extracellulaires ce que nous détaillons dans la sous-section suivante.

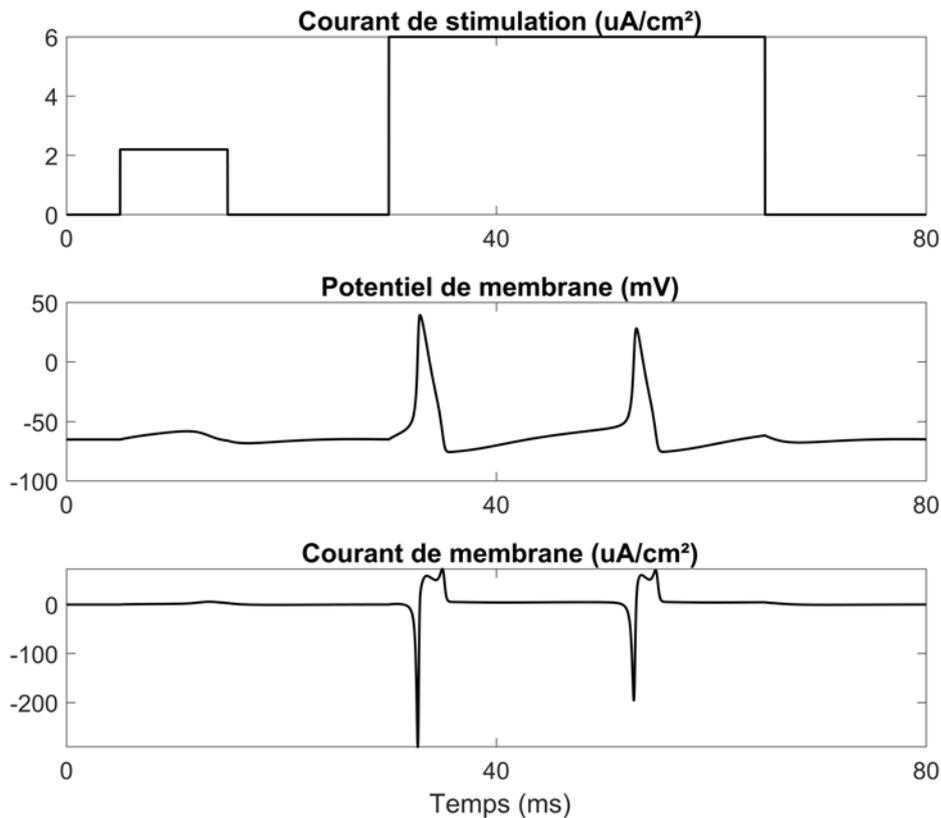


FIGURE 2.5 – Dynamique d’Hodgkin-Huxley. Des courants de stimulation d’amplitudes différentes (haut) induisent une dynamique différente (milieu). La somme des courants ioniques nous donne le courant membranaire (bas).

#### 1.4 Signatures extracellulaires des potentiels d’action

Cette sous-section regroupe les notions introduites dans les sous-sections précédentes pour construire les modèles de neurone à compartiments. En effet, chaque compartiment sera une source de courant qui génèrera un potentiel extracellulaire par propagation volumique. Ces compartiments ont chacun leur position spatiale et sont connectés entre eux. Leur dynamiques temporelles seront modélisées par des modèles dit “actifs” (Hodgkin-Huxley ou similaires, membranes avec des canaux ioniques) et/ou en considérant leurs caractéristiques passives (membranes  $RC$ ). Les signatures extracellulaires d’un neurone dépendent donc de deux facteurs :

- La position de l’électrode de mesure par rapport aux différents compartiments du neurone et par conséquent de la morphologie neuronale ;
- La dynamique temporelle des compartiments interconnectés suite à une excitation.

Les premiers modèles de neurones à compartiments ont vu le jour dans les années 1990 avec Holt et Koch qui ont reconstruit la morphologie d’un neurone pyramidal et ont pu étudier la signature extracellulaire d’un potentiel d’action [Holt and Koch, 1999]. Ces modèles se basèrent sur les travaux de W. Rall qui étudia des modèles de compartiments cylindriques en développant la théorie des câbles dont il est considéré comme un pionnier en neurosciences [Rall, 1962] [Rall and Shepherd, 1968]. Cette modélisation de neurones à compartiments a été utilisée de nombreuses fois afin de mieux appréhender les signatures extracellulaires de neurones uniques [Gold et al., 2006] [Milstein and Koch, 2008] [Reimann et al., 2013], de population [Pettersen et al., 2008] et les dynamiques synaptiques de populations [López-Aguado et al., 2001].

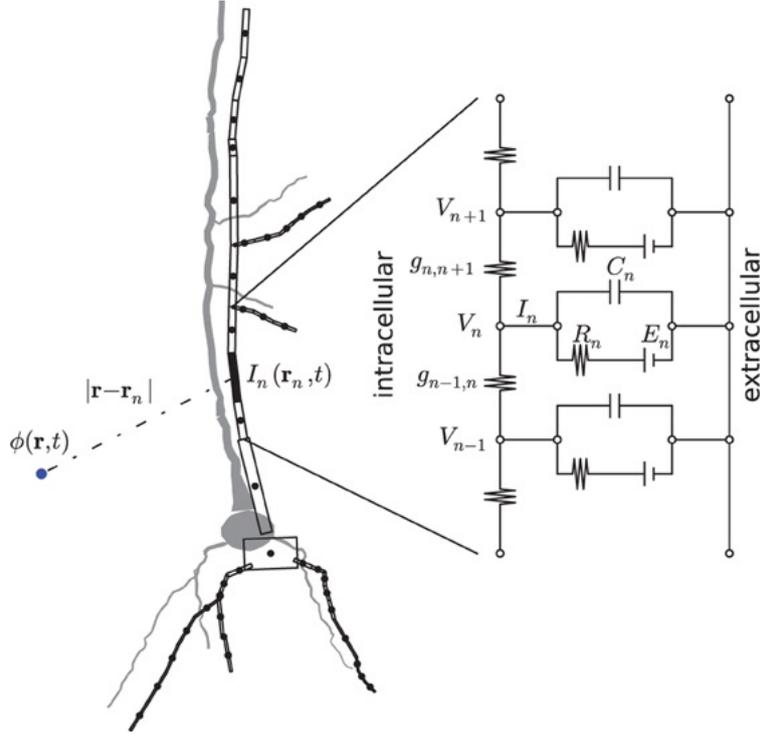


FIGURE 2.6 – Modélisation multicompartimentale d'un neurone. Ici, les compartiments sont supposés purement passifs. Le schéma montre le circuit électrique équivalent où la dynamique est régie par l'équation 2.21. Illustration extraite de [Lindén et al., 2014].

Les dimensions du compartiment sont telles que le potentiel est considéré comme constant dans tout le compartiment [Segev et al., 1998]. Chaque compartiment est décrit comme un circuit électrique dans lequel la variable est le potentiel de membrane. En appliquant les lois de Kirchhoff (notamment la loi des nœuds) entre trois compartiments consécutifs, il est possible d'établir la dynamique du potentiel de membrane  $V_n$  du compartiment  $n$  :

$$g_{n,n+1}(V_{n+1} - V_n) - g_{n-1,n}(V_n - V_{n-1}) = C_n \frac{dV_n}{dt} + \sum_{i=1}^N I_n^i(t) \quad (2.21)$$

Les termes de gauche correspondent aux courants de membrane intracellulaire entre le compartiment  $n$  et ses compartiments voisins indicés  $n - 1$  et  $n + 1$ . Le terme  $C_n \frac{dV_n}{dt}$  correspond aux propriétés capacitives de la cellule et le second  $\sum_{i=1}^N I_n^i(t)$  aux courants dus aux autres processus membranaires. Enfin, du point de vue spatial, la figure 2.7 illustre bien la formule 2.12 : à un instant  $t$ , le potentiel  $\phi(\mathbf{r}, t)$  est une somme des courants de membrane pondérée par la distance par rapport au point de mesure.

La figure 2.9 illustre l'effet de la position relative de l'électrode sur la forme de potentiel extracellulaire pour une morphologie donnée. Chaque signature correspond à son lieu d'enregistrement et il est possible de voir que les formes possèdent la plus grande amplitude pour des positions proches du soma. Ces formes correspondent aux formes typiquement retrouvées *in vivo* : un grand pic négatif (correspondant à l'activité des canaux ioniques du sodium) suivi d'une petite bosse positive durable (activité des canaux ioniques du potassium). En plus des allures temporelles variant d'une position à une autre, il existe des propriétés fréquentielles qui sont liées à la position de l'électrode. En effet, un filtrage passe-bas y est également observé : la durée du pic est plus large lorsqu'on s'éloigne du soma<sup>2</sup>. Un élargissement de 0,625 à 0,75ms est observé :

2. Une explication alternative/complémentaire de ces modifications fréquentielles dépendant de la position a été suggérée dans [Bédard et al., 2004] [Bédard et al., 2006] qui propose que le milieu extracellulaire en serait à l'origine.

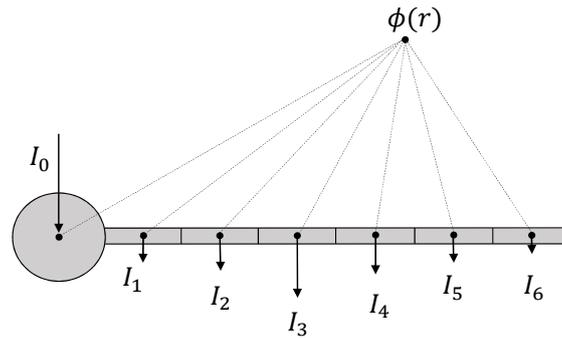


FIGURE 2.7 – Contribution des courants de membrane pour le calcul du potentiel extracellulaire pour un neurone unique. Illustration de la formule 2.14.

les fréquences plus élevées s’atténuent plus rapidement que les fréquences plus basses lorsque l’on s’éloigne du soma et cette observation a également été réalisée *in vivo* [Robbins et al., 2013].

Au vue de la discussion précédente, il apparaît que les signatures extracellulaires des potentiels d’action peuvent être très différentes en fonction du neurone. En effet, l’axone et les ramifications dendritiques peuvent prendre de multiples formes selon le type de neurone (unipolaire, bipolaire et multipolaire) ce qui va influencer la forme et l’amplitude du potentiel extracellulaire. Qui plus est, le soma change de taille et de forme selon la cellule - en effet, celui des interneurones tend à être plus petit que ceux des neurones pyramidaux. Enfin, le lieu où sont formés les potentiels d’action (l’AIS) semble être plus court chez les interneurones comme les neurones granulaires et plus long chez les neurones pyramidaux [Gulledge and Bravo, 2016].

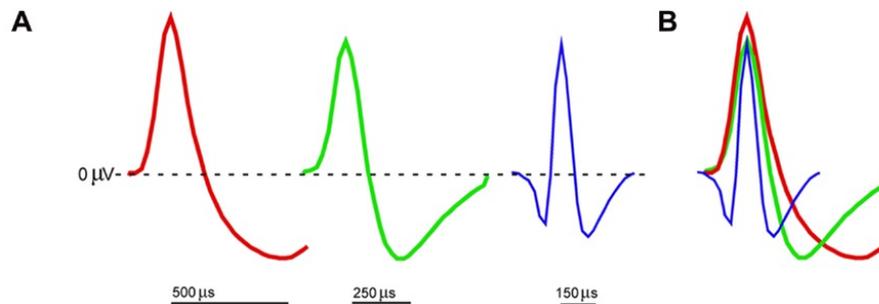


FIGURE 2.8 – La signature extracellulaire d’un potentiel d’action varie selon le type de neurone (A). Le neurone pyramidal possède une plus grande largeur avec une hyperpolarisation de plus longue durée (courbe rouge) comparé au neurone inhibiteur (courbe verte). L’activité axonale est illustrée en bleu. (B) Superposition des différents types d’activités. Illustration extraite de [Robbins et al., 2013].

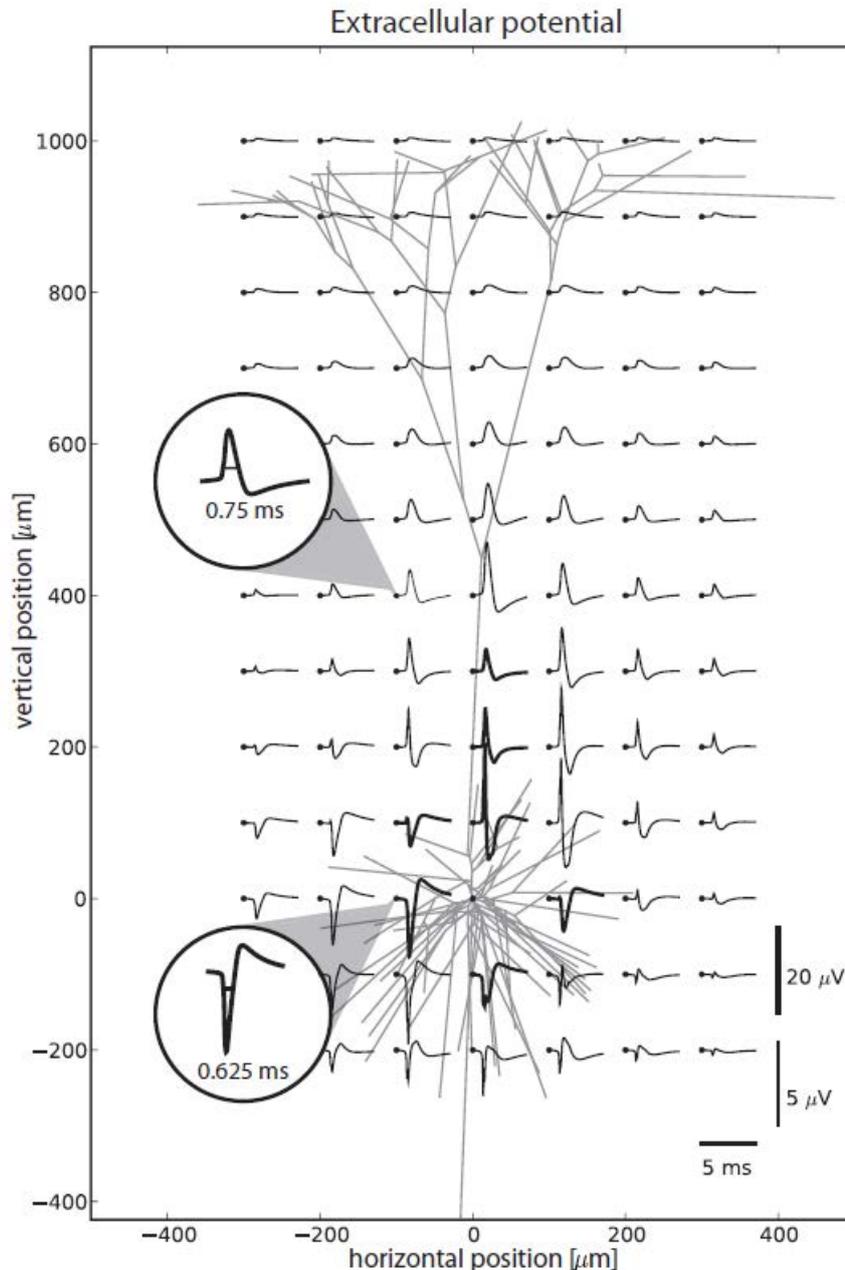


FIGURE 2.9 – Signatures extracellulaires pour un neurone pyramidal de la couche L5. La position de l'électrode de mesure affecte bel et bien la forme du potentiel extracellulaire. Illustration extraite de [Brette and Destexhe, 2012].

### 1.5 Le *Local Field Potential* (LFP)

Les sous-sections précédentes se sont focalisées sur les signatures extracellulaires des potentiels d'action des neurones. Cependant, les potentiels extracellulaires enregistrés par des électrodes contiennent beaucoup plus de composantes issues des sources de courant autres ou à d'autres moments que lors de la génération des spikes [Buzsáki et al., 2012]. Afin de préciser le vocabulaire employé dans cette thèse, nous définissons le LFP comme l'ensemble des autres contributions que les potentiels d'action aux potentiels extracellulaires. De manière pragmatique et vu que les potentiels d'action sont des phénomènes brefs et donc plutôt hautes-fréquences, beaucoup d'auteurs appellent LFP la partie basses fréquences des potentiels extracellulaires (généralement en deçà de 300 Hz).

Théoriquement, la génération du LFP *via* le problème direct est un problème bien posé [Łęski et al., 2007] [Pettersen et al., 2006]. En connaissant la conductivité du milieu extracellulaire ainsi que toutes les positions spatiales et les courants de membrane des différentes parties des neurones (y compris les synapses), il est possible de calculer les potentiels extracellulaires de ces neurones dans l'espace [Gold et al., 2006] [Pettersen and Einevoll, 2008]. Même hors potentiels d'action, le LFP est issu des courants de membrane des neurones et il est clair que les cellules proches de l'électrode de mesure contribuent plus [Rall and Shepherd, 1968] [Nunez et al., 2006]. La principale composante du LFP est l'activité synaptique de ces neurones [Mitzdorf, 1985] [Einevoll et al., 2007].

Son analyse est difficile en raison des contributions des neurones distants jusqu'à des centaines de micromètres [Katzner et al., 2009] [Kreiman et al., 2006] et l'étendue spatiale du LFP est encore discutée : reflète-t-il l'activité d'une population locale ou d'une population plus globale ? Les observations *in vivo* ont montré des résultats assez contradictoires allant d'une centaine de micromètres jusqu'à plusieurs millimètres autour de l'électrode [Berens et al., 2008] [Xing et al., 2009] [Kajikawa and Schroeder, 2011]. Son étendue dépend également de la morphologie des neurones, de la distribution synaptique ainsi que de la synchronisation synaptique. Il a été montré dans le cortex visuel primaire du chat qu'une population située dans un rayon de 250  $\mu\text{m}$  autour de l'électrode contribuait significativement au LFP [Katzner et al., 2009].

## 1.6 Outils de modélisation de potentiels extracellulaires

Les nombreux projets donnent lieu à des résultats expérimentaux sans précédent de la part de la communauté scientifique internationale pour de nombreuses espèces ou régions du cerveau. Tous ces résultats représentent une quantité de données astronomiques à analyser, à valider et à reproduire. Ces initiatives requièrent donc des outils computationnels afin de les consolider et de les interpréter. Les modélisations biophysiques multi-échelles (ou MSM pour *detailed multiscale modeling*) représentent des outils clés afin d'intégrer toutes les données et faire le lien entre les différentes échelles. Ces modèles permettent à la fois de développer et de valider des hypothèses sur des données *in vivo* et sont donc essentiels pour caractériser les interactions entre les circuits neuronaux [Markram et al., 2015].

La modélisation de circuits neuronaux est un véritable défi technologique en raison de la puissance computationnelle requise. Les dernières décennies ont vu naître une multitude d'outils afin de simuler l'activité de larges réseaux neuronaux ne nécessitant pas de stations de travail dédiées. Cette section a pour objectif de présenter les principaux outils dont certains ont révolutionné les neurosciences computationnelles. L'approche alternative de modélisation des signatures extracellulaires des potentiels d'action que nous proposons dans le chapitre 3 vise à simuler ces signaux de manière réaliste mais avec une charge de calcul significativement réduite.

## NEURON

NEURON est un environnement de simulation capable de modéliser l'activité et la morphologie de neurones possédant une anatomie complexe avec de nombreuses ramifications ou encore une distribution non homogène des canaux ioniques. Il a été développé dans les années 1990 dans les laboratoires de l'université de Duke et de Yale, USA et est particulièrement bien adapté aux problèmes liés aux données expérimentales, notamment celles impliquant des cellules aux propriétés anatomiques et biophysiques complexes ; il peut également simuler l'activité synaptique avec des modèles de diffusion-réaction (RxD). Le calcul des potentiels intracellulaires est basé sur la théorie des câbles [Rall, 1962]. NEURON s'est rapidement imposé comme un outil incontournable des neurosciences computationnelles modernes puisque des centaines de publications

l'ont utilisé dans des domaines d'étude variés : étude de la plasticité synaptique [Banitt et al., 2005] ou encore l'excitabilité des dendrites [Day et al., 2005].

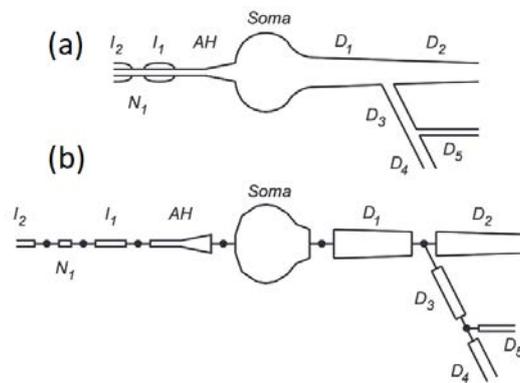


FIGURE 2.10 – Modélisation compartimentale de neurone. (a) Détails de la morphologie au niveau du soma. A gauche de celui-ci se trouvent l'axon hillock (AH), l'axone avec les gaines de myéline (I1 et I2) ainsi qu'un noeud de Ranvier (N1). A droite se trouvent les dendrites. (b) Représentation de la structure (a) sous forme de compartiments en utilisant la théorie des câbles. Illustration extraite de [Hines and Carnevale, 1997].

## VERTEX

*Virtual Electrode Recording Tool for EXtracellular potentials* (VERTEX) est un outil qui a pour objectif d'étudier la génération des potentiels extracellulaires [Tomsett et al., 2015]; sa force est sa capacité à modéliser le LFP pour une large population de neurones (supérieure à 10 000). Contrairement aux autres outils, VERTEX utilise un modèle de neurone avec compartiments réduits : celui-ci doit posséder pour une même stimulation une répartition des courants de membrane similaire à celle d'un neurone morphologiquement reconstruit et il est connu qu'ils dépendent essentiellement de la résistance axiale, de la résistance membranaire ainsi que de la capacité membranaire. La méthode de réduction utilisée est celle de Bush et Sejnowski [Bush and Sejnowski, 1993]. La dynamique neuronale par défaut est la dynamique AdEX mais afin de rendre les modélisations extracellulaires plus réalistes, d'autres dynamiques peuvent être implémentées.

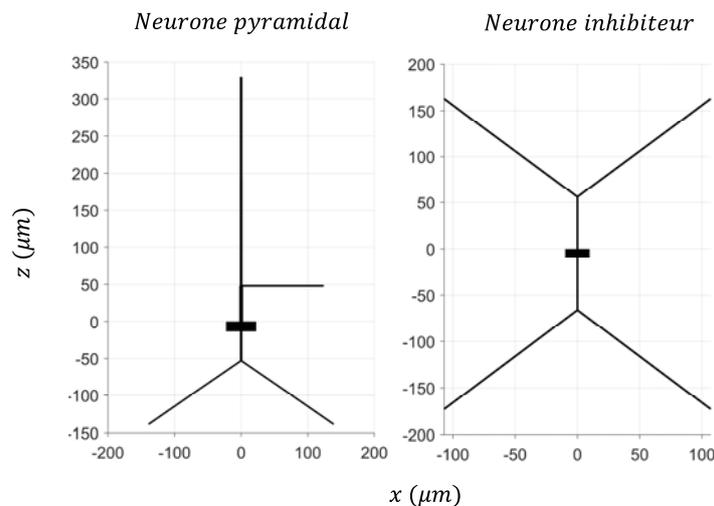


FIGURE 2.11 – Morphologies réduites des neurones utilisées sous VERTEX. Le neurone pyramidal est composé de 8 compartiments (soma compris) et le neurone inhibiteur de 7 compartiments.

## LFPy

LFPy est un *package* Python *open-source* utilisé pour la modélisation de potentiels extracellulaires de neurones uniques ou de populations. LFPy est capable de lire des dizaines de formats différents afin d'importer les morphologies de neurones notamment SWC, NeuroLucida3, NeuroML ou encore NEURON. La génération de potentiels électriques est relativement simple et se base sur des objets Python ; il est donc possible de créer des électrodes de mesure ou de stimulation ainsi qu'intégrer des stimulations synaptiques (voir figure 2.12). La figure 2.12 montre l'influence de la morphologie du neurone sur le LFP (ici la composante du potentiel extracellulaire due à une entrée synaptique) : ce dernier est élevé dans un voisinage proche du neurone mais décroît rapidement avec la distance.

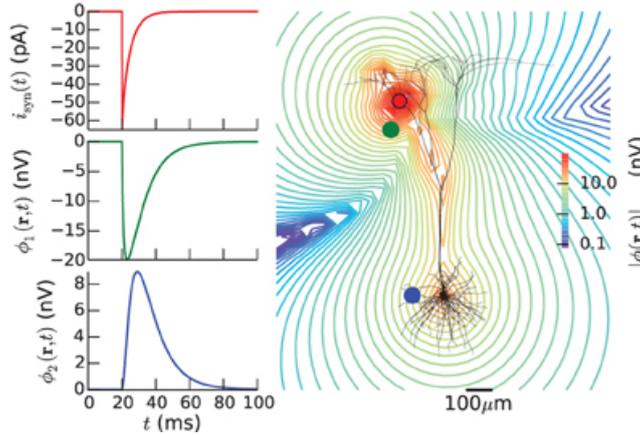


FIGURE 2.12 – Potentiel extracellulaire d'un neurone unique excité par une synapse. Les potentiels électriques (courbes verte et bleue) sont simulés aux positions indiquées par des points vert et bleu. Le courant synaptique est donné par la courbe rouge au point rouge (dendrite apicale). La cellule pyramidale correspond à une cellule L5 du cortex visuel chez le chat [Mainen and Sejnowski, 1996]. Illustration extraite de [Lindén et al., 2014].

Dans cet exemple est utilisée une cellule pyramidale L5 du cortex visuel chez le chat possédant de nombreuses ramifications dendritiques. Il est connu que les dendrites possèdent des propriétés fréquentielles et spatiales particulières et ces dernières ont été étudiés dans le passé [Lindén et al., 2010]. Lorsque la synapse est active, le neurone reçoit un courant synaptique sur la dendrite apicale ici (courbe rouge de la figure 2.12). La figure illustre bien l'effet filtrage passe-bas du courant synaptique pour différentes localisations (courbes verte et bleue).

Il n'est pas possible de faire une liste exhaustive de tous les outils de simulation pour modéliser les potentiels extracellulaires. En plus de ceux parmi précédemment présentés, nous pouvons notamment citer NetPyNe [Dura-Bernal et al., 2018]. Tout comme LFPy, NetPyNe (*Networks using Python and NEURON*) est un *package* python permettant la modélisation de potentiels extracellulaires de populations de neurones se basant sur NEURON développé en 2018. L'un des avantages par rapport à LFPy est qu'il est possible d'étudier des systèmes à réaction-diffusion (RxD) à l'échelle moléculaire et qu'il possède une interface utilisateur GUI.

## 2 Analyse de signaux extracellulaires

Cette section est principalement dédiée à la détection, extraction et classification des potentiels d'action à partir des signaux enregistrés par les micro-électrodes. La première étape est en principe la détection. Une fois les spikes isolés, l'étape la plus importante est leur classification non-supervisée (clustering). Cette étape de traitement est connue dans la littérature sous le nom

de spike sorting. Enfin, certains auteurs proposent aussi de méthodes plus ou moins élaborées de séparation entre spikes et LFP et pour le despiking d'un signal. Avant de détailler les méthodes mentionnées précédemment, nous allons présenter brièvement le contexte scientifique dans lequel ces méthodes ont été développées. Afin de répondre à certaines questions neuroscientifiques, d'autres techniques de traitement du signal appliquées post-spike sorting ont été proposées dans la littérature. Nous allons présenter très brièvement quelques techniques basiques pour analyser les trains de spikes et les relations entre les spikes et le LFP.

## 2.1 Contexte neuroscientifique

Les potentiels d'action sont à la base de la communication cérébrale permettant de propager l'information au sein des réseaux neuronaux. L'étude de ces activités doit donc permettre de mieux comprendre les mécanismes neuronaux supportant les fonctions cérébrales cognitives. Ces activités de recherche ne sont pas neuves [Pernier, 1971], mais restent d'actualité tant l'enregistrement et la reconnaissance de potentiels d'action, individuels ou non, sont des tâches très complexes. Une fois les spikes identifiés, l'analyse des instants d'apparition, de corrélation et de causalité entre les neurones enregistrés sont autant de marqueurs permettant de caractériser les réponses à une tâche (cognitive ou motrice) spécifique, ainsi que les relations et lien de causalité existant entre les neurones enregistrés. L'analyse des potentiels d'action peut se faire à différents niveaux. L'activité électrique d'une population de plusieurs milliers de neurones (MUA) est en soi porteuse d'une information déjà très riche [Super and Roelfsema, 2005] [Mattia et al., 2010]. Dans ce cas, on évalue de façon globale le taux de décharge de la population, décrivant le taux d'activation de la structure explorée pour une tâche donnée. Les MUA sont notamment utilisés dans le cadre de recherche en BCI qui consiste à acquérir les signaux neuronaux, à les traiter puis à les traduire en commandes [Stark and Abeles, 2007] [Alam et al., 2016].

L'analyse de neurone individuel (SUA) offre également un champ d'investigation très large et attractif. En effet, ces activités binaires et (supposées) reproductibles d'un essai (ou *trial*) à un autre sont réputées bien plus faciles à analyser en comparaison de l'analyse du signal LFP basses fréquences. Il a ainsi été possible d'identifier des single units associés répondant à des stimuli très spécifiques. Par exemple, une découverte de neurones spécialisés très marquante a été celle des *place cells* ou cellules de lieu. Il s'agit de neurones hippocampiques actifs uniquement lorsque le sujet se trouve dans un environnement spécifique - appelée le champ récepteur ou champ de lieu. Elles ont été découvertes chez le rat en 1971 et ont été identifiées dans l'hippocampe humain en 2013 [Ekstrom et al., 2003].<sup>3</sup> L'étude des SUA permettrait également de mieux comprendre certaines maladies neurodégénératives affectant les potentiels d'action comme la sclérose en plaque [Wainger et al., 2014] ou encore la prosopagnosie (trouble de reconnaissance des visages). On trouve également des application de BCI basés sur les SUA [Chao et al., 2010]. Enfin, plus proche de l'application qui sera illustrée à la fin de cette thèse, on peut citer les travaux sur la reconnaissance des visages qui ont mis en évidence la sélectivité des neurones à certains visages [Jonas et al., 2016] [Rossion, 2018]. Quiroga *et al.* ont montré que certains neurones réagissaient spécifiquement à une identité donnée [Aur, 2010], ce qui supposerait que certains neurones encoderaient l'information associée à une personne unique et ne réagiraient qu'à ce seul stimulus.

## 2.2 Analyse des spikes et de leur relation avec le LFP

**Spikes.** Les neurones agissent souvent de manière relativement synchrone lors des différentes tâches cérébrales ou pathologies : plusieurs neurones s'activent quasi-simultanément lors d'une stimulation quelque soit sa nature. Une méthode possible pour quantifier cette activation est la

---

3. Les chercheurs à l'origine de ces découvertes, Edvard Moser, May-Britt Moser et John O'Keefe, ont obtenu le prix Nobel de médecine en 2014.

**PSTH** qui consiste en un histogramme temporel des instants d'apparition des spikes par rapport à un évènement d'intérêt, *i.e.* un instant de stimulus ou d'apparition d'un spike pour un SU donné [Ellaway, 1978] (figure 2.13). Elle permet de visualiser le taux de décharge ainsi que la latence (ou avance) d'apparition de spikes en relation avec cet évènement. Pour plus de robustesse, la PSTH est généralement moyennée sur plusieurs occurrences de l'évènement considéré. Cette approche est immédiatement extensible au cas multivarié. Comme le montre la figure 2.13, la PSTH permet de souligner le taux de décharge tout comme le raster<sup>4</sup>.

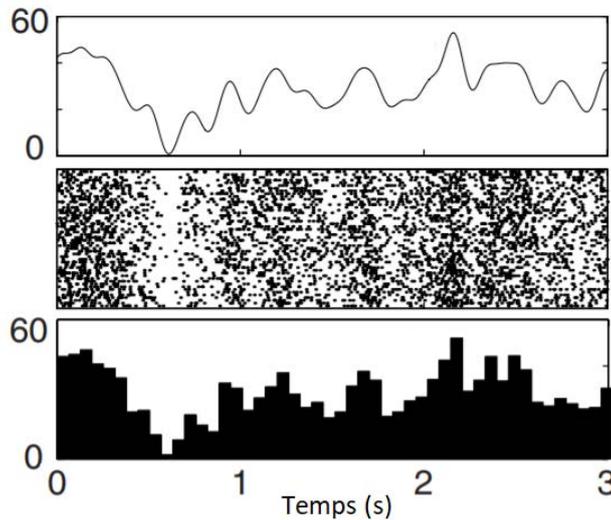


FIGURE 2.13 – PSTH. (Haut) Simulation du taux de décharge à l'aide d'un processus de Poisson. (Milieu) Raster plot correspondant de la population (Bas) Nous voyons que la PSTH correspond au au taux de décharge en choisissant une taille de fenêtre temporelle adéquate. Illustration extraite et modifiée de [Shimazaki and Shinomoto, 2007].

**Spikes-LFP.** L'étude conjointe des potentiels d'action et du LFP, et en particulier l'étude de leur relation, apporte des informations précieuses sur les mécanismes mis en jeu dans les réseaux corticaux impliqués dans des processus cognitifs sensoriels [Scherberger et al., 2005] ou dans la mémoire [Liebe et al., 2012] par exemple. Les méthodes populaires pour étudier les relations spike-LFP dans le domaine temporel sont la *spike-triggered average* (STA), la *spike-field coherence* (SFC) ou encore le *spike-LFP phase-locking*. La STA permet de caractériser les liens entre le LFP et un neurone donné en utilisant les instants des spikes émis par ce neurone. Elle consiste à faire un moyennage du LFP sur une fenêtre temporelle centrée sur l'instant du spike. Cette activité moyennée mesure alors si l'activité du neurone est liée au LFP (ou plutôt à une composante particulière du LFP) ; si un neurone émet un spike à un rythme correspondant aux oscillations du LFP, il est alors vraisemblablement impliqué dans l'activité de la population. La SFC mesure la synchronisation de phase entre les spikes et les oscillations du LFP comme une fonction de la fréquence [Fries et al., 2001]. Elle est définie entre 0 et 1 - 0 étant une désynchronisation totale et 1 une synchronisation parfaite. Enfin, le *spike-LFP phase-locking* mesure la capacité d'un neurone à émettre un spike temporellement synchronisé avec un stimulus sensoriel précisé [Liebe et al., 2012].

Ces outils ont par exemple permis de mettre en évidence le rôle des circuits de rétroaction dans les fonctions impliquées dans la mémoire, le contrôle moteur ou encore l'attention [Andersen et al., 2004] [Pesaran et al., 2002] [Singla, 2015].

4. Matrice binaire de taille  $N \times T$ ,  $N$  étant le nombre de neurones et  $T$  l'axe temporel. Un '1' dans la cellule  $(M,K)$  signifie que le neurone  $M$  a émis un spike à l'instant  $K$ .

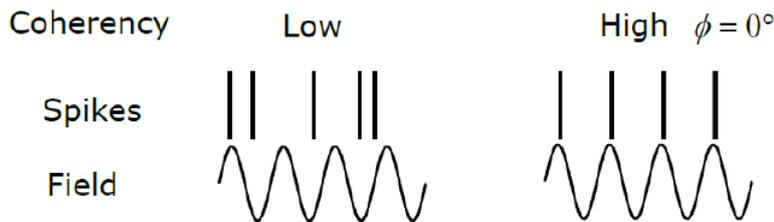


FIGURE 2.14 – Exemple de la cohérence entre des potentiels d’action et les oscillations de le LFP. Illustration extraite de [Singla, 2015].

### 2.3 Détection, classification et extraction des spikes

Comme mentionné ci-dessus, de nombreuses techniques existent pour étudier les potentiels d’action et le LFP, mais de telles études sont conditionnées par la l’identification et la séparation de ces composantes. Les approches classiques pour séparer les potentiels d’action du LFP consistent en plusieurs étapes :

- détection de spikes dans le signal brut ou pré-traité ;
- classification non-supervisée / clustering ;
- extraction des spikes / despiking.

A noter que la première et la dernière étape sont souvent très rudimentaires, la dernière étant d’ailleurs souvent ignorée ou alors placée après la classification. En effet, l’étape d’extraction n’a d’intérêt que si on souhaite dénaturer le moins possible les décours temporels à la fois des spikes extraits et surtout du LFP restant (et donc seulement si on s’intéresse aux relations spike-LFP).

#### Détection des spikes

Les signaux issus de micro-électrodes sont des signaux analogiques amplifiés, filtrés et convertis en signaux numériques. Les potentiels d’action et le LFP coexistent ensemble dans les signaux bruts et possèdent différentes signatures fréquentielles. Les hautes fréquences (typiquement entre 300-500 jusqu’à 5000-10000 Hz) correspondent aux potentiels d’action tandis que les basses fréquences (en dessous de 300Hz) correspondent au LFP (principalement dû aux activités synaptiques d’une population de neurones). Ainsi en première approche, il est possible de les séparer avec un simple filtrage passe-bande.

La méthode la plus simple pour la détection de spikes est donc un seuillage dans la bande fréquentielle haute [Lewicki, 1998] (au delà d’environ 300 Hz). Le choix de la valeur seuil est important, un seuil trop faible pourrait conduire à un nombre élevé de mauvaises détections (faux-positifs) alors qu’un seuil trop élevé peut conduire à beaucoup de non détections (faux-négatifs). Généralement le seuil adopté est un multiple de la variance du bruit :  $k * \sigma_b$  où  $k$  est une constante entre 3 et 5. L’estimateur classique de l’écart-type du bruit  $\sigma_b$  conduit souvent à une sur-estimation de cette valeur, l’hypothèse de gaussianité du bruit n’étant pas nécessairement respectée. Il est plus judicieux alors d’utiliser un estimateur robuste tel que celui de Donoho et Johnstone [Donoho and Johnstone, 1994] [Quiroga et al., 2004] :

$$\sigma_b = \frac{\text{med}(|x - \text{med}(x)|)}{0.6745} \quad (2.22)$$

où le dénominateur prend son origine dans l’inverse de la fonction de distribution cumulative pour la distribution normale évaluée à 0.75 et  $|x|$  est la valeur absolue du signal filtré dans une bande de fréquence donnée.

D’autres opérateurs non-linéaires ont également été développés afin de détecter les instants des spikes. Citons par exemple l’opérateur de Teager (Teager Energy Operator), ayant pour but de d’apporter davantage de contraste aux grandes valeurs présentes dans le signal tout en

amenant à un meilleur alignement des maxima locaux [Choi et al., 2006]. Dans un contexte d'enregistrement multi-canaux (tétrodes), Rebrik *et al.* s'appuie sur la redondance des signaux enregistrés pour opérer la détection des spikes en dimension  $N_c$ , où  $N_c$  est le nombre de canaux. L'écart à la normalité est ici déterminé à partir de la matrice de covariance des signaux.

Il est également possible de détecter les spikes sans seuillage directement sur le signal filtré, en utilisant par exemple une analyse temps-fréquence telle que la transformée en ondelettes [Hulata et al., 2002] [Kim and Kim, 2003]. Dans ce cadre, les spikes sont considérés comme des événements anormaux.

Après détection, les spikes sont alignés selon leur instant d'amplitude maximum afin de recaler les formes entre elles et faciliter le travail de classification. Bien que les fréquences d'échantillonnage employées pour enregistrer les signaux de micro-électrode soient élevées (de l'ordre de plusieurs dizaine de kHz), un décalage d'un à deux échantillons est généralement observé entre les formes détectés du fait de la brièveté de ces événements (de l'ordre de la milliseconde pour le pic principal du spike), ce qui peut induire en erreur les algorithmes de classification. Une solution est de procéder à un sur-échantillonnage du signal afin de recaler les formes entre elles [Blanche and Swindale, 2006] [Rey et al., 2015].

Enfin, autour de chaque maximum, une fenêtre ( $2 - 3ms$  de longueur, soit quelques dizaines de point) est extraite et placée en entrée d'un algorithme de classification de spikes (ou de spike sorting).

## Méthodes de spike sorting

L'objectif des méthodes de spike sorting est de classer les spikes détectés. Il est supposé que la forme des spikes émis par un même neurone est invariante dans le temps et qu'elles sont différentes d'un neurone à un autre (essentiellement dépendantes du type de neurone et de la position relative de l'électrode de mesure par rapport au neurone). Chaque classe de spike est alors associée à un single unit, ou bien, dans le cas où les formes de spikes sont trop difficiles à séparer, à un ensemble de neurones (MUA). La principale difficulté réside dans la discrimination des différentes formes de spikes lorsque plusieurs neurones sont visibles sur une même électrode - les formes observées pouvant être d'une part très similaires et d'autre part corrompus par l'activité de fond car les signaux ont un rapport signal à bruit généralement très faible. Les méthodes de clustering comportent généralement deux grandes étapes (nous avons présenté la détection dans la sous-section précédente) : 1) l'extraction des différentes caractéristiques et 2) la classification des spikes basée sur ces caractéristiques [Buzsáki and Draguhn, 2004] [Takekawa et al., 2010] [Pouzat and Chaffiol, 2009]. Cette section a pour but de décrire les principales approches rencontrées dans la littérature pour chacune de ces étapes.

**Extraction de caractéristiques.** En choisissant un nombre  $n_s$  de caractéristiques, il est possible de représenter chaque spike comme un point dans un espace à  $n_s$  dimensions. Ce vecteur de caractéristiques sera ensuite placé en entrée d'un algorithme de classification des formes de spikes en classes homogènes (selon un certain critère dépendant de l'algorithme de classification employé).

Une première approche pour former ce vecteur se base sur les **caractéristiques morphologiques** du spike. La caractéristique la plus évidente reste l'amplitude maximum du spike, déjà utilisée pour la phase de détection. Les algorithmes de classification les plus simples se contentent de discriminer les événements en se basant sur cette valeur - méthodes qui trouvent rapidement leurs limites lorsque le nombre de neurones enregistrés augmente. D'autres caractéristiques telles que la largeur du spike, l'amplitude du pic secondaire, l'amplitude crête-à-crête ou encore les pentes de part et d'autre du pic principal (figure 2.15) [Lewicki, 1998] peuvent être employées. Un inconvénient majeur de ces approches est leur sensibilité au chevauchement des spikes et au bruit, ce qui a pour effet de rapprocher dans l'espace à  $n_s$  dimensions les points représentatifs de formes de spike pourtant issus de neurones différents.

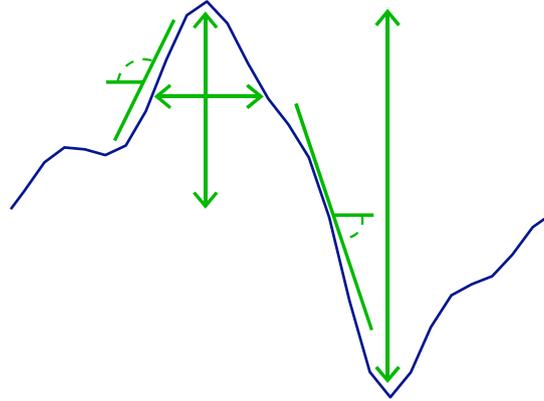


FIGURE 2.15 – Caractéristiques d'un potentiel d'action. Bleu : le potentiel d'action. Vert : les différentes caractéristiques.

Pour de tels événements bien localisés en temps et en fréquence, il peut paraître judicieux d'avoir recours à une **analyse temps-fréquence** du signal. En particulier, la décomposition en ondelettes, déjà citée ci-dessus pour la détection des spikes, peut amener à une représentation parcimonieuse des formes de spikes pour des bases d'ondelettes bien choisies [Mallat, 1999]. C'est une des méthodes les plus populaires pour extraire les caractéristiques de spikes [Hulata et al., 2002] [Takekawa et al., 2010] [Quiroga et al., 2004] [Ortiz-Rosario et al., 2015]. Les coefficients d'ondelettes de plus forte variance sur l'ensemble des formes de spikes décomposés peuvent être conservés pour l'étape de classification. Quiroga *et al.* ont montré qu'il est plus judicieux de conserver les coefficients d'ondelettes dont les distributions s'éloignent le plus d'une distribution normale (test de Kolmogorov-Smirnov) [Rey et al., 2015].

L'augmentation du nombre de caractéristiques doit permettre d'améliorer la discrimination entre les différentes formes de spikes mais amène à un problème de partitionnement de l'espace en grande dimension sujet à la malédiction de la dimensionnalité. L'**Analyse en Composante Principale (ACP)**, qui consiste à projeter les caractéristiques sur les axes de plus grandes variances, doit permettre de palier à ce problème en réduisant la taille de l'espace de classification tout en gardant les informations essentielles portées par les caractéristiques. Cette approche a fait ses preuves pour le problème particulier de la classification des spikes [Harris et al., 2000] [Shoham et al., 2003] [Ortiz-Rosario et al., 2015]. Elle peut par exemple être employée directement sur le décours temporel des spikes [Abeles and Goldstein, 1977], tout comme sur des vecteurs de caractéristiques morphologiques ou extrait d'une analyse temps/fréquence en ondelettes [Ortiz-Rosario et al., 2015].

**Classification.** De nombreuses études se sont attachées à développer des algorithmes de spike sorting non supervisés. Parmi les plus populaires, citons les approches basées sur les mélanges de gaussiennes [Lewicki, 1998] qui font l'hypothèse de répartition ellipsoïdale des caractéristiques dans des espaces de dimension  $n_s$ . Les K-moyennes (*K-means* en anglais) est un algorithme populaire et souvent adopté pour classer les spikes [Lewicki, 1998]. Cette approche, qui s'apparente à un classifieur bayésien naïf [Bishop, 2006], présuppose des distributions sphériques et de même étendue de caractéristiques pour chaque classe (matrices de covariance diagonales et égales pour toutes les classes). Afin de relâcher ces hypothèses, les méthodes par mélange de gaussienne (GMM) sont souvent employées dans un cadre bayésien, où l'introduction d'*a priori* a l'avantage d'apporter une quantification probabiliste du résultat de classification (probabilités d'appartenance *a posteriori*, où l'étape d'optimisation peut être faite par un algorithme de type Expectation-Maximization (EM) [Pouzat et al., 2002]. Des méthodes d'apprentissage à noyaux telles que les Support Vector Machine ont également trouvé leur utilisation pour la classification de spikes [Vogelstein et al., 2004].

L’hypothèse de gaussianité employée pour décrire la distribution des caractéristiques extraites des spikes peut être légitimement remise en cause, bien que les distributions observées soient généralement correctement décrites par ce type de loi paramétrée. Une approche permettant d’éviter cette hypothèse consiste à utiliser des algorithmes d’agrégation fondés sur des modèles d’interaction entre plus proches voisins dans l’espace des caractéristiques inspirés des lois de la physique. L’idée générale étant qu’un ensemble contigu de points appartient à une même classe si leur densité locale est supérieure à une certaine valeur. L’une de ces méthodes, la **classification super-paramagnétique** (SPC) (Blatt et al., 1996), a été introduite pour le spike sorting par [Quiroga et al., 2004]. Le SPC est un algorithme stochastique qui ne suppose aucune distribution particulière des données et regroupe les formes de spikes en cluster en fonction d’un seul paramètre, la *température*. Par analogie avec la mécanique statistique, pour les basses températures, toutes les données sont regroupées en un seul cluster et pour les températures élevées, les données sont divisées en plusieurs clusters de plus faible cardinalité. Il existe cependant une plage moyenne de températures correspondant au régime super-paramagnétique, où les données sont divisées en clusters de taille relativement importante et réaliste au regard des taux d’activation de population généralement rencontrés dans les données réelles, amenant à des résultats souvent pertinents [Niediek et al., 2016].

A ce jour et bien que les efforts aient été nombreux ces dernières années, la classification automatique (non-supervisée) de spikes reste un problème ouvert. Une étape manuelle de vérification visuelle des clusters par un expert reste en général nécessaire. En pratique, les approches utilisées par les expérimentateurs sont **semi-supervisées** : la première étape est une étape de classification sur un morceau de signal représentatif (par exemple le début de l’enregistrement), où l’ensemble des formes à chercher dans le signal sont d’abord déterminées. Si à l’origine les formes de spikes étaient déterminées à l’oeil nu [Gerstein and Clark, 1964] sur l’enregistrement brut, cette étape est aujourd’hui avantageusement remplacée par une méthode de classification automatique parmi celles citées ci-dessus, suivie d’une étape de validation manuelle par un expert afin d’éliminer les éventuelles classes d’artefacts, d’identifier les classes de SU et de MU et de fusionner certaines classes ayant un fort degré de similitudes (effet d’*overclustering*). Une fois cette étape de validation effectuée, les *templates* de chaque classe sont construits (généralement définis comme la moyenne des événements de spikes associés à cette classe) et l’étape de *matching* proprement dite peut commencer.

Les méthodes de *template matching* les plus simples utilisent une fenêtre glissante sur le signal et nécessitent peu de ressources informatiques. Chaque fenêtre de signal contenant un événement (*i.e.*, dont l’amplitude maximale dépasse un certain seuil) est confrontée à chacun des *template* par soustraction et l’erreur quadratique de la différence est calculée (équivalent au calcul d’une distance euclidienne). L’évènement est alors associé à la classe pour laquelle l’erreur obtenue est la plus faible. Une régularisation de l’erreur par l’introduction d’*a priori* sur les distributions des temps d’apparition des spikes a été récemment proposée par [Pillow et al., 2013]. Il est également possible de construire des filtres à partir des *templates* préalablement définis, la convolution du signal par ces filtres permet de faire ressortir les instants d’apparition des spikes associés à chacune des classes dans le signal [Roberts, 1979] [Franke et al., 2015] [Kim and McNames, 2007]. Ce type d’approche s’avère néanmoins peu robuste, notamment en présence de bruit ou lorsque les *templates* sont trop proches entre eux [Stitt et al., 2004]. Afin d’accroître la robustesse au bruit et d’accroître le pouvoir discriminant du classifieur, il est à noter que les données sont souvent projetées dans un espace réduit par ACP et la confrontation du signal avec les *templates* a lieu dans cet espace réduit [Adamos et al., 2008] [Pachitariu et al., 2016].

Les approches par réseaux de neurones ont été à ce jour peu exploitées pour cette application particulière même si quelques études ont récemment vu le jour [Lee et al., 2017b] [Yang et al., 2017] [Saif-Ur-Rehman et al., 2018]. Le frein principal reste l’obtention de bases d’apprentissage

suffisantes afin de permettre au réseau la discrimination d'événements de spikes du bruit et du reste du LFP. Ces approches ont néanmoins potentiellement l'avantage de pouvoir se passer des phases préliminaires de détection et d'extraction de caractéristiques [Saif-Ur-Rehman et al., 2018], ces étapes pouvant être intégrées dans les différentes couches du réseau.

**Difficultés majeures et limitations.** Le **choix du nombre de classes** est généralement un pré-requis dans les techniques de spike sorting décrites ci-dessus et reste un paramètre difficile à fixer. Dans le cas des méthodes par mélange de gaussiennes, certains critères tels que le Akaike Information Criterion (AIC) ou le Bayesian Information Criterion (BIC) [Bishop, 2006] peuvent être employés afin d'évaluer le nombre de classes présentes dans les données. Dans le cas de l'algorithme SPC, c'est le choix de la *température* qui doit permettre l'arrêt de l'algorithme à un nombre de classes adéquat. Cependant une étape supplémentaire reste nécessaire afin de valider les classes identifiées, que ce soit par une inspection visuelle ou par des critères de validation quantitatif et qualitatif [Rey et al., 2015] [Hill et al., 2011] [Pouzat et al., 2002] [Pedreira et al., 2012]. Il n'est en effet pas rare d'obtenir une sur-classification de spikes. Certaines classes peuvent alors être fusionnées en se basant sur la forme moyenne et la variance des classes par exemple, mais aussi en tenant compte de la plausibilité de la classe obtenue en terme de stabilité du taux de décharge ou en tenant compte de la période réfractaire des neurones [Hill et al., 2011] [Fee et al., 1996].

Le classification des spikes se fait habituellement après un filtrage passe-haut du signal et la réponse impulsionnelle du filtre employé entraîne nécessairement une modification des formes à classifier. Par ailleurs, certains artefacts transitoires peuvent être facilement confondu avec des spikes après filtrage [Quiroga, 2009]. La suppression de la composante basses fréquences sur les formes des spikes a tendance à gommer certaines différences entre spikes émis par des neurones distincts, rendant plus difficile le travail de classification. Une séparation mieux adaptée entre LFP et potentiels d'action devrait permettre d'améliorer de façon significative les résultats de spike sorting.

Une autre difficulté majeure est la superposition des spikes entre eux, qui représente une des principales sources d'échec des algorithmes [Bar-Gad et al., 2001] [Roberts and Hartline, 1975]. Dans leurs travaux, [Harris et al., 2000] ont montré que le taux d'erreur augmentait de manière considérable lors d'épisodes de décharges simultanées : une augmentation du taux de faux-positifs de 5% à 80% a été observée dans leur simulation, accompagnée d'une augmentation du taux de faux-négatifs de près de 20%. La solution généralement employée afin de contourner cette difficulté dérive des méthodes de *template matching* déjà citées plus haut, où des combinaisons linéaires des formes déjà identifiées sont à leur tour utilisées comme *template* afin de déceler des cas de recouvrement entre spikes [Zhang et al., 2004] [Pachitariu et al., 2016] [Yger et al., 2016]. Cependant, le nombre de combinaisons possibles reste souvent un défi computationnel et des méthodes de type force brut restent nécessaires pour résoudre ce problème et éviter les minima locaux [Pachitariu et al., 2016] [Yger et al., 2016].

