



**HAL**  
open science

# Apport de la stimulation du nerf médian dans la conception d'une BCI basée sur l'activité cérébrale motrice : vers l'amélioration de la détection des réveils peropératoires au cours de l'anesthésie générale

Sébastien Rimbart

## ► To cite this version:

Sébastien Rimbart. Apport de la stimulation du nerf médian dans la conception d'une BCI basée sur l'activité cérébrale motrice : vers l'amélioration de la détection des réveils peropératoires au cours de l'anesthésie générale. Informatique [cs]. Université de Lorraine, 2020. Français. NNT : 2020LORR0056 . tel-02949285

**HAL Id: tel-02949285**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-02949285v1>**

Submitted on 25 Sep 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>



---

# Apport de la stimulation du nerf médian dans la conception d'une BCI basée sur l'activité cérébrale motrice : vers l'amélioration de la détection des réveils peropératoires au cours de l'anesthésie générale

## THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 6 Juillet 2020

pour l'obtention du

**Doctorat de l'Université de Lorraine**

**(mention informatique)**

par

Sébastien Rimbart

### Composition du jury

- Directeurs :* Axel Hutt, Directeur de Recherche à Inria Nancy Grand-Est  
Laurent Bougrain, Maître de conférence à l'Université de Lorraine
- Rapporteurs :* Fabien Lotte, Directeur de Recherche Inria à Université de Bordeaux  
Guy Cheron, Professeur à Université Libre de Bruxelles
- Examineurs :* Camille Jeunet, Chargée de Recherche, CNRS à Toulouse  
Claude Meistelman, Professeur à l'Université de Lorraine  
Franck Vidal, Professeur à l'Université Aix-Marseille
- Invités :* Stéphanie Fleck, Maître de conférence à l'Université de Lorraine.  
Philippe Guerci, Médecin anesthésiste au CHRU-Brabois.  
Denis Schmartz, Médecin anesthésiste à Université Libre de Bruxelles.

Mis en page avec la classe thesul.

Je dédie ce travail à ma mère, ma première supportrice, qui serait heureuse d'apprendre que son fils a enfin terminé le travail qu'il avait commencé.



## Remerciements

Après 4 longues années de thèse, voici venu le temps de remercier toutes les personnes qui m’ont aidé durant cette période. Cette aventure a été très riche en émotions, pleine de rebondissements et de surprises. En réalité, je n’aurais pas pu rêver mieux. Je suis très fier d’avoir pu accomplir tout ce travail mais je sais aussi que ce parcours n’aurait pas été le même sans vous car cette thèse a surtout été riche de rencontres humaines, de bonnes surprises et de bienveillance.

Je tiens avant tout à remercier Laurent Bougrain, mon encadrant, mon collègue, mon partenaire de trek exotique depuis maintenant presque six ans, d’abord pour m’avoir donné la chance de travailler sur un sujet qui me tenait à coeur, mais surtout pour m’avoir offert une grande liberté d’initiative dans mon travail de tous les jours. Merci de m’avoir recruté en projet tutoré, merci de m’avoir proposé un stage volontaire sans quoi toute cette thèse n’aurait pas eu lieu ! Merci d’avoir continué l’aventure en me proposant un stage de recherche ! Merci d’avoir cru et soutenu ce projet de thèse si cher à mes yeux, et que nous avons ardemment défendu, allant même jusqu’à monter un financement “hors des clous” dont les assistantes du laboratoire se souviennent encore. Je n’oublierais pas la patience dont tu as fait preuve pour m’apprendre toutes les facettes de la recherche, aussi bien celles relatives aux aspects scientifiques que celles en lien avec la politique et l’administratif d’un laboratoire ! Combien d’heure passées à discuter de nouveaux protocoles, de nouvelles hypothèses, de simple idées qui aujourd’hui, pour la plupart d’entre elles, se sont concrétisées ! Merci d’avoir cru en moi à chaque fois que je venais te voir dans ton bureau avec une phrase du type “Laurent j’ai une nouvelle idée !”. Tu aurais pu me brider, me dire d’arrêter (surtout à quelques mois de la période d’écriture), mais non tu as toujours su garder la bonne mesure pour canaliser mon énergie débordante ! Ce que j’ai particulièrement apprécié c’est d’avoir très vite la sensation de travailler avec un collègue, et non pas avec quelqu’un qui me dirigeait dans une direction que nous n’avions pas choisie ensemble. Maintenant que cette période se termine je vois bien à quel point notre collaboration a toujours été sincère, et je sais qu’elle ne s’arrêtera pas là.

Merci à l’ensemble des membres de l’équipe Neurosys qui a fait de mes stages et de cette thèse une réelle aventure humaine. Dans cette équipe, j’ai eu la chance de croiser une multitude de personnalités, aussi riches les unes que les autres. Je remercie particulièrement Tamara pour son écoute, sa disponibilité et ses conseils éclairés. Merci à Cécilia pour sa gentillesse et sa capacité à stimuler mon esprit lors de nos conversations sur les ERD/ERS. Merci au noble Guillaume de m’avoir aidé dans la réalisation du scénario OpenVibe ayant permis la récolte de mes premières données EEG. Merci à Maxime de m’avoir fait progresser au ping-pong lors de nos parties endiablées. Merci à Francesco qui en plus d’être un “Matlab god” est quelqu’un que j’apprécie énormément (pour son intelligence, sa beauté naturelle, son pessimisme aiguisé) et dont chacun des “Porco Dio” m’a fait rire. Merci Amélie pour ta gentillesse et ton oreille attentive. Merci Nathalie, d’être arrivée au “meilleur des moments pour moi”, car sans toi ça aurait été dur d’aller au bout de cette thèse ! Merci d’avoir été si bienveillante, si gentille et d’avoir été au coeur

du plan de relance de l'équipe! Enfin, merci aux membres permanents qui composent l'équipe Neurosys! Merci Laure, c'est grâce à tes conseils que j'ai fait mon stage avec Laurent lorsque j'étais en master sciences cognitives, et par conséquent que je me retrouve là aujourd'hui. J'ai toujours apprécié nos (longues) discussions et j'ai beaucoup appris à tes côtés! Merci Patrick pour ta bonne humeur, pour le voyage à Kyutech, mais surtout d'avoir trouvé une salle à l'école des mines pour que la soutenance puisse avoir lieu! Merci Hélène, tu as été d'une patience et d'une écoute à toute épreuve pendant ma thèse.

Merci au service d'anesthésie-réanimation du CHRU-Brabois pour son soutien sans faille! D'abord, un grand merci à Denis Schmartz pour sa présence et sa disponibilité au cours de la rédaction du protocole clinique, c'est bien grâce à toi que le dernier chapitre de la thèse existe! De notre collaboration, je retiendrais la manière dont un protocole clinique doit être rédigé. Merci à Philippe Guerci, qui a su remplacer Denis au pieds levé lors de sa mutation. Je ne pensais pas avoir autant de chance dans mon malheur, et pourtant j'ai eu l'occasion de travailler avec quelqu'un que je ne peux que prendre en exemple. Il en faut du courage pour faire une étude sur volontaire sain! Et l'aventure va continuer j'en suis certain! Et enfin, Claude Meistelman merci infiniment de m'avoir toujours soutenu, que ce soit dans la recherche de fonds pour la thèse, dans la mise en place de financement ANR ou dans la recherche d'un post-doc! A chaque fois que je suis venu te voir avec le moindre soucis, je suis repartis de ton bureau plein d'espoir tout en me rappelant la chance que j'ai pu avoir de te rencontrer!

Merci à mes collaborateurs! Faire de la recherche c'est bien, mais à plusieurs c'est tellement mieux! Un immense merci à Manuel Zaepffel, celui qui m'a tout appris sur l'EEG, qui m'a permis de me lancer dans cette belle aventure, qui m'a donné goût aux ERD/ERS. Je ne serais jamais arrivé là sans toi. Je te suis reconnaissant pour tes conseils éclairés, ton soutien sans failles, ta sympathie et ton amitié. J'espère qu'un jour nous percerons les mystères du rôle fonctionnel des ERD/ERS. Ah là là, si j'avais su que m'inscrire à l'IMI m'apporterait autant! Merci à Nathalie Gayraud, un vrai coup de coeur scientifique made in BCI lift! Tu es "ma meilleure collaboratrice ever", j'aime la simplicité et la fluidité de nos discussions sur les BCIs et je suis certain que notre collaboration continuera après la thèse! Merci à Perrine Adam, mon hypnotiseuse préférée. Merci d'avoir dit oui à ce beau challenge, merci d'avoir sacrifié autant de temps et d'avoir troqué ta casquette d'infirmière pour une casquette de chercheuse le temps d'un été. Si tu reviens dans les parages, c'est avec plaisir qu'une nouvelle étude sur l'hypnose sera lancée! Merci Fabien, merci d'être quelqu'un d'aussi abordable avec qui il est très facile de discuter. Merci de m'avoir accueilli à Bordeaux, de m'avoir fait découvrir la culture japonaise, les Isakaya et surtout l'Umeshu! Merci de m'avoir aidé dans la rédaction de l'ANR Motana, un jour il passera j'en suis sûr! Mais surtout, merci d'avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse et d'être venu jusqu'à Nancy, cela m'a fait chaud au coeur. J'espère vraiment que nous pourrons continuer de travailler ensemble dans l'avenir! Merci Camille, tu sais à quel point je suis un grand fan de ce que tu es entrain d'accomplir dans la communauté BCI. Mon esprit est très souvent en adéquation avec ce que tu proposes, et je suis heureux de pouvoir dire que j'étais là au moment de ta soutenance de thèse. Je te suis très reconnaissant d'avoir accepté de faire partie de mon jury, d'avoir fait le déplacement jusqu'à Nancy alors que rien ne t'y obligeait, et surtout pour ce que tu as dit le jour de la soutenance, cela restera un moment très fort pour moi. Merci Fred, merci de m'avoir encouragé à soumettre un projet ANR. Je n'oublierais pas ce que l'on s'est dit à la conférence SMC en Italie et j'espère également que nous aurons l'occasion de travailler ensemble dans le futur. Merci Stéphanie Fleck, une personne lumineuse dont j'ai fort heureusement croisé la route au tout début de ma thèse! J'adore travailler à tes côtés! Tu fais partis des rares personnes dont

---

l'énergie créatrice est littéralement communicante et qui permet de donner le courage nécessaire pour gravir des montagnes. D'ailleurs, Grasp-it était/est une montagne qui n'aurait pas été franchie sans toi.

Merci à mes étudiants : Jimmy, Rahaf, Romain, Pierre, Elina, Anaïs, Nicolas, Geoffrey. Merci d'avoir été patient avec moi mais surtout d'avoir été tous aussi engagés dans vos stages, car si la thèse repose sur autant d'études EEG, c'est en partie grâce à votre travail. Rahaf, merci pour ta gentillesse et ton sens de l'organisation, je suis certain que les participants aux expériences n'ont jamais été aussi bien traités que lorsque tu étais au laboratoire. Pierre, merci pour ta vitesse de travail, ton humilité dans l'effort et ton aide dans l'écriture de nos articles. Merci à Jimmy Nex, un étudiant avec un nom de super héros, et qui a eu le super pouvoir de m'aider à créer l'interface Grasp-it en moins d'une semaine.

Merci à toutes les personnes du groupe BCI-lift, en particulier Maureen Clerc qui a accepté ma présence dans ce groupe de travail! Sans cela, je n'aurais pas pu connaître toutes les personnes dont je lisais le nom sur des articles, sans avoir de visages à mettre dessus. Merci à tous les permanents et doctorants que j'ai rencontré ici, sans vous ma compréhension du domaine des BCI n'aurait clairement pas été la même. Petite dédicace à Léa, Hakim et Louis (même si t'étais pas dans BCI-lift, on s'en fout!). Léa, je suis très heureux d'avoir pu te rencontrer, j'adore discuter de BCI et de recherche avec toi, encore plus lorsqu'il s'agit de le faire lors des conférences BCI meeting en Californie! Hakim, comment oublier les moments de partages de chambres en conférence, que de souvenirs! Et surtout, je n'oublierais pas que nous avons trouvé le meilleur restaurant de nouilles chinoises ensemble à Bordeaux! Louis, merci pour la personne rafraîchissante que tu es, tu sais que je serais capable de te suivre en soirée n'importe où, même si je ne suis pas très en forme! D'ailleurs, cette soirée sur la plage de Monterey restera mémorable, et les photos prises à cette occasion également!

Merci à tous mes amis du badminton. Le club de Dommartemont est une véritable petite famille qui m'a aidée à tenir le coup dans les moments les plus difficile. Que ce soit avec une raquette ou avec un picon, vous avez toujours été là pour moi. Merci à Claire et Vincent mes snipers de manuscrit, quel incroyable travail vous m'avez aidé à accomplir! C'est dans ces moments particuliers que l'on voit les vrais amis. J'espère ne plus jamais louper d'Entschede à cause de la thèse! Merci à Maxime Girault, mon testeur d'expérience EEG, celui qui a les plus beaux signaux cérébraux qu'il m'a été donné d'observer. Merci à Kenny pour avoir été mon compagnon du Sushi éclair. Merci à Yanis, mon collègue docteur "batte en l'air" car il a eu la bonté de me supporter durant mes deux mois de stage à l'INT, et que finalement tout part de là!

Un très grand merci à l'ensemble de mes sujets pour m'avoir ouvert la porte de leur esprit le temps d'une expérience au LORIA. Merci à eux car ils ont pris du temps pour rester enfermés plusieurs heures avec moi dans un box d'expérimentation et ils ont su, par leur motivation et leur habilité, me fournir de belles oscillations à analyser. Et également merci beaucoup à tous ceux qui ont accepté de se faire partiellement anesthésié, tout ça pour m'offrir de beaux signaux EEG en présence de propofol!

Et ma famille dans tout ça? Elle a toujours été présente pour moi, chacun à sa manière! Je remercie particulièrement Véronique, ma petite maman partie trop tôt, sans qui ce manuscrit n'aurait pas pu voir le jour et pour qui j'ai encore aujourd'hui la plus profonde admiration. Tu as su me guider jusqu'ici et être ma première supportrice lorsque j'ai trouvé ma voie. Je t'en suis infiniment reconnaissant. Merci d'avoir été présente avec moi malgré ton absence physique, on

## *Remerciements*

---

se comprend évidemment ;). Merci à mon petit Papa, premier relecteur de la thèse, correcteur des fautes en pagailles. Merci d'être fier de moi et d'avoir été patient le temps que je trouve la voie qui me corresponde. Merci à mes frangins : Anne-Sophie, Estelle et Paulo pour tous les week-ends et fêtes de familles, qui ont été des étapes de repos essentielles pendant ce long chemin.

Enfin, la meilleure pour la fin, merci à toi PdJ, tu es celle sur qui je peux réellement compter à n'importe quelle heure de la nuit, n'importe où, dans n'importe quelles conditions. Tout ce que j'ai pu accomplir au cours de cette thèse n'aurait pas été possible sans toi, sans ton soutien inconditionnel. Merci de m'avoir appris la justesse et l'élégance de la langue anglaise. Merci de m'avoir relu, encouragé, poussé dans mes derniers retranchements pour terminer ce manuscrit de thèse. Sois certain que je ne l'oublierai jamais. I love you.



# Table des matières

<b>Remerciements</b>	<b>iii</b>
<b>Table des figures</b>	<b>xvii</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>xxiii</b>
<b>Acronymes</b>	<b>xxv</b>
<b>Introduction générale</b>	<b>xxvii</b>

<b>Chapitre 1</b>	
<b>La pratique d'anesthésie générale</b>	<b>1</b>
1.1 L'anesthésie générale . . . . .	3
1.1.1 Qu'est-ce que l'anesthésie générale? . . . . .	3
1.1.2 Caractéristiques de l'anesthésie générale . . . . .	4
1.1.3 Stades cliniques de l'anesthésie générale . . . . .	5
1.1.4 Les agents anesthésiques . . . . .	5
1.2 Effet cellulaire et moléculaire de l'anesthésie générale sur le système nerveux central	6
1.2.1 La perte de conscience . . . . .	6
1.2.1.1 Effet des anesthésiques sur le système réticulé activateur . . . . .	7
1.2.1.2 Effet des anesthésiques sur le thalamus . . . . .	8
1.2.1.3 Effet des anesthésiques sur le cortex . . . . .	9
1.2.2 L'immobilité . . . . .	10
1.2.3 L'analgésie . . . . .	11
1.2.4 La perte de mémoire ou amnésie . . . . .	11
1.3 Conclusion du chapitre . . . . .	12

<b>Chapitre 2</b>	
<b>Le réveil peropératoire</b>	<b>13</b>

2.1	Incidence et épidémiologie du réveil peropératoire . . . . .	14
2.1.1	Une incidence importante . . . . .	14
2.1.2	Une incidence variable et trop souvent sous-estimée . . . . .	15
2.2	Le syndrome post-traumatique lié au réveil peropératoire et ses enjeux . . . . .	16
2.2.1	Un enjeu sociétal . . . . .	16
2.2.2	Mémorisation explicite, mémorisation implicite et troubles de stress post-traumatique . . . . .	18
2.2.3	Un enjeu économique . . . . .	19
2.3	Surveillance de l’anesthésie générale et détection des réveils peropératoires . . . . .	19
2.3.1	Utilisation des signes cliniques . . . . .	19
2.3.1.1	Les méthodes subjectives . . . . .	20
2.3.1.2	Les méthodes objectives . . . . .	21
2.3.2	Utilisation de l’activité cérébrale . . . . .	22
2.3.2.1	La technique d’électroencéphalographie : une fenêtre ouverte sur l’état oscillatoire du cerveau . . . . .	22
2.3.2.2	Signal EEG spontané et état d’anesthésie . . . . .	25
2.3.2.3	Nouveaux indices de surveillance : Bispectral Index, Entropy, Narcotrend . . . . .	25
2.3.2.4	Approche basée sur le spectrogramme . . . . .	26
2.4	Conclusion du chapitre . . . . .	27

<b>Chapitre 3</b> <b>Une interface cerveau-ordinateur pour détecter le réveil peropératoire</b>	<b>29</b>
--	-----------

3.1	Signaler son état de conscience lors du réveil peropératoire . . . . .	30
3.1.1	Volonté de bouger durant le réveil peropératoire . . . . .	30
3.1.2	Utilisation des bloquants neuromusculaires et paralysie du patient . . . . .	31
3.2	Détecter une tentative de mouvement grâce à l’activité cérébrale motrice . . . . .	32
3.2.1	Neurophysiologie du mouvement . . . . .	33
3.2.1.1	Contrôle central du mouvement . . . . .	33
3.2.1.2	Organisation somatotopique du cortex moteur . . . . .	34
3.2.1.3	Variation des différents rythmes cérébraux pour un mouvement . . . . .	35
3.2.2	Imagination de mouvement et intention de mouvement . . . . .	37
3.2.2.1	Différence entre l’imagination motrice et le mouvement réel . . . . .	37
3.2.2.2	Imagination de mouvement kinesthésique et visuelle . . . . .	38

3.2.3	Utilisation d'une BCI basée sur l'activité cérébrale motrice . . . . .	39
3.2.3.1	Le domaine des BCI . . . . .	39
3.2.3.2	BCI basées sur les rythmes sensorimoteurs . . . . .	42
3.2.3.3	Détecter une tentative de mouvement grâce à une BCI . . . . .	42
3.3	Conclusion du chapitre . . . . .	45

<b>Chapitre 4</b> <b>Faire face aux conditions du réveil péropératoire</b>	<b>47</b>
---	-----------

4.1	Étude EEG de l'activité cérébrale motrice lorsque les yeux sont fermés . . . . .	48
4.1.1	Introduction . . . . .	49
4.1.2	Matériel et méthode . . . . .	50
4.1.2.1	Participants . . . . .	50
4.1.2.2	Tâche expérimentale . . . . .	50
4.1.2.3	Condition expérimentale . . . . .	50
4.1.2.4	Procédure expérimentale . . . . .	51
4.1.2.5	Enregistrement électrophysiologique . . . . .	51
4.1.2.6	Pré-traitement du signal EEG . . . . .	52
4.1.2.7	Spectre . . . . .	53
4.1.2.8	Analyse temps-fréquence . . . . .	53
4.1.2.9	Analyse topographique . . . . .	53
4.1.2.10	Analyse statistique . . . . .	54
4.1.3	Résultats . . . . .	54
4.1.3.1	Analyses spectrale et temps-fréquence . . . . .	54
4.1.3.2	Topographies . . . . .	54
4.1.3.3	Modulations d'ERD et d'ERS . . . . .	54
4.1.3.4	Baisse du nombre de mouvements lorsque les yeux sont fermés . . . . .	55
4.1.3.5	Variations de la puissance lors des phases de pré-mouvement, du mouvement et de post-mouvement . . . . .	57
4.1.4	Discussion . . . . .	57
4.1.4.1	Différences observées entre les conditions yeux ouverts/yeux fermés pendant le mouvement volontaire . . . . .	57
4.1.4.2	Modulations ERD/ERS . . . . .	58
4.1.4.3	Implication pour le domaine des BCI . . . . .	58
4.1.5	Conclusion . . . . .	60

4.2	Comparaison entre une imagination motrice discrète et une imagination motrice continue . . . . .	61
4.2.1	Introduction . . . . .	61
4.2.2	Matériel et méthode . . . . .	63
4.2.2.1	Participants . . . . .	63
4.2.2.2	Tâches motrices . . . . .	63
4.2.2.2.1	Mouvement réel (RM) : . . . . .	63
4.2.2.2.2	Imagination motrice discrète (DMI) : . . . . .	63
4.2.2.2.3	Imagination motrice continue (CMI) : . . . . .	63
4.2.2.3	Paradigme expérimental . . . . .	64
4.2.2.4	Enregistrement EEG . . . . .	64
4.2.2.5	Modulation ERD/ERS . . . . .	65
4.2.2.6	Classification . . . . .	65
4.2.3	Résultats . . . . .	66
4.2.3.1	Modulation ERD/ERS . . . . .	66
4.2.3.2	Cartes topographiques . . . . .	67
4.2.3.3	Classification . . . . .	67
4.2.4	Discussion . . . . .	67
4.2.4.1	ERD/ERS durant le mouvement volontaire . . . . .	69
4.2.4.2	ERS pendant la DMI et la CMI . . . . .	69
4.2.4.3	ERD pendant la CMI . . . . .	71
4.2.4.4	Précision de la détection d'une DMI et d'une CMI . . . . .	71
4.2.4.5	Limites de l'étude . . . . .	72
4.2.5	Conclusion . . . . .	73
4.3	Vers la détection d'une imagination motrice isolée ou combinée . . . . .	74
4.3.1	Introduction . . . . .	74
4.3.2	Matériel et méthode . . . . .	77
4.3.2.1	Participants . . . . .	77
4.3.2.2	Protocole expérimental . . . . .	77
4.3.2.3	Paradigme expérimental . . . . .	77
4.3.2.4	Données électrophysiologiques . . . . .	78
4.3.2.5	Modulations ERD/ERS . . . . .	78

4.3.2.6	Classification . . . . .	78
4.3.3	Résultats . . . . .	79
4.3.3.1	Modulations ERD/ERS pour les 8 classes . . . . .	79
4.3.3.2	Corrélation entre la localisation des ERD/ERS et les différents membres impliqués dans les imaginations de mouvements . . . . .	79
4.3.4	Discussion . . . . .	80
4.3.4.1	Addition des composantes et réveil peropérateur . . . . .	84
4.3.4.2	Mieux définir le profil de chaque sujet pour améliorer la détection . . . . .	85
4.3.4.3	Variabilité inter-sujets . . . . .	88
4.3.5	Conclusion . . . . .	88
4.4	Conclusion du chapitre . . . . .	89

<b>Chapitre 5</b> <b>Une BCI basée sur la stimulation du nerf médian</b>	<b>91</b>
---	-----------

5.1	La MNS : nouvelle approche pour détecter le réveil peropérateur . . . . .	92
5.1.1	Introduction . . . . .	92
5.1.2	Matériel et méthode . . . . .	96
5.1.2.1	Participants . . . . .	96
5.1.2.2	Tâches expérimentales . . . . .	96
5.1.2.3	Protocole expérimental . . . . .	98
5.1.2.4	Acquisition des données EEG . . . . .	98
5.1.2.5	Pré-traitement du signal . . . . .	99
5.1.2.6	Analyse temps-fréquence et carte topographique . . . . .	99
5.1.2.7	Classification . . . . .	100
5.1.3	Résultats . . . . .	100
5.1.3.1	Réponses comportementales . . . . .	100
5.1.3.2	ERSP du mouvement réel et de l'imagination motrice . . . . .	100
5.1.3.3	ERSP pour la condition MNS seule et MNS + MI . . . . .	101
5.1.3.4	Localisation ERSP . . . . .	101
5.1.3.5	Modulation d'ERD et d'ERS . . . . .	101
5.1.3.6	Classification . . . . .	102
5.1.4	Discussion . . . . .	104
5.1.4.1	Modulations ERD/ERS pour le mouvement réel et l'imagination de mouvement . . . . .	104

5.1.4.2	Modulations ERD/ERS pour une stimulation du nerf médian au repos . . . . .	105
5.1.4.3	Modulations ERD/ERS pour une imagination de mouvement accompagnée d'une stimulation du nerf médian . . . . .	106
5.1.4.4	Utiliser la stimulation du nerf médian pour mieux détecter la tentative de mouvement lors d'un réveil peropératoire . . . . .	107
5.1.4.5	État d'anesthésie générale . . . . .	107
5.1.4.6	Implémentation d'une BCI basée sur la stimulation du nerf médian en condition opératoire . . . . .	107
5.1.5	Conclusion . . . . .	109
5.2	Étude de la MNS avant, après et pendant une imagination de mouvement . . . .	109
5.2.1	Introduction . . . . .	109
5.2.2	Matériel et Méthode . . . . .	111
5.2.2.1	Participants . . . . .	111
5.2.2.2	Tâches expérimentales . . . . .	111
5.2.2.2.1	Imagination motrice kinesthésique : . . . . .	111
5.2.2.2.2	Imagination motrice kinesthésique et stimulation du nerf médian : . . . . .	111
5.2.2.2.3	Stimulation du nerf médian au repos : . . . . .	113
5.2.2.3	Protocole expérimental . . . . .	113
5.2.2.4	Acquisition des données EEG . . . . .	113
5.2.2.5	Pré-traitement du signal . . . . .	113
5.2.2.6	Analyse temps-fréquence . . . . .	114
5.2.2.7	Carte topographique . . . . .	114
5.2.2.8	Classification . . . . .	114
5.2.3	Résultats . . . . .	115
5.2.3.1	Temps-fréquence . . . . .	115
5.2.3.2	Modulations ERD/ERS dans la bande de fréquence bêta . . . .	117
5.2.3.3	Modulations ERD/ERS dans la bande de fréquence mu + bêta .	117
5.2.3.4	Localisation des ERSP . . . . .	119
5.2.3.5	Classification . . . . .	121
5.2.4	Discussion . . . . .	122
5.2.4.1	Abolition de l'ERS post-stimulation par l'imagination de mouvement et théorie de l'addition des composantes ERD/ERS . . . .	123

5.2.4.2	Performance de la BCI selon que l'imagination de mouvement soit proche ou éloignée de la MNS . . . . .	123
5.2.4.3	Performance de la BCI selon le montage d'électrode utilisé . . . . .	124
5.2.4.4	Ressentis des sujets durant l'expérience . . . . .	125
5.2.4.5	Contraction temporelle des composantes ERD et ERS dans le rythme bêta . . . . .	126
5.2.5	Conclusion . . . . .	129
5.3	Conclusion du chapitre . . . . .	129

<b>Chapitre 6</b> <b>Prédiction et amélioration de la tâche d'imagination motrice</b>	<b>131</b>
--	------------

6.1	Un questionnaire subjectif peut-il être utilisé pour prédire la performance BCI d'un utilisateur? . . . . .	133
6.1.1	Introduction . . . . .	133
6.1.2	Matériel et méthodes . . . . .	135
6.1.2.1	Participants . . . . .	135
6.1.2.2	Questionnaire MIQ-RS . . . . .	135
6.1.2.3	Questionnaire sur le profil des participants . . . . .	136
6.1.2.4	Tâche expérimentale et protocole . . . . .	136
6.1.2.5	Enregistrements électrophysiologiques . . . . .	138
6.1.2.6	Pré-traitement et classification . . . . .	138
6.1.2.7	Analyse statistique . . . . .	138
6.1.2.7.1	Corrélation des performances individuelles : . . . . .	138
6.1.2.7.2	Corrélations avec la performance par groupe : . . . . .	139
6.1.2.8	Analyse temps-fréquence . . . . .	140
6.1.3	Résultats . . . . .	140
6.1.3.1	Scores issues du MIQ-RS . . . . .	140
6.1.3.2	Précision de détection de la BCI . . . . .	141
6.1.3.3	Corrélation entre les scores au MIQ-RS et le taux de classification	141
6.1.3.4	Corrélation entre les scores du MIQ-RS des sous-groupes et le taux de classification . . . . .	141
6.1.3.5	Corrélation entre le taux de bonnes classifications des différents sous-groupes et les scores de KMI et de VMI . . . . .	141
6.1.3.6	Corrélation entre les renseignements individuels et le taux de bonnes classifications . . . . .	142

6.1.3.7	Analyse temps-fréquence basée sur le profil de fréquence des activités manuelles . . . . .	144
6.1.4	Discussion . . . . .	144
6.1.4.1	Scores de KMI et de VMI et performance de la BCI . . . . .	144
6.1.4.2	Fréquence de l'activité manuelle par rapport à la performance BCI145	
6.1.4.3	La prise en compte d'un état de repos est-elle pertinente pour une BCI? . . . . .	146
6.1.5	Conclusion . . . . .	146
6.2	Vers un meilleur apprentissage de l'imagination motrice kinesthésique . . . . .	147
6.2.1	Introduction . . . . .	147
6.2.2	Matériel et méthodes . . . . .	149
6.2.2.1	Participants . . . . .	149
6.2.2.2	Tâche expérimentale et paradigme de l'expérience . . . . .	150
6.2.2.3	Protocole d'apprentissage progressif . . . . .	150
6.2.2.4	Questionnaires . . . . .	151
6.2.2.5	Enregistrements électrophysiologiques . . . . .	151
6.2.2.6	Calibration et classification . . . . .	151
6.2.3	Résultats . . . . .	153
6.2.3.1	Avant l'apprentissage . . . . .	153
6.2.3.2	Après l'apprentissage . . . . .	154
6.2.4	Discussion . . . . .	156
6.2.4.1	Grasp'it : une BCI pour aider à l'apprentissage de la KMI . . . . .	157
6.2.4.2	Apprentissage progressif et performance BCI . . . . .	158
6.2.4.3	Limites de l'étude et perspectives . . . . .	158
6.2.5	Conclusion . . . . .	159
6.3	Conclusion du chapitre . . . . .	160

<b>Chapitre 7</b> <b>Détection de l'activité cérébrale motrice sous l'effet d'un anesthésiant</b>	<b>161</b>
--	------------

7.1	Effet du propofol sur l'activité cérébrale motrice . . . . .	162
7.1.1	Introduction . . . . .	162
7.1.2	Matériel et méthodes . . . . .	164
7.1.2.1	Participants . . . . .	164
7.1.2.2	Comité d'éthique et enregistrement de l'essai clinique . . . . .	165



---

7.1.2.3	Déroulement de l'étude . . . . .	165
7.1.2.4	Paradigme expérimental . . . . .	166
7.1.2.5	Tâches expérimentales . . . . .	167
7.1.2.6	Disposition expérimentale . . . . .	168
7.1.2.7	Randomisation . . . . .	168
7.1.2.8	Période d'inclusion et durée de l'étude . . . . .	168
7.1.2.9	Collecte de données . . . . .	168
7.1.2.10	Acquisition des données EEG . . . . .	170
7.1.2.11	Pré-traitement du signal . . . . .	170
7.1.2.12	Analyse temps-fréquence . . . . .	171
7.1.2.13	Carte topographique . . . . .	171
7.1.2.14	Modulation ERD/ERS . . . . .	171
7.1.2.15	Classification . . . . .	171
7.1.3	Résultats . . . . .	173
7.1.3.1	Effet du propofol sur les ERSP pour les conditions RM et MI . .	173
7.1.3.2	Effet du propofol sur les ERSP pour les conditions MNS et MI + MNS . . . . .	174
7.1.3.3	Analyse topographique de l'effet du propofol sur les ERSP pour le RM et la MI . . . . .	174
7.1.3.4	Effet du propofol sur les modulations ERD/ERS . . . . .	175
7.1.3.5	Effet du propofol sur les modulations ERD/ERS durant la MNS	176
7.1.3.6	Choix de la fenêtre temporelle et de la bande de fréquences pour discriminer la MNS et la MI + MNS . . . . .	178
7.1.3.7	Détecter l'imagination de mouvement grâce à la MNS . . . . .	180
7.1.4	Discussion . . . . .	181
7.1.4.1	Modulations de l'ERD et de l'ERS en présence de propofol . . .	183
7.1.4.2	Évaluation d'une BCI basée sur la stimulation du nerf médian .	185
7.1.4.3	Concentration de propofol utilisée dans l'étude . . . . .	185
7.2	Conclusion du chapitre . . . . .	186

<b>Chapitre 8</b> <b>Contributions et perspectives</b>
---

8.1	Contributions de la thèse . . . . .	187
-----	-------------------------------------	-----

8.1.1	Étudier l'activité cérébrale motrice dans des conditions cliniques proches d'un réveil peropératoire . . . . .	188
8.1.2	Réussir à détecter l'intention de mouvement du patient sans marqueurs temporels en utilisant un nouveau type de BCI basée sur la stimulation du nerf médian . . . . .	189
8.1.3	Étudier l'effet des anesthésiques sur le signal EEG du cortex moteur . . . . .	190
8.2	Perspectives . . . . .	191
8.2.1	Vers l'acquisition de nouvelles données cliniques . . . . .	191
8.2.2	Conception d'une BCI sans phase de calibration . . . . .	192
8.2.2.1	Apprentissage par transfert . . . . .	193
8.2.2.2	Apprentissage adaptatif . . . . .	193
	<b>Conclusion générale</b>	<b>195</b>
	<b>Bibliographie</b>	<b>197</b>
	<b>Liste des publications</b>	<b>233</b>

## Table des figures

1.1	Démonstration de l'utilisation de l'éther par William Morton en 1846 . . . . .	2
1.2	Apparition des différents critères d'anesthésies en fonction de la concentration en anesthésique . . . . .	4
1.3	Mécanisme d'action du propofol sur le cerveau. . . . .	8
2.1	Facteurs personnels augmentant l'incidence des réveils peropératoires . . . . .	15
2.2	Pratiques cliniques augmentant l'incidence des réveils peropératoires . . . . .	16
2.3	Représentation schématique illustrant les différents types de mémorisation et conséquences liés à un réveil peropératoire . . . . .	17
2.4	Origines neurophysiologiques de l'électroencéphalographie . . . . .	23
2.5	Différents rythmes oscillatoires visibles dans le signal électroencéphalographique .	24
2.6	Utilisation du spectrogramme pour la surveillance de l'anesthésie générale . . . .	26
3.1	Expériences et sensations des répondants pendant l'épisode du réveil peropératoire	30
3.2	Classification des sensations ressenties par les répondants lors d'un réveil peropératoire . . . . .	32
3.3	Schéma des différentes zones motrices du cerveau . . . . .	34
3.4	Organisations somatotopiques du cortex moteur et du cortex somatosensoriel . .	35
3.5	Modulations ERD/ERS lors de l'exécution d'un mouvement volontaire . . . . .	37
3.6	Évolution dans le temps des amplitudes attendues de l'ERD et de l'ERS pour un mouvement réel et une imagination de mouvement . . . . .	38
3.7	Schéma général de fonctionnement d'une interface cerveau-ordinateur . . . . .	40
3.8	Calibration et exploitation du processus de classification d'une BCI . . . . .	40
3.9	Différence entre une imagination de mouvement et une tentative de mouvement .	44
4.1	Paradigme expérimental représentant les deux différentes conditions <i>Eyes-open</i> and <i>Eyes-closed</i> . . . . .	51

---

4.2	Montage d'électrodes utilisé pour l'expérience <i>Eyes-open</i> Vs. <i>Eyes-closed</i> . . . . .	52
4.3	Comparaison de l'analyse spectrale pour la condition yeux fermés et la condition yeux ouverts pour l'électrode C3 . . . . .	53
4.4	Cartes topographiques des ERD/ERS pour la bande de fréquence alpha/mu et bêta pour les conditions yeux ouverts et yeux fermés . . . . .	55
4.5	Modulations ERD/ERS pour la bande de fréquence alpha/mu et bêta pour les conditions yeux ouverts et yeux fermés . . . . .	56
4.6	Résultats individuels et grand moyennage du nombre de mouvements volontaires effectués lors des deux conditions yeux ouverts et yeux fermés . . . . .	56
4.7	Puissance du signal EEG dans les bandes de fréquence mu et bêta pour les deux conditions yeux ouverts et yeux fermés . . . . .	59
4.8	Schéma décrivant le timing utilisé pour les trois conditions motrices : mouvement réel, l'imagination motrice discrète et l'imagination motrice continue . . . . .	64
4.9	Schéma expérimental représentant la mise en place de l'expérience . . . . .	65
4.10	Grand moyennage des modulations ERD/ERS pour les trois conditions motrices : mouvement réel, imagination motrice discrète et imagination motrice continue . . . . .	66
4.11	Variabilité des modulations ERD/ERS inter-sujets pour les trois conditions motrices : mouvement réel, imagination motrice discrète et imagination motrice continue . . . . .	68
4.12	Cartes topographiques des modulations ERD/ERS pour les trois conditions motrices : mouvement réel, imagination motrice discrète et imagination motrice continue . . . . .	69
4.13	Précision de détection obtenue via une analyse linéaire discriminante (LDA) pour les trois conditions motrices (RM, CMI et DMI) dans la bande de fréquence 8-30 Hz . . . . .	70
4.14	Schéma représentant le paradigme expérimental de l'expérience des imaginations motrices combinées . . . . .	77
4.15	Tableau représentant la signification des différentes flèches utilisées dans le paradigme expérimental . . . . .	78
4.16	Distribution de la puissance oscillatoire relative pour 8 classes d'imageries mentales . . . . .	79
4.17	Modulations ERD/ERS% pour le sujet 4 pour l'électrode C3 . . . . .	80
4.18	Modulations ERD/ERS% pour le sujet 4 pour l'électrode Cz . . . . .	81
4.19	Modulations ERD/ERS% pour le sujet 4 pour l'électrode C4 . . . . .	81
4.20	Représentations topographiques de la corrélation les 8 classes d'imageries mentales pour le sujet 4 . . . . .	82
4.21	Taux de détection obtenu en moyenne pour 7 classes d'imageries mentales . . . . .	82

---

4.22	Variabilité des taux de détection obtenu en moyenne pour 7 classes d'imageries mentales . . . . .	83
4.23	Précision de détection obtenue via une analyse linéaire discriminante (LDA) et un CSP pour les deux classes MI main droite vs MI main gauche . . . . .	84
4.24	Cartes topographiques des ERD/ERS pour deux tâches de MI (main gauche et main droite) . . . . .	86
4.25	Cartes topographiques des ERD/ERS pour deux tâches de MI (main gauche et main droite) . . . . .	87
5.1	Illustration schématique du timing et des amplitudes attendues de la désynchronisation et de la synchronisation induites lors d'un mouvement réel, d'une imagination de mouvement et d'une stimulation du nerf médian . . . . .	94
5.2	Schéma expérimental représentant un essai pour les 4 conditions motrices : mouvement réel, imagination motrice kinesthésique, stimulation du nerf médian pendant une imagination motrice kinesthésique et stimulation du nerf médian seule . . . .	97
5.3	Représentation de la localisation du nerf médian au niveau de l'avant-bras et de la main . . . . .	98
5.4	Disposition expérimentale du sujet . . . . .	99
5.5	Analyse temps-fréquence et grand moyennage des ERSP pour le mouvement réel, l'imagination motrice, l'imagination motrice pendant une stimulation du nerf médian et la stimulation seule pour l'électrode C3 . . . . .	102
5.6	Cartes topographiques du grand moyennage des ERSP pour les conditions MI + MNS et MNS au repos . . . . .	103
5.7	Grand moyennage des courbes de modulations ERD/ERS pour les conditions MI, MI + MNS et MNS pour l'électrode C3 . . . . .	104
5.8	Grand moyennage du score de détection obtenu pour 4 classifieurs différents . . .	105
5.9	Taux de détection obtenu pour chaque sujet avec le classifieur TS + LR pour les 3 conditions motrices . . . . .	106
5.10	Taux de détection pour les tâches de classification suivante : MI+MNS vs MNS, RM vs Repos et MI vs Repos . . . . .	108
5.11	Illustration schématique du timing et des amplitudes théoriques des ERD et ERS générées lorsque la stimulation est couplée à une imagination de mouvement . . .	112
5.12	Représentation des différentes conditions expérimentales étudiées pour l'étude des stimulations du nerf médian intervenant à différents temps par rapport à l'imagination de mouvement . . . . .	114
5.13	Analyse temps-fréquence pour l'électrode C3 et grand moyennage des ERSP pour les conditions MNS et MI + MNS avec une stimulation arrivant à des temps différents par rapport à l'imagination de mouvement . . . . .	116