Un problème concernant les enregistrements avec des électrodes implantées sur des longues durées est la **variabilité** des potentiels d'action au cours du temps [Harris et al., 2000]. Elle peut provenir de la variabilité intrinsèque du signal ou encore du mouvement des électrodes lors des sessions d'enregistrement. Certaines études se sont intéressées à surmonter cette difficulté en se basant sur les chaînes de Markov [Pouzat et al., 2004] ou en utilisant l'inférence bayésienne [Bar-Hillel et al., 2005].

Dans le cas où des neurones émettent des potentiels d'action de manière régulière, les formes sont *relativement* faciles à identifier et à extraire pour leur classification. Cependant, dans le cas où les neurones étudiés sont des *bursting* neurones, les formes sont beaucoup plus difficiles à extraire. En effet, ce sont des neurones qui génèrent plusieurs spikes dans un court laps de temps (période de *burst*) dont les amplitudes peuvent rester constantes ou décroître.

A ce jour, il existe une grande disparité entre le nombre de neurones détectés et le nombre de

neurones pouvant être classifiés. En effet, en étudiant des enregistrements intra et extra-cellulaires dans l'hippocampe du rat, [Henze et al., 2000] ont montré qu'une centaine de neurones pouvaient être détectés et classifiés autour de l'électrode. Cependant, le nombre réel de neurones classifiés est de l'ordre de la dizaine. Plusieurs études ont confirmé cet écart important [Buzsáki, 2004] [Pedreira et al., 2012]. Cet écart peut être expliqué par de nombreuses causes, et en premier lieu par les dommages créés par l'implantation des électrodes dans le tissu cérébral [Claverol-Tinture and Nadasdy, 2004], un volume non négligeable autour de l'électrode étant détruit et rendu inactif, diminuant drastiquement le nombre de neurones actifs dans le proche voisinage de l'électrode.

## Despiking

Nous avons vu dans la section précédente que le signal mesuré dans l'espace extracellulaire par une (micro-)électrode est une somme de sources multiples. Ces composantes doivent être séparées avant de pouvoir être analysées. Si l'objectif est la détection des spikes et l'analyse des trains de spikes, l'approche classique qui consiste à séparer le signal en ses composantes basses et hautes fréquences peut s'avérer suffisante. Cependant, cette approche cantonne le LFP aux basses fréquences (généralement en dessous de 300 Hz), partie hautes fréquences contenant les spikes. Si cette approximation immédiate a montré ces preuves, il est pourtant reconnu que les potentiels d'action possèdent des composantes fréquentielles significatives pouvant descendre en dessous de 100Hz [Pettersen and Einevoll, 2008] [Zanos et al., 2010], et que les fréquences du LFP peuvent être plus hautes et atteindre les 500Hz [Scheffer-Teixeira et al., 2013] [Łęski et al., 2013] [Lindén et al., 2011] [Ray, 2015]. Autrement dit, si on s'intéresse au signal LFP, ou aux relations spikes-LFP, et même si on souhaite dénaturer le moins possible les formes des spikes avant classification, il semble judicieux d'essayer de séparer mieux ces deux composantes.

Pour améliorer cette séparation, David *et al.* [David et al., 2010] ont proposé une méthode basée sur un filtrage linéaire optimal du signal visant à supprimer toute corrélation entre le train de spikes détecté et le LFP. Des méthodes d'interpolation afin de reconstruire le LFP dans un intervalle pré-déterminé couvrant le support du spike ont également été développées [Okun et al., 2010] [Galindo-Leon and Liu, 2010]. Si ces méthodes s'avèrent efficaces pour reconstruire le signal LFP et supprimer les composantes transitoires dus aux spikes, elles ont cependant pour effet de détruire (dans le cas du filtre adaptatif) ou dénaturer (dans le cas de l'interpolation) les corrélations spikes/LFP d'intérêt et donc de biaiser toute étude ultérieure de relations entre ces deux composantes [Ray, 2015].

Une alternative a été proposée par [Zanos et al., 2010], reposant sur une modélisation bayésienne du problème, où le LFP est modélisé comme un bruit gaussien corrélé, sur lequel vient s'ajouter les potentiels d'action préalablement détectés et classés. Les paramètres de ce modèle génératif sont estimés selon le critère du maximum *a posteriori*. La contribution des potentiels d'action et du LFP à la densité spectrale de puissance du signal sont inférées depuis l'enregistrement brut, permettant d'ajuster ces contributions dans les bandes de fréquences sur lesquelles ces composantes se recouvrent. Cet algorithme sera repris plus en détails dans le chapitre 4, et quelques modifications seront proposées pour améliorer certains aspects fondamentaux de la méthode. Le modèle sera par la suite étendue afin d'intégrer une classification des spikes à la méthode, en parallèle de leur extraction du LFP.

## 2.4 Conclusion

Bien que les méthodes de spike sorting existent depuis des décennies et ne cessent de se développer, il n'existe pas à l'heure actuelle de méthodologie faisant autorité - chaque expérimentateur ayant ses propres préférences et usages. Les méthodes de classification automatique, bien qu'indispensables pour une exploration préliminaire des données, ne semblent pas pouvoir

se suffire à elles-mêmes et une validation externe par un expert reste pour le moment nécessaire. L'élaboration de critère pour la validation des résultats sur signaux réels (en l'absence de vérité-terrain) est un sujet encore trop partiellement exploré et usité dans la communauté [Hill et al., 2011] [Pedreira et al., 2012], et leur systématisation est un pas essentiel à franchir vers un meilleur usage et une automatisation plus fiable des algorithmes de spike sorting.

Par ailleurs, les méthodes de spike sorting sont souvent liées aux méthodes d'enregistrements, qui se développent en permanence (même si la validation clinique, pour les enregistrements humains, est beaucoup plus lente). Même si l'utilisation d'une micro-électrode isolée (avec sa propre valeur seuil pour détecter les potentiels d'action) est actuellement l'approche la plus populaire, elle présente cependant quelques inconvénients : cette approche est particulièrement sensible aux erreurs dus aux recouvrements de spikes et aux artefacts (faux-positifs). En augmentant le nombre de micro-électrodes voisines, il est possible de contourner ces difficultés en exploitant la redondance des données tout en augmentant le nombre de neurones détectés [Gray et al., 1995]. Si des micro-électrodes de type tétrode sont encore en cours d'homologation chez l'humain, chez l'animal (ou *in vitro*) il existe une grande variété d'électrodes pour l'enregistrement : les polytrodes [Blanche et al., 2005] ou les MEAs pouvant comporter plusieurs centaines de micro-électrodes [Frey et al., 2009]<sup>5</sup>.

Il faut également s'intéresser à la question du stockage des données et de leur analyse. Une longue durée d'enregistrement couplée avec une fréquence d'échantillonnage élevée génère une quantité considérable de données et l'extraction de caractéristiques conduit souvent à des espaces de dimensions élevées voire à une redondance des informations [Einevoll et al., 2012]. Le développement de méthodes fiables et automatisées de détection de spikes d'un bout à l'autre de la chaîne de traitement demeure donc un défi majeur pour les années à venir en analyse de signaux de micro-électrodes.

---

5. La miniaturisation et l'avancée de la technologie ainsi que les matériaux utilisés permettent d'améliorer la qualité de fabrication des électrodes. Ainsi, de nouvelles techniques d'enregistrements ont vu le jour, et il est actuellement possible d'enregistrer l'activité de milliers de neurones [Khodagholy et al., 2015].

## Chapitre 3

# Modélisation des potentiels extracellulaires

*"Lately I've been working to convince myself that everything is a computation."*

---

*Rudy Rucker*

La résolution du problème direct est une étape nécessaire non seulement pour comprendre les différents mécanismes mis en jeu lors de la génération et la propagation de signaux neuronaux mais également pour simuler ces signaux afin de valider les outils et algorithmes nouvellement développés. Il peut être modélisé à l'échelle cellulaire ou bien à l'échelle d'une population de neurones. Des études se sont intéressées spécifiquement aux potentiels extracellulaires à l'échelle cellulaire [Gold et al., 2006] et ont mis en évidence les paramètres clés influençant les formes des potentiels comme par exemple la morphologie du neurone ou encore la position relative de l'électrode par rapport au neurone. D'autres travaux ont cherché à étudier l'activité neuronale de populations [Pillow et al., 2008] [Kohn et al., 2016] et ont mis en lumière les relations entre le LFP et les rythmes cérébraux. Les modèles de simulation les plus complets sont basés sur des neurones à compartiments et utilisent des morphologies détaillées<sup>1</sup>. Bien que des morphologies complexes rendent les simulations plus réalistes, elles s'accompagnent souvent d'une puissance de calculs conséquente. L'utilisation de stations de travail dédiées est d'autant plus justifiée si des populations comportant des dizaines de milliers de cellules sont simulées [Markram et al., 2015].

Les modèles à compartiments font des hypothèses simplificatrices sur la distribution des courants de membrane : ponctuels (méthode PSA) ou distribués le long d'un compartiment (méthode LSA). Ce chapitre propose une nouvelle méthode de simulation des signatures extracellulaires des potentiels d'action (EAPs), qui se veut réaliste et en même temps efficace du point de vue computationnel. Des modèles simplifiés ont déjà été proposés : le plus simple d'entre eux modélise le soma comme un monopôle électrique [Chelaru and Jog, 2005] [Blanche et al., 2005] mais ne reproduit pas précisément la décroissance du potentiel avec la distance telle qu'observée dans les données expérimentales [Buzsáki et al., 2012] et ne respecte pas la loi des noeuds. Dans cette perspective, le modèle de sources dipolaires a été utilisé [Mechler and Victor, 2012] mais il n'est biophysiquement pas très réaliste et ne reproduit que partiellement la variabilité des formes des EAPs autour du corps neuronal. Un compromis doit donc être trouvé entre les modèles détaillés à compartiments et les modèles ponctuels ou dipolaires de neurones.

Une méthode de simulation des potentiels extracellulaires prenant en compte la morphologie du neurone ainsi que la position de l'électrode est proposée dans ce chapitre. Plus précisément, le

---

1. De nombreuses bases de données ont été créées afin de répertorier des milliers de morphologies de neurones différentes selon leurs dimensions ou la zone cérébrale dans laquelle ils se trouvent. Parmi elles, nous pouvons citer notamment le site NeuroMorpho qui possède une des plus grandes bases de données [Ascoli et al., 2007].

modèle considère la propagation du potentiel d'action le long de l'axone tout comme la présence de dendrites. Le potentiel extracellulaire est supposé être issu de la contribution de trois dipôles : le premier se situe entre le soma et l' AIS où le potentiel d'action est supposé être généré, un deuxième se déplace le long de l'axone traduisant sa propagation et le dernier se situe entre le soma et les dendrites. Dans la suite de ce mémoire, le milieu extracellulaire est supposé isotrope, homogène, linéaire et purement résistif [Pettersen et al., 2012] [Ranta et al., 2017].

## 1 Potentiels extracellulaires d'un neurone unique

### 1.1 Modélisation de neurones à compartiments

Le calcul des potentiels extracellulaires se base sur la théorie de la conduction volumique [Nunez et al., 2006]. Afin d'exprimer l'influence de la morphologie sur le potentiel extracellulaire, il est nécessaire de partir de l'hypothèse suivante : à chaque instant  $t$ , le potentiel enregistré  $\phi(t)$  est une somme pondérée des différents courants de membrane de tous les compartiments du neurone [Lindén et al., 2014] [Einevoll et al., 2013]. Les différents poids dépendent de la conductivité extracellulaire  $\sigma$  et de la position relative de l'électrode et des compartiments. Le courant de membrane  $I_k(t)$  dépend de la dynamique choisie pour le compartiment  $k$ . En effet, en considérant des compartiments passifs, la dynamique membranaire peut être modélisée par un simple circuit RC tandis que celle des compartiments actifs suit les équations de Hodgkin-Huxley. Afin de calculer les différents courants de membrane, il est nécessaire de modéliser la dynamique neuronale pour les compartiments actifs et/ou utiliser la théorie des câbles pour la dynamique passive [Rall and Shepherd, 1968]. Dans les modèles à compartiments, le soma et l'axone sont actifs tandis que les dendrites sont passives (configuration la plus utilisée) [Tomsett et al., 2015] [Carnevale and Hines, 2006] [Dura-Bernal et al., 2018].

### 1.2 Filtrage morphologique

Un neurone est constitué de 3 principales parties : le soma, l'axone et les dendrites. L'image extracellulaire d'un potentiel d'action (EAP) peut être modélisée comme une somme des contributions de ces trois zones. Évidemment, comme la charge doit se conserver, les sources originaires de certains compartiments doivent être compensées par des puits situés dans d'autres compartiments et donc on ne peut en principe pas complètement séparer ces contributions. Néanmoins, le modèle de génération d'EAPs proposé s'appuie sur les trois hypothèses simplificatrices suivantes :

1. Le soma et l'axone sont actifs tandis que les dendrites sont passives (cependant, il est à noter que certains travaux utilisent des dendrites actives [Saraga et al., 2003] [Panchev, 2007]) ;
2. Les mécanismes concernant les courants de membrane sont identiques entre les différents compartiments actifs du neurone ;
3. Les sources de courant actives d'un compartiment sont principalement compensées par des puits situés dans les compartiments voisins.

Comme pour les modèles de sources ponctuelles (dipolaires ou monopolaires), la génération du potentiel d'action est supposé avoir lieu dans la partie située entre le soma et l' AIS et ce site est supposé en être le principal contributeur [Teleńczuk et al., 2018] [Chelaru and Jog, 2005] [Blanche et al., 2005]. La contribution de cette zone est modélisée sous forme d'un dipôle ayant son origine dans le soma [Mechler and Victor, 2012]) . L'orientation de ce dipôle est donnée par la direction entre le centre du soma et le centre de l' AIS.

De tels modèles ne peuvent reproduire les variations en amplitude de l'EAP le long de l'axone et quand on s'éloigne du soma [Gold et al., 2006]. Une deuxième hypothèse est posée selon laquelle lors de sa propagation axonale, le potentiel d'action se forme grâce à un couple source-puits situé

dans deux compartiments successifs : ainsi, chaque paire de compartiments successifs peut être modélisée comme un dipôle de courant (selon la troisième hypothèse ci-dessus, les courants sortants du compartiment actif vont se fermer dans le compartiment voisin). On aura un dipôle équivalent dont l'origine se trouve dans le compartiment actif et l'orientation s'effectue le long de l'axone. Les compartiments sont supposés être identiques (tant en termes de dynamiques que morphologiques) ; ainsi, le même mécanisme est mis en jeu dans des compartiments successifs lors de la propagation du potentiel d'action. La contribution axonale est donc modélisée comme un dipôle électrique se déplaçant le long de l'axone. La présence de dendrites doit être également prise en compte dans la modélisation. En effet, plusieurs études ont montré qu'elles influençaient la forme de l'EAP [Pettersen and Einevoll, 2008] [Lindén et al., 2010]. Conformément à l'hypothèse (1) ci-dessus, les membranes dendritiques sont supposées passives. Par conséquent, les sources des compartiments actifs générant un potentiel d'action se ferment sur les puits localisés dans les dendrites. On approche cette géométrie sources-puits (plusieurs monopôles) comme de petits dipôles entre le soma et chaque compartiment dendritique. L'ensemble de ces hypothèses conduit à une décomposition de l'EAP comme une somme de différentes contributions :

$$\phi_{EAP}(t) = \phi_{S,AIS}(t) + \sum_k \phi_{A_k}(t) + \sum_j \phi_{S,D_j}(t) \quad (3.1)$$

avec  $\phi_{S,AIS}$  le potentiel général par le couple soma-AIS modélisé comme un dipôle entre ces deux compartiments,  $\phi_{A_k}$  les potentiels générés par la  $k^{ième}$  paire de compartiments axonaux successifs et  $\phi_{S,D_j}$  potentiels générés par les dipôles entre le soma et les compartiments dendritiques  $j$ . En raison de leur même origine et décours temporel donnés par les courants somatiques, il est possible de les rassembler en un seul dipôle résultant  $\phi_D$  (voir figure 3.1).

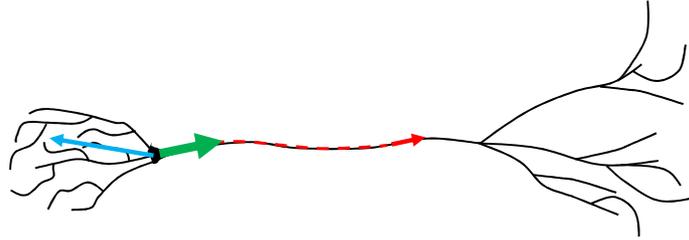


FIGURE 3.1 – Morphologie d'un neurone pyramidal avec la contribution des différents dipôles : le dipôle se déplaçant le long de l'axone est en rouge, le dipôle du couple soma-AIS est en vert tandis que la résultante des dipôles dendritiques est en bleu.

L'orientation et l'amplitude du dipôle dendritique résultant dépendent de la morphologie des ramifications dendritiques. Par ailleurs, il est également possible d'appliquer un raisonnement analogue pour le potentiel  $\phi_{S,AIS}$  (origine au soma mais avec une orientation et une amplitude différentes). Le modèle de l'équation (3.1) peut être ré-écrit :

$$\phi_{EAP}(t) = w_0 C_s I_0(t) + \sum_{k=1}^N w_k C_a I_k(t) \quad (3.2)$$

Avec  $I_0(t)$  le courant de membrane du soma pondéré par un poids  $C_s$  (prenant en compte la morphologie du soma et des dendrites) et  $I_k$  ( $k = 1 \dots N$ ) le courant généré par le compartiment axonal  $k$  pondéré par un poids  $C_a$  (contribution identique). Basés sur l'existence de dipôle entre deux compartiments axonaux successifs, les poids  $w_k$  prennent leur origine dans la propagation d'une source dipolaire dans un milieu homogène infini. Plus précisément, en notant  $\mathbf{r}_k$  la position du centre du compartiment  $k$  et  $\mathbf{r}_e$  la position de l'électrode, il est possible d'écrire :

$$w_k = \frac{(\mathbf{r}_e - \mathbf{r}_k)^T (\mathbf{r}_{k+1} - \mathbf{r}_k)}{4\pi\sigma \|\mathbf{r}_e - \mathbf{r}_k\|^3} \quad (3.3)$$

avec  $\mathbf{r}_{k+1} - \mathbf{r}_k$  l'orientation du dipôle de courant <sup>2</sup> et  $\sigma$  la conductivité du milieu extracellulaire. Concernant le poids du soma, la même équation peut être appliquée :

$$w_0 = \frac{(\mathbf{r}_e - \mathbf{r}_0)^T (\mathbf{r}_{res} - \mathbf{r}_0)}{4\pi\sigma \|\mathbf{r}_e - \mathbf{r}_0\|^3} \quad (3.4)$$

avec  $\mathbf{r}_0$  la position du soma et  $\mathbf{r}_{res} - \mathbf{r}_0$  l'orientation du dipôle (le dipôle originaire du soma est modélisé comme une composition de dipôles soma-dendrites et soma-AIS avec une orientation a priori inconnue). L'équation (3.2) est normalisée par  $C_a$  (l'intérêt est porté sur la forme des EAPs). Le coefficient d'amplitude du soma  $C_S = C_s/C_a$  représente le poids relatif entre le dipôle (fixe) du soma et le dipôle (mobile) axonal. En considérant les courants de membrane normalisés, le vecteur des poids correspondant à une position d'électrode et à une morphologie de neurone spécifique peut s'écrire :

$$\bar{\mathbf{w}} = [C_S w_0 \quad w_1 \quad \dots \quad w_{N-1} \quad w_N] \quad (3.5)$$

Les dynamiques compartimentales étant toutes identiques (pour le soma et l'axone), les courants axonaux peuvent être écrits comme une version du courant somatique décalés temporellement :

$$I_k(t) = I_0(t - \tau_k) \quad (3.6)$$

et il est possible de les rassembler en un seul vecteur de longueur  $N + 1$

$$\mathbf{I}(t) = [I_0(t) \quad I_1(t) \quad \dots \quad I_N(t)]$$

En résumé, en utilisant les équations (3.5) and (3.6), la signature extracellulaire des potentiels d'action peut s'écrire comme un produit scalaire :

$$\phi_{EAP}(t) = \bar{\mathbf{w}} \mathbf{I}(t)^T \quad (3.7)$$

Pour finir, une dernière hypothèse est posée : le potentiel d'action se propage le long de l'axone avec une vitesse constante  $v$ . Les compartiments axonaux étant identiques, le temps de propagation du dipôle axonal d'un compartiment à un autre est constant :

$$\tau_k = \tau = \frac{\|\mathbf{r}_{k+1} - \mathbf{r}_k\|}{v} \quad (3.8)$$

et l'équation (3.6) devient :

$$I_k(t) = I_0(t - k\tau) \quad (3.9)$$

Par conséquent, l'EAP peut s'écrire de manière optimisée comme une convolution entre le courant somatique donné par la dynamique de Hodgkin-Huxley et un filtre morphologique (le vecteur  $\bar{\mathbf{w}}$ ) :

$$\phi_{EAP}(t) = \sum_{k=0}^N \bar{w}_k I_0(t - k\tau) \quad (3.10)$$

Dans l'équation (3.10), les coefficients dépendent de la morphologie et du retard de propagation  $\tau$ , mais en se basant sur les propriétés de la convolution (commutativité), il est possible d'écrire :

$$\phi_{EAP}(t) = \sum_{k=0}^N h(t - k\tau) I_0(t) \quad (3.11)$$

---

2. Autrement dit, le moment dipolaire à l'instant  $t$   $\mathbf{j}(t)$  sera défini par  $C_a(\mathbf{r}_{k+1} - \mathbf{r}_k)I_k(t)$ .

Cette expression illustre bel et bien le fait que les coefficients dépendent du couple de paramètres  $(C_S, v)$  qui doivent être choisis pour une morphologie de neurone donnée.

### 1.3 Simulation

L'objectif de cette section est d'évaluer la précision de notre modèle et de la comparer avec des modèles de neurones communément utilisés dans la génération de potentiels extracellulaires, notamment les modèles de neurones avec compartiments et des neurones ponctuels modélisés par un dipôle unique. La modélisation introduite dans la section précédente est générale au sens où elle s'applique en principe à toute morphologie de neurone et position d'électrode. Néanmoins, afin d'évaluer notre modèle, nous avons choisi quelques morphologies de neurone à compartiments pour la simulation tel qu'expliqué dans la sous-section suivante.

#### Neurones à compartiments

Comme dans d'autres nombreuses études, le modèle de neurone Ball-and-Stick (BS) a été choisi comme modèle de référence car il permet d'étudier les propriétés spatiales et temps-fréquence des potentiels extracellulaires malgré sa simplicité [Pettersen et al., 2014] [Brette and Destexhe, 2012] [Archie and Mel, 2000].

Le modèle BS consiste en un soma sphérique ou cylindrique (longueur et diamètre égaux [Gulledge and Bravo, 2016]) sur lequel est fixé un axone rectiligne composé de compartiments ayant tous la même longueur et diamètre. Les ramifications dendritiques sont réduites à une simple dendrite résultante fixée elle est aussi sur le soma mais dont la direction est opposée à celle de l'axone. La dendrite équivalente est divisée en compartiments de longueur et diamètre constants. Les différentes morphologies ont été simulées en faisant varier quatre paramètres : longueur et diamètre de l'axone et longueur et diamètre de la dendrite résultante. Le diamètre est fixé à 2 et  $4\mu m$  pour les deux tandis que la longueur de l'axone (et donc le nombre de compartiments) varie dans l'ensemble de valeurs suivantes  $\{1000, 800, 600, 400, 200\}\mu m$ . La longueur de la dendrite résultante varie dans la gamme  $\{200, 150, 100, 50, 0\}\mu m$ . La longueur et le diamètre du soma sont fixés à  $25\mu m$  [Pettersen et al., 2011]. Au total, près de 90 morphologies ont été modélisées (pour des dendrites de longueur nulle, le diamètre n'est pas pertinent). La figure 3.2 illustre le modèle et les différentes valeurs utilisées.

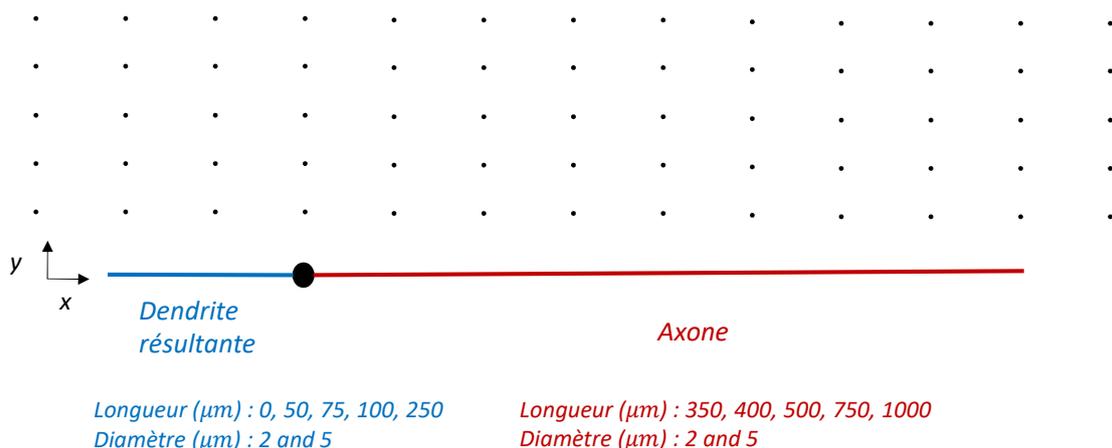


FIGURE 3.2 – Modèle de neurone utilisé dans ce travail. L'axone est aligné avec l'axe des abscisses et le centre du soma correspond à l'origine du repère Cartésien. Les points noirs correspondent aux positions des électrodes (sous-échantillonnées).

A noter que, pour ce modèle simple, le neurone appartient au plan  $(xy)$ , qu'on peut définir par le repère Cartésien dont l'origine correspond au centre du soma  $\mathbf{r}_0 = [0 \ 0 \ 0]^T$ . L'axone sera aligné avec l'axe  $x$ , coté positif, alors que la dendrite équivalente sera alignée avec  $x$ , coté négatif. Les morphologies ont été implémentées sous NEURON [Hines and Carnevale, 1997]. Afin de simuler leur électrophysiologie, une combinaison de dynamiques active et passive a été choisie [Gold et al., 2006]. Plus précisément, les dynamiques passives ont été implémentées dans tous les compartiments du neurone (valeurs par défaut de LFPy [Lindén et al., 2014],  $g_{pas} = 1/30000$  S/cm<sup>2</sup>,  $e_{pas} = -65$  mV) tandis que les dynamiques actives (notamment le potentiel somatique et son courant  $I(t)$ ) ont été implémentées dans le soma et dans les compartiments axonaux (valeurs de NEURON par défaut, voir aussi [Gerstner and Kistler, 2002]). Le réalisme des simulations dépend des dynamiques des canaux ioniques ainsi que de leurs paramètres. Dans cette étude, les trois canaux ioniques principaux ( $Na^+$ ,  $K^+$  et *leakage*) sont pris en compte - voir le chapitre précédent et [Gerstner and Kistler, 2002] pour les paramètres du modèle d'Hodgkin-Huxley.

Afin d'obtenir les images extracellulaires des potentiels d'action, les différents fichiers créés sous NEURON sont appelés par LFPy [Lindén et al., 2014], un package Python pour la simulation de potentiels extracellulaires. Un courant d'excitation est injecté dans le soma afin que ce dernier génère un seul et unique potentiel d'action. Les potentiels extracellulaires ont ensuite été calculés pour différentes positions autour du neurone. Une grille de 65 électrodes uniformément espacées dans le plan  $(x, y)$  a été considérée avec un pas de  $50\mu\text{m}$  selon l'axe  $y$  et un pas de  $125\mu\text{m}$  selon l'axe  $x$  (figure 3.2). Ces simulations, considérées par la suite comme un *golden-standard*, ont été comparées avec notre modélisation basée sur la convolution par un filtre morphologique, décrite pour cette structure de neurone (BS) dans la sous-section suivante.

## Filtrage morphologique

Les coefficients du filtre morphologique peuvent s'écrire sous une forme simplifiée en raison de la morphologie et de la configuration choisies. En effet, chaque compartiment est caractérisé par son centre d'abscisse  $x_k$  et d'ordonnée nulle. Pour une électrode localisée en  $(x_e, y_e)$ , l'équation (3.3) normalisée ( $C_a = 1$ ) des coefficients axonaux  $\bar{w}_k$ ,  $k \geq 1$  peut s'exprimer par la formule suivante :

$$\bar{w}_k = \frac{(x_e - x_k)(x_{k+1} - x_k)}{4\pi\sigma(y_e^2 + (x_e - x_k)^2)^{3/2}} \quad (3.12)$$

Notez que le moment dipolaire  $p = (x_{k+1} - x_k)I_k(t)$  ne dépend pas de la position  $x_k$  en raison de la distance constante entre les centres des compartiment axonaux.

En se basant sur les hypothèses simplificatrices de la section 1.3, la présence de dendrites est incorporée dans le modèle avec le dipôle ayant son origine dans le soma. Du fait de la superposition électrique, l'orientation de ce dipôle somatique est égale à la superposition des dipôles entre le soma, l'AIS et l'arbre dendritique (le dipôle dendritique résultant). Dans notre cas et du fait de la morphologie du modèle BS, ce dipôle est aligné avec l'axe des abscisses et l'équation (3.4) pour les coefficients  $\bar{w}_0$  peut s'écrire :

$$\bar{w}_0 = C_S \frac{x_e x_1}{4\pi\sigma(y_e^2 + x_e^2)^{3/2}} \quad (3.13)$$

Le critère utilisé pour comparer les trois modèles (à compartiments, dipôle unique et filtre morphologique) est le coefficient moyen de corrélation calculé sur l'ensemble des 65 électrodes dans le plan  $(xy)$ . Cependant, si ce critère est directement applicable pour comparer le golden-standard à compartiment avec un modèle à dipôle unique, il dépend des paramètres du filtrage morphologique. En effet, afin d'implémenter la convolution avec les filtres morphologiques (3.5), il est nécessaire de fixer le couple de paramètres  $(C_S, v)$ . Pour rappel, ces deux paramètres correspondent respectivement au poids du dipôle du soma et à la vitesse de propagation du

dipôle du potentiel d'action se déplaçant le long de l'axone (le courant de membrane augmente avec sa surface et la vitesse de propagation augmente avec le diamètre de l'axone [Ritchie, 1982] [Horowitz et al., 2015]). Pour chaque morphologie, le couple de paramètres doit donc être optimisé afin de maximiser la corrélation entre les EAPs calculés par notre modèle et ceux calculés par un modèle de neurone à compartiments.

## 1.4 Résultats et discussion

Cette section présente les différents résultats de notre méthode de simulation. Les EAPs générés par le filtrage morphologique du courant de membrane sont comparés avec ceux générés par LFPy/NEURON ainsi que ceux générés par le modèle dipolaire<sup>3</sup>. Il est également important de noter que le modèle de calcul des potentiels extracellulaires implémenté dans LFPy est une méthode hybride entre la PSA et la LSA (le soma est considéré comme ponctuel et les courants de membrane des compartiments sont uniformément distribués le long de l'axe des compartiments).

### Filtre morphologique optimal vs neurone à compartiments

Les EAPs sont obtenus par filtrage (équation 3.11) et les coefficients du filtre dépendent de la vitesse de propagation et de l'amplitude du dipôle somatique. Sur le plan computationnel, le couple  $(C_s, v)$  a été d'abord optimisé par une méthode de force brute dans un espace à deux dimensions (pour les deux coefficients  $v$  et  $C_s$ ). La vitesse optimale a été obtenue en recherchant le  $\tau_k$  optimal dans une gamme entre 1 et 40 échantillons (1 to 40  $\mu$ s, correspondant à des vitesses entre 0.25 and 10  $m/s$ ) et le coefficient du soma entre -20 et 20. La figure 3.3 présente les résultats concernant la corrélation moyenne pour les différentes morphologies et pour des valeurs optimales de  $v$  et  $C_s$ .

La figure 3.3 montre que les coefficients de corrélation sont très élevés en particulier dans le coin supérieur gauche de la figure pour de longs axones et une faible influence des dendrites. Au contraire, dans le coin inférieur droit, lorsque l'axone est relativement court et la dendrite résultante est longue, la précision de notre modèle décroît fortement. Le modèle reste donc relativement précis quand l'influence de l'axone est plus importante que celle des dendrites, pour des axones et des dendrites courtes ou pour des axones longs et dendrites longues bien que pour ce dernier cas, le diamètre équivalent de la dendrite doit être pris en compte. Dans le cas de dendrites longues et épaisses, la précision diminue fortement. Pour résumer, la qualité de notre modèle est donc déterminée par l'importance de l'axone et des dendrites : lorsque leur influence devient trop importante par rapport à celle de l'axone, *i.e.*, lorsque elles sont longues et épaisses (*e.g.*, les bars *b* et *d* dans les colonnes sur la droite de la figure), le modèle par filtrage morphologique est moins précis que celui avec des neurones compartimentaux.

### Dipôle fixe vs neurone à compartiments

Pour comparaison et pour de futures discussions, la figure 3.4 montre les performances du modèle simple dipolaire ayant une origine fixe dans le soma du neurone. Dans le cas de ce modèle, le courant de membrane du soma n'est pas filtré et les formes des EAPs sont identiques (excepté pour le gain qui peut être négatif en raison de l'orientation du dipôle vis-à-vis de l'électrode).

Par construction, le modèle dipolaire fixe ne prend pas en compte la propagation du potentiel d'action le long de l'axone. Ainsi, le filtrage morphologique devrait obtenir de meilleurs résultats dans le cas d'axones longs que le dipôle unique et des performances similaires pour des axones courts.

Ceci est en parti confirmé par la figure 3.4 : le modèle dipolaire fixe obtient de meilleurs résultats pour des axons courts. Cependant, ils demeurent relativement inférieurs à ceux de notre approche excepté pour les plus courts axones (200  $\mu$ m, voir les explications ci-dessous). Plus

---

3. voir le chapitre précédent pour le modèle le plus simpliste pour générer le LFP.

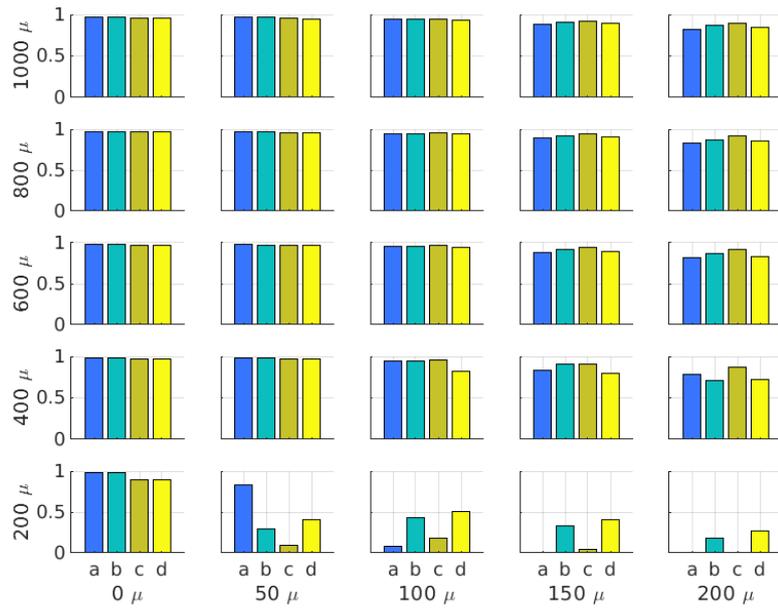


FIGURE 3.3 – Coefficients de corrélation par morphologie. L’ordonnée (la hauteur des bars) représente la corrélation moyenne (sur les 65 électrodes) pour une morphologie donnée. Les lignes sont organisées par longueur d’axone ( $200\mu\text{m}$  à  $1000\mu\text{m}$ ) tandis que les colonnes sont organisées par longueur de dendrites équivalentes ( $0\mu\text{m}$  to  $200\mu\text{m}$ ). Les indices  $a$  à  $d$  correspondent aux différents couples axone-dendrite concernant leurs diamètres :  $a$  :  $\{\Phi_a = 2, \Phi_d = 2\}\mu\text{m}$  ;  $b$  :  $\{\Phi_a = 2, \Phi_d = 4\}\mu\text{m}$  ;  $c$  :  $\{\Phi_a = 4, \Phi_d = 2\}\mu\text{m}$  ;  $d$  :  $\{\Phi_a = 4, \Phi_d = 4\}\mu\text{m}$ .

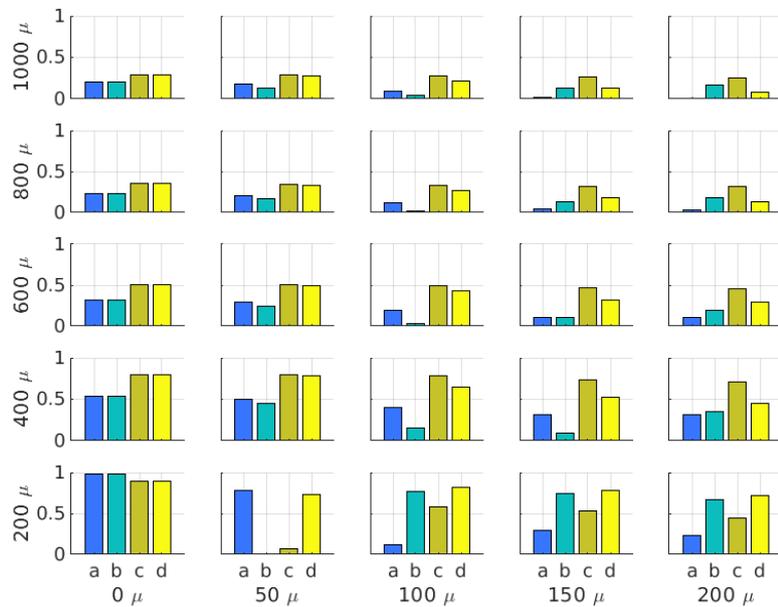


FIGURE 3.4 – Résultats de corrélation avec le dipôle somatique fixe. L’ordonnée (la hauteur des bars) représente la corrélation moyenne pour une morphologie donnée. Les lignes sont organisées par longueur d’axone ( $200\mu\text{m}$  à  $1000\mu\text{m}$ ) tandis que les colonnes sont organisées par longueur de dendrites ( $0\mu\text{m}$  to  $200\mu\text{m}$ ). Les indices  $a$  to  $d$  ont la même signification que dans la figure 3.3.

la longueur de l'axone diminue, plus sa contribution électrique aux EAPs devient insignifiante (l'influence du soma et des dendrites augmente et donc le neurone peut être assimilé à un neurone-point avec un modèle dipolaire unique).

Il est également intéressant de noter que, pour les axones de longueur  $400\mu\text{m}$  et au dessus, le modèle de dipôle fixe présente de meilleurs résultats pour des axones épais (barres  $c$  et  $d$ ) que pour des axones fins (barres  $a$  et  $b$ ). Afin d'interpréter ces observations correctement, il est nécessaire d'analyser la figure 3.5 qui explicite la vitesse optimale de propagation - celle qui maximise la corrélation filtrage morphologique/neurone à compartiments (équation 3.8 à 3.11). Une première observation est que les vitesses possèdent des valeurs cohérentes avec celles trouvées dans la littérature, du moins pour les axones de plus de  $600\mu\text{m}$  (ou pour les axones de plus de  $400\mu\text{m}$  et fins -  $2\mu\text{m}$ ) : entre 0.5 et 1m/s (axones non myélinisés). En effet, les expériences *in vivo* ont montré que la vitesse de propagation du potentiel d'action est fortement liée au diamètre de l'axone [Ritchie, 1982] [Horowitz et al., 2015] (voir également le modèle théorique du chapitre 1 pour plus de détails) : les barres  $c$  et  $d$  sont quasiment deux fois plus hautes que les barres  $a$  et  $b$ . Comment cette observation peut-elle expliquer les meilleurs résultats du modèle de dipôle fixe pour les axones épais (barres  $c$  et  $d$  de la figure 3.4) ? Notre interprétation est la suivante : au fur et à mesure que la vitesse de propagation augmente, le paramètre  $\tau_k$  dans l'équation (3.8) diminue ce qui est équivalent à un filtre morphologique avec une réponse impulsionnelle (support temporel) plus courte et donc un effet dû au filtrage moins significatif. Bien sûr, cet effet dépend de la nature du filtre et il est particulièrement vrai pour les filtres passe-bas ce qui est globalement le cas - surtout dans le voisinage du soma. Une vitesse de propagation élevée donne donc des formes d'EAPs moins déformés par le filtrage et donc plus proches du courant membranaire d'un compartiment unique (et donc d'un dipole fixe).

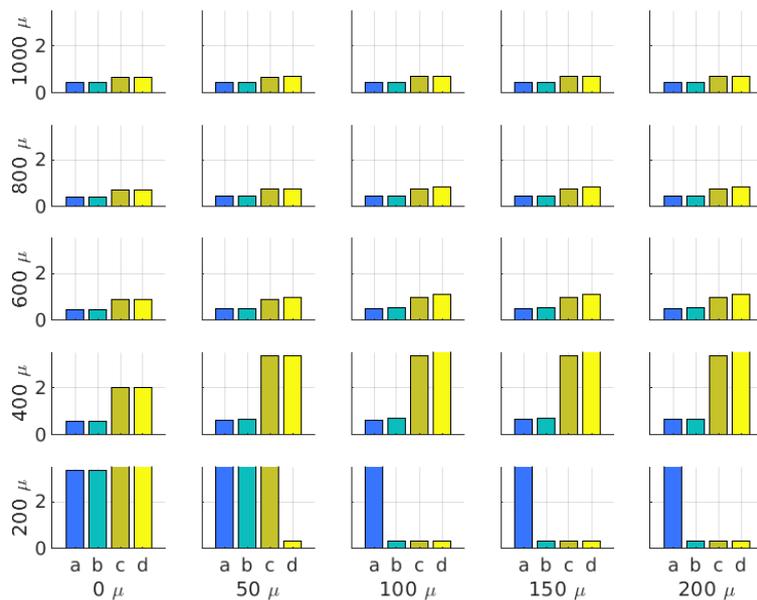


FIGURE 3.5 – Vitesse propagation optimale  $v$  (m/s) du potentiel d'action en fonction de la morphologie. L'axe des ordonnées a saturé à 3 m/s.

Le second paramètre de notre modèle est le coefficient du dipôle somatique  $C_S$ . La figure 3.6 illustre les coefficients optimaux (*i.e.*, ceux maximisant les coefficients de corrélation de la figure 3.3). Comme nous pouvons le voir, lorsque la dendrite résultante est négligeable (première colonne), le coefficient du dipôle somatique demeure faible. Ceci est particulièrement vrai lorsque l'axone est long : le potentiel d'action se propageant le long de l'axone domine les EAPs. Lorsque la longueur de l'axone diminue, son influence devient de moins en moins importante et celle du

soma s'accroît. Il est possible de noter un saut entre  $400$  et  $200\mu m$  (pour cette dernière longueur, les coefficients du soma sont saturés) qui montre la limite de notre modèle : il perd en précision pour des morphologies avec des axones courts (ou du moins, la similarité des formes des EAPs diminue si on les compare avec celles de LFPy). Notez que la saturation sur le coefficient  $C_S$  explique aussi pourquoi le filtrage morphologique est moins précis que le modèle dipolaire (figures 3.3 et 3.4, longueur d'axone de  $200\mu m$ ).

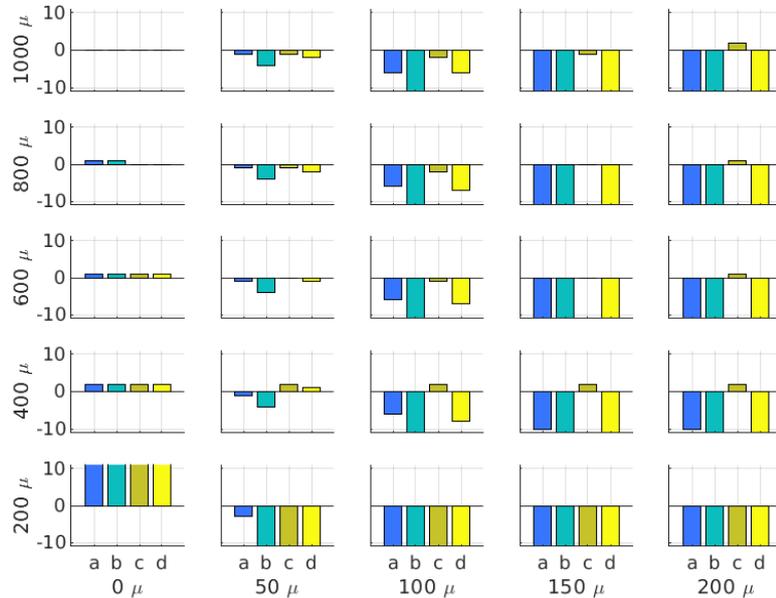


FIGURE 3.6 – Coefficient du dipôle somatique  $C_S$  optimal (sans unité). L'axe des ordonnées a été saturé à  $\pm 10$ .

A fur et à mesure que la longueur de la dendrite résultante augmente (colonnes 2 à 5), le coefficient  $C_S$  est de plus en plus significatif et négatif, ce qui appuie l'existence d'un dipôle fixe entre le soma et les dendrites et orienté vers celles-ci (orientation opposée à l'axone en tout cas). Ceci est encore plus visible lorsque la surface de la dendrite résultante augmente (*i.e.*, dendrites épaisses) : les barres  $b$  et  $d$  possèdent un coefficient en valeur absolue plus important que les barres  $a$  et  $c$ . Il est possible de noter que les coefficients du soma sont rapidement saturés au fur et à mesure que la longueur de la dendrite augmente - sauf dans le cas d'un axone épais et d'une dendrite fine (barres  $c$ ) : le poids du dipôle se déplaçant le long de l'axone demeure plus significatif que le dipôle somatique.

Il est possible de résumer les différentes analyses faites précédemment : l'approche par filtrage morphologique est un modèle capable de reproduire les formes d'EAPs pour différentes morphologies de neurones excepté pour des neurones avec des axones relativement courts ( $200\mu m$ ) et dans le cas où le ratio des surfaces entre la dendrite équivalente et celle de l'axone est faible. De plus, les paramètres du modèle (vitesse de propagation  $v$  et le coefficient somatique  $C_S$ ) possèdent des interprétations physiologiques et des valeurs cohérentes avec celles trouvées expérimentalement (pour une discussion plus approfondie sur les limites de notre modèle, voir la sous-section 1.4).

### Modèle empirique

En se basant sur l'analyse précédente, il est tentant de fixer les paramètres du filtre morphologique selon des règles dérivées directement de la morphologie des neurones simulés. Afin de tester cette hypothèse et conformément à la littérature, la vitesse de propagation est supposée dépendante uniquement du diamètre de l'axone et la procédure suivante a été appliquée :

1. Pour ne pas perturber ce modèle empirique, les morphologies pour lesquelles le modèle de filtrage morphologique n'est pas probant ont été écartées - à savoir les axones à  $200\mu\text{m}$ .
2. Ensuite, les neurones restants ont été séparés en deux groupes en fonction de leur diamètre axonal  $\Phi_a$ .
3. Enfin, la vitesse médiane pour chaque diamètre a été calculée, les résultats étant de  $0.45\text{m/s}$  pour un diamètre de  $2\mu\text{m}$  et  $0.83\text{m/s}$  pour un diamètre de  $4\mu\text{m}$ . Ces valeurs de vitesse sont en fait les valeurs médianes sur l'ensemble de morphologies évaluées et elles correspondent à des valeurs de  $\tau_k$  égales à 21, respectivement 12 échantillons à la fréquence d'échantillonnage de notre simulation ( $10^6$  Hz) :

$$\hat{v} = \text{med}(v|\Phi_a) \quad (3.14)$$

Les vitesses étant fixées, les simulations ont été refaites et de nouveaux coefficients  $C_{Sv}$  ont été obtenus assurant des performances maximales. Ces performances et les nouveaux poids somatiques  $C_{Sv}$  sont donnés dans les figures 3.7 et 3.8.

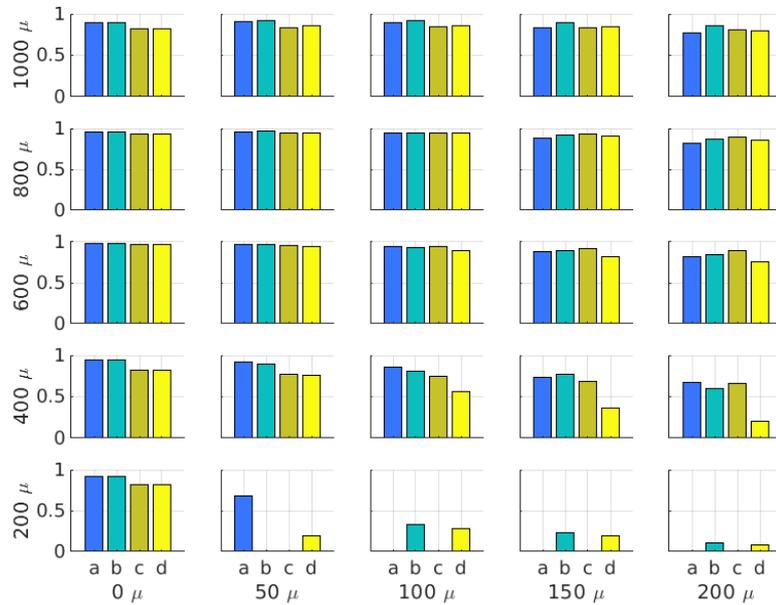


FIGURE 3.7 – Coefficients de corrélation après avoir fixé les vitesses  $\hat{v}$  selon (3.14). L'ordonnée représente la corrélation et la hauteur des bars la corrélation moyenne pour une morphologie donnée. L'organisation et les indices  $a$  à  $d$  sont les mêmes que dans la figure 3.3.

En comparant ces figures aux résultats optimaux (figures 3.3 et 3.6), on remarque que les corrélations restent élevées dans le “coin en haut à gauche”, c'est à dire pour quand le poids axonal est significativement plus grand que celui de la dendrite équivalente. Les performances baissent essentiellement pour les morphologies à axone court ( $\geq 400\mu\text{m}$ ) et épais ( $4\mu\text{m}$ ) et une dendrite équivalente longue et épaisse ( $L_d \geq 100\mu\text{m}$ ,  $\Phi_d = 4\mu\text{m}$ ) – barres jaunes ( $d$ ) sur la droite de la quatrième ligné de la figure 3.7. Par ailleurs, pour les morphologies pour lesquelles le modèle du filtrage morphologique demeure performant, les coefficients somatiques (notés  $C_{Sv}$ , pour vitesse fixe) ne changent pas par rapport aux coefficients optimaux (les trois premières lignes et le début de la quatrième des figures 3.6 et 3.8).

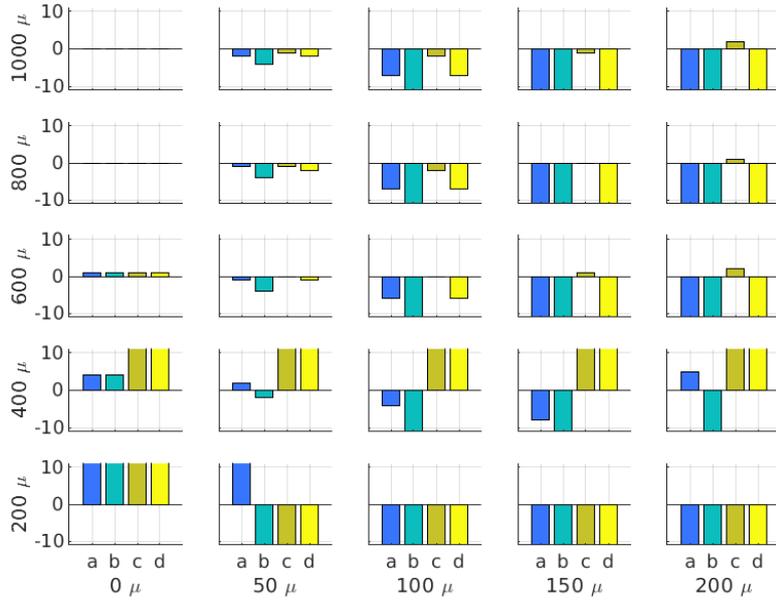


FIGURE 3.8 – Coefficient du dipôle somatique  $C_S$  optimal (sans unité), à vitesses  $\hat{v}$  données par (3.14). L'axe des ordonnées a été saturé à  $\pm 10$ . L'organisation et les indices  $a$  à  $d$  sont les mêmes que dans la figure 3.3.

Enfin, on peut continuer la construction d'un modèle empirique comprenant aussi un paramètre somatique  $C_S$  déduit au préalable selon des considérations biophysiques. Selon la discussion précédente et les hypothèses faites pour la construction du modèle, le coefficient somatique devrait dépendre de la morphologie des dendrites - en occurrence de la longueur  $L_d$  et du diamètre  $\Phi_d$  de la dendrite équivalente. Une règle empirique a été envisagée pour les valeurs des coefficients  $C_S$  dépendant de l'importance des dendrites (*i.e.*, de la dendrite résultante) en cherchant une estimation du  $C_S$  comme une fonction  $\hat{C}_S = f(\Phi_d, L_d)$ . Autrement dit, estimer  $C_S$  comme une espérance conditionnelle  $\mathbb{E}[C_S | \Phi_d, L_d]$ . En pratique, plusieurs modèles de polynômes  $f(\Phi_d, L_d)$  ont été *fités* à l'ensemble des valeurs optimales de  $C_S$  (sur l'ensemble de morphologies). Les fonctions testées ont été choisies pour avoir une signification physique :  $C_S$  pourrait dépendre du diamètre de la dendrite équivalente  $\Phi_d$ , de sa longueur  $L_d$ , de sa surface  $\sim \Phi_d L_d$  ou encore d'une combinaison linéaire entre les trois<sup>4</sup> :

$$\hat{C}_S = \beta_0 + \beta_1 \Phi_d + \beta_2 L_d + \beta_3 \Phi_d L_d \quad (3.15)$$

Afin de déterminer la fonction optimale, les différents coefficients  $\beta$  sont déterminés par une simple régression. Pour améliorer la robustesse, les valeurs de  $C_{Sv}$  saturées (*outliers*,  $\pm 20$ ) n'ont pas été prises en compte (sur les 80 morphologies, seulement 62 ont été considérées pour la régression).

Les résultats sont listés dans le tableau 3.1 (estimations des coefficients  $\beta_k$ , leurs intervalles de confiance ainsi que le  $R^2$  ajusté). Les coefficients  $\beta_k$  pour lesquels 0 se trouve dans l'intervalle de confiance ne sont pas significativement différents de 0 (test de Student, nullité des coefficients de régression) et donc la variable explicative correspondante ne contribue pas significativement au modèle de  $C_S$ . Dans une régression descendante, à chaque itération, le coefficient le moins différent de 0 indique la variable explicative à éliminer avant une nouvelle régression, effectuée sur le modèle réduit.

4. Des dépendances quadratiques ont également été testées, par exemple pour prendre en compte la surface circulaire du bout de la dendrite équivalente, avec un bénéfice non-significatif,  $R_a^2 = 0.58$ .

It.	$\beta_0$	$\beta_1$	$\beta_2$	$\beta_3$	$R_a^2$
0	-0.01 [-5.40 5.38]	0.22 [-1.50 1.94]	0.03 [-0.02 0.07]	-0.03 [-0.05 -0.01]	0.56
1	0.64 [-1.06 2.35]	-	0.02 [-0.01 0.05]	-0.03 [-0.04 -0.02]	0.57
2	1.07 [-0.56 2.69]	-	-	-0.022 [-0.027 -0.017]	0.56
3	-	-	-	-0.019 [-0.023 -0.016]	0.55

TABLE 3.1 – Résultats de régression pour l'estimation du coefficient somatique  $C_S$  (valeurs et intervalles de confiance, ainsi que le coefficient de détermination ajusté). Les différentes lignes représentent les itérations successives d'une régression descendante.

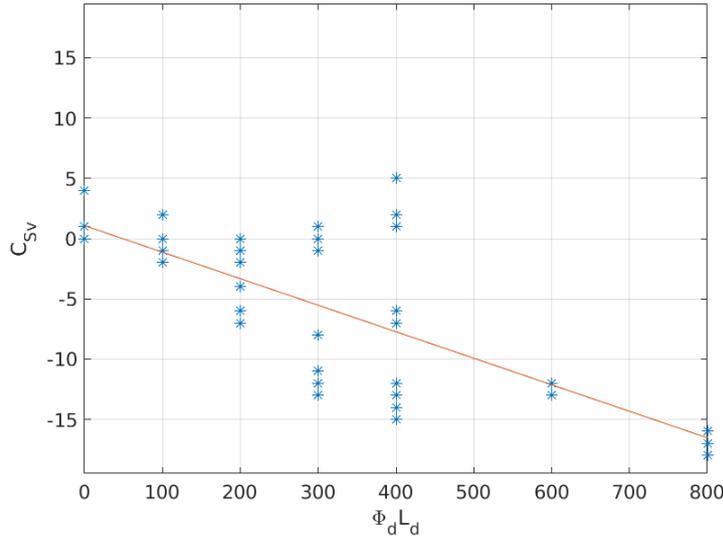


FIGURE 3.9 – Valeurs optimales de  $C_{Sv}$  (coefficients somatiques pour une vitesse fixée  $\hat{v}$ ) et régression linéaire (en rouge)  $\hat{C}_S = 1.07 - 0.022\Phi_d L_d$ .

En analysant le tableau 3.1, une simple régression linéaire a été choisie par rapport à la surface des dendrites (équation 3.16), autrement dit, l'itération 2 dans le tableau (pas de perte de pouvoir explicatif par rapport au modèle complet, mais modèle réduit). L'interprétation précédente est confortée, le coefficient somatique  $C_S$  étant donc une fonction linéaire de la surface dendritique  $\Phi_d L_d$  (figure 3.9).

$$\hat{C}_S = 1.07 - 0.022\Phi_d L_d \quad (3.16)$$

En utilisant les valeurs de  $\hat{v}$  (équation 3.14) et de  $\hat{C}_S$  (équation 3.16), les filtres morphologiques ont été paramétrés correspondants à chaque morphologie de neurone et les valeurs de corrélation avec les modèles à compartiments ont été calculés (les vitesses sont donc fixes par diamètre axonal et les coefficients somatiques sont donnés par (3.16)). Les résultats sont donnés dans la figure 3.10.

Au vu des valeurs des coefficients de détermination et de la répartition du nuage des points autour de la droite de régression, on ne peut pas considérer ce modèle comme très performant et on pourrait s'attendre à des mauvaises performances du filtrage morphologique paramétré avec  $(\hat{v}, \hat{C}_S)$ . Néanmoins, la figure 3.10 montre que les valeurs de corrélation demeurent élevées (au delà de 0.8) pour les trois premières lignes (longueur d'axone supérieure à  $600\mu\text{m}$ , quelque soit la morphologie dendritique excepté pour les longues et épaisses dendrites et axone épais de  $600\mu\text{m}$  de long (barre  $d$  de la ligne 3, colonne 5) où la corrélation est égale à 0.75. Des hautes valeurs de corrélation sont également obtenues pour des axones fins de  $400\mu\text{m}$  de long jusqu'à

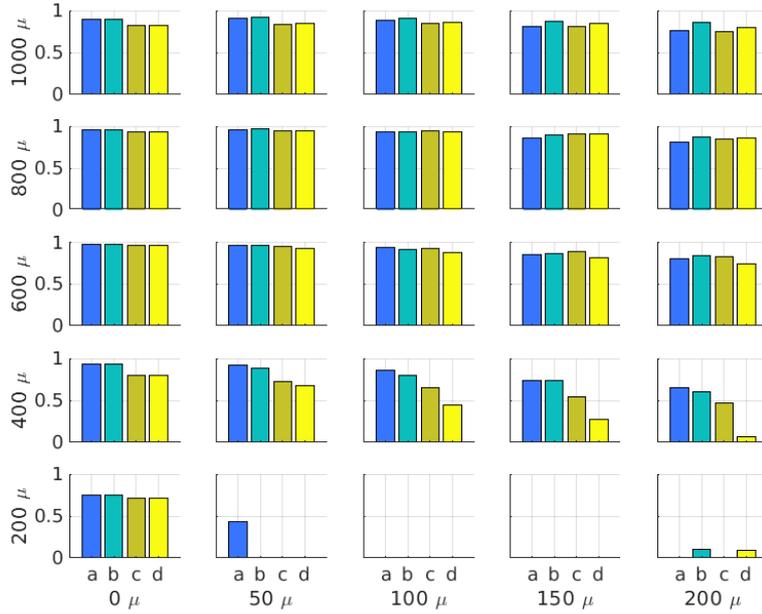


FIGURE 3.10 – Coefficients de corrélation entre le modèle compartimental et le filtrage morphologique pour une vitesse  $\hat{v}$  fixe par valeur de diamètre d’axone et un coefficient somatique  $\hat{C}_S$  dépendant de la surface dendritique (voir texte). L’organisation et les indices  $a$  à  $d$  sont les mêmes que dans la figure 3.3

des dendrites de  $100\mu\text{m}$  de long et également pour des axones de  $200\mu\text{m}$  de long sans dendrite équivalente. Ainsi, les EAPs des neurones avec des axones courts et épais sont également bien reproduits en paramétrant le filtrage morphologique (barres  $c$  et  $d$  dans la partie inférieure de la première colonne du chiffre de la figure 3.10 avec une corrélation minimale de 0.75). Ces relativement surprenants bons résultats s’expliquent par la relative insensibilité du modèle au coefficient somatique  $C_S$ . En effet, la vitesse de propagation axonale  $v$  est beaucoup plus critique (surtout pour les axones longs), comme on peut le remarquer dans la figure 3.11.

Pour résumer, la méthode par filtrage morphologique, avec les paramètres basés sur des hypothèses électrophysiologiques ( $\hat{v}$ ,  $\hat{C}_S$ ), permet d’obtenir de bonnes à très bonnes performances pour un grand nombre de morphologies neuronales. Le modèle possède bien entendu certaines limites : les performances sont relativement faibles dans le coin inférieur droit (axones courts et dendrite importantes). Ces limites sont discutées dans la prochaine section.

### Limite de l’approche par filtrage morphologique

En observant les figures 3.5 et 3.6, il semble que les paramètres  $v$  et  $C_S$  sont moins plausibles et/ou saturés pour des morphologies avec des axones courts et une longue dendrite. Par exemple, la figure 3.5 semble indiquer que notre modèle est physiologiquement valide pour des morphologies parmi les trois premières lignes (longueur d’axone supérieur à  $600\mu\text{m}$ ) et également pour des morphologies possédant un axone relativement fin ( $2\mu\text{m}$ ). En effet, les barres jaunes ( $c$  et  $d$ ) dans le coin inférieur droit sont physiologiquement improbables tant la vitesse de propagation est élevée. De manière similaire, la figure 3.6 montre que, dans le coin inférieur droit (et partiellement dans les lignes supérieures pour de longues dendrites), les coefficients  $C_S$  sont saturés (de multiples valeurs optimales ont été testées jusqu’à  $\pm 20$  et même si la figure est saturée à  $\pm 10$ , les valeurs optimales de  $C_S$  sont actuellement saturées à  $\pm 20$ ).

En d’autres termes, les meilleures corrélations entre les EAPs de LFPy et les EAPs calculés avec notre modèle sont obtenues pour des valeurs non-physiologiques des paramètres du filtre

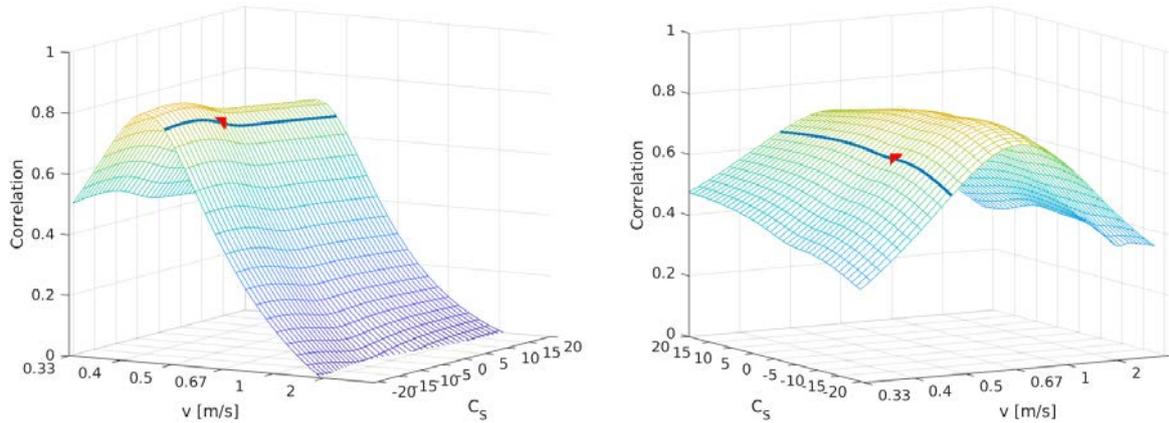


FIGURE 3.11 – Surfaces de performances (coefficients de corrélation entre le filtre morphologique et le modèle compartimental) en fonction des paramètres du filtre  $v$  et  $C_S$ . A gauche, la surface correspondante à la morphologie  $[L_a = 1000, \Phi_a = 2, L_d = 200, \Phi_d = 2]\mu\text{m}$ , à droite la morphologie  $[L_a = 400, \Phi_a = 2, L_d = 200, \Phi_d = 2]\mu\text{m}$ . Sur le graphe de régression 3.9, ces deux morphologies correspondent aux points extrêmes de la surface  $\Phi_d L_d = 400$ , respectivement aux coefficients somatiques  $C_{Sv} = -15$  et  $C_{Sv} = 5$ . Pour ces deux morphologies, les coefficients de corrélation maximaux sont respectivement de 0.82 et 0.78 (les sommets des deux surfaces), les coefficients de corrélation atteignables une fois les vitesses fixées à  $\hat{v}$  sont 0.77 et 0.67 (les maximums le long de la ligne rouge correspondant à la vitesse  $\hat{v}$ ) et les corrélations obtenus par le modèle empirique  $(\hat{C}_S, \hat{v})$  sont 0.74 et 0.66 (points rouges).

morphologique. Cependant, d'un côté, même s'ils perdent leur signification physiologique, ces paramètres peuvent tout de même être simplement interprétés comme des coefficients nécessaires à une bonne reproduction des EAPs (par exemple, pour des morphologies avec des axones de  $400\mu\text{m}$  de long et des dendrites longues, pour lesquelles des vitesses plus élevées assurent des corrélations plus élevées - voir les trois colonnes de la 4<sup>ème</sup> dans les figures 3.3 et 3.5). D'un autre côté, si nous voulons préserver une plausibilité physiologique et guider le paramétrage de notre approche sans recourir à une recherche exhaustive d'optimalité, ces morphologies pourraient simplement être considérées comme hors de la portée de notre modèle.

Un exemple des EAPs est donnée dans la figure 3.12. Notez la similarité entre le filtrage morphologique et la modélisation compartimentale ainsi que la variabilité des formes dépendant de la position de l'électrode autour du neurone. Comme attendu, la variabilité temporelle des formes induit une variabilité fréquentielle (voir figure 3.13).

En conclusion, notre modèle de filtre morphologique donne des résultats fiables. Il reproduit de manière précise les différentes formes des EAPs pour des neurones ayant un arbre dendritique assez radialement distribué autour du soma, qui correspond donc à une dendrite équivalente de faible longueur. Pour les autres types d'arbre dendritique, les résultats de corrélation demeurent élevés tant que l'axone est significatif par rapport à la dendrite équivalente (supposée tenir compte du biais spatial de l'arbre dendritique). Les paramètres de notre filtre sont biologiquement fondés et dépendent de la morphologie du neurone.

### Les potentiels d'action extracellulaires sont-ils réalistes ?

Simuler des formes d'EAPs réalistes est un défi majeur dans les neurosciences computationnelles puisqu'elles dépendent de nombreux paramètres comme le type de canaux ioniques sur la membrane, leurs densités ou encore la morphologie du neurone [Gold et al., 2006] [Pettersen and Einevoll, 2008]. En comparant notre méthode de simulation avec les méthodes de simulation actuelles, on peut légitimement se demander à quel point les EAPs simulés sont réalistes. Il faut



FIGURE 3.12 – Formes des EAPs en fonction de la position de l'électrode pour une morphologie donnée  $L_A = 1000\mu\text{m}$ ,  $\Phi_A = 2\mu\text{m}$ ,  $L_D = 50\mu\text{m}$ ,  $\Phi_D = 2\mu\text{m}$ . Les courbes rouges correspondent au modèle compartimental (LFPy+NEURON) tandis que les courbes bleues sont calculées avec le filtrage morphologique. Notez que toutes les positions des électrodes ne sont pas toutes représentées.

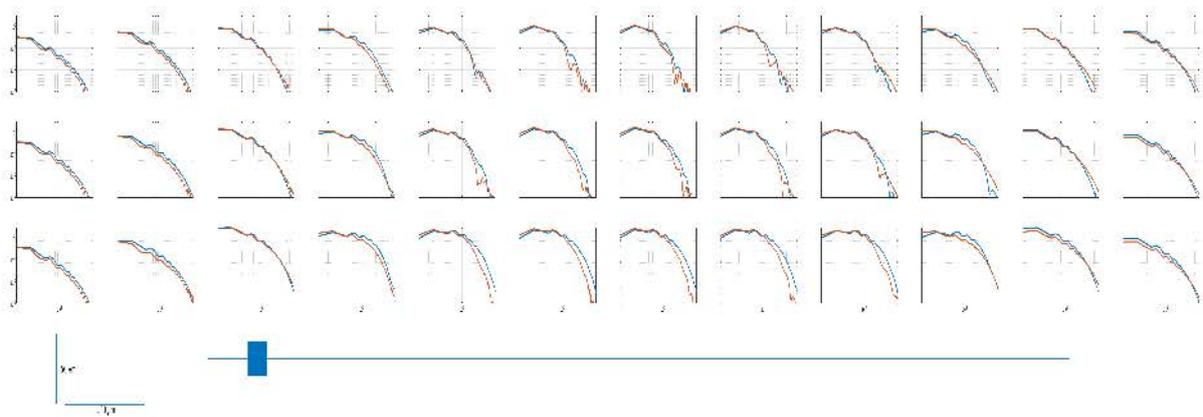


FIGURE 3.13 – Spectres fréquentiels des potentiels extracellulaires pour différentes positions d'électrodes (voir également la figure 3.12 pour le déroulé temporel). Le modèle par filtrage morphologique est en bleu, le modèle compartimental est en rouge (LFP+NEURON). Notez que le spectre dépend de la position de l'électrode avec des fréquences plus élevées le long de l'axone que près du soma. Notez également l'influence dendritique sur le spectre illustré également dans [Lindén et al., 2010].

donc les comparer avec des enregistrements réels. Est ce que notre méthode de simulation est capable de reproduire et d'expliquer des données réelles ?

Il faut donc vérifier si les simulations sont cohérentes avec les hypothèses biologiques de base (comme cela a été fait en analysant la vitesse de propagation axonale). Par exemple, il est admis qu'un neurone excitateur est caractérisé par un axone long et un arbre dendritique orienté dans la direction inverse tandis qu'un interneurone possède un axone relativement court et des dendrites réparties tout autour du soma sans direction préférentielle. Deux morphologies ont donc été considérées : un neurone excitateur et un neurone inhibiteur. Pour le neurone pyramidal, la longueur de l'axone  $L_a$  a été fixée à  $1000\mu\text{m}$ , son diamètre  $\Phi_a$  à  $2\mu\text{m}$ , la longueur de la dendrite résultante  $L_d$  à  $50\mu\text{m}$  et son diamètre  $\Phi_d$  à  $2\mu\text{m}$ . Pour le neurone inhibiteur, la longueur de l'axone  $L_a$  a été fixée à  $200\mu\text{m}$ , son diamètre  $\Phi_a$  à  $2\mu\text{m}$  et sans dendrite résultante. Les formes des EAPs de ces deux morphologies enregistrées à proximité du soma sont illustrées par la figure 3.14 à gauche. A droite de la même figure est illustrée l'activité extracellulaire axonale enregistrée au milieu d'un axone du neurone excitateur.

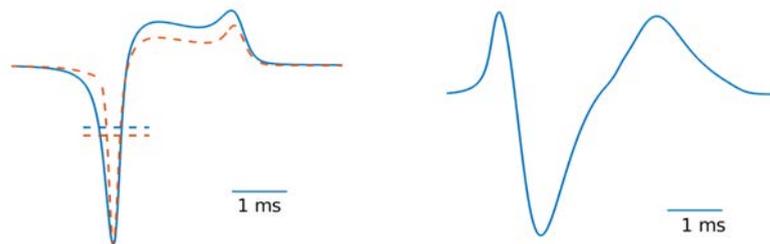


FIGURE 3.14 – Exemples de formes extracellulaires. *Gauche* : Le neurone excitateur (courbe bleue) possède une largeur temporelle plus grande que le neurone inhibiteur (pointillé rouge) : 0.41ms pour le neurone excitateur et 0.26ms pour le neurone inhibiteur. *Droite* : Activité axonale.

Comme il est possible de le voir, les formes respectent les caractéristiques physiologiques des deux types de neurones (durée plus courte pour le neurone inhibiteur, plus longue pour le neurone pyramidal et une forme bi- ou tri-phasique pour l'activité axonale). Ces formes peuvent être comparées avec celles trouvées dans la littérature [Barry, 2015] [Lewandowska et al., 2015] [Robbins et al., 2013] [Bieler et al., 2017].

### Micro-électrodes à surface non-nulle

Tous les résultats précédents ont été obtenus pour des potentiels calculés en un point de l'espace, comme si l'électrode de mesure avait une surface nulle. Même si les micro-électrodes sont de faibles dimensions, elles sont largement comparables aux tailles cellulaires. Par conséquent, leurs surfaces (plusieurs centaines de  $\mu\text{m}^2$  pour certains modèles) peuvent affecter les mesures et donc les analyses [Camuñas-Mesa and Quiroga, 2013]<sup>5</sup>. Afin de quantifier l'effet de la surface, deux modélisations alternatives d'une micro-électrode ont été examinées : un unique point au centre de la surface (comme dans la sous-section précédente) ou  $N$  points uniformément espacés sur une grille régulière - le potentiel mesuré par la micro-électrode étant une moyenne sur ces points. Plusieurs valeurs de surfaces circulaires d'électrodes ont été considérées avec des diamètres de 12.7, 25 et  $40\mu\text{m}$  (dimensions extraites de [Toth et al., 2016]). Les  $N$  points sur la surface ont été espacés de  $3\mu\text{m}$  ce qui a conduit à  $N = 9, 57$  et 138 points respectivement.

Les centres de ces électrodes ont été placés à différentes distances et orientations par rapport au neurone simulé (les simulations présentées dans cette sous-section sont faites sur un modèle

5. Évidemment, les algorithmes d'analyse comme le spike sorting seront d'autant plus difficiles.

empirique de neurone pyramidal mais les résultats sont similaires pour d'autres morphologies). Plus précisément, nous avons simulé deux types d'électrodes :

- des électrodes circulaires situées dans un plan parallèle à l'axe  $z$  (parallèle à l'axone), avec les centres espacés de  $100\mu\text{m}$  et alignés parallèlement à l'axone à une distance de  $25\mu\text{m}$  ; cette configuration est proche des mesures type électrodes laminaires. 4 électrodes ont été simulées ayant donc tous les centres à  $x = 25, y = 0$  et  $z = \{0, 100, 200, 300\}\mu\text{m}$  ;
- des électrodes circulaires situées dans des plans orthogonaux à l'axe  $z$  (perpendiculaires à l'axone) avec les centres sur l'axe axonal. Ces électrodes (en nombre de 4, comme précédemment) ont été placées à différentes distances du soma (coordonnées  $(0,0)$ ), plus exactement à  $z = \{-25, -75, -125, -175\}\mu\text{m}$  ; cette configuration est proche des mesures individuelles obtenues avec des électrodes insérées orthogonalement au cortex.

Les résultats de ces simulations indiquent que, pour des diamètres d'électrode faibles ( $12.7\mu\text{m}$ ), il n'y a pratiquement aucune différence entre le potentiel calculé uniquement dans le point central de l'électrode et la moyenne surfacique (les coefficients de corrélation sont tous au delà de 0.99 et les erreurs quadratiques inférieures à 2% de la norme des potentiels simulés). Les résultats sont sensiblement similaires pour la surface suivante (électrodes de diamètre égal à  $25\mu\text{m}$ ), pour lesquelles les corrélations sont également supérieures à 0.99 et l'erreur maximale est à 7% (pour la mesure au bout de l'électrode laminaire, donc en  $(25, 0, 0)$ ). En revanche, pour les électrodes de plus grande surface (diamètre de  $40\mu\text{m}$ ), les erreurs commencent à être plus importantes pour toutes les mesures parallèles à l'axe axonal (électrode laminaire) : 21%, 20%, 18% et 17% dans l'ordre croissant de la coordonnée  $z$ . Il est intéressant de noter que les corrélations restent élevées (0.99, 0.98, 0.99, 0.99) pour ces mêmes électrodes, ce qui indique une baisse d'amplitude due au moyennage sur la surface plutôt qu'une modification de la forme des EAPs. A noter enfin que pour les électrodes orthogonales à l'axe  $z$ , les erreurs restent négligeables (inférieures à 5%) et les corrélations pratiquement à 1. La figure 3.15 illustre les positions des électrodes et les signaux obtenus pour cette dernière simulation.

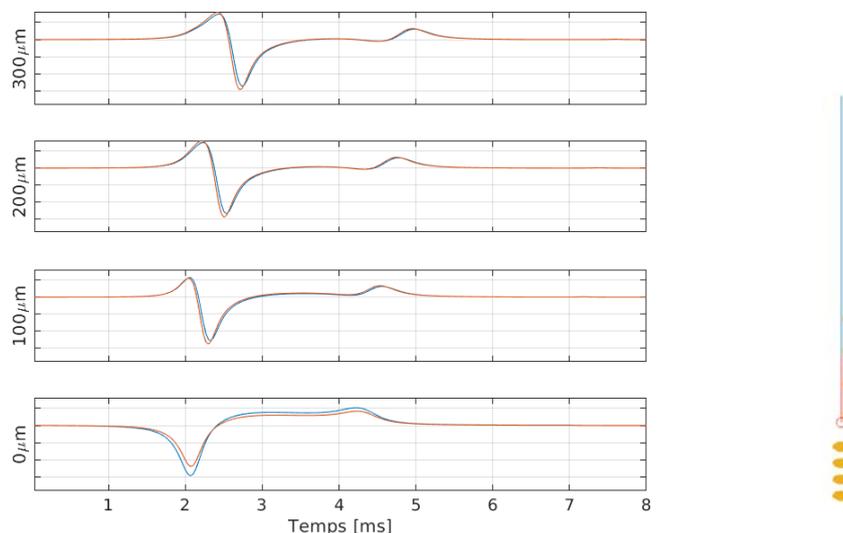


FIGURE 3.15 – Signaux simulés issus de capteurs de diamètre  $40\mu\text{m}$ , placés tous les  $100\mu\text{m}$  le long de l'axe  $z$  (profondeur notée sur l'axe des ordonnées). En rouge, les signaux au centre de chaque capteur, en bleu les moyennes sur la surface (erreurs relatives de 21%, 20%, 18% et 17% respectivement). Notez le retard temporel dû à la propagation axonale. A droite, un schéma illustrant les placements des capteurs par rapport au soma et à l'axone (capteurs en jaune, voir texte pour une description plus complète).

Pour conclure, la modélisation de l'électrode soit en tant que point seul soit en échantillonnant sa surface en plusieurs points ne change pas significativement les mesures - du moins jusqu'à des surfaces relativement faibles (diamètres de l'ordre de  $25\mu\text{m}$ ). Ces micro-électrodes peuvent donc être simulées comme ponctuelles sur le plan computationnel. En revanche, les simulations des signaux issus de micro-électrodes ayant de surfaces plus grandes, et bien évidemment des macro-électrodes, doivent prendre en compte cet effet surfacique.

## 2 Potentiels extracellulaires d'une population

La section précédente est consacrée à l'introduction d'un modèle alternatif de simulation d'EAPs et à sa validation sur un modèle de neurone isolé. Un des intérêts principaux de la méthode est la rapidité : il est possible de simuler des EAPs réalistes pour une population entière de neurones avec des morphologies cellulaires différentes et avec des configurations d'électrodes variées. Notre méthode pourrait donc être utilisée pour étudier les signatures de potentiels d'action d'une population occupant un volume important. En effet, les enregistrements réels *in vivo* ont montré que les principales composantes des potentiels extracellulaires étaient générées par des neurones situés au voisinage de l'électrode, mais l'étendue spatiale de ce voisinage est toujours en débat au sein de la communauté scientifique (de l'ordre d'une centaine de micromètres de l'électrode [Kajikawa and Schroeder, 2011] [Lindén et al., 2011] [Toth et al., 2016]). Une autre application de notre méthode adaptée aux populations neuronales est de générer des signaux pour *benchmarker* des algorithmes de spike sorting<sup>6</sup> [Lewicki, 1998] [Rey et al., 2015]. Cette section explore donc l'application du filtrage morphologique pour la génération des signaux extracellulaires dus aux potentiels d'action d'une population de neurones.

### 2.1 Population simulée

Nous avons choisi de simuler une population composée de 4000 neurones pyramidaux et 1000 neurones inhibiteurs comme dans [Mazzoni et al., 2015]. Les somas des neurones ont été positionnés de manière aléatoire et uniforme dans un cylindre de  $250\mu\text{m}$  de rayon et  $250\mu\text{m}$  de hauteur ( $z$  de 0 à 250, axe central passant par  $x = 0$ ,  $y = 0$ ). Ces dimensions ont été choisies afin de reproduire la population qui contribue le plus au LFP [Łęski et al., 2013] [Einevoll et al., 2013]. De plus, elles correspondent à une densité estimée de 50000 neurones par  $\text{mm}^3$  dans le cortex [Beaulieu, 1993].

Pour des raisons de simplicité, nous avons choisi une morphologie unique pour tous les neurones excitateurs et une deuxième pour les neurones inhibiteurs, comme celles introduites à la fin de la section précédente (voir figure 3.14). Les neurones pyramidaux possèdent un soma de diamètre  $25\mu\text{m}$ , un axone de longueur  $1000\mu\text{m}$  et de diamètre  $2\mu\text{m}$  ainsi qu'une dendrite équivalente de longueur de  $50\mu\text{m}$  et d'un diamètre de  $2\mu\text{m}$ . Les neurones inhibiteurs possèdent quant à eux un soma d'un même diamètre de  $25\mu\text{m}$ , un axone de longueur et diamètre respectifs de  $200\mu\text{m}$  et  $2\mu\text{m}$  et n'ont pas de dendrite équivalente. Les neurones pyramidaux sont connus pour posséder une orientation préférentielle ainsi leurs axones sont orientés selon l'axe ( $Oz$ ) mais avec un petit angle aléatoire ( $\pm 10^\circ$  selon l'axe ( $Oz$ )). Les axones des neurones inhibiteurs sont orientés de manière aléatoire.

### 2.2 Modélisation des mesures

Dans un premier temps, des sites de mesure ponctuels ont été considérés positionnés sur une grille dans l'espace. Comme argumentée précédemment, cette approximation est valide pour des électrodes ayant un diamètre inférieur à  $25\text{-}30\mu\text{m}$ . En négligeant donc pour le moment les

---

6. Rappelons que ces algorithmes sont essentiellement basés sur une discrimination des caractéristiques des EAPs comme l'amplitude ou la largeur notamment.

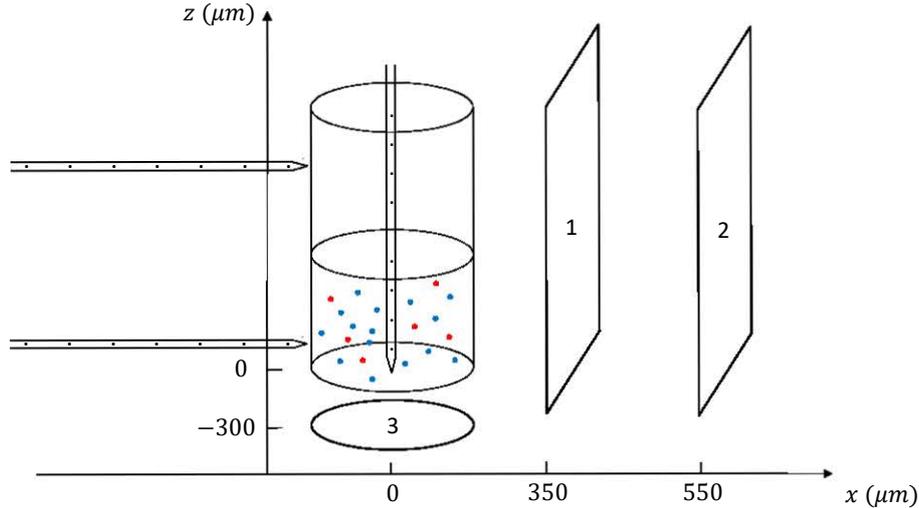


FIGURE 3.16 – Positions des micro et macro-électrodes par rapport à la population neuronale (SEEG, électrodes 1 et 2 - ECoG, électrode 3). Les points de couleur représentent les somas des neurones excitateurs (bleu) et des neurones inhibiteurs (rouge).

effets d'une surface finie de l'électrode de mesure (et d'une impédance électrode-tissu), on peut assimiler une succession de points de mesure alignés le long de l'axe  $z$  à une électrode laminaire, et la grille mentionnée auparavant à plusieurs électrodes laminaires, insérées parallèlement à l'axe  $z$  à différentes distances du centre de la population. Sur chaque électrode laminaire, les points de mesure considérés ont été placés tous les  $50\mu\text{m}$  et plusieurs positions pour ces pseudo-électrodes laminaires ont été choisies : la première est insérée au milieu de la population ( $x = 0, y = 0$ ), alors que les suivantes ont été placées à des intervalles de  $50\mu\text{m}$  à partir de la frontière externe de la population (bord du cylindre, voir figure 3.16). Des électrodes laminaires alignées selon l'axe ( $0x$ ) sont également ajoutées pour différentes profondeurs.

Dans un deuxième temps, afin de s'approcher des mesures réelles, des micro-électrodes ayant une surface non-nulle (un diamètre égal à  $40\mu\text{m}$ ) ont également été modélisées. Ce diamètre correspond aux micro-fils de type Behnke-Fried. Ces électrodes, homologuées pour une utilisation clinique sur des patients humains épileptiques (nous disposons de ce type d'électrode au CHU de Nancy) consistent en un faisceau de 7 ou 8 micro-électrodes filaires, qui ressortent au bout d'une macro-électrode de type SEEG. Longues d'environ 5mm, ces électrodes ont une surface de mesure au bout de chaque fil (d'un diamètre de  $40\mu\text{m}$ ) et sont référencées par rapport à une micro-électrode filaire supplémentaire dédiée.

Enfin, un troisième type de mesure simulée concerne des macro-électrodes, afin d'approcher des mesures SEEG ou ECoG, modélisées comme des électrodes planes à surface non-nulle. Comme pour les micro-électrodes de surface non-nulle, le potentiel enregistré par une macro-électrode résulte de la moyenne spatiale sur un ensemble de points repartis sur la surface [Lindén et al., 2014].

### 2.3 Génération de l'activité neuronale

Ce mémoire porte son intérêt aux signatures extracellulaires des potentiels d'action et non à l'activité associée aux courants synaptiques. L'activité neuronale a donc été artificiellement générée à l'aide d'un processus de Poisson avec une intensité variable. Afin de simuler un certain degré de synchronisation dans la population, la même intensité a été utilisée pour le taux de décharge de tous les neurones de la population (voir la figure 3.17 - 3 secondes de simulation avec une fréquence d'échantillonnage de  $32000\text{Hz}$ ). Pour plus de réalisme, une période réfractaire

de 10 ms a été considérée pour tous les neurones.

La simulation des courants de membrane a été faite en convoluant le raster de la figure 3.17 avec le courant de membrane  $I_m(t)$  obtenu par le modèle d’Hodgkin-Huxley (le même pour tous les neurones). Ensuite, le filtre morphologique correspondant a été calculé pour chaque neurone et pour chaque point de mesure. Le LFP global enregistré par une électrode fut obtenu en additionnant les contributions électriques des différents neurones vus par cette même électrode (et, pour des électrodes à surface non-nulle, en moyennant sur la surface).

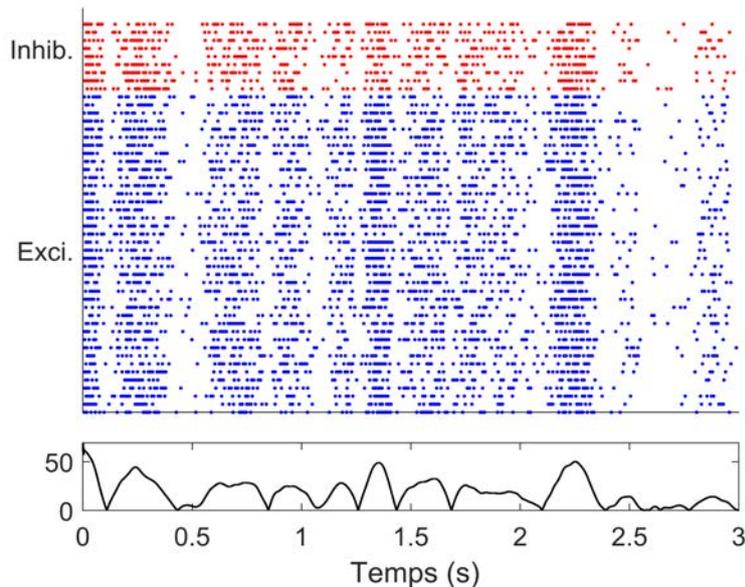


FIGURE 3.17 – Activité neuronale des neurones excitateurs (bleu) et des neurones inhibiteurs (rouge). La ligne noire en dessous correspond au taux de décharge généré par le processus de Poisson.

## 2.4 Résultats et Discussion

Les simulations et les études précédentes ont montré que les signatures extracellulaires des potentiels d’action pouvaient être enregistrées et vues sur plusieurs électrodes [Einevoll et al., 2013] [Kajikawa and Schroeder, 2011]. La principale différence est que la forme et l’amplitude changeront en fonction de la position relative de la mesure vis-à-vis du neurone. Un premier point a donc été de vérifier ces constats à travers nos simulations.

### Mesures ponctuelles

La première configuration étudiée est un sous-ensemble des points extraits des électrodes laminaires ponctuelles (ou de faible surface, voir sous-section 1.4 ci-dessus) : deux groupes de quatre points distants les uns des autres de  $50\mu\text{m}$  sont disposés à deux profondeurs selon l’axe  $z$ , plus précisément à  $100$  et  $700\mu\text{m}$  (premier point de mesure de chaque groupe).

Comme on peut l’observer, les formes des différents EAPs de la figure 3.18.B montrent une grande variabilité pour les différents neurones mais également pour un même neurone à différentes positions de mesure, ce qui montre que ces signaux pourraient servir comme *benchmark* pour des algorithmes de spike sorting. Il est important d’observer que l’activité des autres neurones plus ou moins lointains constitue un bruit qui se superpose et peut perturber de manière significative les EAPs des neurones proches. Par ailleurs, ces mesures ponctuelles permettent aussi de mettre en évidence la portée spatiale des neurones inhibiteurs et pyramidaux. Les points

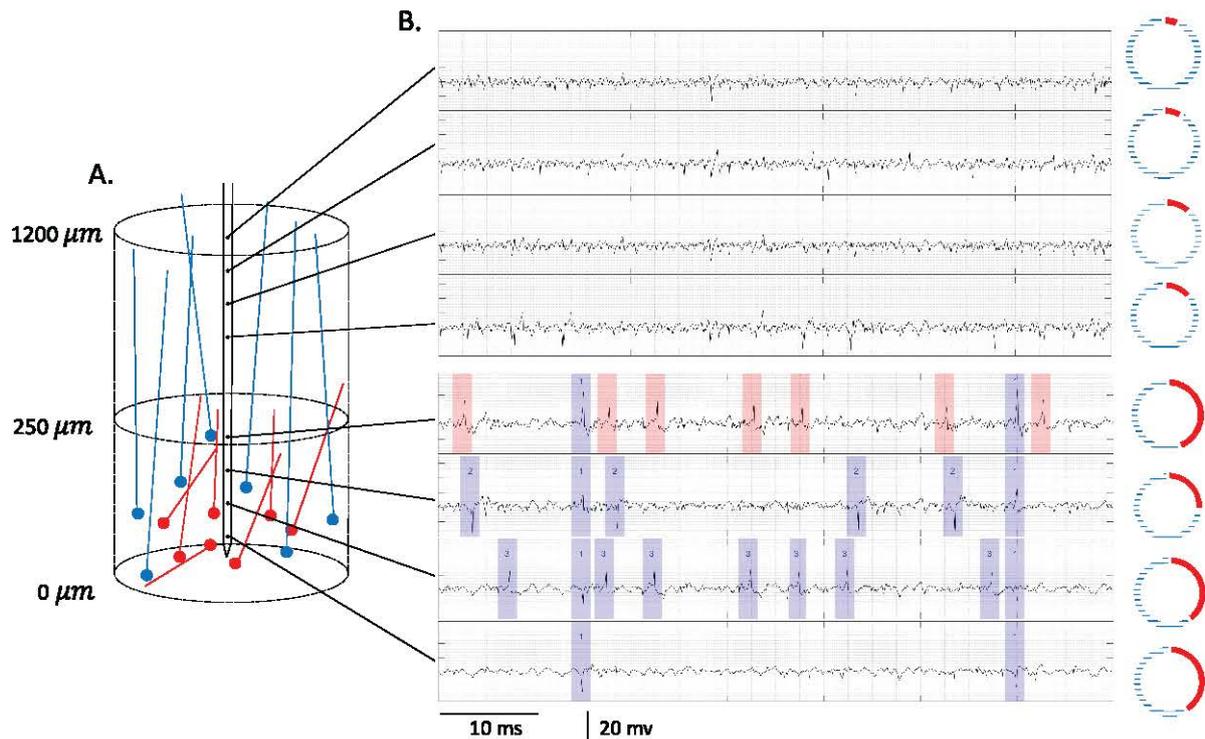


FIGURE 3.18 – Signaux enregistrés par des électrodes localisées dans la population neuronale. (A) Schéma de la population et de son environnement. Les axones des neurones excitateurs s’étendent sur plusieurs centaines de micromètres dans le volume supérieur tandis que ceux des neurones inhibiteurs sont orientés de manière aléatoire. Les électrodes laminaires sont représentées par les points noirs. (B) *Haut*. Signaux des électrodes éloignées des somas. *Bas*. Signaux des électrodes proches des somas. Les potentiels d’action colorés correspondent au même type de neurone (excitateur en bleu et inhibiteur en rouge). Les numéros correspondent à différents neurones vus par une même électrode. Les cercles montrent la contribution des neurones pyramidaux (rayures bleues) et neurones inhibiteurs (rouge) au LFP global.

de mesure situés dans le volume cylindrique supérieur détectent principalement l’activité des neurones excitateurs et notamment l’activité axonale tandis que les électrodes situées dans la population détectent à la fois les neurones excitateurs et inhibiteurs (figure 3.18.B). Sur cette même figure sont illustrées les contributions des deux populations pour différentes profondeurs d’électrodes (cercles présents à droite). En rouge est la contribution de la population inhibitrice et en bleue celle de la population excitatrice. Pour des électrodes localisées dans la population en elle-même (près des somas notamment), la contribution de la population inhibitrice est significative tandis qu’elle devient négligeable pour des électrodes situées dans le volume cylindrique supérieur (absence de somas de neurones inhibiteurs).

Les contributions des populations excitatrice et inhibitrice peuvent être étudiées plus en détails sur le signal mesuré en fonction de la distance des points de mesure, en utilisant notamment un autre sous-ensemble de points issus de la grille d’électrodes laminaires (figure 3.16). Pour cela, différents points de mesure ont été choisis selon l’axe  $x$  à différentes distances du centre de la population. Trois profondeurs sont présentées ici afin de quantifier les contributions des différentes populations pyramidales et inhibitrices :  $-300$ ,  $0$  et  $600\mu\text{m}$ . La première profondeur correspond à la profondeur de l’ECoG, située relativement proche des somas des deux populations. La deuxième profondeur est la base du cylindre au niveau des somas des deux types de neurones tandis que la troisième est dans le volume supérieur où se situent les axones pyrami-

daux. Les distances entre les points sont de  $50\mu\text{m}$  à partir de la frontière du cylindre jusqu'à une distance de  $1500\mu\text{m}$ . Les signaux enregistrés à ces différents points ne sont pas présentés ici. En revanche, les différentes contributions pyramidales (bleu) et inhibitrices (rouge) sont quantifiées sur la figure 3.19. Quelque soit la profondeur des électrodes, la population pyramidale contribue significativement au LFP total mesuré (corrélation supérieure à 0.90) et sa variation est *quasiment* négligeable ( $\Delta_{cor} < 0.1$ ).

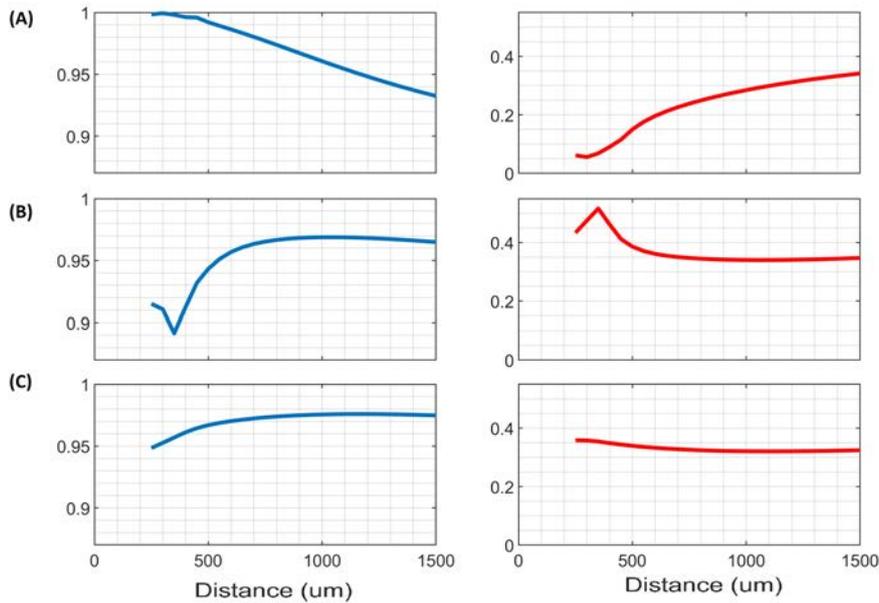


FIGURE 3.19 – Corrélation entre l’activité globale et l’activité des neurones excitateurs (bleu) et celle des neurones inhibiteurs (rouge) pour différentes profondeurs : (A)  $600\mu\text{m}$ , (B)  $0\mu\text{m}$ , (C)  $-300\mu\text{m}$ . L’axe des abscisses correspond à l’éloignement horizontal par rapport au cylindre.

La contribution inhibitrice ne change pas significativement selon la profondeur (sa corrélation est toujours inférieure à 0.45). Proche du cylindre, elle est relativement élevée si ce n’est pour une profondeur de  $600\mu\text{m}$  (figure 3.19, en haut à droite). La très faible valeur s’explique naturellement par l’environnement voisin de l’électrode : seuls des axones pyramidaux sont présents (axones inhibiteurs trop courts). Ces observations peuvent être expliquées par les propriétés intrinsèques des neurones inhibiteurs (leurs axones ne possèdent pas d’orientation préférentielle). Par ailleurs, il y a aussi un effet taille du soma, plus petite pour les inhibiteurs - non illustré ici. La contribution des neurones inhibiteurs aux EAPs et au LFP est donc moins significative que celle des neurones excitateurs et est beaucoup plus locale <sup>7</sup>.

### Mesures surfaciques

Tout comme pour le neurone unique, des électrodes de surface non-nulle - surface circulaire de diamètre  $40\mu\text{m}$  - ont été modélisées et placées dans le voisinage de la population étudiée :

- dans des plans parallèles à l’axe  $z$  ( $\sim$  parallèles aux axones), avec les centres espacés de  $100\mu\text{m}$  et alignés parallèlement à l’axe  $z$  à des distances de 25, 100, 175 et  $250\mu\text{m}$  de la frontière externe de la population (275, 350, 425 et  $500\mu\text{m}$  de l’axe  $z$ ). 4 électrodes ont été simulées pour chaque distance de  $z$  ayant les centres à  $x = \{275, 350, 425, 500\}$ ,  $y = 0$  et  $z = \{0, 100, 200, 300\}\mu\text{m}$  (16 électrodes en tout) ;
- dans des plans orthogonaux à l’axe  $z$  (perpendiculaires à l’axone), avec les centres sur l’axe  $z$ . Ces électrodes (en nombre de 4, comme précédemment) ont été placées à différentes dis-

7. A noter que les mêmes conclusions ont été obtenues pour les contributions synaptiques des neurones inhibiteurs comparées à celles des neurones pyramidaux [Mazzoni et al., 2015]).

tances de la base de la population ( $z = 0$ ), plus exactement à  $z = \{-75, -125, -175, -225\} \mu\text{m}$  (voir figure 3.20).

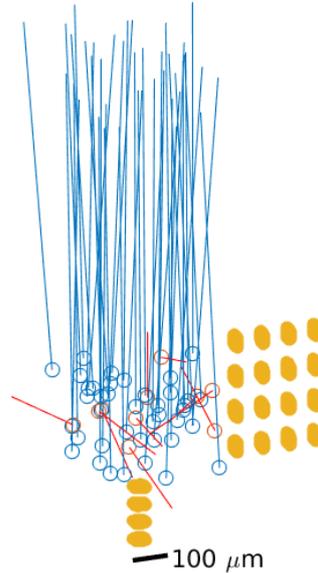


FIGURE 3.20 – Configuration des électrodes (en jaune) par rapport à la population de neurones simulés (tous les neurones ne sont pas représentés).

A la différence des signaux simulés pour une configuration similaire d'électrodes mais pour un seul neurone (figure 3.15 et résultats correspondants), quand on simule une population entière vue par des électrodes situées à distance, on n'observe aucune différence significative entre les signaux enregistrés par des électrodes ponctuelles et par des électrodes de surface non-nulle situées à la même position. Autrement dit, si on souhaite simuler l'image d'une population sur une micro-électrode (de diamètre  $40 \mu\text{m}$ ) située à l'extérieur de cette population, il est suffisant de calculer le potentiel au point central de l'électrode, le moyennage surfacique n'étant pas nécessaire.

En revanche, il est important de remarquer que les signaux restent différents entre les électrodes - surtout entre celles situées dans des plans parallèles à l'axe  $z$ . En effet, comme illustrées dans la figure 3.21, les corrélations entre les 16 électrodes parallèles à  $z$  peuvent descendre jusqu'en dessous de 0.2, ce qui implique que, si on moyenne entre ces électrodes, le signal résultant sera différent de celui enregistré par chacune séparément. Autrement dit, on peut s'attendre à des signaux très différents si on moyenne sur une plus grande surface, comme celle d'une macro-électrode. Cette question (l'image des EAPs d'une population sur une macro-électrode) sera étudiée dans la section suivante.

Il est intéressant d'analyser plus en détails les corrélations entre ces micro-électrodes : par exemple, en analysant les blocs de  $4 \times 4$  sur la diagonale, on observe que les corrélations peuvent descendre très bas entre les 4 électrodes situées à  $x = 275$  (le bloc en haut à gauche), alors qu'elles restent élevées entre les 4 électrodes les plus éloignées ( $x = 500$ , le quatrième bloc de la diagonale). Autrement dit, plus on s'éloigne de la population, plus les signaux sont corrélés entre localisations spatiales distantes : une macro-électrode suffisamment distante pourrait donc elle aussi être approximée par un point.

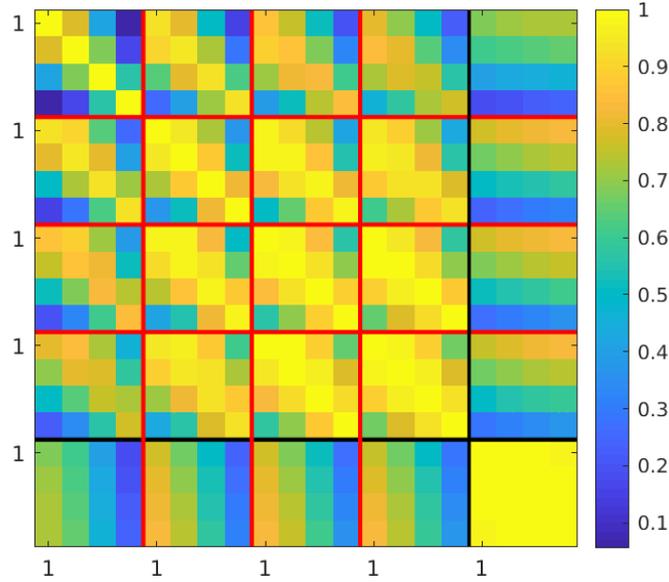


FIGURE 3.21 – Le “pixel”  $(i, j)$  représente la corrélation entre les électrodes  $i$  et  $j$ , numérotées comme suit : de 1 à 4, les électrodes parallèles à  $z$  les plus proches de la population simulée ( $x = 275\mu\text{m}$ ), 1 étant à  $z = 0$ ; de 5 à 8, les électrodes à  $x = 350$  et ainsi de suite jusqu’à 16. Les électrodes de 17 à 20 sont les 4 électrodes perpendiculaires à  $z$ , à  $x = y = 0$  et  $z = -75, -125, -175$  et  $-225$ .