5.14	Grand moyennage pour l'électrode C3 des courbes de modulation ERD/ERS pour les conditions MNS seule et MI + MNS à différents temps . . . . .	118
5.15	Cartes topographiques du grand moyennage des ERSP lorsque la stimulation intervient -500 ms et 250 ms après le début l'imagination de mouvement . . . . .	120
5.16	Cartes topographiques du grand moyennage des ERSP lorsque la stimulation intervient 750 ms et 1250 ms après le début de l'imagination de mouvement . . . . .	120
5.17	Cartes topographiques du grand moyennage des ERSP lorsque la stimulation intervient 1750 ms et 2250 ms après le début l'imagination de mouvement . . . . .	121
5.18	Performances moyennes pour les tâches de classification suivante : MI + MNS vs MNS lorsque la stimulation arrive à différents temps par rapport à l'imagination de mouvement . . . . .	122
5.19	Boxplots montrant la distribution moyenne et par sujet du taux de classification pour les deux classes MNS + MI vs MNS lorsque la stimulation arrive à différents temps par rapport à l'imagination de mouvement . . . . .	124
5.20	Résultats du questionnaire post-expérimentation . . . . .	125
5.21	Analyse temps-fréquence et grand moyennage des ERSP pour un mouvement isolé et une succession de deux mouvements espacés d'un temps long . . . . .	127
5.22	Analyse temps-fréquence et grand moyennage des ERSP pour un mouvement isolé et une succession de deux mouvements espacés d'un temps court . . . . .	128
6.1	Dispositif expérimental et mise en place des sujets . . . . .	137
6.2	Taux de bonnes classifications obtenu avec la méthode TS+LR pour chaque sujet . . . . .	140
6.3	Diagramme représentant la distribution des sujets selon leurs scores de KMI et de VMI obtenus à partir du questionnaire MIQ-RS . . . . .	142
6.4	Résultats d'un test de corrélation de Pearson entre le taux de bonnes classifications et les facteurs individuels . . . . .	143
7.2	Schéma expérimental décrivant un essai pour les 4 conditions motrices . . . . .	169
7.3	Schéma expérimental de l'expérience à l'hôpital . . . . .	170
7.4	Analyse temps-fréquence et grand moyennage des ERSP pour le mouvement réel et l'imagination motrice selon 3 concentrations de propofol pour l'électrode C3 . . . . .	173
7.5	Analyse temps-fréquence et grand moyennage des ERSP pour la MNS et MI + MNS selon 3 concentrations de propofol pour l'électrode C3 . . . . .	175
7.6	Grand moyennage des ERSP pour le mouvement réel et l'imagination motrice selon 3 concentrations de propofol pour l'électrode C3 . . . . .	176
7.7	Grand moyennage des modulations ERD/ERS dans la bande de fréquences 8-30 Hz et 15-30 Hz pour les 4 tâches motrices selon 3 concentrations de propofol . . . . .	177

---

7.8	Modulations ERD/ERS de tous les participants dans la bande de fréquences 15-30 Hz pour la stimulation du nerf médian selon 3 concentrations de propofol . . . .	177
7.9	Analyse topographique et grand moyennage des ERSP pour les conditions MNS et MI + MNS selon 3 concentrations de propofol pour deux bandes de fréquences (8-30 Hz et 15-30 Hz) . . . . .	179
7.10	Grand moyennage des ERD/ERS comparant la condition MNS et MI + MNS selon 3 concentrations de propofol . . . . .	180





## Liste des tableaux

6.1	Corrélation entre les taux de détection de plusieurs classifieurs et les scores de VMI et de KMI . . . . .	139
6.2	Corrélation entre les taux de détection de plusieurs classifieurs et les scores de VMI et de KMI pour les items relatifs à la main droite seulement . . . . .	139



# Acronymes

AAGA : Réveil peropératoire durant l'anesthésie générale  
ALR : Anesthésie loco-régionale  
ANSM : Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé  
ASR : Artifact subspace reconstruction  
AVC : Accident vasculaire cérébral  
BCI : Interface cerveau-ordinateur  
CAR : Common average reference  
CMI : Continuous motor imagery  
CNV : Contingent negative variation  
COERLE : Comité opérationnel d'évaluation des risques légaux et éthiques  
CPP : Comité de protection des personnes  
CRF : Case report form  
CSP : Common spatial pattern  
CST : Cortical spinal tract  
DMI : Discrete motor imagery  
EC : Eyes closed  
EEG : Electroencéphalographie  
EO : Eyes open  
ERD : Event-related desynchronization  
ERP : Event-related potential  
ERS : Event-related synchronization  
ERSP : Event-related spectral perturbations  
FDR : False discovery rate  
FMA : Frequency manual activity  
GDF : General data format  
IC : Intervalle de confiance  
IFT : Isolated forearm technique  
IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle  
KMI : Imagination motrice kinesthésique  
KVIQ : Kinesthetic and visual imagery questionnaire  
LDA : Linear discriminant analysis  
LFP : Local-field potential  
LIS : Locked-in syndrom  
LOC : Loss of conscioussness  
LR : Logistic regression  
LRP : Lateralized readiness potential  
MDM : Minimum distance to riemannian mean  
MIQ-RS : Motor imagery questionnaire - revised second edition  
M1 : Cortex moteur primaire

MEG : Magnetoencéphalographie  
MI : Imagination motrice  
MNS : Stimulation du Nerf Médian  
NAP5 : National audit projet 5  
NPSA : National patient safety agency (NPSA)  
NHSLA : National health service litigation authority  
NMB : Neuromuscular blockers  
PC : Protocole clinique  
PET-scan : Positron emission tomography scan  
PMBR : Post-movement beta rebound  
PSR : Post-stimulation rebound  
PTSD : Troubles de stress post-traumatique  
RM : Mouvement réel  
ROC : Recovery of consciousness  
SEP : Somatosensory evoked potential  
sLDA : Shrinkage linear discriminant analysis  
SMR : Rythmes sensorimoteurs  
SLOC : Spontaneous lower oesophageal contractions  
SNC : Système nerveux central  
SVM : Support vector machine  
TS : Tangent space  
VMI : Visual motor imagery  
VRC : Variabilité du rythme cardiaque

# Introduction générale

## Le réveil peropératoire durant l'anesthésie générale

Se réveiller pendant une intervention chirurgicale est une expérience terrifiante à la fois pour les patients, qui la redoutent, mais également pour le personnel médical qui craint que cette situation ne se produise sous leur autorité [1, 2]. On nomme ce type de phénomène un réveil peropératoire durant l'anesthésie générale (en anglais *Accidental Awareness during a General Anesthesia*, AAGA). Cette situation apparaît lorsque l'anesthésie générale n'est pas assez profonde pour compenser l'ensemble des stimulations chirurgicales liés à l'opération [3]. Le rôle de l'anesthésiste est pourtant de mettre à l'équilibre cette variable afin que la balance dynamique entre la composante hypnotique, l'analgésie et l'amnésie soit sous contrôle [4]. En effet, si l'anesthésie est trop légère, elle peut entraîner une reprise de conscience ou un mouvement durant l'opération, ce qui serait très dangereux pour le patient [2]. En revanche, l'administration de substances en excès accroît la profondeur de l'anesthésie générale et entraîne une chute de la pression artérielle (hypotension) ou d'autres effets cardiovasculaires indésirables, augmentant alors la morbi-mortalité périopératoire [5, 6, 7].

Chaque année dans le monde, des centaines de millions d'anesthésies générales sont réalisées au cours d'opérations diverses. Parmi celles-ci, on estime entre 0.1 et 0.2 % le nombre de personnes qui se réveillent durant leur intervention chirurgicale [8]. Des études plus récentes montrent même une incidence plus forte pouvant aller jusqu'à 2 % dans certains des cas [9, 10]. En effet, certaines des anesthésies pratiquées sont considérées comme étant *à risques*, dans la mesure où des facteurs, qui sont soit liés au patient (e.g. âge, pathologie spécifique, variabilité individuelle), soit liés à la pratique chirurgicale entreprise (e.g. chirurgie cardio-vasculaire, obstétrique) peuvent modifier l'effet des anesthésiants [11, 3]. A titre d'exemple, en France, ce sont environ 7 millions d'anesthésies générales qui sont dénombrées, soit plus de 90 000 cas potentiels d'AAGA chaque année.

Le problème sous-jacent au réveil peropératoire est que celui-ci peut provoquer une souffrance physique ou engendrer des séquelles psychologiques nommées syndromes de stress post-traumatiques (*Post-traumatic stress disorder* en anglais, PTSD) [11, 2]. Lorsque les souvenirs sont explicites, les PTSD peuvent perdurer longtemps après l'opération et peuvent favoriser l'anxiété, l'irritabilité, la crainte de mourir, des troubles du sommeil ainsi que des syndromes dépressifs [12]. Lorsque les souvenirs sont implicites, les conséquences ne sont pas totalement établies mais tout porte à croire que le patient peut en souffrir [1, 9]. Les AAGA génèrent également un haut niveau d'anxiété chez les anesthésistes et figurent parmi les trois principales causes d'attaques légales des patients envers l'hôpital [13], avec un impact économique non négligeable.

## Détecter le réveil peropératoire grâce à l'activité cérébrale motrice

Aujourd'hui, la prévention d'un réveil pendant l'opération est difficile [14, 11] car les technologies à disposition des anesthésistes ne sont pas capables de prévenir la reprise de conscience chez tous les patients. Actuellement, la surveillance de la profondeur d'une anesthésie peut être réalisée de deux manières : (i) soit par l'observation des caractères cliniques (i.e., fréquence cardiaque, pression artérielle, mouvements, sudation), ceux-ci pouvant être de nature objective ou subjective [4]; (ii) soit par un marqueur issu d'une analyse d'une partie du signal électroencéphalographique (EEG) au niveau du cortex frontal (i.e. *Bispectral Index*, *Patient State Index*, *Entropy*) [15]. Malheureusement, ni les signes cliniques, ni les nouveaux indices cérébraux (basés sur l'activité frontale) ne sont aujourd'hui satisfaisants pour évaluer efficacement la profondeur d'une anesthésie générale et encore moins pour prévenir le réveil peropératoire [16, 17, 13].

« *Je ne pouvais pas respirer, je ne pouvais pas bouger ou ouvrir mes yeux, ni même dire aux docteurs que je n'étais pas endormi.* ». Ce témoignage montre que la première réaction d'un patient est généralement de bouger pour alerter le personnel médical de cette situation terrifiante [18]. Un mouvement du patient pourrait donc permettre au personnel médical de prendre conscience du réveil de celui-ci. Malheureusement, pendant la majorité des interventions chirurgicales, le patient est curarisé, ce qui provoque un blocage neuromusculaire et empêche tout mouvement de celui-ci [18, 3, 2]. **Une des innovations proposées dans cette thèse est d'étudier l'activité cérébrale motrice sous anesthésie générale dans le but de mieux détecter les réveils peropératoires.**

En théorie, la détection d'une tentative de mouvement lors d'un réveil peropératoire est possible puisqu'un mouvement réel ou une imagination de mouvement peut être détectée en analysant le signal EEG via une interface cerveau-ordinateur (*Brain-Computer Interface* en anglais, BCI). La phase de préparation motrice ainsi que la phase d'exécution présentent des variations de puissance dans les bandes alpha et bêta, détectables au sein du signal EEG [19, 20, 21]. Il est intéressant de constater qu'il n'est pas nécessaire d'effectuer réellement un mouvement, et que le simple fait de penser à faire le mouvement peut entraîner des modulations neuronales détectables dans le signal EEG. En effet, les deux tâches motrices activent des réseaux neuronaux similaires, provoquant ainsi une activation du cortex moteur semblable bien que différente en intensité. Ces rythmes sensorimoteurs se caractérisent i) avant et pendant l'imagination motrice, par une diminution progressive de la puissance dans les bandes mu/alpha (7-13 Hz) et bêta (15-30 Hz) et ii) après la fin de l'imagination motrice, par une augmentation de la puissance dans la bande bêta. Ces modulations sont respectivement connues sous les noms de désynchronisation liée à un événement (ERD pour *Event-Related Desynchronization*) dans le premier cas et de synchronisation liée à un événement (ERS pour *Event-Related Synchronization*) ou de rebond bêta post-mouvement dans le deuxième cas [19].

## Verrous scientifiques

Il semble donc possible de créer une BCI basée sur la surveillance des rythmes sensorimoteurs, qui renseignerait sur l'état d'éveil du patient au cours d'une anesthésie générale. Cependant, plusieurs verrous doivent préalablement être levés avant d'aller plus loin dans cette conception :

- D'abord, malgré le fait que l'anesthésie générale soit une pratique courante, les mécanismes cérébraux sous-jacents à celle-ci restent encore mystérieux à bien des égards. Par exemple, la relation entre l'activité cérébrale motrice et l'anesthésie est très peu étudiée. Nous

---

ne savons donc pas si, techniquement, il est envisageable de détecter les variations habituellement présentes dans un signal EEG lorsqu'un patient se réveille au cours d'une anesthésie. En effet, les agents anesthésiques pourraient très bien altérer la nature des signaux cérébraux et rendre impossible la détection d'une tentative de mouvement.

- Ensuite, au contraire de ce qui est fait actuellement en laboratoire, la nouvelle BCI que nous aimerions concevoir ne devra pas être basée sur des actions motrices préalablement planifiées dans le temps par un expérimentateur, mais bien sur la réaction accidentelle d'un patient vivant un réveil durant l'opération. Un premier défi sera donc (i) de pouvoir détecter la tentative de mouvement d'une personne victime d'AAGA sans aucun marqueur temporel, ce qui revient à analyser le signal EEG en continu avec peu d'indices concernant les phases temporelles à étudier. Si certaines BCI appelées asynchrones (i.e. car elles n'utilisent pas de marqueurs temporels ou triggers délivrés à l'utilisateur) existent, la littérature montre clairement que le taux de bonnes classifications est plus bas que pour une BCI synchrone comportant des triggers [22, 23]. Un deuxième défi est donc (ii) d'obtenir une précision suffisante avec une BCI asynchrone, garante de la fiabilité d'un dispositif pouvant être utilisé chez des patients, lors d'une discrimination automatique entre une activité motrice et une activité de repos.
- Enfin, pour concevoir une BCI orientée vers la pratique clinique d'anesthésie générale, il est nécessaire de mieux comprendre l'activité cérébrale motrice dans des conditions qui seront proches d'un réveil peropératoire. Par exemple, lors d'une chirurgie, les yeux du patient sont toujours fermés, et pourtant, l'influence de cette condition spécifique sur l'activité cérébrale motrice est peu connue. De même, dans le cas d'un réveil peropératoire, il ne sera pas possible de savoir quels types de tentatives de mouvements seront réalisés par le patient (main droite, main gauche, buste, pieds) ou combien de temps ils dureront (discret ou continu). Et pourtant, il est nécessaire de s'assurer que les deux types de tâches motrices seront détectables dans le signal EEG.

## Objectifs de la thèse

Pour concevoir une BCI qui permettrait de détecter les réveils peropératoires chez les patients, cette thèse repose sur trois disciplines (i.e. anesthésie, neurophysiologie, informatique) et vise trois objectifs majeurs :

1. étudier l'effet des anesthésiques sur le signal EEG du cortex moteur ;
2. réussir à détecter la tentative de mouvement du patient sans marqueurs temporels en utilisant un nouveau type de BCI basée sur la stimulation du nerf médian ;
3. étudier l'activité cérébrale motrice dans des conditions cliniques qui seront proches d'un réveil peropératoire.

## Structure de la thèse

### Chapitre 1 - La pratique d'anesthésie générale

Dans le premier chapitre, il sera question de réaliser une synthèse des connaissances théoriques et pratiques sur l'anesthésie générale afin que chacun, à la lecture de cette partie, puisse comprendre les enjeux de cette discipline et les effets des différentes substances utilisées sur le système nerveux central. Plus particulièrement, nous définirons ce qu'est la pratique d'anesthésie générale

et présenterons les caractéristiques (i.e. perte de conscience, amnésie, analgésie et immobilité) induits chez le patient à la suite d'une anesthésie générale.

## **Chapitre 2 - Le réveil peropératoire**

Dans le second chapitre, nous verrons que le réveil peropératoire est un phénomène important dont l'incidence est parfois débattue, mais bien souvent sous-estimée. Puis nous décrirons quelles sont les conséquences d'un tel réveil pour les patients, notamment en termes de mémorisation et de syndromes post-traumatiques. Enfin, nous verrons que bien qu'il existe des moyens (cliniques ou cérébraux) pour surveiller la profondeur de l'anesthésie, aucune méthode n'est aujourd'hui satisfaisante pour évaluer efficacement la survenue du réveil peropératoire.

## **Chapitre 3 - Une interface cerveau-ordinateur pour détecter le réveil peropératoire**

Dans le troisième chapitre, nous montrerons que la première réaction du patient lors d'un réveil peropératoire est généralement d'alerter le personnel médical de sa situation en essayant de bouger ou de parler. Même si celui-ci ne peut pas réellement bouger, notamment à cause de la curarisation peropératoire, les modulations des rythmes sensorimoteurs (mu et bêta) consécutifs à sa tentative de mouvement pourraient être visibles dans le signal électroencéphalographique (EEG). La détection d'une tentative de mouvement du patient lors du réveil peropératoire permettrait alors de connaître indirectement l'état de conscience du patient. Ce chapitre 3 vise à expliciter la problématique de cette thèse en réalisant un état de l'art des interfaces cerveau-ordinateur basées sur l'activité cérébrale motrice.

## **Chapitre 4 - Faire face aux conditions du réveil péropératoire**

Dans la quatrième chapitre, nous présenterons trois études que nous avons mené dont l'objectif est de mieux comprendre l'activité cérébrale motrice dans les conditions expérimentales spécifiques à un réveil peropératoire. Dans la première étude, nous nous intéresserons à l'influence d'avoir les yeux ouverts ou fermés sur l'activité cérébrale motrice. En effet, lors d'une chirurgie, les yeux du patient sont toujours fermés et l'influence de cette condition pendant le mouvement est peu connue. Dans la deuxième étude, nous présenterons l'influence de la durée d'une imagination de mouvement sur les modulations ERD/ERS et les taux de détection associés. Dans le cas d'un réveil peropératoire, il ne sera pas possible de prévoir quel type de tentative de mouvement sera effectué par le patient : une tentative de mouvement continue, c'est-à-dire maintenue pendant plusieurs secondes ou une tentative de mouvement discrète, correspondant à une tentative de mouvement très brève ( $< 1$  s). C'est pourquoi il convient de s'assurer qu'une tentative de mouvement discrète soit détectable dans le signal EEG. Enfin, dans la troisième étude, nous présenterons les modulations ERD/ERS pour plusieurs tâches d'tentative de mouvement impliquant des membres différents. Lors d'un réveil peropératoire, le patient pourrait essayer de bouger plusieurs membres, soit séparément (main droite, main gauche, pieds), soit de manière combinée (deux mains, pieds et mains). Nous verrons de quelle manière ces différentes tentatives de mouvement activent des zones sensorimotrices différentes pour permettre une détection optimale dans la majorité des cas.

## **Chapitre 5 - Une BCI basée sur la stimulation du nerf médian**

Dans le cinquième chapitre, nous montrerons, au travers de deux études que nous avons mené, que la stimulation du nerf médian (*Median Nerve Stimulation*, MNS) est une approche très prometteuse pour concevoir une BCI qui permettrait de détecter les réveils peropératoires. Dans la première étude, nous décrirons les modulations induites dans l'EEG par une stimulation du nerf médian et nous verrons que ces modulations tendent à être fortement modifiées lorsque



---

celle-ci est couplée à une imagination de mouvement. Ces résultats laissent envisager un système en routine où le patient serait stimulé régulièrement au niveau du nerf médian, tandis qu'une BCI passive analyserait les modulations d'ERD et d'ERS du cortex moteur pour vérifier si le patient a l'intention de bouger ou non. Dans la deuxième étude, nous avons investigué l'influence de la phase temporelle dans laquelle va apparaître la MNS par rapport à l'imagination de mouvement, c'est-à-dire observer de quelle manière la réponse EEG d'une MNS réalisée à intervalles réguliers est modifiée par une imagination de mouvement réalisée à des temps aléatoires, comme cela sera le cas lors d'un réveil peropératoire.

## **Chapitre 6 - Prédiction et amélioration de la tâche d'imagination motrice**

Dans ce sixième chapitre, deux études concernant la tâche d'imagination motrice kinesthésique (*Kinesthetic Motor Imagery*, KMI) seront présentées. En effet, en vue de l'expérience qui sera décrite dans le chapitre 7, nous avons cherché à savoir s'il était possible de prédire l'aptitude des participants à réaliser la tâche de KMI. Dans une première étude nous évaluerons la possibilité d'utiliser le *Motor Imagery Questionnaire - Revised Second Edition* (MIQ-RS) pour sélectionner les futurs participants de notre protocole clinique. Dans une deuxième étude, nous discuterons de la faisabilité d'apprendre la tâche d'imagination motrice kinesthésique en utilisant un protocole d'apprentissage progressif afin que tous les futurs participants au protocole clinique puissent réaliser la tâche de KMI avec la même stratégie.

## **Chapitre 7 - Détection de l'activité cérébrale motrice sous l'effet d'un anesthésiant**

Pour vérifier qu'une intention de mouvement est toujours détectable en présence d'anesthésiant, nous décrirons dans le septième chapitre les résultats du protocole clinique MOTANA qui a été déposé au début de cette thèse, et accepté par les différentes instances (i.e. Comité de protection des personnes, Agence régionale de la Santé, Agence nationale de la santé et du médicament) au cours de la troisième année. Nous décrirons de quelle manière le propofol (i.e. un anesthésique intraveineux couramment utilisé) agit sur le signal EEG du cortex moteur. Dans un premier temps, nous verrons si les modulations ERD et ERS sont toujours présentes lors de quatre conditions motrices (i.e. mouvement réel, mouvement imaginé, stimulation du nerf médian, mouvement imaginé pendant une stimulation du nerf médian) pour trois concentrations de propofol ( $0 \mu\text{g.ml}^{-1}$ ,  $0,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$ , et  $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$ ). Dans un second temps, nous évaluerons si une BCI basée sur la stimulation du nerf médian peut être fonctionnelle en présence de propofol.

## **Chapitre 8 - Discussion et perspectives**

Dans ce dernier chapitre, nous verrons comment les résultats présentés dans cette thèse peuvent être discutés et étendus vers la conception d'un dispositif BCI spécialisé dans la détection des réveils peropératoires. Pour cela, nous aborderons la poursuite de ces travaux au niveau clinique (extension du protocole actuel, ouverture des critères d'inclusions, nouvelles expérimentations sur des patients). Puis nous évoquerons les améliorations à atteindre afin que ce système soit en adéquation avec la pratique clinique. Plus particulièrement, nous développerons la notion de *transfer learning*, qui sera une étape fondamentale afin qu'une telle BCI puisse fonctionner sans phase de calibration.



# 1

## La pratique d'anesthésie générale

### Sommaire

---

<b>1.1</b>	<b>L'anesthésie générale</b>	<b>3</b>
1.1.1	Qu'est-ce que l'anesthésie générale?	3
1.1.2	Caractéristiques de l'anesthésie générale	4
1.1.3	Stades cliniques de l'anesthésie générale	5
1.1.4	Les agents anesthésiques	5
<b>1.2</b>	<b>Effet cellulaire et moléculaire de l'anesthésie générale sur le système nerveux central</b>	<b>6</b>
1.2.1	La perte de conscience	6
1.2.2	L'immobilité	10
1.2.3	L'analgésie	11
1.2.4	La perte de mémoire ou amnésie	11
<b>1.3</b>	<b>Conclusion du chapitre</b>	<b>12</b>

---

Depuis 1846 et la présentation des effets de l'éther par William Morton [24] (Figure 1.1), la pratique d'anesthésie générale a grandement contribué aux progrès inhérents au domaine de la santé. Le praticien anesthésiste est aujourd'hui au cœur du dispositif médical permettant la prise en charge d'un patient avant, pendant et après une opération. Mais il faut se rappeler que, par le passé, la pratique d'anesthésie générale était beaucoup plus limitée et que le rôle de l'anesthésiste était par conséquent bien plus sommaire. En effet, ce dernier, qui était souvent soit médecin, soit dentiste, soit "*celui qui administrait un anesthésique*" [25] avait pour rôle de diminuer la douleur chez le patient mais sans véritablement avoir les moyens pour le faire. Par exemple, avant le XIX<sup>e</sup> siècle, en Europe, il n'existait pas ou très peu de composés qui permettaient la perte de conscience. On pratiquait par exemple la méthode dite de *compression*, celle-ci visant à comprimer les vaisseaux et les nerfs pour bloquer l'influx sanguin avant de réaliser une amputation. On pratiquait également la méthode de *l'étranglement*, qui consistait à comprimer la carotide pour bloquer l'afflux sanguin et provoquer la perte de connaissance du

patient. Inutile de préciser qu'en plus de fonctionner très mal, ces deux méthodes étaient très dangereuses pour l'intégrité fonctionnelle du patient.



**Figure 1.1:** En 1846, William Thomas Green Morton, un dentiste américain, démontre la possibilité d'utiliser l'éther au *Massachusetts General Hospital*. Cet évènement a marqué un tournant dans la pratique de l'anesthésie générale.

A partir du XIX<sup>e</sup> siècle, des substances plus efficaces ont été découvertes : éther, protoxyde d'azote, chloroforme. Celles-ci ont permises de grandes avancées car, avant leurs découvertes, la plupart des médecins considéraient qu'une chirurgie sans douleur n'était pas possible [26]. Pour preuve, les articles de journaux de cette époque décrivent très bien la démonstration d'une anesthésie générale à l'éther réalisée par William Thomas Green Morton dans l'institut du *Massachusetts General Hospital* en 1846 : « *D'habitude, les opérations se déroulaient dans les cris, les gémissements et le sang. Ici, ce fût le silence.* » [25] (Figure 1.1). Le dosage de ces nouvelles substances était néanmoins difficile à maîtriser et de nombreux patients trouvaient la mort à la suite de leurs interventions. Plus tard, la découverte des barbituriques (e.g. pentobarbital, thiopental) et des curares a marqué un tournant dans la pratique de l'anesthésie générale. En effet, l'induction de barbituriques à action rapide par intraveineuse, le fait de pouvoir inhiber la contraction musculaire grâce aux curares et l'emploi de l'anesthésie balancée, c'est-à-dire l'association de plusieurs composés (anesthésiques, analgésiques et myorelaxants) permettent de stabiliser le patient pendant l'opération tout en minimisant les effets secondaires de l'anesthésie.

Aujourd'hui, la combinaison de nouvelles approches de pointe alliée à la combinaison de nouvelles technologies permettent de faciliter la prise en charge des patients et de prodiguer des soins à une population de patients de plus en plus complexe en toute sécurité et avec peu de complications. Mais si la pratique de l'anesthésie générale a évolué si vite, notre compréhension du phénomène à l'échelle moléculaire reste encore peu développée. En effet, cette discipline a d'abord évolué d'une manière empirique, c'est-à-dire en observant l'effet des différents anesthésiques au niveau comportemental pour apprendre à les utiliser cliniquement. Ces dernières années, les mécanismes d'actions moléculaires des anesthésiants au niveau du cerveau commencent à être étudiés. Dans ce premier chapitre, il sera question de réaliser une synthèse des connaissances théoriques et pratiques sur l'anesthésie générale afin que chacun, à la lecture de cette partie, puisse comprendre

les enjeux de cette discipline et les effets des différentes substances sur le système nerveux. Dans un premier temps, il nous a paru nécessaire de définir l'anesthésie générale et de présenter les caractéristiques qu'elle induit chez le patient. Dans un deuxième temps, nous avons choisi d'aborder l'effet moléculaire et cellulaire de l'anesthésie générale sur le système nerveux central.

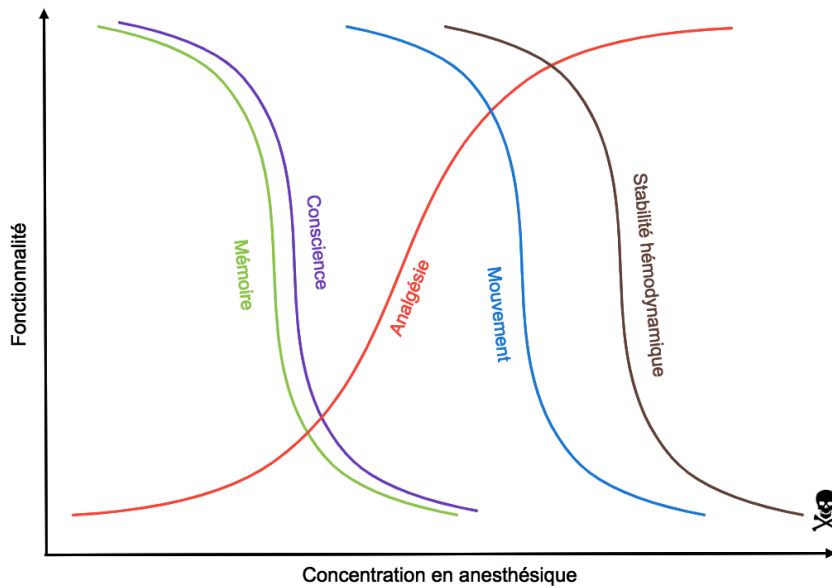
## 1.1 L'anesthésie générale

Dans cette section, nous verrons qu'il existe plusieurs types d'anesthésie et que chacun d'eux remplit une fonction bien spécifique. Dans la mesure où cette thèse s'est principalement focalisée sur la surveillance de l'anesthésie générale, nous décrirons essentiellement les caractéristiques induites par celle-ci : la perte de conscience, l'amnésie, l'analgésie et l'immobilité. Les différents stades cliniques qui interviennent au cours de l'anesthésie générale seront décrits et les processus neurophysiologiques qui les sous-tendent seront traités succinctement.

### 1.1.1 Qu'est-ce que l'anesthésie générale ?

Le domaine de l'anesthésie a été créé en 1846 lorsque William Thomas Morton mis en évidence les effets hypnotiques de l'éther lors d'une démonstration publique [24]. Depuis ce jour, la recherche dans le domaine s'est d'abord restreinte à identifier les différents composés susceptibles d'être utilisés en tant qu'anesthésiques et leurs effets sur le patient. Très vite, il a été établi, à tort d'ailleurs, que tous les anesthésiques devaient avoir le même mécanisme d'action puisque les effets au niveau comportemental étaient très semblables. L'anesthésie s'est ainsi développée d'une manière très empirique, souhaitant d'abord améliorer la rapidité d'action des composés tout en diminuant ses effets toxiques pour le patient, mais sans pour autant comprendre où et comment les anesthésiants agissent sur le système nerveux central (SNC) pour produire leurs effets. Aujourd'hui, la plupart des avancées récentes dans le domaine de l'anesthésie tentent de répondre à cette question fondamentale en identifiant les récepteurs et les réseaux neuronaux impliqués pour produire les effets d'une anesthésie générale. Mais le traitement de cette question demeure très complexe, les principaux obstacles étant la diversité structurale des différents agents anesthésiques utilisés, leurs modes d'actions parfois différents au niveau du SNC et surtout l'utilisation simultanée de plusieurs anesthésiants (hypnotiques, opioïdes, halogénés, curares) au cours de l'opération.

Le terme anesthésie est issu du grec *aisthêsis* et désigne une paralysie des sens. Durant celle-ci, toutes les sensibilités périphériques qu'elles soient tactiles, kinesthésiques, nociceptives ou thermiques sont abolies. L'anesthésie permet donc de réaliser, sans aucune douleur, des interventions médicales qui portent atteintes à l'intégrité corporelle du patient et peut être obtenue soit par une anesthésie générale (AG) ou par une anesthésie loco-régionale (ALR). La différence principale entre l'AG et l'ALR provient des conséquences, en termes d'effets, que les deux anesthésies peuvent avoir sur le patient. Dans le cas de l'AG, le patient est atteint de narcose, c'est-à-dire qu'il tombe dans un sommeil artificiel et perd conscience. L'ALR est, quant à elle, limitée à certaines parties du corps et il peut soit s'agir d'une anesthésie médullaire, soit d'une anesthésie des blocs nerveux périphériques, soit d'une anesthésie superficielle, les mécanismes physiologiques sous-jacents étant bien identifiés et différents de ceux de l'AG [27]. Dans le cas des procédures loco-régionales, on applique des médicaments particuliers au contact des structures nerveuses afin d'en abolir sélectivement la stimulation et la conduction. Dans certaines circonstances, il est néanmoins possible d'associer l'AR et l'ALR. Par exemple, cette procédure est indiquée lorsque le cathéter d'ALR est utilisé pour une analgésie sélective post-opératoire, c'est-à-dire une abolition de la douleur au niveau d'une région précise de l'organisme, dans le cadre d'une prise en charge



**Figure 1.2:** Apparition des différentes caractéristiques d'anesthésies en fonction de la concentration en anesthésiant : perte de mémoire (en vert), perte de conscience (en violet), analgésie (en rouge), immobilité (en bleu) et instabilité hémodynamique (en marron). Figure modifiée à partir de [28].

anesthésique globale péri-opératoire.

### 1.1.2 Caractéristiques de l'anesthésie générale

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés principalement à l'effet de l'AG sur le système nerveux central et c'est pourquoi les caractéristiques essentielles de celle-ci seront décrites dans la partie suivante tandis que celles de l'ALR, bien maîtrisées, ne seront pas abordées. L'état d'anesthésie générale entraîne les quatre grandes caractéristiques de l'anesthésie chez le patient : la perte de conscience ou hypnose, l'analgésie (e.g. la perte de sensation douloureuse), la perte de mémoire ou amnésie et l'immobilité (Figure 1.2 ; [28]).

L'amnésie et l'hypnose, bien que partageant des réseaux neuronaux communs, sont dissociables et ont des mécanismes différents [29, 30]. Si certains auteurs considèrent l'analgésie comme étant un critère d'anesthésie à part entière [31], d'autres rassemblent l'analgésie et l'immobilité ensemble car ils considèrent que les deux critères proviennent de la même action des anesthésiques sur la moelle épinière [32]. D'ailleurs, lorsqu'on ressent de la douleur, cette perception s'accompagne souvent de réactions volontaires et involontaires à celle-ci. Dans le cas de l'AG, la sensation de douleur est abolie, ce qui entraîne une diminution, voire une disparition, de l'activité réflexe à l'origine des mouvements de défense que peut avoir une personne lors de l'incision chirurgicale. Le ralentissement de l'activité des fonctions végétatives de l'organisme et un relâchement des muscles striés squelettiques peuvent également être observés lors d'une AG. Pour cette raison, il est fréquent de dire que lors d'une anesthésie générale le patient est également immobile.

L'AG, telle qu'on la perçoit à travers les signes cliniques visibles sur le patient, est le résultat

d'une inhibition généralisée de l'activité du système nerveux central et peut être obtenue par des substances pharmacologiques diverses sur lesquelles nous reviendrons plus en détails par la suite [33, 34, 35]. Normalement les anesthésiques n'agissent pas seulement sur le SNC, mais sur toutes les cellules de l'organisme [28]. Par contre, les cellules nerveuses sont les plus sensibles à ces agents, et l'effet anesthésiant apparaît donc avant les perturbations d'autres fonctions organiques. Il existe toutefois, entre les cellules nerveuses et au niveau des synapses, des différences de sensibilité aux anesthésiques permettant l'installation d'une anesthésie par paliers progressifs. L'intensité nécessaire d'une AG dépend d'abord de la variabilité existante entre chaque patient mais aussi de l'importance du stimulus chirurgical sur le système de la douleur. Comme des phases d'intensités douloureuses différentes se succèdent pendant une intervention, l'anesthésie générale doit être modulée de façon dynamique par l'anesthésiste.

### 1.1.3 Stades cliniques de l'anesthésie générale

Il existe quatre stades cliniques rendant compte de la progression de l'anesthésie générale chez un patient. Ces stades ont tous pour origine une altération de l'activité cérébrale et peuvent être décrits grâce à des symptômes cliniques précis :

1. Le premier stade se caractérise par une baisse de la perception douloureuse corticale. Le cortex n'est plus dans la capacité d'intégrer l'information douloureuse ce qui entraîne une altération de la capacité d'identification de la douleur : c'est l'analgésie. Ce stade peut aussi être défini comme le stade de l'analgésie mais cette dénomination est trompeuse dans la mesure où les réactions de l'organisme à la douleur sont bien maintenues mais seulement à un niveau sous-cortical ;
2. Le deuxième stade est représenté par la perte de conscience que l'on peut mesurer par l'absence de réponse du patient à la stimulation verbale ainsi que par la disparition du réflexe ciliaire. Ce stade se caractérise également par une inactivation corticale libérant les impulsions activatrices sous-corticales sur les centres cérébraux somatiques et végétatifs, entraînant des symptômes cliniques typiques comme l'agitation. Cette phase de l'anesthésie générale est donc potentiellement dangereuse pour le patient ;
3. Le troisième stade est le stade chirurgical. Les signes cliniques sont une analgésie somatique et une réactivité diminuée qui permet de pratiquer l'acte en toute sécurité. Pour cela, consécutivement, un début de relâchement musculaire jusqu'à un relâchement complet ainsi qu'une abolition du réflexe de toux peuvent être observés. Au niveau cérébral, ce stade est représenté par une inhibition à la fois corticale et sous corticale mais également par une inhibition médullaire correspondant au relâchement musculaire complet. Enfin, l'abolition du réflexe de toux est liée à un début de l'inhibition du tronc cérébral ;
4. Il existe également un quatrième stade, celui du surdosage. Il peut se définir par une inhibition totale du tronc cérébral et se traduit cliniquement par une disparition des capacités régulatrices qu'elles soient cardio-circulatoires ou respiratoires.

### 1.1.4 Les agents anesthésiques

Comme cela a été énoncé dans le préambule de ce chapitre, la pratique d'anesthésie générale repose actuellement sur une anesthésie générale balancée, c'est-à-dire une pratique qui fait appel à plusieurs composés (anesthésiques intraveineux, anesthésiques inhalants, analgésiques morphiniques, curares). Il est intéressant de voir que les différentes substances pharmacologiques ne possèdent pas la même structure chimique et ont donc des propriétés physicochimiques différentes, et pourtant elles induisent toutes l'anesthésie. Il existe plusieurs types d'agents

anesthésiques :

- les agents volatiles comme le diéthyléther, l'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane ;
- les gaz comme le protoxyde d'azote et le xénon ;
- les anesthésiques au sens large comme la kétamine, dérivée de la phénylcyclidine ;
- les anesthésiques hypnotiques (sans effet analgésique) comme le propofol , les benzodiazépines (e.g. midazolam, flunitrazépan) et les barbituriques (e.g. thiopental, méthohexital).

Les cellules du cortex cérébral sont les premières à réagir à l'action d'un agent anesthésique (AA). Par la suite, ce sont les aires sous corticales qui vont répondre à la stimulation moléculaire puis, ce sera au tour de la moelle épinière. Enfin, les centres de la commande végétative du tronc cérébral seront inactivés l'un après l'autre. En général, les structures neuronales qui sont apparues plus récemment, comme le télencéphale, sont les plus sensibles aux anesthésiques, tandis que les structures primitives telles que le diencephale ou le mésencéphale présentent une nette résistance.

## 1.2 Effet cellulaire et moléculaire de l'anesthésie générale sur le système nerveux central

Même si de nos jours l'anesthésie générale est une pratique courante (e.g. plus de 312 millions d'anesthésies générales sont réalisées chaque année [36]), la question du *où* et surtout du *comment* les anesthésiques produisent leurs effets reste aujourd'hui en suspend. Comme nous l'avons vu dans la précédente section, l'anesthésie générale induit 4 grands critères : la perte de conscience, l'amnésie, l'analgésie et l'immobilité. La question que se pose les chercheurs actuellement est de savoir de quelle manière les différents critères induits par une anesthésie générale sont liés entre eux. Dans cette section, nous présenterons de quelle manière les anesthésiques agissent sur le système nerveux central, et nous détaillerons quelles sont les structures neuronales impliquées pour chacun des critères d'anesthésie induits. Si le phénomène de perte de conscience et d'immobilité sera décrit en détail, l'effet des anesthésiques sur la perte de mémoire et l'analgésie seront moins détaillés.

### 1.2.1 La perte de conscience

Aujourd'hui, induire l'inconscience est une condition *sine qua non* à la pratique de l'anesthésie générale. Néanmoins, l'étude de cet état est difficile car il n'existe pas de consensus précis quant à l'origine de la conscience en tant qu'éveil. La définition de la conscience dépend du sujet d'étude, elle peut soit se référer exclusivement à une expérience subjective qui se perd lorsqu'on dort et qui revient lors du réveil [37], ce qui est souvent le cas lorsqu'on étudie la perte de conscience durant le sommeil par exemple. Dans le domaine de l'anesthésie générale, on se réfère plutôt à une perte de réponse à une commande verbale [38] chez l'humain, alors que chez les animaux on parle plutôt d'une perte de réflexe du redressement [28].

Les articles mêlant à la fois le domaine de l'anesthésie générale et le domaine de la conscience sont légions [39, 40, 41, 42, 43, 44]. Cela s'explique par le fait que les anesthésiants permettent de suspendre la conscience d'une manière réversible, ouvrant ainsi une nouvelle voie pour l'étude de la conscience. Aujourd'hui, il est communément admis que la conscience n'est pas un état qui est relié à une aire cérébrale spécifique, mais plutôt qu'elle est dépendante de l'activation continue du cortex cérébral associatif via des afférences sous-corticales [44, 41, 39]. La conscience se développerait donc à partir d'interactions spécifiques entre différents centres cérébraux et



pourrait être considérée comme la résultante d'un équilibre entre les entrées et les sorties corticales.