Enfin, concernant les électrodes situées dans l’axe de la population ( $x = y = 0$ ) à différentes distances des somas, elles restent similaires entre elles (corrélées, même si l’amplitude diminue), mais assez décorréelées des 16 autres électrodes ayant une orientation différente : la contribution des potentiels d’action est donc très dépendante de l’orientation de l’électrode par rapport à la population, pas seulement en termes d’amplitude, mais en termes de structure temporelle (et fréquentielle) des signaux. Autrement dit, la contribution des potentiels d’action d’une population de neurones pyramidaux quasi parallèles aux mesures extracellulaires ne peut pas être approximée par un dipôle équivalent unique.

### Macro-électrodes

Enfin, pour avoir une image plus complète des potentiels d’action extracellulaires d’une population vus par des électrodes de différentes tailles, des macro-électrodes ont été simulées - plus précisément des électrodes similaires aux électrodes intracrâniennes SEEG et ECoG. Les dimensions des électrodes SEEG simulées sont de  $900 \times 600\mu\text{m}$  (forme rectangulaire) tandis que les ECoG ont une forme circulaire dont le rayon est égal à  $250\mu\text{m}$  [Hagen et al., 2018]. Les électrodes SEEG sont parallèles à l’axe  $z$  et donc à la population (comme c’est souvent le cas dans le cortex) tandis que les électrodes ECoG sont perpendiculaires à l’axe  $z$ . En termes de placement, les électrodes SEEG sont placées à  $100\mu\text{m}$  and  $300\mu\text{m}$  de la population (à partir de la surface cylindrique) tandis que l’électrode ECoG est située à  $300\mu\text{m}$  de la population, coté dendrites (voir figure 3.16). Pour chaque macro-électrode, le LFP global a été obtenu en sommant les activités électriques des neurones pyramidaux  $LFP_{pyr}$  et inhibiteurs  $LFP_{inhib}$  pour chaque point de chaque électrode, puis en moyennant les potentiels de ces points. Par ailleurs, les signaux obtenus ont été filtrés afin de reproduire les caractéristiques des appareils d’enregistrement EEG utilisés en clinique (ici les systèmes Micromed<sup>®</sup>, Trévise, Italie), notamment le filtre anti-repliement (passe-bande entre 2 et 480Hz). Comme pour les simulations précédentes,

les contributions excitatrices et inhibitrices ont été quantifiées en estimant leur corrélation avec le LFP global. La figure 3.22 montre les relations entre le taux de décharge et l'activité des deux populations.

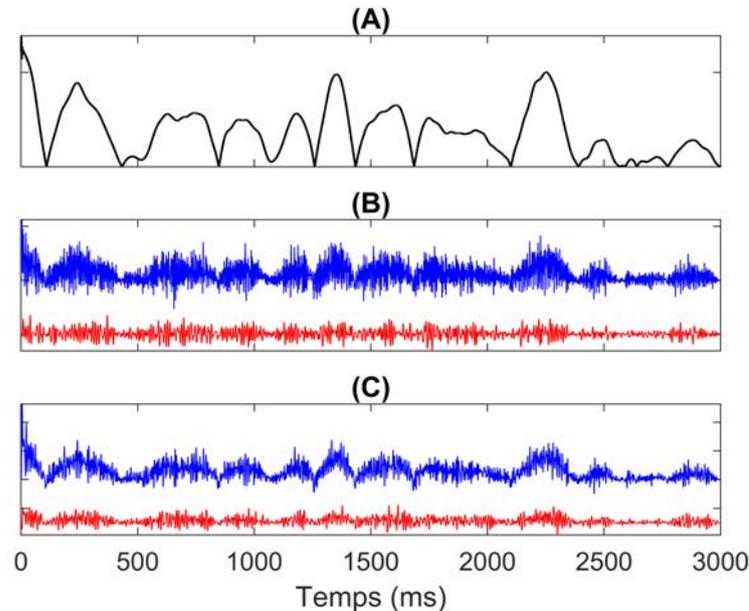


FIGURE 3.22 – Macro-oscillations des deux populations correspondant au taux de décharge. (A) Taux de décharge simulé. (B) et (C) L'activité des neurones pyramidaux (en bleu) est plus significative que celle des neurones inhibiteurs (en rouge) pour une électrode SEEG (B) et une électrode ECoG (C). La corrélation entre le FR et le signal SEEG est de 0.46 et de 0.61 pour le signal ECoG (C).

La figure 3.22 montre que la population pyramidale contribue de manière significative aux signaux, y compris sur les macro-électrodes, contrairement à la population inhibitrice. Une remarque intéressante est que, même si les potentiels d'action sont des événements hautes fréquences, leur synchronisation semble contribuer aux rythmes basses fréquences et que cette contribution est directement liée au taux de décharge. Il est donc possible de supposer que les EAPs contribuent de manière significative au LFP macro (*i.e.*, il n'est pas complètement dominé par les contributions synaptiques) ce qui justifierait l'utilisation du taux de décharge comme un *proxy* pour le LFP - ou du moins comme une composante partielle. Le signal ECoG semble avoir des composantes basses fréquences plus importantes que le signal SEEG (il a d'ailleurs un taux de corrélation plus important avec l'intensité du processus de Poisson utilisé pour générer les spikes - 0.61 comparé à 0.46). Cette observation peut s'expliquer par la contribution prédominante du soma et des dendrites au signal ECoG du fait de leur proximité ; les composantes somatiques et dendritiques ont de plus basses fréquences que les composantes axonales (voir également le spectre dans la figure 3.13).

### Mesures réalistes

Il est important de simuler des signaux aussi proches que possibles de la réalité en prenant en compte le protocole de mesure ainsi que l'instrumentation utilisée au CHU de Nancy. Pour cela, des électrodes de type Behnke-Fried ont été modélisées : ce sont des micro-électrodes filaires qui se déploient dans une population de neurones au bout d'une macro-électrode de type SEEG. Les diamètres de ces micro-électrodes sont de  $40\mu\text{m}$  et elles enregistrent les potentiels au bout de chaque fil (donc sur une surface circulaire de diamètre  $40\mu\text{m}$ ), potentiels mesurés par rapport

au potentiel d'une électrode de référence. Cette électrode est aussi une micro-électrode filaire du même diamètre, mais dont la surface de mesure s'étend aussi à la surface externe du cylindre (un fil non-isolé, à la différence des électrodes de mesure).

Dans le cas réel, on compte 8 micro-électrodes de mesure et une de référence. Leurs longueurs sont d'environ 5 mm, ce qui implique que les distances entre leur bouts (surfaces de mesure) sont *a priori* d'au moins 500  $\mu\text{m}$  (ce qui correspondrait à un angle d'environ 6 degrés). Par conséquent, il est très improbable que les neurones individuels vus par une électrode soient vus aussi par une deuxième. En revanche, la somme des activités de tous les neurones sera visible à cette distance et devra être prise en compte. Les positions des centres des 8 micro-électrodes ont été générées aléatoirement tout en respectant les conditions précédentes (l'angle minimal de 5°, la longueur entre 4,75 et 5mm). Pour une implantation réaliste, l'angle maximal entre deux micro-fils ne peut pas dépasser 30° (toutes les micro-électrodes se trouvent dans un cône).

8 populations indépendantes ont été générées autour de chaque électrode de mesure et en prenant en compte les considérations précédentes. Leurs activités ont été simulées avec un processus de Poisson à intensité variable, la même pour chaque neurone de la population mais différente entre les populations. Pour chacune de ces populations, la partie du LFP due aux EAPs sur l'électrode située au milieu de la population a été calculée en moyennant les potentiels sur la surface de l'électrode. Puis, pour chaque électrode, l'activité des autres populations a été ajoutée. Comme les potentiels générés par une population sur une électrode de surface non-nulle (40 $\mu\text{m}$  de diamètre) située à plus de 500 $\mu\text{m}$  de son centre sont similaires au potentiel du point central de l'électrode, le moyennage sur la surface n'a pas été implémenté.

Enfin, pour simuler des mesures de population réalistes, un autre phénomène à prendre en compte sont les dommages causés par les électrodes lors de l'implantation cérébrale. Afin de simuler ce phénomène, une solution est de supprimer toutes les cellules situées à moins de 20 $\mu\text{m}$  de chaque électrode [Camuñas-Mesa and Quiroga, 2013] (et de chaque micro-fil) en considérant que l'électrode les aurait endommagées.

### 3 Conclusion

Pour certaines familles de neurones, il a été montré que la méthode proposée dans ce chapitre permet de simuler des EAPs très similaires à ceux générés par des approches plus complexes basées sur des modèles compartimentaux détaillés. Elle est peu gourmande en ressources informatiques puisque la méthode requiert de calculer une seule fois la dynamique du potentiel d'action qui est ensuite propagée par un simple produit de convolution.

Cependant, cette méthode présente encore un certain nombre de limitations. Les différents résultats ont montré que notre méthode est valide pour des morphologies de neurones ayant un axone prépondérant par rapport à l'arbre dendritique. Il reste donc à mener un effort d'investigation afin de mieux prendre en compte l'influence des dendrites sur l'image des potentiels d'action : la modélisation de l'arbre dendritique par un dipôle unique avec origine positionnée dans le soma semble en effet trop simpliste. L'utilisation d'une collection de dipôles modélisant les différentes ramifications de l'arbre pourrait être employée, ou encore un dipôle unique ayant une origine déportée vers le centre de masse des dendrites (et désolidarisé du dipôle modélisant la contribution de l'interface soma-AIS). Par ailleurs, certaines études ont montré qu'un filtrage passe-bas intrinsèque aux dendrites existait [Lindén et al., 2010]. Une autre piste serait donc de pouvoir identifier ce filtre qui doit dépendre de la morphologie de l'arbre dendritique et de la position de la mesure par rapport au neurone.

On doit également noter que les signaux de populations tels que simulés dans ce chapitre restent incomplets. D'une part, les neurones que nous avons considérés sont très stéréotypés (à la fois en morphologies et en dynamique membranaire) et d'autre part, les signaux ne reflètent pas toute la richesse des signaux réels, dans lesquels on retrouve également d'autres sources, en particulier des sources basses fréquences dues à l'activité synaptique. Au cours de ces travaux

et en collaboration avec d'autres étudiants en thèse, des travaux préliminaires ont été menés afin de prendre en compte cette activité synaptique et d'obtenir des signaux plus réalistes - l'objectif étant d'évaluer les contributions respectives de l'activité synaptique et celles des EAPs aux hautes fréquences du LFP. Les premiers résultats de ces travaux sont présentés dans la section 1 du chapitre 5.

Malgré ces différentes limitations, cette méthode de simulation des EAPs reste valide et peut à ce titre être utilisée comme un outil afin de générer des signaux de test pour différentes méthodes d'analyse d'enregistrements à l'échelle cellulaire, et en particulier pour l'évaluation d'algorithmes de classification de potentiels d'action comme cela sera fait dans la section 3 du chapitre suivant.

## Chapitre 4

# Extraction et classification de potentiels d'action

*"Science is nothing but trained and organized common science."*

---

*Thomas Huxley*

Les signaux enregistrés par les micro-électrodes correspondent à l'activité de neurones proches mais également de populations lointaines du fait de la propagation volumique des potentiels à travers les tissus cérébraux. Il est en effet communément admis que les électrodes peuvent enregistrer des activités émises par des neurones individuels situés jusqu'à une centaine de micromètres de l'électrode [Buzsáki, 2004]. Les activités atteignant l'électrode au delà de ce rayon (et jusqu'à une distance de l'ordre du millimètre) sont celles de populations de neurones synchronisées et reflètent de manière prépondérante les activités synaptiques de ces populations [Łęski et al., 2013] [Lindén et al., 2011]. Plus la population est large et synchronisée, plus son activité sera visible à des distances élevées, ainsi il serait donc possible d'enregistrer sur les électrodes des macro-oscillations provenant de populations éloignées. Les signaux mesurés peuvent ainsi se modéliser comme une somme de deux contributions majeures : une contribution associée à l'activité des potentiels d'action des neurones proches de l'électrode ( $<100\mu m$ ) et se situant dans les hautes fréquences et une contribution basses fréquences représentée par le LFP et associée à l'activité de populations synchronisées situées jusqu'à plusieurs millimètres de l'électrode.

Dans ce chapitre, nous présentons quelques approches abordées au cours de ces travaux afin de séparer et d'identifier ces deux contributions. Une des difficultés majeures réside dans le fait que les potentiels d'action et le LFP se recouvrent dans le domaine fréquentiel (voir Chapitre 2, section 2.3). Les méthodes proposées se basent sur les travaux de [Zanos et al., 2010] qui ont été développés pour répondre à ce problème. Dans un premier temps, quelques variations autour de cette méthode sont explorées afin de questionner davantage la sensibilité de certains paramètres constitutifs du modèle. Partant du principe que cette séparation doit pouvoir favoriser la classification des spikes, une extension de cette approche est alors proposée afin d'extraire les formes des potentiels d'action du LFP et de classer ces formes simultanément. Cette approche reprend le cadre bayésien proposé par [Zanos et al., 2010], en s'appuyant notamment sur la modélisation du LFP comme un processus gaussien coloré et en y ajoutant une classification par mélange de gaussiennes. La méthode est évaluée et comparée à d'autres méthodes de la littérature en utilisant un jeu de signaux simulés disponibles en ligne [Camuñas-Mesa and Quiroga, 2013]. La méthode est également évaluée sur des signaux issus des simulations présentées dans le chapitre 3, permettant en retour une analyse de la capacité de ces simulations à produire des formes de potentiels d'action permettant d'identifier les neurones à leur origine.

# 1 Séparation spike/LFP

Les travaux pour la séparation entre spikes et LFP restent à ce jour peu nombreux malgré l'importance que peut revêtir un tel traitement dans la perspective de classer les spikes et d'étudier leurs relations [Ray, 2015] ; une séparation imparfaite peut corrompre leur étude. Pour cette raison, l'analyse des relations entre LFP et spikes enregistrés sur une même électrode est généralement volontairement ignorée [Snyder and Smith, 2015] [Ray, 2015]. Par ailleurs, une mauvaise séparation aura également pour effet potentiel de biaiser les études de relations entre signaux enregistrés sur des sites distants.

## 1.1 Formalisation de l'algorithme de [Zanos et al., 2010]

L'algorithme proposé par [Zanos et al., 2010] a pour objectif de répondre à ce problème en contrôlant la contribution de chacune des composantes constitutives du signal dans chaque bande de fréquence, en particulier dans la bande [50-500]Hz sur laquelle a lieu l'essentiel du recouvrement entre les spectres du LFP et des spikes. La méthode suppose que  $N_s$  événements de spikes issus de  $N$  neurones ont été préalablement identifiés et classés. Elle s'appuie sur le modèle génératif déjà évoqué dans la partie introductive du chapitre et qui peut se formaliser de la manière suivante :

$$\mathbf{y} = \mathbf{w} + \mathbf{S} + \boldsymbol{\varepsilon} \quad (4.1)$$

où  $\mathbf{y}$  est le signal de longueur  $T$  échantillons enregistré sur l'électrode,  $\mathbf{w}$  le LFP (comme dans [Zanos et al., 2010], par LFP on entend ici la partie du signal informatif qui n'est pas due aux spikes),  $\mathbf{S}$  les potentiels d'action et  $\boldsymbol{\varepsilon}$  le bruit se superposant au signal. Cette équation peut se réécrire sous la forme suivante :

$$\mathbf{y} = \mathbf{w} + \sum_{k=1}^N \boldsymbol{\eta}^k + \boldsymbol{\varepsilon} \quad (4.2)$$

où la contribution des spikes a été décomposée en une somme de contributions provenant de chacun des  $N$  neurones identifiés :  $\mathbf{S} = \sum_{k=1}^N \boldsymbol{\eta}^k$ , où la variable  $\boldsymbol{\eta}^k$  représente l'activité de spiking du  $k^{ième}$  neurone détecté dans le signal, résultat de la convolution entre le spike train<sup>1</sup>  $\delta^k$  du neurone  $k$  et la forme du spike correspondant  $\boldsymbol{\Phi}^k$ , supposé de longueur  $T_s$  échantillons :

$$\boldsymbol{\eta}^k = \boldsymbol{\Phi}^k * \delta^k \quad (4.3)$$

Le bruit  $\boldsymbol{\varepsilon}$  est supposé gaussien i.i.d de moyenne  $\mu_\varepsilon$  et de variance  $\sigma_\varepsilon^2$ . La méthode est fondée sur l'hypothèse que le LFP est essentiellement présent dans les basses fréquences :  $\mathbf{w}$  est modélisé comme un processus gaussien temporellement corrélé de matrice de covariance égale à  $\boldsymbol{\Gamma}$ , au facteur d'échelle  $\gamma^2$  près :

$$p(\mathbf{w}) = N(0, \gamma^2 \boldsymbol{\Gamma}) \quad (4.4)$$

Le compromis entre  $\gamma^2$  et  $\sigma_\varepsilon^2$  permet d'évaluer la part de la densité spectrale de puissance due au LFP et celle due au bruit. [Zanos et al., 2010] introduisent également une matrice  $\mathbf{B}$  formant un sous-espace de  $\mathbb{R}^{T_s}$  dans lequel sont supposées être contenues les différentes formes de spike. Ce formalisme peut être interprété de la façon suivante : chaque forme de spike peut se décomposer sur un dictionnaire de formes données par la matrice  $\mathbf{B}$  :

$$\boldsymbol{\Phi}^k = \mathbf{B} \boldsymbol{\varphi}^k \quad (4.5)$$

---

1. Pour rappel, le spike train est un vecteur composé de 0 et de 1 où le 1 représente un instant où le neurone a émis un spike.

où le vecteur  $\varphi^k$  représente les coefficients de la décomposition (sur le dictionnaire  $\mathbf{B}$ ) pour la forme du potentiel d'action du neurone  $k$ . Ce modèle hiérarchique bayésien est représenté sous forme graphique figure 4.1. Un estimateur du maximum *a posteriori* (MAP) est alors employé afin d'obtenir les estimés des différents paramètres où les équations suivantes sont successivement itérées jusqu'à convergence :

$$\hat{\mathbf{w}} = (\gamma^2 \mathbf{\Gamma} + \sigma_\varepsilon^2 \mathbf{I}_T)^{-1} \gamma^2 \mathbf{\Gamma} \left( \mathbf{y} - \sum_{k=1}^N \delta^k * (\mathbf{B} \hat{\varphi}^k) - \hat{\mu}_\varepsilon \right) \quad (4.6)$$

$$\hat{\varphi}^k = (\delta^k * \mathbf{B})^+ \left( \mathbf{y} - \hat{\mathbf{w}} - \sum_{j \neq k} \delta^j * (\mathbf{B} \hat{\varphi}^j) - \hat{\mu}_\varepsilon \right) \quad (4.7)$$

$$\hat{\mu}_\varepsilon = \frac{1}{T} \mathbf{1}_T \left( \mathbf{y} - \hat{\mathbf{w}} - \sum_{k=1}^N \delta^k * (\mathbf{B} \hat{\varphi}^k) \right) \quad (4.8)$$

avec  $\mathbf{A}^+ = (\mathbf{A}^T \mathbf{A})^{-1} \mathbf{A}^T$  la pseudo-inverse de Moore-Penrose de la matrice  $\mathbf{A}$  et  $\mathbf{1}_T$  un vecteur ligne de 1 de longueur  $T$ . L'équation 4.6 correspond au filtrage du signal  $\mathbf{y}$  auquel ont été préalablement retirées les formes de spikes sur chacun de leur support ainsi que la moyenne du bruit, les caractéristiques du filtre étant définies par la matrice de covariance du LFP  $\gamma^2 \mathbf{\Gamma}$ . La seconde équation permet l'estimation des coefficients de régression  $\hat{\varphi}^k$  sur les composantes de  $\mathbf{B}$  des formes de spikes correspondant aux évènements détectés et attribués au  $k^{i\grave{e}me}$  neurone. Les contributions de la LFP et des spikes issus des autres neurones sont donc retirées au signal avant régression. La forme du potentiel d'action pour ce neurone peut ensuite être reconstruite à l'aide de l'équation 4.5. Enfin, l'équation 4.8 permet d'estimer la moyenne du bruit et consiste simplement à calculer la moyenne des résidus une fois que les estimés du LFP et les formes des potentiels d'action aient été soustraits du signal  $\mathbf{y}$ . En ce qui concerne les paramètres  $\sigma_\varepsilon$  et  $\gamma$  dont une estimation doit également être donnée, les auteurs proposent un algorithme de type descente de gradient pour maximiser la probabilité *a posteriori* en fonction de ces paramètres. Il est à noter qu'il est également possible de trouver une expression analytique pour la ré-estimation des paramètres, comme cela sera fait plus loin dans ce manuscrit lorsque cette méthode sera étendue à la classification de spikes.

D'un point de vue algorithmique, [Zanos et al., 2010] introduisent une hypothèse importante pour la tractabilité des équations intervenant dans l'estimation des paramètres du modèles : le signal  $\mathbf{w}$  est supposé périodique de période  $T$ , ce qui conduit à une matrice  $\mathbf{\Gamma}$  circulante, facilitant grandement les calculs d'inversion, de trace ou de déterminant faisant intervenir cette matrice de taille  $T \times T$ . En effet les propriétés des matrices circulantes font que ces expressions se calculent très efficacement par utilisation de la transformée de Fourier, pour laquelle des algorithmes rapides existent [Gray et al., 2006].

## 1.2 Analyse

Trois aspects particuliers de la méthode ayant des rôles essentiels pour les résultats de séparation, à savoir l'estimation de la matrice de covariance *a priori*  $\mathbf{\Gamma}$ , le spike train  $\delta^k$  du neurone  $k$  et la construction du dictionnaire de formes  $\mathbf{B}$ , sont relativement peu discutés et étudiés dans l'article original.

Les paragraphes suivants ont pour but de questionner leur pertinence et d'évaluer leur influence sur les résultats de séparation.

- la variable  $\delta^k$  représente le spike train du neurone  $k$ . C'est un paramètre primordial de l'algorithme car s'il est mal évalué (spike sorting peu performant), alors la forme du spike estimée sera erronée et le despiking sera complètement faussé. Dans la suite du manuscrit, le signal pris comme exemple ne présente qu'un seul et unique neurone :

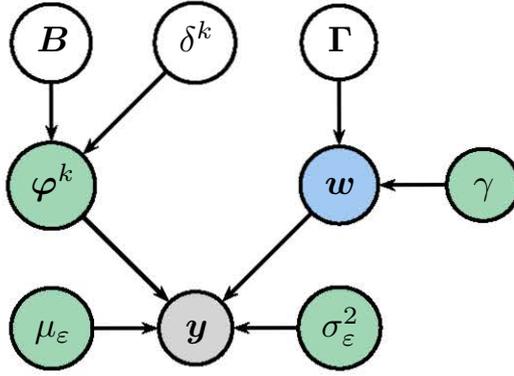


FIGURE 4.1 – Modèle hiérarchique bayésien représentant le modèle génératif proposé par [Zanos et al., 2010].

- la matrice de covariance *a priori*  $\mathbf{\Gamma}$  pose les hypothèses concernant la loi du LFP et son contenu fréquentiel (équation 4.4) et elles sont le seul moyen de discrimination des composantes appartenant aux spikes ou bien au LFP. En considérant la matrice de covariance  $\gamma^2 \mathbf{\Gamma}$  de  $\mathbf{w}$  circulante, elle peut être complètement décrite à partir de l'autocovariance de  $\mathbf{w}$  et de sa transformée de Fourier, qui est alors égale à la densité spectrale de puissance (PSD). Afin d'obtenir une estimation de la PSD du LFP, [Zanos et al., 2010] ont utilisé une fonction exponentielle de type :  $-\exp(1 + \log(x))$ ,  $x$  étant la fréquence. Pour de faibles fréquences, cette fonction est constante et décroît de manière linéaire pour de grandes fréquences<sup>2</sup>.
- enfin, la matrice  $\mathbf{B}$  est une matrice à partir de laquelle les formes de spikes sont reconstruites par régression linéaire (équation 4.7). Cette matrice peut en théorie contenir des formes de spikes ou, plus généralement, un dictionnaire qui permettra la reconstruction des spikes par combinaison linéaire, mais en pratique les auteurs de l'étude utilisent la matrice identité  $T_s \times T_s$ , ce qui correspond à un dictionnaire d'impulsions unitaires décalées dans le temps sur le support du spike (de longueur  $T_s$ ). Dans ce cas, l'approche se réduit à une extraction de la moyenne des spikes sur la partie hautes fréquences du signal (filtrage déterminé par  $\mathbf{\Gamma}$ ).

En laissant pour le moment de côté le spike sorting préalable, il est utile de discuter le rôle des deux autres paramètres et leur influence sur les résultats de despiking. Une manière d'évaluer la séparation spikes-LFP est l'étude de la STA - pour rappel, elle consiste à moyenner les fenêtres (quelques dizaines de millisecondes autour de chaque spike) extraites du LFP. En effet, l'allure de la STA après extraction des spikes permet d'évaluer la qualité du despiking (contamination fréquentielle, discontinuités). En réalisant une STA sur les différents instants des spikes sur le signal despiké, il est possible d'observer une zone lisse présente sur le support des spikes extraits (figure 4.2). Il est clairement possible de dire l'intervalle sur lequel le spike était en observant les détails des oscillations, ou plus précisément l'absence d'oscillation hautes fréquences sur ce support ce qui implique qu'une contamination fréquentielle persiste toujours (les hautes fréquences du LFP se retrouvent dans les spikes).

Une première idée pour supprimer cette contamination fréquentielle serait de mieux estimer la PSD du LFP avec des modèles autorégressifs (AR) à partir des données. Pour rappel, un modèle auto-régressif est un modèle de régression mathématique dans lequel une série de données

2. En pratique, afin de l'adapter à des allures différentes du PSD réelle, cette fonction prend une forme plus compliquée, avec plusieurs paramètres réglant la pente de la PSD dans les hautes fréquences, la cassure entre la zone "constante" et celle décroissante, le gain, ...). Tous ces paramètres doivent être estimés, ce que les auteurs font en minimisant l'erreur entre la PSD du signal réel et cette fonction exponentielle.

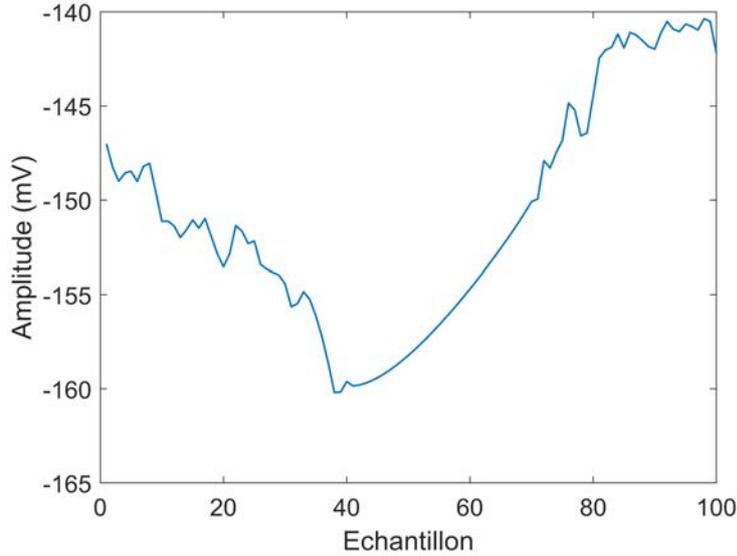


FIGURE 4.2 – STA sur les différents instants des spikes sur le signal despiké avec l’algorithme de [Zanos et al., 2010] . La fenêtre est de 100 échantillons ce qui correspond à une fenêtre temporelle de 10ms.

temporelles est expliquée par ses valeurs passées. Un modèle autorégressif d’ordre  $p$  peut se définir par l’équation suivante :

$$X_t = a_0 + \sum_{i=1}^p a_i X_{t-i} + \epsilon_t \quad (4.9)$$

Où  $a_0, \dots, a_p$  sont les paramètres du modèle et  $\epsilon_t$  un bruit blanc. La méthode de Yule-Walker a été utilisée afin de calculer les coefficients du modèle. Un paramètre essentiel à choisir pour les modèles AR est son ordre. Il a été montré qu’un ordre relativement faible (inférieur ou égal à 6) était requis dans le cadre de l’étude de signaux EEG [Pardey et al., 1996] dont les caractéristiques fréquentielles sont *a priori* similaires à celles rencontrées dans le LFP. Il est intéressant de noter ici qu’un ordre élevé permet de mieux approcher le spectre réel, y compris des “bosses” dans des bandes fréquentielles plus hautes (afin de prendre en compte ces phénomènes, les auteurs de [Zanos et al., 2010] proposent de rajouter une fonction logistique à la fonction exponentielle qu’ils utilisent pour estimer la PSD du LFP avec d’autres paramètres à estimer). Néanmoins, on doit rappeler que ce modèle est censé informer sur la PSD du LFP **sans** spike et qu’un pic dans les hautes fréquences peut être dû aux spikes justement. Cela dit, l’origine de ces hautes fréquences est encore débattue et il est possible qu’elles soient dues à la fois aux spikes et aux composantes rapides des réponses synaptiques (voir par exemple [Canakci et al., 2017a] et la première partie du chapitre 5).

Le fait d’avoir utilisé des modèles AR pour estimer la PSD du LFP améliore marginalement la STA d’après la figure 4.4, avec une présence légèrement accrue des hautes fréquences sur le support des spikes (comme attendu, cet effet dépend de l’ordre du modèle).

Comme mentionné précédemment, la matrice  $\mathbf{B}$  est un dictionnaire choisi ou construit pour permettre la reconstruction des spikes par combinaison linéaire. L’équation 4.5 correspond en effet à l’équation d’une combinaison linéaire de l’ensemble des fenêtres de spike (d’un même neurone) sur la matrice  $\mathbf{B}$ , les coefficients de cette combinaison étant estimés par régression multiple (équation 4.7). [Zanos et al., 2010] utilisent la matrice identité ce qui revient tout simplement à faire une moyenne sur les supports des spikes du signal brut duquel on a extrait la partie basses fréquences  $\mathbf{w}$  et le biais (moyenne du bruit  $\mu_\epsilon$ ) - voir équation (4.7). Il serait plus judicieux de

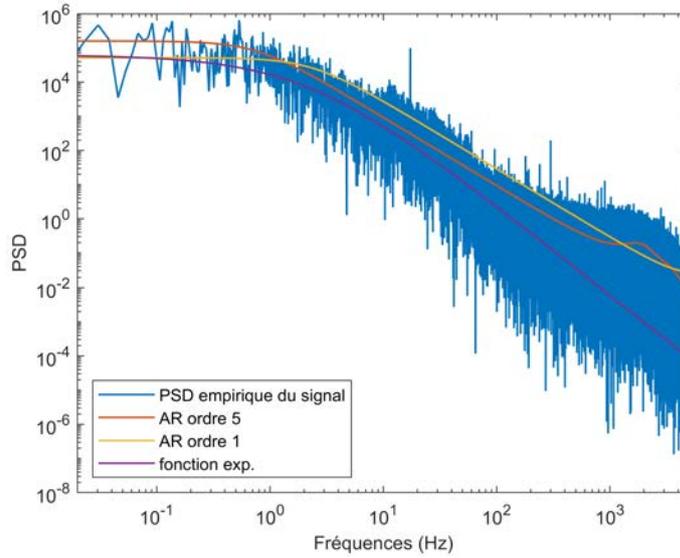


FIGURE 4.3 – Densité spectrale de puissance du signal et ses différentes estimations. En orange et jaune sont les estimations avec les modèles AR tandis qu’en violette est l’estimation utilisée par [Zanos et al., 2010].

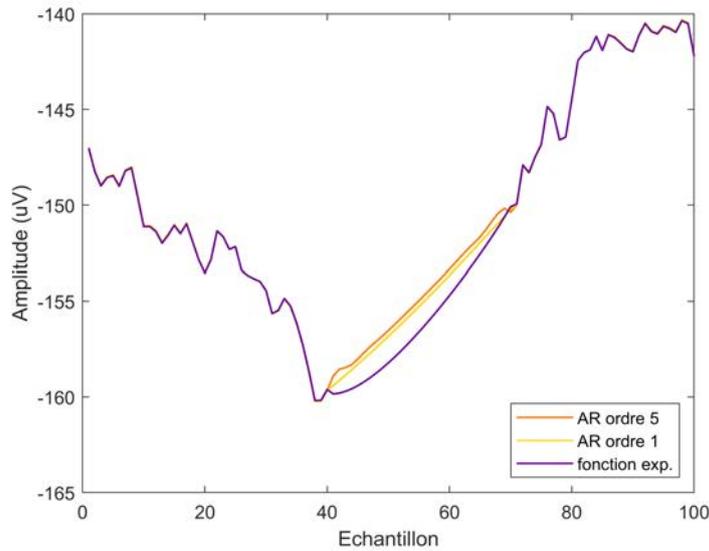


FIGURE 4.4 – Quelque soit l’approximation de la PSD utilisée, la STA sur les différents instants des spikes montre une zone lisse et sans détail. Notez la similarité entre les différents ordres du modèle AR.

mieux exploiter les données afin de contraindre les formes des spikes détectés. Afin de créer le dictionnaire des différentes formes, une décomposition en valeur singulière (SVD) sur les formes de spikes a été réalisée. Soit  $\mathbf{S}$  la matrice des spikes de dimensions  $N_s \times T_s$ ,  $N_s$  étant le nombre de spikes détectés et  $T_s$  la longueur de la fenêtre définie pour le support des spikes en nombre d’échantillons. Une SVD sur  $\mathbf{S}$  consiste à trouver trois matrices  $\mathbf{U}$ ,  $\mathbf{P}$  et  $\mathbf{V}$  tel que  $\mathbf{S} = \mathbf{UPV}^T$ . La matrice  $\mathbf{B}$  correspondra à la matrice  $\mathbf{V}$  mais en choisissant un nombre limité de colonnes (notons cette matrice  $\mathbf{V}_r$ ). La forme des spikes est ensuite estimée à partir d’un certain nombre de composantes : soit la matrice des spikes reconstruits  $\mathbf{S}_r$ , on a  $\mathbf{S}_r = \mathbf{U}_r \mathbf{P}_r \mathbf{V}_r^T$ . Plusieurs matrices réduites  $\mathbf{B}_r$  peuvent ensuite être choisies en fonction de la variabilité potentielle des

spikes (par exemple, si certaines composantes sont hautes fréquences, les considérer dans le dictionnaire permettra d’obtenir des spikes avec un contenu fréquentiel voulu). Plusieurs tailles de dictionnaire ont été étudiées (5, 10, 15, 20 et 25 composantes, rangées de la plus grande à la plus petite valeur singulière).

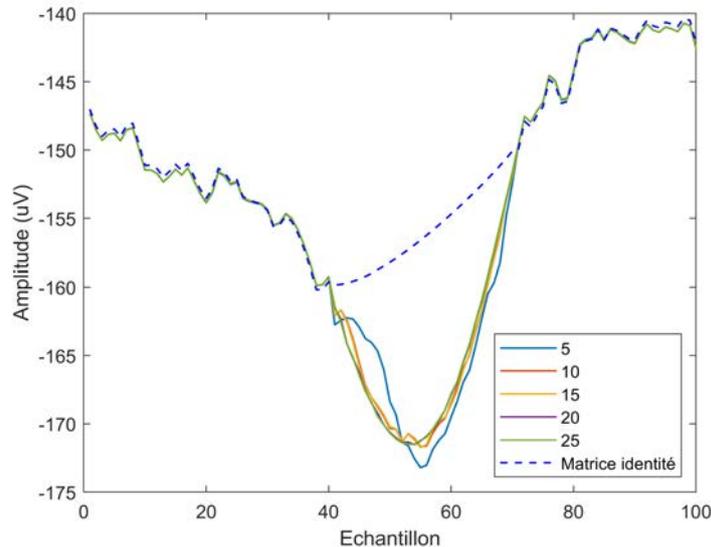


FIGURE 4.5 – STA sur les instants des spikes avec différentes matrices  $\mathbf{B}$ . Les différentes couleurs des courbes correspondent à un nombre différent de composantes.

La figure 4.5 montre la STA autour de l’instant du spike. En utilisant la matrice identité comme c’est le cas dans la méthode originale, on obtient une STA lisse sur le support du spike (pointillés bleus) : toute la variabilité du signal sur ce support a été attribuée aux spikes ou au bruit. Une telle discontinuité dans la STA est hautement improbable dans les signaux électrophysiologiques et illustre la contamination fréquentielle entre spikes/LFP. Lorsque une matrice  $\mathbf{B}$  réduite est introduite afin de contraindre la forme des spikes, la STA obtenue diffère largement de celle obtenue originellement par les auteurs et elle contient à la fois des hautes et des basses fréquences par rapport à celle obtenue par [Zanos et al., 2010] .

### 1.3 Discussion

Cette première étude a permis de pointer certains aspects insuffisamment explorés de la méthode proposée par [Zanos et al., 2010]. La séparation spikes/LFP s’appuie en grande partie sur l’introduction d’un *a priori* associé à la PSD du LFP. Le problème de séparation est donc transposé dans l’espace des fréquences et les approches présentées ici pour tenter de séparer ces deux composantes restent trop empiriques et surtout difficiles à évaluer, que ce soit par modélisation paramétrique telle que proposée par [Zanos et al., 2010] ou par l’approche statistique (modèle autorégressif) introduite dans cette thèse.

La séparation dépend également de la forme moyenne des spikes estimée par une régression linéaire sur un dictionnaire ; cette moyenne étant ensuite retirée du signal brut sur chacun des supports des spikes afin d’extraire les formes et d’estimer la composante due au LFP. Il apparaît clairement dans nos différents tests que cette étape influe grandement sur l’analyse du LFP (figure avec la STA) et que le choix du dictionnaire (impulsions de Dirac ou composantes principales issues des données) a une grande influence sur le résultat. Comme pour la méthode d’estimation de la PSD du LFP, l’évaluation des résultats obtenus avec un dictionnaire reste problématique. Enfin, vu que ces traitements doivent se faire séparément pour chaque neurone (famille de spikes), il est clair que les résultats du despiking dépendent de la qualité du spike sorting préalable.

Dans la section suivante, nous proposons une approche de spike sorting et despiking simultanées, dérivée de la méthode de [Zanos et al., 2010] mais qui n'utilise plus de spike sorting préalable ni de dictionnaire explicite (la forme des spikes est estimée pour chaque spike individuellement lors d'une classification intégrée à l'algorithme de despiking). Par ailleurs, l'extraction de la forme des spikes du signal brut par despiking conduit à de meilleures performances de classification (car la classification ne se fait plus après filtrage passe-haut, censé séparer le LFP basses fréquences des signaux de spikes). Contrairement à l'algorithme de [Zanos et al., 2010], cette méthode extrait et classe les spikes simultanément ce qui permet de s'affranchir des différentes variables comme le spike train  $\delta^k$  du neurone  $k$  ou encore de la matrice  $\mathbf{B}$ .

## 2 Séparation et classification simultanées des potentiels d'action

Une meilleure séparation entre spikes et LFP peut également trouver son intérêt dans le cadre du spike sorting. Le filtrage passe-bande généralement employé afin de détecter et classer les potentiels d'action (usuellement dans la bande [300-6000]Hz qui peut différer selon les auteurs) peut corrompre la forme de ces potentiels, tendre à les uniformiser et à rendre plus difficile leur séparation en clusters [Quiroga, 2009]. De ce fait, une estimation plus précise de la forme des spikes est susceptible d'améliorer les performances de classification. L'algorithme présenté précédemment suppose que les spikes ont déjà été classés et proviennent de  $N$  neurones différents. La séparation est réalisée à partir de ce résultat avec pour hypothèse l'uniformité de la forme des spikes issus d'un même neurone.

Dans la suite de ce manuscrit, ce formalisme bayésien est étendu afin de proposer une méthode permettant d'extraire les potentiels d'action du LFP et de les classer simultanément. Les distributions des formes de spike pour chaque cluster sont modélisées par un mélange de gaussiennes : à chaque cluster est associée une forme moyenne et une variance des formes autour de cette moyenne supposée stationnaire sur le support du spike. Pour chaque événement de spike, une forme *a posteriori* est estimée et une probabilité d'appartenance à chacune des classes est calculée. Les formes des potentiels d'action ne sont plus supposées uniformes, la variabilité des spikes étant directement prise en compte dans le modèle.

### 2.1 Modèle génératif

Le modèle additif (équation 4.1) est repris : le signal enregistré  $\mathbf{y}$  est la somme du LFP  $\mathbf{w}$ , de la composante des potentiels d'action  $\mathbf{S}$  et d'un bruit  $\boldsymbol{\varepsilon}$  :

$$\mathbf{y} = \mathbf{w} + \mathbf{S} + \boldsymbol{\varepsilon} \quad (4.10)$$

Les hypothèses proposées dans [Zanos et al., 2010] pour modéliser le LFP  $\mathbf{w}$  et le bruit  $\boldsymbol{\varepsilon}$  sont également reprises :  $\mathbf{w}$  est un processus gaussien corrélé  $\mathcal{N}(0, \gamma^2 \boldsymbol{\Gamma})$  et  $\boldsymbol{\varepsilon}$  est considéré comme un bruit blanc gaussien i.i.d de moyenne  $\mu_\varepsilon$  et de variance  $\sigma_\varepsilon^2$ . En revanche, la composante liée aux potentiels d'action  $\mathbf{S}$  est ici décrite comme une somme de  $N_s$  formes traitées chacune séparément, ou encore comme une somme de  $N_s = \sum_{k=1}^K N_k$  formes provenant de  $K$  classes distinctes (et représentant dans l'idéal les  $N$  neurones réellement enregistrés) :

$$\mathbf{S} = \sum_{n=1}^{N_s} \mathbf{s}_n * \delta_n = \sum_{k=1}^K \sum_{n=1}^{N_k} \mathbf{s}_n^k * \delta_n^k \quad (4.11)$$

Chaque  $\delta_n$  (ou  $\delta_n^k$ ) représente un Dirac positionné à l'instant du maximum en valeur absolue du potentiel d'action afin de faciliter l'étape ultérieure de classification. Contrairement à [Zanos et al., 2010], les formes  $\mathbf{s}_n^k$  d'un même neurone ne sont pas nécessairement identiques mais sont supposées suivre une distribution gaussienne autour d'une forme moyenne  $\boldsymbol{\mu}_k$  avec une variance uniforme  $\sigma_k^2$ . Cette hypothèse permet de prendre en compte les variations particulières des formes

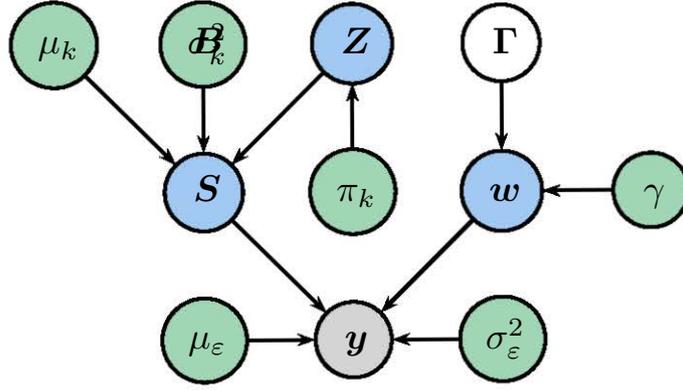


FIGURE 4.6 – Modèle hiérarchique bayésien correspondant au modèle génératif probabiliste pour l'extraction et la classification de spikes proposé dans cette thèse.

des potentiel d'action et non capturées par le bruit additif du modèle  $\varepsilon$ . La formalisation de ce mélange de gaussiennes passe par l'introduction d'une variable cachée  $Z = \{z_1, \dots, z_{N_s}\}$  prenant ses valeurs dans l'ensemble  $\{\lambda_1, \dots, \lambda_K\}$ ,  $\lambda_k$  étant le label associé au neurone  $k$ .  $\mathbf{Z}$  est le processus caché modélisant les classes d'appartenance des potentiels d'action  $\mathbf{S}$ . La loi jointe du couple  $(\mathbf{S}, \mathbf{Z})$  s'écrit :

$$p(\mathbf{S}, \mathbf{Z}) = \prod_{n=1}^N p(\mathbf{s}_n | z_n) p(z_n) \quad (4.12)$$

$$p(\mathbf{s}_n | z_n = \lambda_k) = \mathcal{N}(\boldsymbol{\mu}_k, \sigma_k^2 \mathbf{I}_{T_s}) \quad (4.13)$$

où  $\mathbf{I}_{T_s}$  est la matrice identité  $T_s \times T_s$ . Les probabilités *a priori* des classes sont supposées homogènes (identiques pour tout  $n$ ) et on note  $\{\pi_1 = p(z_n = \lambda_1), \dots, \pi_K = p(z_n = \lambda_K)\}$  les probabilités d'apparition de chaque classe.

La loi totale du modèle, dont une représentation graphique est donnée figure 4.6, s'écrit alors :

$$p(\mathbf{y}, \mathbf{w}, \mathbf{S}, \mathbf{Z}; \boldsymbol{\Theta}) = p(\mathbf{y} | \mathbf{w}, \mathbf{S}) p(\mathbf{w}) p(\mathbf{S} | \mathbf{Z}) p(\mathbf{Z}) \quad (4.14)$$

L'optimisation des paramètres du modèle  $\boldsymbol{\Theta} = \{\mu_\varepsilon, \sigma_\varepsilon^2, \gamma^2, \{\pi_k, \mu_k, \sigma_k^2\}\}$  passe par la maximisation de la log-vraisemblance du modèle [Bishop, 2006] définie comme suit :

$$\log(p(\mathbf{y}; \boldsymbol{\Theta})) = \log \sum_{n=1}^{N_s} \sum_{k=1}^K \int_{\mathbf{S}} \int_{\mathbf{w}} p(\mathbf{y}, \mathbf{w}, \mathbf{S}, \mathbf{Z}; \boldsymbol{\Theta}) d\mathbf{S} d\mathbf{w} \quad (4.15)$$

et qui représente le logarithme de la loi marginale des données  $\mathbf{y}$ . Cette optimisation par approche variationnelle est décrite dans la section suivante.

## 2.2 Optimisation variationnelle

L'approche bayésienne variationnelle (VB) [Bishop, 2006] est basée sur un schéma itératif en deux étapes similaires à l'algorithme espérance-maximisation (EM) - cet algorithme n'étant pas directement applicable ici du fait de l'inter-dépendance *a posteriori* entre les processus  $\mathbf{w}$  et  $\mathbf{S}$ . La VB consiste à introduire les densités candidates  $q(\mathbf{w})$ ,  $q(\mathbf{s}_n)$  et  $q(z_n)$  dont le produit de probabilité  $q(\mathbf{w}, \mathbf{S}, \mathbf{Z}) = q(\mathbf{w}) \prod_{n=1}^N q(\mathbf{s}_n) q(z_n)$  approxime la vraie loi *a posteriori*  $p(\mathbf{w}, \mathbf{S}, \mathbf{Z} | \mathbf{y})$ . Ces densités sont optimisées itérativement de telle sorte que leur produit  $q(\mathbf{w}, \mathbf{S}, \mathbf{Z})$  se rapproche de  $p(\mathbf{w}, \mathbf{S}, \mathbf{Z} | \mathbf{y})$ . La mise à jour de ces densités est obtenue par les égalités suivantes [Bishop, 2006] :

$$\log(q(\mathbf{w})) = \langle \log(p(\mathbf{y}, \mathbf{w}, \mathbf{S}, \mathbf{Z}; \Theta)) \rangle_{\mathbf{S}, \mathbf{Z}} + C_{\mathbf{w}} \quad (4.16)$$

$$\log(q(\mathbf{s}_n)) = \langle \log(p(\mathbf{y}, \mathbf{w}, \mathbf{S}, \mathbf{Z}; \Theta)) \rangle_{\mathbf{w}, \mathbf{Z}, \mathbf{S}_{\setminus \mathbf{s}_n}} + C_{\mathbf{s}} \quad (4.17)$$

$$\log(q(z_n)) = \langle \log(p(\mathbf{y}, \mathbf{w}, \mathbf{S}, \mathbf{Z}; \Theta)) \rangle_{\mathbf{w}, \mathbf{S}, \mathbf{Z}_{\setminus z_n}} + C_{z_n} \quad (4.18)$$

où  $\langle \cdot \rangle_{\mathbf{X}}$  désigne l'espérance selon l'ensemble de variable aléatoire  $\mathbf{X}$ . Il correspond dans ces équations à l'ensemble  $\{\mathbf{w}, \mathbf{S}, \mathbf{Z}\}$  auquel est tour à tour retirée la variable pour laquelle la loi candidate est ré-estimée ( $\{\mathbf{w}, \mathbf{Z}, \mathbf{S}\}_{\setminus \mathbf{s}_n}$  représente par exemple l'ensemble  $\{\mathbf{w}, \mathbf{Z}, \mathbf{S}\}$  auquel a été retirée la variable  $\mathbf{s}_n$ ). Les équations font également apparaître des constantes de normalisation assurant que l'intégrale de chacune de ces densités soit bien égale à 1.

Ici, l'hypothèse simplificatrice selon laquelle les potentiels d'action ne se recouvrent pas entre eux est formulée ce qui permet de considérer l'indépendance des distributions des  $N_s$  potentiels d'action détectés. Ainsi, les mises à jour de  $q(z_n)$  et  $q(\mathbf{s}_n)$  se simplifient :

$$\log(q(\mathbf{s}_n)) = \langle \log(p(\mathbf{y}, \mathbf{w}, \mathbf{S}, \mathbf{Z}; \Theta)) \rangle_{\mathbf{w}, z_n} + C_{\mathbf{s}} \quad (4.19)$$

$$\log(q(z_n)) = \langle \log(p(\mathbf{y}, \mathbf{w}, \mathbf{S}, \mathbf{Z}; \Theta)) \rangle_{\mathbf{w}, \mathbf{s}_n} + C_{z_n} \quad (4.20)$$

Par la technique de complétion du carré [Bishop, 2006], les densités  $q(\mathbf{w})$  et  $q(\mathbf{s}_n)$  s'identifient à des distributions gaussiennes de moyennes  $\hat{\mathbf{w}}$  et  $\hat{\mathbf{s}}_n$  et covariances  $\hat{\mathbf{\Gamma}}$  et  $\hat{\sigma}_n^2 \mathbf{I}_{T_s}$  dont les mises à jour sont données par :

$$\hat{\mathbf{\Gamma}} = \sigma_\varepsilon^2 \gamma^2 \Gamma (\gamma^2 \Gamma + \sigma_\varepsilon^2 I_T)^{-1} \quad (4.21)$$

$$\hat{\mathbf{w}} = 1/\sigma_\varepsilon^2 \hat{\mathbf{\Gamma}} \left( \mathbf{y} - \sum_{n=1}^{N_s} \hat{\mathbf{s}}_n * \delta_n - \mu_\varepsilon \right) \quad (4.22)$$

$$\hat{\sigma}_n^{-2} = \sigma_\varepsilon^{-2} + \sum_{k=1}^K \pi_k \sigma_k^{-2} \quad (4.23)$$

$$\begin{aligned} \hat{\mathbf{s}}_n &= \hat{\sigma}_n^2 (\delta_{-n} * (\mathbf{y} - \hat{\mathbf{w}} - \mu_\varepsilon) \Pi_{T_s} / \sigma_\varepsilon^2 \\ &\quad + \sum_{k=1}^K \pi_k \boldsymbol{\mu}_k / \sigma_k^2) \end{aligned} \quad (4.24)$$

avec  $\Pi_{T_s}$  la fonction indicatrice de largeur  $T_s$  échantillons centrée en 0 :

$$\Pi_{T_s}(x) = \begin{cases} 1 & \text{si } -\frac{T_s}{2} < x \leq \frac{T_s}{2} \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases} \quad (4.25)$$

Dans les équations précédentes,  $(\delta_{-n} * (\mathbf{y} - \hat{\mathbf{w}} - \mu_\varepsilon)) \Pi_{T_s}$  représente le segment de signal  $\mathbf{y}$  pris sur le support du  $n^{\text{ième}}$  spike, auquel ont été soustraites la contribution du LFP et la moyenne du bruit. En combinant les équations 4.21 et 4.22, on retrouve l'équation 4.6 proposée par [Zanos et al., 2010] pour l'estimation du LFP  $\hat{\mathbf{w}}$ . Les équations 4.23 et 4.23 viennent quant à elles remplacer l'équation de [Zanos et al., 2010] 4.7 pour l'estimation de la forme des potentiels d'action, où une forme propre  $\hat{\mathbf{s}}_n$  est attribuée à chaque évènement par application de la règle de décision du MAP (l'estimation correspondant à la moyenne *a posteriori* dans le cas de distributions gaussiennes). L'équation exprimant  $\hat{\mathbf{s}}_n$  montre que cette estimation peut être interprétée comme un compromis entre les observations  $\delta_{-n} * (\mathbf{y} - \hat{\mathbf{w}} - \mu_\varepsilon) \Pi_{T_s}$  et les *a priori* des formes des classes  $\boldsymbol{\mu}_k$  pondéré par les incertitudes (quantifiées par la variance du bruit  $\sigma_\varepsilon^2$  et par celles des classes  $\sigma_k^2$ ) et les probabilités *a priori* des classes  $\pi_k$ . Il est à noter qu'en comparaison à l'équation 4.7, la contribution des autres évènements  $\hat{\mathbf{s}}_{j \neq n}$  n'est pas retirée du signal lors de l'estimation de  $\hat{\mathbf{s}}_n$ , ayant fait l'hypothèse préalable de non recouvrement des évènements.