La plupart des anesthésiques agissent directement sur trois sites majeurs pour induire la perte de conscience (Figure 1.3) :

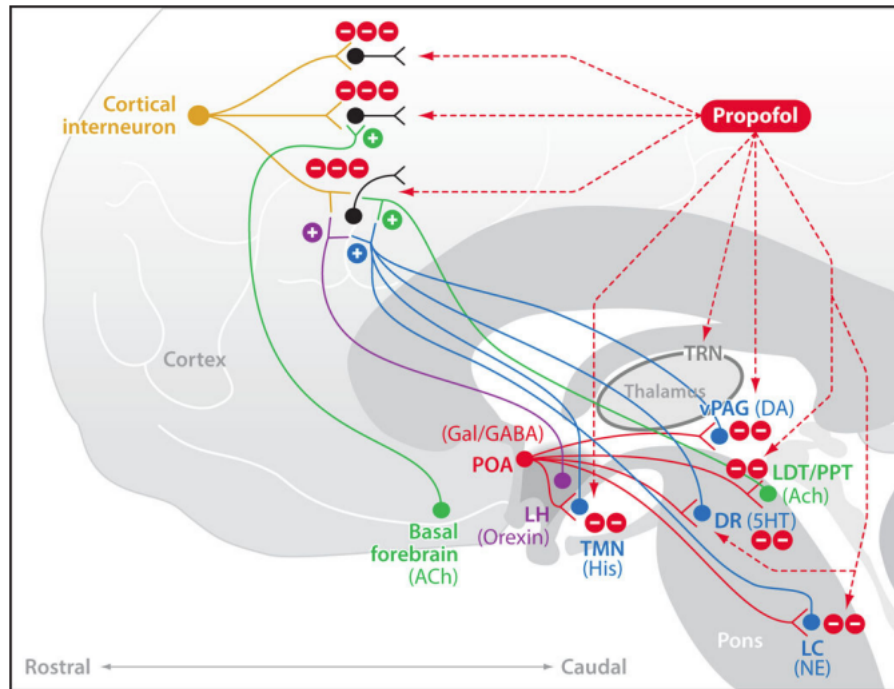
- les connexions post-synaptiques entre les interneurons inhibiteurs et les neurones pyramidaux excitateurs du cortex ;
- les neurones GABAergic du noyau réticulé thalamique qui se trouve dans le thalamus ;
- les connexions post-synaptiques qui relient les différents noyaux du système réticulé.

### 1.2.1.1 Effet des anesthésiques sur le système réticulé activateur

De nombreuses évidences suggèrent que l'effet hypnotique induit lors d'une anesthésie générale provient d'abord d'une inhibition des voies afférentes des noyaux médians présents dans ce qu'on appelle *la formation réticulée* [28, 34]. La formation réticulée, qui est plus connue sous le nom de *réseau exécutif de l'éveil*, est une structure qui intervient notamment dans le contrôle du sommeil et qui s'étend sous la forme d'un réseau au travers du tronc cérébral. Ce réseau permet de réguler l'état de l'activité corticale, et par conséquent, le niveau d'éveil et de vigilance. De nombreuses études ont déjà mis en évidence l'importance de ce réseau dans la régulation du cycle éveil-sommeil. Pour cela, des chercheurs ont réalisé une incision au niveau du tronc cérébral de plusieurs animaux, entraînant à chaque fois une perte de conscience [45].

Les agents sédatifs, hypnotiques et anesthésiques agissent donc directement sur le système réticulé activateur, en interrompant, à des niveaux d'expression différents, la propagation des stimulations d'éveil ascendantes [46]. Cela explique en partie pourquoi l'inconscience induite via l'anesthésie générale partage des traits communs avec le sommeil profond, et que les deux états sont souvent comparés [47]. En effet, durant ces deux états, on observe une perte de connectivité fonctionnelle [41], ce qui produit un signal électroencéphalographique comparable [48]. Plusieurs expériences ont mis en évidence un mécanisme partagé entre l'inconscience provoquée par une anesthésie générale ou par le sommeil. Par exemple, il a été montré qu'une période prolongée sous propofol (un anesthésique couramment utilisé) peut se substituer au sommeil, voire même soulager le manque de sommeil ressenti [49, 50]. De plus, la privation de sommeil et l'administration de certains somnifères réduisent la dose d'anesthésique nécessaire pour atteindre l'état d'inconscience [50]. Néanmoins, lors du sommeil c'est plutôt la désactivation du thalamus qui entraîne une activité moindre dans le cortex, alors que lors de l'anesthésie générale, le cortex est directement impacté par l'action des anesthésiques [51].

De nombreux travaux portent sur l'étude des noyaux qui composent le système réticulé activateur et qui sont mis en jeu lors d'une anesthésie générale [34]. L'objectif de ces travaux est de définir les récepteurs moléculaires mis en jeu lors d'une anesthésie générale. Par exemple, on connaît assez bien les cibles moléculaires et les réseaux neuronaux impliqués dans la perte de conscience via le propofol, un des anesthésiques intraveineux les plus couramment utilisés aujourd'hui (Figure 1.3). Le propofol est utilisé comme agent d'induction pour la sédation et la maintenance de l'anesthésie générale [33, 34]. Le propofol est un lipide très soluble, ce qui lui permet d'interagir avec les nombreux interneurons GABAergic inhibiteurs présents en grande quantité dans plusieurs sites : le cortex, le thalamus, le tronc cérébral et la moelle épinière. La liaison des molécules du propofol et du récepteur GABA-A favorise l'hyperpolarisation des neurones post-synaptiques, provoquant ainsi leur inhibition [52].



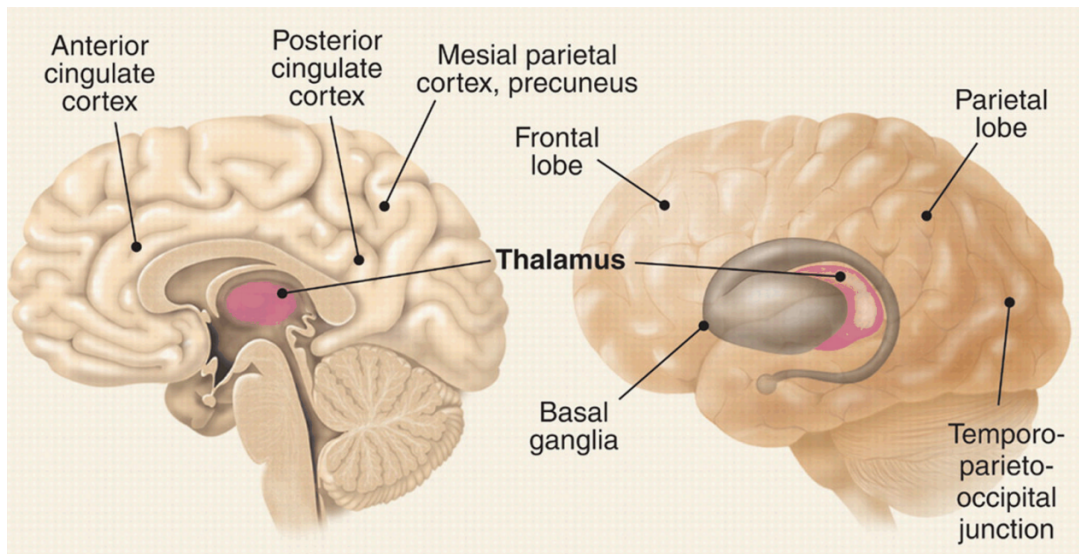
**Figure 1.3:** Mécanisme d'action du propofol sur le cerveau. Le propofol agit à plusieurs niveaux : le cortex, le thalamus et le tronc cérébral. Figure provenant de [34].

Au niveau du tronc cérébral, le propofol favorise l'inhibition entre les projections (gabaergic et galanergic, Gal/GABA) de l'aire préoptique (*preoptic area*, POA), de l'hypothalamus et des noyaux cholinergiques, monoaminergiques et orexinergiques (Figure 1.3)<sup>1</sup>. Les noyaux contenus dans le tronc cérébral jouent un rôle clé dans le maintien de l'éveil et sont fortement inhibés lors de l'anesthésie générale. Le plus souvent, ces noyaux ont des projections directes sur le cortex, le thalamus, l'hypothalamus, l'amygdale et l'hippocampe (Figure 1.3)

### 1.2.1.2 Effet des anesthésiques sur le thalamus

D'un point de vue anatomique, le thalamus est une structure bilatérale qui fait partie du diencephale. Il comprend une cinquantaine de noyaux et sous-noyaux qui sont interconnectés aux différentes aires cérébrales du cerveau. Aujourd'hui, on sait que le thalamus joue un rôle essentiel dans le passage de l'état d'éveil à l'état d'inconscience [54], notamment en supprimant l'activité cérébrale et les informations provenant du système réticulé activateur. En effet, les noyaux thalamiques reçoivent en *input* des informations de la voie dorsale précédemment décrite (section 1.2.1.1) [55]. En 1995, Alkire et ses collaborateurs ont utilisé la technique de tomographie par émission de positons (*Positron emission tomography scan*, PET-scan) chez des humains pour mettre en évidence l'effet du propofol sur l'activité métabolique, à la fois au niveau du thalamus mais aussi pour l'ensemble du cerveau [56, 57]. D'une manière très intéressante, cette étude a également révélé que le même effet était persistant chez la plupart des sujets volontaires, alors même que l'état cérébral en état d'éveil peut varier d'un sujet à l'autre, suggérant que le

1. Ces noyaux sont composés du noyau tubéromammillaire (*tuberomammillary nucleus*, TMN), du *locus coeruleus* (LC), du noyau de raphé (DR), du noyau ventral periacqueducal (*ventral periaqueductal*, vPAG), du noyau tegmental pédonculopontin (*pedunclopontine tegmental*, PPT) et du noyau latéral dorsal tegmental (*lateral dorsal tegmental*, LDT)



**Figure 1.4:** Représentation des différentes structures cérébrales impactées lors d'une anesthésie générale. Figure provenant de [53].

propofol agit sur l'activité métabolique cérébrale indépendamment des différences individuelles [56]. D'ailleurs, l'effet de l'anesthésie sur les régions thalamiques ne sont pas spécifiques au propofol puisque d'autres études menées avec des agents inhalants (e.g. halothane, isoflurane) ont donné des résultats similaires [53]. Pour mettre en évidence le rôle clé du thalamus dans la perte de conscience, certaines études ont stimulé électriquement le thalamus central chez des patients avec un minimum de conscience, montrant d'ailleurs des réponses comportementales intéressantes [58, 59]. Pour continuer sur la même voie, l'injection de nicotine, agissant comme un excitateur au niveau des noyaux médians du thalamus, permet à des rongeurs de rester éveillés alors même qu'ils ont reçu une légère anesthésie au sevoflurane [60]. Ses recherches suggèrent que les noyaux médians du thalamus pourraient être le centre activateur de la perte de conscience au niveau de la structure thalamique.

### 1.2.1.3 Effet des anesthésiques sur le cortex

Les anesthésiques produisent une diminution générale de l'excitabilité neuronale [61], principalement au niveau des neurones thalamocorticaux [62]. À la différence des sédatifs, les hypnotiques et les anesthésiques peuvent également entraîner une abolition de la conscience par un effet direct sur le cortex. C'est ce qu'on appelle le sommeil cortical artificiel lorsque de très fortes doses d'anesthésiants sont administrés. À l'inverse du sommeil cortical qui repose sur la suppression du traitement de l'information, le sommeil physiologique, toujours d'origine réticulaire, résulte d'une inhibition de la transmission des informations provenant du système réticulé activateur. La période de sommeil artificiel est généralement accompagnée d'une amnésie car les stimuli externes ne peuvent donc plus être mémorisés ce qui implique une diminution du niveau de conscience.

Bien que la plupart des anesthésiants réduisent l'activité métabolique cérébrale globale, l'effet des anesthésiques sur le cortex demeure très hétérogène. Par exemple, le cortex sensoriel primaire, la région où le cortex reçoit les premières informations venant des afférences sensorielles, maintient des potentiels évoqués en état d'anesthésie. Ces régions sont encore réceptives aux informations, mais par contre, leur capacité à communiquer avec d'autres régions du cortex est perturbée en

présence d'anesthésiant [63]. Il a d'ailleurs été montré que le cortex pariétal, le cortex cingulaire postérieur et le precuneus sont largement désactivés à la fois lors du sommeil profond et lors d'une anesthésie générale [64]. Durant l'anesthésie générale, la désactivation de telles structures laisse penser que le transfert d'information à travers le cortex est atténué et que les mécanismes de rétroaction frontopariétales sont relativement bien préservés [65]. Cependant, toutes les aires corticales ne sont pas affectées par les anesthésiques. Par exemple, l'activité dans le lobe frontal, qui permet des fonctions mentales d'assez haut niveau, est préservée durant une perte de conscience induite par le thiopental [66, 28]. Finalement, les régions du cortex qui sont les plus affectées par les anesthésiques sont celles qui ont une forte connectivité corticale. Par exemple, le lobe pariétal est deux fois plus désactivé que les autres régions lors de l'administration d'anesthésiques [64, 66]. C'est également le cas pour le lobe frontal qui est une structure particulièrement touchée au moment de la perte de conscience [9, 34]

### 1.2.2 L'immobilité

L'immobilité est un des critères de l'anesthésie générale qui a été le plus étudié car à l'origine, lorsqu'on utilisait encore de l'éther ou le protoxyde d'azote, l'opération chirurgicale ne pouvait démarrer qu'à la condition que le patient n'ait plus de douleurs et ne puisse plus bouger. En effet, avant le développement des bloquants neuromusculaires comme les curares, il n'y avait pas d'autres manières d'induire l'immobilité, excepté en utilisant de très fortes doses d'anesthésiants. L'éther et le chloroforme, les premiers anesthésiants, produisaient l'immobilité chez les patients et permettaient des opérations chirurgicales assez lourdes incluant des pratiques intra-abdominales, intra-thoraciques et intra-crâniennes. Aujourd'hui, les substrats neuronaux et les mécanismes moléculaires qui permettent l'immobilité sont peu compris, particulièrement pour les anesthésiques inhalants, qui sont connus pour moduler une multitude de canaux ioniques, de récepteurs et de voies intracellulaires différents [67, 28].

Au XIX<sup>e</sup> siècle, Claude Bernard, qui était un des scientifiques les plus avancés de son temps s'est intéressé à la manière dont les anesthésiques induisent l'immobilité [68]. Pour cela, il réalisa une série d'expériences élégantes avec des grenouilles afin de savoir comment les anesthésiques agissaient. Il fit une première expérience où il déposa une première grenouille dont la partie antérieure du corps était entièrement immergée dans le chloroforme, alors que seule la partie postérieure d'une deuxième grenouille subissait le même sort. Après quelques minutes dans cette condition, les deux animaux étaient profondément anesthésiés et immobiles. Pour continuer l'expérience précédente et aller plus loin, il ligatura cette fois-ci les appareils circulatoires au milieu du corps des animaux. Les résultats montrent que seule la grenouille qui avait la partie supérieure du corps plongée dans le chloroforme présentait des signes d'anesthésie. De cette expérience, Claude Bernard déduisit que c'est bien sur le système central que s'exerce l'action des anesthésiants et que l'action du chloroforme et de l'éther sur l'extrémité périphérique ou le tronc des nerfs n'était pas suffisante pour produire une anesthésie généralisée [68, 28].

Le relâchement musculaire squelettique induit par les anesthésiques provient surtout de l'inhibition des centres moteurs supérieurs et des ganglions de la base qui jouent un rôle pour maintenir le tonus musculaire, mais également de l'inhibition des voies médullaires ascendantes de la motricité [28, 32]. Par exemple, une micro-injection de barbiturates dans le noyau messipontin tegmental provoque rapidement une immobilité et une perte de conscience [69]. Cependant, les propriétés immobilisantes des différents agents anesthésiques proviennent aussi d'actions directes au niveau de la moelle épinière [70]. Pour explorer cet effet, plusieurs modèles animaux (chèvre, mouton, rongeur) ont été utilisés, mettant en évidence que l'immobilité consécutive à une anesthésie

générale trouve également son origine au niveau de la moelle épinière [71]. D'ailleurs, au plus fort de l'anesthésie générale, une diminution de l'activité des cellules de la corne antérieure de la moelle épinière a été observée [71]. De la même manière, les agents myorelaxants, qui sont souvent utilisés lors d'une anesthésie générale, agissent non pas au niveau central, mais plutôt au niveau de la voie périphérique. Ils inhibent la transmission neuromusculaire en agissant sur les récepteurs situés au niveau de la plaque motrice. L'avantage de ces agents myorelaxants est de permettre une relaxation complète sans nécessiter l'obtention d'un stade profond d'anesthésie, ce qui réduit les effets secondaires et les risques cardio-circulatoires associés.

### 1.2.3 L'analgésie

La douleur (ou stimulus nociceptif) résulte de l'intégration d'une atteinte sensorielle qui est potentiellement menaçante pour l'intégrité corporelle, et qui va jouer le rôle d'alarme. Elle est véhiculée par les voies afférentes, depuis les récepteurs périphériques, jusqu'au cortex où la douleur est ressentie de manière consciente, en empruntant plusieurs relais neuronaux. Il semblerait que le thalamus soit la structure cérébrale qui joue un rôle important dans l'intégration de la douleur. En effet, du thalamus partent des connexions avec le néocortex et *un court circuit* interviendrait au niveau du système limbique. Le système limbique, situé entre le cerveau et le tronc cérébral, confère à la douleur son caractère émotionnel. Les projections corticales dans le gyrus central permettent la localisation de la douleur, sa perception consciente. Sous l'aire thalamique, les stimuli douloureux sont ensuite dirigés à travers la formation réticulée vers le mésencéphale et atteignent, par des voies collatérales, les noyaux moteurs du tronc cérébral et l'hypothalamus.

Le système de génération et d'intégration de la douleur est complexe. Il met en évidence que l'abolition de la conscience, seule, ne suffit pas à obtenir une analgésie qui est cliniquement satisfaisante, c'est-à-dire qui inhibe les réflexes à la douleur. Seuls les morphiniques qui agissent sur l'intégration de la douleur via le SNC peuvent engendrer une analgésie adéquate. Leur mécanisme peut être global, c'est le cas pour une anesthésie générale, ou sélective, par action sur les mécanismes de contrôle des voies nociceptives. C'est également le cas pour une anesthésie loco-régionale.

### 1.2.4 La perte de mémoire ou amnésie

Le blocage de la mémoire, que l'on nomme également l'amnésie, est un des effets les plus notables lors de l'anesthésie générale. On sait aujourd'hui qu'il n'existe pas de stockage centralisé de l'information dans le cerveau, que ce soit pour la mémoire à court terme ou pour la mémoire à long terme [66, 28]. En effet, certains patients ont des lésions corticales ou des déficits en rapport direct avec une sensorialité spécifique. Par exemple, ils sont capables de mémoriser un numéro de téléphone qu'ils ont auparavant entendu mais sont incapables de retenir le même numéro s'il est écrit sur un bout de papier. Mais bien que le stockage de cette information ne soit pas centralisé, certaines structures telles que le lobe temporal médial, l'hippocampe et une partie du diencephale sont fortement impliqués dans la mémoire explicite, c'est-à-dire dans la mémorisation de souvenirs dont on se souvient consciemment comme des faits et des événements [72, 73]. La mémorisation implicite concernant les habitudes et les procédures est plutôt dépendante du *striatum*, tandis que l'amygdale gère plutôt les réponses émotionnelles [72]. Finalement, à cause de la nature distribuée des circuits impliqués dans la mémorisation, l'amnésie chez le sujet conscient n'est jamais complète et le type d'amnésie observée est directement dépendante de la zone du cerveau qui a été préalablement affectée par les anesthésiques.



D'un point de vue clinique, nous savons aujourd'hui que certains patients peuvent expérimenter une mémorisation explicite des événements durant l'anesthésie générale [8], alors que d'autres, particulièrement les personnes âgées, expérimentent des déficits de mémoires post-opératoires [74]. Si les anesthésiques peuvent affecter les deux types de mémorisation (i.e. mémoire explicite et mémoire implicite), la mémorisation explicite semble cependant la plus susceptible d'être touchée [29, 28]. De nombreuses études portant sur l'hippocampe chez les rongeurs et les humains mettent également ce résultat en évidence [75, 76].

Un lien inextricable existe entre la perte de conscience et l'amnésie. En effet, un patient qui n'est pas pleinement conscient va éprouver certaines difficultés à former ou à reconstruire un souvenir. C'est pour cela qu'on dit souvent que l'amnésie et la perte de conscience sont deux critères d'anesthésie qui vont de pair. Cependant, ces deux critères d'anesthésie ont également des mécanismes bien différents. Pour preuve, les anesthésiques ont des effets sur la mémoire à des concentrations sous hypnotiques, c'est-à-dire très faibles, et qui n'induisent pas l'inconscience, suggérant alors une interférence directe des anesthésiants sur le mécanisme de mémorisation [66, 75, 28]. Les anesthésiants peuvent donc entraîner une perte de mémoire, soit indirectement en induisant une perte de conscience, soit directement en interférant avec une ou plusieurs régions cérébrales impliquées dans la mémorisation.

### 1.3 Conclusion du chapitre

Dans ce chapitre, nous avons pu voir que l'anesthésie générale est une pratique qui s'est beaucoup complexifiée au cours des années. Cette pratique ne se résume pas à l'induction d'une seule substance mais bien de plusieurs composés, ayant chacun un rôle particulier et intervenant à différentes étapes de l'opération. La majorité des anesthésiques, de par leur nature (i.e. lipophile), agit sur plusieurs structures au niveau du système nerveux central et induit les quatre grandes caractéristiques que sont l'inconscience, l'amnésie, l'analgésie et l'immobilité. Dans la suite de ce manuscrit, nous verrons que la surveillance de la profondeur d'une anesthésie est une tâche difficile et que parfois, certains patients vivent des réveils inattendus au cours de leur intervention.

# 2

## Le réveil peropératoire

### Sommaire

---

<b>2.1</b>	<b>Incidence et épidémiologie du réveil peropératoire</b>	<b>14</b>
2.1.1	Une incidence importante	14
2.1.2	Une incidence variable et trop souvent sous-estimée	15
<b>2.2</b>	<b>Le syndrome post-traumatique lié au réveil peropératoire et ses enjeux</b>	<b>16</b>
2.2.1	Un enjeu sociétal	16
2.2.2	Mémorisation explicite, mémorisation implicite et troubles de stress post-traumatique	18
2.2.3	Un enjeu économique	19
<b>2.3</b>	<b>Surveillance de l'anesthésie générale et détection des réveils peropératoires</b>	<b>19</b>
2.3.1	Utilisation des signes cliniques	19
2.3.2	Utilisation de l'activité cérébrale	22
<b>2.4</b>	<b>Conclusion du chapitre</b>	<b>27</b>

---

Se réveiller pendant une intervention chirurgicale est une expérience terrifiante à la fois pour les patients, qui la redoutent et la considèrent comme la pire de leur vie mais également pour le personnel médical qui craint que cette situation ne se produise sous leur responsabilité [1, 2, 77]. On nomme ce type de phénomène un réveil peropératoire durant l'anesthésie générale (en anglais *Accidental Awareness during a General Anesthesia*, AAGA) [11, 2, 3]. Bien que l'origine de ce phénomène soit encore débattue dans la communauté, les causes et les facteurs favorisant son apparition commencent à être étudiés. Par exemple, cette situation apparaît lorsque la profondeur de l'anesthésie générale, induite par la concentration d'anesthésique utilisée, n'est pas assez importante pour compenser l'ensemble des stimulations chirurgicales liées à l'intervention en cours [3, 13]. Mais il est vrai que la frontière entre une anesthésie correctement dosée ou trop légère est parfois très mince, notamment du fait de l'utilisation de substances (curares) induisant une myorelaxation ou paralysie des muscles squelettiques.

Le rôle de l'anesthésiste est d'ailleurs de mettre à l'équilibre cette variable afin que la balance dynamique entre la composante hypnotique, l'analgésie et l'amnésie soit en harmonie [4]. En effet, si l'anesthésie est trop légère, elle peut entraîner une reprise de conscience ou un mouvement durant l'opération, ce qui serait très dangereux pour le patient [2]. Inversement, si l'on administre des agents anesthésiques en excès, cela accroît la profondeur de l'anesthésie générale mais entraîne en parallèle une chute de la pression artérielle (hypotension) ou d'autres effets cardiovasculaires indésirables, augmentant alors la morbi-mortalité périopératoire [5, 6, 7]. Un surdosage en anesthésique peut également augmenter les symptômes tels que des nausées et vomissements post-opératoires et ainsi retarder la sortie du patient de la salle de réveil [78, 6]. Parfois, le surdosage en anesthésique peut aussi conduire à une dépression respiratoire augmentant considérablement les risques de décès [79]. Dans ce chapitre, nous verrons dans un premier temps que le réveil peropératoire est un phénomène important dont l'incidence est débattue mais bien souvent sous-estimée. Dans un second temps, nous décrirons quelles sont les conséquences d'un tel réveil en termes de mémorisation et de syndromes post-traumatiques. Enfin, nous verrons par quels moyens (cliniques ou cérébraux) il est actuellement possible de surveiller la profondeur de l'anesthésie, et nous évaluerons l'intérêt de ces techniques pour la détection d'un réveil peropératoire.

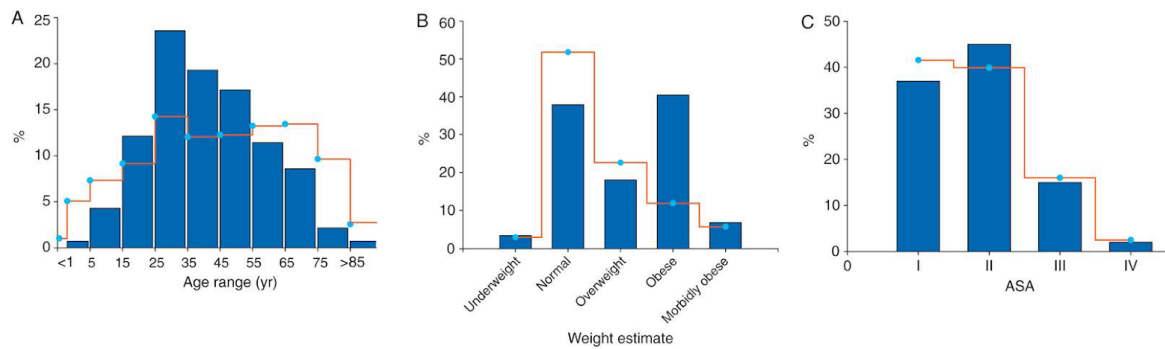
## 2.1 Incidence et épidémiologie du réveil peropératoire

### 2.1.1 Une incidence importante

Le nombre de patients concernés par les réveils peropératoires n'est pas négligeable. Si l'incidence de ce phénomène fait aujourd'hui l'objet de plusieurs débats, un consensus s'accorde à dire que le nombre estimé d'AAGA dans les pratiques à haut risque oscille entre 1 et 2 % alors que plus de 312 millions de chirurgies nécessitant une anesthésie générale sont réalisées chaque année à travers le monde [11, 8, 36]. Ce chiffre, en constante augmentation d'année en année, montre bien que même si l'incidence des réveils peropératoires est faible, la pratique courante de la chirurgie augmente le nombre de cas d'AAGA potentiels. En Angleterre, une étude de grande envergure, le *National Audit Project 5* (NAP5) montre qu'il y a plus de 4,2 millions d'opérations chirurgicales réalisées chaque année et que les incidents de conscience peropératoire pourraient se compter par milliers [2, 77]. Autre exemple, celui de la France, qui compte environ 9 millions d'anesthésies générales par an, soit plus de 90 000 cas potentiels d'AAGA. Ces exemples mettent en évidence à quel point de nouvelles solutions sont nécessaires pour mieux prévenir ce phénomène [80].

Par l'appellation *pratiques à haut risque*, on regroupe plusieurs facteurs qui peuvent augmenter l'occurrence des AAGAs (Figures 2.1 et 2.2). Parmi ces facteurs, l'état de santé des patients a son importance, par exemple pour les patients les plus fragiles qui souffrent d'une pathologie cardiovasculaire sévère ou qui nécessitent une chirurgie en urgence [2, 8]. On sait également qu'un état hémodynamique instable (e.g. polytraumatisés ou état de choc) peut favoriser l'apparition des réveils peropératoires. Mais il existe aussi une relation d'influence entre certains types de chirurgies et l'apparition d'AAGA (Figure 2.2; [11, 3]), telles que la pratique de la chirurgie/anesthésie obstétricale (incidence 1 :384; [81]), la chirurgie cardiaque (incidence 1 :43; [82]) ou la pédiatrie (incidence 1 :135; [83, 2]). Plusieurs études ont mis en évidence qu'une grande proportion des plaintes provenaient de femmes [84, 85, 5, 2], sans pour autant qu'il soit établi que le genre prédisposait à une occurrence plus forte. Les personnes obèses semblent également plus touchées par les réveils peropératoires. En effet, il a été montré qu'une faible masse musculaire, une trop grande quantité d'eau dans le corps, et/ou un important volume sanguin, pouvait influencer la pharmacocinétique des anesthésiants utilisés [86]. Certains auteurs évoquent également la





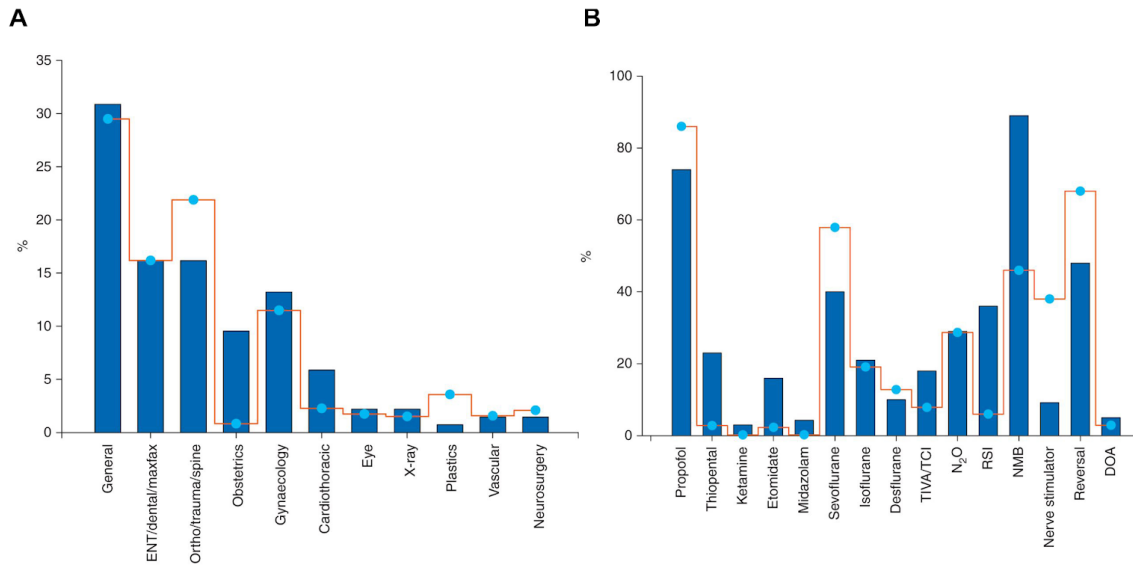
**Figure 2.1:** Conscience certaine/probable et possiblement accidentelle pendant les cas d’anesthésie générale (barres pleines), comparée à la distribution des caractéristiques du patient selon (A) l’âge, (B) le poids et (C) l’état physique ASA (Physical Status Score). La courbe rouge correspond à la distribution des sujets rapportée par l’enquête (image provenant de [2]).

possibilité d’une résistance génétique aux anesthésiants car, étrangement, on observe que les patients ayant déjà subi un réveil peropératoire ont plus de chance d’en avoir un autre [18, 87]. Par exemple, dans le célèbre essai clinique *B-Unaware*, il a été montré que les patients ayant déjà un passif d’AAGA avaient 5 fois plus de chance d’en refaire l’expérience [88].

### 2.1.2 Une incidence variable et trop souvent sous-estimée

Si l’incidence de ce phénomène fait aujourd’hui l’objet de plusieurs débats, c’est que les méthodes utilisées pour détecter les réveils peropératoires et les résultats subséquents ne sont pas similaires entre les différentes études. Pourtant, il est aujourd’hui admis que l’utilisation du questionnaire modifié de Brice détecte plus de cas de réveils peropératoires avec mémorisation explicite que n’importe quelle autre méthode existante [89, 9]. Une étude plus approfondie montre que les études prospectives qui ont utilisé ce questionnaire affichent une incidence comprise entre 0,1 et 0,2 % [90, 8, 91, 39] voir plus encore [92, 93, 10]. Alors qu’au contraire, lorsque l’étude repose sur un questionnaire sans éléments pertinents pour les réveils peropératoires [94] ou avec des témoignages spontanés [14, 2], l’incidence enregistrée est toujours plus faible [95]. Pour vérifier ce phénomène, Mahour et ses collègues ont comparé l’incidence de l’AAGA dans une population de patients ayant reçu à la fois une évaluation post-opératoire standard (sans items dédiés à la détection des réveils peropératoires) et un questionnaire modifié de Brice après 30 jours [96]. Les résultats sont assez éloquentes : 19 cas de réveils peropératoires ont été détectés grâce au questionnaire de Brice, contre 3 cas pour la restitution spontanée. De plus, de nombreux facteurs peuvent expliquer pourquoi les incidences varient d’une étude à l’autre : population de patients étudiés (âge, poids, genre ; Figure 2.1), la technique d’anesthésie utilisée (agents intraveineux ou agents inhalés ; Figure 2.2B), la présence ou l’absence de bloquants neuromusculaires, l’état hémodynamique du patient et les méthodes de surveillance utilisées.

Alors que le nombre de patients victimes de réveils peropératoires est grandissant, l’incidence des AAGAs pourrait même être sous-estimée. En effet, il arrive très souvent qu’un patient, pour plusieurs raisons d’ailleurs, ne témoigne pas de son expérience au personnel médical. Dans l’étude de Samuelsson et al., près de 85 % des patients n’ont pas rapporté leur expérience aux chirurgiens et/ou aux anesthésistes. La plupart du temps, les victimes d’AAGA ont peur de ne pas être prises au sérieux par les médecins, ou pire d’être moquées. C’est pourquoi ils se confient avant tout à leurs proches en qui ils ont confiance [97]. Même quand les victimes en parlent à leur famille,



**Figure 2.2:** (A) Représentation de l'incidence des AAGAs en fonction de la pratique chirurgicale. (B) Représentation de l'incidence des AAGAs par rapport aux anesthésiques utilisés au cours de l'anesthésie générale. Les points bleu clair représentent la répartition de ces pratiques dans le rapport d'activité du NAP5 (image provenant de [2]).

plus de 30 % rapportent avoir ressenti un grand scepticisme à leur égard [98]. Parfois, c'est le fonctionnement même de l'hôpital qui rend difficile la collecte de ces témoignages. En France par exemple, le patient qui doit subir une opération voit son anesthésiste avant l'opération pour la consultation pré-opératoire, mais pas après, ce qui rend la collecte de témoignages difficile. Enfin, pour qu'un patient soit comptabilisé comme ayant vécu un réveil peropératoire, il doit être en capacité de le rapporter aux autorités compétentes. Le problème, c'est qu'il arrive que les patients reprennent conscience durant l'opération mais soient incapable de s'en souvenir [98]. Comme cela a été décrit dans le Chapitre 1, la mémorisation des événements est un phénomène complexe, qui est parfois indépendante de la perte de conscience et nécessite plus d'anesthésiant pour être induite [99, 100]. Finalement, on ne sait pas combien de temps doit durer la reprise de conscience durant l'anesthésie générale pour produire un souvenir qui pourra être raconté au personnel médical [2].

## 2.2 Le syndrome post-traumatique lié au réveil peropératoire et ses enjeux

### 2.2.1 Un enjeu sociétal

Si le nombre précis d'incidents est encore débattu, il n'y a guère de doute quant aux conséquences néfastes que peut avoir un réveil peropératoire chez un patient. En effet, l'AAGA peut impliquer une réelle reprise de conscience durant l'anesthésie générale et provoquer une souffrance physique [18, 2] et/ou une réelle panique engendrant des séquelles psychologiques nommées syndromes de stress post-traumatique [101]. Pour preuve, on dispose aujourd'hui de témoignages de patients ayant vécu ce type de réveils peropératoires et mettant en évidence l'importance d'endiguer ce phénomène : " *Durant l'intervention, je me suis éveillé plusieurs fois, une dizaine je pense [...]*



### 2.2.2 Mémorisation explicite, mémorisation implicite et troubles de stress post-traumatique

Certains patients se souviennent de l'événement immédiatement après l'intervention tandis que d'autres s'en souviennent plusieurs jours, plusieurs semaines ou même plusieurs mois après l'avoir vécu [3, 14, 2]. Les souvenirs de cette expérience ont tendance à émerger graduellement : la grande majorité des cas est identifiée le jour même tandis que le reste des cas sont identifiés dans les semaines suivantes [18, 90]. Dans le meilleur des cas, si la personne se souvient de son réveil peropératoire, on parle alors de mémorisation explicite (Figure 2.3), elle essaye d'en témoigner auprès de l'équipe médicale. Lors d'une mémorisation explicite, la victime d'AAGA peut se souvenir de son expérience a posteriori, ce qui permet une rationalisation bien organisée des faits [105]. Mais elle peut aussi avoir un souvenir direct de son trauma, et donc se souvenir de cette expérience traumatique avec une grande peur et beaucoup de détresse. Dans ce cas-ci, elle aura beaucoup de mal à contrôler son souvenir [106].

On sait aujourd'hui qu'une grande partie des patients ne témoigne jamais, soit parce qu'ils n'osent pas, soit parce qu'ils ont peur de ne pas être crus par le personnel médical. Mais certaines études suggèrent que le patient peut mémoriser implicitement son expérience de réveil peropératoire (Figure 2.3), rendant alors le diagnostic beaucoup plus complexe et probablement sous-estimé par les instances médicales. En effet, contrairement à la mémorisation explicite, celle-ci n'est pas accompagnée par des souvenirs précis mais par un changement d'humeur et de comportement. Lorsque les souvenirs sont implicites, les conséquences ne sont pas totalement établies mais tout porte à croire que le patient peut en souffrir [9, 107, 108]. Dans tous les cas, cela pose une question d'éthique : est-il acceptable que le patient soit conscient, même de manière transitoire, s'il ne mémorise pas explicitement les événements ? Le souvenir étant un processus de reconstruction d'événements mis bout à bout, plus qu'un processus où les événements sont véritablement rejoués, c'est un véritable challenge pour les anesthésistes de savoir si les témoignages d'un AAGA sont vrais ou faux [109]. En effet, il est possible que de faux souvenirs soient inconsciemment créés chez un individu et soient interprétés comme un vrai réveil peropératoire.

Les troubles de stress post-traumatique (ou *post-traumatic stress disorder* en anglais, PTSD) consécutifs à un réveil peropératoire ne doivent pas être sous-estimés : ils peuvent durer plusieurs années et avoir un impact grave sur la vie de la victime [11]. La détresse ressentie au moment du réveil peropératoire apparaît comme un des facteurs clés du risque de séquelles psychologiques à long terme [97, 98]. Les preuves empiriques suggèrent que le rappel de ces événements peut causer une douleur, une détresse et des effets psychologiques considérables comme la dépression, les troubles du sommeil et les changements de personnalité [110], l'anxiété, l'insomnie, les flashbacks, la peur chronique, les tendances à éviter autrui, la solitude, le manque de confiance, l'irritabilité, la difficulté à se concentrer et des pensées suicidaires [101, 9, 91, 111]. Les conséquences de ces séquelles psychologiques à long terme peuvent affecter la vie quotidienne du patient [5, 77, 2, 112], d'autant plus qu'un grand nombre de patients souffrirait de PTSDs après un AAGA. En effet, Leslie et al. rapportent l'existence de plus de 70 % de PTSDs sur une petite cohorte de patients, tandis que d'autres études rapportent un taux plus bas aux alentours de 20 % [113, 114]. Cependant, on ne sait pas si une intervention rapide du personnel médical pourrait diminuer le développement des PTSD après un AAGA [2].

Habituellement, en psychologie, on classe les PTSDs selon trois catégories : l'hyperconscience, la ré-expérience ou l'évitement. Dans le cas de l'hyperconscience, les victimes ont une anxiété persistante et les symptômes associés à celle-ci (e.g. tachycardie, hypertension, transpiration et

hypervigilance) sont bien présents. Dans le cas de la ré-expérience, les victimes ont des flashbacks dans lesquels elles revivent leur expérience traumatisante, et peuvent même ressentir les sensations présentes durant celle-ci. Puisque les flashbacks peuvent avoir lieu à chaque fois qu'un événement leur rappelle leur AAGA, certaines victimes évitent tout ce qui peut leurs rappeler leurs réveils. Ils développent ainsi une phobie des environnements médicaux, des docteurs et des hôpitaux. En grande majorité, les patients victimes d'un réveil peropératoire rapportent avoir totalement perdu confiance dans le personnel médical [97]. Dans tous les cas, la durée des PTSDs peut varier d'un cas à l'autre. Certains peuvent en souffrir pendant plusieurs semaines, tandis que d'autres en sont victimes pendant des années, voire durant leur vie entière. Et étrangement, pour certains, cela prend la forme d'un *anniversaire* où les symptômes arrivent chaque année plus ou moins à la même période durant laquelle l'accident est survenu [115].

#### 2.2.3 Un enjeu économique

En plus des conséquences traumatiques pour les patients, les AAGA génèrent un niveau d'anxiété élevé chez les anesthésistes [10]. Cet effet est très peu étudié mais on dispose tout de même de quelques témoignages d'anesthésistes qui avouent avoir changé leurs mauvaises pratiques suite à la survenue de ce type d'incident : "*J'ai merdé. Heureusement, le réveil était bref et le patient a oublié*". De plus, les AAGA figurent parmi les trois principales causes d'attaques légales de patients envers l'hôpital [77, 3]. Ces recours en justice peuvent être très coûteux pour l'hôpital en cas de condamnation par la justice [85]. En effet, le coût moyen des demandes de remboursement pour un réveil peropératoire est estimé à 43 000 \$ pour chaque réclamation. En Angleterre par exemple, des auteurs ont étudié une base de données provenant de l'autorité qui gère ce type de litige la *National Health Service Litigation Authority* (NHSLA) et ont rapporté qu'une forte proportion des réclamations proviennent d'une anesthésie générale faisant suite à une chirurgie obstétrique [85]. L'AAGA est d'ailleurs la raison la plus courante pour laquelle les anesthésistes font l'objet de poursuites judiciaires. Outre les coûts directs relatifs à ces types de réveils, il est important d'avoir conscience des autres coûts indirects comme les dépenses liées au suivi et à l'accompagnement psychologique des patients qui ont subi un AAGA.

## 2.3 Surveillance de l'anesthésie générale et détection des réveils peropératoires

Un des objectifs de l'anesthésie moderne est d'assurer une profondeur d'anesthésie suffisante pour prévenir la reprise de conscience sans pour autant surcharger la concentration en anesthésique, celle-ci pouvant avoir des effets secondaires tels que la dépression respiratoire ainsi que des effets sur le cœur. Le surdosage en anesthésique pouvant parfois même aller jusqu'à la mort du patient [116, 79, 117]. Actuellement, la surveillance de la profondeur d'une anesthésie peut être réalisée de deux manières : (i) soit par l'observation des caractères cliniques (i.e., fréquence cardiaque, pression artérielle, mouvements, sudation), ceux-ci pouvant être de nature objective ou subjective [4] (ii) soit par un marqueur issu d'une analyse d'une partie du signal électroencéphalographique (EEG) au niveau du cortex frontal (i.e. *Bispectral Index*, *Patient State Index*, *Entropy*) [15].

#### 2.3.1 Utilisation des signes cliniques

En général, pour mieux contrôler l'état de l'anesthésie, on cherche d'abord à maintenir l'homéostasie générale. Déjà en 1847, Snow décrivait les différents effets cliniques d'une anesthésie à l'éther et définissait les cinq degrés de l'hypnose [118]. Puis, Guedel completa cette étude en décrivant les quatre critères basés avant tout sur le tonus musculaire somatique, les

paramètres respiratoires et les signes oculaires du patient [119]. Ainsi, une série d'étapes devait être respectée en surveillant les signes vitaux afin de minimiser les risques peropératoires. Pour Guedel, ces signes vitaux étaient liés à l'effet progressif de l'éther sur le cortex et le tronc cérébral. Généralement, les niveaux d'anesthésie plus légers affectent le cortex tandis que les niveaux plus profonds affectent plutôt le tronc cérébral. Notons toutefois que les signes cliniques développés par Guedel ne sont plus d'actualité car les anesthésiques actuels ne ressemblent pas à l'éther du point de vue de leur action moléculaire. De plus, certains médicaments comme les bêtas bloquants ou les relaxants musculaires masquent la réponse neuronale et compliquent la tâche d'évaluation de la profondeur de l'anesthésie d'un point de vue uniquement clinique. Aujourd'hui, le score d'Evan par exemple est un des systèmes de notation les plus utilisés [120]. Il évalue à la fois l'activité autonome liée à la pression artérielle systolique (i.e. de la contraction des chambres du coeur), la fréquence cardiaque, la transpiration et les larmes. Ce système a l'avantage d'être simple et de ne pas nécessiter d'équipements spécialisés, mais les paramètres ne sont pas spécifiques aux effets de l'anesthésie utilisée et les valeurs peuvent varier considérablement d'une personne à l'autre.

Aujourd'hui, on distingue deux types de signes cliniques : (i) les signes cliniques basés sur des méthodes subjectives, regroupant à la fois différents types de réponses autonomes et la technique du bras isolé (voir section 2.3.1.1) et (ii) les signes cliniques basés sur des méthodes objectives souvent monitorées par des capteurs et permettant une mesure précise du signe clinique en question. Dans tous les cas, lorsque l'anesthésiste se sert uniquement des signes cliniques pour surveiller la profondeur d'une anesthésie, cela n'empêche pas le réveil de certains patients [16, 17, 13].

### 2.3.1.1 Les méthodes subjectives

Parmi les méthodes subjectives, les signes cliniques basés sur une réponse autonome sont couramment utilisés pour évaluer la profondeur de l'anesthésie. En effet, l'hypertension, la transpiration, le larmolement ou la dilatation des pupilles sont autant de facteurs qui peuvent indiquer que l'anesthésie est trop légère. Cependant, d'autres causes telles que l'hypotension, la déshydratation, l'hypoxie ou la perte massive de sang peuvent être à l'origine de ces signes cliniques. D'ailleurs, dans une cohorte de 271 cas de réveils peropératoires, Ghoneim et al. soulignent que la tachycardie ou l'hypertension sont présentes dans seulement 18 % des cas [18]. Les médicaments cardiaques (e.g. bêta-bloquants, hypotenseurs, inotropes) ou les médicaments utilisés en anesthésie (e.g. bloquants neuromusculaires, opioïdes) peuvent également influencer sur les réponses autonomes, ce qui les rend peu fiables pour évaluer la profondeur de l'anesthésie. Par exemple, la réponse du patient au score du stimulus chirurgical, aussi appelé score PRST (*blood Pressure, heart Rate, Sweating, Tears* en anglais), basé sur les changements autonomes en réponse au stimulus chirurgical, est un mauvais indicateur de la profondeur de l'anesthésie car la réponse hémodynamique à des stimuli nociceptifs ne signifie pas forcément une reprise de conscience du patient, pas plus qu'un changement hémodynamique ne garantit l'inconscience de celui-ci. Autre exemple, les variables hémodynamiques en période de pré-incision ne permettent pas de prévoir la réponse du patient lors de l'incision cutanée, suggérant alors que ces variables ne sont pas toujours fiables pour monitorer la profondeur de l'anesthésie générale [2]. La mesure de la conductance de la peau est également une quantification du signe clinique de la production de la sueur. Des corrélations raisonnables avec la profondeur de l'anesthésie ont été démontrées [121] mais là encore, d'autres facteurs influant sur la transpiration (e.g. atropine, neuropathie autonome) peuvent donc réduire la fiabilité de cette surveillance.

Même si l'état d'inconscience chez le patient est très difficile à évaluer, en théorie, la perte de



conscience peut être détectée par la perte de la réponse verbale et de la réponse motrice aux ordres simples. On l'exprime généralement soit par une réponse de type oui/non, soit par des scores. Par exemple, il existe le score de sédation (*Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale*, OAA/S) qui permet de dire, selon un score de 1 à 5, si le sujet est inconscient ou non. Cependant, la réponse aux ordres, qu'elle soit verbale ou motrice, est ininterprétable dès qu'un patient est curarisé, ce qui a poussé Tunstall à proposer la technique de l'avant-bras isolé (*Isolated forearm technique*, IFT) qui consiste à gonfler un garrot pour interrompre la vascularisation d'un avant-bras avant d'injecter le curare [122]. L'avant-bras n'est donc pas curarisé et le patient peut serrer la main sur ordre de l'anesthésiste s'il est conscient. Cette technique comporte plusieurs risques, dont un risque de morbidité et est donc difficilement justifiable pour un bénéfice qui reste encore à quantifier. En effet, le risque ischémique doit être évité en relâchant périodiquement le garrot, généralement avant de faire l'appoint du relaxant musculaire. De plus, l'utilisation de cette technique doit être limitée en temps (< 1 h) pour éviter d'engendrer des dégâts irréversibles au niveau des muscles et des nerfs. D'ailleurs, chez des patients diabétiques, même des périodes courtes peuvent entraîner des dégâts au niveau des nerfs. En plus de cela, la conscience et la mémoire étant deux processus cognitifs distincts, bien qu'étroitement liés dans certains cas, il arrive que le patient soit conscient tout en étant amnésique. En effet, la dose d'anesthésique requise pour la perte de conscience est plus forte que celle requise pour l'amnésie [95]. Dans ce cas, l'utilisation de la technique du bras isolé durant l'anesthésie générale a révélé une grande proportion de réponses motrices à la commande verbale. Sur 113 patients, 42 % des patients ont répondu à une commande quelques minutes après qu'ils soient présumés inconscients alors qu'aucun de ces patients ne présente une mémorisation explicite des événements. Une autre étude utilisant l'IFT a montré que 97 % des patients avaient une réponse positive après l'incision de la peau, et là encore, aucun des patients ne présente de mémorisations explicites. Il est également à noter que cette technique présente des faux positifs. En effet, il peut subsister une réponse de sursaut non spécifique, qui peut être interprétée comme une reprise de conscience alors que ce n'est pas le cas. Et enfin, certains patients ont rapporté qu'on leur avait donné l'ordre de bouger leur bras, mais qu'ils étaient incapables de le faire, même si le stimulateur nerveux suggérait que le bras n'était pas paralysé [99, 122]. L'ensemble de ces études suggèrent que cette technique n'est pas adéquate pour surveiller la profondeur de l'anesthésie générale et encore moins pour détecter les réveils peropératoires.

#### 2.3.1.2 Les méthodes objectives

Très peu de méthodes objectives permettent d'assurer une évaluation du réveil peropératoire. Néanmoins, la littérature propose plusieurs mesures objectives, celles-ci n'étant pas encore totalement validées par l'ensemble de la communauté. Parmi ces nouvelles mesures, l'électromyogramme de surface spontané (SEMG) peut être enregistré chez les patients qui ne sont pas complètement paralysés, en particulier sur les muscles faciaux, abdominaux ou au niveau du cou. Ce muscle frontal est innervé par une branche du nerf facial et est moins affecté par le blocage neuromusculaire. On a observé que l'activité EMG frontale (FEMG) diminuait pendant l'anesthésie et qu'il atteignait des niveaux préanesthésiques juste avant le réveil [123], suggérant ainsi son utilisation pour la surveillance de l'anesthésie générale. De la même manière, les muscles non striés de la moitié inférieure de l'oesophage conserveraient leur activité potentielle même après une paralysie complète des muscles squelettiques par les bloquants neuromusculaires, et pourraient donc être utilisés comme des marqueurs de la profondeur de l'anesthésie (SLOC, *Spontaneous lower oesophageal contractions*) [124]. Enfin, puisque l'on sait aujourd'hui que les agents anesthésiques agissent directement ou indirectement sur le tronc cérébral, une mesure du

tonus de celui-ci pourrait être un bon indicateur de la profondeur de l'anesthésie. Si l'on observe la variabilité du rythme cardiaque (VRC), trois composantes se dégagent : (i) des fluctuations de basses fréquences que l'on associe aux rythmes circadiens, (ii) des fluctuations de fréquences moyennes en lien avec le réflexe barorécepteur (i.e. de maintien du niveau de pression artérielle) et (iii) des fluctuations de hautes fréquences qui coïncident avec la fréquence de la ventilation, celle-ci étant partiellement corrélée avec la profondeur de l'anesthésie. Aucune des techniques citées (FEMG, SLOC ou VRC) n'est actuellement utilisée dans la pratique clinique pour surveiller la profondeur de l'anesthésie et beaucoup de doutes subsistent quant à la possibilité de leur utilisation [125].

## 2.3.2 Utilisation de l'activité cérébrale

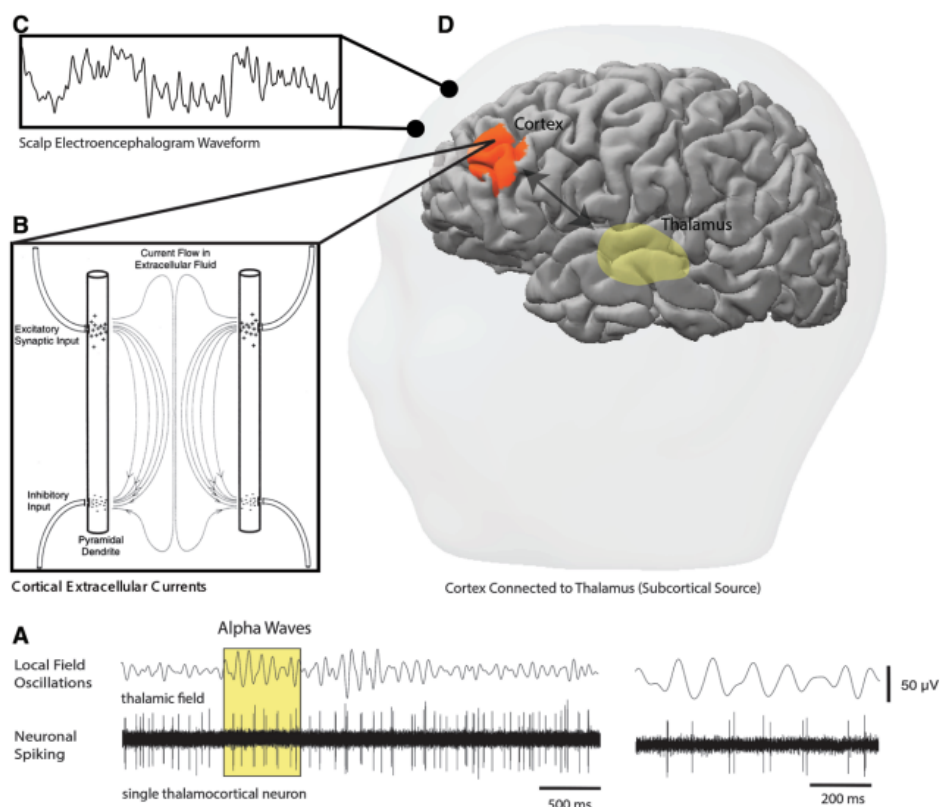
### 2.3.2.1 La technique d'électroencéphalographie : une fenêtre ouverte sur l'état oscillatoire du cerveau

Dès 1929, Hans Berger réalisa une série d'expériences montrant qu'il était possible de mesurer l'activité électrique du cerveau humain en plaçant une série d'électrodes sur le scalp, en amplifiant le signal et en traçant les variations dans le temps des potentiels électriques [126]. Deux types d'activités électriques peuvent être associés aux neurones : les potentiels post-synaptiques et les potentiels d'action. Les potentiels post-synaptiques sont les changements transitoires de potentiels membranaires produits par l'ouverture des canaux ioniques. Les potentiels d'action sont des pics discrets de voltage, d'une durée d'environ une milliseconde, qui transitent rapidement le long de l'axone. Ces potentiels d'actions, ou *spikes*, sont transmis et reçus par les neurones, et c'est par ce mécanisme fondamental que l'information transite et est échangée dans le système nerveux central (Figure 2.4; [34, 127, 128]). L'activité des *spikes* génèrent des potentiels électriques au niveau extracellulaire que l'on nomme *Local Field Potential* (LFP).

Ces LFP jouent un rôle essentiel dans la coordination et la modulation de la communication à travers les circuits neuronaux et peuvent être mesurés par l'EEG (Figure 2.4). En effet, l'organisation des neurones pyramidaux dans le cortex favorisent la production de LFP parce que les dendrites des neurones pyramidaux sont toutes parallèles les unes aux autres et perpendiculaires par rapport à la surface corticale. Cette organisation et cette géométrie particulière créent un dipôle qui génère un courant extracellulaire dont les potentiels peuvent traverser le crâne et arriver jusqu'au scalp où ils sont enregistrés. Avec la technique d'EEG, on ne peut pas détecter les potentiels d'action pour des raisons de temporalité, d'organisation anatomique et d'atténuation due à la distance [128]. En effet, les régions sous corticales comme le thalamus, produisent des bien plus petits potentiels qui sont difficiles à détecter sur le scalp à cause de la diminution due à la distance de la source [129]. Cependant, parce que les structures corticales et sous corticales sont très interconnectées, les patterns EEG au niveau du scalp reflètent l'état des deux types de structures (Figure 2.4; [34, 130]).

Il est donc généralement admis que le signal EEG représente l'activité post-synaptique des neurones pyramidaux des couches corticales 3 à 5 dont l'organisation anatomique permet une sommation des champs électriques [131]. Outre le fait que cette technique soit facile à mettre en oeuvre et non invasive, l'EEG dispose d'une bonne résolution temporelle. En effet, l'activité cérébrale d'un sujet humain peut être enregistrée en continu et en temps réel, avec une précision inférieure à la milliseconde, ce qui est très intéressant dans le cas de la surveillance de l'anesthésie générale. Néanmoins, l'EEG dispose d'une faible résolution spatiale dans la mesure où le voltage présent à la surface du scalp dépend de la position et de l'orientation du générateur neuronal. De



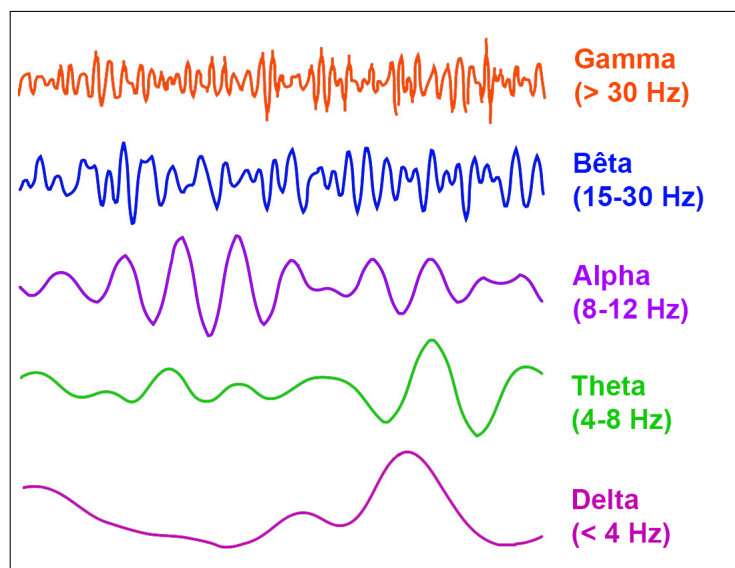


**Figure 2.4:** Origines neurophysiologiques de l'EEG. (A) L'activité post-synaptique des neurones génère des potentiels électriques au niveau extracellulaire que l'on nomme *Local Field Potential* (LFP). (B) L'organisation parallèle spécifique des colonnes corticales et des neurones pyramidaux du cortex favorise la production d'un champ électromagnétique détectable au niveau du scalp (C) L'électroencéphalogramme enregistré sur le cuir chevelu est une mesure continue des potentiels électriques produits dans le cortex. (D) Le cortex est fortement interconnecté avec les régions sous-corticales, telles que le thalamus, et les principaux centres de l'éveil (voir Chapitre 1). Des changements neuronaux dans ces régions peuvent entraîner des changements majeurs dans l'EEG (image provenant de [34]).

plus, la conductivité et la forme des différentes couches tissulaires telles que la dure-mère et l'os ont une influence sur cette résolution.

Il arrive que des événements externes ou internes génèrent des changements ponctuels de l'activité enregistrée en EEG. Ces potentiels, dits évoqués, liés à l'événement ne sont cependant pas les seuls changements d'activité qu'il est possible de rencontrer lorsqu'on travaille sur ce type de signaux. En effet, ils sont également composés de différentes formes oscillatoires ou rythmes qui se distinguent les uns des autres par leurs fréquences. Les oscillations corticales sont des fluctuations périodiques de l'activité électrique du cerveau qui découlent de la décharge synchronisée d'une large population de neurones, dirigées soit par des neurones de type pacemaker, soit par l'interaction entre les différents neurones d'un même réseau [132]. Ainsi, les rythmes de l'EEG varient fortement et sont corrélés à des comportements particuliers comme le niveau attentionnel, le sommeil ou l'éveil (Figure 2.5). Et comme nous avons pu le voir dans la section I, l'état de conscience induit par les anesthésiants est corrélé aux rythmes de l'EEG. Chaque variation est intéressante car elle peut être une piste à étudier afin de visualiser la profondeur de l'anesthésie.

Le nombre de neurones dont l'activité est synchronisée est directement relié à l'amplitude et inversement corrélé à la fréquence des oscillations [133]. Les différents rythmes enregistrés sont classés selon leur bande de fréquences, et chaque bande est désignée par une lettre grecque. Ainsi, le rythme bêta est compris entre 15 et 30 Hz et indique une activation globale du cortex. Le rythme alpha, compris entre 8 et 12 Hz, est quant à lui associé à un état d'éveil calme. Le rythme thêta, de 4 à 8 Hz, correspond à certains états de sommeil. La bande de fréquences gamma, plus élevée que la fréquence bêta, se situe approximativement au-dessus de 35 Hz. C'est la seule bande de fréquence présente dans chaque partie du cerveau et elle illustre les processus de hauts niveaux d'intégration. Cependant, la fonction de ce rythme reste encore controversée. Le rythme delta oscille entre 1 et 4 Hz et est associé au sommeil profond et au coma. En général, l'étude de ces rythmes se fait par l'analyse des modulations de puissance en fonction du temps. La puissance est un indicateur de la prédominance d'un rythme donné au sein du signal EEG global.



**Figure 2.5:** Représentation schématique des différents rythmes oscillatoires visibles dans l'EEG.

### 2.3.2.2 Signal EEG spontané et état d'anesthésie

Quelques années après la découverte de l'EEG, Gibbs et ses collaborateurs ont montré que le signal EEG changeait parallèlement à la perte de conscience du patient sous ether et pentobarbital. Ils se sont ainsi demandés si la pratique de ces observations pourraient permettre une mesure de la profondeur de l'anesthésie [34, 134, 135]. Par exemple, les travaux de Faulconer et al., montrent très bien comment l'EEG se ralentit et se synchronise parallèlement à l'approfondissement de l'anesthésie générale via l'éther. Cependant, plusieurs auteurs, à commencer par Bickford et al., ont introduit la notion de spectrogramme qui consiste plutôt à extraire différents paramètres du signal et à les confronter aux signes cliniques, afin de proposer des valeurs seuils utilisables comme critère de décision. Ces paramètres peuvent décrire les fréquences qui sont impactées (analyse spectrale) ou la synchronisation des phases (analyse bi-spectrale) [136, 33]. Alors même que le nombre de travaux sur ce sujet augmente, l'utilisation de l'EEG brut ou du spectrogramme pour monitorer l'état cérébral sous anesthésie générale ou sous sédation n'est jamais devenu une pratique courante en anesthésie, et semble peu disposée à être utilisée pour détecter les cas de réveils peropératoires.

### 2.3.2.3 Nouveaux indices de surveillance : Bispectral Index, Entropy, Narcotrend

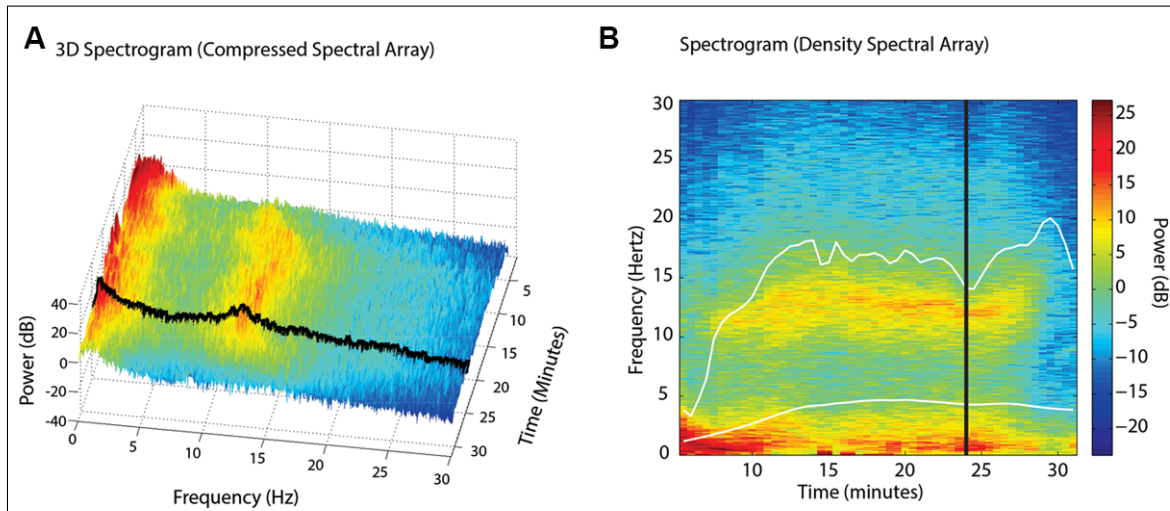
Dans les années 90, plusieurs nouveaux moniteurs de surveillance ont été commercialisés : le Bispectral Index, le Narcotrend et l'Entropy. Ils fournissent des indices cérébraux calculés à partir du signal EEG [137, 138, 139, 140]. Pour le Bispectral Index, le principe est simple : l'EEG et les réponses comportementales ont été enregistrées dans diverses cohortes de patients avec différents agents anesthésiques [141] pour que l'état de conscience du patient soit corrélé avec le signal EEG. Certains indices ont d'ailleurs été dérivés en utilisant des méthodes de régression pour relier les patterns EEG avec les réponses comportementales [141, 142, 143, 34]. Un nouvel indice, le Narcotrend, a été élaboré en utilisant des méthodes de classification pour créer un intervalle continu d'état de conscience entre l'éveil et la perte de conscience profonde [144]. Un autre indice, l'Entropy, reflète l'entropie du signal EEG, c'est-à-dire le degré de désordre avec les réponses comportementales des patients. Cet indice, compris entre 0 et 100, est calculé à partir d'un algorithme propriétaire [145].

Bien que ces dispositifs soient déjà utilisés, aucun monitoring basé sur l'EEG n'est aujourd'hui satisfaisant pour évaluer efficacement la profondeur d'une anesthésie générale et encore moins pour prévenir un réveil peropératoire [77, 77, 9, 34]. En effet, il suffit de discuter avec les anesthésistes et le personnel médical pour comprendre qu'il peut y avoir un réel décalage entre les indices exposés à l'écran du moniteur et l'état de conscience du patient. Plusieurs raisons peuvent expliquer pourquoi ces moniteurs ont été achetés, mais ne sont pas réellement utilisés par les anesthésistes. Premièrement, ces indices n'assurent pas que la conscience durant l'anesthésie générale peut être détectée [146, 87]. En effet, certaines études n'ont pas réussi à démontrer une supériorité de ces moniteurs par rapport à la surveillance clinique [147, 95] et d'autres ont démontré le peu de fiabilité de ces techniques [148]. Deuxièmement, parce que ces indices ont été développés sur des cohortes d'adultes, et ne peuvent pas être utilisés pour une population pédiatrique [34]. Troisièmement, parce que les indices calculés par ces nouveaux moniteurs ne sont pas directement reliés aux mécanismes neurophysiologiques sous-tendant l'action d'un anesthésique spécifique, ce qui, de fait, ne produit pas un indice fiable [34]. Finalement, ces appareils supposent l'hypothèse que la valeur des indices produits reflète le même niveau d'inconscience pour tous les anesthésiques. Cette hypothèse repose sur le fait que plusieurs anesthésiques, qu'ils soient intraveineux ou inhalés, induisent des oscillations lentes dans l'EEG à des doses assez fortes. Le problème est d'abord

qu'il existe des exceptions (e.g. kétamine, protoxyde d'azote, dexmedetomidine). En effet, la kétamine [149, 150] et le protoxyde d'azote [34] sont communément associés à des oscillations rapides, augmentant ainsi la valeur des moniteurs et biaisant alors le diagnostic de l'anesthésiste. A l'inverse, la dexmedetomidine peut produire des oscillations très lentes [151], ce qui cause de nombreux faux positifs [152]. En réalité, les anesthésiques ont des cibles moléculaires différentes et agissent sur des réseaux neuronaux particuliers pour créer une altération de la conscience spécifique à chaque composé [35], ce qui rend difficile la généralisation et l'utilisation de ses nouveaux moniteurs.

### 2.3.2.4 Approche basée sur le spectrogramme

Si les différents changements qui arrivent dans le cerveau peuvent être observés dans l'EEG brut (Figure 2.6), pouvoir différencier les rythmes majoritaires et l'amplitude dans le signal à l'œil nu, en condition opératoire qui plus est, reste un véritable challenge. De plus, cela suppose de connaître la fréquence des composantes oscillatoires en fonction du type d'anesthésie qui est utilisé. Purdon et al., proposent une nouvelle approche pour monitorer l'activité du cerveau des patients sous anesthésie générale. En effet, ils suggèrent d'entraîner les anesthésistes à reconnaître les signatures des différents anesthésiants dans le spectrogramme [34]. Le spectrogramme donne une décomposition du signal EEG dans la composante spectrale, habituellement transformé par la méthode de Fourier [153]. L'avantage du spectrogramme est qu'il montre la décomposition spectrale du segment EEG pour toutes les fréquences voulues selon le temps (Figure 2.6). En plus de cela, la fréquence médiane peut être utilisée [154].



**Figure 2.6:** (A) Spectrogramme en trois dimensions (puissance, temps, fréquence). (B) Spectrogramme tracé en deux dimensions (temps, fréquence). La courbe blanche inférieure est l'évolution temporelle de la fréquence médiane et la courbe blanche supérieure est l'évolution temporelle de la fréquence du bord spectral. Figure provenant de [34].

Si cette méthode est prometteuse, elle est néanmoins difficile à mettre en place pour deux raisons. D'abord, elle nécessite que les modulations dans le spectrogramme soient auparavant connues pour chaque anesthésiant, ce qui aujourd'hui n'est pas encore le cas [34]. De plus, pour utiliser le spectrogramme en condition opératoire, cela suppose d'avoir été préalablement formé et d'être expérimenté à la lecture de ce graphique en temps réel, ce qui n'est pas évident. Enfin, le spectrogramme varie beaucoup en fonction de l'âge, ce qui limite son utilisation dans le cadre

de la pratique clinique pédiatrique et est probablement spécifique à chaque individu [155].

## 2.4 Conclusion du chapitre

Dans ce chapitre, nous avons pu voir que le phénomène de réveil peropératoire est de grande ampleur dont l'incidence est certainement sous-estimée. Lorsque les patients victimes d'un tel réveil mémorisent les évènements, cela entraîne le plus souvent des troubles de stress post-traumatique qui peuvent durer plusieurs années et avoir un impact grave sur la vie de la victime. En plus des troubles post-traumatiques induits chez les patients, les réveils peropératoires entraînent une grande anxiété chez les anesthésistes et un coût important pour l'hôpital en cas de réclamation judiciaire. Actuellement, les techniques de surveillance reste insuffisante pour détecter les réveils peropératoires. Dans le chapitre suivant, nous verrons qu'une interface cerveau-ordinateur basée sur l'activité cérébrale motrice pourrait améliorer la détection de ce type de réveil.



# 3

## Une interface cerveau-ordinateur pour détecter le réveil peropératoire

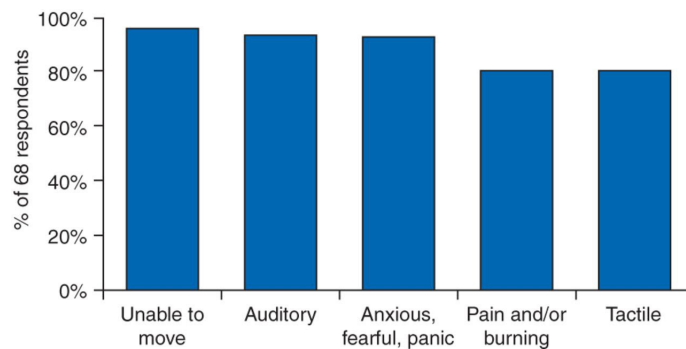
### Sommaire

---

<b>3.1</b>	<b>Signaler son état de conscience lors du réveil peropératoire . . . . .</b>	<b>30</b>
3.1.1	Volonté de bouger durant le réveil peropératoire . . . . .	30
3.1.2	Utilisation des bloquants neuromusculaires et paralysie du patient . . . . .	31
<b>3.2</b>	<b>Détecter une tentative de mouvement grâce à l'activité cérébrale motrice . . . . .</b>	<b>32</b>
3.2.1	Neurophysiologie du mouvement . . . . .	33
3.2.2	Imagination de mouvement et intention de mouvement . . . . .	37
3.2.3	Utilisation d'une BCI basée sur l'activité cérébrale motrice . . . . .	39
<b>3.3</b>	<b>Conclusion du chapitre . . . . .</b>	<b>45</b>

---

Actuellement, comme nous l'avons décrit dans le Chapitre 2, la surveillance de la profondeur d'une anesthésie peut être réalisée de deux manières : soit par l'observation des caractères cliniques (i.e., fréquence cardiaque, pression artérielle, mouvements, sudation) [18, 2, 156] ; soit par un marqueur issu de l'analyse d'une partie du signal électroencéphalographique au niveau du cortex frontal (i.e. *Bispectral Index*, *Patient State Index*, *Entropy*). Néanmoins, cette surveillance reste insuffisante pour détecter efficacement les réveils peropératoires [137, 146, 114, 9, 34, 157, 158], ce qui explique pourquoi ces nouveaux moniteurs sont très peu consultés dans la pratique d'anesthésie de tous les jours. Dans la première section de ce chapitre, nous verrons qu'au cours d'un réveil peropératoire, la première réaction du patient est généralement d'alerter le personnel médical de sa situation en essayant de bouger. Malheureusement, pendant la majorité des interventions chirurgicales, le patient est curarisé, ce qui provoque un blocage neuromusculaire et empêche tout mouvement. Dans la deuxième section, nous verrons que même si le mouvement physique ne peut pas être réalisé par le patient, les modulations des rythmes sensorimoteurs ( $\mu$  et  $\beta$ ) consécutifs à sa tentative de mouvement peuvent être visibles dans le signal électroencéphalographique. Si



**Figure 3.1:** (A) Expériences et sensations des répondants pendant l'épisode du réveil peropératoire. L'audition comprend l'audition de voix ou d'autres sons. Les sensations tactiles comprennent les sensations de tiraillement, de traction, de pression ou d'autres sensations tactiles, autres que la douleur ou la sensation de brûlure. Figure provenant de [160].

la tentative de mouvement du patient peut être détectée, cela permettrait alors de connaître indirectement son état de conscience. Dans cette section, nous verrons donc comment il est possible de détecter cette tentative de mouvement en utilisant une interface cerveau-ordinateur.

### 3.1 Signaler son état de conscience lors du réveil peropératoire

#### 3.1.1 Volonté de bouger durant le réveil peropératoire

C'est à partir de l'analyse minutieuse des expériences vécues par les victimes d'AAGA qu'une solution à la problématique des réveils peropératoires pourrait émerger. En effet, les réveils peropératoires conduisent par exemple aux témoignages suivants [2, 18, 15] :

- “Je ne pouvais pas respirer, **je ne pouvais pas bouger** ou ouvrir mes yeux, ni même dire aux docteurs que je n'étais pas endormi.” ;
- “J'essayais encore de bouger et tout ce que je pouvais faire, c'était hausser les épaules.” ;
- “J'étais de nouveau **paralysé**, mais je ressentais et j'entendais toujours tout. J'étais tellement frustré que **je ne pouvais rien bouger**. Pas un orteil, un doigt, les jambes, ni même ouvrir les yeux.” ;
- “J'avais peur car ils ne savaient pas que j'étais éveillé, **j'étais paralysé et incapable de bouger**. Je ne pouvais pas leur faire savoir que j'étais réveillé.”.

Ces nombreux témoignages montrent qu'au cours d'une AAGA, la première réaction des patients est généralement d'alerter le personnel médical en essayant de bouger [159, 18, 160, 98, 112, 1, 3, 90, 9]. Dans une étude menée par Kent et al., presque toutes les victimes de réveil peropératoire se souviennent d'une incapacité de bouger (98 %) et se remémorent avoir entendu parler (91 %) ou avoir entendu d'autres sons dans la salle d'opération (69 %) ([160] ; Figure 3.1). Dans l'étude du NAP5, une majorité de patients victimes d'un réveil peropératoire rapportent ne pas avoir réussi à bouger ou à communiquer avec le personnel médical alors qu'ils tentaient de le faire [98].

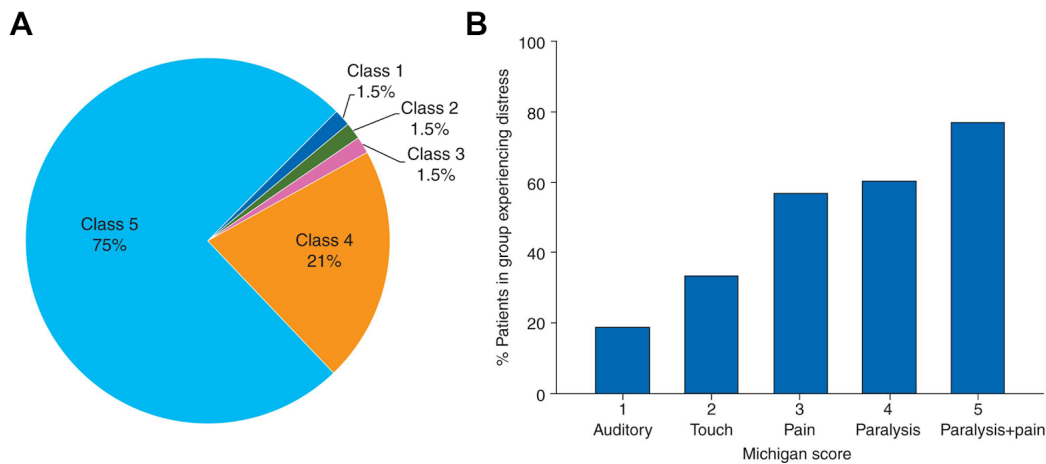


### 3.1.2 Utilisation des bloquants neuromusculaires et paralysie du patient

Un mouvement du patient permettrait donc au personnel médical de savoir que le patient reprend conscience. Malheureusement, pendant la majorité des interventions chirurgicales, le patient est curarisé, c'est-à-dire qu'il reçoit préalablement des bloquants neuromusculaires (*Neuromuscular Blockers* en anglais, NMB), empêchant tout mouvement volontaire [1]. A l'origine, les NMB, aussi appelés relaxants musculaires, sont administrés durant l'anesthésie générale pour bloquer la transmission du signal entre le nerf moteur et les muscles squelettiques, prévenant ainsi toute contraction inopinée des muscles durant l'opération et réduisant la rigidité du corps. Les NMB induisent également une relaxation de la mâchoire et des cordes vocales, facilitant alors l'intubation ou la laryngoscopie. Ils participent également à la relaxation des muscles du tronc, ce qui permet la ventilation du patient et l'incision chirurgicale [161]. Les NMB sont aujourd'hui utilisés dans la plupart des chirurgies majeures et sont considérés comme ayant révolutionné la pratique de l'anesthésie puisqu'ils ont rendu possible le développement des chirurgies cardiothoracique, neurologique et la transplantation d'organes. Comme le rapporte l'étude du NAP5, de plus en plus d'actes chirurgicaux sont réalisés en présence de NMB [2].

Plusieurs évidences suggèrent que l'utilisation des NMB prédispose à l'occurrence des AAGA [90]. En effet, dans une étude prospective de 11 785 patients, l'incidence des AAGA en présence de NMB est de 0.18 % contre 0.1 % sans NMB [2]. Dans une autre étude réalisée par Kent et al., la prévalence de l'AAGA lors de l'utilisation des NMB est encore plus flagrante (97 %, [160]). Sans bloquant neuromusculaire, un patient qui se réveillerait pourrait donc bouger pour signaler sa situation, et se faisant, les anesthésistes pourraient adapter la posologie des anesthésiants pour garantir une profondeur de l'anesthésie adéquate. Lors d'une anesthésie avec NMB, le patient ne peut pas bouger pour deux raisons. D'abord, les NMB ont une première action au niveau de la jonction neuromusculaire. Les relaxants musculaires polarisants produisent un blocage neuromusculaire via une dépolarisation prolongée qui entraîne une diminution du récepteur nicotinique postsynaptique de l'acétylcholine et une inactivation des canaux sodiques, de sorte que la propagation du potentiel d'action à travers la membrane musculaire soit inhibée (Miller, 2018). Ensuite, les anesthésiques agissent sur les ganglions de la base [69, 162, 161] comme en atteste les cas où les victimes d'AAGA qui se sentent paralysées, alors même qu'aucun bloquant neuromusculaire n'a été utilisé.

En plus d'empêcher tout mouvement, les NMB pourraient également aggraver l'incidence des syndromes post-traumatiques (PTSD) associés aux AAGA (voir Chapitre 2). En effet, le fait de se sentir incapable de bouger est souvent décrit comme extrêmement stressant pour les victimes, et souvent accompagné d'un sentiment de panique, voir d'une peur de mourir [2]. En utilisant le score de Michigan, il est possible de catégoriser le réveil peropératoire en fonction de l'expérience ressentie par le patient et ainsi, d'anticiper le développement des PTSD associés [163]. Le score de Michigan est composé de six classes : classe 0 (pas de réveil), classe 1 (perceptions auditives isolées), classe 2 (perceptions tactiles), classe 3 (douleurs), classe 4 (paralysie), classe 5 (paralysie et douleur) [160]. Les patients qui ont reçu des NMB ont une probabilité plus élevée d'être catégorisés en classe 4 ou en classe 5 (Figure 3.2), ce qui entraîne une plus grande détresse chez les victimes, et accentue la possibilité de se sentir à la fois paralysé tout en ayant des douleurs [98, 160]. De plus, certains patients victimes d'AAGA et qui n'ont pas reçu de NMB témoignent qu'ils ont mieux vécu cette expérience que ceux qui étaient paralysés et qui avaient reçu des NMB [160].



**Figure 3.2:** (A) Classification des sensations ressenties par les répondants lors d'un AAGA. Michigan Awareness Classification : Classe 1 = Perceptions auditives isolées ; Classe 2 = Perceptions tactiles ; Classe 3 = Douleur ; Classe 4 = Paralysie ; Classe 5 = Douleur et paralysie. La plupart des répondants (75 %) ont éprouvé de la douleur et de la paralysie, et 93 % ont éprouvé de la détresse. (B) Répartition du score du Michigan selon le score NPSA (*National Patient Safety Agency*) modifié. Figures provenant de [160, 163]

### 3.2 Détecter une tentative de mouvement grâce à l'activité cérébrale motrice

Pour tous ceux qui étudient le problème du réveil peropératoire, la problématique est la suivante : puisqu'aucune méthode actuelle n'est satisfaisante, existe-t-il un autre moyen de détecter la reprise de conscience des patients durant l'opération ? Si certaines études récentes estiment possible l'amélioration de la surveillance avec des indices EEG frontaux, les résultats obtenus ne sont pas ceux escomptés tandis que la détection des signes cliniques reste clairement insuffisante (voir Chapitre 2 ; [2, 9]). Dans la mesure où un patient victime d'AAGA a le réflexe de bouger pour prévenir l'anesthésiste, mais que les NMB empêchent tout mouvement, serait-il envisageable de détecter la tentative de mouvement du patient dans le signal EEG ? La détection d'une tentative de mouvement permettrait alors de diagnostiquer indirectement la reprise de conscience du patient et de moduler la posologie des anesthésiants en conséquence.