Les probabilités discrètes *a posteriori* sur les classes  $q(z_n)$  sont quant à elles mises à jour par l'équation suivante faisant apparaître la formule de Bayes :

$$q(z_n = \lambda_k) \propto \pi_k \sigma_k^{-T_s} \exp \frac{-0.5(\|\hat{\mathbf{s}}_n - \boldsymbol{\mu}_k\|^2 + T_s \hat{\sigma}_n^2)}{\sigma_k^2} \quad (4.26)$$

à une constante de normalisation près telle que la somme de ces  $K$  probabilités soit égale à 1. Cette étape de mise à jour des lois candidates, qui peut par analogie être associée à l'étape E de l'algorithme EM, est suivie d'une étape de maximisation de la log-vraisemblance du modèle permettant l'estimation des paramètres  $\Theta$ , donnant lieu aux équations de mise à jour suivantes :

$$\mu_\varepsilon = \frac{1}{T} \mathbf{1}_T \left( \mathbf{y} - \hat{\mathbf{w}} - \sum_{n=1}^{N_s} \hat{\mathbf{s}}_n * \delta_n \right) \quad (4.27)$$

$$\sigma_\varepsilon^2 = \frac{1}{T} \|\mathbf{y} - \hat{\mathbf{w}} - \sum_{n=1}^{N_s} \hat{\mathbf{s}}_n * \delta_n - \mu_\varepsilon\|^2 + \text{trace}(\hat{\mathbf{\Gamma}}) + T_s \sum_{n=1}^{N_s} \hat{\sigma}_n^2 \quad (4.28)$$

$$\gamma^2 = \frac{1}{T} \text{trace}((\hat{\mathbf{w}}^t \hat{\mathbf{w}} + \hat{\mathbf{\Gamma}}) \mathbf{\Gamma}^{-1}) \quad (4.29)$$

$$\boldsymbol{\mu}_k = \frac{\sum_{n=1}^{N_s} q(z_n = \lambda_k) \hat{\mathbf{s}}_n}{\sum_{n=1}^{N_s} q(z_n = \lambda_k)} \quad (4.30)$$

$$\sigma_k^2 = \frac{1}{T_s} \frac{\sum_{n=1}^{N_s} q(z_n = \lambda_k) \|\hat{\mathbf{s}}_n - \boldsymbol{\mu}_k\|^2}{\sum_{n=1}^{N_s} q(z_n = \lambda_k)} \quad (4.31)$$

$$\pi_k = \frac{\sum_{n=1}^{N_s} q(z_n = \lambda_k)}{N_s} \quad (4.32)$$

où il est facile de reconnaître équation 4.27 l'équivalent de l'équation 4.8 pour la ré-estimation de la moyenne du bruit dans la méthode proposée par [Zanos et al., 2010]. Des formes analytiques pour l'estimation des paramètres  $\gamma^2$  et  $\sigma_\varepsilon^2$ . Cet algorithme, qui consiste à itérer les équations 4.21 à 4.32 jusqu'à convergence, sera appelé VBSpikeSort dans la suite de ce manuscrit.

## 2.3 Initialisation de l'algorithme

### Détection par valeur seuil des potentiels d'action

Tout comme dans [Niediek et al., 2016] [Rey et al., 2015], la détection des potentiels d'action se fait par un filtrage passe-bande du signal brut dans la bande [300-6000]Hz (filtre de Butterworth d'ordre 2) suivi d'un seuillage par amplitude. La valeur du seuil est calculée telle que décrite dans le Chapitre 2 section 2.3 par utilisation d'un seuillage robuste en fonction de la *median absolute deviation* [Quiroga et al., 2004][Donoho and Johnstone, 1994].

### Estimation de $\mathbf{\Gamma}$

L'approche proposée par [Zanos et al., 2010] décrite dans la section 1.2 est ici reprise : la matrice  $\mathbf{\Gamma}$  est supposée circulante et son estimation est obtenue à partir de l'estimation de la PSD du LFP. En s'appuyant sur l'étude précédemment réalisée sur cet aspect particulier de l'approche de [Zanos et al., 2010], cette PSD est estimée par une modélisation AR du signal  $\mathbf{y}$ . L'ordre 4 a été retenu et sera utilisé dans nos applications de la méthode. Le paramètre d'échelle  $\gamma^2$  est quant à lui initialisé à 1.

### Choix du nombre de clusters

Le nombre de clusters  $K$  à produire est un paramètre d'entrée de l'algorithme VBSpikeSort et doit bien entendu refléter le nombre de SU enregistrés par l'électrode. Ce nombre est difficile

à évaluer et peut être choisi en première approximation par visualisation des formes de spikes superposées. Il peut également être fixé en évaluant les résultats de classification avec différents nombres de classes et en choisissant celui qui semble le plus pertinent visuellement ou en fonction des critères bio-physiques plus objectifs [Hill et al., 2011] [Pedreira et al., 2012] [Niediek et al., 2016].

Dans le cas de l'utilisation de modèles probabilistes tels que les mélanges de gaussiennes, il existe des fonctions de pénalisation dérivées de la théorie de l'information permettant à l'algorithme de sélectionner un nombre optimal de clusters évitant de diviser les événements en un trop grand nombre de classes [Rissanen, 1983]. Le critère de longueur de description minimale (MDL) est ici appliqué en considérant la fonction de vraisemblance marginale du couple  $(\hat{\mathbf{s}}_n, Z)$  gouvernant la classification des spikes :

$$MDL(K) = - \sum_{n=1}^{N_s} \log \sum_{k=1}^K p(\hat{\mathbf{s}}_n | z_n = \lambda_k) \pi_k + 1/2(KL - 1) \log(N_s T_s) \quad (4.33)$$

avec  $L = K(2 + T_s) - 1$  le nombre de paramètres libres intervenant dans le modèle de mélange de gaussiennes, soit le nombre de degrés de liberté de l'ensemble  $\{\pi_k, \boldsymbol{\mu}_k, \sigma_k^2\}$ . Le nombre de classe  $K$  choisi est celui qui minimise ce critère.

### Initialisation des moyennes et écart-types des clusters

Les paramètres des  $K$  clusters sont initialisés de manière naïve : les  $N_s$  spikes détectés sont triés selon leurs valeurs maximales (en valeur absolue) et divisés en  $K$  classes de même effectif  $N_s/K$  selon ce critère. La forme moyenne de l'ensemble (ou d'un sous-ensemble) des événements de chacune de ces classes est utilisée pour initialiser les moyennes  $\boldsymbol{\mu}_k$  et variances  $\sigma_k^2$  des  $K$  clusters. Une telle approche naïve tend à défavoriser la détection des SU les plus éparpillés mais demeure le meilleur compromis entre simplicité et performances après que plusieurs approches aient été testées sur différents jeux de données. Enfin, les classes sont initialement considérées comme équiprobables :  $\pi_k = 1/K \forall k$ .

## 3 Résultats

La méthode de spike sorting VBSpikeSort présentée ci-dessus est comparée avec l'algorithme WaveClus [Quiroga et al., 2004] basé sur une approche de type SPC dans l'espace des ondelettes (voir Chapitre 2, paragraphe Classification de la section 2.3). En ce qui concerne l'algorithme VBSpikeSort, l'algorithme a été initialisé de façon non supervisée (voir section 2.3). En revanche, pour WaveClus, il a été nécessaire de modifier certains paramètres de la méthode en fonction des résultats obtenus au cas par cas pour obtenir les performances présentées dans les exemples ci-dessous, sauf dans le cas de l'application à l'ensemble de la base de [Camuñas-Mesa and Quiroga, 2013] où des résultats de la littérature ont été utilisés pour la comparaison. Dans ce dernier cas, une comparaison avec une approche de classification classique basée sur les mélanges de gaussiennes (GMM) est également proposée. Il est à noter que ces algorithmes nécessitent tous une détection préalable des événements à classer. Cette procédure est identique pour toutes les méthodes, à savoir un seuillage robuste du signal dans la bande [300-6000]Hz. Ces algorithmes seront donc confrontés à la classification des mêmes événements.

Dans un premier temps, les données simulées utilisées pour l'évaluation ainsi que leur spécificité sont présentées ci-dessous. Les critères d'évaluation employés sont ensuite détaillés avant de passer à l'analyse des résultats.

### 3.1 Bases de données utilisées

La première base de données sur laquelle la méthode est évaluée est une base de données simulées disponible en ligne [Camuñas-Mesa and Quiroga, 2013]<sup>3</sup> pour laquelle une vérité-terrain est disponible. Ce jeu de données comprend 95 simulations d’enregistrement extracellulaire d’une durée de 10 minutes chacune avec une fréquence d’échantillonnage de 24 kHz. Pour chacun de ses signaux, entre 2 et 20 neurones uniques (SU) pouvant être détectés et discriminés ont été simulés : 5 simulations par nombre de SU ont été réalisées formant ainsi l’ensemble des  $5 \times 19 = 95$  simulations à disposition. A ces activités neuronales proches de l’électrode a été ajoutée l’activité de neurones lointains pour lesquels les formes de potentiels d’action ne peuvent être distinguées, formant ainsi une classe de MU. Enfin du bruit blanc a été ajouté afin de simuler l’activité de fond (LFP) des populations de neurones environnantes et la présence de bruit. Ce jeu de données offre une vérité-terrain commune permettant une comparaison des performances pour différentes méthodes de spike sorting [Niediek et al., 2016] [Pedreira et al., 2012]. Un avantage de cette base de données est que tous les neurones sont discriminables, *i.e.*, chaque SU possède *a priori* une forme de potentiel d’action propre. En effet dans ces signaux, 20 types de dynamique neuronale différentes ont été simulées en utilisant des modèles compartimentaux détaillés, correspondant à 5 morphologies de neurones  $\times$  4 paramètres de simulations différents pour le modèle de Hodgkin-Huxley. La difficulté de la classification dépend notamment ici du nombre de SU simulés : lorsqu’une simulation possède un grand nombre de SU, les formes de potentiels d’action auront tendance à se rapprocher et leur discrimination en sera rendue plus difficile.

La deuxième base de données est construite à partir de la méthode proposée dans le chapitre 3. La simulation est celle décrite dans la section 2.4 pour la simulation de signaux réalistes, où les activités vues par 8 micro-électrodes placées au sein de 8 populations indépendantes sont simulées (taux de décharge à intensité variable dans le temps, identique pour chaque neurone au sein d’une population donnée). Le nombre de neurones actifs simulés par chacune de ces populations est de l’ordre de 400 neurones excitateurs et 100 inhibiteurs. La durée de la simulation est de 60 secondes (fréquence d’échantillonnage de 32 kHz). Afin de simuler une activité basses fréquences similaire au LFP s’ajoutant aux potentiels d’action, un bruit aléatoire coloré est ajouté aux signaux, en utilisant la PSD estimée sur un signal de micro-électrode réel à l’aide d’une modélisation AR (telle que décrite au début de ce chapitre). Les résultats de classification de spikes sur 2 micro-électrodes parmi les 8 seront présentés section 3.4 que l’on dénommera voie 1 et voie 2.

En comparaison de la base de [Camuñas-Mesa and Quiroga, 2013] présentée ci-dessus, les EAPs simulés sont bien moins variés : les morphologies des neurones simulés sont identiques pour chaque type de neurone. Pour rappel (voir section 1.4), les neurones excitateurs ont été simulés avec un axone de longueur  $1000\mu\text{m}$  et de diamètre  $2\mu\text{m}$  et une dendrite de longueur  $50\mu\text{m}$  et de diamètre  $2\mu\text{m}$ . Les neurones inhibiteurs ont un axone de longueur  $200\mu\text{m}$  et de diamètre  $2\mu\text{m}$  sans dendrite résultante. Les paramètres de la dynamique d’Hodgkin-Huxley sont quant à eux identiques pour tous les neurones. De ce fait, la variabilité des formes des EAPs vues par les électrodes sera uniquement due (à la différence de morphologie inhibiteur/excitateur près) à la position relative des neurones par rapport à l’électrode. Cette position relative se réduit à deux paramètres : la distance  $d$  du centre de l’électrode au centre du soma du neurone ainsi que l’angle  $\theta$  entre le vecteur directeur axonal et l’axe électrode-soma (voir figure 4.7 pour une visualisation de ces deux paramètres) ; ainsi, deux neurones ayant ces paramètres similaires auront des formes d’EAPs très proches. Il sera donc très difficile pour un algorithme de spike sorting de pouvoir les distinguer et les EAPs provenant de ces deux neurones seront majoritairement placés dans le même cluster. Un cluster pourra donc potentiellement contenir un nombre élevé de neurones tout en contenant des formes de spikes de variabilité réduite.

Dans ce cas, la construction de la vérité-terrain est nécessairement différente de celle proposée

---

3. Lien du jeu de données : <https://www135.lamp.le.ac.uk/hgr3/>

par [Camuñas-Mesa and Quiroga, 2013], pour laquelle à une classe de SU à identifier correspond un et un seul neurone simulé. Un cluster sera ici en effet amené à contenir des EAPs de plusieurs neurones dont les paramètres de position relatives sont proches. La qualité de la classification sera donc ici mesurée en fonction de la capacité des algorithmes à produire des clusters réduits en terme d'intervalle de distance  $d$  et d'angle  $\theta$ .

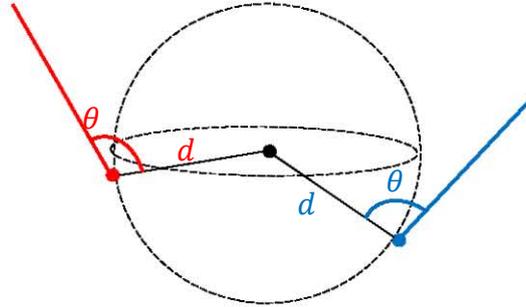


FIGURE 4.7 – Pour un même angle  $\theta$  et une même distance  $d$  par rapport au centre de l'électrode, il existe un grand nombre de configurations possibles pour un neurone (configurations rouge et bleue). Le centre de l'électrode est représenté par le point noir, les somas sont représentés par des points colorés et les axones par des droites (en rouge et bleu).

### 3.2 Critères d'évaluation

Afin d'évaluer les résultats et de comparer les méthodes, des outils d'évaluation visuels et statistiques sont présentés.

Pour commencer et afin de faciliter l'analyse, les clusters ont été rangés selon un critère calculé comme le ratio d'amplitude crête à crête de leur forme moyenne divisée par leur écart-type, dans l'ordre décroissant de ce critère. Viennent donc en premier les clusters resserrés et de grande amplitude, c'est à dire ceux les plus susceptibles de représenter des SU. En dernier apparaissent les clusters pour lesquels les amplitudes maximales des EAPs sont proches du seuil et pour lesquelles on observe une grande variabilité des formes (MU).

Le premier critère est une visualisation des clusters obtenus. Elle permet une évaluation subjective de la qualité du clustering. Pour chaque cluster, la forme moyenne du spike est superposée à l'ensemble des formes attribuées à ce cluster (en pointillés rouges). La variabilité des clusters est caractérisée par deux enveloppes supérieure et inférieure (en pointillés noirs) situées à deux fois l'écart-type de la classe. Un cluster correspondant à un SU bien estimé doit se caractériser d'une part par la forme moyenne estimée (laissée à la subjectivité et l'expérience de l'analyste) et d'autre part par une variabilité réduite (les enveloppes de l'écart-type doivent être suffisamment resserrées autour de la moyenne). Pour chaque cluster, le nombre d'EAPs classés est également donné sur la figure.

Des critères statistiques que l'on retrouve dans la littérature [Niediek et al., 2016] [Pedreira et al., 2012] sont ensuite présentés : une classe est considérée comme un vrai positif si elle contient plus de 50% des EAPs issus d'un neurone unique et si au moins 50% des spikes détectés pour ce neurone sont classés dans cette classe. Basée sur ce critère, si une classe ne correspond à aucune forme de spike et si elle n'est pas formée par au moins 50% de neurones labélisés en tant que MU, alors elle est considérée comme une faux positif. Ces ratios de classification sont uniquement calculés sur les EAPs effectivement détectés, le problème de détection étant un problème préalable à celui de la classification et donc à découpler de cette dernière lors de l'évaluation.

Ces ratios transparaissent de plusieurs façon dans les résultats présentés. D'abord un tableau récapitulatif des résultats est donné. La première colonne est l'index du cluster estimé  $\hat{C}$ , venant dans l'ordre tel qu'indiqué plus haut. La deuxième colonne représente les classes vérité-terrain

$\mathcal{C}_{VT}$  dont plus de 50% des événements ont été attribués au cluster  $\hat{\mathcal{C}}$ . Ces deux colonnes donnent donc la correspondance entre les clusters obtenus et les classes simulées. Dans le cas de la base de signaux simulés par filtrage morphologique, plusieurs neurones peuvent être attribués à un même cluster. La deuxième colonne correspond dans ce cas au nombre de neurones attribué à ce cluster, noté  $\#\mathcal{C}_{VT}$  (ce nombre sera en particulier très grand pour les clusters qui s'apparenteront au MU). La troisième colonne  $\#\hat{\mathcal{C}}$  indique le nombre de spikes présents dans le cluster considéré. La quatrième colonne  $\%\hat{\mathcal{C}} \in \mathcal{C}_{VT}$  représente la proportion du cluster  $\hat{\mathcal{C}}$  expliquée par la SU simulé majoritaire dans ce cluster, de fait dans  $\mathcal{C}_{VT}$  (on rappelle que, dans le cas des signaux obtenus par filtrage morphologique, un SU peut représenter plusieurs neurones symétriquement placés). A l'inverse, la cinquième colonne  $\%\mathcal{C}_{VT} \in \hat{\mathcal{C}}$  représente le pourcentage d'événements détectés issus des SU/neurones simulés  $\mathcal{C}_{VT}$  et classés dans les clusters estimés  $\hat{\mathcal{C}}$ .

Dans le cas de la base de Camuñas-Mesa and Quiroga [2013], une méthode de classification sera donc considérée comme parfaite si pour chaque cluster correspond une et une seule classe  $\mathcal{C}_{VT}$  et si ces deux derniers pourcentages atteignent les 100%. Ceci est partiellement vrai dans le cas des données obtenues par filtrage morphologique, où l'on a vu que si plusieurs neurones ont des positions relatives très proches, alors ils peuvent être considérés comme faisant parti d'un même cluster vérité-terrain. De ce fait, le résultat de classification doit dans ce cas être évalué au regard des intervalles de distance  $d$  et d'angle  $\theta$  obtenu pour chacun de ces clusters. Ces intervalles constituent respectivement les colonnes 6 et 7 des tableaux présentés plus loin dans le cas de ces simulations, intitulées  $I_d$  et  $I_\theta$ .

Enfin, pour chaque résultat de clustering, une matrice de confusion est produite. Une telle matrice permet de mesurer la qualité d'un système de classification et est très utilisée dans le domaine de l'apprentissage supervisé ou le data mining [Chawla, 2009] : chaque ligne correspond à l'index d'un cluster estimé tandis que chaque colonne correspond à une classe réelle, la matrice étant normalisé à 1 (ou 100%) selon ces colonnes. L'échelle de nuance de gris sur la représentation visuelle des matrices indique donc la répartition d'un neurone dans les classes : plus une case est blanche (valeur proche de 1), plus les spikes de ce neurone (identifié par l'index de la colonne) ont été majoritairement placés dans cette classe. L'un des avantages de la matrice de confusion est qu'elle donne un aperçu visuel rapide de la qualité d'un résultat de classification. Dans notre cas, elle va nous permettre de voir les classes vérité-terrain (SU ou MU) qui ont été classés dans plusieurs clusters, ou les clusters constitués d'une ou plusieurs de ces classes vérité-terrain. Un clustering performant montrera une matrice de confusion avec peu de recouvrement de neurones entre les différentes classes (une valeur proche de 1 sur chaque ligne et sur chaque colonne).

### 3.3 Résultats sur la base de données de [Camuñas-Mesa and Quiroga, 2013]

Les résultats de classification sont d'abord analysés pour deux exemples jugés représentatifs parmi les 95 que comporte la base. Le premier, de moindre complexité, est l'exemple 4 contenant 4 SU. Le second, l'exemple 16, contient 8 SU et présente davantage de difficultés, permettant d'illustrer les capacités et limites des algorithmes testés. Enfin, les résultats sur l'ensemble de la base seront présentés et comparés synthétiquement avec d'autres algorithmes de la littérature.

#### Exemple 4 : 4 SU

**Résultats de détection.** Cet exemple comprend 4 SU et 1 classe de MU. Près de 69.3% des spikes (appartenant à des SU ou à des MU) ont été détectés et tous les spikes appartenant à des SU l'ont été. Peu de faux-positifs (*i.e.*, les événements dépassant le seuil et qui ne sont pas issus de neurones SU ou MU simulés) ont été détectés (73 au total) représentant seulement 2% des événements détectés (supérieures au seuil).

**Résultats de classification.** Les figures 4.8 et 4.9 présentant les clusters obtenus après classification par les deux algorithmes testés (VBSpikeSort et WaveClus) sont très similaires tant en

nombre de classes qu'en nombre d'évènements classés et représentent de façon très fidèle la vérité-terrain, comme en témoigne le tableau 4.1 : chaque cluster correspond une classe vérité-terrain et où les pourcentages d'adéquation entre ces ensembles sont toutes proches de (et parfois égaux à) 100%. On note un léger avantage pour la méthode WaveClus sur l'approche VBSpikeSort pour cet exemple. Les matrices de confusion sont visuellement identiques pour ces deux classes (voir figures 4.10 et 4.11) et montrent clairement qu'à chaque classe (SU ou MU) correspond de manière exclusive une des 5 classes formées par chacun des deux algorithmes.

On remarque ici que l'amplitude maximale des spikes n'est pas une indication suffisante pour pouvoir les séparer (les clusters 1 et 2 d'un côté, et 3 et 4 de l'autre, étant d'amplitudes similaires). C'est bien la forme du spike sur toute la longueur du support qui permet la classification, notamment le rebond plus ou moins marqué et la forme plus ou moins évasée dans la seconde partie du support.

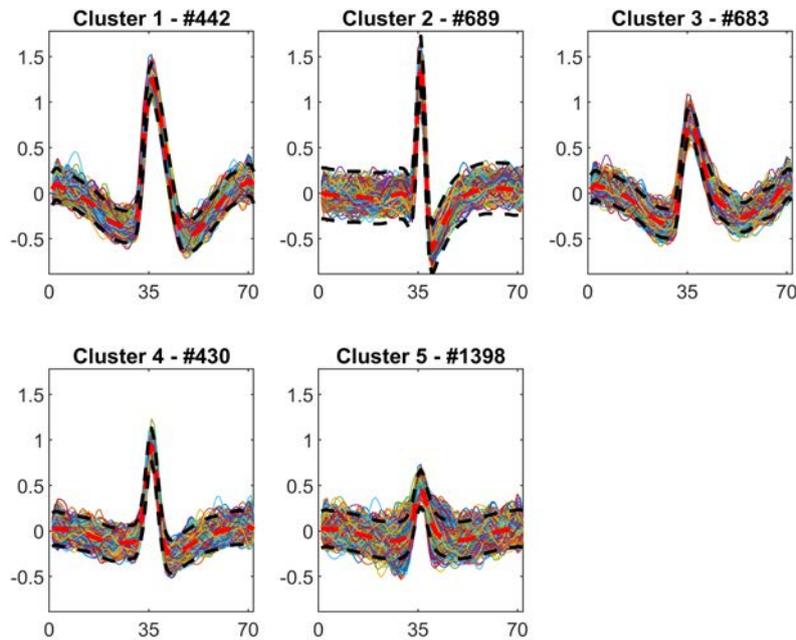


FIGURE 4.8 – Exemple 4 : classes obtenues après classification avec VBSpikeSort.

$\hat{C}$	$\#\mathcal{C}_{VT}$	$\#\hat{C}$	$\%\hat{C} \in \mathcal{C}_{VT}$	$\%\mathcal{C}_{VT} \in \hat{C}$
1	1	442	99.5	99.8
2	4	689	99.7	100.0
3	3	683	98.5	98.2
4	2	430	99.1	98.8
5	MU	1398	94.0	99.2
1	1	445	96.8	99.3
2	4	691	100.0	100.0
3	3	703	99.1	100.0
4	2	450	100.0	100.0
5	MU	1328	94.3	98.4

TABLE 4.1 – Exemple 4 : résultats de classification. Haut du tableau : algorithme VBSpikeSort. Bas du tableau : algorithme WaveClus.

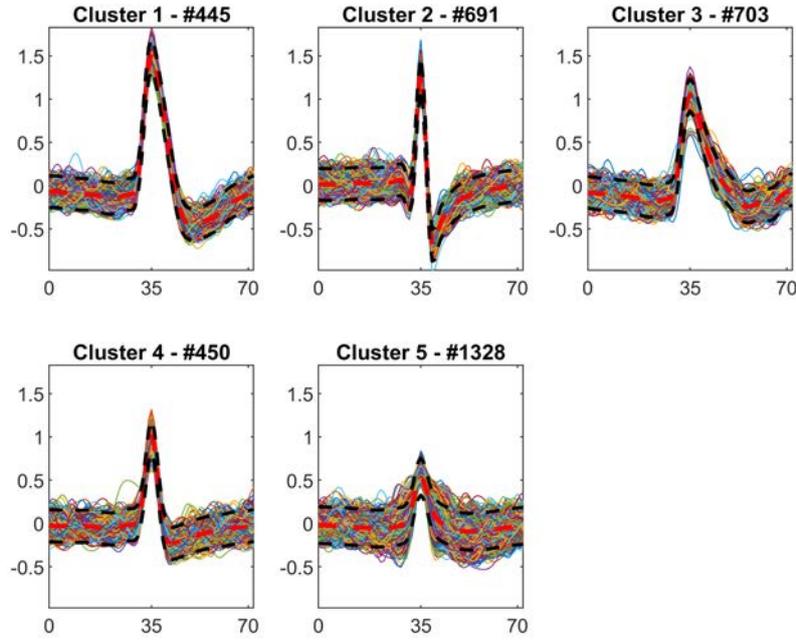


FIGURE 4.9 – Exemple 4 : classes obtenues après classification avec WaveClus.

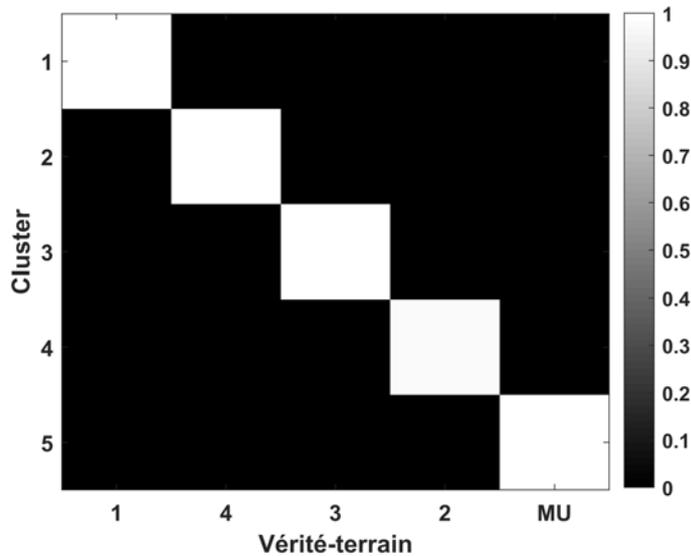


FIGURE 4.10 – Exemple 4 : matrice de confusion obtenue après classification avec VBSpikeSort.

### Exemple 16 : 8 SU

**Résultats de détection.** Concernant la voie 16, contenant 8 classes de SU et 1 classe MU, 79% des spikes (appartenant à des SU ou à des MU) ont été détectés et tous les spikes appartenant à des SU l'ont été. 50 faux-positifs ont été détectés, représentant moins de 1% de l'ensemble des évènements détectés.

**Résultats de classification.** En comparant les figures présentant les clusters estimés par chacune des deux méthodes (4.12 et 4.13), les résultats semblent à nouveau très proches et le nombre de classes estimées est le même pour les deux méthodes. Si certaines formes de cluster

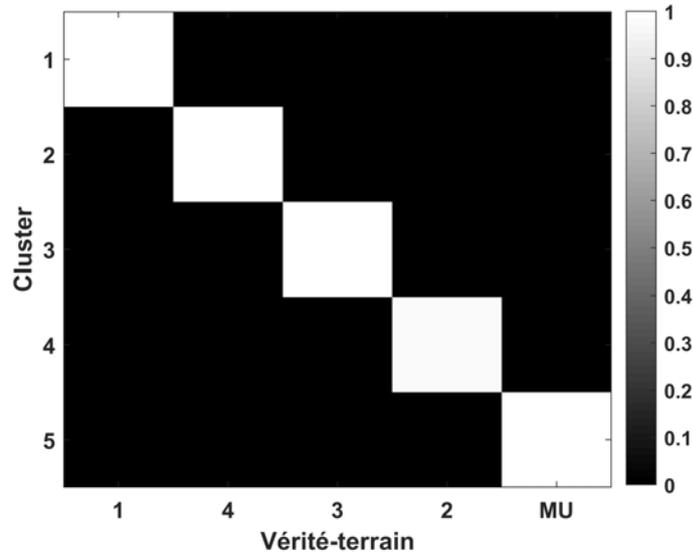


FIGURE 4.11 – Exemple 4 : matrice de confusion obtenue après classification avec WaveClus.

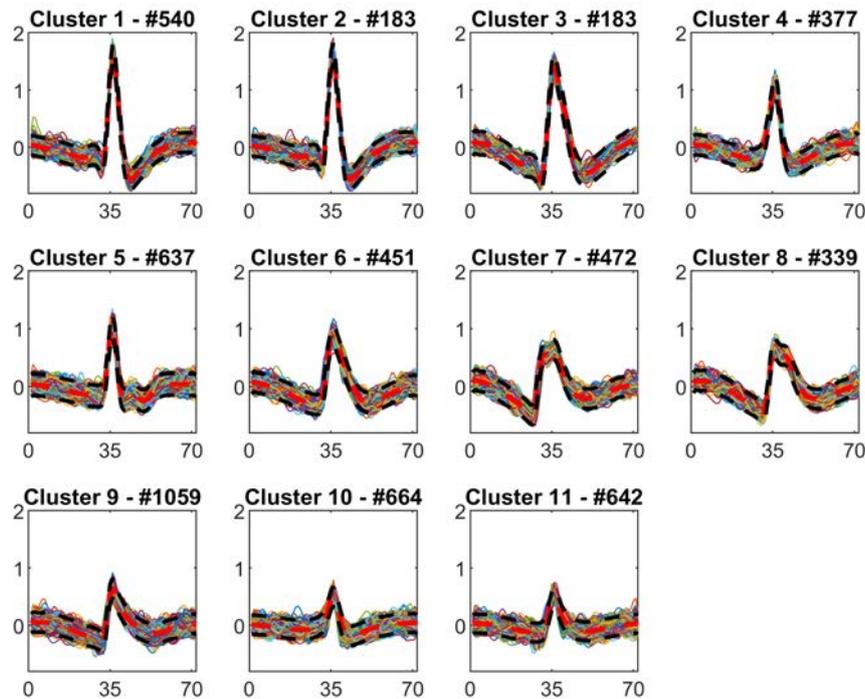


FIGURE 4.12 – Exemple 16 : classes obtenues après classification avec VBSpikeSort.

se distinguent et semblent bien pouvoir provenir d'un SU, il serait difficile sans vérité-terrain de pouvoir s'exprimer sur la qualité du résultat tant certaines classes semblent visuellement proches.

Les matrices de confusion (figures 4.14 et 4.14) sont ici plus utiles pour analyser les résultats. On remarque que pour les deux algorithmes, 5 SU parmi les 8 simulés sont particulièrement bien estimés (les classes vérité-terrain 1, 2, 3, 7 et 8), ce qui se confirme à la lecture du tableau 4.2. En revanche, pour les deux algorithmes, les classes vérité-terrain 5 et 4 ont été scindées en plusieurs classes estimées (chiffres en rouge dans le tableau). L'algorithme VBSpikeSort scinde

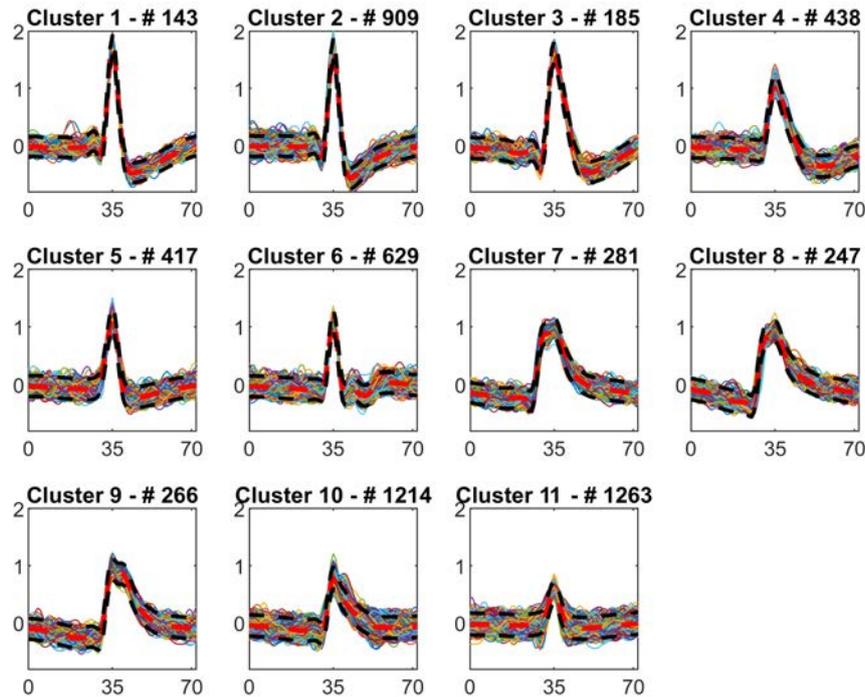


FIGURE 4.13 – Exemple 16 : classes obtenues après classification avec WaveClus.

ces classes vérité-terrain en 2 classes (1 et 2 pour la  $\mathcal{C}_{VT}$  5, respectivement 7 et 8 pour la  $\mathcal{C}_{VT}$  4), alors que WaveClus scinde la  $\mathcal{C}_{VT}$  5 toujours en 2 classes estimées (1 et 2), mais la  $\mathcal{C}_{VT}$  4 en 3 estimées (7, 8 et 9). En pratique, cette surestimation du nombre de classes n'est pas un problème majeur, car une fusion de ces classes lors d'un post-traitement devrait permettre de retrouver presque parfaitement ces deux SU, avec quelques non-détections pour la  $\mathcal{C}_{VT}$  5 coté WaveClus (0.2% des spikes du  $\mathcal{C}_{VT}$  5 ne sont pas classés ni dans la classe 1, ni dans la 2), et légèrement plus de non-détections pour les deux algorithmes pour la  $\mathcal{C}_{VT}$  4 (2,2% coté WaveClus, 2,4% coté VBSpikeSort).

Enfin le SU simulé (vérité-terrain)  $\mathcal{C}_{VT}$  6 n'est retrouvé par aucun des deux algorithmes. Cet SU est en effet peu détecté (nombre de spikes détectés égal à 56 événements) par rapport aux effectifs des autres classes, ce qui rend difficile la formation d'un cluster pour ce seul neurone. Sa forme est par ailleurs un intermédiaire entre celle des SU 1 et 8, expliquant sa classification en grande majorité dans les clusters représentant ces classes, et ce pour les deux méthodes testées.

Il est toutefois difficile à la lumière de ces deux seuls exemples illustratifs de tirer des conclusions sur l'éventuelle supériorité de l'un ou l'autre des algorithmes. Pour obtenir davantage d'indications, des statistiques plus complètes sur l'ensemble de la base sont présentées dans la section suivante.

## Résultats sur l'ensemble de la base

**Résultats de détection.** Concernant la détection des événements de spikes sur l'ensemble de la base des 95 exemples, le nombre de faux-positifs varie de 1.2% à 3.4% du nombre total de spikes détectés (de 5 à 123 selon les exemples). En moyenne, 75.7% du nombre total des potentiels d'action des neurones simulés sont détectés (MU inclus, écart-type de 7.4%) et 95.6% des événements issus de neurones assimilables à des SU sont détectés (écart-type de 1.9%). Ces résultats sont très comparables à ceux obtenus par d'autres études menées sur cette même base

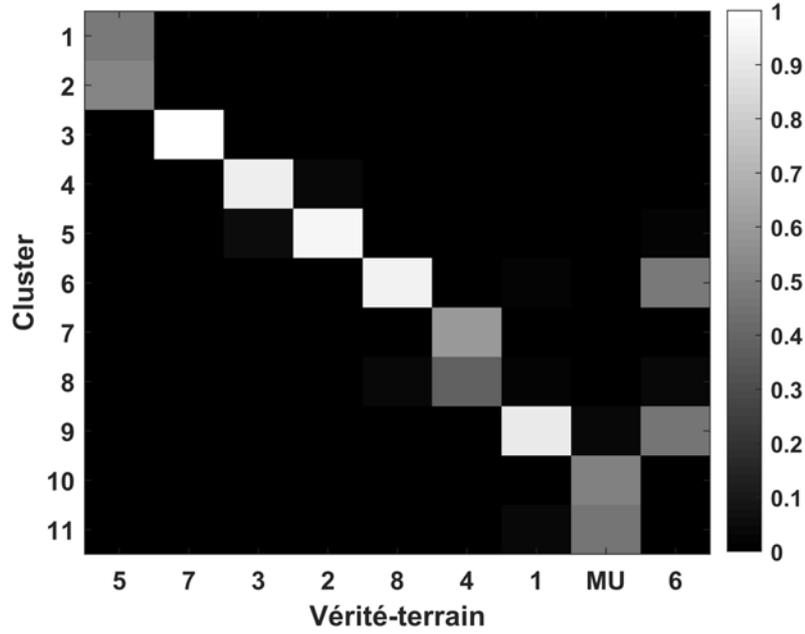


FIGURE 4.14 – Exemple 16 : matrice de confusion obtenue après classification avec VBSpikeSort.

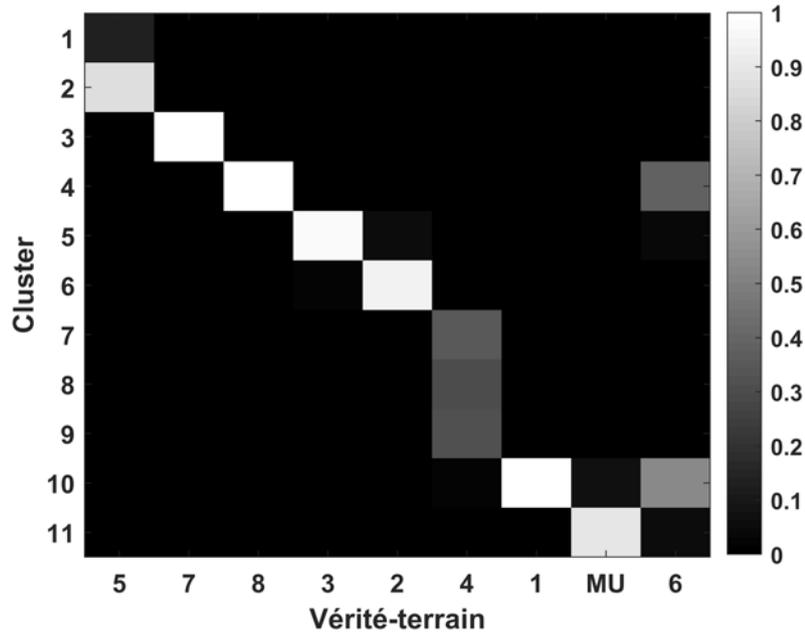


FIGURE 4.15 – Exemple 16 : matrice de confusion obtenue après classification avec WaveClus.

de données, et en particulier celle de [Niediek et al., 2016]).

**Résultats de classification.** Les auteurs de cette étude ont cherché à améliorer la méthode WaveClus, en ajoutant des paradigmes de sélection/fission/fusion des clusters au cours des itérations de l’algorithme. Ces améliorations sont notamment liées à une sélection automatique de clusters candidats pour différents paramètres de températures, les clusters obtenus pouvant être à nouveau scindés en plusieurs clusters ou encore fusionnés automatiquement si nécessaire (voir

$\hat{\mathcal{C}}$	$\#\mathcal{C}_{VT}$	$\#\hat{\mathcal{C}}$	$\%\hat{\mathcal{C}} \in \mathcal{C}_{VT}$	$\%\mathcal{C}_{VT} \in \hat{\mathcal{C}}$
1	5	506	100.0	48.4
2	5	540	100.0	51.6
3	7	183	100.0	100.0
4	3	377	93.6	93.6
5	2	636	96.1	96.1
6	8	451	84.7	95.0
7	4	472	100.0	60.0
8	4	339	87.3	37.6
9	1	1059	91.4	91.5
10	MU	664	96.4	50.0
11	MU	642	90.5	45.4
1	5	143	100.0	13.6
2	5	909	100.0	86.2
3	7	185	100.0	100.0
4	8	438	94.3	99.8
5	3	417	90.9	97.9
6	2	629	98.6	95.1
7	4	281	100.0	34.7
8	4	247	100.0	30.5
9	4	266	99.2	32.6
10	1	1214	88.0	98.6
11	MU	1263	95.2	90.6

TABLE 4.2 – Exemple 16 : résultats de classification. Haut du tableau : algorithme VBSpikeSort. Bas du tableau : algorithme WaveClus. En rose les clusters scindés (voir le texte pour les explications).

[Niediek et al., 2016] pour les détails de cette procédure). Les auteurs montrent que les résultats obtenus par cette méthode, appelée Combinato, sont significativement supérieurs à ceux obtenus par l’algorithme WaveClus originel. A noter que la méthode a été appliquée en mode automatique sans intervention manuelle et a été calibrée sur l’exemple 1 de cette même base selon les auteurs. Les performances de la méthode VBSpikeSort sont ici comparées à ces résultats qui nous ont été fournis par les auteurs de l’étude.

Une comparaison avec une méthode par mélange de gaussiennes directement appliquée sur les formes de spikes (filtrées dans la bande [300-6000]Hz) est également présentée sur ces données. Cette comparaison permet de mettre en avant les bénéfices apportés par la séparation spikes/LFP intégrée dans la méthode VBSpikeSort.

Les résultats sont résumés sur la figure 4.16, sur laquelle on retrouve les taux moyens de vrais positifs pour chacun des 19 sous-ensembles de 5 signaux contenant un même nombre de SU simulés ainsi que l’écart-type (std) associé. La classification idéale est caractérisée par la ligne discontinue diagonale ou le nombre de vrais positifs suit de façon linéaire le nombre de SU simulés. A l’étude de ces courbes, l’approche VBSpikeSort s’avère toujours meilleure que celle de Combinato ou de GMM, la différence de performances augmentant avec le nombre de pointes simulées. La méthode VBSpikeSort montre globalement de meilleures performances que les approches Combinato et GMM, avec 78.1% (std : 10.7%) de vrais positifs, tandis que Combinato atteint un ratio de 71.5% (std : 13.8%,  $p=1e-3$ , Wilcoxon signed-rank test), et GMM produit 70.6% (std : 8.2%,  $p=9e-4$ ). Par ailleurs, Combinato est ainsi légèrement plus performant que l’approche par mélange de gaussiennes mais cette différence observée ne se révèle pas globalement significative ( $p=0.97$ ).

Ce constat reste identique lorsque l’on restreint l’étude aux données contenant un nombre

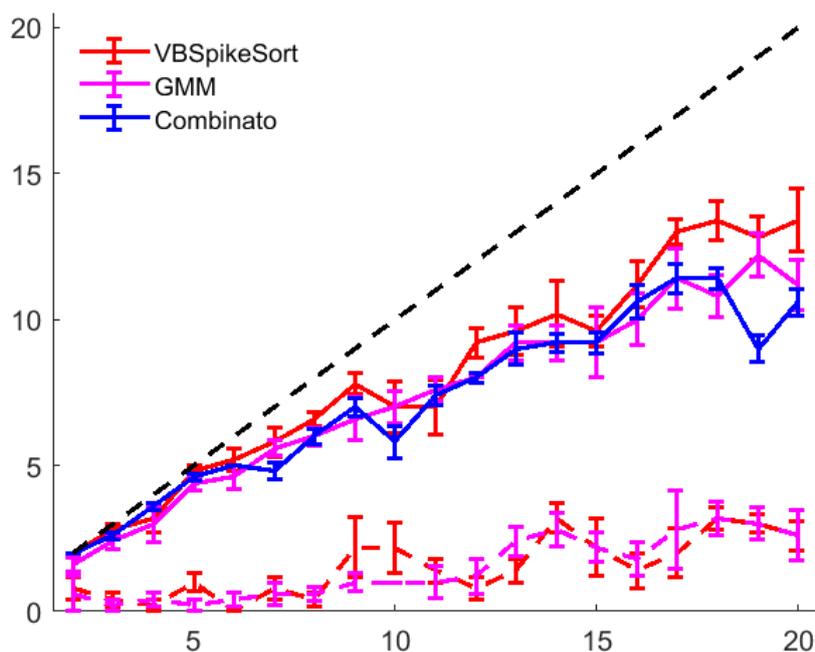


FIGURE 4.16 – Performances sur la base de [Camuñas-Mesa and Quiroga, 2013] : moyenne des taux de vrais positifs (trait plein) et des faux positifs (trait discontinu) vs nombre de SU simulés pour les algorithmes VBSpikeSort, GMM et Combinato (les valeurs de faux positifs ne nous ont pas été transmises en ce qui concerne l’algorithme Combinato).

élevé de SU (8 et au-delà). Sur ce sous-ensemble, notre approche atteint un taux de vrais positifs égal à 70.5% (std : 9.2%), Combinato atteint 64.5% (std : 8.2%,  $p=7e-4$ ), et GMM atteint 66.2% (std : 5.5%,  $p=3.4e-3$ ). La différence constatée ici entre GMM et Combinato n’est pas non plus significative ( $p=0.53$ ).

Nous évaluons également la méthode en termes de faux positifs (lignes discontinues, non fournis par les auteurs pour Combinato). Le nombre moyen de faux positifs varie dans les mêmes intervalles (de 0 à 3) et, sans surprise, tend à augmenter avec le nombre d’unités simulées. Aucune différence significative n’est observée entre l’approche GMM et l’approche VBSpikeSort ( $p=0.87$ ). Rappelons que la présence de faux-positifs n’est pas nécessairement rédhitoire pour un algorithme de spike sorting. Tel qu’illustré dans les résultats de l’exemple 16, un post-traitement peut permettre de ré-attribuer ces spikes à un autre cluster contenant les événements issus d’un même neurone, consolidant ainsi le résultat de classification. Un tel processus de ré-attribution reste cependant délicat à mettre en oeuvre dans le cas réel, tant il est difficile de savoir si les variations de forme d’un cluster à un autre sont dues à la variabilité des formes de spikes issus d’un même neurone ou à la différence entre formes de spikes issus de deux neurones distincts.

### 3.4 Signaux simulés par filtrage morphologique

Les résultats sont présentés sur deux voies parmi les 8 simulées, dénommées arbitrairement voie 1 et voie 2. Les critères d’évaluation quantitatifs et visuels sont donnés ensemble pour ces deux signaux (tableaux 4.3 et 4.4 et figures 4.17, 4.18, 4.19 et 4.20). Ces résultats sont analysés conjointement.

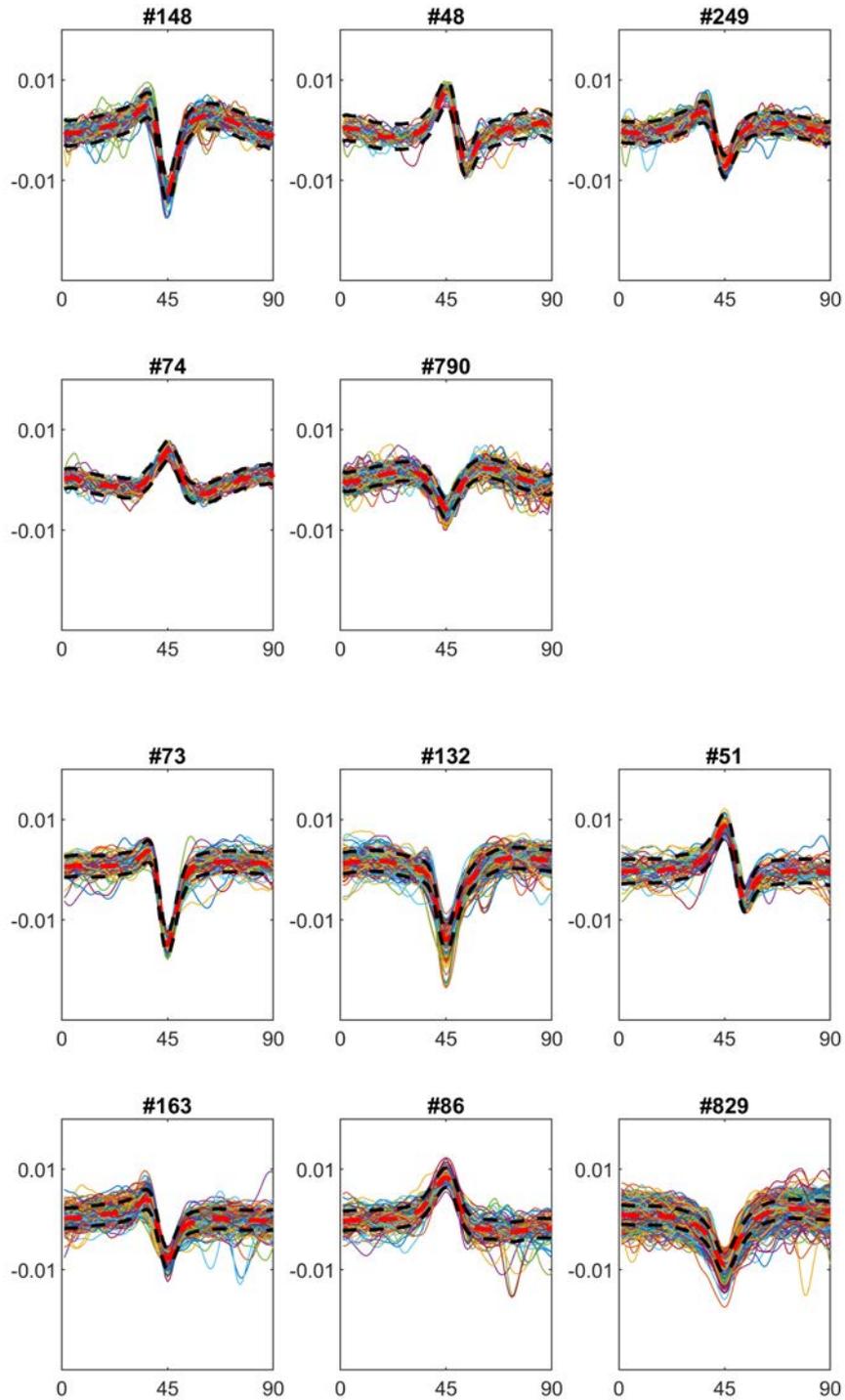


FIGURE 4.17 – Voie 1 : classes obtenues après classification avec VBSpikeSort (haut) et WaveClus (bas).