Pouvoir détecter une tentative de mouvement grâce à l'activité cérébrale est une question déjà posée dans un autre domaine : celui des interfaces cerveau-ordinateur (*Brain-computer interface* en anglais, BCI). A l'origine, les BCIs ont été créés pour que les patients souffrants du syndrome d'enfermement (*Locked-in-Patient* en anglais, LIS) ou en état végétatif [164, 165, 166, 167] puissent communiquer avec l'extérieur. Les BCI basées sur l'activité cérébrale motrice reposent sur des découvertes neurophysiologiques plutôt anciennes qui montrent qu'un acte moteur est suivi de modulations de l'activité cérébrale, principalement au niveau du cortex sensorimoteur, celles-ci pouvant être détectables grâce à la technique d'EEG. Pour mieux comprendre de quelle manière il serait possible de détecter les réveils peropératoires en se basant sur l'activité cérébrale motrice, nous proposons d'abord de décrire le mécanisme du mouvement volontaire et les modulations cérébrales associées à celui-ci. Par la suite, puisqu'une victime d'AAGA ne peut pas réellement produire de mouvement, mais exécute ce qu'on appelle une *tentative de mouvement* ou *intention*

de mouvement, nous aborderons ces deux notions et tenterons de voir s'il est possible de les détecter dans le signal EEG à l'aide d'une BCI.

### 3.2.1 Neurophysiologie du mouvement

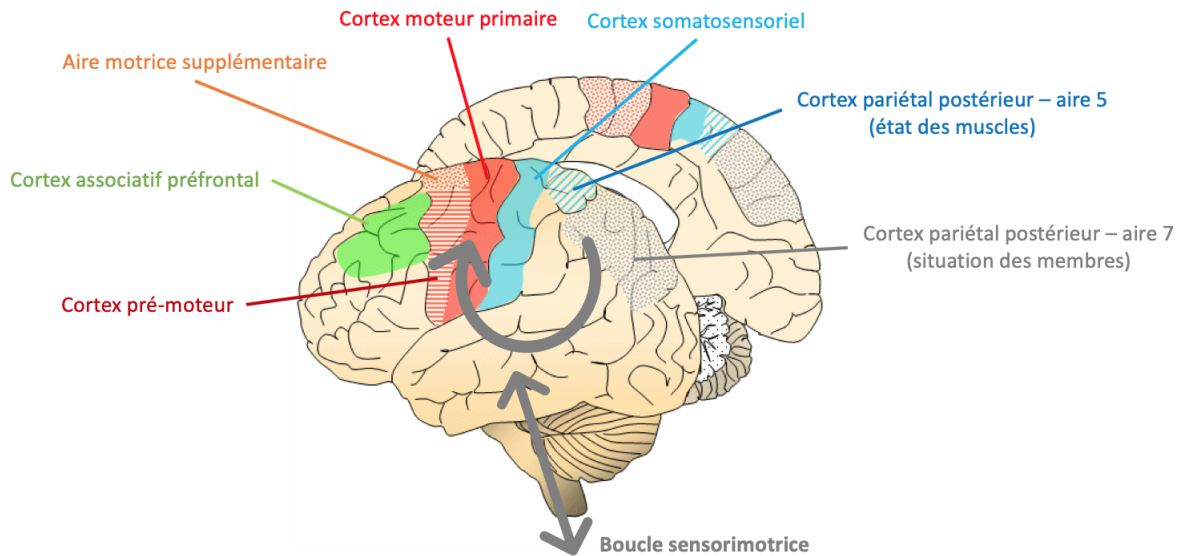
Le système moteur est capable de fournir une action comportementale adaptée qu'elle soit en réaction à un stimulus sensoriel externe ou qu'elle soit générée en interne. Le système moteur est généralement défini comme étant l'ensemble de la musculature du corps et des neurones qui commande la contraction de ces muscles. En 1924, Charles Sherrington mettait en avant le caractère essentiel de celui-ci : *“Bouger les choses représente tout ce que le genre humain peut faire [...] avec pour seul instrument, le muscle, que ce soit pour chuchoter une syllabe ou abattre une forêt.”* Le système moteur est ainsi d'une incroyable complexité, de par son comportement face à un environnement en constant changement mais aussi par sa coordination qui permet à des centaines de muscles d'être associés de la meilleure des manières.

Il existe deux grands types de mouvements : (i) le mouvement volontaire, qui résulte d'une impulsion intérieure et consciente et (ii) le mouvement réflexe, qui est un automatisme moteur provoqué par une stimulation externe. Dans le premier cas, le mouvement est sélectionné en fonction d'un but défini, sur la base de processus cognitifs internes relatifs à nos expériences antérieures, contrairement à une réponse réflexe, qui est une réaction immédiate et stéréotypée à un stimulus provenant de l'environnement [168]. Cependant, l'exécution du mouvement ne représente que la partie visible de la boucle sensorimotrice qui relie la perception à l'action. En effet, avant l'initiation du mouvement, les informations sur la position des différents segments des membres, sur les propriétés de l'espace et éventuellement celles relatives aux propriétés des objets à manipuler, doivent être intégrées pour la sélection et la préparation d'une réponse motrice adaptée en fonction des intentions de celui ou celle qui réalise le mouvement. Une fois la réponse initiée, les récepteurs sensoriels de la proprioception et de la peau génèrent un flux d'informations afférentes permettant d'une part, un suivi de l'exécution pour d'éventuelles corrections de trajectoire et d'autre part, la mise à jour des représentations internes du corps nécessaire à une nouvelle commande motrice [169]. Le mouvement réflexe ne sera pas décrit dans ce manuscrit, et nous nous focaliserons principalement sur le mouvement volontaire, la tentative de mouvement et l'imagination motrice.

#### 3.2.1.1 Contrôle central du mouvement

L'étude du contrôle central du mouvement volontaire permet d'analyser comment le cerveau est capable d'influer sur l'activité spinale. En effet, le système moteur central est organisé de façon hiérarchique, avec d'un côté, le cerveau antérieur jouant un rôle prépondérant et, à l'autre extrémité, la moelle épinière. Cette organisation hiérarchique peut être subdivisée en trois niveaux [170, 171, 172] :

- les aires associatives du néocortex et les ganglions de la base qui permettent la définition des stratégies motrices, c'est-à-dire les objectifs du mouvement et les stratégies à mettre en place pour atteindre les objectifs ;
- le cortex moteur et le cervelet qui contribuent à spécifier les paramètres du mouvement pour mettre en œuvre les stratégies définies précédemment. Sans le cortex moteur, il serait impossible de réaliser l'acte moteur en lui-même (Figure 3.3). On situe le cortex moteur en avant du sillon central. Cette région corticale contient la plupart des neurones corticospinaux (CST) dont les axones se projettent vers le corps cellulaire des motoneurones



**Figure 3.3:** Schéma des différentes zones motrices du cerveau. Le cortex moteur primaire correspond pour sa part à la région anatomique désigné par l'aire 4 du gyrus précentral.

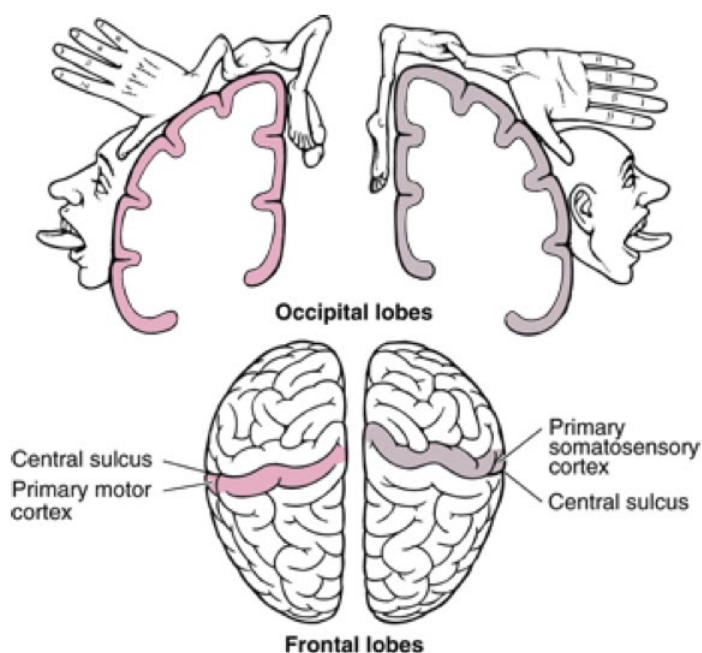
alpha de la moelle épinière pour déclencher la contraction musculaire ;

- le tronc cérébral et la moelle épinière impliqués directement dans l'exécution de l'acte moteur, par une activation des motoneurons et des interneurons qui génèrent le mouvement.

Les structures cérébrales impliquées dans le contrôle du mouvement volontaire sont donc nombreuses [173] et ce n'est pas surprenant dans la mesure où, comme nous l'avons évoqué précédemment, la réalisation d'un mouvement volontaire adapté dépend des informations proprioceptives et cutanées relatives à la position du corps dans l'espace, des informations multisensorielles liées au contexte environnemental, des objectifs à atteindre et de la sélection d'une stratégie pour y parvenir. D'un point de vue épistémologique, ceci implique que l'étude du contrôle moteur volontaire dans le cadre des neurosciences cognitives peut difficilement être envisagée, sans considérer les processus liés aux traitements des informations sensorielles, à la prise de décision ou à la mémoire. D'ailleurs, le cortex moteur primaire, le cortex prémoteur et l'aire motrice supplémentaire, situés dans la partie postérieure du lobe frontal, se trouvent juste à côté du cortex somatosensoriel, qui lui est localisé dans la partie antérieure du lobe pariétal, montrant l'interconnexion de ces deux structures (Figure 3.3). Le cortex prémoteur interviendrait dans la régulation de la posture alors que l'aire motrice supplémentaire serait responsable de la planification et de l'initiation du mouvement en fonction des expériences passées.

### 3.2.1.2 Organisation somatotopique du cortex moteur

Dès 1958, Hughlings Jackson observe que les patients épileptiques présentent très souvent des convulsions de muscles proches les uns des autres, et il suppose alors qu'une région corticale particulière pourrait contrôler les mouvements des différentes parties du corps. Cette hypothèse sera vérifiée en 1870 par Hitzig et Fritsch, qui ont stimulé électriquement certaines parties du cortex cérébral chez le chien et ont observé que des contractions musculaires peuvent être provoquées en stimulant une aire localisée dans la partie antérieure et latérale du cortex [174]. Cette aire du cortex, électriquement excitable, a été dénommée cortex moteur primaire (M1). Au



**Figure 3.4:** Organisations somatotopiques du cortex moteur et du cortex somatosensoriel. La particularité de cette carte motrice est que certaines parties du corps sont plus représentées que d'autres en termes de territoire cortical. Par exemple, la zone de la main est plus étendue que celle du bras ou du dos.

sein de cette aire, différents endroits du corps étaient activés pour différentes localisations de la stimulation, ce qui a abouti à des cartes détaillées qui représentent les différentes parties du corps dans M1 comme l'homonculus de Penfield (Figure 4; [175, 176]) ou le simiusculus de Woosley [177]. Ce type de cartographie montre une organisation somatotopique du cortex moteur où les différentes parties du corps sont représentées en petits segments au niveau du M1, allant du visage (langue, bouche) jusqu'aux pieds en passant par les bras (poignets, mains, différents doigts). Plusieurs évidences montrent cependant que l'organisation de M1 n'est pas aussi somatotopique que l'homonculus semble le suggérer [178]. En effet, s'il est aujourd'hui bien établi que les muscles de la tête, les membres inférieurs et les membres supérieurs sont bien représentés selon différents segments, les plus petites parties du corps seraient plus largement réparties dans les grandes régions. Par exemple, le territoire cortical qui contrôle le pouce chevaucherait largement le territoire cortical qui contrôle les autres doigts.

### 3.2.1.3 Variation des différents rythmes cérébraux pour un mouvement

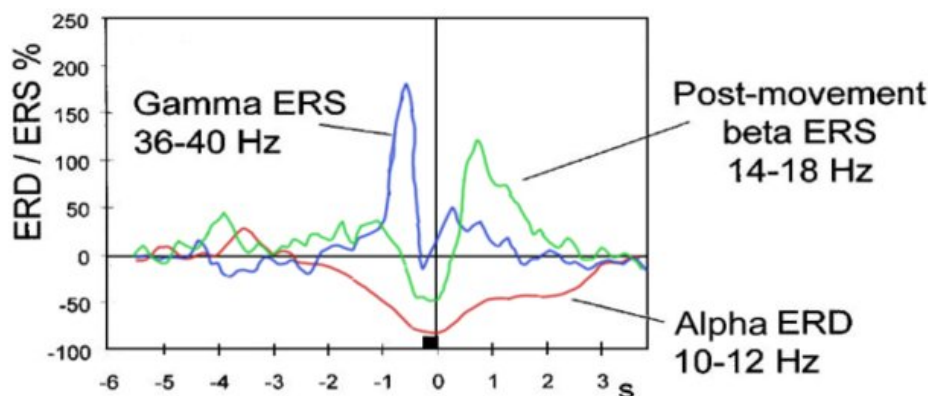
Au cours des dernières décennies, il a été montré que la puissance de certains rythmes cérébraux était modulée avant, pendant et après une action motrice, et que ces modulations pouvaient être visibles dans le signal EEG [179, 180, 181]. Dans ce manuscrit, nous nous intéresserons particulièrement à deux rythmes sensorimoteurs : le rythme alpha/mu (8-12Hz) et le rythme bêta (15-30 Hz), ceux-ci étant particulièrement impactés par un mouvement ou par l'imagination de mouvement. Pour la bande de fréquence alpha/mu, certains auteurs suggèrent de distinguer le rythme mu du rythme alpha pour deux raisons [182, 19, 183, 184]. Premièrement, le rythme alpha serait issu d'un mécanisme neuronal lié à des processus visuels et ayant pour origine la partie

pariéto-occipitale du cortex alors que le rythme mu serait plutôt lié à des processus moteurs et somatosensoriels, qui auraient pour origine les régions sensorimotrices [182]. Deuxièmement, le rythme mu comprendrait un rythme centré autour de 10 Hz et un second, proche du rythme bêta, autour de 20 Hz, ce qui suppose que les deux rythmes auraient pour origine des générateurs neuronaux communs. Cette hypothèse est confortée par les travaux montrant une suppression parallèle de ces deux rythmes durant la préparation et l'exécution d'un mouvement [20, 185]. Toutefois, de nombreux travaux ont mis en évidence que le rythme autour de 10 Hz et celui autour de 20 Hz sont modulés de manière indépendante, notamment durant la préparation du mouvement et la période qui suit la fin de son exécution [186]. Enfin, la localisation des sources neuronales à l'origine de ces deux rythmes est distincte, bien qu'en partie toujours incertaine [187]. Le plus souvent, le rythme mu est simplement considéré comme un rythme sensorimoteur inscrit dans la bande alpha proche de 10 Hz [188, 189]. Par conséquent, dans la mesure où les rythmes mu et bêta semblent indépendants l'un de l'autre, nous évoquerons chacun des deux rythmes séparément dans ce manuscrit.

Pour comprendre l'activité oscillatoire du signal EEG lors de la réalisation d'un mouvement, le plus souvent, on réalise ce qu'on appelle une analyse fréquentielle, c'est-à-dire qu'on observe les modulations de puissances de l'activité oscillatoire dans une bande de fréquence donnée (e.g. 7-13 Hz pour mu et 15-30 Hz pour bêta). Si plusieurs techniques existent pour extraire les informations fréquentielles dans le signal EEG, dans ce manuscrit, nous nous intéresserons particulièrement à la *band power method* [190, 179]. Cette méthode consiste à calculer la puissance du signal dans une bande de fréquence donnée en filtrant le signal EEG grâce à un filtre passe-bande et en mettant le signal au carré. Tous les essais sont ensuite alignés sur un événement spécifique (e.g. souvent le début de la tâche motrice ou l'apparition du stimulus), et sont moyennés entre eux afin de réduire le rapport signal sur bruit. Les modulations du signal sont exprimées en termes de pourcentage de variation de la puissance par rapport à la puissance d'une période de référence. Concrètement, la puissance moyenne de référence est soustraite à la valeur du signal, et est divisée par la puissance moyenne de référence. Pour obtenir une valeur en pourcentage, on multiplie les différentes valeurs obtenues par 100. Une désynchronisation liée à un événement moteur (*Event-related desynchronization* en anglais, ERD) est une diminution de la puissance par rapport à la puissance de référence, tandis qu'une synchronisation liée à un événement (*Event-related synchronization* en anglais, ERS) est une augmentation de la puissance par rapport à la puissance de référence.

Typiquement, un mouvement volontaire est précédé d'une ERD dans les bandes de fréquences mu et bêta. Cette diminution graduelle de puissance commence dès la phase préparatoire du mouvement, (1 à 2 secondes avant la contraction musculaire), et atteint un maximum pendant l'exécution du mouvement. Une fois que le mouvement est terminé, une ERS, que l'on appelle également la phase de rebond, apparaît principalement dans la bande de fréquence bêta tandis que l'ERD dans la bande mu regagne lentement la ligne de base [191, 190] (Figure 3.5). Pendant l'exécution motrice, l'ERD s'exprime bilatéralement autour du cortex sensorimoteur et présente une distribution corticale somatotopique du membre mobilisé durant le mouvement [192], mais peut également avoir une prédominance contralatérale, surtout dans la bande de fréquence bêta [185, 193]. Très souvent, l'ERD est de plus grande amplitude dans la bande mu que dans la bande bêta, et semble pouvoir être modulée en fonction des critères expérimentaux (e.g., incertitude de la direction du mouvement, attention dans la tâche, type de mouvement réalisé; [194, 185, 195, 196]. Les modulations d'ERD et d'ERS ont été observées dans de nombreux travaux neurophysiologiques utilisant plusieurs techniques d'enregistrements de l'activité cérébrale (e.g.





**Figure 3.5:** Exemple de modulations ERD/ERS dans la bande de fréquence alpha, bêta et gamma lors de l'exécution d'un mouvement volontaire.  $t=0$  s correspond au moment où le mouvement a été exécuté. Cette figure a été modifiée à partir de [206]

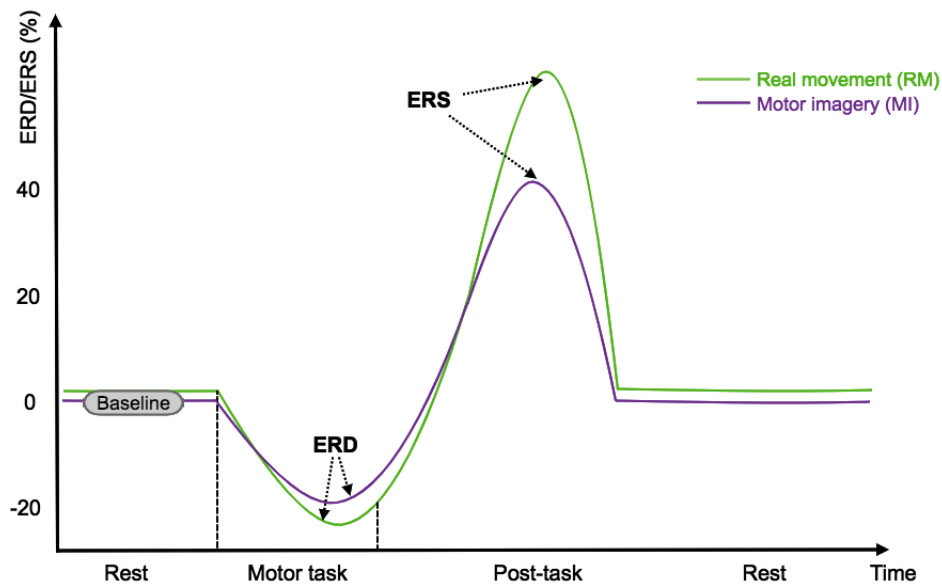
Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ou IRMf, EEG, Magnétoencéphalographie ou MEG [197, 198, 199, 19, 20]. Il convient néanmoins de préciser que les rythmes sensorimoteurs mu et bêta sont modulés par une activité globale du mouvement mais qu'au sein de ces modulations se trouvent très peu d'informations concernant la trajectoire [200, 201], la force [202, 203] ou la vitesse du mouvement [203, 204, 205].

### 3.2.2 Imagination de mouvement et intention de mouvement

Si détecter un mouvement dans le signal EEG est aujourd'hui possible, il convient de préciser que lors d'un réveil peropératoire, les patients ne peuvent pas réellement bouger. En effet, les victimes d'AAGA témoignent essayer de bouger sans pour autant y parvenir, la faute à l'action des bloquants neuromusculaires (voir section 3.1.2). Il paraît donc nécessaire d'avoir une connaissance plus approfondie des modulations cérébrales induites par *une tentative de mouvement*, et qui diffère du mouvement réel par le manque de la phase de contraction musculaire. La tentative de mouvement produite durant le réveil peropératoire est très similaire à l'imagination motrice, qui elle, est très utilisée dans le domaine des BCI. C'est pourquoi, dans un premier temps, nous définirons ce qu'est la tâche d'imagination motrice et nous verrons comment celle-ci peut être utilisée par une BCI. On parlera alors d'une MI-BCI, c'est-à-dire une BCI basée sur l'imagination motrice. Dans un second temps, nous décrirons les différences, en termes de modulations produites au niveau des zones sensorimotrices, entre une réelle tentative de mouvement et une imagination de mouvement.

#### 3.2.2.1 Différence entre l'imagination motrice et le mouvement réel

Il n'est pas nécessaire d'effectuer réellement un mouvement pour créer des modulations au niveau des zones sensorimotrices. Le simple fait d'imaginer mentalement le mouvement sans l'exécuter peut être détectable dans le signal EEG. En effet, le mouvement et l'imagination de mouvement activent des réseaux neuronaux similaires, provoquant ainsi une activation du cortex moteur semblable bien que différente en intensité [207, 208, 209, 210, 211, 19]. Selon Jeannerod, l'imagination motrice (*Motor imagery* en anglais ou MI) résulte d'un accès conscient à l'intention de mouvement, laquelle est habituellement réalisée inconsciemment pendant la phase de préparation du mouvement [212, 213]. L'imagination de mouvement se distingue du



**Figure 3.6:** Illustration schématique de l'évolution dans le temps des amplitudes attendues de la désynchronisation et de la synchronisation induites lors d'un mouvement réel et d'une imagination de mouvement

mouvement réel par deux choses. D'abord, lors de la MI, il n'y a aucune exécution motrice, bien que certains domaines d'études liés à des populations spécifiques (e.g. musiciens, sportifs) tolèrent une faible activité motrice durant la tâche. Ensuite, la MI implique une perte du retour somatosensoriel habituellement présent pour le mouvement réel, ce qui n'est pas négligeable si l'on tient compte de l'importance des interconnexions existantes entre le cortex moteur primaire et le cortex somatosensoriel [214]. De nombreuses études utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) montrent que le manque d'exécution motrice et la perte de retour somatosensoriel inhérente à l'imagination de mouvement n'empêche pas l'activation du cortex moteur, notamment au niveau controlatéral [215, 216, 217].

### 3.2.2.2 Imagination de mouvement kinesthésique et visuelle

On distingue deux types de MI : l'imagination motrice kinesthésique (*Kinesthetic Motor Imagery* en anglais ou KMI) et l'imagination motrice visuelle (*Visual motor imagery* en anglais ou VMI) [218, 219]. La KMI consiste à imaginer un mouvement sans l'exécuter, en se focalisant sur les sensations haptiques ressenties pendant le mouvement réel (e.g. tactile, proprioceptive et kinesthésique; [215, 220]. La VMI est souvent plus simple à réaliser [221] et consiste à visualiser mentalement le mouvement, soit à la première personne grâce à une vue intérieure, soit à la troisième personne via une vue extérieure [222, 207]. La VMI et la KMI partagent des réseaux neuronaux communs, en particulier dans le cortex moteur primaire, les zones motrices supplémentaires, le cortex somatosensoriel et le cervelet [223], mais impliquent également différentes structures corticales en raison de la nature plus intuitive de la tâche de KMI [207, 224]. En effet, la KMI produit une plus grande activation du cortex moteur primaire et des zones motrices supplémentaires [215, 225, 226, 227], ce qui lui confère une plus grande utilité pour la pratique du sport de haut-niveau ou le contrôle d'une BCI [228, 229, 230, 205]. Le phénomène de plasticité synaptique qui résulte de la pratique de la KMI fait de ce type d'imagination motrice



une solution très encourageante pour la récupération motrice, que ce soit après une blessure, ou après un accident vasculaire cérébral [231]. La VMI est connue pour mettre en jeu le cortex visuel primaire [232, 233] et produit donc des activations au niveau du lobe occipital.

Pour résumer, lors de l'imagination de mouvement, les rythmes sensorimoteurs sont modulés de la manière suivante :

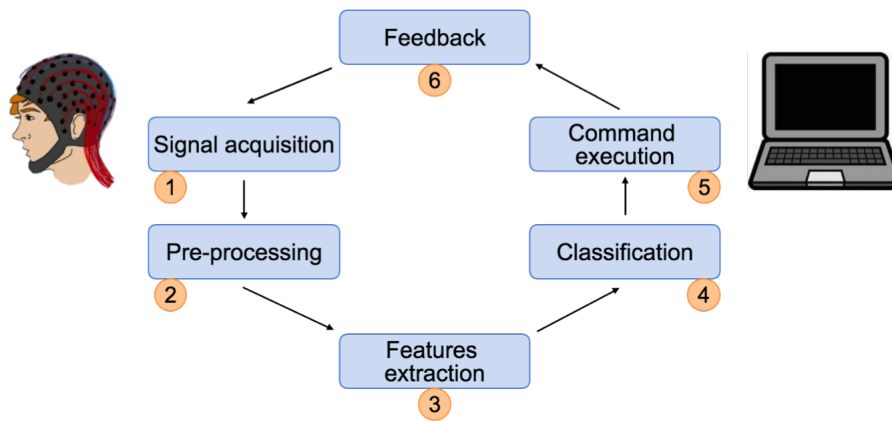
- (i) Avant et pendant l'imagination motrice, par une diminution progressive de la puissance dans les bandes mu/alpha (7-13 Hz) et bêta (15-30 Hz) [19, 234] et (ii) après la fin de l'imagination motrice, par une augmentation de la puissance dans la bande bêta [235, 236], voir parfois dans la bande mu [237]. Généralement, l'imagination motrice génère une ERD controlatérale au niveau du cortex moteur, qui est similaire à celle observée lors de la préparation d'un mouvement réel mais qui a tout de même tendance à être plus focalisée sur les zones sensorimotrices controlatérales [238];
- Après la fin de la tâche mentale, l'activité dans la bande bêta se rétablit jusqu'à rejoindre la ligne de base et le rebond bêta post-mouvement apparaît. Le rebond bêta est plus controlatéralisé dans le cas d'une imagination motrice que dans le cas d'un mouvement réel [198]. Bien que les patterns d'ERD et d'ERS soient présents durant l'imagination motrice, l'amplitude de ces patterns est très souvent réduite en comparaison de celle générée par un mouvement réel [239]. En effet, l'ERD durant la tâche est moins forte et l'ERS post-tâche est moins puissante, ce qui s'explique par le fait que la phase de préparation du mouvement est mis en exergue pendant la tâche mentale et qu'il n'y a pas de rétroaction proprioceptive lors de celle-ci. Que ce soit lors d'un mouvement passif [240], d'une observation de mouvement réalisée par une autre personne [241, 242], d'une illusion kinesthésique [243] ou d'une stimulation du nerf médian [184, 244], les phénomènes d'ERD durant la tâche motrice et d'ERS post-tâche motrice apparaissent également au niveau des zones sensorimotrices. Certes, il existe des variations en termes de temps et d'amplitude, mais ces patterns moteurs restent relativement robustes selon les conditions expérimentales et la technique d'imagerie cérébrale (IRMf, MEG, EEG) utilisée pour les observer.

### 3.2.3 Utilisation d'une BCI basée sur l'activité cérébrale motrice

#### 3.2.3.1 Le domaine des BCI

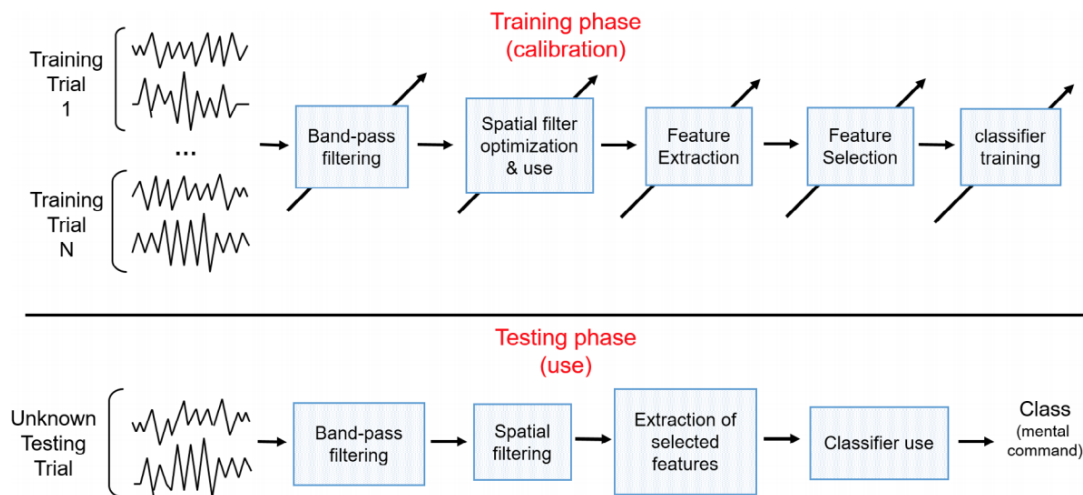
La recherche dans le domaine des BCI aide au développement de nouveaux systèmes qui permettent à des patients ou à des sujets sains d'interagir avec un dispositif tel qu'un ordinateur ou une machine en utilisant uniquement leur activité cérébrale, sans passer par la moelle épinière, les nerfs et les muscles [245]. Généralement, l'activité cérébrale de l'utilisateur est enregistrée grâce à la technique de l'électroencéphalographie de surface (décrite dans le Chapitre 1), qui consiste à mesurer, à l'aide d'électrodes posées à la surface du cuir chevelu, des micro-courants électriques reflétant l'activité du cerveau [246]. Certaines BCI utilisent d'autres techniques d'imageries cérébrales non invasives (ECoG, fNIRS, IRMf, MEG) voire invasives ou semi-invasives en plaçant des électrodes au sein même du cortex, ou entre le cortex et la dure-mère mais ce type d'interface ne sera pas détaillée dans ce manuscrit [247].

Une BCI peut être décrite selon une boucle constituée de six étapes différentes pouvant varier légèrement d'un système à l'autre (Figure 3.7). La première étape, qui consiste en l'acquisition du signal, est souvent réalisée grâce à la technique de l'EEG. D'un point de vue neurophysiologique, c'est lors de cette phase irréversible que la qualité du signal enregistré va prédéterminer la



**Figure 3.7:** Schéma général de fonctionnement d’une interface cerveau-ordinateur. La boucle BCI est constituée de six étapes : (1) l’acquisition du signal, (2) le pré-traitement du signal, (3) sélection des caractéristiques, (4) la classification, (5) l’exécution de la commande et (6) le retour sensitif. Figure modifiée à partir de [248]

précision de la BCI. La deuxième étape correspond à la phase de prétraitement du signal EEG et permet de mettre en évidence l’information utile. En effet, l’information utile peut parfois être noyée par l’activité cérébrale globale [249], c’est pour cela que l’on applique un filtre spécifique restrictif aux rythmes sensorimoteurs par exemple. L’étape d’extraction des caractéristiques cherche à transformer l’information, afin que dans l’étape de classification suivante, la BCI puisse plus facilement déterminer “l’état mental” de l’utilisateur de l’interface. Cette identification aboutit à la traduction de la reconnaissance de cet état en une commande qui est opérée dans l’environnement de la personne. L’action de cette commande entraîne ce qu’on appelle le *feedback*, qui permet au sujet d’apprendre le résultat du traitement de son activité cérébral par l’interface et éventuellement d’apprendre à moduler son activité cérébrale [250].



**Figure 3.8:** Calibration et exploitation du processus de classification d’une BCI : la phase de calibration génère des caractéristiques d’intérêt et apprend de classifieur (en haut). La phase de test réalisée en temps réel permet de traduire l’activité mentale en commande. Figure provenant de [251]

Pour utiliser une BCI, deux phases sont généralement requises : (i) une première phase de calibration s'effectuant généralement *offline*, et qui, grâce à des algorithmes d'apprentissage automatique, permet à la BCI d'apprendre à reconnaître les caractéristiques d'intérêt et (ii) une phase de test, cette fois-ci *online* où la BCI doit reconnaître l'activité mentale courante du sujet et la transmettre sous la forme d'une commande (Figure 3.8). Généralement, la phase de calibration requiert 40-80 essais par tâche mentale pour entraîner convenablement un classifieur à leur discrimination. Les essais sont réalisés généralement sans *feedback* [252, 253, 205]. Lors de chaque phase, une adaptation s'opère entre l'utilisateur et la BCI. D'abord, l'interface est entraînée à reconnaître les caractéristiques d'intérêt qui sont produites durant la tâche mentale par l'utilisateur après un repère temporel (e.g. indices visuels, sonores ou vibro tactiles; [254, 255, 256, 257, 258, 205]). Ensuite, l'utilisateur réalise les tâches mentales et reçoit un *feedback*, le plus souvent visuel, qui lui permet d'adapter la façon dont il génère son activité cérébrale en fonction du retour que la BCI lui offre [236, 259]. Afin d'aller encore plus loin vers cette double adaptation, certains auteurs proposent que le *feedback* soit disponible dès les premiers essais de l'expérimentation et que l'interface puisse se calibrer, en continu, avec les nouveaux essais disponibles, en affinant à chaque fois l'apprentissage du classifieur [260, 261]. Cette méthode est très avantageuse car elle permet d'adapter le classifieur voire les caractéristiques d'intérêt à l'évolution de l'activité cérébrale du sujet [261, 253]. Cependant cette méthode n'est pas toujours supérieure à la mise en place d'une phase de calibration en termes de taux de bonnes reconnaissances et peut déstabiliser le sujet.

A l'origine des BCI, le professeur Jacques Vidal posait la question suivante : "*Les signaux électriques observables via l'EEG peuvent-ils être utilisés comme vecteurs d'information dans la communication homme-machine ou bien pour contrôler des appareils externes tels que des prothèses ou des vaisseaux spatiaux ? Si l'on se base sur les connaissances actuelles en informatique et en neurophysiologie, on peut penser qu'un tel exploit est potentiellement imminent.*" [262]. Quarante ans plus tard, et bien qu'il ne soit pas encore possible de contrôler un vaisseau spatial grâce à son activité cérébrale, ce domaine est en plein essor<sup>1</sup>. Il se développe aussi vite qu'il tente de renouer avec un fantasme qui a toujours existé : l'espoir qu'un jour nous serons capable de contrôler notre environnement avec notre cerveau.

Au cours des dernières décennies de nombreux verrous ont déjà été levés : contrôle d'un curseur en imaginant bouger la main droite et la main gauche [263], contrôle d'un fauteuil roulant [264, 265, 266, 267, 268], communication bidirectionnelle avec des patients LIS [166, 269, 165, 270] et en état végétatif [271, 272], rééducation après un accident vasculaire cérébral [273, 274, 275], nouveaux systèmes de jeux vidéos [276, 277, 278] ou de peinture abstraite [279, 280, 281], surveillance passive d'états mentaux pour améliorer la vie au travail [100] ou alerter des pilotes d'avions en cas de fatigue mentale [282, 283]. Il reste cependant de nombreux obstacles pour rendre les BCI réellement utilisables à grande échelle. La principale difficulté réside dans le fait de passer d'un environnement expérimental de laboratoire où le matériel est cher, peut être agréable à porter et où le classifieur est (ré)entraîné sur de longues périodes par des sujets sains, à une situation écologique où le dispositif est peu coûteux, agréable à porter, ne nécessite pas de long apprentissage, est utilisable par tous, tout en gardant une bonne précision. C'est justement dans le cadre de cette problématique que s'inscrit cette thèse, puisque pour concevoir une BCI qui permettrait de détecter les cas de réveil peropératoire, il faudra également prendre en compte les conditions intrinsèques à la pratique clinique (voir Chapitre 4).

---

1. selon le *Hype Cycle for Human-Machine Interface 2018*

### 3.2.3.2 BCI basées sur les rythmes sensorimoteurs

Parmi les BCI déjà existantes, certaines se focalisent principalement sur la détection de la modulation des rythmes sensorimoteurs (SMR) visibles dans le signal électroencéphalographique après une tâche mentale comme la MI, ce sont les SMR-BCI [190]. De nos jours, les SMR-BCI exploitent principalement les phénomènes d'ERD et d'ERS provenant des bandes de fréquences mu et bêta [187, 255] et utilisent des algorithmes d'apprentissage automatique afin de discriminer plusieurs états mentaux entre eux [252, 247, 251, 284]. Par exemple, grâce aux travaux qui ont mis en évidence l'organisation somatotopique du cortex moteur, nous savons qu'une imagination motrice de la main droite génère une ERD contralatérale au niveau de M1 situé dans l'hémisphère gauche, et qu'une imagination motrice de la main gauche génère une ERD contralatérale au niveau de M1, mais cette fois-ci située dans l'hémisphère droit [175, 20].

Pour discriminer les deux états mentaux *main gauche* et *main droite*, on utilise le plus souvent un algorithme de classification, c'est-à-dire un algorithme qui apprend à partir de la représentation d'instances des deux classes d'états mentaux sous la forme de vecteurs de caractéristiques [252]. Dans le cas des MI-BCI, l'algorithme de classification permet d'identifier automatiquement les caractéristiques d'intérêts présents dans l'activité cérébrale lors d'une imagination de mouvement [285] et de les détecter. La *performance* de l'interface est généralement assimilée au taux de bonnes classifications. L'identification des caractéristiques d'intérêt se fait en deux étapes : l'extraction et la sélection des caractéristiques d'intérêt. Lors de l'étape d'extraction, le signal EEG est le plus souvent représenté selon deux paramètres : la bande de fréquence et la fenêtre temporelle dans lesquels s'exprime l'activité cérébrale d'intérêt [249, 251].

Puisque les phénomènes d'ERD et d'ERS associés aux tâches motrices apparaissent majoritairement dans les bandes de fréquences alpha/mu et bêta [190, 185, 286, 268, 287], le signal EEG est le plus souvent filtré entre 8-30 Hz [288, 289, 290]. Afin de faciliter la discrimination des deux états mentaux, l'utilisation d'un filtre spatial tel que le *Common Spatial Pattern* (CSP) est très utilisé [252, 291, 292, 247, 251] pour extraire des caractéristiques. Ce filtre prend en compte les caractéristiques spécifiques de l'utilisateur en maximisant la variance entre l'activité cérébrale produite pour chacun des deux états mentaux (e.g. MI main droite et MI main gauche, MI main droite et état de repos). Actuellement, plusieurs algorithmes de classification existent pour les MI-BCI : l'analyse linéaire discriminante (*Linear discriminant analysis* en anglais, LDA) [293, 294, 252, 251], les *Support Vector Machine* (SVM) [295, 296], la *Riemmanian Minimum Distance to Mean* [297, 298], le *Tangent space* + LDA [299, 298, 300], les SVM Riemannien [298]. Plusieurs travaux mettent en évidence que les algorithmes de classification basés sur la géométrie riemannienne sont particulièrement efficaces [299, 298, 300, 251].

### 3.2.3.3 Détecter une tentative de mouvement grâce à une BCI

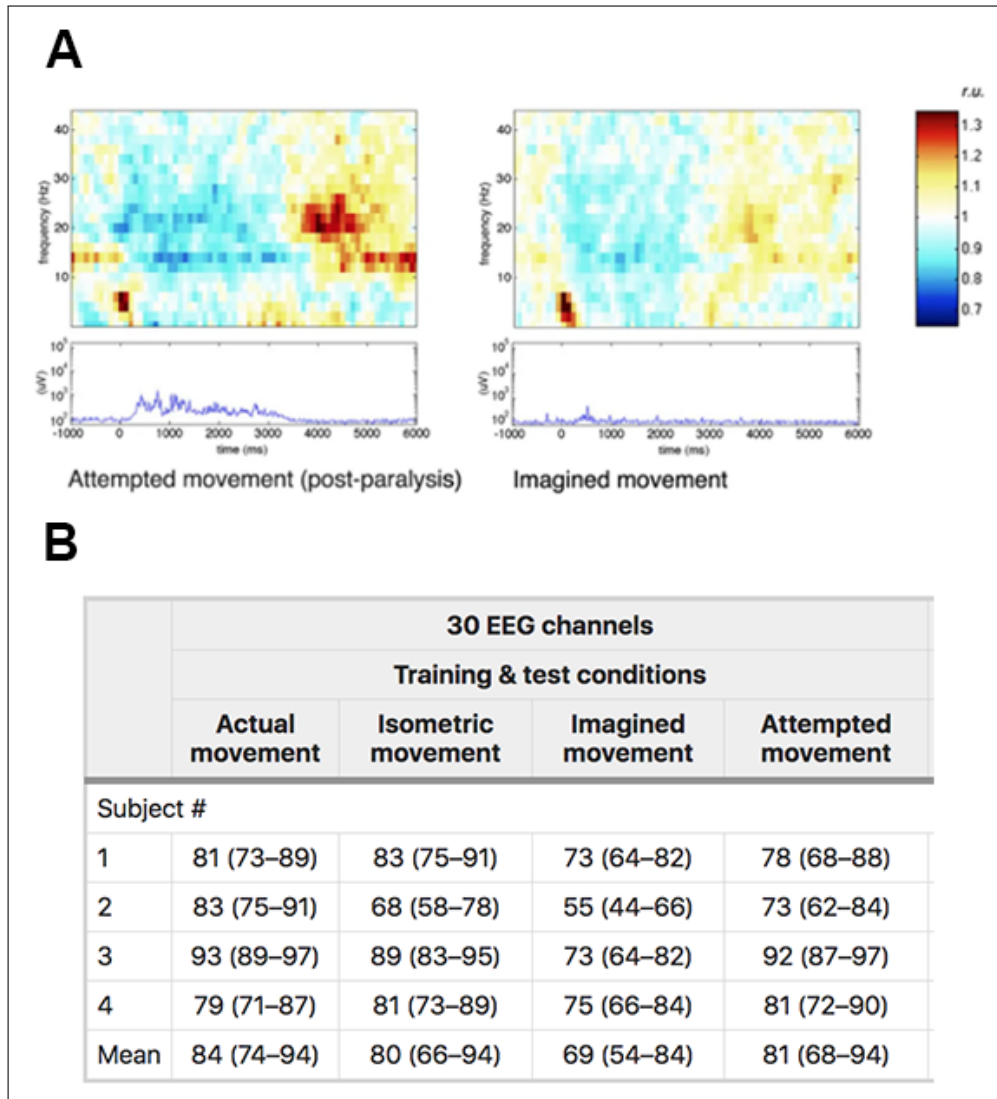
Lors d'un réveil peropératoire, les patients ne réaliseront pas une imagination motrice. Ils vont avoir le réflexe de bouger pour prévenir le personnel médical de leur réveil, sans pour autant pouvoir y parvenir à cause des bloquants neuromusculaires [18, 14, 1]. De ce fait, la tâche motrice qu'ils vont réaliser au moment de leur réveil ne correspond pas tout à fait à une imagination motrice, mais à une réelle tentative de mouvement, et il convient de comprendre de quelle manière le cortex moteur sera modulé en conséquence pour s'assurer que cette tentative de mouvement sera détectable dans le signal EEG.

La tentative de mouvement est une tâche motrice qui mériterait d'être plus étudiée [301, 302, 303]. A l'origine, la technologie des BCI était très orientée vers les patients paralysés pour leur permettre

de récupérer un contrôle sur leur environnement [250]. Mais travailler avec des patients est plus difficile, notamment car il faut être en collaboration étroite avec des structures de santé, recueillir des accords éthiques souvent très longs à obtenir et tenir compte des contraintes de soins et de l'état de santé des patients. Cela explique pourquoi de nombreux chercheurs se sont d'abord concentrés sur l'étude de la tâche d'imagination motrice chez des sujets sains en pensant que le manque de mouvement inhérent à cette tâche permettait de pouvoir le comparer à celui d'un patient paralysé qui essaye de bouger. Le problème avec cette approche est qu'elle repose sur l'hypothèse que les signatures cérébrales dans l'EEG sont les mêmes lorsqu'une personne essaye de bouger alors qu'elle ne le peut pas, c'est la tentative de mouvement, et lorsque qu'une personne imagine qu'elle ressent des sensations liées au mouvement tout en inhibant l'exécution motrice, c'est l'imagination motrice kinesthésique.

En vérité, les signatures cérébrales au niveau du cortex moteur ne sont pas exactement les mêmes, bien qu'elles partagent des traits communs. Déjà au niveau comportemental, les patients victimes d'une lésion de la moelle épinière sont capables de différencier la tâche de tentative de mouvement et d'imagination motrice [304]. L'étude de l'activité neuronale par IRMf chez des paraplégiques montre que lors de la tentative de mouvement, le cortex moteur primaire est légèrement moins engagé que lors de l'imagination de mouvement mais que les régions du lobe pariétal et du cervelet, bien connues pour être impliquées dans l'intégration sensorimotrice, sont plus activées durant la tentative de mouvement [304]. La tentative de mouvement bloque le rythme mu [305] et est également plus facilement détectable qu'une imagination de mouvement [301, 303, 306]. En effet, chez des patients paralysés au niveau des membres supérieurs après un accident vasculaire cérébral (AVC), la tentative de mouvement est plus facilement détectable dans l'EEG que l'imagination motrice [306]. De la même manière, la tentative de mouvement réalisée par des patients paraplégiques est mieux détectable par une BCI qu'une imagination motrice. D'ailleurs, certains patients qui avaient un taux de détection assez faible et qui auraient pu être considérés comme *BCI-illiterate*, c'est-à-dire incapable de se servir d'une BCI [294, 307], ont vu leurs performances augmentées lorsque la tentative de mouvement était utilisée. Selon Blockland et al., en termes de différences de bonnes classifications, un lien peut être établi entre la tâche de mouvement réel et d'imagination de mouvement chez les sujets volontaires sains, et la tâche d'imagination de mouvement et de tentative de mouvement chez des patients tétraplégiques [301, 303].

Si l'étude des modulations cérébrales produites par la tentative de mouvement est possible chez des patients paralysés ou amputés, c'est quelque chose de bien plus difficile chez les sujets volontaires sains. Une expérience rare et intéressante a été réalisée par Blockland et al., où des sujets volontaires sains devaient réaliser à la fois des mouvements, des imaginations de mouvement et des tentatives de mouvement [301]. Pour accomplir les tentatives de mouvement, un bloquant neuromusculaire a été injecté à la base de l'épaule, ce qui permettait aux sujets d'être dans des conditions comparables à une paralysie. Les résultats de cette étude montrent que la tentative de mouvement entraîne une modulation des mêmes bandes de fréquences qu'un mouvement volontaire, et que l'ERD associée à la tentative de mouvement est bien plus forte lors de cette tâche, que lors d'une imagination motrice (Figure 3.9A). De ce fait, la détection des tentatives de mouvements est plus précise que la détection des imaginations de mouvements (81 % vs. 69 %). Une différence non significative existe entre le mouvement réel et la tentative de mouvement, bien que l'ERD paraisse plus marquée durant l'exécution réelle (Figure 3.9B). Un autre moyen d'étudier les modulations cérébrales durant la tentative de mouvement chez le sujet sain est d'utiliser le *quasi-mouvement*. Il s'agit d'un mouvement délibérément réduit par le sujet jusqu'à



**Figure 3.9:** (A) Représentation temps-fréquence pour l'électrode C3 (en haut) et activité EMG associée lors des tâches de tentative de mouvements (à gauche) et d'imagination de mouvement (à droite) chez des sujets sains paralysés temporairement de l'avant-bras. (B) Taux de détection (et intervalle de confiance) obtenus pour des tâches de mouvements, des mouvements isométriques, d'imagination de mouvement et de tentative de mouvement. Figures provenant de [301]



ce que l'activité EMG associée soit la plus faible possible [308]. Pour réaliser le quasi-mouvement, le sujet doit auparavant subir un entraînement d'une trentaine de minutes afin d'apprendre à lancer une commande motrice alors même qu'il réduit progressivement son activité musculaire, celle-ci devenant presque imperceptible pour l'expérimentateur. En termes d'activation du cortex moteur, un quasi-mouvement génère une activité similaire à un mouvement réel avec une ERD plus forte que lors d'une imagination de mouvement. De ce fait, un quasi-mouvement est plus facilement détectable qu'une imagination de mouvement et peut être étudiée chez les sujets sains [308]. Finalement, bien que les travaux qui étudient les tentatives de mouvements sont moins nombreux que ceux qui étudient les imaginations de mouvements, de nombreuses études laissent penser qu'il est plus facile de détecter une tentative de mouvement qu'une imagination de mouvement [308, 301, 309, 304, 306]. Par conséquent, la tentative de mouvement consécutive à la reprise de conscience d'un patient victime de réveil peropératoire paraît envisageable. Nous présenterons dans les chapitres suivants la démarche que nous avons suivie pour étudier cette possibilité.

### 3.3 Conclusion du chapitre

Nous venons de voir à travers les chapitres précédents que le réveil peropératoire est une problématique importante dans le domaine de la surveillance de l'anesthésie générale et qu'aucune solution n'existe aujourd'hui alors même que les conséquences de ce type de réveil peuvent entraîner de graves traumatismes pour le patient. Puisqu'un des premiers réflexes du patient dans cette situation est de bouger pour prévenir le personnel médical, mais que cela lui est impossible à cause de la curarisation, nous proposons d'utiliser une interface cerveau-ordinateur afin de détecter une activité cérébrale motrice, celle-ci étant synonyme de reprise de conscience durant l'opération. Si les chapitres 1, 2 et 3 ont permis de décrire le contexte scientifique de cette thèse et suggèrent que la réalisation d'une telle BCI est possible, de nombreux verrous scientifiques subsistent. Dans ce manuscrit, plusieurs études visant la conception et la mise en place d'une BCI spécialisée dans la détection des réveils peropératoires seront présentées.





# 4

## Faire face aux conditions du réveil péroperatoire

### Sommaire

---

<b>4.1 Étude EEG de l'activité cérébrale motrice lorsque les yeux sont fermés</b>	<b>48</b>
4.1.1 Introduction	49
4.1.2 Matériel et méthode	50
4.1.3 Résultats	54
4.1.4 Discussion	57
4.1.5 Conclusion	60
<b>4.2 Comparaison entre une imagination motrice discrète et une imagination motrice continue</b>	<b>61</b>
4.2.1 Introduction	61
4.2.2 Matériel et méthode	63
4.2.3 Résultats	66
4.2.4 Discussion	67
4.2.5 Conclusion	73
<b>4.3 Vers la détection d'une imagination motrice isolée ou combinée</b>	<b>74</b>
4.3.1 Introduction	74
4.3.2 Matériel et méthode	77
4.3.3 Résultats	79
4.3.4 Discussion	80
4.3.5 Conclusion	88
<b>4.4 Conclusion du chapitre</b>	<b>89</b>

---

Nous souhaitons concevoir une BCI basée sur l'activité cérébrale motrice afin de détecter la tentative de mouvement d'un patient victime de réveil peropératoire. Pour y arriver, les travaux déjà existants dans ce domaine peuvent nous aider. En effet, le comportement des ERD/ERS pour différentes tâches motrices [255, 310, 21, 167, 311], les méthodes de classification existantes pour détecter l'activité cérébrale motrice [252, 251, 247], la variation de performance d'une BCI

synchrone ou asynchrone [22, 312, 313, 314] ou le nombre d'électrodes à utiliser [301, 315, 316] sont autant de travaux qui peuvent nous aider pour concevoir cette nouvelle BCI. Cependant, l'état de réveil péropératoire est un état très particulier pour le patient, ce qui pose plusieurs questions fondamentales auxquelles il faut répondre en amont d'une telle conception.

Dans ce chapitre, nous présenterons plusieurs études de faisabilité dont l'objectif est de mieux comprendre l'activité cérébrale motrice dans les conditions expérimentales spécifiques à un réveil péropératoire. Dans la première section, nous nous intéresserons à l'influence d'avoir les yeux ouverts ou fermés sur l'activité cérébrale motrice. En effet, lors d'une chirurgie, les yeux du patient sont toujours fermés et l'influence de cette condition pendant le mouvement est peu connue. Dans la deuxième section, nous présenterons une étude montrant l'influence de la durée d'une imagination de mouvement sur les modulations ERD/ERS et les taux de détection associés. En effet, lors d'un réveil péropératoire, il ne sera pas possible de prévoir quel type d'imagination de mouvement sera effectué par le patient : une imagination de mouvement continue, c'est-à-dire maintenue pendant plusieurs secondes ou une imagination de mouvement discrète, correspondant à une tentative de mouvement très brève ( $< 1$  s). Il convient donc de s'assurer qu'une imagination de mouvement discrète sera bien détectable dans le signal EEG. Enfin, dans la dernière section, nous étudierons les modulations ERD/ERS pour plusieurs tâches d'imaginations de mouvement impliquant des membres différents. Lors d'un réveil péropératoire, le patient pourrait essayer de bouger plusieurs membres, soit séparément (main droite, main gauche, pieds), soit de manière combinée (deux mains, pieds et mains). Il est donc nécessaire de bien comprendre de quelle manière ces différentes tentatives de mouvement activent des zones sensorimotrices différentes pour permettre une détection optimale dans la majorité des cas.

## 4.1 Étude EEG de l'activité cérébrale motrice lorsque les yeux sont fermés

### POINTS CLÉS

- **Questions** : L'activité du cortex moteur lors de l'exécution d'un mouvement volontaire change-t-elle selon que nos yeux soient ouverts ou fermés ?
- **Résultats** : Lorsque les yeux sont fermés, la désynchronisation neuronale liée au mouvement (ERD) est moins fortement modulée dans la bande de fréquence mu (7-13 Hz) que lorsque la tâche est exécutée les yeux ouverts (15 sujets ; permutation test,  $p < 0,01$ ).
- **Signification** : La légère modulation de la phase d'ERD dans la bande de fréquence mu lorsque nos yeux sont fermés devra être prise en compte dans la conception d'une BCI spécialisée dans la détection des réveils péropératoires.

### Articles associés

- **Rimbert S**, Al-Chwa R, Zaepffel M, Bougrain L. 2018. Electroencephalographic modulations during an open- or closed-eyes motor task. PeerJ 6 :e4492.

### 4.1.1 Introduction

Comme nous l'avons vu précédemment (Chapitre 3), différentes phases du mouvement peuvent être distinguées dans le signal EEG. Initialement, par rapport à un état de repos, la phase de préparation du mouvement montre une diminution progressive de la puissance dans les bandes mu (7-13 Hz) et bêta (15-30 Hz) [19]. C'est ce qu'on appelle une désynchronisation liée à un événement (ERD) [190]. Pendant le mouvement par contre, un niveau de puissance minimal est maintenu dans les deux bandes de fréquences [190, 198]. Entre 300 à 500 ms après la fin du mouvement, on note une augmentation de puissance dans la bande de fréquence bêta, que l'on appelle également le rebond bêta, et qui dure environ une seconde [198, 185, 235]. En parallèle, quelques secondes après la fin du mouvement, la puissance dans la bande mu revient à la normale. Généralement, les phénomènes d'ERD et d'ERS apparaissent au niveau du cortex moteur primaire (M1), particulièrement au niveau controlatéral [180, 179, 20, 317] mais peuvent également avoir une localisation bilatérale [318, 235, 319]. On peut également observer les modulations d'ERD et d'ERS pendant un mouvement passif [240], pendant l'observation d'un mouvement [242], une illusion kinesthésique [243], une stimulation du nerf médian [184] ou plusieurs types d'imageries mentales (e.g. imagination motrice, calcul mental ou rotation mentale; [320, 321]). Un mouvement volontaire n'affecte pas seulement la puissance du signal dans la bande mu et bêta mais agit également dans le domaine spatio-temporel en induisant des potentiels liés à l'événement (Event-related potential, ERP; [322, 323]).

Habituellement, les mouvements volontaires tels que les mouvements de saisies ou de manipulations d'objets nécessitent à la fois des entrées et des retours sensoriels [324, 212]. En effet, les mouvements dirigés vers un objet sont le résultat de la transformation des propriétés visuelles de cet objet en une séquence bien définie de contractions musculaires. Alain Berthoz le dit très justement : *"pour moi, l'action n'est pas la motricité : l'action et le geste sont projets, intentions, émotions, souvenirs pour prédire le futur, espoirs qui prennent dans les succès passés et les échecs le désir des engagements futurs."* [325]. Mais dans le cas d'un réveil peropératoire, la commande motrice n'ira pas jusqu'au bout de la boucle sensorimotrice puisque les bloquants neuromusculaires empêcheront tout retour sensoriel.

Plusieurs études ont déjà exploré la différence existante dans le signal EEG dans un état de repos lorsque les yeux étaient ouverts ou fermés [246, 326, 327, 328]. Globalement, dans un état de repos, on note une augmentation significative de l'activité du rythme alpha lorsque les yeux sont fermés [246]. Plus particulièrement, dans ce état, on observe aussi une forte modulation de l'activité au niveau des lobes occipital, pariétal et frontal dans la bande de fréquence alpha [329], tandis que l'activité est plus prononcée dans les régions postérieures lorsque les yeux sont ouverts [330, 331, 332]. Si plusieurs études se sont intéressées à la modulation de l'activité EEG lorsque les yeux sont fermés, c'est d'abord pour mieux comprendre l'influence de cette condition lors de l'état de repos. En effet, l'état de repos permet de mieux définir une baseline, celle-ci étant nécessaire dans les études IRMf [328, 327].

D'autres auteurs cherchent également à prédire et à comprendre les différences individuelles au sein du signal EEG lorsque les yeux sont fermés, dans un état de repos. L'âge, l'autisme ou la faculté d'apprendre pourraient être visible dans cet état [333, 334]. Cependant, très peu d'études ont étudié plus en détail l'influence de la condition yeux fermés sur le cortex moteur primaire lors d'un mouvement volontaire. Et pourtant, que ce soit dans les études neurophysiologiques [185] ou dans certaines études BCI [335], l'utilisation de la condition yeux fermés est déjà utilisée pour faciliter le traitement du signal EEG, trop souvent pollué par les artefacts visuels lorsque

l'expérience est réalisée les yeux ouverts [336, 337, 338]. En 1993, Westphal et al., n'ont trouvé aucune modulation différentielle du *bereitschaftspotential*, selon que les yeux soient ouverts ou fermés [339]. Le *bereitschaftspotential* est un potentiel de préparation motrice, sous la forme d'ondes lentes, qui apparaît au niveau des zones frontales et centrales. Il débute une seconde avant le début du mouvement et indique une mise en action des processus corticaux [322]. A notre connaissance, à part cette étude, aucune autre n'a étudié l'effet de la condition yeux fermés sur le fonctionnement du cortex moteur, et encore moins sur l'expression des ERD/ERS pour cette condition. Pourtant, si l'on souhaite détecter la tentative de mouvement d'un patient victime de réveil péropératoire, il est nécessaire de comprendre comment seraient modulées les ERD/ERS lorsque les yeux sont fermés.

Dans cette étude, nous analysons et comparons les modulations d'ERD et d'ERS dans les bandes de fréquence mu et bêta pour un mouvement volontaire réalisé les yeux ouverts et les yeux fermés. Nos résultats indiquent que lorsque nous avons les yeux fermés, durant le mouvement, l'ERD dans la bande de fréquence mu est significativement diminuée, alors que l'ERD et l'ERS dans la bande de fréquence bêta restent inchangées. Cette modulation de l'ERD dans le rythme mu devra être prise en compte lors de la conception d'une interface cerveau-ordinateur pour la détection des réveils péropératoires.

## 4.1.2 Matériel et méthode

### 4.1.2.1 Participants

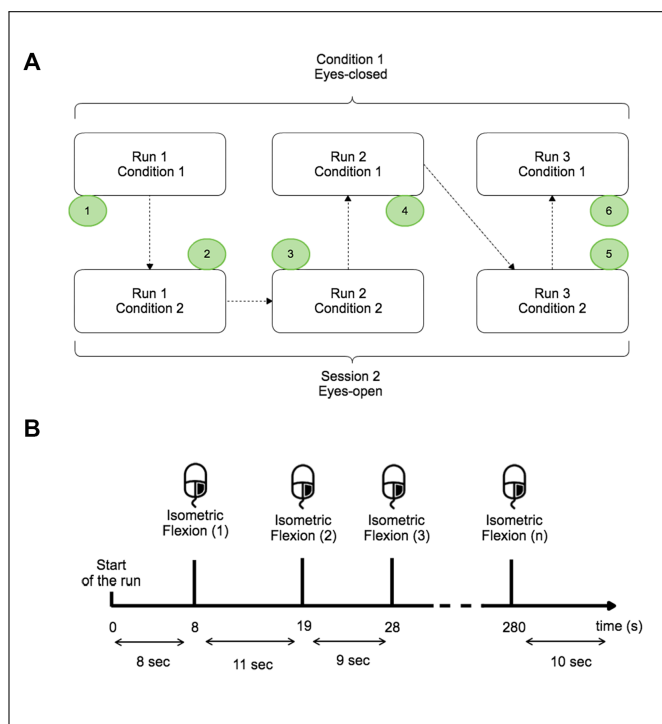
15 sujets volontaires sains, tous droitiers (9 femmes ; de 19 à 40 ans ;  $24,1 \text{ ans} \pm 3,2 \text{ ans}$ ) ont été recrutés pour cette étude. Les participants ont préalablement signé un consentement éclairé qui a été approuvé par le comité éthique de (COERLE, numéro d'agrément : 2016-011/01). Aucun des sujets n'avait des problèmes de vue ou d'antécédents médicaux qui auraient pu influencer la tâche (e.g. diabète, traitement antidépresseur ou troubles neurologiques).

### 4.1.2.2 Tâche expérimentale

La tâche motrice était une flexion isométrique de l'index droit sur une souris d'ordinateur. La tâche a été réalisée dans deux conditions différentes : les yeux ouverts et les yeux fermés. Ce type de mouvement a été choisi pour deux raisons. Premièrement, c'est un mouvement très facile à exécuter, qui ne nécessite pas d'entraînement particulier avant l'expérience et qui implique une variabilité minimale entre les différents sujets (e.g., en termes de force, pression, type de mouvement), permettant alors une comparaison et un moyennage à travers la cohorte de sujets. Deuxièmement, il s'agit d'un mouvement très réduit n'impliquant que l'index, et il nous paraissait utile de démontrer que ce type de mouvement pouvait entraîner des modulations visibles dans le signal EEG. Pour s'assurer que ce mouvement était volontaire, les sujets ont exécuté la tâche motrice à leur propre rythme, sans recevoir de marqueur temporel ou de signal déclencheur.

### 4.1.2.3 Condition expérimentale

L'expérience a été menée dans une salle confinée et calme par le même expérimentateur. Pendant l'expérience, les participants étaient confortablement assis sur une chaise. Leur main reposait sur une souris d'ordinateur et tout au long de l'expérience, l'expérimentateur veillait à ce que l'étude se déroule sans aucune tension musculaire.



**Figure 4.1:** (A) Paradigme expérimental représentant les deux différentes conditions : EO (*Eyes-open* en anglais, yeux ouverts) et EC (*Eyes-closed* en anglais, yeux fermés). Chaque condition était composée de trois *runs* de 5 min. L'ordre des *runs* a été préalablement randomisé pour les 15 sujets. Les numéros 1 à 6 indique un exemple d'ordre préalablement défini. (B) Schéma indiquant le déroulement temporel d'un run. Les sujets ont effectué une flexion isométrique de l'index sur une souris d'ordinateur lorsqu'ils le souhaitent, tout en laissant un temps minimum entre deux mouvements volontaires (>10 s)

#### 4.1.2.4 Procédure expérimentale

Cette expérience contenait deux conditions différentes, une où les sujets effectuaient des mouvements volontaires les yeux ouverts (EO), et une autre les yeux fermés (EC) (Figure 4.1A). Chaque condition était composée de 3 *runs* de 5 minutes. L'ordre des *runs* était randomisé avant chaque expérience. Lors de chaque run, le sujet devait exécuter un mouvement isométrique volontaire (i.e. clic de souris avec son index). Il était libre d'exécuter le mouvement quand il le souhaitait mais avait pour consigne d'espacer deux mouvements consécutifs d'au minimum une dizaine de secondes. Avant l'expérience, un temps d'entraînement (15 min) a été alloué pour que les sujets se familiarisent avec celle-ci. Pendant cette période d'entraînement, le sujet s'est entraîné à laisser passer assez de temps entre deux mouvements volontaire (<10 secondes), sans pour autant réaliser un décompte mental (Figure 4.1B). Lorsque les sujets avaient les yeux ouverts, ils avaient pour consigne de réaliser le mouvement volontaire en regardant un point de fixation placé à hauteur des yeux devant lui.

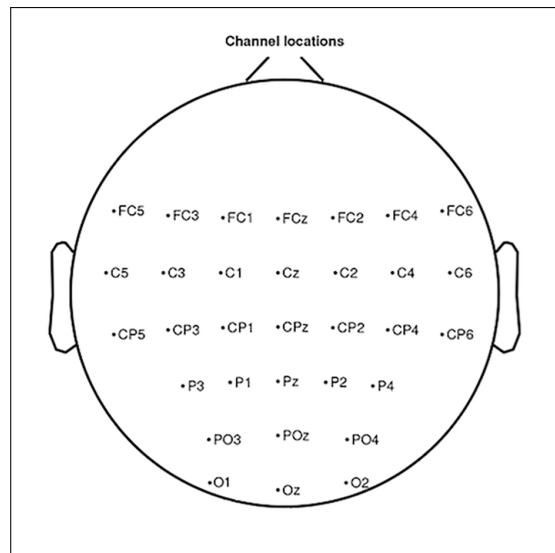
#### 4.1.2.5 Enregistrement électrophysiologique

Le signal EEG a été enregistré avec 32 électrodes grâce au système d'acquisition Active Two Biosemi. Nous avons utilisé le logiciel OpenViBE pour enregistrer les données EEG et récupérer

les triggers correspondant aux mouvements réalisés par les sujets [340]. Pour ce faire, nous avons créé une nouvelle boîte OpenViBE en nous inspirant d'une boîte déjà existante qui à l'origine permettait de détecter à quel moment les sujets pressaient sur une des touches du clavier. L'analyse des triggers nous a permis de détecter d'éventuelles erreurs comportementales lors de l'expérimentation (e.g., deux clics consécutifs ou un clic trop long ne correspondant pas à un clic discret) afin de les retirer des analyses. Les électrodes enregistrées étaient localisées autour du cortex moteur primaire, du cortex somatosensoriel et du lobe occipital (Figure 4.2). Ces électrodes permettent d'observer les changements neurophysiologiques consécutifs à la condition des yeux ouverts ou à celle des yeux fermés. Une électrode EMG a permis de mesurer l'activité musculaire au niveau de l'extenseur de l'index. Pour certains sujets, l'activité EMG mesurée durant l'expérimentation était moins fiable que le trigger obtenu via le clic de souris, c'est pourquoi nous avons utilisé le trigger pour la suite de nos analyses. L'impédance des électrodes a été maintenue en dessous de  $10k\Omega$  pour s'assurer que le bruit de fond dans le signal acquis était faible.

#### 4.1.2.6 Pré-traitement du signal EEG

Toutes les analyses *offlines* ont été réalisées via la toolbox EEGLAB [341] et le logiciel Matlab 2016a<sup>1</sup>. En sortie du logiciel OpenViBE, les données ont été récupérées en format GDF. Tout d'abord, l'EEG brute a été filtrée et transformée grâce à un filtre Laplacien afin de minimiser le bruit dans le signal EEG [342]. Puis, le signal EEG a été sous-échantillonné à 256 Hz et divisé en *epoch* de sorte à avoir 2 secondes de signal avant le clic de souris et 4 secondes après. En effet, le clic de souris étant très bref, nous avons considéré que les ERD et ERS correspondantes apparaîtraient dans cette fenêtre de temps [185]. Enfin, les différents *runs* correspondant à la même condition (EO ou EC) ont été regroupés afin de pouvoir réaliser des moyennages pour chaque sujet.

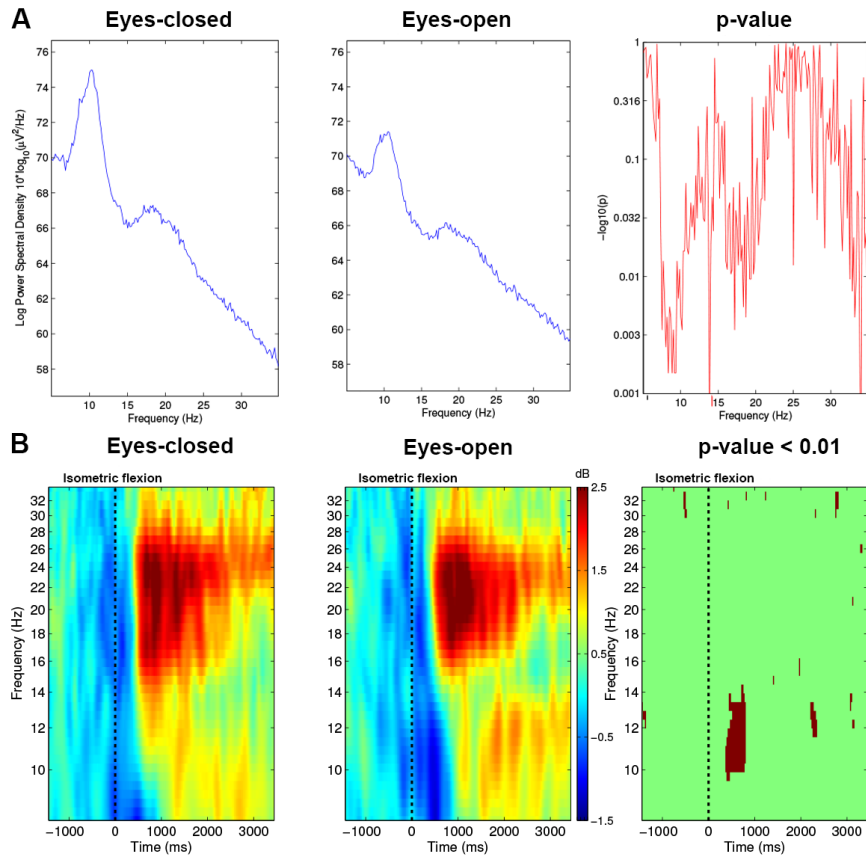


**Figure 4.2:** Montage utilisé pour l'expérience. Les électrodes étaient localisées autour du cortex moteur, du cortex somatosensoriel et du lobe occipital conformément au système international 10-20.

1. The MathWorks Inc. Natick, MA, USA

## 4.1.2.7 Spectre

Afin de voir quels rythmes étaient modulés par chaque condition, nous avons utilisé la puissance dans le spectre entre 8-35 Hz (Figure 4.4A).



**Figure 4.3:** (A) Comparaison de l'analyse spectrale ( $n=15$ ) pour la condition yeux fermés (EC) et la condition yeux ouverts (EO) pour l'électrode C3. (B) Grand moyennage ( $n=15$ ) des ERSP pour les conditions EC et EO pour l'électrode C3. Une couleur rouge correspond à une ERS et une couleur bleue correspond à une ERD. La différence significative ( $p < 0,01$ ) est indiquée dans la dernière partie de la figure. Un test de correction FDR a été appliqué.

## 4.1.2.8 Analyse temps-fréquence

Pour analyser la différence en termes d'ERD et d'ERS, nous avons choisi de calculer les *Event-Related Spectral Perturbations* (ERSP) entre 8-35 Hz. Les ERSP permettent de visualiser les changements liés aux événements moteurs dans le spectre de puissance par rapport à une baseline de référence, prise deux secondes avant chaque essai [343]. Dans cette étude, nous avons choisi d'exposer principalement les résultats pour l'électrode C3, qui est l'électrode qui correspond au contrôle moteur de la main droite (utilisée dans cette étude) et qui est très souvent impliquée dans la préparation du mouvement et son exécution [175].

## 4.1.2.9 Analyse topographique

Pour analyser la localisation des ERD et des ERS lorsque les yeux sont ouverts ou fermés, des analyses topographiques ont été réalisées dans les bandes de fréquences mu supérieure (10-13 Hz,



Figure 4.4A) et bêta (15-30 Hz, Figure 4.4B).

#### 4.1.2.10 Analyse statistique

Nous avons utilisé un test de Student apparié pour montrer la différence significative entre le nombre de clics effectués dans chaque condition (Figure 4.6 ;  $p$ -value  $< 0,01$ ). Le même test a été utilisé pour comparer la puissance relative de la phase de pré-mouvement (pré-M) [-2000 ms ; 0 ms], la phase de mouvement (M) [0 ms ; 500 ms] et la phase post-mouvement (post-M) [500 ms ; 2000 ms] (Figure 4.7 ;  $p$ -value  $< 0,01$ ). Les fenêtres temporelles des différentes phases du mouvement ont été sélectionnées au regard de la littérature et de nos résultats antérieurs [344, 211, 242, 185, 345]. Un test de permutation ( $p < 0,01$  ; 2000 permutations) a été utilisé pour montrer les différences en termes de temps-fréquence et de localisation des ERS (Figures 4.3 et 4.4). Un test de correction, le *False Discovery Rate* (FDR), a été appliqué afin de s'assurer que l'effet significatif entre les deux conditions ne provenaient pas de la répétition des comparaisons.

### 4.1.3 Résultats

#### 4.1.3.1 Analyses spectrale et temps-fréquence

Lorsque les sujets volontaires ont les yeux fermés, la valeur de la puissance spectrale est significativement plus élevée dans la bande de fréquence mu supérieure (10-13 Hz) et dans la bande bêta (15-25 Hz) (\*\*,  $p < 0,01$  ; Figure 4.3A). Les valeurs ont été calculées pour l'électrode C3. Si on analyse les ERD et ERS durant les deux conditions, on peut voir qu'une ERD apparaît 400 ms avant l'exécution de la tâche motrice dans la bande de fréquence mu. L'ERD est maintenue jusqu'à 500 ms dans les deux bandes de fréquences. Le fait de fermer les yeux semble impacter la puissance de l'ERD. En effet, lorsque les yeux sont fermés, l'ERD dans la bande de fréquence mu est moins prononcée (Figure 4.3B ;  $p < 0,01$ ). Après la tâche motrice, dans la bande de fréquences bêta ( $t = 1000$  ms), l'ERS post-mouvement est similaire dans les deux conditions (EO et EC).

#### 4.1.3.2 Topographies

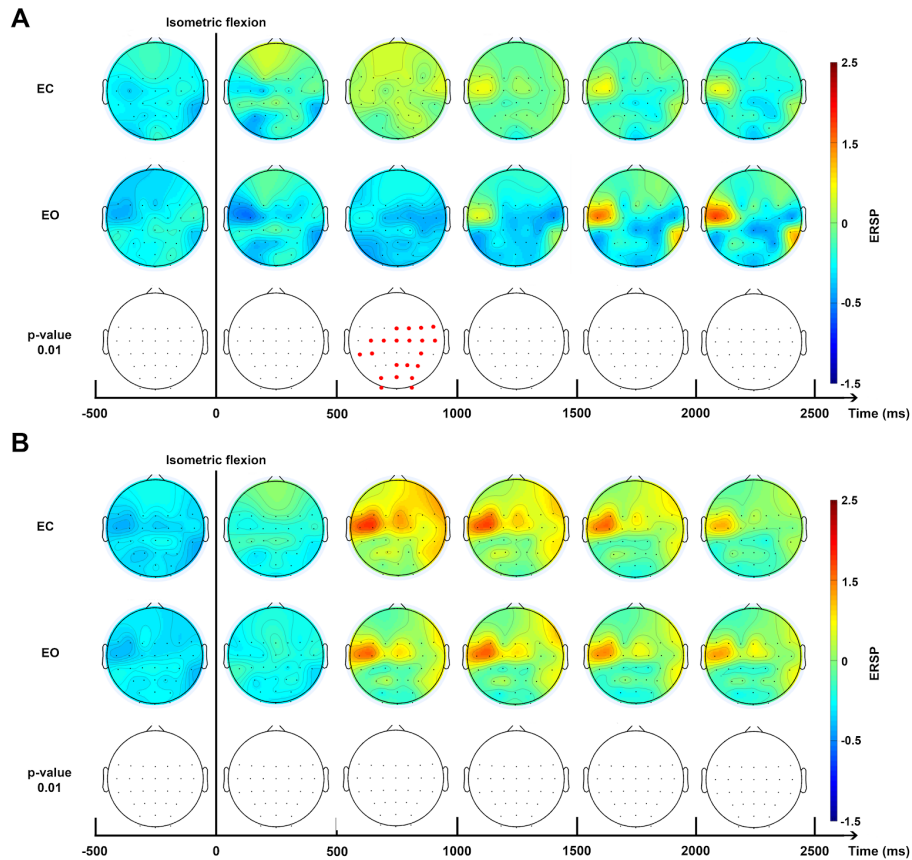
L'analyse temps-fréquence (Figure 4.3B) ayant montré des modulations ERD/ERS dans les bandes de fréquence mu et bêta (seulement significative en mu supérieure), nous avons choisi d'analyser les localisations ERS pour celles-ci. Cette analyse nous apporte 3 informations :

- Dans la bande mu supérieure (10-13 Hz), avant le mouvement, il n'y a aucune différence entre les deux conditions (Figure 4.4A). Par contre, 500 ms après le mouvement volontaire, on observe une différence significative sur plusieurs électrodes, que ce soit en controlatéral ou en ipsilatéral, avec une localisation proche du cortex moteur et du cortex somatosensoriel ( $p < 0,01$  ; Figure 4.4A) ;
- L'ERD localisée sur le cortex moteur controlatéral semble plus forte lorsque les yeux sont ouverts ;
- L'ERS post-mouvement est également localisée au niveau du cortex somatosensoriel. De 1500 ms à 4000 ms, la synchronisation semble être plus forte lorsque les sujets ont les yeux fermés mais celle-ci n'est pas significative dans la bande de fréquences bêta (Figure 4.4B).

#### 4.1.3.3 Modulations d'ERD et d'ERS

Les modulations ERD et ERS au niveau de l'électrode C3 ont été calculées dans la bande mu (7-13 Hz) et la bande bêta (15-30 Hz) pour tous les 15 sujets (Figure 4.5). Dans la bande de



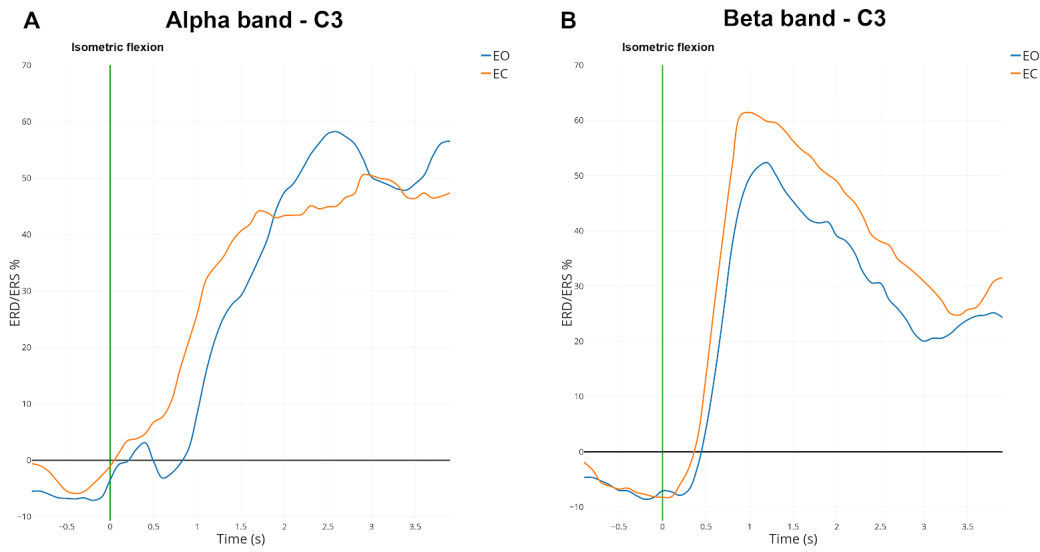


**Figure 4.4:** Cartes topographiques des ERD/ERS (grand moyennage,  $n=15$ ) pour la bande de fréquence alpha/mu (A, 10-13 Hz) et bêta (B, 15-30 Hz) pour les conditions Eye Closed (EC) et Eye Open (EO). La couleur rouge correspond à une ERS et la couleur bleue à une ERD. La ligne noire verticale indique le moment où la flexion isométrique a commencé. Cette figure est une extrapolation du montage à 32 électrodes. Les électrodes rouges indiquent une différence significative ( $p < 0,01$ ; avec une correction FDR).

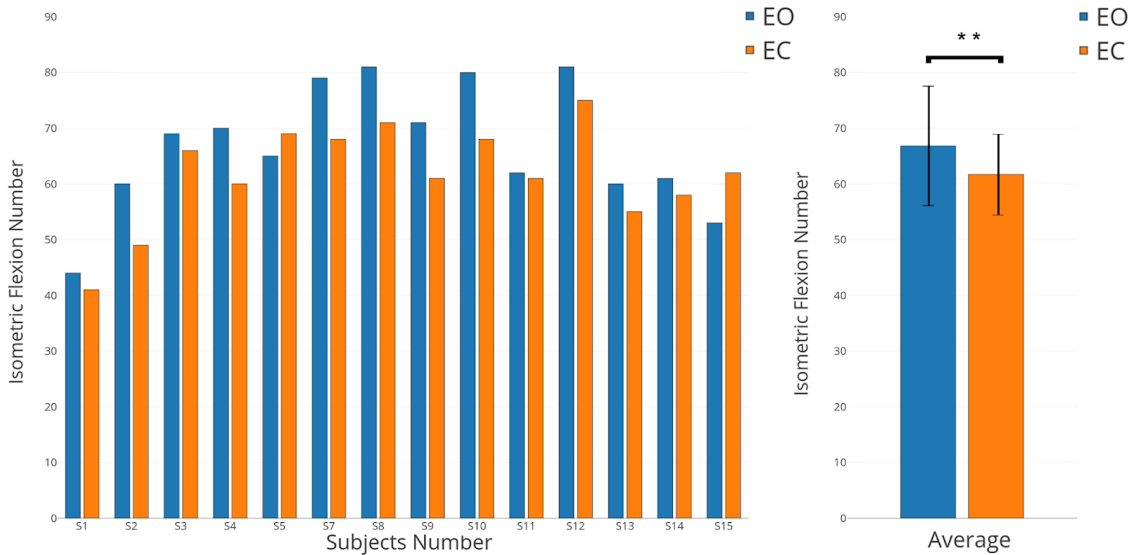
fréquence mu, l'ERD apparaît une seconde avant le mouvement volontaire. On note que la désynchronisation est absente 500 ms après le début du mouvement lorsque les yeux sont fermés, ce qui confirme les précédents résultats observés sur le spectrogramme (Figure 4.3B) et sur la carte topographique (Figure 4.4A). Une ERS franche apparaît après 500 ms pour atteindre un maximum de 50 % lorsque les yeux sont fermés ou 60 % lorsque les yeux sont ouverts (Figure 4.5A). Aucune différence n'a été observée dans la bande de fréquence bêta (Figure 4.5B).