## Analyse

**Résultats de détection.** L'étape de détection est la même pour les deux algorithmes, cependant l'algorithme VBSpikeSort ne prend pas en compte les évènements qui se chevauchent (situation non simulée dans les signaux de [Camuñas-Mesa and Quiroga, 2013]). Lorsque deux évènements sont détectés à moins de 3ms d'intervalle, seul l'évènement de plus grande amplitude

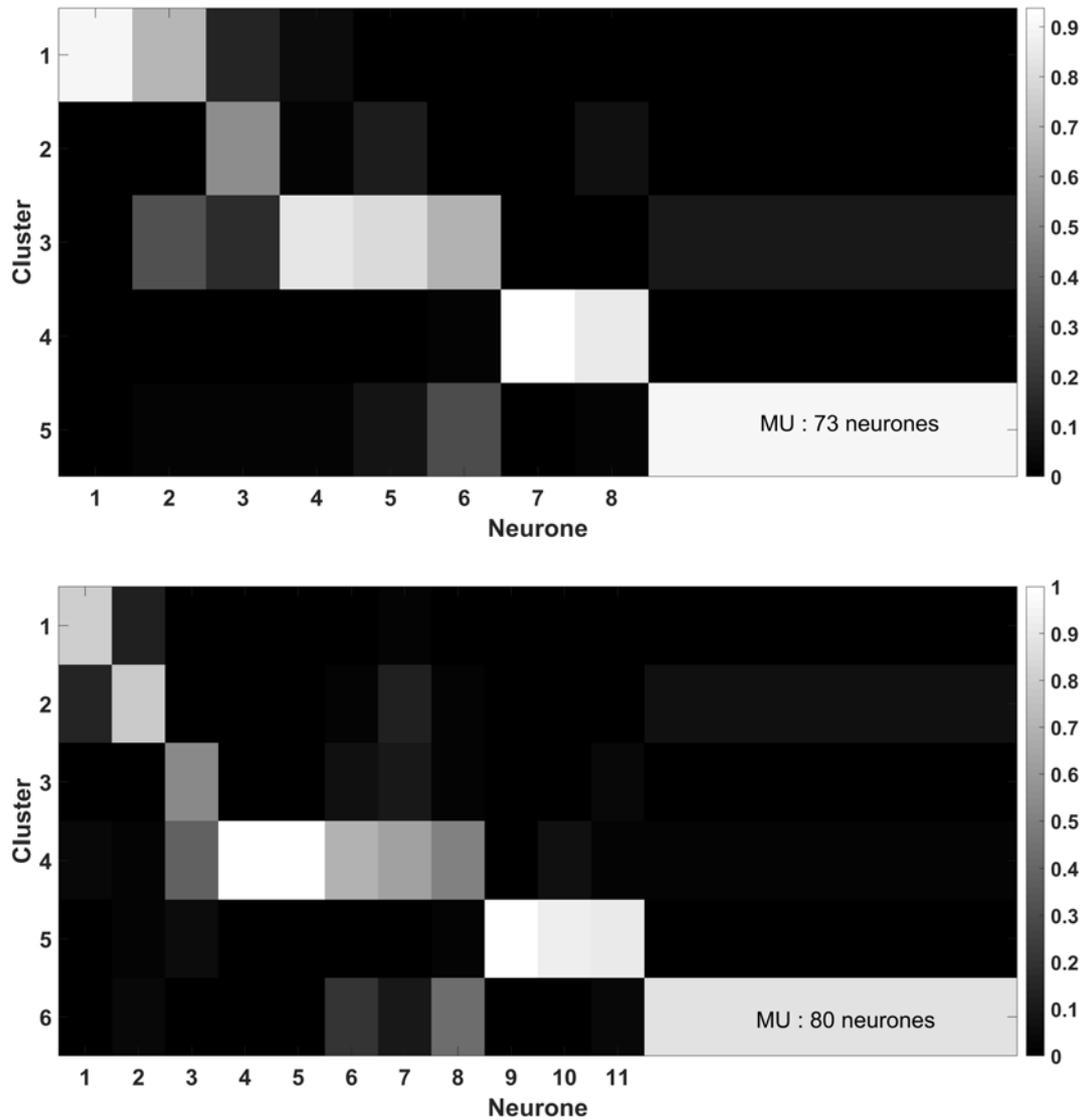


FIGURE 4.18 – Voie 1 : matrices de confusion obtenues après classification avec VBSpikeSort (haut) et WaveClus (bas).

est considéré par l’algorithme VBSpikeSort. Ceci conduit à une légère différence en termes de nombre de formes classées par les deux algorithmes, ce qui n’a cependant que peu d’influence sur l’analyse globale des résultats de classification. Dans le cas de la voie 1, 1334 évènements sont ainsi détectés, 25 évènements étant écartés dans le cas de VBSpikeSort (soit 1309 formes à classer par VBSpikeSort). 1487 évènements sont détectés sur la voie 2, avec 39 cas de recouvrements tels que définis ci-dessus, soit 1448 évènements considérés en entrée de l’algorithme VBSpikeSort. En ce qui concerne la plausibilité physiologique des simulations au regard de ces résultats, l’ordre de grandeur du nombre d’évènements détectés est le même que celui obtenu sur signaux réels (pour une durée équivalente, voir Chapitre 5, section 5.2). Ce nombre est à mettre en regard avec la densité des neurones dans la structure considérée et le taux d’activation des neurones.

**Résultats de classification.** L’évaluation visuelle des clusters (figure 4.17 pour la voie 1 et 4.19 pour la voie 2) laisse apparaître des formes de potentiels d’action typiques reflétant bien les formes obtenues dans le chapitre 3. Les clusters ont été ordonnés selon le critère de SU défini plus haut. Les formes plus amples et bien resserrées autour de la moyenne des clusters de

$\hat{C}$	$\#C_{VT}$	$\#\hat{C}$	$\%\hat{C} \in C_{VT}$	$\%C_{VT} \in \hat{C}$	$I_d$	$I_\theta$
1	2	130	84.6	79.7	[68, 73]	[38, 39]
2	1	44	75.0	51.6	142	22
3	3	236	53.8	77.4	[103, 118]	[36, 44]
4	2	71	97.2	87.3	[202, 298]	[5, 19]
5	73	754	97.1	85.2	[63, 278]	[7, 156]
1	1	73	83.6	80.3	68	38
2	1	132	35.6	79.7	73	39
3	1	51	68.6	53.8	142	22
4	5	163	66.9	61.9	[99, 172]	[36, 120]
5	3	86	81.4	92.1	[172, 298]	[5, 39]
6	80	829	94.7	89.0	[61, 284]	[49, 153]

TABLE 4.3 – Voie 1 : Résultats de classification. Haut du tableau : algorithme VBSpikeSort. Bas du tableau : algorithme WaveClus.

$\hat{C}$	$\#C_{VT}$	$\#\hat{C}$	$\%\hat{C} \in C_{VT}$	$\%C_{VT} \in \hat{C}$	$I_d$	$I_\theta$
1	5	350	94.8	84.7	[91, 142]	[16, 29]
2	4	278	75.4	75.7	[43, 64]	[45, 104]
3	8	365	63.7	72.7	[85, 169]	[25, 94]
4	1	35	33.3	43.5	136	31
5	77	420	83.6	70.3	[63, 268]	[35, 176]
1	1	95	68.4	66.3	142	16
2	2	105	38.1	53.3	[51, 232]	[57, 91]
3	3	283	56.9	72.2	[98, 139]	[18, 27]
4	1	39	2.6	100	194	42
5	88	965	94.1	83.3	[43, 274]	[25, 157]

TABLE 4.4 – Voie 2 : Résultats de classification. Haut du tableau : algorithme VBSpikeSort. Bas du tableau : algorithme WaveClus.

chaque figure laissent bien penser à des SU, sauf pour le dernier cluster, d’amplitude faible et de grande variabilité et ressemblant davantage à un MU. Les effectifs des classes donnés au dessus de chacune des figures confirment cette observation, ce dernier cluster ayant dans chaque cas un nombre bien plus élevé d’évènements classés.

Ceci est confirmé au regard des matrices de confusion (figures 4.18 pour la voie 1 et 4.20 pour la voie 2) et des tableaux de valeurs (tableau 4.3 pour la voie 1 et tableau 4.4 pour la voie 2), où on peut voir qu’à l’ensemble des clusters estimés ont été attribués un nombre limité de neurones (allant tout de même jusqu’à 8 pour le cluster 3 produit par l’algorithme VBSpikeSort sur la voie 2, voir tableau 4.4), le dernier cluster ayant systématiquement un nombre de neurones attribués de l’ordre de 80. Concernant la visualisation des matrices de confusion, les deux algorithmes testés montrent des résultats satisfaisants malgré ce contexte applicatif difficile. Les valeurs tendent globalement vers les extrêmes (blanc ou noir) avec relativement peu de valeurs intermédiaires (cases grisées) et on constate peu de recouvrement entre les clusters, l’essentiel de ces recouvrements impliquant la dernière classe représentant le MU.

L’approche VBSpikeSort a tendance à regrouper davantage de neurones par rapport à la méthode WaveClus, tout en gardant des intervalles distance/angle réduit, en particulier pour les 3 premiers clusters de la voie 1 (tableau 4.3). Dans le cas de l’approche WaveClus, davantage de clusters estimés sont associés à un et un seul neurone majoritaire, en revanche les valeurs de la colonnes 4 sont globalement plus faibles que celles obtenues avec l’algorithme VBSpikeSort, les clusters étant donc moins bien expliqués par les ensembles de neurones qui leur sont associés.

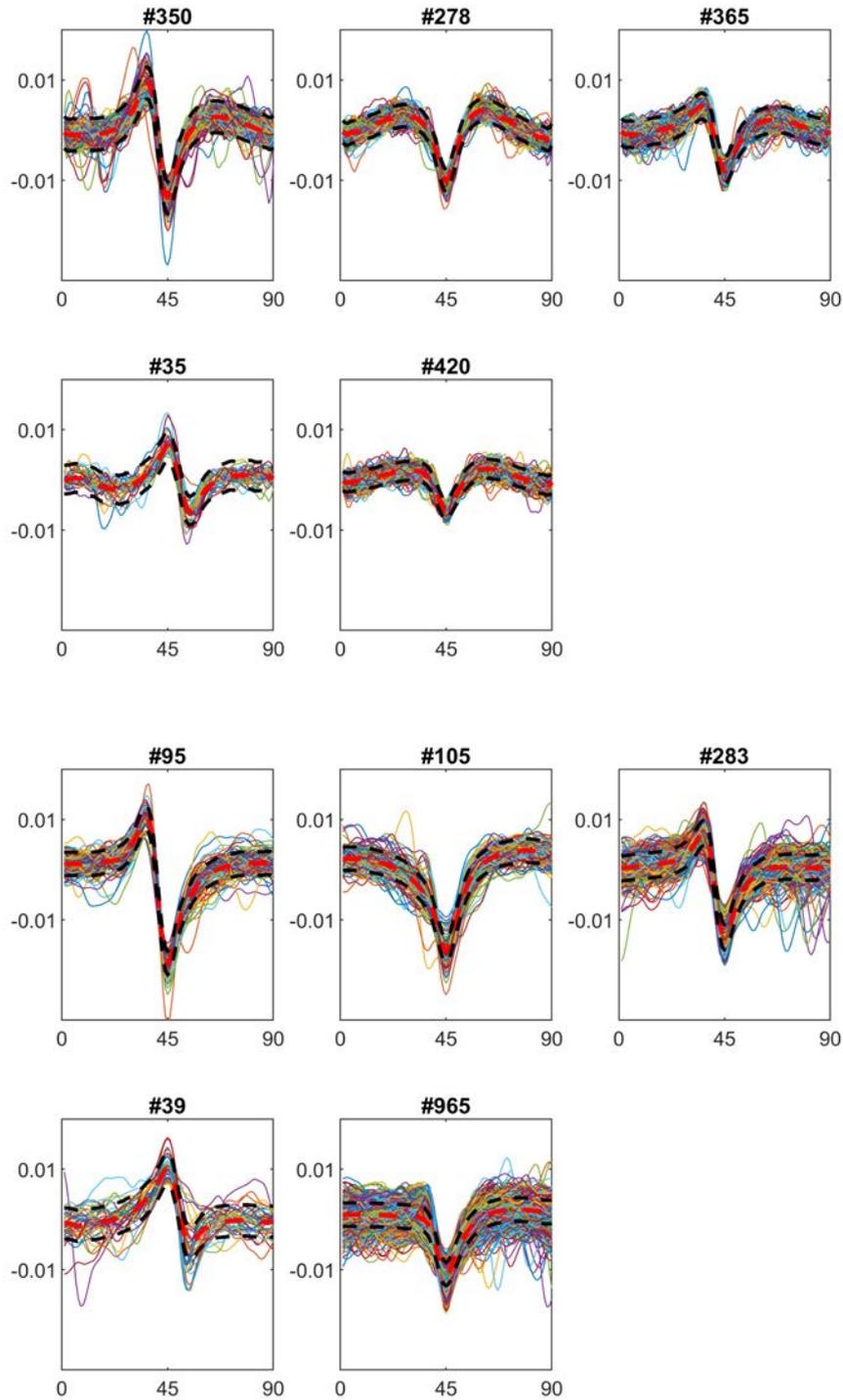


FIGURE 4.19 – Voie 2 : classes obtenues après classification avec VBSpikeSort (haut) et WaveClus (bas).

Le cluster 1 estimé par VBSpikeSort dans le cas de la voie 1 (tableau 4.3), auquel ont été attribués deux neurones de paramètres d'angle et de distance très proches, illustre bien l'ambiguïté qui peut exister entre les formes d'EAPs de deux neurones aux positions et orientations symétriques vis à vis de l'électrode. Ce cas de figure est amplifié dans nos simulations du fait de la morphologie stéréotypée des neurones simulés, mais ne semble pour autant pas impossible dans

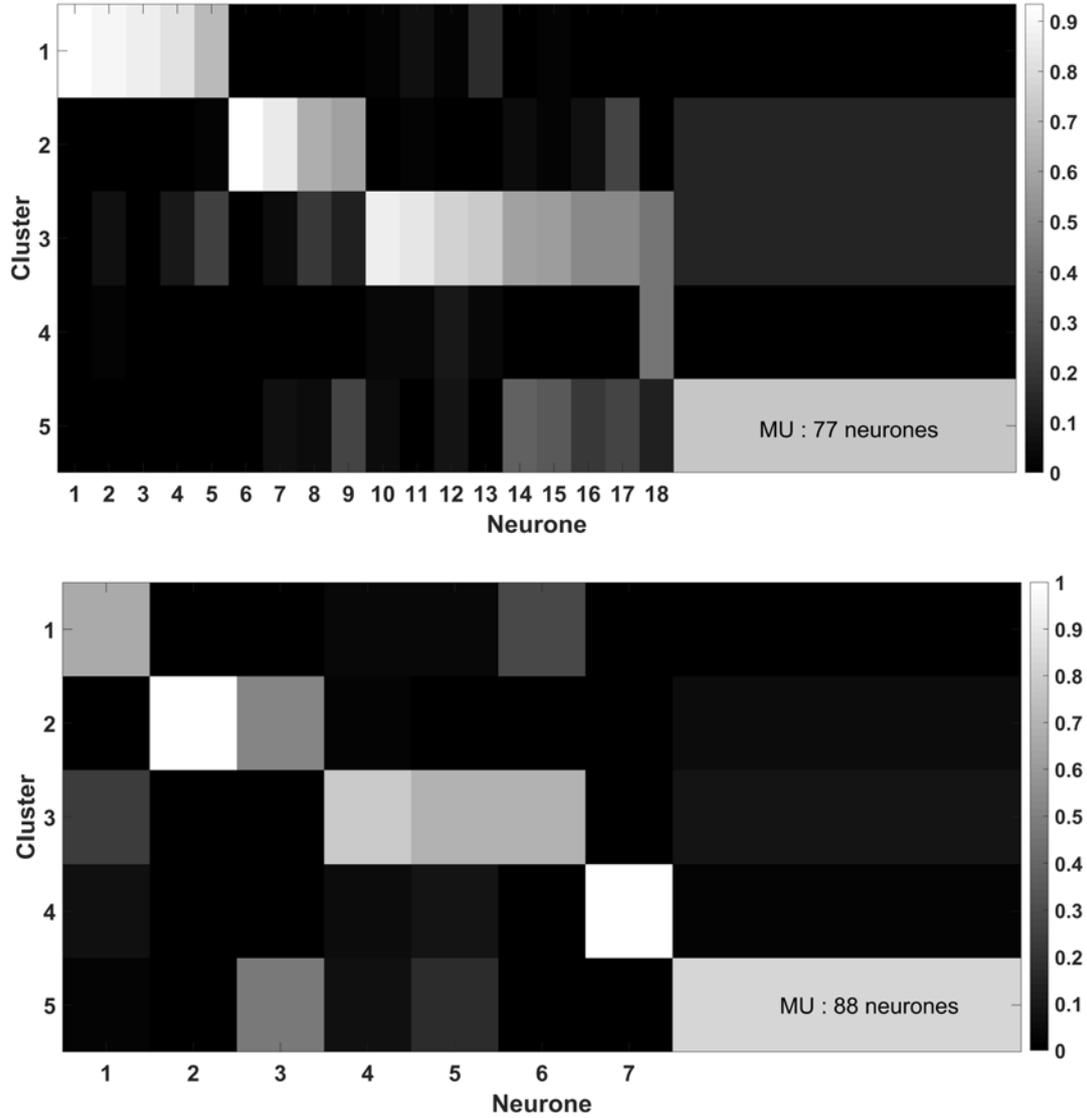


FIGURE 4.20 – Voie 2 : matrices de confusion obtenues après classification avec VBSpikeSort (haut) et WaveClus (bas).

le cas d'analyse de signaux réels. Lorsque la distance  $d$  électrode-soma s'accroît, les intervalles  $I_d$  et  $I_\theta$  ont par ailleurs tendance à s'élargir, comme l'illustre le cluster 2 estimé par VBSpikeSort sur la voie 1. Il apparaît à travers ces résultats que l'angle  $\theta$  joue également un rôle sur l'amplitude de l'EAP vu par l'électrode. Lorsque l'orientation de l'axone s'écarte de l'alignement avec le soma, certaines formes d'EAPs issues de neurones ayant des caractéristiques d'angle et de distance éloignées peuvent se confondre, malgré une distance  $d$  relativement faible comme l'illustre le cluster 2 estimé par VBSpikeSort sur la voie 2 (tableau 4.4), où les angles varient entre 45 et 104 degrés, et les distances entre 43 et 63  $\mu\text{m}$ . On constate également que certains neurones relativement proches du centre de l'électrode ( $d$  de l'ordre de 60  $\mu\text{m}$ , voir valeur basse de ces intervalles pour les classes MU dans les tableaux 4.3 et 4.4) peuvent se classer dans les MU lorsque l'angle  $\theta$  se situe dans l'intervalle [50 130] degrés. A la lumière de ces résultats, la distance du neurone à l'électrode ne semble donc pas être le seul paramètre conditionnant l'identification de SU dans les mesures.

**Retour sur les simulations par filtrage morphologique.** Au regard de ces résultats, il est possible de tirer quelques observations sur les simulations de signaux proposées dans cette thèse. D’abord, le rayon de visibilité des neurones enregistrés et détectés est cohérent avec la littérature : en deçà des  $150\mu m$  pour la majorité des neurones détectés pouvant aller jusqu’à près de  $200\mu m$  dans le cas de neurones attribués au MU. A noter que les valeurs de distance  $d$  dans les tableaux correspondent à la distance électrode-soma et non à la distance entre l’électrode et le neurone dans son intégralité, axone inclus. Ceci explique certaines valeurs de  $d$  plutôt élevées, par exemple le cluster 4 du tableau 4.3 (voie 1) estimé par VBSpikeSort, où les valeurs au delà des  $200\mu m$  sont en réalité des neurones inhibiteurs dont les axones pointent directement vers l’électrode, la distance entre la fin de l’axone et le neurone étant inférieure ou égale à  $100\mu m$ . Enfin, afin que cette méthode de simulation puisse être un outil crédible pour la création de bases de données dédiées au spike sorting, il doit être envisagé de donner plus de variabilités aux morphologies des neurones simulés, que ce soit de par leur morphologie ou leurs paramètres de dynamique, comme cela a été fait par [Camuñas-Mesa and Quiroga, 2013].

## 4 Conclusion

Les méthodes de spike sorting sont la clé de voûte pour étudier l’activité de single units et représentent une étape essentielle pour la compréhension des fonctions cognitives. Rappelons que trois principales difficultés doivent être surmontées : la détection des potentiels d’action, l’extraction de la forme des spikes du signal (étape souvent négligée), et enfin l’agrégation de ces formes en clusters permettant l’identification de SU. Dans ce chapitre, une méthode récente pour la séparation entre spike et LFP proposée par [Zanos et al., 2010] est d’abord étudiée afin d’apporter une solution au problème de l’estimation de la forme des spikes et certaines de ses limites sont mises en lumière. L’idée de modéliser le LFP comme un processus gaussien coloré afin d’aboutir à une meilleure séparation spikes/LFP que celle obtenue par simple filtrage semble néanmoins prometteuse. Le formalisme bayésien introduit est alors repris et une approche de séparation/classification des spikes en est dérivée basée sur un mélange de gaussiennes pour la partie classification des formes de spikes.

La méthode proposée est non supervisée : l’ensemble des paramètres du modèle est appris à partir des données et un mécanisme de type MDL permet de définir le nombre de classes automatiquement. Seuls les instants d’apparition des spikes déterminés par l’étape de détection préalable sont à fournir à la méthode. Sa prise en main est donc plus aisée que l’algorithme WaveClus avec lequel la méthode est comparée, nécessitant de fixer un nombre important de paramètres [Niediek et al., 2016] [Quiroga et al., 2004]. En particulier, le paramètre de température dont la valeur à convergence influe grandement sur le résultat de classification et reste difficile à déterminer automatiquement. Un point fort de WaveClus est la mise à disposition d’une interface graphique ergonomique permettant la prise en main et l’application de l’algorithme, aboutissant sur une visualisation des clusters estimés pour une évaluation par expertise visuelle des résultats et offrant la possibilité d’agir sur les classes obtenues (suppression, fusion...). Cette étape de mise à disposition d’algorithme de spike sorting est fondamentale pour la diffusion de ces méthodes vers la communauté neuroscientifique et reste à être mise en oeuvre dans le cas de l’algorithme VBSpikeSort proposé dans cette thèse.

Les résultats de classification obtenus sur le jeu de données de [Camuñas-Mesa and Quiroga, 2013] montrent des performances significativement supérieures pour l’algorithme VBSpikeSort comparé à une approche GMM directement appliquée sur le signal filtré dans les hautes fréquences. VBSpikeSort pouvant être vue comme une extension de l’approche GMM intégrant la séparation simultanée des formes de spikes du signal, ceci tend à prouver l’utilité d’une telle séparation pour améliorer les performances de classification. L’approche montre également de meilleurs performances que celles obtenues par Combinato, une version optimisée de WaveClus introduite dans les travaux de [Niediek et al., 2016]. Si les expérimentations menées dans ces

travaux de thèse ont montré qu'il est possible d'adapter manuellement les paramètres de l'approche WaveClus au cas par cas pour obtenir d'aussi bons résultats (ce qui a été fait sur deux exemples particuliers de la base de [Camuñas-Mesa and Quiroga, 2013]), ceci confirme qu'il est difficile d'établir un jeu de paramètres fixes permettant de maintenir ce niveau de performance sur une plus large base de données.

Les méthodes VBSpikeSort et WaveClus ont également été appliquées sur les signaux simulés de population de neurones issus des travaux du chapitre 3. Dans ce contexte difficile où la forme des spikes est peu variée, les deux algorithmes parviennent à agréger en clusters de façon cohérente les EAPs des neurones ayant des paramètres spatiaux proches. Cette étude confirme surtout que la méthode de simulation d'EAPs proposée permet néanmoins de simuler des potentiels d'action dont les images sur les électrodes peuvent être différenciées. Si ces variations sont ici essentiellement dues à la position et l'orientation relative des neurones par rapport à la position de la mesure, il existe des pistes bien identifiées qui doivent permettre d'augmenter la variabilité des EAPs vus par les électrodes, comme la modification des paramètres du modèle d'Hodgkin-Huxley d'un neurone à l'autre ou la prise en compte de morphologies plus complexes qu'un simple Ball-and-Stick. Cette méthode de simulation peut donc rapidement s'avérer être un outil rapide et efficace pour l'élaboration de base de données communes, vers une validation et une comparaison plus objectives des algorithmes de spike sorting.

## Chapitre 5

# Modélisation et données réelles : deux applications prospectives

*"Your face, my thane, is as a book where men  
May read strange matters."*

---

*MacBeth, Shakespeare*

Ce dernier chapitre a pour objectif d'évaluer la mise en œuvre et les performances des outils conçus et développés dans les parties précédentes sur des données réelles. Deux applications sont présentées ici qui ont été l'objet de deux collaborations internes au laboratoire.

La première partie de ce chapitre est consacrée à la modélisation de l'activité neuronale dans l'hippocampe. Ce thème de recherche est développée principalement par Mme Amélie Aussel, doctorante au CRAN et au LORIA, Nancy, France, qui prépare sa thèse sur la "Modélisation des oscillations hippocampiques saines et pathologiques dans le cycle veille-sommeil". Le travail présenté dans la première section est le résultat de notre collaboration et son objectif est d'évaluer les contributions relatives des potentiels synaptiques et des EAPs au LFP tels qu'enregistrés par des électrodes SEEG implantées dans l'hippocampe.

La seconde section présente un travail réalisé en collaboration avec Mme Pauline Jurczynski, qui a préparé sa thèse de master au CRAN en 2019 sur un sujet intitulé "Étude des trains de potentiels d'action pendant la stimulation visuelle périodique rapide pour la reconnaissance de visages". Il est dédié à l'analyse de signaux réels enregistrés chez l'Homme au CHRU de Nancy dans le cadre de l'étude de la perception des visages (cette thématique de neurosciences cognitives est portée au CRAN par Bruno Rossion).

## 1 Modélisation de l'activité hippocampique

### 1.1 Petits rappels anatomiques de l'hippocampe

L'hippocampe est une structure cérébrale symétrique située chez l'Homme et les primates dans le lobe temporal médian et appartenant au système limbique - ce dernier comprenant d'autres structures comme l'amygdale<sup>1</sup>, le fornix<sup>2</sup> ou encore l'hypothalamus<sup>3</sup>. Le système limbique - souvent appelé cerveau émotionnel - rassemble les structures jouant un rôle clé dans le comportement et dans les diverses émotions telles que la peur, le plaisir ou encore l'agressivité [Andersen et al., 2006]. Il est possible de diviser l'hippocampe en trois grandes parties :

- 
1. Structure impliquée dans le décodage de certains stimuli liés aux émotions.
  2. Faisceau de fibres axonales reliant de chaque côté l'hippocampe aux corps mamillaires de l'hypothalamus.
  3. Structure faisant la liaisons entre le système nerveux et le système endocrinien.

- les structures para-hippocampiques : le cortex entorhinal et le subiculum ;
- l'hippocampe proprement dit, constitué des champs ammoniens : CA1, CA2, CA3 et CA4 ainsi que du gyrus dentelé ;
- la fimbria reliant les deux hippocampes entre eux.

Une des parties extrêmes de la structure (CA4 et CA3) se replie sur elle-même dans le creux du gyrus dentelé, lui donnant une forme courbée comme l'animal marin, d'où son nom (voir figure 5.1).

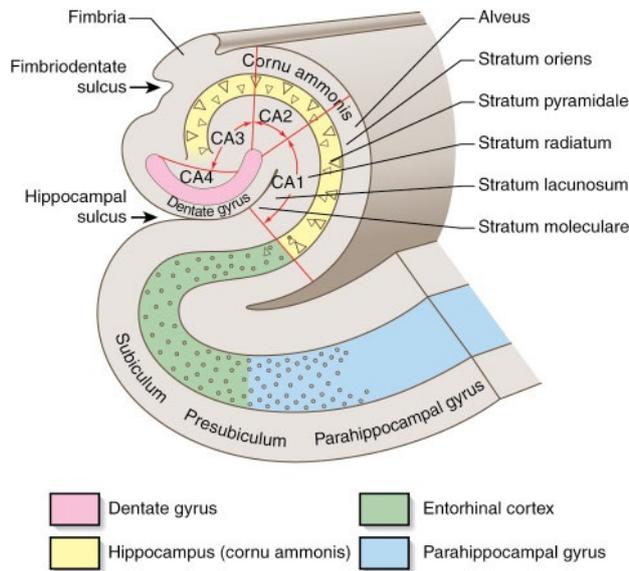


FIGURE 5.1 – Structure de l'hippocampe. Illustration extraite du site *Medicine Academic*.

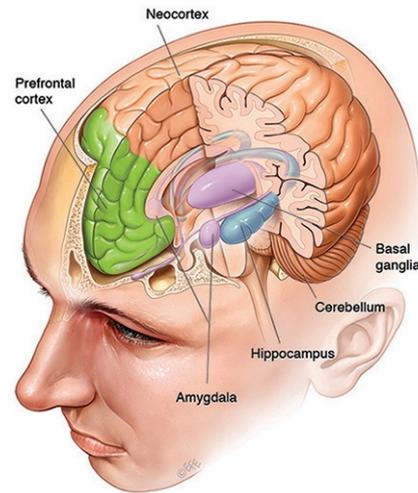


FIGURE 5.2 – Localisation de l'hippocampe dans le cerveau. Illustration extraite de l'Institut du cerveau du Queensland.

L'hippocampe joue un rôle clé dans la formation, l'organisation et l'encodage des souvenirs et relie également les émotions et les sensations à ces souvenirs. Parce qu'elle est particulièrement connectée, cette structure joue un rôle charnière dans de nombreux mécanismes faisant appel à des fonctions mnésiques. Certaines études ont montré que les sous-régions de l'hippocampe étaient impliquées dans différents types de mémoire [Hartley et al., 2007] [Squire et al., 2004]. Il joue également un rôle important pour la consolidation : une activité significative durant le sommeil est reliée à une meilleure mémorisation des souvenirs ; cela ne signifie pas pour autant qu'ils sont stockés dans l'hippocampe dans le long terme mais plutôt qu'il se comporte comme un *hub* où les informations sont stockées de manière temporaire [Battaglia et al., 2011].

## 1.2 Modèle computationnel

### Introduction et contexte scientifique

Le chapitre 3 est dédié à la modélisation des EAPs des neurones individuels et des populations. Si la dynamique des courants membranaires et la morphologie des neurones (simplifiée) sont prises en compte pour la génération du LFP, les connexions entre les neurones ne sont pas modélisées en détail : ni la dynamique du réseau ni les courants synaptiques ne sont pris en compte dans la génération du LFP. Ce dernier est modélisé sans faire intervenir les potentiels d'action, y compris lors de la génération des fréquences rapides.

Afin de simuler un LFP plus riche et plus réaliste, une possibilité est de rajouter aux signaux générés par le modèle d'EAPs que nous proposons les potentiels extracellulaires dus aux courants synaptiques tels que modélisés dans [Aussel et al., 2019].

## Modélisation

Nous rappelons ici brièvement le modèle computationnel de l’hippocampe proposé dans [Aussel et al., 2018], auquel on associe la modélisation des potentiels d’action proposée dans le chapitre 3. Cette modélisation peut se diviser en deux grandes étapes : la création anatomique de l’hippocampe et la simulation de son activité, y compris l’activité synaptique, puis la simulation des signatures extracellulaires des potentiels d’action.

**Structure du modèle : anatomie.** La première étape est donc de créer et de simuler de manière réaliste la structure de l’hippocampe. Le réseau est composé de deux grandes structures : une représentant l’activité hippocampique et une deuxième le cortex entorhinal. L’hippocampe lui-même est composé de trois structures : le gyrus dentelé, le CA1 et le CA3. Un ratio 10 : 1 entre les populations de neurones excitateurs et inhibiteurs a été respecté dans toutes les régions excepté le gyrus dentelé [Jinno and Kosaka, 2010]. Ce même ratio a également été appliqué pour les neurones composant le CA3 et le CA1. Concernant le gyrus dentelé, un ratio de 100 : 1 a été considéré pour les neurones excitateurs et inhibiteurs en raison de la grande proportion des neurones excitateurs [Jinno and Kosaka, 2010]. Le nombre total de neurones modélisés est résumé par le tableau 5.1.

Région	Neurones excitateurs	Neurones inhibiteurs
Cortex entorhinal	10000	1000
Gyrus dentelé	10000	100
CA3	1000	100
CA1	10000	1000

TABLE 5.1 – Nombre de neurones excitateurs et inhibiteurs pour chaque région de la structure hippocampique modélisée.

Une fois les structures et les nombres des neurones fixés, la connectivité inter et intra structures doit être paramétrée. Les circuits tri et mono-synaptiques inter structures ont été mis en place (connexions du cortex entorhinal au gyrus dentelé puis de ce dernier au CA3, du CA3 au CA1 et enfin du CA1 au cortex entorhinal pour la voie tri-synaptique, puis des connexions directes du cortex entorhinal vers le CA3 et CA1, pour la voie mono-synaptique). Les paramètres de connexion entre les différentes régions ont été choisis selon la littérature ou paramétrés afin d’obtenir des résultats d’oscillations réalistes (rythmes oscillatoires lents et rapides telles que les oscillations couplées  $\theta$ - $\gamma$ ). Pour plus de détails sur les paramètres de connectivité, voir [Aussel et al., 2018]. La dynamique neuronale implantée dans les différents neurones est celle d’Hodgkin-Huxley. Des canaux *calcium-activated non specific* (CAN) ont également été ajoutés afin de simuler une dynamique plus riche que génèrent les neurones excitateurs du cortex entorhinal, CA3 et CA1. Deux types de synapses bi-exponentielles ont été considérées (excitatrices et inhibitrices, respectivement AMPA et GABA-A).

**Entrées-sorties synaptiques du modèle.** La grande partie des connexions entrantes de la structure hippocampique passe par le cortex entorhinal qui reçoit des afférences de plusieurs structures corticales [Andersen et al., 2007]. Les entrées corticales ont été simulées par un processus de Poisson avec une intensité variable. Cette dernière a été extraite à partir d’enveloppes d’enregistrements SEEG réalisés dans le département de neurologie de l’hôpital universitaire de Nancy, France - CHU Nancy, dans des structures qui se projettent sur le cortex entorhinal.

La sortie du modèle a été choisie comme la composante synaptique du LFP. Comme cela a été noté par plusieurs études (par exemple [Mazzoni et al., 2015]), les synapses arrivant sur les neurones excitateurs sont les principaux contributeurs du LFP. Chaque neurone excitateur a été

considéré avec une morphologie minimale permettant de créer le LFP (*i.e.*, 2 compartiments, soit un dipôle). L'orientation et l'amplitude de ces dipôles élémentaires ont été calculées en fonction de l'anatomie. Enfin, le LFP synaptique est ensuite généré pour différentes positions spatiales correspondant aux différentes positions des électrodes implantées chez le patient comme le montre la figure 5.3.

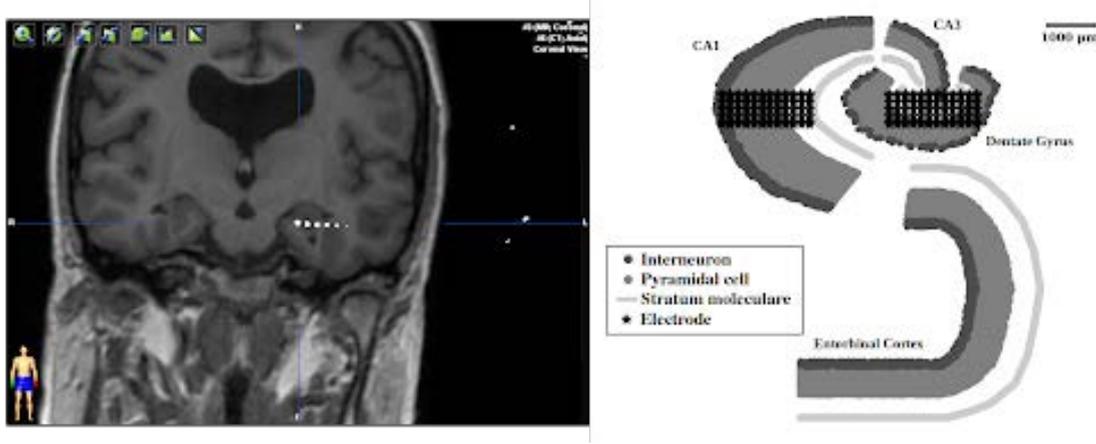


FIGURE 5.3 – *Gauche*. Image de l'implantation de l'électrode SEEG chez le patient (vue frontale). *Droite*. Topologie du réseau hippocampique.

**Potentiels d'action.** La dernière étape est de simuler les EAPs. Pour cela, la méthode présentée dans le chapitre 3 a été utilisée. Les neurones inhibiteurs et excitateurs se distinguent principalement par leur morphologie et notamment leur taille : ici, les neurones excitateurs possèdent un axone d'une longueur de  $1000\mu\text{m}$  et les neurones inhibiteurs ont été simulés avec un axone de longueur de  $400\mu\text{m}$ . Les autres paramètres morphologiques demeurent identiques. Un autre facteur essentiel est l'orientation des axones puisque les formes extracellulaires des potentiels d'action dépendent directement des positions relatives du neurone et de l'électrode. Dans ce modèle, l'orientation des axones a été choisie selon la littérature et les observations *in-vivo* [Andersen et al., 2006]. L'activité synaptique et les signatures extracellulaires des potentiels d'action étant simulées, ces deux activités ont pu être additionnées sur chacune des électrodes afin d'obtenir l'activité globale du réseau hippocampique.

Afin d'évaluer le degré de réalisme de notre modèle, les propriétés fréquentielles du réseau modélisé ont été comparées à celles de signaux réels enregistrés au CHU (état du patient éveillé) (voir figure 5.4). En supposant que le LFP est composé des deux principales contributions (potentiels d'action  $LFP_{AP}$  et synapses  $LFP_{syn}$ ), leur contribution respective peut être pondérée par un poids (respectivement  $w_{AP}$  et  $w_{syn}$ ) de tel sorte à ce qu'il soit possible de reproduire des oscillations  $\theta$  et  $\gamma$ . Le modèle est donc le suivant :

$$LFP = w_{AP} LFP_{AP} + w_{syn} LFP_{syn} \quad (5.1)$$

La norme de la différence entre les spectres des signaux réels et simulés a été ensuite calculée pour différentes valeurs de  $w_{AP}$  et  $w_{syn}$  dans les bandes de fréquences  $\theta$  et  $\gamma$  (figure 5.4). En analysant les deux figures à gauche (cartes paramétriques), on peut d'abord observer que, pour un couple  $w_{AP} = w_{syn} = 0$ , on obtient la norme du spectre du signal réel, qui constitue en fait une référence par rapport à laquelle on doit analyser les autres résultats. Ensuite, pour les basses fréquences (bande  $\theta$ ), la valeur du paramètre  $w_{AP}$  a que peu d'importance (bandes quasi horizontales sur la figure), même si les EAPs semblent contribuer légèrement (si leur poids est important), probablement à travers leur taux de décharge (on avait vu dans le chapitre 3 que celui global, basses fréquences, se retrouvait dans le LFP de la population).

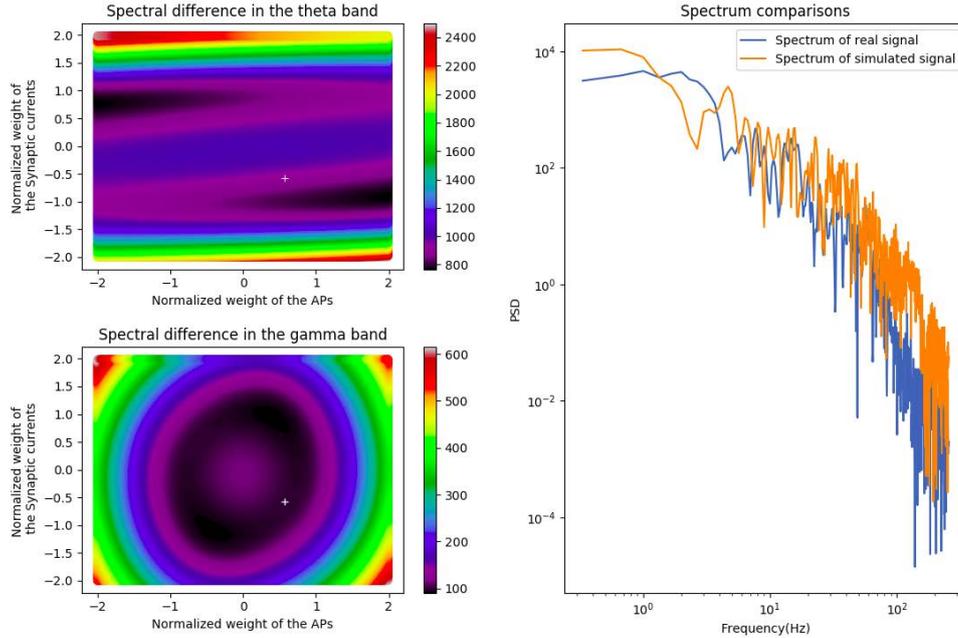


FIGURE 5.4 – *Gauche*. Ces deux graphes représentent *via* le code couleur la différences observées dans le domaine fréquentiel entre le signal réel et le signal simulé pour les oscillations thêta concernant le graphe du haut à gauche et les oscillations gamma pour celui du bas. *Droite*. Les courbes de droite représentent la densité spectrale de puissance pour une simulation avec un couple choisi de poids  $w_{AP}$  et  $w_{syn}$  ( $w_{AP} = 0.6$ ,  $w_{syn} = -0.6$ , correspondant à la croix blanche sur la figure de gauche).

Quant à la bande hautes fréquences ( $\gamma$ ), le paysage est plus complexe : le spectre dans cette bande peut être amélioré (*i.e.*, il peut se rapprocher du spectre réel) pour différentes combinaisons de  $w_{AP}$  et  $w_{syn}$  qui décrivent un cercle (ellipse) dans le plan des paramètres. Autrement dit, les oscillations  $\gamma$  peuvent être reproduites si on introduit dans le modèle des potentiels d'action (peu visibles sur la figure, l'erreur est légèrement plus petite pour des valeurs de  $w_{AP}$  différentes de 0). On peut toutefois remarquer que des couples de paramètres  $w_{AP}$  et  $w_{syn}$  sont particulièrement adaptés : c'est l'ellipse la plus sombre.

Cette étude préliminaire sur le comportement d'un modèle simple de LFP hippocampique est en accord avec la littérature. En effet, l'équilibre entre les potentiels d'action et l'activité synaptique dans l'hippocampe a été de nombreuses fois étudiée en raison d'oscillations spécifiques jouant un rôle dans la consolidation de la mémoire par exemple. Les oscillations hippocampiques *sharp wave-ripples* (SWR) sont les plus célèbres et sont essentiellement obtenues par enregistrement avec des micro-électrodes. Des travaux ont montré que l'activité des neurones excitateurs et inhibiteurs pouvaient engendrer des oscillations hautes fréquences mais que l'activité des neurones inhibiteurs seule n'était pas suffisante [Stark et al., 2014]. Ces observations supportent donc l'hypothèse selon laquelle l'activité des neurones excitateurs est nécessaire pour la génération de telles oscillations.

En effet, plusieurs jeux de paramètres peuvent contribuer à générer des comportements spectraux similaires à des spectres obtenus à partir de mesures réelles. Les EAPs peuvent contribuer aux oscillations  $\gamma$ , mais en l'état de nos connaissances, ce n'est pas la seule explication possible [Canakci et al., 2017b]. Cette étude ne permet pas de conclure réellement mais elle contribue à ouvrir certaines perspectives à ces travaux.

## 2 Analyse d'enregistrements réels

L'objectif de cette section est de présenter des résultats préliminaires d'analyse de spikes neuronaux extraits et classés avec la méthode proposée dans le chapitre 4 à partir de signaux réels lors d'un protocole expérimental spécifique (décrit brièvement ci-dessous).

### 2.1 Contexte

Le visage est sans doute le stimulus visuel le plus familier car il joue un rôle primordial dans les interactions sociales. Énormément d'informations peuvent être estimées par l'être humain comme par exemple le genre, l'âge ou les émotions. La perception de visages est une fonction cognitive extrêmement rapide chez l'Homme et la discrimination entre un visage et un objet est quasiment immédiate à l'échelle temporelle humaine et ce, quelques soient les conditions de l'environnement (luminosité ou orientation du visage) [Crouzet et al., 2010] [Caharel et al., 2014].

### 2.2 La stimulation visuelle périodique rapide (FPVS)

Les fonctions cognitives liées à la perception des visages sont notamment situées dans le cortex occipito-temporal ventral droit [Davies-Thompson et al., 2009] - une méthode pour les étudier est de stimuler visuellement un patient et d'enregistrer les potentiels évoqués. Cette méthode n'est pas nouvelle [Adrian and Matthews, 1934] mais elle a été adaptée à l'étude de la perception des visages [Liu-Shuang et al., 2014] [Rossion and Boremanse, 2011]. Dans le cas de l'étude de la perception des visages, une alternative relativement récente aux potentiels évoqués est la stimulation périodique rapide (*Fast Periodic Visual Stimulation*, FPVS). La FPVS consiste à présenter rapidement et périodiquement des images de visages et d'objets à des fréquences fixes pendant un certain laps de temps. Le principe d'utilisation de la FPVS est expliquée par la figure 5.5. Une stimulation période visuelle (image de visages) à une fréquence donnée va engendrer une réponse visible en EEG et SEEG dans le domaine fréquentiel : un pic est présent à la fréquence fondamentale de stimulation visuelle indiquant que l'activité des populations de neurones est synchronisée avec les images de visages présentées (figure 5.5.A). Selon la réponse des potentiels évoqués, il est possible de voir un certain nombre d'harmoniques (figure 5.5.B).

Un des avantages de cette méthode est que nous savons que les réponses neuronales sont concentrées sur une ou plusieurs fréquences déterminées par la fréquence des stimulations visuelles (fréquence de stimulation et ses harmoniques) et sachant que le bruit se répartit sur tout le spectre fréquentiel, ces fréquences peuvent donc être facilement identifiées et leurs amplitudes peuvent être quantifiées. Parmi les FPVS, nous allons nous intéresser au paradigme "oddball". Ce paradigme consiste à présenter de manière périodique une image intruse (appelée oddball) parmi une séquence d'images défilant à une fréquence donnée. Plus particulièrement, nous allons étudier le protocole "Localizer" (principe décrit par la figure 5.6).

Des études précédentes sur la FPVS en EEG ou SEEG ont montré que les signaux (dans certaines zones cérébrales) se synchronisent spécifiquement avec l'apparition d'une image de visage [Rossion et al., 2015] [Jonas et al., 2016]. Par ailleurs, les études des potentiels évoqués ont permis aussi de mettre en évidence un potentiel négatif sélectif pour les visages atteignant son maximum d'amplitude aux alentours de 170ms (N170). La réponse fréquentielle, comme les potentiels évoqués, est localisée spécifiquement dans le gyrus fusiforme<sup>4</sup> [Jacques et al., 2007] [Rossion et al., 2015] [Bentin et al., 1996].

Ces réponses (oscillatoires ou potentiels évoqués) peuvent être étudiées à l'échelle macroscopique à partir de données EEG et SEEG mais bien évidemment développer des études sur leur origine microscopique apporterait des connaissances fondamentales sur les processus mis en oeuvre dans ce contexte. Par ailleurs, en raison de la propagation volumique, la réponse du LFP/

---

4. Structure cérébrale appartenant aux lobes occipital et temporal . Sa fonctionnalité exacte est encore contestée mais il y a un consensus sur les fonctions liées à la perception des visages ainsi que celle des mots.

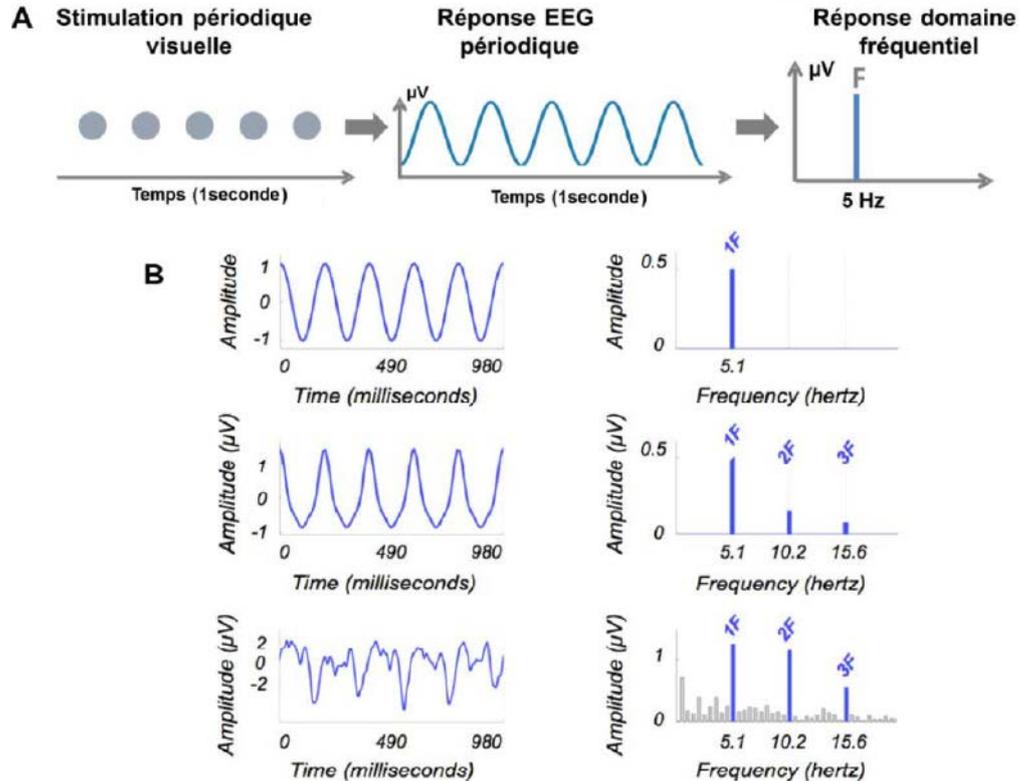


FIGURE 5.5 – **A.** Une stimulation visuelle à une fréquence donnée va engendrer une réponse visible en EEG) à la même fréquence. **B.** Origine des harmoniques dont la fréquence fondamentale est à 5.1Hz. La réponse temporelle influence fortement la réponse fréquentielle. Illustration extraite de [Jonas, 2016].

SEEG/ EEG d'une électrode ne provient pas seulement d'une population locale mais également de plusieurs populations éloignées et une étude microscopique pourrait aider également à localiser plus précisément les colonnes neuronales à l'origine de ces performances.

Afin de trouver l'origine de ces oscillations et du support neuronal de la perception des visages, une analyse multi-échelle sur des signaux enregistrés par des micro-électrodes a été réalisée. Cette analyse sera principalement portée sur trois composantes : le LFP, l'ensemble des événements de spikes détectés et enfin les neurones uniques (SU) identifiés dans ces ensembles de spikes. Ces travaux ont été menés avec l'aide de Pauline Jurczynski qui a réalisé son stage de Master 2 et de fin d'étude d'ingénieur au sein de l'équipe. Dans ce cadre nous avons adapté les outils développés dans les chapitres précédents à l'étude sur signaux réels obtenus à partir d'électrodes SEEG et de micro-électrodes implantées chez une patientes stimulées visuellement comme décrit précédemment.

## 2.3 Analyse

### Informations concernant le protocole médical

Le patient étudié est une femme âgée d'une quarantaine d'année souffrant d'une épilepsie occipito-temporale implantée avec plusieurs électrodes SEEG. Chaque électrode consiste en un cylindre de 1.3mm de diamètre contenant entre 8 et 15 capteurs indépendants de 2mm de long séparés par 1.5mm d'un bord à l'autre. Pour des détails concernant la procédure d'implantation, voir [Jonas et al., 2015]. Au bout de l'électrode SEEG, 9 micro-électrodes sont déployées (8 de mesure et une pour la référence). La fréquence d'échantillonnage des électrodes SEEG est de 2 kHz et celle des micro-électrodes de 30 kHz. La zone d'implantation visée des micro-électrodes est

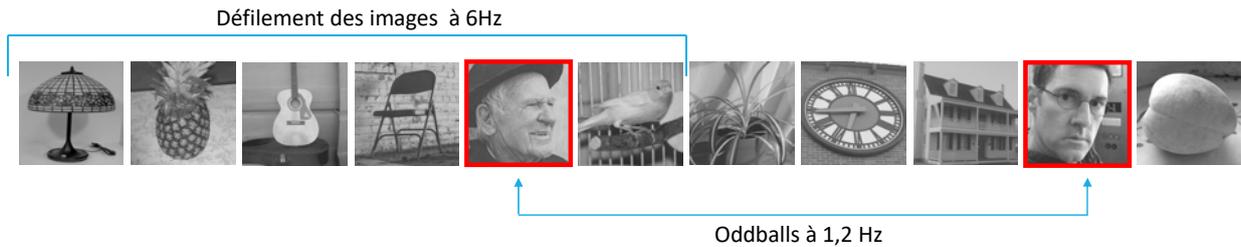


FIGURE 5.6 – Le protocole Localizer consiste à présenter une image intruse de manière périodique parmi une séquence d’images. Ici, l’image intruse représente un visage tandis que les autres images représentent des objets ou des animaux défilant à 6Hz. La fréquence d’apparition de l’oddball est de 1.2Hz.

le gyrus fusiforme et le gyrus parahippocampique. Le paradigme utilisé est le protocole Localizer (figure 5.6). L’image d’un visage inconnu a une fréquence d’apparition de 1.2Hz tandis que la fréquence de défilement des images est de 6Hz. Il est important de noter que les images sont en noir et blanc afin d’éviter des réponses liées à la perception des couleurs. La session dure 70 secondes. Le LFP est ici estimé par filtrage du signal brut en utilisant un filtre de Butterworth passe-bas du second ordre et de fréquence de coupure 300Hz. Les potentiels d’action ont quant à eux été étudiés en utilisant l’algorithme de spike sorting VBSpikeSort proposé dans le chapitre 4. Parmi les micro-électrodes, nous allons étudier deux voies situées sur l’électrode TM implantées dans le gyrus temporal médian, ces deux voies étant celles sur lesquelles les réponses neuronales obtenues sont les plus informatives.

## Analyse et résultats

**Étude à l’échelle macroscopique.** L’étude à l’échelle macroscopique concerne l’étude du LFP, supposé donner une vision de l’activité à l’échelle (macroscopique) de la population implantée. Une analyse fréquentielle (figures 5.7 et 5.8) montre clairement un pic de grande amplitude à la fréquence de stimulation (défilement des images) à 6Hz. Dans ce contexte de rapport signal sur bruit, le pic dont l’amplitude est significative à la fréquence d’apparition de l’oddball (1,2Hz) n’est pas visible. La présence d’un pic à 6Hz signifie donc que la population environnante de la micro-électrode répond spécifiquement aux stimuli visuels, aucune réponse spécifique aux visages n’est dégagée à ce stade. La présence du pic à 6Hz peut s’expliquer par le fait que cette fréquence soit générée par la population environnante de la micro-électrode, ou bien encore que cette activité provienne d’une zone *relativement* éloignée mais suffisamment énergétique pour se propager dans le milieu extracellulaire jusqu’à l’électrode. Deux interprétations sont possibles : soit la population réagit à 1.2Hz mais cette activité n’est pas visible en LFP (à cause de l’amplitude ou de la position des sources neuronales), soit elle ne réagit pas du tout. Si la première hypothèse est la bonne, alors une activité à 1.2Hz doit être visible dans une sous-région de cette population à une échelle plus locale, l’implantation de micro-électrodes dans cette région devrait permettre d’apporter quelques éléments de réponse à ce sujet.