#### 4.1.3.4 Baisse du nombre de mouvements lorsque les yeux sont fermés

Bien que tous les sujets aient reçu les mêmes instructions, aient été entraînés de la même manière et aient effectué les *runs* dans un ordre aléatoire, on note une différence de comportement durant les deux conditions EO et EC (Figure 4.6). En effet, le nombre de mouvements volontaires effectués est légèrement différent d'une condition à l'autre ( $p < 0,01$ ). A quelques exceptions près (sujets 5 et 15), tous les sujets ont effectué plus de mouvements volontaires lorsqu'ils avaient les yeux ouverts que lorsqu'ils avaient les yeux fermés. On observe une moyenne de 66,8 clics pour la condition EO contre 61,7 pour la condition EC.



**Figure 4.5:** Grand moyennage ( $n=15$ ) des modulations ERD/ERS dans les bandes de fréquences alpha (A) et bêta (B) pour les conditions yeux ouverts (EO, en bleu) et yeux fermés (EC, en orange) pour l'électrode C3. La barre verte à  $t=0$  ms indique quand le mouvement volontaire a été réalisé.



**Figure 4.6:** Résultats individuels et grand moyennage du nombre de mouvements volontaires effectués lors des deux conditions yeux ouverts (EO, en bleu) et yeux fermés (EC, en orange).

#### 4.1.3.5 Variations de la puissance lors des phases de pré-mouvement, du mouvement et de post-mouvement

Si la phase d'ERD est significativement moins forte dans la condition EC (Figure 4.3B), cela peut s'expliquer par une différence de mécanisme intrinsèque au cortex moteur, ou tout simplement par un état de repos différent en condition EC. Afin d'évaluer l'influence de la condition EC sur le fonctionnement du cortex moteur, la puissance du signal EEG a été calculée dans les bandes de fréquence mu (7-13 Hz) et bêta (15-30 Hz) pour l'électrode C3 pour les 3 phases du mouvement : Pré-Mouvement (-2000 ; 0 ms), Mouvement (0 ; 500 ms) et Post-Mouvement (500 ; 2000 ms).

- La Figure 4.7A montre que, lorsque les yeux sont ouverts, il y a eu une diminution significative de la puissance entre la phase de pré-mouvement et la phase de mouvement ( $p < 0,01$ ) dans la bande de fréquence mu ;  
Par contre, il y a eu une augmentation de la puissance entre les phases de Mouvement et de post-Mouvement, qui était également significatif par rapport à la phase de pré-Mouvement ;
- La Figure 4.7B montre que lorsque les sujets ont les yeux fermés, il y a une diminution significative de la puissance entre les phases de pré-Mouvement et de Mouvement dans la bande de fréquence mu. On retrouve alors la même tendance dans la Figure 4.7C-D ;
- Il est intéressant d'observer que la puissance du signal est plus élevée lorsque les yeux sont fermés dans les deux bandes de fréquences.

#### 4.1.4 Discussion

##### 4.1.4.1 Différences observées entre les conditions yeux ouverts/yeux fermés pendant le mouvement volontaire

Dans cette étude, les différences observées au niveau du cortex moteur lors de la réalisation d'un mouvement volontaire (les yeux ouverts et les yeux fermés) soulèvent une question importante. En effet, les différences observées sont-elles uniquement dues à un rythme alpha/mu plus fort lorsque l'on ferme les yeux, ou cette condition expérimentale influence directement la manière d'exécuter le mouvement et l'état d'activation du cortex moteur ? Deux hypothèses éventuellement complémentaires expliquent les différences obtenues en termes d'ERD et d'ERS (Figure 3B) et les données comportementales (Figure 4.6) :

- la condition EC crée une forte modulation du rythme mu (7-13 Hz) et perturbe le signal EEG sur tout le cortex ;
- la condition EC implique un changement de comportement lors d'un mouvement volontaire et module l'activation/désactivation du cortex moteur en conséquence.

La première hypothèse suggère que les résultats décrits dans cette étude sont la conséquence directe d'une perturbation globale du signal EEG qui est provoquée par la condition EC. D'ailleurs, la principale différence observée est une augmentation de l'ERD dans la bande de fréquence mu lorsque les yeux étaient ouverts (Figure 4.3B). L'ERD étant calculée à partir de la ligne de base, il est tout à fait possible qu'un changement de cette ligne de base entraîne une modification de l'amplitude de l'ERD. Plusieurs études ont déjà décrit de telles différences dans la bande de fréquence alpha et soutiennent cette hypothèse [327, 328, 339, 332].

Mais la deuxième hypothèse peut être complémentaire à la première. Elle suggère que lorsqu'un mouvement volontaire est effectué, les phases de préparation, d'exécution et de retours sensoriels

liées à ce mouvement peuvent changer en fonction du fait que nos yeux soient ouverts ou fermés. Nos résultats ont montré que le nombre de mouvements volontaires effectués est différent dans les deux conditions (Figure 4.6), suggérant alors que la représentation interne du temps n'est pas la même. Ceci a d'ailleurs été confirmé par plusieurs études montrant que l'ouverture ou la fermeture des yeux implique des comportements moteurs différents [346, 347, 348]. En effet, une activité mentale interne plus forte favorisant l'imagination et l'activité multisensorielle alors que les yeux sont fermés ne sont pas à exclure [349, 348]. Les témoignages post-expérimentation des sujets volontaires soutiennent d'ailleurs cette deuxième hypothèse. Par conséquent, dans la condition EC, les phases de préparation et de retours sensoriels pourraient être différents, cela un impact sur les modulations d'ERD/ERS au niveau cortex moteur.

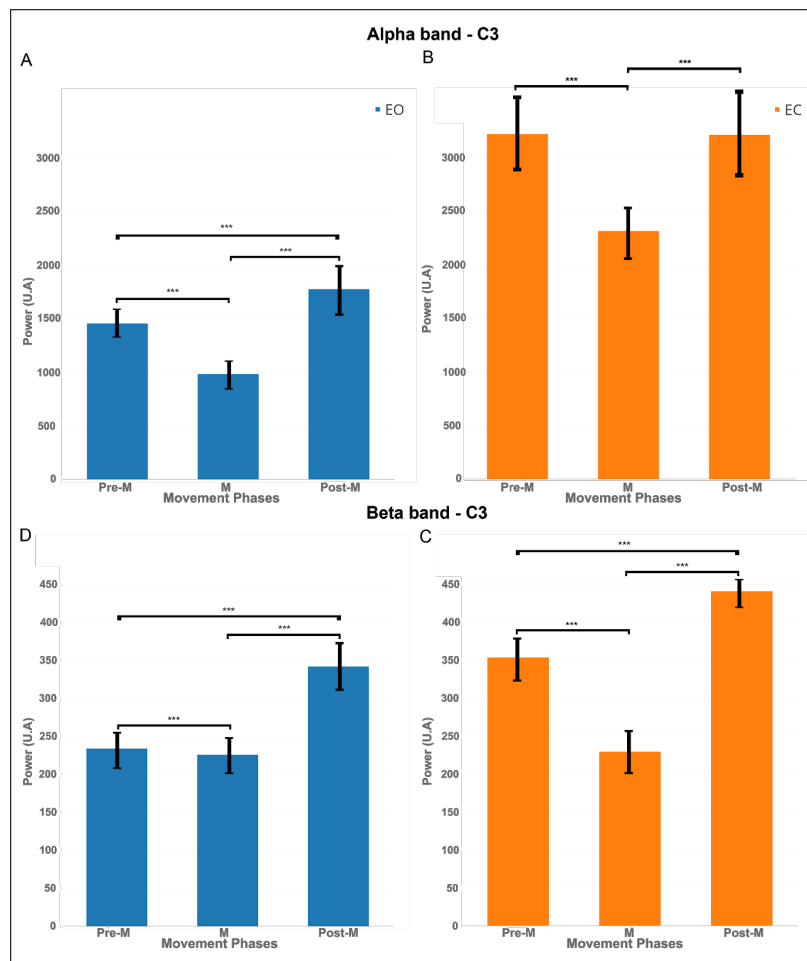
Bien que seuls des changements dans la bande mu aient été observés (Figure 4.3) et confirment la première hypothèse, d'autres résultats (Figure 4.7) ont clairement montré une différence de puissance du signal pour les phases de mouvement (pré-M, M et post-M) pour les deux conditions EO et EC, suggérant alors un mécanisme d'action différent. L'excitabilité du cortex moteur est la même selon que les yeux soient ouverts ou fermés en état de repos [350] mais pourrait amener à changer son état lors de l'exécution d'un mouvement volontaire.

#### 4.1.4.2 Modulations ERD/ERS

Nos résultats sont cohérents avec ceux des études antérieures traitant des modulations d'ERD et d'ERS au cours du mouvement volontaire dans les bandes de fréquence mu et bêta [180, 185, 323, 351]. La faible puissance de l'ERD (Figure 4.5) peut s'expliquer par le fait que les sujets aient reçu l'instruction de se concentrer davantage sur la précision que sur la vitesse du mouvement [352]. De plus, même si les sujets avaient pour consigne de réaliser le mouvement volontaire avec un maximum d'attention, cliquer sur une souris de nombreuses fois peut vite se transformer en un mouvement automatique, ce qui pourrait avoir un impact sur la faible amplitude de l'ERD durant la tâche (Figure 4.3B et 4.4; [353, 354]. La désynchronisation du rythme mu (Figure 4.5) a commencé deux secondes avant le mouvement volontaire et était bilatérale. Ce résultat suggérerait une activation bilatérale du cortex moteur lors d'un mouvement unilatéral [179, 319]. Fait intéressant, l'ERD la plus prononcée a été trouvée entre 10-13 Hz et correspond au rythme mu [206]. Ce résultat suggère que les modulations dans la bande alpha (de la région occipitale) seraient plutôt dues à la condition yeux fermés et les modulations dans la bande mu (au niveau du cortex moteur) seraient dues aux mouvements volontaires effectués les yeux fermés. Par contre, aucune différence majeure n'a été observée dans la bande de fréquence bêta entre les deux conditions, confirmant que cette bande de fréquence est très peu modulée peu importe la nature des variables testés [185].

#### 4.1.4.3 Implication pour le domaine des BCI

Bien que l'ERD soit moins forte dans la bande de fréquence mu lorsque les yeux sont fermés, on observe quand même la présence d'une ERD durant le mouvement et d'une ERS post-mouvement. Ce résultat est rassurant si l'on souhaite détecter la tentative de mouvement lors d'un réveil péropératoire. Puisque la bande bêta ne semble pas différemment modulée selon que les yeux soient ouverts ou fermés, cela suppose que cette bande de fréquence pourrait être privilégiée dans la détection de ses patterns, comme cela a d'ailleurs déjà été fait dans la littérature [355, 211, 356, 357]. Cependant, puisque l'ERD s'exprime à la fois dans la bande mu et la bande bêta, il serait plus judicieux d'utiliser l'ensemble de ces deux bandes de fréquences (8-30 Hz), c'est d'ailleurs ce qui donne souvent les meilleurs taux de détection [241, 358, 359, 288, 290].



**Figure 4.7:** Puissance du signal EEG (grand moyennage,  $n=15$ ) dans les bandes de fréquence mu (A et B, 7-13 Hz) et bêta (C et D, 15-30 Hz) pour les deux conditions EO (en bleu) et EC (en orange). La puissance du signal a été calculée pour les trois phases du mouvement volontaire sur l'électrode C3 : pré-mouvement (pre-M), mouvement (M) et post-mouvement (post-M). \*\*\* correspond à une valeur de  $p$ -value  $< 0.001$ .

Plusieurs travaux sont nécessaires afin d'aller plus loin dans ce raisonnement. La première étape serait de confirmer ce qui a été observé pour le mouvement volontaire (ERD de plus faible amplitude lors de la condition EC) lors d'une imagination motrice. En effet, la tâche d'imagination motrice kinesthésique (explicitée dans le Chapitre 3, section 2) est ce qui ressemblera le plus à ce que le patient fera dans le cas d'un réveil peropératoire. Cependant, il est difficile de réaliser exactement la même expérience en interchangeant le mouvement volontaire par une imagination de mouvement volontaire, tout simplement parce qu'il est impossible d'avoir un repère temporel correspondant au moment où le sujet effectuerait la tâche mentale. La célèbre expérience de Libet sur le libre arbitre laisse penser qu'il est possible d'étudier une imagination de mouvement volontaire les yeux ouverts [360]. En effet, dans cette expérience, une horloge qui défile rapidement est placée devant le sujet et celui-ci a pour instruction de réaliser un mouvement volontaire tout en retenant le nombre indiqué par une horloge au moment même où il prend sa décision. Malheureusement, si les yeux du sujets sont fermés, il est plus dur de réaliser cette expérience. C'est pourquoi, à la place d'une horloge, des sons différents qui seraient produit tout le long

de l'expérience pourraient être utilisés. Ces sons permettraient au sujet d'indiquer quand il a eu l'intention de réaliser la tâche mentale. Par la suite, une classification *offline* pourrait être réalisée pour voir s'il est plus facile de détecter l'intention de mouvement volontaire lors de la condition yeux fermés ou yeux ouverts.

Ces résultats pourraient également être utiles dans le cadre de la rééducation motrice après un AVC à l'aide d'une BCI [361, 273, 362, 257, 363]. En effet, même si en temps normal les BCI utilisent un retour visuel pour informer l'utilisateur des décisions du système après une tâche d'imagination motrice, on pourrait envisager que certaines BCI choisissent qu'il est préférable d'exécuter l'imagination de mouvement les yeux fermés, par exemple pour des raisons de concentration [364, 365]. Dans ce cas, le patient pourrait recevoir un retour tactile [273, 314, 321] ou auditif [254]. De plus, le fait de fermer les yeux résoudrait les problèmes de fixation du regard et d'artefacts causés par cet état et pourrait peut-être améliorer la performance des BCI [366]. Mieux comprendre comment sont modulés les ERD/ERS lorsque les yeux sont fermés pourrait également servir aux utilisateurs aveugles qui doivent se servir d'une BCI [335]. Même si le fait de fermer les yeux n'est pas comparable à l'homonymie, la désactivation des réseaux neuronaux responsables de la vision pendant une tâche motrice demande à être mieux étudiée.

#### 4.1.5 Conclusion

Dans cette étude, nous avons comparé les modulations du signal EEG au niveau du cortex moteur pendant l'exécution d'un mouvement volontaire les yeux fermés et les yeux ouverts. Nous avons montré qu'une plus grande désynchronisation apparaissait 500 ms après le mouvement volontaire dans la bande de fréquence mu (10-13 Hz) lorsque les yeux étaient ouverts. Nous avons également constaté qu'il n'y avait pas de différence significative dans la bande de fréquence bêta (15-30 Hz). Cette étude nous permet de voir que la modulation est légère lorsque nos yeux sont fermés et pourrait être prochainement utilisé dans la conception d'une BCI spécialisée dans la détection des réveils péropératoires.

## 4.2 Comparaison entre une imagination motrice discrète et une imagination motrice continue

### POINTS CLÉS

- **Questions** : Est-il possible de détecter une imagination motrice discrète , c'est-à-dire très courte ( $< 1s$ ) ? Une imagination motrice discrète est-elle tout aussi détectable qu'une imagination motrice continue ?
- **Résultats** : La phase d'ERD est bien présente durant l'imagination motrice discrète. L'ERS dans la bande de fréquence 8-30 Hz est plus forte après une imagination motrice continue qu'après une imagination motrice discrète. Le taux de détection d'une imagination motrice discrète est aussi précis que pour une imagination motrice continue (t-student,  $p < 0,05$ ).
- **Signification** : Lors d'un réveil peropératoire, il semble possible de détecter une tentative de mouvement très courte ou une tentative de mouvement plus longue. Puisqu'il n'existe aucune différence significative entre la détection des deux types d'imagination motrice, l'imagination motrice discrète pourrait permettrait de réduire le temps d'interaction et la fatigue de l'utilisateur avec une BCI.

### Articles associés

- **Rimbert S**, Avilov O, Bougrain L. 2017. Discrete motor imageries can be used to allow a faster detection. 7th Graz Brain-Computer Interface Conference 2017, Graz, Austria.
- **Rimbert S**, Lindig-León C, Fedotenkova M, Bougrain L. 2017. Modulation of beta power in EEG during discrete and continuous motor imageries. 8th International IEEE EMBS Conference On Neural Engineering, Shanghai, China.
- **Rimbert S**, Bougrain L. Comparison Between Discrete and Continuous Motor Imageries : toward a Faster Detection. 2016. International Brain Computer Interface Meeting 2016, California, United States.
- **Rimbert S**, Bougrain L, Lindig-León C, Serrière G, Giovannini F, Hutt A. 2015. Amplitude and latency of EEG Beta activity during real movements, discrete and continuous motor imageries. Bernstein Conference 2015, Bernstein, Germany.

### 4.2.1 Introduction

Aujourd'hui, la plupart des BCI qui utilisent les rythmes sensorimoteurs reposent sur la détection d'une imagination motrice continue (CMI) où l'utilisateur s'imagine réaliser le mouvement plusieurs fois pendant une durée allant de 2 à 4 secondes [21, 310, 205]. Si la majorité de la littérature utilise ce type d'imagination motrice (MI), la relation existante entre la durée de celle-ci et la nature de l'activité motrice contenue dans le signal EEG reste inconnue. En effet, depuis les premiers travaux de Pfurtscheller [180, 179, 20], le paradigme reposant sur la CMI a été utilisé comme référence, à savoir que l'utilisateur imagine le mouvement pendant une durée plus ou moins longue pour que la détection par la BCI soit possible.

Cette situation amène à deux interrogations. D'abord, s'il est possible de détecter une imagination



motrice continue grâce à une BCI, qu'en est-il d'une imagination motrice plus courte ? Dans le cas d'un réveil péropératoire, il sera impossible d'anticiper la durée de la tentative de mouvement du patient. Celle-ci pourra être discrète ( $< 1s$ ), brève ( $< 2s$ ) ou continue [356, 367]. La BCI devra alors forcément s'adapter à la situation proposée par le patient. Il paraît donc important d'étudier le comportement des ERD et des ERS en fonction du temps au cours duquel l'imagination de mouvement est réalisée. Plusieurs études ont déjà étudié ce phénomène pour le mouvement volontaire, montrant principalement la différence entre un mouvement bref, qu'on peut qualifier d'isométrique discret, et un mouvement maintenu [368, 369, 370, 188]. Par exemple, Cassim et al., ont montré que la puissance des rythmes sensorimoteurs ( $\mu$  et  $\beta$ ) retourne à la ligne de base après 4-5 secondes de mouvement maintenu et que la durée du mouvement avait très peu d'influence sur les modulations observées durant la période de pré-mouvement ou de post-mouvement. Par contre, le rebond post-mouvement semble disparaître dans le cas d'un mouvement maintenu [368], cela ayant été confirmé plus tard par Erbil and Urgan, lesquels ont également fait l'hypothèse que la différence de comportement dans les deux bandes de fréquences  $\mu$  et  $\beta$  suggérait que les deux types de mouvements dépendent de processus différents [370]. A notre connaissance, trois études seulement ont exploré les différences existant dans le signal EEG entre une imagination motrice courte et une imagination motrice continue :

- La première a été réalisée par Nam et al., et avait pour objectif d'étudier le phénomène de latéralisation des patterns ERD et ERS lors d'une MI brève ( $> 1s$ ) et continue ( $> 5s$ ) [367]. Selon cette étude, les deux types de MI génèrent une ERD durant la tâche et une ERS post-tâche assez similaire, mais avec une localisation différente. En effet, lors d'une MI brève, le rebond  $\beta$  apparaîtrait uniquement au niveau ipsilatéral. Une différence de latéralisation a également été mise en évidence pour l'ERD dans les bandes de fréquences  $\mu$  et  $\beta$  [367]
- Dans une autre étude, les mêmes auteurs, avec semblablement la même base de données, supposent que la durée de l'imagination de mouvement aurait principalement un impact sur l'amplitude de l'ERS suivant la MI, l'imagination motrice brève étant moins prédisposée à générer une ERS puissante [371].
- Enfin, en 2012, Fruitet et al. ont étudié l'influence de la durée de l'imagination motrice en demandant à deux groupes de sujets de réaliser les deux tâches mentales [356]. Leur étude montre qu'utiliser une imagination motrice brève (2 s) permet une meilleure performance de la BCI qu'avec une imagination motrice soutenue (4 s). Malheureusement, le faible nombre de sujets présents dans les deux groupes, et les modestes taux de classification obtenus ( $< 70\%$ ) ne permettent pas d'avoir de certitudes sur les conclusions de cette étude.

La deuxième question concerne le domaine des BCI en général : la CMI est-elle le bon choix pour réaliser une BCI efficiente ? En effet, la question mérite d'être posée car plus la tâche d'imagination est longue, plus l'interaction avec la BCI dure longtemps. Et pourtant, plusieurs études ont montré que la fatigue pouvait avoir des conséquences néfastes sur le signal EEG et sur le taux de détection de la BCI [372, 373, 374, 375, 366, 376, 377]. Si l'on en croit ces études, réduire au maximum le temps d'interaction avec la BCI pourrait être une solution pour améliorer sa performance. C'est encore plus vrai pour la tâche d'imagination motrice, qui est une tâche complexe, souvent difficile à exécuter convenablement et qui nécessite de la concentration et des aptitudes particulières [372, 229, 215, 378]. De même, pour les expérimentations BCI, les chercheurs utilisent des paradigmes expérimentaux où les essais sont répétés de nombreuses fois.



Cela laisse penser que si la durée de la tâche d'imagination motrice était réduite, sans pour autant que la précision de la BCI soit amoindrie, alors cette situation serait bénéfique pour les sujets [379, 321]. Le gain de temps associé à cette pratique pourrait également être utile pour la phase de calibration du système, celle-ci étant primordiale pour la précision de la BCI. Enfin, lorsque les sujets réalisent une CMI, il se peut que la répétition d'imaginations motrices durant quelques secondes entraîne un chevauchement des ERD et des ERS correspondant à chaque mouvement imaginé, ce qui rendrait alors la CMI moins détectable. Plusieurs études réalisées sur le mouvement volontaire montre en effet que la superposition des ERD et des ERS peuvent provoquer une annulation de l'amplitude du signal, et cela laisse penser qu'un tel phénomène pourrait apparaître lors d'une CMI [185, 188, 380].

Pour répondre à ces deux interrogations, nous proposons de réaliser une expérience où les participants réaliseront des mouvements réels discrets, des imaginations motrices discrètes et des imaginations motrices continues. Nous étudierons les modulations d'ERD et d'ERS, les cartes temps-fréquences et topographiques correspondant aux différentes tâches motrices pour mieux comprendre les différences intrinsèques entre les deux types de MI. Par la suite, l'analyse d'une classification *offline* de ces deux tâches permettra d'évaluer la possibilité de détecter une imagination motrice discrète.

### 4.2.2 Matériel et méthode

#### 4.2.2.1 Participants

20 sujets volontaires sains (tous droitiers) ont participé à cette expérience (11 hommes et 9 femmes, de 19 à 45 ans). Les participants n'avaient pas d'antécédents médicaux qui auraient pu influencer le résultat de l'étude (i.e., diabète, insuffisance rénale, dépression, problème moteur). Tous les sujets ont donné leur accord et signé un formulaire de consentement éclairé préalablement approuvé par le comité éthique de l'INRIA avant de participer (COERLE, numéro d'agrément : 2016-011/01). Quatre participants ont été retirés de l'analyse en raison de problèmes liés à des défauts d'enregistrements ou d'électrodes. Nos analyses porteront donc sur 16 sujets volontaires.

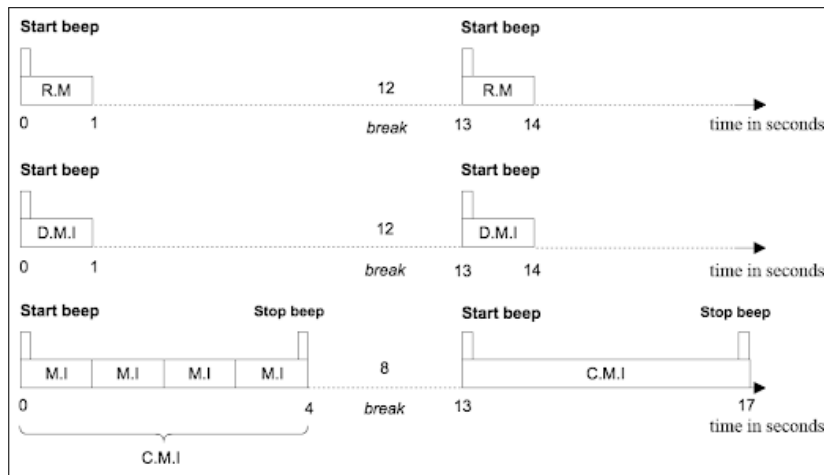
#### 4.2.2.2 Tâches motrices

Pour être au plus près des conditions peropératoires, les trois tâches motrices (RM, CMI et DMI) ont été réalisées allongées et les yeux fermés.

**4.2.2.2.1 Mouvement réel (RM) :** la première tâche motrice consistait en une flexion isométrique de l'index de la main droite sur une souris d'ordinateur. Un bip sonore à basse fréquence indiquait quand le sujet devait exécuter la tâche. Pour chaque clic de souris, un trigger était enregistré permettant de connaître le moment de l'exécution motrice (Figure 8).

**4.2.2.2.2 Imagination motrice discrète (DMI) :** La deuxième tâche consistait en une imagination motrice discrète mimant le mouvement réel précédemment décrit. Un bip sonore à basse fréquence indiquait au sujet quand il pouvait démarrer la tâche (Figure 4.8).

**4.2.2.2.3 Imagination motrice continue (CMI) :** la troisième tâche était une CMI durant quatre secondes. Les participants imaginaient plusieurs (si possible quatre) flexions et extensions de l'index droit. Ainsi, la différence entre les deux MIs consistait en la répétition du mouvement imaginé pendant plusieurs secondes. Pour cette tâche, deux bips sonores étaient utilisés : un à basse fréquence pour donner le signal de go et un autre à haute fréquence 4 s plus tard signifiant



**Figure 4.8:** Schéma décrivant le timing utilisé pour les trois conditions motrices : mouvement réel (RM, en haut), l'imagination motrice discrète (DMI, au milieu) et l'imagination motrice continue (CMI, en bas). Les sessions motrices (DMI et CMI) ont été randomisées.

l'arrêt de la CMI (Figure 4.8).

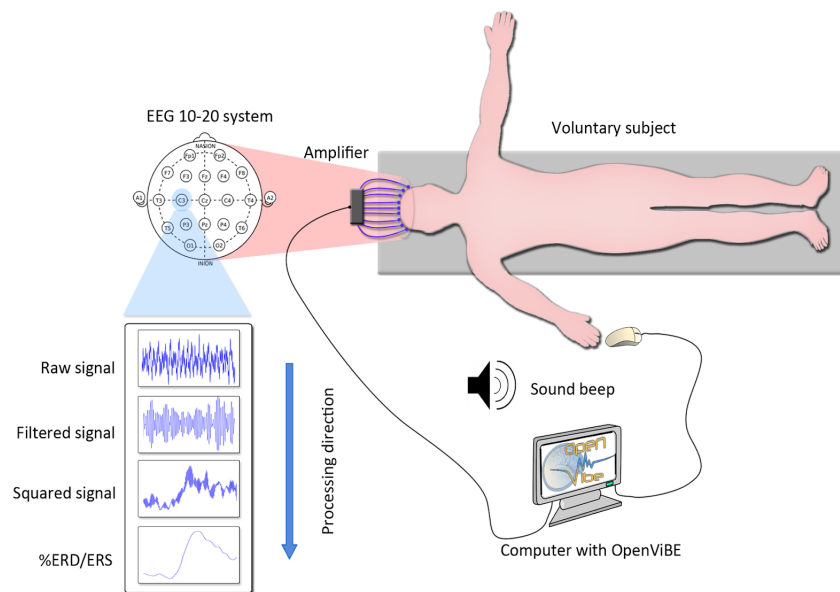
#### 4.2.2.3 Paradigme expérimental

Les trois tâches motrices ont été réalisées le même jour et correspondent à une session chacune. Les sessions étaient découpées en différents *runs*, et plusieurs pauses étaient prévues entre les *runs* pour éviter la fatigue. Avant de commencer l'expérience, les différentes sessions et tâches motrices associées étaient décrites au sujet. Un temps de pratique des tâches était accordé, particulièrement pour les tâches d'imaginations motrices discrète et continue. La session 1 correspondait au mouvement réel (RM) et était divisée en deux *runs* de 50 essais. Les sessions 2 et 3 correspondaient aux imaginations motrices discrète (DMI) et continue (CMI) et étaient composées de 4 *runs* de 25 essais chacun. En tout, 100 essais étaient réalisés pour chaque tâche motrice. Une randomisation des *runs* pour la session 2 et la session 3 a été appliquée afin d'éviter les biais de fatigue ou de perte de concentration. La session 1 n'a pas été randomisée pour des raisons pratiques. En effet, elle permettait aux sujets de se familiariser avec la tâche motrice réelle avant de réaliser les imaginations de mouvement. Et aussi car cette condition avait surtout un rôle de témoin dans cette étude, permettant de s'assurer de la présence d'ERD et d'ERS pendant les différentes tâches motrices.

#### 4.2.2.4 Enregistrement EEG

les signaux EEG ont été enregistrés via le logiciel OpenViBE avec un système d'acquisition électroencéphalographique REFA<sup>2</sup>. Neuf électrodes couvrant la zone du cortex moteur et pré-moteur ont été enregistrées : FC3, C3, CP3, FCz, Fz, CPz, FC4, C4 et CP4. Aucun filtrage supplémentaire n'a été utilisé pendant l'enregistrement. Les impédances des électrodes étaient inférieures à 5k $\Omega$  durant toute l'expérience. Un scénario OpenViBE a été utilisé pour permettre de générer les signaux sonores et d'enregistrer le moment auquel les sujets réalisaient le mouvement volontaire (clic de souris). Tous les essais de mouvements réels qui ont été ratés ont été retirés des analyses.

2. TMSi International



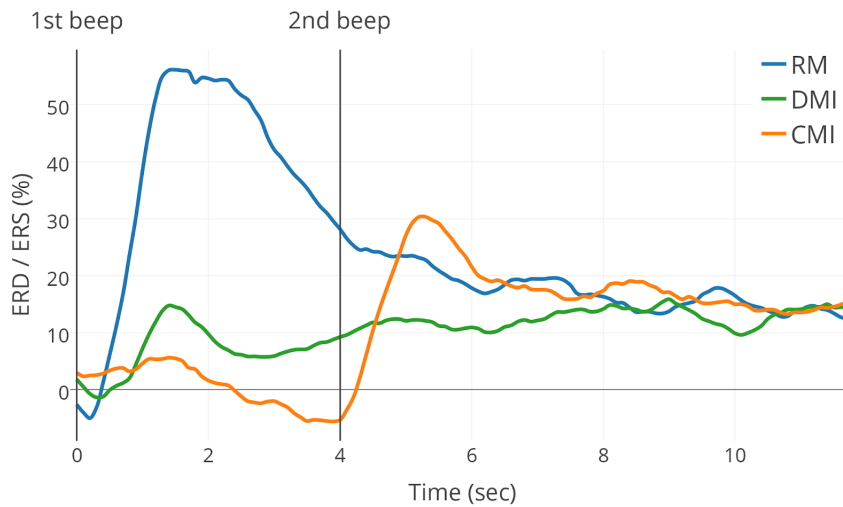
**Figure 4.9:** Schéma expérimental représentant la mise en place de l'expérience. Les sujets étaient allongés sur un tapis de sol, les yeux fermés. Leur main droite reposait sur une souris d'ordinateur. Le système d'acquisition électroencéphalographique Refa de TMSi et le logiciel OpenViBE ont permis d'enregistrer les signaux EEG et les triggers associés au mouvement réel.

#### 4.2.2.5 Modulation ERD/ERS

Pour évaluer les modulations d'ERD et d'ERS générées par les 3 tâches motrices, nous avons utilisé la *band power method* [381]. Tout d'abord, le signal EEG a été filtré entre 8-30 Hz (mu + bêta) pour tous les sujets à l'aide d'un filtre Butterworth d'ordre 4. Ensuite, le signal a été découpé en isolant chaque essai et une moyenne a été calculée sur l'ensemble des essais. Enfin, nous avons utilisé une fenêtre glissante de 250 ms avec un pas de glissement de 100 ms pour visualiser les modulations d'ERD/ERS.

#### 4.2.2.6 Classification

Pour discriminer deux tâches d'imagination motrice (CMI et DMI), l'algorithme *Common Spatial Pattern* (CSP) a été utilisé pour extraire les caractéristiques d'intérêt. Cet algorithme a généré une série de filtres spatiaux qui ont été appliqués pour décomposer les données multidimensionnelles en un ensemble de composants non corrélés qui maximisent simultanément la variance d'une classe tout en minimisant la variance d'une autre classe. Dans cette expérience, les deux classes utilisées correspondent à un état de repos et à un état durant lequel la DMI ou la CMI était réalisée. Trois paires de combinaisons linéaires ont été obtenues à partir des signaux EEG filtrés entre 8-30 Hz. Pour l'état de repos, nous avons considéré une fenêtre de deux secondes avant le signal de GO [-3 s ; -1 s] (Figures 4.10 et 4.11). Pour la DMI, les caractéristiques ont été extraites après le signal de GO [0,2 s ; 1 s]. Les caractéristiques pour la CMI ont été calculées après le signal GO [0,2 s ; 3 s] (Figures 4.10 et 4.11). Par la suite, un classifieur basé sur une analyse linéaire discriminante (LDA) a été entraîné et a permis de discriminer les deux états mentaux (Figure 4.13B).



**Figure 4.10:** Grand moyennage des modulations ERD/ERS ( $n=16$ ) dans la bande de fréquence mu + bêta (8-30 Hz) pour les trois conditions motrices : mouvement réel (RM, en bleu), imagination motrice discrète (DMI, en vert) et imagination motrice continue (CMI, en orange). Un bip sonore indiquait le début de la tâche motrice tandis qu'un second bip sonore signifiait la fin de la tâche de CMI.

### 4.2.3 Résultats

Pour montrer que la DMI peut générer des modulations de l'activité cérébrale au niveau du cortex moteur et être détectée par une BCI, nous avons d'abord analysé les modulations ERD/ERS entre 8 et 30 Hz pour l'électrode C3, puis nous avons effectué une classification offline avec validation croisée de la tâche de CMI et de DMI.

#### 4.2.3.1 Modulation ERD/ERS

Il convient de préciser que les trois tâches ont été réalisées les yeux fermés, et que l'analyse de la bande de fréquence mu a été perturbée, c'est-à-dire que l'ERD était moins visible (confirmé d'ailleurs par une temps-fréquence). La puissance relative issue du grand moyennage entre 8-30 Hz sur l'électrode C3 montre (Figure 4.10) :

- une différence significative (Friedman,  $p < 0.05$ ) entre l'ERD présente pendant le mouvement volontaire et l'ERD apparaissant pendant la CMI et la DMI ;
- une différence significative est également observée si l'on compare l'ERS post-tâche motrice pour le mouvement réel et les deux types de MIs ;
- pendant le CMI, les sujets ont imaginé plusieurs mouvements dans une fenêtre temporelle de 4 secondes, ce qui entraîne une diminution globale de l'activité pendant la tâche ;
- l'ERS post-CMI est plus importante que l'ERS post-DMI.

L'analyse des modulations pour chaque sujet montre que (Figure 4.11) :

- l'évolution de l'ERD vers l'ERS est rapide (moins d'une seconde) et peut être liée au type de mouvement réalisé par les sujets ;
- pratiquement tous les sujets montrent un fort rebond après le mouvement réel ;

- certains sujets (S1, S2, S5, S6, S10) ont une ERS plus robuste produite par DMI tandis que d'autres n'ont pas de rebond bêta ;
- certains sujets (S9, S10, S15) ont une ERD fort après la tâche de DMI ;
- certains sujets (S7, S9, S11) ne présentent pas d'ERD durant la tâche, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur la phase de classification ;
- d'autres sujets (S2, S15) ont un profil différent puisqu'une première ERS est atteinte une seconde après le début de la CMI, puis la puissance augmente et diminue à nouveau, en étant modulée de cette manière pendant 3 secondes. En effet, pour certains sujets l'ERD globale peut être considérée comme la concaténation de plusieurs ERD et ERS en raison de la réalisation de plusieurs MI.

#### 4.2.3.2 Cartes topographiques

L'analyse des cartes topographiques montre que pour le mouvement réel, l'ERS est bien plus importante sur la zone de l'électrode C3 (Figure 4.12). Pour la DMI, une désynchronisation d'environ 5 % apparaît sur la zone C3 juste après le premier bip sonore. Une seconde plus tard, le rebond bêta apparaît, et est plus présent autour de la zone C3. Pour la CMI, une ERD est légèrement visible, mais il est difficile d'identifier une synchronisation ou une désynchronisation durant les 4 secondes. La compréhension des profils individuels d'ERD et d'ERS entre les sujets pour la tâche CMI est cruciale pour améliorer la phase de classification dans une BCI.

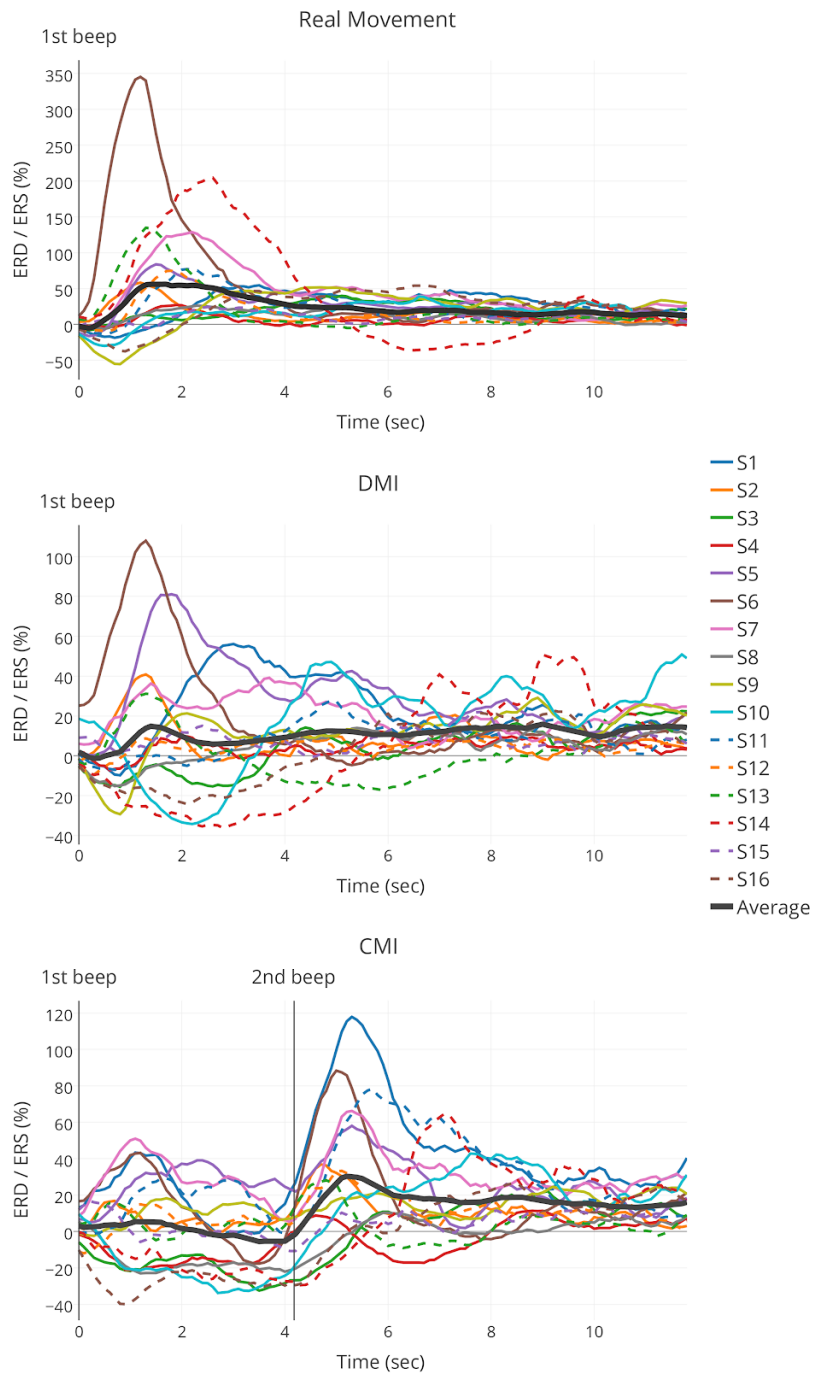
#### 4.2.3.3 Classification

Pour chaque sujet, 4 *runs* de 25 essais étaient disponibles. Nous avons utilisé une validation croisée avec 3 essais pour la phase d'entraînement et 1 essai pour le test (4 permutations). La Figure 4.13B présente la précision moyenne de la détection pour chacune des trois tâches motrices et pour trois bandes de fréquences (alpha, bêta et alpha + bêta). La Figure 4.13A présente le détail de la précision de détection pour chaque sujet.

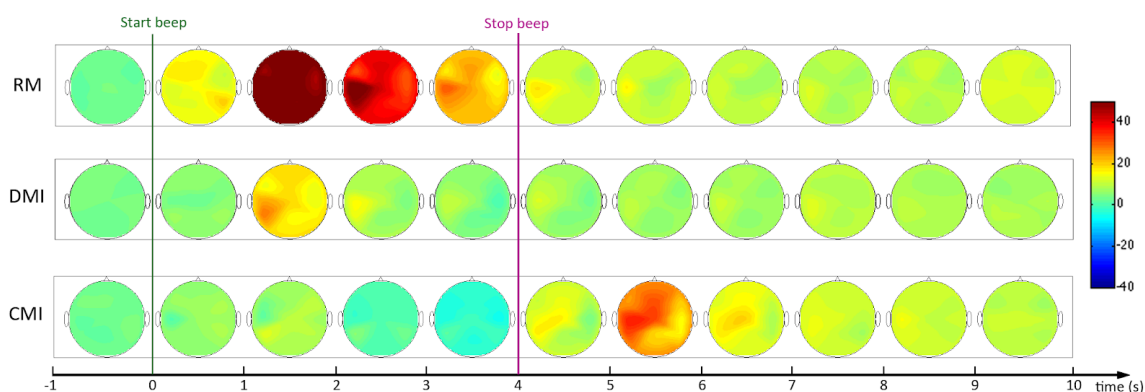
La précision moyenne pour RM, DMI et CMI est respectivement de 78,4 %, 71,9 % et 71,4 %. Détecter les mouvements réels est plus facile que détecter une imagination motrice, qu'elle soit continue ou discrète. Il n'y a pas de différence significative entre la précision de détection d'une DMI ou d'une CMI, bien que pour certains sujets (S5, S6, S9, S16), cette tâche paraît plus facile à détecter. Il semble que la bande de fréquences 8-30 Hz augmente la précision de la classification. Enfin, si l'on compare la précision de la classification entre une DMI et une CMI sur la même période [0,2 ; 1] s, on obtient un résultat équivalent.