**Étude à l’échelle microscopique.** L’étude à l’échelle microscopique est obtenue à partir de micro-électrodes. En analysant les 8 signaux de micro-électrodes implantées dans cette région, des potentiels d’action sont vus et détectés par seuillage robuste sur l’ensemble des voies, et en particulier sur les 2 voies choisies. Plus précisément, 1148 événements dépassant le seuil sont détectés sur la voie 1 et 513 sont détectés sur la voie 2. Une analyse brute de l’ensemble de ces détections est d’abord faite, permettant de déterminer si une réponse globale des neurones des populations enregistrés sur ces voies est possible. L’approche VBSpikeSort est ensuite appliquée à cette détection afin de mener cette analyse sur des réponses de neurones uniques éventuellement

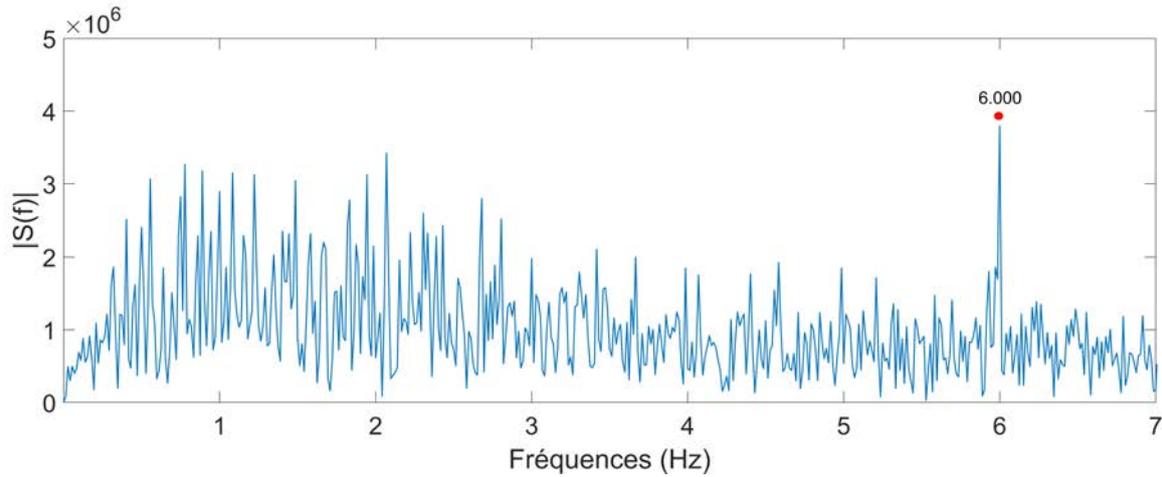


FIGURE 5.7 – Voie 1 : réponse fréquentielle de la LFP. Notez la réponse à 6Hz qui est la fréquence de défilement des images. Aucun pic d’amplitude significative ne sort à 1.2Hz (fréquence de stimulation de l’oddball).

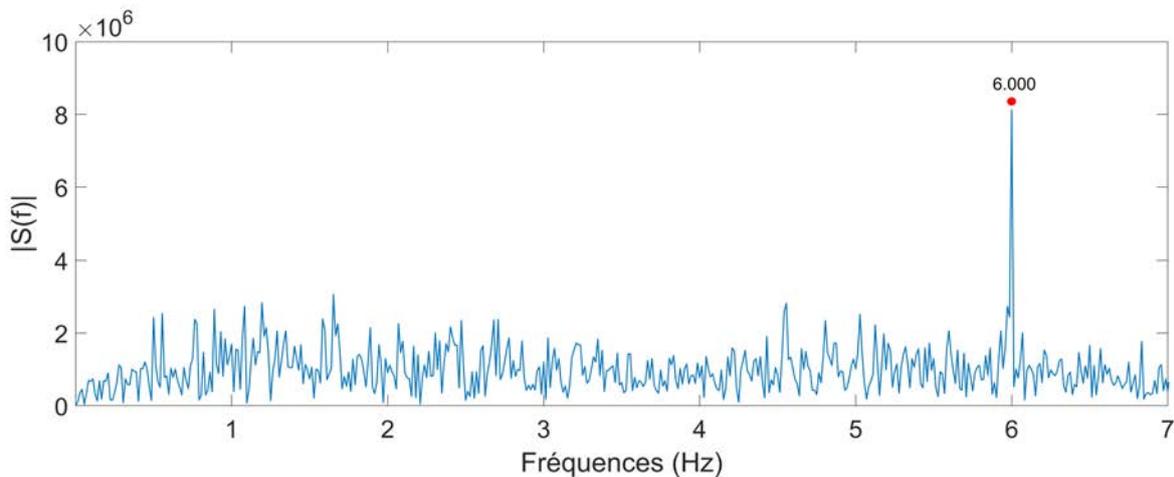


FIGURE 5.8 – Voie 2 : réponse fréquentielle de la LFP. Tout comme sur la figure précédente, le spectre présente un pic à 6Hz. Aucun pic d’amplitude significative ne sort à 1.2Hz (fréquence de stimulation de l’oddball).

détectés.

**Analyse d’ensemble des spikes détectés** Une analyse fréquentielle des trains associés à l’ensemble des évènements détectés est d’abord menée. Les transformées de Fourier données sur les figures 5.11 et 5.10 ont été construites de la manière suivante : les trains d’évènements sont convolués par une fenêtre gaussienne de taille 20ms. Le résultat obtenu peut-être vu comme un comptage du nombre d’évènements par fenêtre de 20ms (lissé par la fenêtre gaussienne), reflétant les taux de décharge enregistrés par ces électrodes. Une transformée de Fourier est ensuite appliquée sur ces signaux afin d’obtenir les réponses fréquentielles, permettant d’évaluer si ces taux de décharges sont rythmés par les stimuli images (à 6Hz), ou plus spécifiquement visage (à 1.2Hz).

Contrairement aux figures 5.7 et 5.8, aucune réaction à la fréquence de défilement des images n’est décelée (aucun pic présent sur les deux figures précédentes à 6Hz). Cependant, ces signaux réagissent à la fréquence d’apparition de l’oddball à 1.2Hz (figure 5.10) - plus précisément, il y a des pics d’amplitude significative aux harmoniques de rang 2 et 3 (respectivement 2.4Hz et 3.6Hz). La réponse fréquentielle sur la voie 2 ne montre aucun pic significatif à la fréquence de

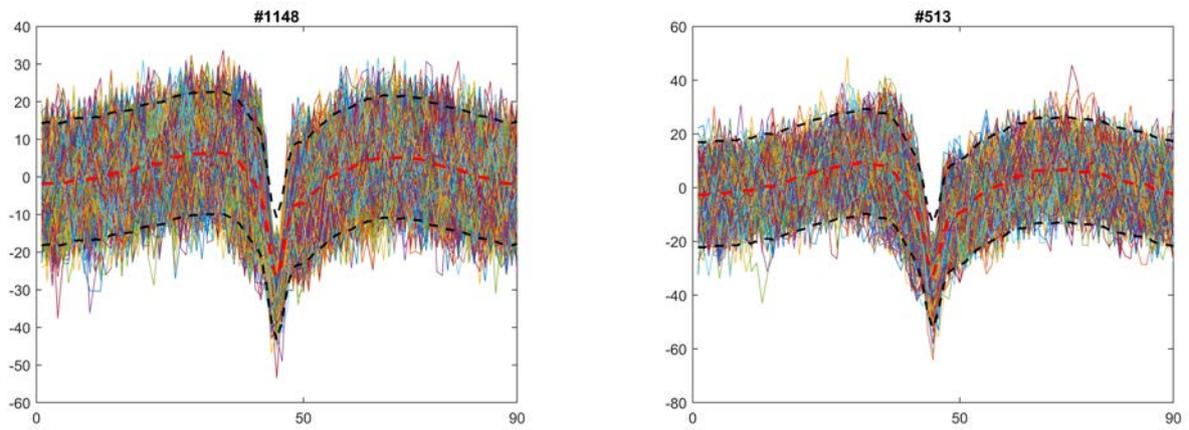


FIGURE 5.9 – Évènements de spikes détectés sur les voies 1 et 2. L'axe des ordonnées représente l'amplitude en  $\mu V$  et l'axe des abscisses représente le nombre d'échantillons. Le nombre au dessus de la figure indique le nombre de spikes.

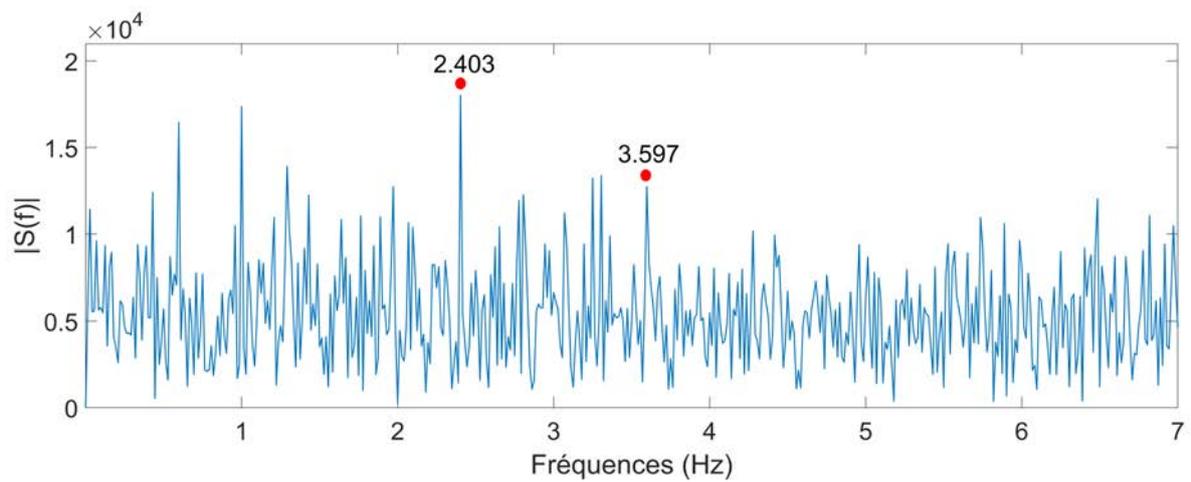


FIGURE 5.10 – Voie 1 : réponse fréquentielle du taux de décharge estimé. Notez l'existence de pics aux fréquences de stimulation de l'oddball.

stimulation de l'oddball.

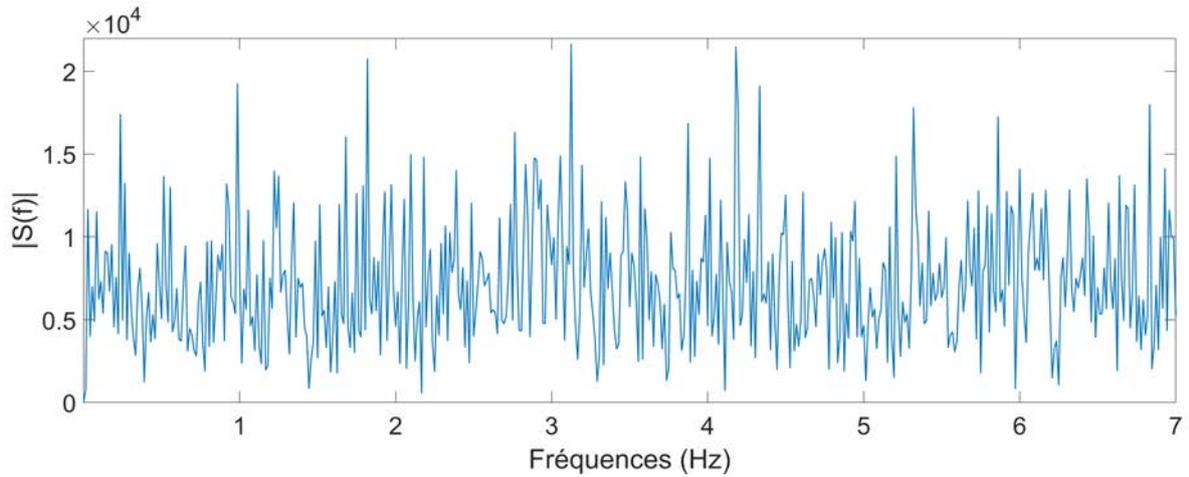


FIGURE 5.11 – Voie 2 : réponse fréquentielle du taux de décharge estimé. Contrairement à la figure précédente, aucun pic significatif n'est présent aux fréquences de stimulation. Notons cependant la présence de pics de grande amplitude à des fréquences proches des fréquences de stimulation.

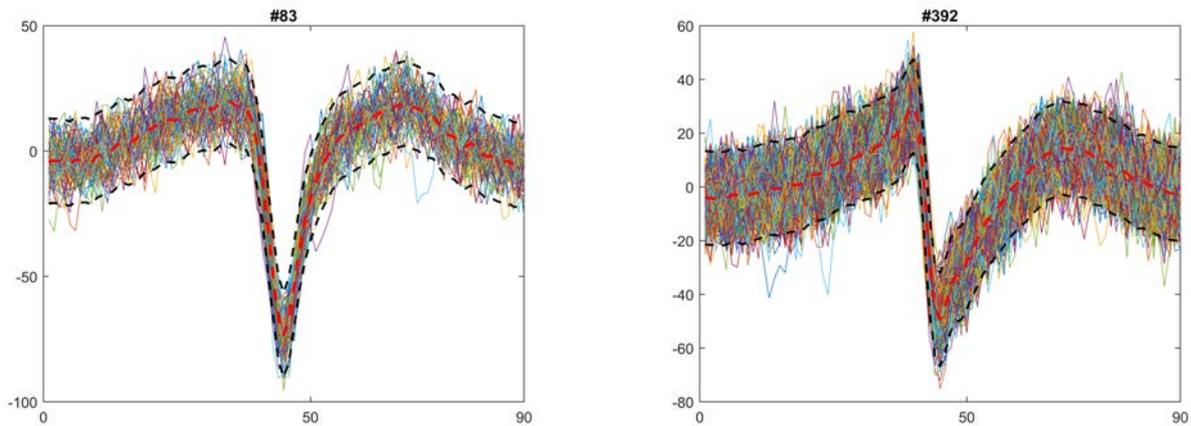


FIGURE 5.12 – Spikes des single units détectés avec VBSpikeSort sur les voies 1 et 2. L'axe des ordonnées représente l'amplitude en  $\mu\text{V}$  et l'axe des abscisses représente le nombre d'échantillons. Le nombre au dessus de la figure indique le nombre de spikes.

**Analyse des SU.** Après application de l'approche VBSpikeSort, deux SU (un sur chacune des deux voies) se dégagent clairement. Leurs formes sont relativement différentes, de même que le nombre d'évènements qui les compose (83 pour le SU de la voie 1, 392 pour celui de la voie 2, voir figure 5.12). Une analyse fréquentielle est menée de la même façon que précédemment, c'est à dire par transformée de Fourier d'un signal obtenu par convolution du train des SU identifiés par une fenêtre gaussienne de taille 20ms. Ces transformées sont données sur les figures 5.13 et 5.14. Sur ces figures, nous pouvons observer que des pics de forte amplitude sont présents aux fréquences de stimulation, notamment pour la figure 5.13 (fréquence fondamentale et harmoniques); les SU réagissent spécifiquement à la fréquence d'apparition de l'oddball (le pic à 6Hz pouvant correspondre soit à la fréquence de défilement des images, soit à l'harmonique de rang 5, sans qu'il nous soit possible de discriminer ces deux contributions). Ces différentes études fréquentielles semblent infirmer l'hypothèse que l'encodage d'un visage se fait sur un seul et unique neurone. En effet, dans ce cas, seule une réponse fréquentielle sur les signaux issus des trains de SU à la fréquence oddball devrait être observée, et non sur ceux issus de l'ensemble des évènements - ce n'est pas ce qui est observé ici, il existe également des réponses à cette fréquence lorsque les potentiels d'action sont analysés dans leur globalité (figure 5.10).

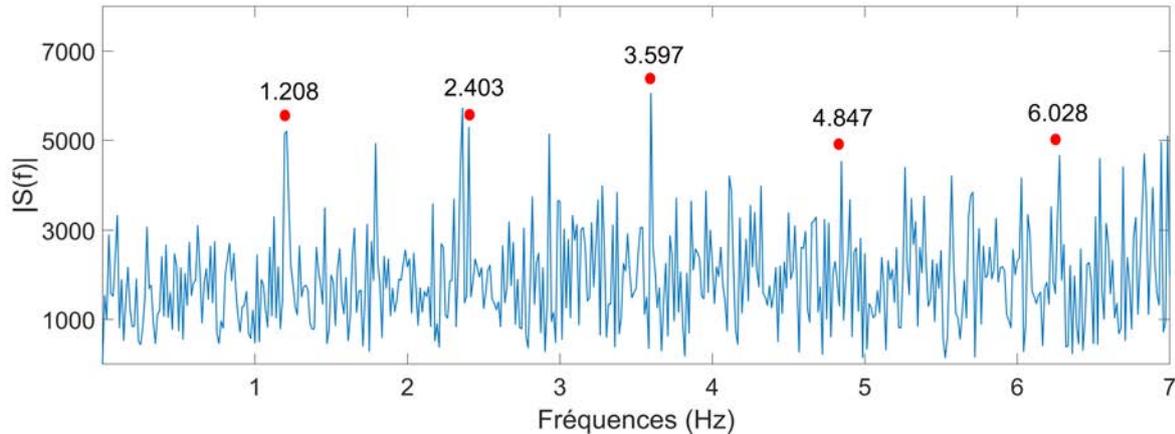


FIGURE 5.13 – Voie 1 : réponse fréquentielle du single unit. Les fréquences de stimulation sont présentes dans son activité.

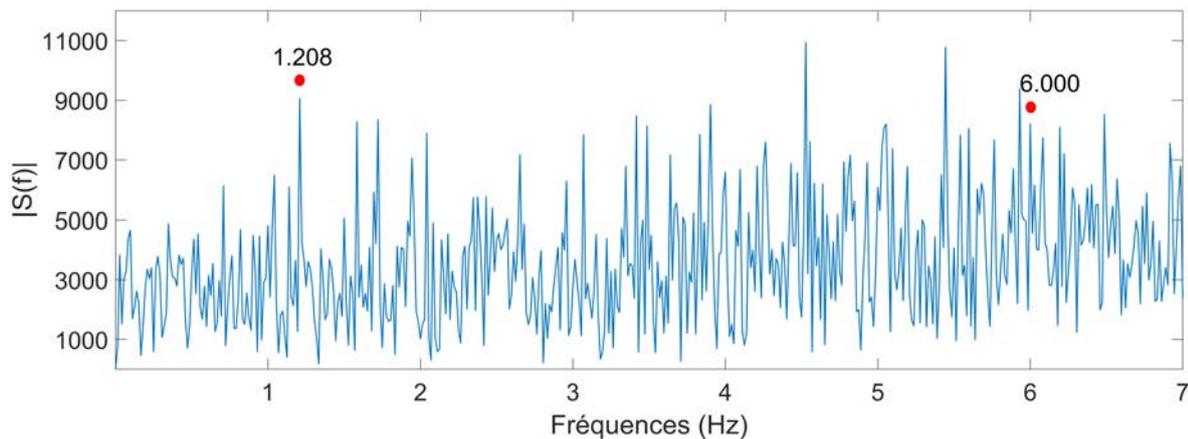


FIGURE 5.14 – Voie 2 : réponse fréquentielle du single unit. Tout comme la figure précédente, des pics sont présents aux fréquences de stimulation.

**Analyse temporelle du taux de décharges des SU (PSTH)** A partir des instants des spikes des deux neurones uniques identifiés, il est possible d'étudier leurs réponses temporelles à travers la PSTH<sup>5</sup> (figures 5.15 et 5.16). La fenêtre choisie est de 833ms (1/1.2Hz), la PSTH a été réalisée en se basant sur les instants d'apparition de l'oddball (instant initial de chaque fenêtre), puis les fenêtres ont été moyennées sur le nombre total de stimulations oddball (présentations de visages). On observe que le taux de décharge augmente jusqu'à atteindre un maximum situé environ 175ms après l'apparition de l'oddball puis décroît jusqu'à atteindre une ligne de base. Les neurones uniques détectés voient donc leur taux de décharge augmenter après une certaine latence suivant l'apparition de l'oddball, ce qui confirme la présence d'une activité à 1.2Hz telle qu'identifiée plus haut sur l'analyse fréquentielle, mais donne également une indication sur le temps de réponse des circuits neuronaux aux stimuli visage. Ce temps de latence de près de 170ms semble bien correspondre au potentiel évoqué N170 tel qu'introduit au début de cette section.

Cette analyse multi-échelle a permis de mettre en évidence l'implication de neurones uniques, mais également de population plus large de neurones dans la perception des visages. A l'échelle

5. Pour rappel, une PSTH consiste à réaliser un histogramme du nombre des spikes au cours du temps, moyenné sur des fenêtres triggés sur l'instant des stimuli.

de la population, l'analyse fréquentielle du LFP a montré qu'elle réagissait bien aux stimuli visuels quel que soit la nature de l'image présentée. L'hypothèse selon laquelle la perception d'un visage d'une personne particulière est encodée sur un neurone particulier [Gaschler, 2006] n'est pas confirmée par les résultats précédents puisque les SU réagissent à la fréquence de l'oddball, mais également les événements de spikes détectés dans leur ensemble avant classification.

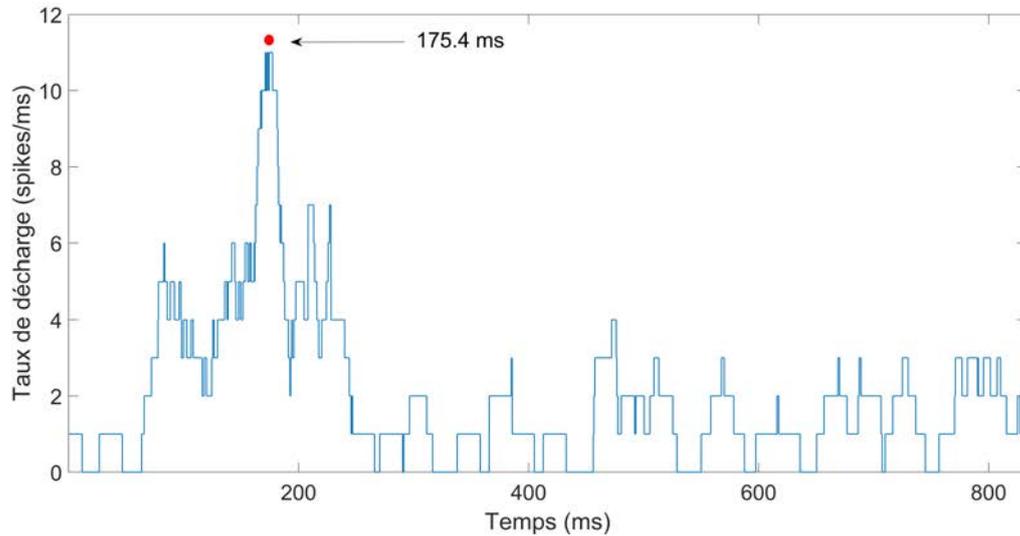


FIGURE 5.15 – Voie 1 : PSTH du single unit. Le pic de l'activité est situé à  $t=+175.4$ ms après l'apparition de l'oddball.

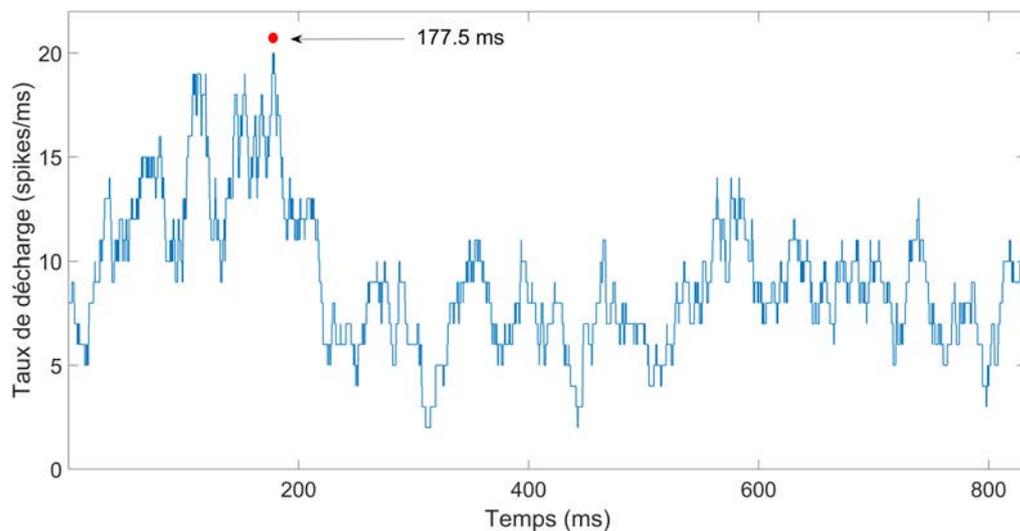


FIGURE 5.16 – Voie 2 : PSTH du single unit. Le pic de l'activité est situé à  $t=+177.5$ ms après l'apparition de l'oddball.

### 3 Conclusion

La méthode de simulation des EAPs présentée dans le chapitre 3 peut être utilisée afin de générer des signaux comportant des EAPs réalistes. Cependant, ces simulations sont pour le moment loin de refléter toute la richesse de l'information présente dans les signaux réels.

En particulier, la contribution des potentiels synaptiques est manquante, ces potentiels étant connus comme un des principaux contributeurs au LFP. La simulation du réseau hippocampique présentée dans la première section de ce chapitre est un premier pas vers un modèle plus complet, prenant en compte l'activité des synapses. Cette étude a permis de questionner les poids des contributions des potentiels d'action et des synapses dans le LFP, et notamment leur rôle respectif dans les oscillations spécifiques comme les SWR.

Afin de rendre notre modélisation de réseau hippocampique plus réaliste, il est important de prendre en compte la dimension spatiale des connexions. Il est connu que les neurones excitateurs ont un axone orienté vers l'extérieur notamment pour le CA1, CA3 et le gyrus dentelé et vers l'intérieur pour le cortex entorhinal [Andersen et al., 2007]. De ce fait selon la position de l'électrode considérée, il est possible que les formes des EAPs soient très similaires. Afin d'ajouter de la variabilité, certains paramètres pourraient être modifiés (notamment la dynamique, l'orientation ou la morphologie des neurones). Ce qui augmente la complexité d'analyse puisque ces paramètres spatiaux restent à être identifiés dans le modèle.

La deuxième section de ce chapitre permet de mettre en évidence l'utilité d'outils méthodologiques issus du traitement du signal pour répondre à des problématiques de neuroscience. En particulier, l'algorithme de spike sorting présenté dans le chapitre 4 a permis d'identifier des neurones uniques sur des signaux issus de micro-électrodes implantées chez un patient épileptique soumis à un protocole de stimulation périodique rapide. A travers une analyse multi-échelle (LFP, Détection de spikes, SU), quelques conclusions très préliminaires ont pu être émises sur le système de reconnaissance des visages chez l'Homme. Il y a encore beaucoup à dire et à faire sur l'analyse de ces signaux porteurs d'une information extrêmement riche. L'extraction de cette information nécessite néanmoins le développement d'outils méthodologiques appropriés, ce à quoi ces travaux de thèse ce sont évertués à contribuer. Comme il a été précisé dans l'introduction de ce chapitre, nous avons présenté ici des résultats et analyses préliminaires qui d'une part montre l'intérêt applicatif du développement de tels outils et d'autre part ont une valeur prospective qui conduisent tout naturellement aux perspectives de ce travail

# Conclusion générale

La modélisation et simulation de signaux neuronaux multi-échelle, et plus précisément celle des potentiels extracellulaires, sont des étapes essentielles et nécessaires qui contribuent à la compréhension des processus neuronaux. Elles s'inscrivent dans le cadre des neurosciences dites computationnelles et possèdent un double rôle de validation. En effet, elles permettent tout d'abord de valider la compréhension des processus cognitifs étudiés en étant capable de reproduire leurs comportements, mais également de valider les méthodes et techniques d'analyse au fur et à mesure de leur développement. Cette double validation joue donc un rôle majeur dans la compréhension du cerveau sain et pathologique. Cette thèse a pour objectif de contribuer à cette analyse multi-échelle en apportant des méthodes d'analyse et de simulation innovantes.

L'utilisation de morphologies de neurones de plus en plus complexes a été possible grâce, d'un part, au développement et à l'application à l'électrophysiologie des neurones de la théorie des câbles et d'autre part, de l'augmentation des capacités de calculs informatiques. Cette modélisation de morphologies sous forme de compartiments liés les uns aux autres permet en effet l'étude de morphologies détaillées et d'EAPs plus précis, mais s'accompagne souvent d'une augmentation en ressources informatiques et la charge de calcul devient cruciale lorsqu'une large population de neurones est à simuler. En effet, le modèle de neurone à compartiments nécessite de calculer la dynamique neuronale pour chaque compartiment - chaque neurone étant composé de plusieurs centaines voire milliers de compartiments et chaque population comportant des milliers de neurones. *A contrario*, les modèles de neurones ponctuels (*i.e.*, modèle dipolaire fixe) ont l'avantage d'être très légers en terme de charge de calculs mais ils restent souvent considérés comme trop simplistes et ne peuvent générer des potentiels réalistes.

La méthode de modélisation proposée dans le chapitre 3 [Tran et al., 2018] [Tran et al., 2019a] est basée sur un modèle intermédiaire et fait une connexion entre ces deux types de familles. Elle prend en compte la morphologie neuronale ainsi que la position de l'électrode et considère le potentiel extracellulaire comme une somme pondérée des contributions des différents segments du neurone (*i.e.*, le soma, l'axone et les dendrites). Ces contributions sont modélisées par des dipôles dont celui du soma et celui des dendrites sont fixes et orientés dans des directions opposées ; en raison de leur origine commune et puisqu'ils sont fixes, ils ont été regroupés en un seul dipôle. Celui de l'axone, quant à lui, est mobile et représente la propagation du potentiel d'action le long de cette partie. Nous avons supposé qu'il était possible de pondérer ces dipôles avec des poids ; chaque combinaison de poids correspondant à une morphologie donnée. Enfin, nous avons montré que cette somme pondérée peut être interprétée comme une convolution et que des EAPs réalistes peuvent être obtenus par un filtrage morphologique explicitant les relations spatiales entre le neurone et l'électrode ainsi que le délai de propagation du potentiel d'action. En étudiant de nombreuses morphologies modifiées du modèle ball-and-stick, nous avons tout d'abord montré que la méthode amenait à d'excellentes performances par rapport au modèle dipolaire fixe - ce dernier ne prenant pas en compte la morphologie du neurone ni la propagation du potentiel d'action. Les formes des EAPs générées sont similaires à celles produites par les neurones à compartiments confortant la légitimité d'une telle approche et l'idée selon laquelle une combinaison des différents poids est à même de modéliser convenablement une morphologie

de neurone donnée. Cependant, ce modèle atteint ses limitations pour certaines morphologies - notamment lorsque l'axone modélisé est plus court et les dendrites plus proéminentes. Un autre facteur influençant les formes des EAPs enregistrés est la dimension spatiale des micro-électrodes : malgré leur très petite taille, leurs dimensions ne peuvent être réduites à un point pour les distances sources/électrodes ici considérées. En particulier, il a été confirmé dans ce travail que les dimensions des microélectrodes influençaient pas ou peu les formes des EAPs enregistrés si elles sont placées relativement loin de la cellule (et surtout d'une population) mais qu'elles deviennent importantes (au delà d'une certaine surface) pour des cellules proches. Cette méthode de génération des EAPs a ensuite été appliquée à l'échelle d'une population de neurones [Tran et al., 2019b]. La contribution du ratio des neurones excitateurs aux EAPs comparée à celle des neurones inhibiteurs a été mise en évidence. Cette méthode de génération des signaux électrophysiologiques a l'avantage de nécessiter peu de puissance de calcul puisque la dynamique neuronale est calculée une seule et unique fois. D'un point de vue computationnel, elle est implémentée comme un simple produit de convolution ce qui optimise les calculs ; il est relativement aisé et rapide de modéliser l'activité d'une population de milliers de neurones. Cependant cette méthode présente quelques limitations. D'abord un effort d'investigation supplémentaire doit être mené pour mieux prendre en compte l'influence des dendrites sur les EAPs. Ces modèles de populations demeurent également incomplets et ne reflètent pas toute la diversité des signaux réellement enregistrés dans lesquels une partie plus basses fréquences est retrouvée. Malgré ces limitations, cette méthode demeure valide pour générer des signaux réalistes et semble légitime pour l'élaboration de base de données dédiées à l'évaluation des algorithmes de spike sorting.

Le spike sorting étudié au cours du chapitre 4 est une étape indispensable pour étudier l'activité de neurones uniques, son objectif étant de classer les formes des EAPs détectées dans les signaux extracellulaires et les attribuer à des neurones uniques (SU). La qualité de la classification dépend de la qualité de la séparation spikes/LFP qui doit être un préalable à tout traitement et est d'autant plus difficile que ces deux composantes présentent des bandes fréquentielles communes. Pour cette raison, un simple filtrage passe-bande ne semble donc pas être une méthode satisfaisante pour mener à bien cette séparation et une estimation plus précise des formes des potentiels d'action est nécessaire. Se basant sur un modèle additif du signal observé impliquant le LFP, les potentiels d'action ainsi qu'un bruit blanc gaussien, la méthode de décomposition propose une extraction et une classification simultanée des spikes (EAPs) présents dans le signal. La méthode adopte un formalisme bayésien introduisant un *a priori* sur la densité spectrale de puissance du LFP [Le Cam et al., 2019]. Pour évaluer les performances de notre approche, deux bases de données sont utilisées, l'une disponible en ligne [Camuñas-Mesa and Quiroga, 2013], la seconde basée sur la méthode de génération d'EAPs décrite dans le chapitre 3. L'algorithme est comparé avec deux algorithmes de spike sorting très connus et exploités de la littérature : une méthode par mélange de gaussienne (GMM), une seconde basée sur une classification superparamagnétique (SPC) issue de la mécanique statistique [Quiroga, 2009] [Niediek et al., 2016]. L'approche VBSpikeSort proposée dans cette thèse est non supervisée tandis que la méthode WaveClus exige le réglage de très nombreux paramètres qui demande une très grande expertise expérimentale ce qui peut décourager les utilisateurs moins expérimentés. De plus les valeurs de ces paramètres sont très dépendants de la mesure et donc restent difficiles à généraliser pour donner des résultats satisfaisant sur un grand jeu de données. Globalement, l'approche proposée a montré des performances égales ou supérieures aux deux autres méthodes testées. Le gain en performance est significatif sur l'ensemble de la base de [Camuñas-Mesa and Quiroga, 2013], environ 8% de SU en plus sont bien estimés selon le critère adopté.

La méthode de génération des EAPs proposée dans ce mémoire au chapitre 3 est perfectible concernant la prise en compte de l'activité synaptique. En termes de travaux préliminaires, nous présentons dans le chapitre 5 un couplage de deux types de modèles en ajoutant aux EAPs simulés une activité synaptique réaliste basses fréquences générée par un modèle computationnel de population de neurones construit sur les bases de l'anatomie de l'hippocampe [Aussel et al.,

2019]. En effet, la morphologie de la structure joue un rôle important dans le cadre de la modélisation des LFPs. La discussion cible l'équilibre à mettre en œuvre des deux types d'activités électrophysiologiques que sont les potentiels d'action et les courants synaptiques. En choisissant une pondération spécifique, nous avons montré l'importance de considérer à la fois les potentiels d'action et les contributions des courants synaptiques au LFP, et ce même à des fréquences assez basses (bande  $\theta$  et  $\gamma$ ). Nos résultats suggèrent que, selon le modèle oscillatoire voulu et étudié, ces contributions pourraient être équilibrées différemment pour mieux reproduire les résultats expérimentaux. Dans un second temps, la méthode de spike sorting conçue et développée dans ce mémoire a été testée dans des conditions réelles dans le cadre de l'étude de la perception des visages chez l'Homme : comment est codée l'information du visage ? Un neurone particulier encode-t-il un seul et unique visage ? Face à des stimuli visuels, nous avons vu que la population réagissait à la fréquence de stimulation : en se plaçant à l'échelle cellulaire, certains neurones SU, mais aussi MU réagissaient spécifiquement à l'apparition du stimulus visuel d'un visage ce qui semble indiquer que l'information générique d'un visage est codée sur plusieurs neurones.

**Perspectives.** Plusieurs perspectives peuvent être envisagées afin de rendre notre méthode de simulation des EAPs plus réalistes - ou du moins plus complète. Un travail complémentaire est de vérifier si notre méthode est capable de reproduire des EAPs pour des morphologies plus complexes comme un neurone pyramidal de la couche L5 ou encore des cellules stélates, avec des ramifications dendritiques plus complexes. Ces morphologies ont été étudiées de manière préliminaire et les premières simulations sont prometteuses : elles ont permis de montrer de très bonnes similarités pour générer les EAPs entre le filtrage morphologique et la méthode LSA (surtout pour les cellules stélates, mais aussi pour des régions spécifiques autour d'un neurone pyramidal). Une amélioration possible est la prise en compte du filtrage dendritique (important donc pour des neurones ayant une arborescence dendritique riche).

Dans ce mémoire, nous avons posé l'hypothèse que les neurones possèdent tous la même dynamique neuronale (*i.e.*, la dynamique d'Hodgkin-Huxley) avec les mêmes paramètres. Pour ajouter de la variabilité dans les signaux, il serait judicieux et intéressant d'implémenter plusieurs types de dynamiques neuronales avec plusieurs types de canaux ioniques par exemple (ou du moins de modifier les paramètres d'une même dynamique). De manière similaire et toujours dans l'optique d'ajouter de la variabilité, plusieurs morphologies de neurones pourraient être simulées dans une même population - avec différentes longueurs d'axones et de dendrites ou bien l'orientation de la dendrite résultante dans le cas du modèle ball-and-stick. Enfin, pour avoir une simulation complète, la méthode de simulation devrait également prendre en compte l'activité synaptique qui pourrait être simulée (comme les EAPs), à partir d'une matrice binaire d'activation (raster plot), en rajoutant des informations de connectivité et de morphologie.

# Liste des publications

Le travail et les résultats obtenus pendant cette thèse ont permis les contributions suivantes :

## Revue internationale

- H. Tran\*, S. Le Cam, R. Ranta et V. Louis Dorr, Fast simulation of extracellular action potential signatures based on a morphological filtering approximation. In *Journal of Computational Neuroscience*.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10827-019-00735-3>

## Conférences internationales

- A. Aussel\*, H. Tran\*, L. Buhry, S. Le Cam, L. Maillard, S. Colnat-Coulbois, V. Louis-Dorr et R. Ranta. Extracellular synaptic and action potential signatures in the hippocampal formation : a modelling study. In the *28th Computational Neuroscience (CNS)*, Barcelone, Espagne, 2019
- H. Tran\*, R. Ranta, S. Le Cam et V. Louis-Dorr. Extracellular recordings simulation : a time-efficient method to model action potentials signatures of neuronal populations. In the *NeuroFrance*, Marseille, France, 2019
- S. Le Cam\*, H. Tran, R. Ranta, V. Louis-Dorr, A Bayesian approach for simultaneous spike extraction and sorting. In the *9th International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering (NER)*, San Francisco, USA, 2019
- H. Tran\*, R. Ranta, S. Le Cam et V. Louis-Dorr, Simulating extracellular signatures of action potentials using single compartment neurons and geometrical filtering. In the *27th Computational Neuroscience (CNS)*, Seattle, USA, 2018
- H. Tran\*, S. Le Cam et R. Ranta, A coarse discretization of the brain volume for solving the inverse problem. In *International Conference on Basic and Clinical Multimodal Imaging - BACI*, Utrecht, Pays-Bas, 2015

# Bibliographie

- Abbott, L. F. (1999). Lapicque’s introduction of the integrate-and-fire model neuron (1907). *Brain research bulletin*, 50(5-6) :303–304.
- Abeles, M. and Goldstein, M. H. (1977). Multispikes train analysis. *Proceedings of the IEEE*, 65(5) :762–773.
- Adamos, D. A., Kosmidis, E. K., and Theophilidis, G. (2008). Performance evaluation of pca-based spike sorting algorithms. *Computer methods and programs in biomedicine*, 91(3) :232–244.
- Adrian, E. D. and Matthews, B. H. (1934). The berger rhythm : potential changes from the occipital lobes in man. *Brain*, 57(4) :355–385.
- Alam, M., Rodrigues, W., Pham, B. N., and Thakor, N. V. (2016). Brain-machine interface facilitated neurorehabilitation via spinal stimulation after spinal cord injury : Recent progress and future perspectives. *Brain Research*, 1646 :25–33.
- Andersen, P., Morris, R., Amaral, D., Bliss, T., and O’Keefe, J. (2006). *The hippocampus book*. Oxford university press.
- Andersen, P., Morris, R., Amaral, D., Bliss, T., and O’Keefe, J. (2007). *The hippocampus book* : Oxford university press. *New York*.
- Andersen, R. A., Musallam, S., and Pesaran, B. (2004). Selecting the signals for a brain–machine interface. *Current opinion in neurobiology*, 14(6) :720–726.
- Archie, K. A. and Mel, B. W. (2000). A model for intradendritic computation of binocular disparity. *Nature neuroscience*, 3(1) :54.
- Ascoli, G. A., Donohue, D. E., and Halavi, M. (2007). Neuromorpho. org : a central resource for neuronal morphologies. *Journal of Neuroscience*, 27(35) :9247–9251.
- Astman, N., Gutnick, M. J., and Fleidervish, I. A. (2006). Persistent sodium current in layer 5 neocortical neurons is primarily generated in the proximal axon. *Journal of Neuroscience*, 26(13) :3465–3473.
- Aur, D. (2010). Where is the ‘jennifer aniston neuron’ ?
- Aussel, A., Buhry, L., Tyvaert, L., and Ranta, R. (2018). A detailed anatomical and mathematical model of the hippocampal formation for the generation of sharp-wave ripples and theta-nested gamma oscillations. *Journal of computational neuroscience*, 45(3) :207–221.
- Aussel, A., Tran, H., Buhry, L., Le Cam, S., Maillard, L., Colnat-Coulbois, S., Louis-Dorr, V., and Ranta, R. (2019). Extracellular synaptic and action potential signatures in the hippocampal formation : a modelling study. *In the 28th Computational Neuroscience (CNS)*, Barcelona, Spain.

- Azevedo, F. A., Carvalho, L. R., Grinberg, L. T., Farfel, J. M., Ferretti, R. E., Leite, R. E., Filho, W. J., Lent, R., and Herculano-Houzel, S. (2009). Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *Journal of Comparative Neurology*, 513(5) :532–541.
- Bangera, N. B., Schomer, D. L., Dehghani, N., Ulbert, I., Cash, S., Papavasiliou, S., Eisenberg, S. R., Dale, A. M., and Halgren, E. (2010). Experimental validation of the influence of white matter anisotropy on the intracranial EEG forward solution. *Journal of Computational Neuroscience*, 29(3) :371–387.
- Banitt, Y., Martin, K. A., and Segev, I. (2005). Depressed responses of facilitatory synapses. *Journal of neurophysiology*, 94(1) :865–870.
- Bar-Gad, I., Ritov, Y., Vaadia, E., and Bergman, H. (2001). Failure in identification of overlapping spikes from multiple neuron activity causes artificial correlations. *Journal of neuroscience methods*, 107(1-2) :1–13.
- Bar-Hillel, A., Spiro, A., and Stark, E. (2005). Spike sorting : Bayesian clustering of non-stationary data. In *Advances in Neural Information Processing Systems*, pages 105–112.
- Baranauskas, G., David, Y., and Fleidervish, I. A. (2013). Spatial mismatch between the na<sup>+</sup> flux and spike initiation in axon initial segment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(10) :4051–4056.
- Barry, J. M. (2015). Axonal activity in vivo : technical considerations and implications for the exploration of neural circuits in freely moving animals. *Frontiers in neuroscience*, 9 :153.
- Battaglia, F. P., Benchenane, K., Sirota, A., Pennartz, C. M., and Wiener, S. I. (2011). The hippocampus : hub of brain network communication for memory. *Trends in cognitive sciences*, 15(7) :310–318.
- Beaulieu, C. (1993). Numerical data on neocortical neurons in adult rat, with special reference to the gaba population. *Brain research*, 609(1-2) :284–292.
- Bédard, C., Kröger, H., and Destexhe, A. (2004). Modeling extracellular field potentials and the frequency-filtering properties of extracellular space. *Biophysical journal*, 86(3) :1829–1842.
- Bédard, C., Kröger, H., and Destexhe, A. (2006). Model of low-pass filtering of local field potentials in brain tissue. *Physical Review E*, 73(5) :051911.
- Bekkers, J. M. (2011). Pyramidal neurons. *Current Biology*, 21(24) :R975.
- Bentin, S., Allison, T., Puce, A., Perez, E., and McCarthy, G. (1996). Electrophysiological studies of face perception in humans. *Journal of cognitive neuroscience*, 8(6) :551–565.
- Berens, P., Keliris, G. A., Ecker, A. S., Logothetis, N. K., and Tolias, A. S. (2008). Feature selectivity of the gamma-band of the local field potential in primate primary visual cortex. *Frontiers in neuroscience*, 2 :37.
- Bieler, M., Sieben, K., Cichon, N., Schildt, S., Röder, B., and Hanganu-Opatz, I. L. (2017). Rate and temporal coding convey multisensory information in primary sensory cortices. *eNeuro*, 4(2) :ENEURO-0037.
- Bishop, C. M. (2006). *Pattern recognition and machine learning*. springer.
- Blanche, T. J., Spacek, M. A., Hetke, J. F., and Swindale, N. V. (2005). Polytrodes : high-density silicon electrode arrays for large-scale multiunit recording. *Journal of neurophysiology*, 93(5) :2987–3000.

- Blanche, T. J. and Swindale, N. V. (2006). Nyquist interpolation improves neuron yield in multiunit recordings. *Journal of neuroscience methods*, 155(1) :81–91.
- Brette, R. and Destexhe, A. (2012). *Handbook of neural activity measurement*. Cambridge University Press.
- Burkitt, A. N. (2006). A review of the integrate-and-fire neuron model : I. homogeneous synaptic input. *Biological cybernetics*, 95(1) :1–19.
- Bush, P. C. and Sejnowski, T. J. (1993). Reduced compartmental models of neocortical pyramidal cells. *Journal of neuroscience methods*, 46(2) :159–166.
- Buzsáki, G. (2004). Large-scale recording of neuronal ensembles. *Nature neuroscience*, 7(5) :446.
- Buzsáki, G., Anastassiou, C. A., and Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents—eeg, ecog, lfp and spikes. *Nature reviews neuroscience*, 13(6) :407.
- Buzsáki, G. and Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *science*, 304(5679) :1926–1929.
- Caharel, S., Ramon, M., and Resson, B. (2014). Face familiarity decisions take 200 msec in the human brain : Electrophysiological evidence from a go/no-go speeded task. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 26(1) :81–95.
- Camuñas-Mesa, L. A. and Quiroga, R. Q. (2013). A detailed and fast model of extracellular recordings. *Neural computation*, 25(5) :1191–1212.
- Canakci, S., Toy, M. F., Inci, A. F., Liu, X., and Kuzum, D. (2017a). Computational analysis of network activity and spatial reach of sharp wave-ripples. *PLOS ONE*, 12(9) :1–18.
- Canakci, S., Toy, M. F., Inci, A. F., Liu, X., and Kuzum, D. (2017b). Computational analysis of network activity and spatial reach of sharp wave-ripples. *PloS one*, 12(9) :e0184542.
- Carnevale, N. T. and Hines, M. L. (2006). *The NEURON book*. Cambridge University Press.
- Carrillo, J. A., Perthame, B., Salort, D., and Smets, D. (2015). Qualitative properties of solutions for the noisy integrate and fire model in computational neuroscience. *Nonlinearity*, 28(9) :3365.
- Caune, V. (2017). *Brain source localization using SEEG intra-cerebral electrodes*. PhD thesis, Université de Lorraine.
- Chan, C. S., Shigemoto, R., Mercer, J. N., and Surmeier, D. J. (2004). Hcn2 and hcn1 channels govern the regularity of autonomous pacemaking and synaptic resetting in globus pallidus neurons. *Journal of Neuroscience*, 24(44) :9921–9932.
- Chao, Z. C., Nagasaka, Y., and Fujii, N. (2010). Long-term asynchronous decoding of arm motion using electrocorticographic signals in monkey. *Frontiers in neuroengineering*, 3 :3.
- Chawla, N. V. (2009). Data mining for imbalanced datasets : An overview. In *Data mining and knowledge discovery handbook*, pages 875–886. Springer.
- Chelaru, M. I. and Jog, M. S. (2005). Spike source localization with tetrodes. *Journal of neuroscience methods*, 142(2) :305–315.
- Choi, J. H., Jung, H. K., and Kim, T. (2006). A new action potential detector using the mteo and its effects on spike sorting systems at low signal-to-noise ratios. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(4) :738–746.

- Claverol-Tinture, E. and Nadasdy, Z. (2004). Intersection of microwire electrodes with proximal ca1 stratum-pyramidale neurons at insertion for multiunit recordings predicted by a 3-d computer model. *IEEE transactions on biomedical engineering*, 51(12) :2211–2216.
- Connors, B. W. and Gutnick, M. J. (1990). Intrinsic firing patterns of diverse neocortical neurons. *Trends in neurosciences*, 13(3) :99–104.
- Cossu, M., Cardinale, F., Castana, L., Citterio, A., Francione, S., Tassi, L., Benabid, A. L., and Lo Russo, G. (2005). Stereoelectroencephalography in the presurgical evaluation of focal epilepsy : a retrospective analysis of 215 procedures. *Neurosurgery*, 57(4) :706–718.
- Creutzfeldt, O. (1995). *Cortex cerebri*. Oxford University Press, USA.
- Crouzet, S. M., Kirchner, H., and Thorpe, S. J. (2010). Fast saccades toward faces : face detection in just 100 ms. *Journal of vision*, 10(4) :16–16.
- David, S. V., Malaval, N., and Shamma, S. A. (2010). Decoupling action potential bias from cortical local field potentials. *Computational intelligence and neuroscience*, 2010 :7.
- Davies-Thompson, J., Gouws, A., and Andrews, T. J. (2009). An image-dependent representation of familiar and unfamiliar faces in the human ventral stream. *Neuropsychologia*, 47(6) :1627–1635.
- Day, M., Carr, D. B., Ulrich, S., Ilijic, E., Tkatch, T., and Surmeier, D. J. (2005). Dendritic excitability of mouse frontal cortex pyramidal neurons is shaped by the interaction among hcn, kir2, and leak channels. *Journal of Neuroscience*, 25(38) :8776–8787.
- Debanne, D., Campanac, E., Bialowas, A., Carlier, E., and Alcaraz, G. (2011). Axon physiology. *Physiological reviews*, 91(2) :555–602.
- DeFelipe, J., Markram, H., and Rockland, K. S. (2012). The neocortical column. *Frontiers in neuroanatomy*, 6 :22.
- Dichter, M. A. and Ayala, G. (1987). Cellular mechanisms of epilepsy : a status report. *Science*, 237(4811) :157–164.
- Dien, J. (1998). Issues in the application of the average reference : Review, critiques, and recommendations. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 30(1) :34–43.
- Diwakar, S., Magistretti, J., Goldfarb, M., Naldi, G., and D’Angelo, E. (2009). Axonal na<sup>+</sup> channels ensure fast spike activation and back-propagation in cerebellar granule cells. *Journal of neurophysiology*, 101(2) :519–532.
- Do, M. T. H. and Bean, B. P. (2003). Subthreshold sodium currents and pacemaking of subthalamic neurons : modulation by slow inactivation. *Neuron*, 39(1) :109–120.
- Donoho, D. L. and Johnstone, J. M. (1994). Ideal spatial adaptation by wavelet shrinkage. *biometrika*, 81(3) :425–455.
- Drachman, D. A. (2005). Do we have brain to spare ? *Neurology*, 64(12) :2004–2005.
- Dura-Bernal, S., Suter, B., Gleeson, P., Cantarelli, M., Quintana, A., Rodriguez, F., Kedziora, D. J., Chadderdon, G. L., Kerr, C. C., Neymotin, S. A., et al. (2018). Netpyne : a tool for data-driven multiscale modeling of brain circuits. *bioRxiv*, page 461137.
- Einevoll, G. T., Franke, F., Hagen, E., Pouzat, C., and Harris, K. D. (2012). Towards reliable spike-train recordings from thousands of neurons with multielectrodes. *Current opinion in neurobiology*, 22(1) :11–17.

- Einevoll, G. T., Kayser, C., Logothetis, N. K., and Panzeri, S. (2013). Modelling and analysis of local field potentials for studying the function of cortical circuits. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(11) :770.
- Einevoll, G. T., Pettersen, K. H., Devor, A., Ulbert, I., Halgren, E., and Dale, A. M. (2007). Laminar population analysis : estimating firing rates and evoked synaptic activity from multi-electrode recordings in rat barrel cortex. *Journal of neurophysiology*, 97(3) :2174–2190.
- Ekstrom, A. D., Kahana, M. J., Caplan, J. B., Fields, T. A., Isham, E. A., Newman, E. L., and Fried, I. (2003). Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature*, 425(6954) :184.
- Ellaway, P. (1978). Cumulative sum technique and its application to the analysis of peristimulus time histograms. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 45(2) :302–304.
- Fee, M. S., Mitra, P. P., and Kleinfeld, D. (1996). Automatic sorting of multiple unit neuronal signals in the presence of anisotropic and non-gaussian variability. *Journal of neuroscience methods*, 69(2) :175–188.
- Feng, J. (2001). Is the integrate-and-fire model good enough?—a review. *Neural networks*, 14(6-7) :955–975.
- FitzHugh, R. (1961). Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophysical journal*, 1(6) :445–466.
- Franke, F., Quiroga, R. Q., Hierlemann, A., and Obermayer, K. (2015). Bayes optimal template matching for spike sorting—combining fisher discriminant analysis with optimal filtering. *Journal of computational neuroscience*, 38(3) :439–459.
- Frey, U., Egert, U., Heer, F., Hafizovic, S., and Hierlemann, A. (2009). Microelectronic system for high-resolution mapping of extracellular electric fields applied to brain slices. *Biosensors and Bioelectronics*, 24(7) :2191–2198.
- Fries, P., Reynolds, J. H., Rorie, A. E., and Desimone, R. (2001). Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science*, 291(5508) :1560–1563.
- Galindo-Leon, E. E. and Liu, R. C. (2010). Predicting stimulus-locked single unit spiking from cortical local field potentials. *Journal of Computational Neuroscience*, 29(3) :581–597.
- Gaschler, K. (2006). One person, one neuron? *Scientific American Mind*, 17(1) :76–82.
- George, S., Foster, J. M., and Richardson, G. (2015). Modelling in vivo action potential propagation along a giant axon. *Journal of mathematical biology*, 70(1-2) :237–263.
- Gerstein, G. and Clark, W. (1964). Simultaneous studies of firing patterns in several neurons. *Science*, 143(3612) :1325–1327.
- Gerstner, W. and Brette, R. (2009). Adaptive exponential integrate-and-fire model. *Scholarpedia*, 4(6) :8427.
- Gerstner, W. and Kistler, W. M. (2002). *Spiking neuron models : Single neurons, populations, plasticity*. Cambridge university press.
- Gold, C., Henze, D. A., Koch, C., and Buzsaki, G. (2006). On the origin of the extracellular action potential waveform : a modeling study. *Journal of neurophysiology*, 95(5) :3113–3128.

- Gonzales, R. B., DeLeon Galvan, C. J., Rangel, Y. M., and Claiborne, B. J. (2001). Distribution of thorny excrescences on ca3 pyramidal neurons in the rat hippocampus. *Journal of Comparative Neurology*, 430(3) :357–368.
- Grassia, F., Levi, T., Kohno, T., and Saighi, S. (2014). Silicon neuron : digital hardware implementation of the quartic model. *Artificial Life and Robotics*, 19(3) :215–219.
- Gray, C. M., Maldonado, P. E., Wilson, M., and McNaughton, B. (1995). Tetrodes markedly improve the reliability and yield of multiple single-unit isolation from multi-unit recordings in cat striate cortex. *Journal of neuroscience methods*, 63(1-2) :43–54.
- Gray, R. M. et al. (2006). Toeplitz and circulant matrices : A review. *Foundations and Trends in Communications and Information Theory*, 2(3) :155–239.
- Guenot, M. and Isnard, J. (2008). Multiple seeg-guided rf-thermolesions of epileptogenic foci. *Neuro-Chirurgie*, 54(3) :441–447.
- Guenot, M., Isnard, J., Ryvlin, P., Fischer, C., Ostrowsky, K., Manguiere, F., and Sindou, M. (2001). Neurophysiological monitoring for epilepsy surgery : the talairach seeg method. *Stereotactic and functional neurosurgery*, 77(1-4) :29–32.
- Gulledge, A. T. and Bravo, J. J. (2016). Neuron morphology influences axon initial segment plasticity. *eNeuro*, pages ENEURO–0085.
- Hagen, E., Næss, S., Ness, T. V., and Einevoll, G. T. (2018). Multimodal modeling of neural network activity : Computing lfp, ecog, eeg, and meg signals with lfpv 2.0. *Frontiers in neuroinformatics*, 12.
- Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R. J., Knuutila, J., and Lounasmaa, O. V. (1993). Magnetoencephalography—theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of modern Physics*, 65(2) :413.
- Harris, K. D., Henze, D. A., Csicsvari, J., Hirase, H., and Buzsaki, G. (2000). Accuracy of tetrode spike separation as determined by simultaneous intracellular and extracellular measurements. *Journal of neurophysiology*, 84(1) :401–414.
- Hartley, T., Bird, C. M., Chan, D., Cipolotti, L., Husain, M., Vargha-Khadem, F., and Burgess, N. (2007). The hippocampus is required for short-term topographical memory in humans. *Hippocampus*, 17(1) :34–48.
- Henze, D. A., Borhegyi, Z., Csicsvari, J., Mamiya, A., Harris, K. D., and Buzsaki, G. (2000). Intracellular features predicted by extracellular recordings in the hippocampus in vivo. *Journal of neurophysiology*, 84(1) :390–400.
- Hill, D. N., Mehta, S. B., and Kleinfeld, D. (2011). Quality metrics to accompany spike sorting of extracellular signals. *Journal of Neuroscience*, 31(24) :8699–8705.
- Hines, M. L. and Carnevale, N. T. (1997). The neuron simulation environment. *Neural computation*, 9(6) :1179–1209.
- Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, 117(4) :500–544.
- Holt, G. R. and Koch, C. (1999). Electrical interactions via the extracellular potential near cell bodies. *Journal of computational neuroscience*, 6(2) :169–184.

- Horowitz, A., Barazany, D., Tavor, I., Bernstein, M., Yovel, G., and Assaf, Y. (2015). In vivo correlation between axon diameter and conduction velocity in the human brain. *Brain Structure and Function*, 220(3) :1777–1788.
- Hulata, E., Segev, R., and Ben-Jacob, E. (2002). A method for spike sorting and detection based on wavelet packets and shannon’s mutual information. *Journal of neuroscience methods*, 117(1) :1–12.
- Izhikevich, E. M. (2003). Simple model of spiking neurons. *IEEE Transactions on neural networks*, 14(6) :1569–1572.
- Izhikevich, E. M. (2004). Which model to use for cortical spiking neurons? *IEEE transactions on neural networks*, 15(5) :1063–1070.
- Izhikevich, E. M. (2007). *Dynamical systems in neuroscience*. MIT press.
- Jacques, C., d’Arripe, O., and Rossion, B. (2007). The time course of the inversion effect during individual face discrimination. *Journal of Vision*, 7(8) :3–3.
- Jinno, S. and Kosaka, T. (2010). Stereological estimation of numerical densities of glutamatergic principal neurons in the mouse hippocampus. *Hippocampus*, 20(7) :829–840.
- Jolivet, R., Lewis, T. J., and Gerstner, W. (2004). Generalized integrate-and-fire models of neuronal activity approximate spike trains of a detailed model to a high degree of accuracy. *Journal of neurophysiology*, 92(2) :959–976.
- Jonas, J. (2016). *Bases neurophysiologiques de la perception des visages : potentiels évoqués intracérébraux et stimulation corticale focale*. PhD thesis.
- Jonas, J., Jacques, C., Liu-Shuang, J., Brissart, H., Colnat-Coulbois, S., Maillard, L., and Rossion, B. (2016). A face-selective ventral occipito-temporal map of the human brain with intracerebral potentials. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(28) :E4088–E4097.
- Jonas, J., Rossion, B., Brissart, H., Frismand, S., Jacques, C., Hossu, G., Colnat-Coulbois, S., Vespignani, H., Vignal, J.-P., and Maillard, L. (2015). Beyond the core face-processing network : Intracerebral stimulation of a face-selective area in the right anterior fusiform gyrus elicits transient prosopagnosia. *Cortex*, 72 :140–155.
- Kajikawa, Y. and Schroeder, C. E. (2011). How local is the local field potential? *Neuron*, 72(5) :847–858.
- Kätzel, D., Zemelman, B. V., Buetfering, C., Wölfel, M., and Miesenböck, G. (2011). The columnar and laminar organization of inhibitory connections to neocortical excitatory cells. *Nature neuroscience*, 14(1) :100.
- Katzner, S., Nauhaus, I., Benucci, A., Bonin, V., Ringach, D. L., and Carandini, M. (2009). Local origin of field potentials in visual cortex. *Neuron*, 61(1) :35–41.
- Khodagholy, D., Gelinas, J. N., Thesen, T., Doyle, W., Devinsky, O., Malliaras, G. G., and Buzsáki, G. (2015). Neurogrid : recording action potentials from the surface of the brain. *Nature neuroscience*, 18(2) :310.
- Kim, K. H. and Kim, S. J. (2003). A wavelet-based method for action potential detection from extracellular neural signal recording with low signal-to-noise ratio. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 50(8) :999–1011.
- Kim, S. and McNames, J. (2007). Automatic spike detection based on adaptive template matching for extracellular neural recordings. *Journal of neuroscience methods*, 165(2) :165–174.

- Kohn, A., Coen-Cagli, R., Kanitscheider, I., and Pouget, A. (2016). Correlations and neuronal population information. *Annual review of neuroscience*, 39.
- Kole, M. H., Ilschner, S. U., Kampa, B. M., Williams, S. R., Ruben, P. C., and Stuart, G. J. (2008). Action potential generation requires a high sodium channel density in the axon initial segment. *Nature neuroscience*, 11(2) :178.
- Kole, M. H. and Stuart, G. J. (2012). Signal processing in the axon initial segment. *Neuron*, 73(2) :235–247.
- Kreiman, G., Hung, C. P., Kraskov, A., Quiroga, R. Q., Poggio, T., and DiCarlo, J. J. (2006). Object selectivity of local field potentials and spikes in the macaque inferior temporal cortex. *Neuron*, 49(3) :433–445.
- Le Cam, S., Ranta, R., Caune, V., Korats, G., Koessler, L., Maillard, L., and Louis-Dorr, V. (2017). SEEG dipole source localization based on an empirical bayesian approach taking into account forward model uncertainties. *NeuroImage*, 153(Supplement C) :1 – 15.
- Le Cam, S., Tran, H., Ranta, R., and Louis-Dorr, V. (2019). Bayesian approach for simultaneous spike extraction and sorting. *In the 9th International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering (NER)*, San Francisco, USA.
- Lee, E., Lee, J., and Kim, E. (2017a). Excitation/inhibition imbalance in animal models of autism spectrum disorders. *Biological psychiatry*, 81(10) :838–847.
- Lee, J. H., Carlson, D. E., Razaghi, H. S., Yao, W., Goetz, G. A., Hagen, E., Batty, E., Chichilnisky, E., Einevoll, G. T., and Paninski, L. (2017b). Yass : Yet another spike sorter. *In Advances in Neural Information Processing Systems*, pages 4002–4012.
- Łęski, S., Lindén, H., Tetzlaff, T., Pettersen, K. H., and Einevoll, G. T. (2013). Frequency dependence of signal power and spatial reach of the local field potential. *PLoS computational biology*, 9(7) :e1003137.
- Łęski, S., Wójcik, D. K., Tereszczuk, J., Świejkowski, D. A., Kublik, E., and Wróbel, A. (2007). Inverse current-source density method in 3d : reconstruction fidelity, boundary effects, and influence of distant sources. *Neuroinformatics*, 5(4) :207–222.
- Leterrier, C. (2018). The axon initial segment : an updated viewpoint. *Journal of Neuroscience*, 38(9) :2135–2145.
- Lewandowska, M. K., Bakkum, D. J., Rompani, S. B., and Hierlemann, A. (2015). Recording large extracellular spikes in microchannels along many axonal sites from individual neurons. *PloS one*, 10(3) :e0118514.
- Lewicki, M. S. (1998). A review of methods for spike sorting : the detection and classification of neural action potentials. *Network : Computation in Neural Systems*, 9(4) :R53–R78.
- Libenson, M. H. (2012). *Practical Approach to Electroencephalography E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Liebe, S., Hoerzer, G. M., Logothetis, N. K., and Rainer, G. (2012). Theta coupling between v4 and prefrontal cortex predicts visual short-term memory performance. *Nature neuroscience*, 15(3) :456.
- Lindén, H., Hagen, E., Leski, S., Norheim, E. S., Pettersen, K. H., and Einevoll, G. T. (2014). Lfpy : a tool for biophysical simulation of extracellular potentials generated by detailed model neurons. *Frontiers in neuroinformatics*, 7 :41.

- Lindén, H., Pettersen, K. H., and Einevoll, G. T. (2010). Intrinsic dendritic filtering gives low-pass power spectra of local field potentials. *Journal of computational neuroscience*, 29(3) :423–444.
- Lindén, H., Tetzlaff, T., Potjans, T. C., Pettersen, K. H., Grün, S., Diesmann, M., and Einevoll, G. T. (2011). Modeling the spatial reach of the lfp. *Neuron*, 72(5) :859–872.
- Liu-Shuang, J., Norcia, A. M., and Rossion, B. (2014). An objective index of individual face discrimination in the right occipito-temporal cortex by means of fast periodic oddball stimulation. *Neuropsychologia*, 52 :57–72.
- Logothetis, N. K., Kayser, C., and Oeltermann, A. (2007). In vivo measurement of cortical impedance spectrum in monkeys : implications for signal propagation. *Neuron*, 55(5) :809–823.
- López-Aguado, L., Ibarz, J., and Herreras, O. (2001). Activity-dependent changes of tissue resistivity in the ca1 region in vivo are layer-specific : modulation of evoked potentials. *Neuroscience*, 108(2) :249–262.
- Madhu, N., Ranta, R., Maillard, L., and Koessler, L. (2012). A unified treatment of the reference estimation problem in depth EEG recordings. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 50(10) :1003–1015.
- Mainen, Z. F. and Sejnowski, T. J. (1996). Influence of dendritic structure on firing pattern in model neocortical neurons. *Nature*, 382(6589) :363.
- Mallat, S. (1999). *A wavelet tour of signal processing*. Elsevier.
- Markram, H., Müller, E., Ramaswamy, S., Reimann, M. W., Abdellah, M., Sanchez, C. A., Ailamaki, A., Alonso-Nanclares, L., Antille, N., Arsever, S., et al. (2015). Reconstruction and simulation of neocortical microcircuitry. *Cell*, 163(2) :456–492.
- Markram, H., Toledo-Rodriguez, M., Wang, Y., Gupta, A., Silberberg, G., and Wu, C. (2004). Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nature reviews neuroscience*, 5(10) :793.
- Mattia, M., Ferraina, S., and Del Giudice, P. (2010). Dissociated multi-unit activity and local field potentials : a theory inspired analysis of a motor decision task. *Neuroimage*, 52(3) :812–823.
- Mazzoni, A., Lindén, H., Cuntz, H., Lansner, A., Panzeri, S., and Einevoll, G. T. (2015). Computing the local field potential (lfp) from integrate-and-fire network models. *PLoS computational biology*, 11(12) :e1004584.
- McCraty, R., Atkinson, M., and Tomasino, D. (2001). Exploring the role of the heart in human performance science of the heart. *HeartMath Research Center, Institute of HeartMath, Publication*, (01-001).
- McGonigal, A., Bartolomei, F., Régis, J., Guye, M., Gavaret, M., Fonseca, A. T.-D., Dufour, H., Figarella-Branger, D., Girard, N., Péragut, J.-C., et al. (2007). Stereoelectroencephalography in presurgical assessment of mri-negative epilepsy. *Brain*, 130(12) :3169–3183.
- Mechler, F. and Victor, J. D. (2012). Dipole characterization of single neurons from their extracellular action potentials. *Journal of computational neuroscience*, 32(1) :73–100.
- Medini, C., Vijayan, A., D’Angelo, E., Nair, B., and Diwakar, S. (2014). Computationally efficient bio-realistic reconstructions of cerebellar neuron spiking patterns. In *Proceedings of the 2014 International Conference on Interdisciplinary Advances in Applied Computing*, page 47. ACM.

- Meldrum, B. S. (2000). Glutamate as a neurotransmitter in the brain : review of physiology and pathology. *The Journal of nutrition*, 130(4) :1007S–1015S.
- Milstein, J. N. and Koch, C. (2008). Dynamic moment analysis of the extracellular electric field of a biologically realistic spiking neuron. *Neural computation*, 20(8) :2070–2084.
- Mitzdorf, U. (1985). Current source-density method and application in cat cerebral cortex : investigation of evoked potentials and eeg phenomena. *Physiological reviews*, 65(1) :37–100.
- Morris, C. and Lecar, H. (1981). Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. *Biophysical journal*, 35(1) :193–213.
- Mountcastle, V. B. (1997). The columnar organization of the neocortex. *Brain : a journal of neurology*, 120(4) :701–722.
- Nicholson, C. and Freeman, J. A. (1975). Theory of current source-density analysis and determination of conductivity tensor for anuran cerebellum. *Journal of neurophysiology*, 38(2) :356–368.
- Niediek, J., Boström, J., Elger, C. E., and Mormann, F. (2016). Reliable analysis of single-unit recordings from the human brain under noisy conditions : tracking neurons over hours. *PloS one*, 11(12) :e0166598.
- Nunez, P. L., Srinivasan, R., et al. (2006). *Electric fields of the brain : the neurophysics of EEG*. Oxford University Press, USA.
- Okun, M., Naim, A., and Lampl, I. (2010). The subthreshold relation between cortical local field potential and neuronal firing unveiled by intracellular recordings in awake rats. *Journal of Neuroscience*, 30(12) :4440–4448.
- Ortiz-Rosario, A., Adeli, H., and Buford, J. A. (2015). Wavelet methodology to improve single unit isolation in primary motor cortex cells. *Journal of neuroscience methods*, 246 :106–118.
- Pachitariu, M., Steinmetz, N., Kadir, S., Carandini, M., and Harris, K. D. (2016). Kilosort : realtime spike-sorting for extracellular electrophysiology with hundreds of channels. *BioRxiv*, page 061481.
- Pakkenberg, B. and Gundersen, H. J. G. (1997). Neocortical neuron number in humans : effect of sex and age. *Journal of Comparative Neurology*, 384(2) :312–320.
- Panchev, C. (2007). Computing with active dendrites. *Neurocomputing*, 70(10-12) :1702–1705.
- Parasuram, H., Nair, B., D’Angelo, E., Hines, M., Naldi, G., and Diwakar, S. (2016). Computational modeling of single neuron extracellular electric potentials and network local field potentials using lfpsim. *Frontiers in computational neuroscience*, 10 :65.
- Pardey, J., Roberts, S., and Tarassenko, L. (1996). A review of parametric modelling techniques for eeg analysis. *Medical engineering & physics*, 18(1) :2–11.
- Pedreira, C., Martinez, J., Ison, M. J., and Quiroga, R. Q. (2012). How many neurons can we see with current spike sorting algorithms? *Journal of neuroscience methods*, 211(1) :58–65.
- Pernier, J. (1971). Realisation d’un discriminateur de potentiels d’action. *Medical and biological engineering*, 9(4) :359–363.
- Pesaran, B., Pezaris, J. S., Sahani, M., Mitra, P. P., and Andersen, R. A. (2002). Temporal structure in neuronal activity during working memory in macaque parietal cortex. *Nature neuroscience*, 5(8) :805.

- Pettersen, K. H., Devor, A., Ulbert, I., Dale, A. M., and Einevoll, G. T. (2006). Current-source density estimation based on inversion of electrostatic forward solution : effects of finite extent of neuronal activity and conductivity discontinuities. *Journal of neuroscience methods*, 154(1-2) :116–133.
- Pettersen, K. H. and Einevoll, G. T. (2008). Amplitude variability and extracellular low-pass filtering of neuronal spikes. *Biophysical journal*, 94(3) :784–802.
- Pettersen, K. H., Hagen, E., and Einevoll, G. T. (2008). Estimation of population firing rates and current source densities from laminar electrode recordings. *Journal of computational neuroscience*, 24(3) :291–313.
- Pettersen, K. H., Lindén, H., Dale, A. M., and Einevoll, G. T. (2012). Extracellular spikes and csd. *Handbook of neural activity measurement*, 1 :92–135.
- Pettersen, K. H., Lindén, H., Tetzlaff, T., and Einevoll, G. T. (2011). The ball and stick neuron model accounts both for microscopic and macroscopic power laws. *BMC neuroscience*, 12(1) :P91.
- Pettersen, K. H., Lindén, H., Tetzlaff, T., and Einevoll, G. T. (2014). Power laws from linear neuronal cable theory : power spectral densities of the soma potential, soma membrane current and single-neuron contribution to the eeg. *PLoS computational biology*, 10(11) :e1003928.
- Picton, T., Bentin, S., Berg, P., Donchin, E., Hillyard, S., Johnson, R., Miller, G., Ritter, W., Ruchkin, D., Rugg, M., et al. (2000). Guidelines for using human event-related potentials to study cognition : recording standards and publication criteria. *Psychophysiology*, 37(2) :127–152.
- Pillow, J. W., Shlens, J., Chichilnisky, E., and Simoncelli, E. P. (2013). A model-based spike sorting algorithm for removing correlation artifacts in multi-neuron recordings. *PLoS one*, 8(5) :e62123.
- Pillow, J. W., Shlens, J., Paninski, L., Sher, A., Litke, A. M., Chichilnisky, E., and Simoncelli, E. P. (2008). Spatio-temporal correlations and visual signalling in a complete neuronal population. *Nature*, 454(7207) :995.
- Pouzat, C. and Chaffiol, A. (2009). Automatic spike train analysis and report generation. an implementation with r, r2html and star. *Journal of neuroscience methods*, 181(1) :119–144.
- Pouzat, C., Delescluse, M., Viot, P., and Diebolt, J. (2004). Improved spike-sorting by modeling firing statistics and burst-dependent spike amplitude attenuation : a markov chain monte carlo approach. *Journal of neurophysiology*, 91(6) :2910–2928.
- Pouzat, C., Mazor, O., and Laurent, G. (2002). Using noise signature to optimize spike-sorting and to assess neuronal classification quality. *Journal of neuroscience methods*, 122(1) :43–57.
- Puopolo, M., Raviola, E., and Bean, B. P. (2007). Roles of subthreshold calcium current and sodium current in spontaneous firing of mouse midbrain dopamine neurons. *Journal of Neuroscience*, 27(3) :645–656.
- Quiroga, R. Q. (2009). What is the real shape of extracellular spikes? *Journal of neuroscience methods*, 177(1) :194–198.
- Quiroga, R. Q., Nadasdy, Z., and Ben-Shaul, Y. (2004). Unsupervised spike detection and sorting with wavelets and superparamagnetic clustering. *Neural computation*, 16(8) :1661–1687.

- Rall, W. (1962). Electrophysiology of a dendritic neuron model. *Biophysical journal*, 2(2 Pt 2) :145.
- Rall, W. and Shepherd, G. M. (1968). Theoretical reconstruction of field potentials and dendrodendritic synaptic interactions in olfactory bulb. *Journal of neurophysiology*, 31(6) :884–915.
- Ranta, R., Le Cam, S., Tyvaert, L., and Louis-Dorr, V. (2017). Assessing human brain impedance using simultaneous surface and intracerebral recordings. *Neuroscience*, 343 :411–422.
- Ranta, R. and Madhu, N. (2012). Reference Estimation in EEG : Analysis of Equivalent Approaches. *IEEE Signal Processing Letters*, 19 :12–15.
- Ranta, R., Salido-Ruiz, R., and Louis-Dorr, V. (2010). Reference estimation in EEG recordings. In *32nd Ann. Int. Conf. of the IEEE-EMBS*, Buenos Aires, Argentina.
- Ray, S. (2015). Challenges in the quantification and interpretation of spike-lfp relationships. *Current opinion in neurobiology*, 31 :111–118.
- Reimann, M. W., Anastassiou, C. A., Perin, R., Hill, S. L., Markram, H., and Koch, C. (2013). A biophysically detailed model of neocortical local field potentials predicts the critical role of active membrane currents. *Neuron*, 79(2) :375–390.
- Rey, H. G., Pedreira, C., and Quiroga, R. Q. (2015). Past, present and future of spike sorting techniques. *Brain research bulletin*, 119 :106–117.
- Rissanen, J. (1983). A universal prior for integers and estimation by minimum description length. *The Annals of statistics*, pages 416–431.
- Ritchie, J. M. (1982). On the relation between fibre diameter and conduction velocity in myelinated nerve fibres. *Proc. R. Soc. Lond. B*, 217(1206) :29–35.
- Robbins, A. A., Fox, S. E., Holmes, G. L., Scott, R. C., and Barry, J. M. (2013). Short duration waveforms recorded extracellularly from freely moving rats are representative of axonal activity. *Frontiers in neural circuits*, 7 :181.
- Roberts, W. M. (1979). Optimal recognition of neuronal waveforms. *Biological cybernetics*, 35(2) :73–80.
- Roberts, W. M. and Hartline, D. K. (1975). Separation of multi-unit nerve impulse trains by a multi-channel linear filter algorithm. *Brain research*, 94(1) :141–149.
- Rossion, B. (2018). Humans are visual experts at unfamiliar face recognition. *Trends in cognitive sciences*, 22(6) :471–472.
- Rossion, B. and Boremanse, A. (2011). Robust sensitivity to facial identity in the right human occipito-temporal cortex as revealed by steady-state visual-evoked potentials. *Journal of Vision*, 11(2) :16–16.
- Rossion, B., Torfs, K., Jacques, C., and Liu-Shuang, J. (2015). Fast periodic presentation of natural images reveals a robust face-selective electrophysiological response in the human brain. *Journal of vision*, 15(1) :18–18.
- Said, C. P., Egan, R. D., Minshew, N. J., Behrmann, M., and Heeger, D. J. (2013). Normal binocular rivalry in autism : implications for the excitation/inhibition imbalance hypothesis. *Vision Research*, 77 :59–66.
- Saif-Ur-Rehman, M., Lienkamper, R., Parpaley, Y., Wellmer, J., Liu, C., Lee, B., Kellis, S., Andersen, R. A., Iossifidis, I., Glasmachers, T., and Klaes, C. (2018). Universal spike classifier.

- Saïghi, S. (2004). *Circuits et systèmes de modélisation analogique de réseaux de neurones biologiques : application au développement d'outils pour les neurosciences computationnelles*. PhD thesis, Université Sciences et Technologies-Bordeaux I.
- Sakmann, B. and Neher, E., editors (2009). *Single-Channel Recording*. Springer, 2 edition.
- Saladin, K. (2011). *Human anatomy*. McGraw-Hill, USA.
- Salido-Ruiz, R. (2012). *Problèmes inverses contraints en EEG : applications aux potentiels absolus et à l'influence du signal de référence dans l'analyse de l'EEG*. PhD thesis, Université de Lorraine.
- Saraga, F., Wu, C., Zhang, L., and Skinner, F. (2003). Active dendrites and spike propagation in multicompartment models of oriens-lacunosum/moleculare hippocampal interneurons. *The Journal of physiology*, 552(3) :673–689.
- Scheffer-Teixeira, R., Belchior, H., Leao, R. N., Ribeiro, S., and Tort, A. B. (2013). On high-frequency field oscillations ( $> 100$  hz) and the spectral leakage of spiking activity. *Journal of Neuroscience*, 33(4) :1535–1539.
- Scherberger, H., Jarvis, M. R., and Andersen, R. A. (2005). Cortical local field potential encodes movement intentions in the posterior parietal cortex. *Neuron*, 46(2) :347–354.
- Schmidt-Hieber, C. and Bischofberger, J. (2010). Fast sodium channel gating supports localized and efficient axonal action potential initiation. *Journal of Neuroscience*, 30(30) :10233–10242.
- Segev, I., Burke, R. E., and Hines, M. (1998). Compartmental models of complex neurons. *Methods in neuronal modeling : From ions to networks*, 2.
- Shimazaki, H. and Shinomoto, S. (2007). A method for selecting the bin size of a time histogram. *Neural computation*, 19(6) :1503–1527.
- Shoham, S., Fellows, M. R., and Normann, R. A. (2003). Robust, automatic spike sorting using mixtures of multivariate t-distributions. *Journal of neuroscience methods*, 127(2) :111–122.
- Singla, P. (2015). Spike field coherence (sfc) for ripples in rat hippocampus.
- Snyder, A. C. and Smith, M. A. (2015). Stimulus-dependent spiking relationships with the eeg. *Journal of neurophysiology*, 114(3) :1468–1482.
- Squire, L., Berg, D., Bloom, F. E., Du Lac, S., Ghosh, A., and Spitzer, N. C. (2012). *Fundamental neuroscience*. Academic Press.
- Squire, L. R., Stark, C. E., and Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annu. Rev. Neurosci.*, 27 :279–306.
- Stark, E. and Abeles, M. (2007). Predicting movement from multiunit activity. *Journal of Neuroscience*, 27(31) :8387–8394.
- Stark, E., Roux, L., Eichler, R., Senzai, Y., Royer, S., and Buzsáki, G. (2014). Pyramidal cell-interneuron interactions underlie hippocampal ripple oscillations. *Neuron*, 83(2) :467–480.
- Stitt, J., Gaumond, R., Frazier, J., and Hanson, F. (2004). Multiunit neural spike sorting using a discrete gaussian approximation of bayes classifier. In *Proceeding of IEEE 24th Annual Northeast Bioengineering Conference*, pages 1–6.
- Stypulkowski, P. H., Giftakis, J. E., and Billstrom, T. M. (2011). Development of a large animal model for investigation of deep brain stimulation for epilepsy. *Stereotactic and functional neurosurgery*, 89(2) :111–122.

- Super, H. and Roelfsema, P. R. (2005). Chronic multiunit recordings in behaving animals : advantages and limitations. *Progress in brain research*, 147 :263–282.
- Swadlow, H. A. and Waxman, S. G. (2012). Axonal conduction delays. *Scholarpedia*, 7(6) :1451.
- Takekawa, T., Isomura, Y., and Fukai, T. (2010). Accurate spike sorting for multi-unit recordings. *European Journal of Neuroscience*, 31(2) :263–272.
- Teleńczuk, M., Brette, R., Destexhe, A., and Teleńczuk, B. (2018). Contribution of the axon initial segment to action potentials recorded extracellularly. *eNeuro*, pages ENEURO–0068.
- Thomas Jr, C., Springer, P., Loeb, G., Berwald-Netter, Y., and Okun, L. (1972). A miniature microelectrode array to monitor the bioelectric activity of cultured cells. *Experimental cell research*, 74(1) :61–66.
- Thome, C., Kelly, T., Yanez, A., Schultz, C., Engelhardt, M., Cambridge, S. B., Both, M., Draguhn, A., Beck, H., and Egorov, A. V. (2014). Axon-carrying dendrites convey privileged synaptic input in hippocampal neurons. *Neuron*, 83(6) :1418–1430.
- Thomson, A. M. and Destexhe, A. (1999). Dual intracellular recordings and computational models of slow inhibitory postsynaptic potentials in rat neocortical and hippocampal slices. *Neuroscience*, 92(4) :1193–1215.
- Tomsett, R. J., Ainsworth, M., Thiele, A., Sanayei, M., Chen, X., Gieselmann, M. A., Whittington, M. A., Cunningham, M. O., and Kaiser, M. (2015). Virtual electrode recording tool for extracellular potentials (vertex) : comparing multi-electrode recordings from simulated and biological mammalian cortical tissue. *Brain Structure and Function*, 220(4) :2333–2353.
- Toth, E., Fabo, D., Entz, L., Ulbert, I., and Eross, L. (2016). Intracranial neuronal ensemble recordings and analysis in epilepsy. *Journal of Neuroscience Methods*, 260 :261–269.
- Tran, H., Le Cam, S., Ranta, R., and Louis-Dorr, V. (2019a). Fast simulation of extracellular action potential signatures based on a morphological filtering approximation. *Journal of computational neuroscience [en révision]*.
- Tran, H., Ranta, R., Le Cam, S., and Louis-Dorr, V. (2018). Simulating extracellular signatures of action potentials using single compartment neurons and geometrical filtering. *In the 27th Computational Neuroscience (CNS)*, Seattle, USA.
- Tran, H., Ranta, R., Le Cam, S., and Louis-Dorr, V. (2019b). Extracellular recordings simulation : a time-efficient method to model action potentials signatures of neuronal population. *In the NeuroFrance*, Marseille, France.
- Trayanova, N., Henriquez, C., and Plonsey, R. (1990). Limitations of approximate solutions for computing the extracellular potential of single fibers and bundle equivalents. *IEEE transactions on biomedical engineering*, 37(1) :22–35.
- University, R. (2016). *Anatomy & Physiology*. OpenStax CNX.
- Vogels, T. P., Rajan, K., and Abbott, L. F. (2005). Neural network dynamics. *Annu. Rev. Neurosci.*, 28 :357–376.
- Vogelstein, R. J., Murari, K., Thakur, P. H., Diehl, C., Chakrabartty, S., and Cauwenberghs, G. (2004). Spike sorting with support vector machines. *In The 26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, volume 1, pages 546–549. IEEE.

- von Bartheld, C. S., Bahney, J., and Herculano-Houzel, S. (2016). The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain : A review of 150 years of cell counting. *Journal of Comparative Neurology*, 524(18) :3865–3895.
- Wainger, B. J., Kiskinis, E., Mellin, C., Wiskow, O., Han, S. S., Sandoe, J., Perez, N. P., Williams, L. A., Lee, S., Boulting, G., et al. (2014). Intrinsic membrane hyperexcitability of amyotrophic lateral sclerosis patient-derived motor neurons. *Cell reports*, 7(1) :1–11.
- Xing, D., Yeh, C.-I., and Shapley, R. M. (2009). Spatial spread of the local field potential and its laminar variation in visual cortex. *Journal of neuroscience*, 29(37) :11540–11549.
- Yang, K., Wu, H., and Zeng, Y. (2017). A simple deep learning method for neuronal spike sorting. In *Journal of Physics : Conference Series*, volume 910, page 012062. IOP Publishing.
- Yao, D. (2001). A method to standardize a reference of scalp EEG recordings to a point at infinity. *Physiological Measurement*, 22 :693–711.
- Yger, P., Spampinato, G. L., Esposito, E., Lefebvre, B., Deny, S., Gardella, C., Stimberg, M., Jetter, F., Zeck, G., Picaud, S., et al. (2016). Fast and accurate spike sorting in vitro and in vivo for up to thousands of electrodes. *BioRxiv*, page 067843.
- Young, E. (2012). Gut instincts : The secrets of your second brain. *New Scientist*, 216(2895) :38–42.
- Zalc, B., Goujet, D., and Colman, D. (2008). The origin of the myelination program in vertebrates. *Current Biology*, 18(12) :R511–R512.
- Zanos, T. P., Mineault, P. J., and Pack, C. C. (2010). Removal of spurious correlations between spikes and local field potentials. *Journal of neurophysiology*, 105(1) :474–486.
- Zhai, Y. and Yao, D. (2004). A study on the reference electrode standardization technique for a realistic head model. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 76(3) :229–238.
- Zhang, P.-M., Wu, J.-Y., Zhou, Y., Liang, P.-J., and Yuan, J.-Q. (2004). Spike sorting based on automatic template reconstruction with a partial solution to the overlapping problem. *Journal of neuroscience methods*, 135(1-2) :55–65.

# Annexes

## 1 Diverses dynamiques neuronales

Cette annexe présente de manière succincte différentes dynamiques qui ont été développées au cours de ces dernières décennies [Izhikevich, 2004]. Même s'il n'est pas inhabituel en sciences fondamentales et en sciences de l'ingénieur que plusieurs modèles puissent décrire un même phénomène, le nombre de modèles mathématiques de neurones biologiques est exceptionnellement élevé. Cette particularité peut être expliquée par la grande variété des dispositifs expérimentaux et la difficulté de séparer les propriétés intrinsèques du neurone des interactions avec d'autres cellules. Dans cette annexe,  $V$  correspond au potentiel de membrane.

### *Integrate-and-fire* ou IF

Ce modèle a été créé par Louis Lapicque en 1907 [Abbott, 1999] et est régi par l'équation suivante :

$$I(t) = C \frac{dV}{dt} \quad (2)$$

Avec  $I(t)$  le courant d'excitation et  $C$  la capacité membranaire. Lorsqu'un courant est injecté, le potentiel de membrane augmente jusqu'à atteindre une valeur seuil  $V_{th}$  afin de générer un potentiel d'action puis le potentiel revient à son potentiel de repos. Ce modèle simpliste peut être rendu plus réaliste en introduisant une période réfractaire  $t_{ref}$ . La dynamique IF est l'une des dynamiques les plus utilisées et a été le sujet d'étude de nombreux articles [Feng, 2001] [Jolivet et al., 2004] [Carrillo et al., 2015] [Burkitt, 2006].

### *Leaky integrate-and-fire* ou LIF

Ce modèle est semblable au modèle précédent mais un courant de fuite traduisant la perméabilité de la membrane cellulaire est ajouté. Ce modèle est régi par l'équation différentielle suivante :

$$I(t) = C \frac{dV}{dt} + \frac{V(t)}{R_m} \quad (3)$$

Ici,  $R_m$  représente la résistance de la membrane cellulaire. Les autres paramètres sont les mêmes que ceux présentés dans le modèle précédent.

### ***Adaptive exponential integrate-and-fire model ou AdEx***

Le modèle AdEx est un modèle de dynamique de neurone [Gerstner and Brette, 2009] se basant sur un système de deux équations différentielles non linéaires qui sont :

$$\begin{aligned} C \frac{dV}{dt} &= -g_L(V - E_L) + g_L \Delta_T \exp\left(\frac{V - V_T}{\Delta_T}\right) - w + I \\ \tau_w \frac{dw}{dt} &= a(V - E_L) - w \end{aligned} \quad (4)$$

Et la condition de réinitialisation :

$$\text{if } V \geq V_T \quad \text{then } \begin{cases} V \leftarrow v_r \\ w \leftarrow w + b \end{cases} \quad (5)$$

$V_r$  est le potentiel de repos,  $w$  la variable d'adaptation,  $I$  le courant excitateur,  $C$  la capacité membranaire,  $g_L$  la conductance de fuite,  $E_L$  le potentiel d'équilibre de fuite,  $V_T$  la valeur seuil,  $\Delta_T$  le facteur de pente,  $a$  le paramètre de couplage et  $\tau_w$  la constante de temps. Le terme exponentiel décrit la génération du potentiel d'action. Tout comme les autres modèles, le modèle AdEx est capable de reproduire différents comportements de neurones [Grassia et al., 2014] [Medini et al., 2014].

### **Modèle d'Izhikevich**

Izhikevich proposa en 2003 un modèle de neurone qui est à la fois facilement implémentable et capable de reproduire divers comportements [Izhikevich, 2003]. Ce modèle se base sur un système de deux équations différentielles :

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= 0.04V^2 + 5V + 140 - u + I \\ \frac{du}{dt} &= a(bV - u) \end{aligned} \quad (6)$$

Et la condition de réinitialisation :

$$\text{if } V \geq 30 \quad \text{then } \begin{cases} V \leftarrow c \\ u \leftarrow u + d \end{cases} \quad (7)$$

$u$  est une variable générique. Cinq autres variables sont également présentes :  $I, a, b, c, d$ .  $I$  représente le courant de stimulation et les variables  $a, b, c, d$  déterminent le taux de décharge et le comportement des neurones. Les combinaisons des valeurs des paramètres permettent de reproduire différents comportements.

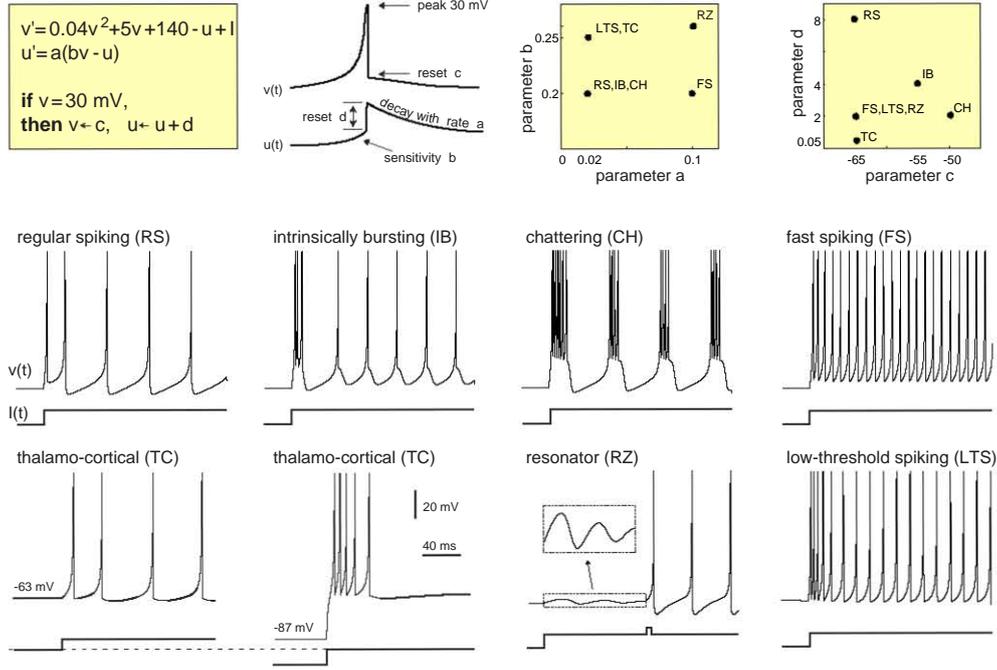


FIGURE 17 – Les différentes combinaisons des paramètres  $a, b, c, d$  permettent de reproduire différentes dynamiques neuronales. Illustration extraite et modifiée de [Izhikevich, 2003].

### Modèle de FitzHugh-Nagumo

Le modèle de FitzHugh-Nagumo a été proposé en 1961 [FitzHugh, 1961] et est régi par les équations suivantes :

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= V - \frac{V^3}{3} - w + I \\ \tau \frac{dw}{dt} &= V - a - bw \end{aligned} \quad (8)$$

Ce modèle est une version simplifiée du modèle d'Hodgkin-Huxley et fut initialement appelé *oscillateur de Bonhoeffer-van der Pol* car il contient un oscillateur de Van Der Pol<sup>6</sup> lorsque  $a = b = 0$ .

### Modèle de Morris-Lecar

Le modèle de Morris-Lecar combine les modèles d'Hodgkin-Huxley et de FitzHugh-Nagumo en un modèle se basant sur les dynamiques des canaux de calcium et ceux de potassium [Morris and Lecar, 1981]. C'est un système de deux équations différentielles non linéaires.

$$\begin{aligned} C \frac{dV}{dt} &= I - g_L(V - V_L) - g_{ca}M_{ss}(V - V_{ca}) - g_K N(V - V_K) \\ \frac{dN}{dt} &= \frac{N_{ss} - N}{\tau_N} \end{aligned} \quad (9)$$

6. Pour rappel, un oscillateur de Van Der Pol est un système dynamique à temps continu à un degré de liberté.

Avec

$$\begin{aligned}
M_{ss} &= \frac{1}{2} \left( 1 + \tanh\left(\frac{V - V_1}{V_2}\right) \right) \\
N_{ss} &= \frac{1}{2} \left( 1 + \tanh\left(\frac{V - V_3}{V_4}\right) \right) \\
\tau_N &= \frac{1}{\phi \cosh\left(\frac{V - V_3}{2V_4}\right)}
\end{aligned} \tag{10}$$

$N$  est la variable de recouvrement *i.e.* la probabilité que le canal de potassium soit conducteur.  $I$  est le courant d'excitation,  $C$  est la capacité membranaire,  $g_L, g_K$  et  $g_{Ca}$  les conductances respectives de fuite, des ions calcium et des ions potassium,  $V_L, V_K$  et  $V_{Ca}$  les potentiels d'équilibre des différents canaux ioniques,  $V_1, V_2, V_3$  et  $V_4$  les paramètres de réglage pour l'état stationnaire et la constante de temps et  $\phi$  la fréquence de référence.

### Modèle de Hindmarsh-Rose

Le modèle de Hindmarsh-Rose fut développé en 1984 et se base principalement sur le modèle de FitzHugh-Nagumo. Il se compose d'un système de trois équations différentielles non linéaires :

$$\begin{aligned}
\frac{dx}{dt} &= y + 3x^2 - x^3 - z + I \\
\frac{dy}{dt} &= 1 - 5x^2 - y \\
\frac{dz}{dt} &= r(4(x + 8/5) - z)
\end{aligned} \tag{11}$$

Avec  $r^2 = x^2 + y^2 + z^2$  et  $r \approx 10^{-2}$  de telle sorte que la variable  $z$  varie très lentement. Cette complexité mathématique supplémentaire permet au modèle de décrire une grande diversité des dynamiques neuronales.

## 2 Différents comportements neuronaux

Tous les neurones ne génèrent pas des potentiels d'action à la même fréquence et cette dernière dépend de nombreux paramètres : régions cérébrales, morphologies ou encore les connexions synaptiques [Connors and Gutnick, 1990] [Izhikevich, 2003] [Izhikevich, 2004]. On peut se demander si un neurone possède le même comportement dans un réseau ou lorsqu'il est *déconnecté* du réseau *i.e.*, si les propriétés du taux de décharge sont conservées. Des études ont montré qu'elles semblaient être indépendantes de l'activité d'un réseau et donc qu'elles sont intrinsèques au neurone [Chan et al., 2004] [Do and Bean, 2003] [Puopolo et al., 2007].

Mainen et Sejnowski ont montré que le simple fait de changer la morphologie d'une cellule, tout en gardant la même distribution de canaux ioniques était suffisant pour déclencher différents motifs de potentiels d'action (figure 18) [Mainen and Sejnowski, 1996].

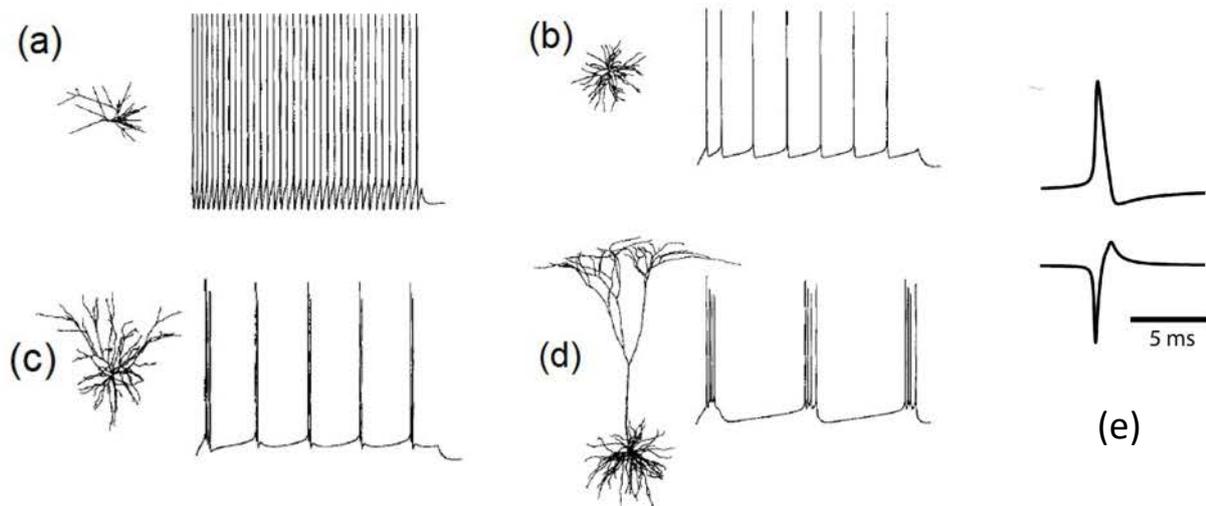


FIGURE 18 –

Différents motifs de potentiels d'action pour différentes ramifications dendritiques avec une même distribution de canaux ioniques. Reconstitutions numériques des ramifications dendritiques de neurones du cortex somatosensoriel chez le rat (a) et chez le chat (b-d). (a) Neurone non étoilé de la couche L3 (b) Neurone étoilé de la couche L4 (c) Neurone pyramidal de la couche L3 (d) Neurone pyramidal de la couche L5. Les courants injectés sur le soma sont les suivants : 50, 70, 100 et 200 pA. (e) Haut : potentiel d'action intracellulaire. Bas : Forme extracellulaire enregistrée par une électrode proche du soma. Illustration modifiée et extraite de [Mainen and Sejnowski, 1996].

**Regular spiking ou neurones RS.** Ce type de neurones forment la majorité des neurones excitateurs présents dans le néocortex. Lorsqu'ils sont excités par un courant sur une longue période, des spikes sont émis avec une faible période temporelle entre eux puis cette période augmente lorsque le stimulus est terminé. Ce changement est appelé *spike frequency adaptation* : un courant d'excitation plus important augmente donc la fréquence des potentiels d'action.

**Intrinsically bursting neurons ou neurones IB.** Les neurones IB génèrent une salve de potentiels d'action appelée *burst* suivie par des potentiels d'action isolés. Ce type de dynamique est très présente chez les neurones pyramidaux de la couche V. Certains neurones IB ne produisent une rafale qu'avec une forte stimulation de courant et se comportent comme des neurones RS si celle-ci est faible.

**Chattering neurons ou neurones CH.** Ces neurones ont la particularité de générer plusieurs salves de potentiels d'action sur une courte période en réponse à un courant de stimulation et son amplitude détermine la période entre deux *bursts* successifs. Ils sont rencontrés dans le cortex visuel du chat adulte notamment.

## Résumé

**Mots-clés :** Microélectrodes, local field potential, modélisation et analyse multi-échelle, modélisation de potentiels d'action, classification de potentiels d'action

Cette thèse a pour objectif de contribuer à la modélisation, à la simulation et à l'analyse des signaux contenant des potentiels d'action extracellulaires (EAPs), tels que mesurés in-vivo par des microélectrodes implantées dans le cerveau.

Les modèles actuels pour la simulation des EAPs consistent soit en des modèles compartimentaux très détaillés et lourds en calcul, soit en des modèles dipolaires jugés trop simplistes. Dans un premier temps, une approche de simulation des EAPs se situant entre ces deux extrêmes est proposée, où la somme des contributions des compartiments du neurone est traitée comme une convolution, appliquée aux courants membranaires d'un seul compartiment actif.

L'analyse des EAPs passe par une étape de classification des potentiels d'action détectés dans le signal enregistré, qui consiste à discriminer les formes de potentiels d'action et ainsi à identifier l'activité de neurones uniques. Dans cette thèse, une nouvelle approche basée sur l'inférence bayésienne est développée permettant l'extraction et la classification simultanées des EAPs. La méthode est appliquée à des signaux générés à l'aide de l'approche de simulation proposée plus haut, confirmant la qualité de la méthode de classification introduite et illustrant la capacité de la méthode de simulation à générer des EAPs réalistes de formes diverses et discriminables.

Nous avons enrichi une modélisation de l'activité hippocampique réalisée dans l'équipe permettant de reproduire des oscillations dans ces bandes fréquentielles spécifiques en introduisant les EAPs, ceci afin d'évaluer les contributions de l'activité synaptique et celle des potentiels d'action à certaines bandes de fréquence des signaux enregistrés. Finalement, une étude sur signaux réels enregistrés dans le cadre de l'étude de la perception des visages chez l'homme a été menée, illustrant les performances de la méthode de spike sorting proposée dans un cadre réel et ouvrant la discussion sur les perspectives qu'offrent ces travaux de thèse pour l'étude de questions neuroscientifiques basées sur l'analyse de signaux multi-échelle.

## Abstract

**Keywords :** microelectrodes, local field potential, multiscale modeling and analysis, action potential modeling, spike sorting

The objective of this thesis is to contribute to the modelling, simulation and analysis of signals containing extracellular action potentials (EAPs), as measured in vivo by microelectrodes implanted in the brain.

Current models for the EAPs simulation consist either of very detailed and computationally heavy compartmental models or dipole models considered too simplistic. An EAP simulation approach between these two extremes is proposed, where the sum of the contributions of the neuron compartments is treated as a convolution, applied to the membrane currents of a single active compartment.

The analysis of EAPs involves a step of classifying the action potentials detected in the recorded signal, which consists in discriminating the forms of action potentials and thus identifying the activity of single neurons. In this thesis, a new approach based on Bayesian inference is developed allowing the simultaneous extraction and classification of EAPs. The method is applied to signals generated using the simulation approach proposed above, confirming the quality of the sorting method introduced and illustrating the ability of the simulation method to generate realistic EAPs of various and discriminatory forms.

We modified a model of hippocampal activity previously proposed in our team, able to reproduce oscillations in specific frequency bands, by including the EAPs model, which allowed to evaluate the contributions of synaptic activity and that of action potentials the recorded signals. Finally, a study on real signals recorded as part of the study of face perception in humans is conducted, illustrating the performance of the proposed spike sorting method in a real setting and opening the discussion on the perspectives offered by this thesis work for the study of neuroscientific questions based on multiscale signal analysis.