#### 4.2.4 Discussion

Afin d'améliorer la détection des réveils peropératoires, nous souhaitons vérifier qu'une imagination motrice très brève ou continue entraînait tous deux des modulations de l'activité cérébrale motrice, et qu'elles pouvaient être détectables via une classification *offline*. Pour cela, les sujets ont effectué des mouvements volontaires (i.e., flexion isométrique de l'index droit) et des imaginations motrices discrètes et continues basées sur ce même mouvement. Les résultats montrent que la puissance dans la bande de fréquence 8-30 Hz est modulée pendant les trois tâches, et la comparaison entre les différentes ERS post-tâches suggère qu'en moyenne, les sujets ont une ERS plus forte pendant une CMI qu'une DMI. Cependant, ce n'est pas le cas pour tous les sujets. Enfin, le taux de détection d'une DMI est aussi précis que celui d'une CMI, laissant penser que l'imagination motrice discrète pourrait être utilisée dans le domaine des BCI en général.



**Figure 4.11:** Grand moyennage des courbes ERD/ERS% (8-30 Hz) pour l'électrode C3 et les trois conditions motrices : mouvement réel (RM, en haut), imagination motrice discrète (DMI, au milieu) et imagination motrice continue (CMI, en bas). La courbe noire en gras indique le grand moyennage également visible sur la Figure 4.10. Un bip sonore indiquait le début de la tâche motrice tandis qu'un second bip sonore signifiait la fin de la tâche de CMI.



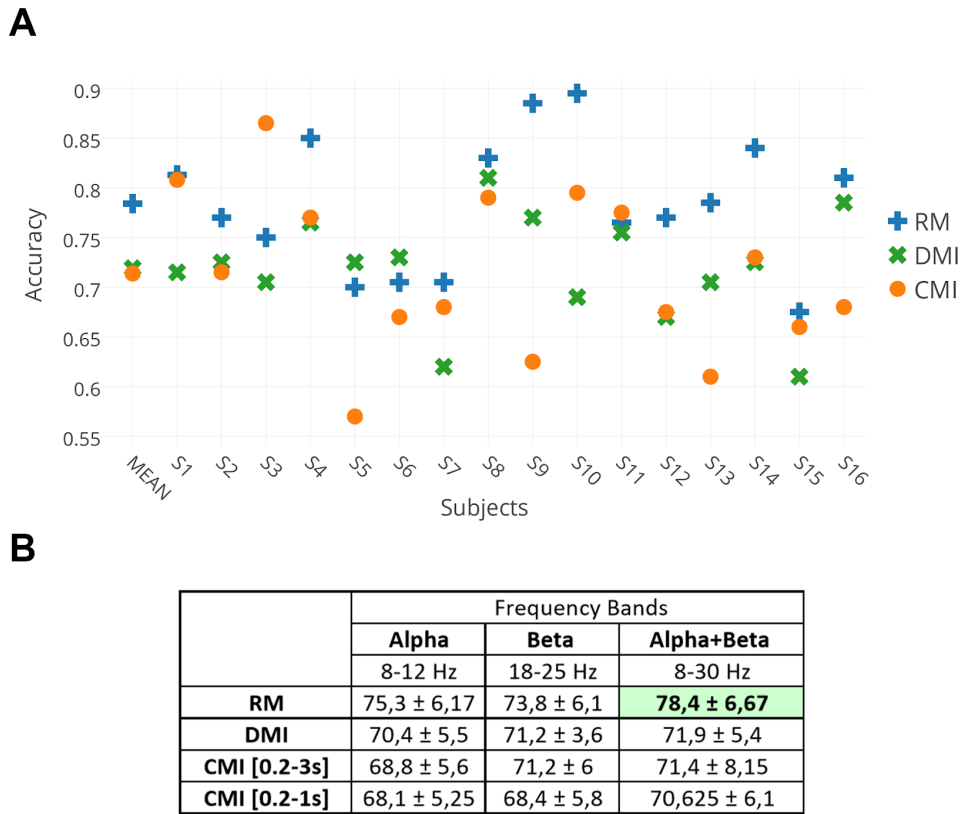
**Figure 4.12:** Cartes topographiques montrant la localisation des ERD/ERS ( $n=16$ ) dans la bande de fréquence bêta (15-30 Hz) pour le mouvement réel (RM, en haut), imagination motrice discrète (DMI, au milieu) et imagination motrice continue (CMI, en bas). La couleur rouge correspond à une ERS et la couleur bleu à une ERD. Un bip sonore indiquait le début de la tâche motrice tandis qu'un second bip sonore signifiait la fin de la CMI. Ces figures topographiques sont extrapolées à partir des électrodes FC3, C3, CP3, FCz, Fz, CPz, FC4, C4, CP4.

#### 4.2.4.1 ERD/ERS durant le mouvement volontaire

Nos résultats sont cohérents avec ceux obtenus dans plusieurs études décrivant les modulations ERD/ERS% au cours d'une action motrice volontaire [185, 235, 188] ou pour une imagination motrice [21, 310]. Dans notre étude, la première condition motrice ne peut pas être définie comme un mouvement volontaire auto-initié à cause de l'utilisation d'un indice sonore, ce qui explique d'ailleurs que l'ERD ne débute pas avant le signal de GO (Figures 4.10 et 4.11). Et pourtant, si l'on compare le mouvement volontaire auto-initié et le mouvement réel à la suite d'un signal visuel, aucune différence significative n'apparaît en matière de classification du signal EEG [382]. Néanmoins, l'ERD pendant le mouvement et l'ERS post-mouvement sont très similaires aux modulations décrites pendant l'exécution d'un mouvement totalement volontaire [185]. Il est vrai aussi que l'ERD durant les trois conditions motrices est de faible amplitude, surtout comparée aux rebonds arrivants par la suite. Trois facteurs expérimentaux pourraient expliquer la faible désynchronisation observée pendant la tâche (Figure 4.10). D'abord, la faible amplitude de l'ERD pourrait être liée à l'instruction qui a été donnée, celle-ci étant plus axée sur la bonne réalisation du mouvement que sur la vitesse de celui-ci [352]. Ensuite, bien que certains sujets s'efforçaient de faire un mouvement volontaire et conscient, un mouvement de flexion isométrique sur une souris reste un mouvement très habituel dans la vie de tous les jours, favorisant ainsi une ERD de moins grand amplitude [383]. Enfin, la présence d'un rebond bêta très rapide après le mouvement incite à penser que l'ERD a pu être impactée par ce phénomène, suggérant que les deux phénomènes ne peuvent peut-être pas s'exprimer pleinement en si peu de temps [188, 185, 184, 235]. Il est aussi normal que le rebond bêta apparaisse aussi rapidement au vu de la nature du mouvement réalisé (clic de souris) [384].

#### 4.2.4.2 ERS pendant la DMI et la CMI

Les résultats montrent que l'ERS est plus faible après une DMI ou une CMI qu'après un mouvement réel, ce qui a déjà été démontré précédemment [385, 355, 207]. Cependant, la nouveauté est que le rebond bêta est plus fort en moyenne après une CMI qu'après une DMI. Ce



**Figure 4.13:** (A) Précision de détection obtenue via une analyse linéaire discriminante (LDA) pour les trois conditions motrices (RM, CMI et DMI) dans la bande de fréquence 8-30 Hz. Les caractéristiques pour les tâches de RM et de DMI ont été extraites dans la fenêtre [0.2 ; 1] secondes après le signal de GO. Les caractéristiques de la CMI ont été extraites dans la fenêtre [0.2 ; 3] secondes après le signal de GO. (B) Précision de la classification offline obtenue grâce à une analyse linéaire discriminante pour les trois conditions motrices (RM, CMI et DMI) dans les trois bandes de fréquences (alpha, bêta et alpha + bêta). Les caractéristiques pour les tâches de RM et de DMI ont été extraites dans la fenêtre [0.2 ; -1] secondes après le signal de GO. Dans le cas de la CMI, deux périodes ont été utilisées.



résultat est surprenant si on se réfère aux études qui ont comparé un mouvement réel maintenu par rapport à un mouvement bref, et qui ont observé l'absence d'ERS après un mouvement maintenu dans la bande de fréquence mu ainsi qu'une ERS de moins grande amplitude dans la fréquence bêta [368, 369]. Ce résultat est également différent de celui observé dans l'étude de Fruitet et al. qui mettait en évidence un rebond bêta plus fort lors d'une imagination de mouvement brève comparée à une imagination motrice continue [356]. Enfin, Nam et ses collaborateurs n'ont pas trouvé de différences d'amplitude mais seulement de localisation, ce qui là encore n'apparaît pas dans nos résultats [367, 371] (Figure 4.12).

##### 4.2.4.3 ERD pendant la CMI

Si l'on observe la phase d'ERD lors de l'imagination motrice continue, on peut faire le constat que la puissance était très variable d'une seconde à l'autre. En effet, pour certains sujets, il est clair qu'il existe des phases d'ERD et d'ERS à l'intérieur même de l'ERD de plusieurs secondes, ce qui n'est pas surprenant au vu de la consigne donnée en début d'expérience. En effet, comme plusieurs imaginations motrices discrètes successives sont réalisées à l'intérieur de la même période de temps, il y a fort à parier qu'il y ait également une succession d'ERD et d'ERS associé. De plus, dans notre étude, la CMI implique plusieurs imaginations motrices qui ne sont pas synchronisées d'un essai à l'autre, et encore moins d'un sujet à l'autre, contrairement à la DMI qui commence et se termine à peu près au même moment pour chaque essai. Cela suppose que le grand moyennage de la CMI rend difficilement compte du chevauchement dans le temps des composantes ERD et ERS (Figure 4.10). Autrement dit, le timing de la dynamique du mouvement imaginé est différent d'un sujet à l'autre. Plusieurs études illustrent déjà le concept de chevauchement des processus fonctionnels d'ERD et d'ERS pendant un mouvement réel [185, 184, 386] mais aucune étude n'en a fait état pour les imaginations de mouvement. Cette interprétation suppose implicitement que les composantes se combinent, ce qui signifie que la superposition temporelle d'une ERD et d'une ERS produirait un signal d'amplitude intermédiaire. Ce mécanisme pourrait expliquer pourquoi l'ERD pendant une CMI serait moins détectable et plus variable d'un sujet à l'autre, que l'ERD pendant une DMI. Pour valider cette hypothèse, nous avons déjà réalisé une nouvelle étude pour explorer comment deux mouvements rapides successifs peuvent affecter le signal dans la bande de fréquence 8-30 Hz (Chapitre 5).

##### 4.2.4.4 Précision de la détection d'une DMI et d'une CMI

Dans cette étude, nous avons montré que la détection d'un mouvement réel était plus facile que la détection d'imaginaires motrices discrètes ou continues, ce qui est habituellement le cas dans d'autres études [10, 286, 387]. En effet, le mouvement réel implique des modulations plus fortes au niveau du cortex moteur que l'imagination de mouvement, qu'elle soit continue ou discrète [10]. Cependant, le taux de classification trouvé pour le mouvement réel est plutôt bas en comparaison à d'autres études ( $> 90\%$ , [388, 389]). Pour autant, il convient de rappeler qu'il s'agissait d'une flexion isométrique de l'index de la main droite et non d'un mouvement pluri-articulaire comme le mouvement de saisie. Certaines études ont d'ailleurs montré que l'ERD dans la bande de fréquence mu était très peu impactée par la masse musculaire utilisée, mais que le rebond bêta était plus fort si le mouvement était global ([390, 181]). Par exemple, un mouvement du poignet génère une ERS plus importante qu'un mouvement de l'index [181]. Concernant la précision de détection pour la DMI et la CMI, nous avons pu voir qu'elle était très similaire, ce qui suggère d'utiliser la DMI si l'on considère le temps gagné durant cette tâche (Figures 4.13A et 4.13B). Ces résultats sont concordants avec les études préliminaires entreprises par d'autres études [356, 367, 371].

#### 4.2.4.5 Limites de l'étude

Cette étude est basée sur plusieurs hypothèses provenant d'études neurophysiologiques étudiant le mouvement volontaire (i.e., ERD/ERS, contraction des composantes motrices dans le temps) et s'en inspire afin d'améliorer la détection de la tâche d'imagination motrice discrète par une BCI. Plusieurs paramètres expérimentaux qui pourraient influencer les résultats de cette étude peuvent être discutés.

Tout d'abord, le faible nombre d'électrodes utilisées dans notre étude peut légitimement poser des questions quant à la validité de nos résultats ( $n=9$ ). En effet, dans la littérature, il a été précédemment établi qu'un grand nombre d'électrodes permettait d'avoir une bonne estimation globale de l'activité électrique du cerveau, et que l'emploi de montages à faible densité était discutable [391]. Cependant, pour cette étude, nous voulions nous focaliser uniquement sur l'activité cérébrale motrice générée par les tâches d'imagination motrice, et voir s'il était possible de les détecter avec un petit montage, comme cela pourrait être fait pour une surveillance en condition péropératoire. Une analyse complémentaire de C3 avec dérivation a été réalisée et montre des résultats similaires à ceux présentés ici. Enfin, les modulations ERD/ERS décrites dans cette étude sont en totale cohérence avec la littérature [185, 386, 368, 367].

Dans cette étude, chaque sujet a réalisé 100 essais pour chacune des conditions motrices (RM, DMI et CMI), ce qui a considérablement augmenté la durée de l'expérience. La tâche de mouvement réel servait principalement de témoin pour pouvoir évaluer les ERD et ERS produites pendant la DMI. Maintenant que nous savons qu'une DMI entraîne des modulations similaires mais de plus faibles amplitudes au mouvement réel, cette condition pourrait être supprimée au profit de nouveaux essais de DMI et de CMI. En effet, nous projetons de réaliser une expérience complémentaire à celle-ci avec différents temps d'imaginations motrices, allant de l'imagination motrice discrète ( $< 1s$ ), en passant par l'imagination motrice brève ( $< 2s$ ) à une imagination motrice intermédiaire ( $< 3s$ ) jusqu'à une imagination motrice continue plus longue (4 ou 5s).

Les résultats de cette étude ont mis en avant une forte variabilité, visible à la fois sur les modulations d'ERD et d'ERS pendant les trois tâches (Figure 11), mais aussi au niveau de la précision de la détection (Tableau 1 et Figure 13). Cette variabilité entre les sujets impacte grandement le moyennage des résultats. S'il existe une variabilité intrinsèque aux expériences de ce type, il peut y avoir d'autres explications liées au déroulement de l'expérimentation. En effet, les modulations ERD/ERS liées aux deux tâches d'imagination motrice sont directement dépendantes de l'apprentissage de cette tâche spécifique. L'imagination motrice kinesthésique est une tâche difficile [392, 231, 393] qui nécessite à la fois des compétences particulières, mais qui peut également être améliorée par des entraînements [394, 395]. Dans cette étude, bien que nous ayons donné des consignes claires, et qu'un temps de pratique était accordé (20 minutes), cela n'était peut être pas suffisant pour que cette tâche mentale soit maîtrisée. D'ailleurs, certains témoignages post-expérimentation révèlent que la DMI était difficile à réaliser, en partie à cause du manque de temps après le signal auditif. Pour d'autres participants, la CMI était la tâche la plus complexe car elle nécessitait une concentration maintenue pendant un laps de temps plus grand. Finalement, pour une pratique plus courante, laisser choisir l'utilisateur de la tâche mentale à réaliser pourrait être une solution alternative qui permettrait une meilleure appropriation de la tâche. Enfin, les consignes pour l'imagination motrice continue étaient "*d'imaginer réaliser 4 fois la flexion isométrique de l'index*" mais certains sujets ont rapporté n'avoir pas le temps d'en réaliser quatre et par conséquent, se sont limités à trois imaginations de mouvement. Cette différence d'application de la consigne peut également induire une variabilité inter-sujets dans

nos résultats, en particulier en ce qui concerne le timing des différentes phases d'ERD et d'ERS lors du mouvement imaginé.

#### **4.2.5 Conclusion**

Cette étude a démontré qu'une imagination motrice discrète de l'index de la main pouvait être détectable dans le signal EEG au niveau du cortex moteur, validant ainsi la possibilité de détecter des tentatives de mouvements même très courtes. Des modulations d'ERD et d'ERS sont visibles dans la bande de fréquence 8-30 Hz pendant l'imagination motrice discrète et sont tout autant détectables par un classifieur (CSP+LDA) qu'une imagination motrice continue. Ces résultats suggèrent qu'il serait possible de détecter une tentative de mouvement très courte lors d'un réveil peropératoire. Enfin, puisqu'il n'existe aucune différence significative entre la détection des deux types d'imagination motrice, la DMI pourrait également avoir un réel impact dans le domaine des BCI car elle permettrait de réduire le temps d'interaction et la fatigue de l'utilisateur.

## 4.3 Vers la détection d'une imagination motrice isolée ou combinée

### POINTS CLÉS

- **Questions** : Peut-on détecter des imaginations motrices isolées (impliquant un seul membre) et combinées (impliquant plusieurs membres) ? Comment vont se superposer les ERD et les ERS au niveau des zones sensorimotrices dans le cas d'imaginctions motrices combinées ?
- **Résultats** : Les imaginations motrices isolées (main droite, main gauche, pieds) génèrent des modulations d'ERD et d'ERS sur la zone corticale liée à la partie du corps mis en jeu. Lorsque qu'une imagination motrice combine plusieurs membres, le signal EEG reflète une superposition de l'activité électrique cérébrale des imaginctions motrices séparées. La classification correspondante à chacune des imaginctions motrices isolées et combinées suggère qu'il sera possible de détecter plusieurs types de tentatives de mouvements.
- **Signification** : La localisation des ERD et des ERS durant les imaginctions motrices isolées et combinées suggère qu'il sera possible de détecter une tentative de mouvement globale lors d'un réveil péropératoire. Dans le domaine des BCI, l'organisation somatotopique des ERD et ERS pourrait permettre une discrimination plus précise des imaginctions motrices impliquant plusieurs membres.

### Articles associés

- **Rimbert S**, Lindig-León C, Bougrain L. 2017. Profiling BCI users based on contralateral activity to improve kinesthetic motor imagery detection. 8th International IEEE EMBS Conference On Neural Engineering, Shanghai, China.
- Lindig-Leon C, **Rimbert S**, Avilov O, Bougrain L. 2017. Scalp EEG Activity During Simple and Combined Motor Imageries to Control a Robotic Arm. IEEE First Ukraine Conference on Electrical and Computer Engineering, Kiev, Ukraine.
- Lindig-León C, Bougrain L, **Rimbert S**. 2015. Alpha rebound improves on-line detection of the end of motor imageries. IEEE EMBS Neural engineering conference, Montpellier, France.
- Lindig-León C, **Rimbert S**, Bougrain L. 2020 (in preparation) 8-Class Recognition based on Combined Motor Imageries for Controlling a Robotic Arm with EEG. Frontiers in Neuroscience.

### 4.3.1 Introduction

Lors d'un réveil péropératoire, les patients témoignent qu'ils essaient de bouger pour prévenir le personnel médical de leur situation mais qu'ils en sont incapables, le plus souvent à cause des bloquants neuromusculaires [1, 77]. S'il est envisageable d'utiliser une interface cerveau-ordinateur pour détecter leur tentative de mouvement comme preuve indirecte de leur état de conscience, il est néanmoins délicat de statuer sur la nature exacte de la tentative de mouvement qu'il faudra détecter dans le signal EEG. En effet, selon les patients victimes de réveil péropératoire, les témoignages diffèrent. Le plus souvent, les patients essaient de bouger le haut du corps,

principalement un bras, voire les deux [90, 2]. Mais d'autres patients ont comme réflexe de bouger les pieds ou les orteils [90, 77, 2]. Enfin, certains d'entre eux tentent de se lever, de parler, de cligner des yeux ou de crier pour signaler leur état de conscience [1, 112]. Tous ces témoignages mettent en avant une chose : si l'on souhaite concevoir une BCI spécialisée dans la détection des réveils peropératoires, il faudra que celle-ci puisse détecter plusieurs tentatives de mouvements différentes, et si possible une combinaison de tentatives de mouvements dans le cas où les patients tenteraient de bouger plusieurs membres en même temps.

De nombreuses études neurophysiologiques suggèrent que l'organisation somatotopique du cortex moteur permettrait de discriminer différents types de mouvements ou d'imaginations de mouvement, selon les membres impliqués dans ces tâches mentales. La diminution de puissance caractéristique de l'ERD est typiquement observée bilatéralement au niveau de l'aire sensorimotrice, c'est-à-dire à la fois au niveau de l'hémisphère gauche et de l'hémisphère droit, au cours d'un mouvement volontaire [396, 317, 397, 370, 191, 235]. Dans certains cas, néanmoins, l'amplitude maximale de l'ERD a une prépondérance controlatérale [398, 399], souvent en phase de préparation d'ailleurs [397], mais il y a un consensus sur l'organisation somatotopique de l'ERD liée au mouvement [197, 399, 196]. En effet, en accord avec les recherches de Penfield, un mouvement de la main, du doigt, des pieds voire de la langue entraînera une ERD d'amplitude maximale sur une zone bien spécifique. Par exemple, l'ERD induite par un mouvement ou une imagination au niveau des pieds sera localisée au niveau central, même si la discrimination des deux membres reste difficile [186, 182, 192, 400]. L'ERS post-mouvement dans la bande de fréquence bêta est plutôt localisée au niveau du cortex précentral controlatéral [182, 184, 21, 220, 386] mais peut également être présente à la fois en ipsilatéral ou/et en controlatéral, cela dépend des sujets. La latéralisation des phénomènes d'ERD et d'ERS est également corrélée à une latéralisation du Bereitschaftspotential, de la variation négative contingente (CNV) ou du potentiel de préparation latérale (*Lateralized Readiness Potential*, LRP) [188].

On peut établir un constat similaire pour la tâche d'imagination motrice. En effet, l'ERD est très souvent latéralisée durant la tâche mentale, ce qui implique qu'une imagination motrice de la main droite induit une ERD au niveau du cortex sensorimoteur gauche, alors qu'une imagination motrice de la main gauche apparaît dans le cortex sensorimoteur droit [19, 386, 286, 21]. C'est à partir de cette différence de localisation de l'ERD en fonction du membre impliqué que repose tout naturellement l'interaction des BCI [20, 291, 359, 205, 252]. Néanmoins, pendant la tâche d'imagination motrice, l'ERD est plus souvent controlatérale que bilatérale par rapport au mouvement volontaire, cela s'explique en partie par le manque de la phase d'exécution motrice [367, 371]. On note également la présence d'une ERS ipsilatérale après la tâche, le plus souvent dans la fréquence bêta [19, 401, 402, 403]. Cette latéralisation peut néanmoins être légèrement modifiée ou remise en cause dans certains cas. Par exemple, l'utilisation de la main non dominante induit une ERD plus forte dans la bande de fréquence bêta au niveau du cortex sensorimoteur ipsilatéral par rapport au cortex controlatéral [404]. Autre exemple, après un (accident vasculaire cérébral) AVC, la latéralisation des activations corticales chez le patient est considérablement réduite et apparaît en priorité sur l'hémisphère sain [405]. En complément du phénomène de latéralisation, le phénomène de "*focal ERD/surround ERS*" peut également permettre de discriminer des imaginations de mouvement des différents membres. En effet, lorsqu'une ERD pendant la tâche apparaît de manière controlatérale dans la bande de fréquence mu, il peut arriver qu'une ERS apparaisse simultanément au niveau ipsilatéral [406, 407, 408]. A l'inverse, lorsqu'on applique une stimulation visuelle au cours d'une tâche motrice, il n'est pas rare d'obtenir le même phénomène entre l'aire pariétale et occipitale [339]. Une des hypothèses

serait que le “*focal ERD/surround ERS*” serait responsable de l’attention sélective portée à une commande motrice. Par exemple, une imagination motrice de la main droite entraînerait une ERD au niveau contralatéral (C3), tout en induisant une ERS au niveau ipsilatéral et central puisque la zone de la main gauche (C4) et des pieds (Cz) ne serait pas impliquée dans la tâche motrice. L’ERS dans la bande de fréquence mu indiquerait une facilitation du traitement de l’information et non pas une capacité réduite de celle-ci [409, 408].

Le phénomène de latéralisation est souvent utilisé dans le domaine des BCI car il permet de discriminer plusieurs imaginations de mouvement entre elles. Par exemple, il est fréquent de trouver des BCI dont le but est le contrôle d’un bras, d’une souris d’ordinateur, d’un fauteuil roulant ou d’un personnage de jeux vidéo à partir de la discrimination de deux classes d’états mentaux : une imagination main droite versus une imagination main gauche [410, 264, 411, 412, 413]. Cependant, dans le cas des réveils péropératoires, il n’est pas utile de discriminer les imaginations de mouvement entre eux, mais plutôt de pouvoir détecter n’importe quel type d’imagination de mouvement par rapport à un état de repos. De telles BCI existent déjà et utilisent les deux états mentaux suivants : un état de repos et une imagination motrice d’une des deux mains. Le plus souvent, ce type de BCI est utilisé pour une application de contrôle ou de santé. Leurs performances sont d’ailleurs assez encourageantes puisqu’elles ont une précision similaire, voire meilleure dans certains cas, à celle basée sur une classification MI main droite versus MI main gauche [274, 414, 415, 416].

Si l’on souhaite pouvoir détecter différents types de tentatives de mouvements provenant d’un patient victime de réveil péropératoire, il est au préalable nécessaire de mieux comprendre comment est modulé le signal EEG du cortex moteur en fonction de différents types de mouvements et imaginations motrices pris séparément (main droite, main gauche, pieds). Plusieurs travaux rapportent de quelle manière les ERD et ERS sont localisées à différents endroits du cortex moteur en fonction du membre impliqué, mais il existe encore aujourd’hui une certaine variabilité dans les résultats présentés, notamment en ce qui concerne l’état de repos qui peut être très variable d’un sujet à l’autre et qui pourtant est fondamental dans ce type de BCI [379]. Une autre question demeure : que se passe-t-il si le patient victime de réveil péropératoire tente de bouger plusieurs membres à la fois (deux mains ensemble, pieds et mains) ? En théorie, il devrait y avoir une activation simultanée de plusieurs zones du cortex moteur, de sorte à ce qu’une imagination main droite combinée à une imagination des pieds génère une large ERD au niveau de C3 et de Cz. L’effet “*focal ERD/surround ERS*” pourrait néanmoins rendre les choses plus complexes. A notre connaissance, très peu d’études ont déjà investigué cette question [345, 417, 418, 419]. Lindig-Leon et al. ont suggéré d’utiliser la combinaison d’imaginations motrices afin de maximiser le nombre de commandes possibles pour contrôler un bras robotique à trois dimensions. Cependant, l’utilisation simultanée de huit types d’imaginations motrices combinées impacte très négativement la précision de la BCI (< 50 %) [420].

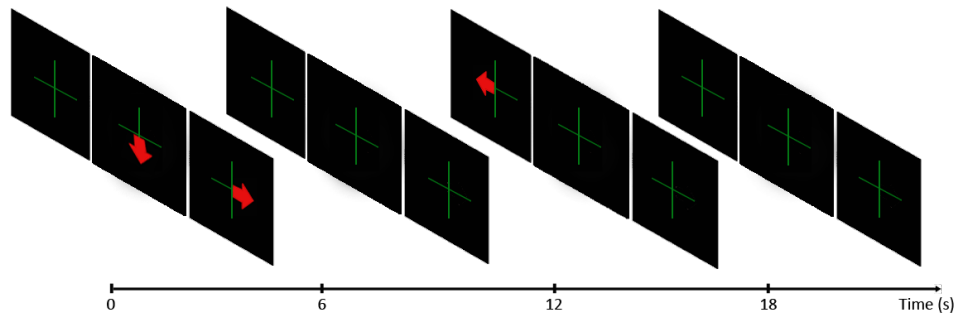
Dans cette étude, nous proposons d’étudier une base de données EEG avec huit classes différentes d’imaginations motrices provenant d’un travail réalisé durant la thèse de C. Lindig-Leon. Celle-ci nous permettra d’étudier plusieurs types de MI à la fois isolées et combinées : état de repos, MI main droite, MI main gauche, MI des deux pieds, MI des deux mains, MI main droite + MI pieds, MI main gauche + MI pieds, MI des deux mains + MI des deux pieds. Dans cette étude, les modulations d’ERD et d’ERS générées par chacune des imaginations motrices et les taux de classification associés seront analysés pour 11 sujets volontaires sains.

### 4.3.2 Matériel et méthode

#### 4.3.2.1 Participants

11 droitiers ont pris part à cette expérimentation (8 hommes et 3 femmes, de 19 à 43 ans). Cette expérience a préalablement été acceptée par le comité d'éthique d'Inria (COERLE, numéro d'agrément : 2016-011/01). Tous les participants présentaient un profil de santé en adéquation avec le paradigme expérimental, c'est-à-dire sans problème moteur ou pathologie cérébrale pouvant influencer les résultats.

#### 4.3.2.2 Protocole expérimental



**Figure 4.14:** Schéma représentant le paradigme expérimental de l'expérience. La tâche mentale durait six secondes et était indiquée par des flèches. La signification de chaque flèche (vers la gauche, vers le bas, vers la droite) est décrite dans la Figure 16. Après 6 secondes de tâche, les flèches disparaissent, et indique une période de pause avant le prochain essai.

Les sujets volontaires étaient confortablement installés sur une chaise, les bras le long du corps et étaient placés devant un écran qui leur indiquait les imaginations motrices à réaliser. L'indice visuel était constituée de trois fenêtres s'affichant simultanément sur l'écran, et sur lesquelles étaient présentées des flèches avec trois directions (gauche, bas, droite) correspondant dans l'ordre à une imagination de la main gauche, des pieds ou de la main droite (Figure 4.14). Les imaginations motrices à réaliser incluent toutes les combinaisons possibles avec une MI main droite, une MI main gauche et une MI des pieds, soit : main droite, main gauche, pieds, deux mains ensemble, main gauche en combinaison avec pieds, main droite en combinaison avec pieds, deux mains ensemble avec pieds. A ces imaginations motrices s'ajoute l'état de repos qui était indiqué par une absence de flèches (Figure 4.14).

#### 4.3.2.3 Paradigme expérimental

L'étude était plutôt longue (> 3h) et était composée de différents *runs* composés de 10 essais par tâche motrice, soit 320 essais au total pour les 8 classes. Chaque essai était présenté au hasard et avait une durée de 12 secondes (Figure 4.14). Pendant les six premières secondes, les utilisateurs ont réalisé l'imagerie motrice indiquée par la flèche. L'utilisation de chaque partie du corps était indiquée par la présence de flèches : une flèche pointant vers la gauche sur le panneau gauche pour la main gauche, une flèche pointant vers le bas sur le panneau central pour les pieds, une flèche pointant vers la droite sur le panneau droit pour la main droite, et la combinaison simultanée de toutes ces flèches pour une combinaison de plusieurs imaginations motrices (Figure 4.15). Après la sixième seconde, la/les flèche(s) disparaissai(en)t alors que les croix restaient pendant les six

















































secondes suivantes, indiquant la période de pause avant le début du prochain essai (Figure 4.14).

#### 4.3.2.4 Données électrophysiologiques

Les signaux EEG ont été enregistrés via le logiciel OpenViBE avec un système d'acquisition REFA (TMSi International). 26 électrodes couvrant la zone du cortex moteur, pré-moteur et sensorimoteur ont été enregistrées selon le système international 10-20 : FC5, FC3, FC1, FCz, FC2, FC4, FC6, C5, C3, C1, Cz, C2, C4, C6, CP5, CP3, CP1, CPz, CP2, CP4, CP6 et Pz.

#### 4.3.2.5 Modulations ERD/ERS

Pour évaluer les modulations d'ERD et d'ERS générées par les 3 tâches motrices, nous avons utilisé la *band power method* [381] grâce à un script réalisé sur Matlab 2016a. Tout d'abord, le signal EEG a été filtré entre dans la bande mu entre 7-13 Hz pour tous les sujets à l'aide d'un filtre Butterworth d'ordre 4. Ensuite, le signal a été découpé en isolant chaque essai et une moyenne a été calculée sur l'ensemble des essais. Enfin, nous avons utilisé une fenêtre glissante de 250 millisecondes avec un pas de glissement de 100 ms pour visualiser les ERD/ERS% (Figures 4.17, 4.18 et 4.19).

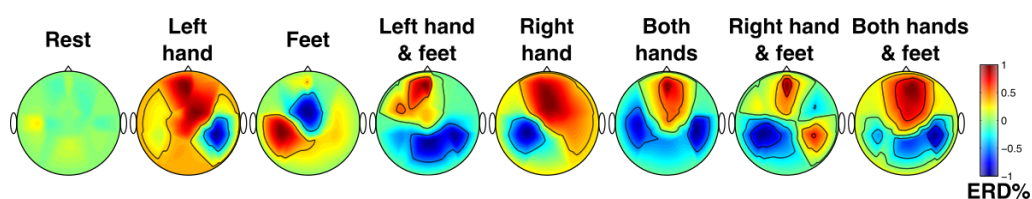
Motor imagery	Cue	Robotic Arm	Robotic Wrist	Robotic Fingers
				Close
				Open
				
	 	 	 	
	 	 	 	
	  	  	  	
	  	  	  	wrist control mode   finger control mode   arm control mode

**Figure 4.15:** Tableau représentant la signification des différentes flèches. Une flèche vers la droite indique une MI de la main droite, une flèche vers la gauche indique une MI de la main gauche, et une flèche vers le bas indique une MI des deux pieds. Il est également possible de combiner les flèches pour obtenir une MI des deux mains, une MI de la main droite et des pieds, une MI de la main gauche et des pieds, et une MI combinant les deux mains et les pieds. Les trois dernières colonnes présentent les différents mouvements robotiques associés à chaque MI et ne seront pas discutés ici.

#### 4.3.2.6 Classification

Pour les 8 classes d'imageries mentales, 40 essais étaient disponibles. Pour chaque essai, 26 caractéristiques (une par canal) ont été extraites du signal filtré et le logarithme de la variance a été calculé entre 0.5 et 5 secondes après l'indice visuel (signal de GO), correspondant à la phase de désynchronisation neuronale. L'analyse discriminante linéaire (sLDA) a été réalisée en utilisant la bibliothèque python scikit-learn [421]. L'utilisation d'un shrinkage LDA se justifie par le petit nombre d'échantillons par classe.





**Figure 4.16:** Distribution de la puissance oscillatoire relative pour les 8 classes d'imageries mentales pour un sujet particulièrement performant dans la tâche d'imagination motrice kinesthésique (Sujet 4). La valeur ERD/ERS% a été calculée pour chaque électrode entre 7-13 Hz pour la fenêtre [0,5 ; 4] secondes. Les valeurs négatives indiquent une ERD tandis que les valeurs positives indiquent une ERS. Notons que chaque carte topographique est normalisée de façon indépendante afin d'améliorer les motifs correspondants.

### 4.3.3 Résultats

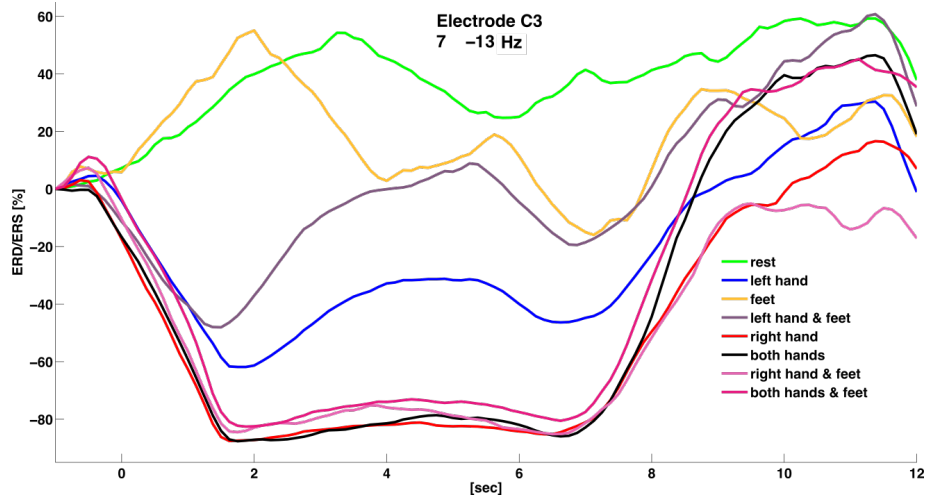
#### 4.3.3.1 Modulations ERD/ERS pour les 8 classes

La carte topographique (Figure 4.16) montre la représentation spatiale des ERD/ERS% pour un sujet particulièrement performant dans la tâche d'imagination motrice kinesthésique. Les ERD/ERS% ont été calculées sur une fenêtre de 4 secondes après le signal de GO pour toutes les électrodes. Les résultats pour ce sujet confirment une activation des régions associées pour chaque membre engagé dans la tâche d'imagination motrice : une ERD sur l'électrode C3 lors d'une MI de la main droite, une ERD sur l'électrode C4 pour la MI de la main gauche, une ERD sur Cz et FCz pour la MI des pieds. Il est très intéressant de noter la présence d'une ERS en même temps que l'ERD liée à l'exécution de l'imagination motrice, représentative du phénomène de "focal ERD/surround ERS" dont nous avons parlé dans l'introduction. A part pour la condition de repos, une ERS est présente dans la zone fronto centrale, ou dans les zones qui ne sont pas censées produire d'activation par rapport au membre impliqué.

Si on examine plus précisément l'évolution des modulations ERD/ERS% dans le temps pour l'électrode C3 (Figure 4.17), il apparaît que toutes les tâches mentales ayant impliqué la main droite (MI main droite, MI des deux mains, MI des pieds et de la main droite) présentent des valeurs ERD/ERS% considérablement inférieures à celles qui ne les incluent pas (c'est-à-dire repos, main gauche, pieds et main gauche en combinaison avec les pieds). Si l'on regarde l'électrode Cz ou C4, le même phénomène apparaît pour les tâches mentales impliquant les pieds ou la main gauche, bien que de plus faible amplitude (Figures 4.18 et 4.19). Il est important de noter qu'une imagination motrice des deux mains semblent englober à la fois C3, Cz et C4, cela pouvant s'expliquer par le fait que les électrodes utilisées dans ce montage étaient assez proches les unes des autres.

#### 4.3.3.2 Corrélation entre la localisation des ERD/ERS et les différents membres impliqués dans les imaginations de mouvements

La Figure (Figure 4.19) montre des cartes topographiques des ERD/ERS% pour les différentes tâches mentales dans la bande de fréquence mu (12 Hz). Ce sont les résultats du sujet le plus expert dans la tâche d'imagination motrice kinesthésique. Une valeur élevée de  $R^2$  indique une différence significative de localisation entre les tâches mentales alors qu'une valeur de  $R^2$  faible montre une similitude en termes de zones activées [345]. Au vu de ces résultats, les MI isolées (main droite, main gauche, pieds) génèrent une activation localisée au niveau des zones motrices,



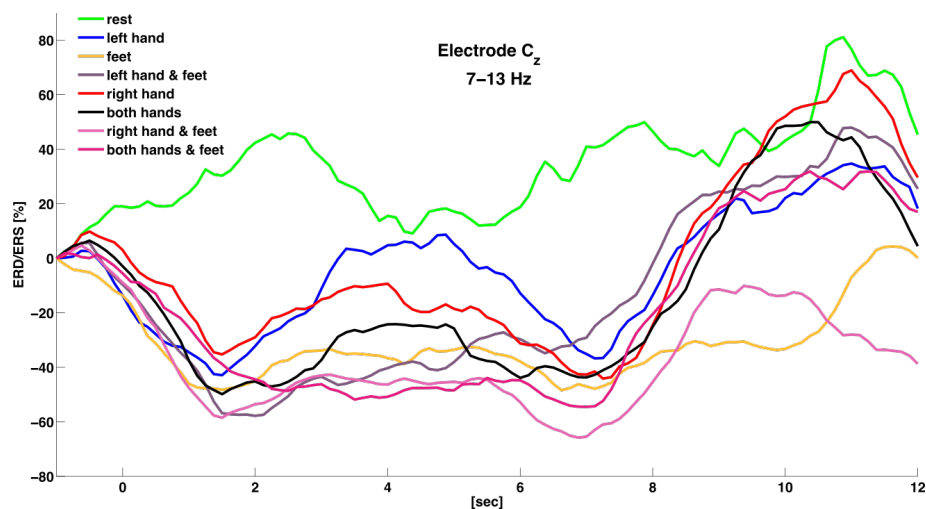
**Figure 4.17:** Modulations ERD/ERS% pour le sujet 4 dans la bande de fréquence mu (7-13 Hz) pour l'électrode C3. Notons que les MI impliquant la main droite (c'est-à-dire main droite, main droite avec les pieds, les deux mains et les deux mains avec les pieds) présentent des valeurs considérablement inférieures à celles qui ne les incluent pas (c'est-à-dire état de repos, main gauche, pieds et main gauche avec les pieds).

et la combinaison des MI activent toute la zone motrice centrale de manière bilatérale. C'est le cas par exemple si on compare une imagination globale (pieds avec les deux mains) avec un état de repos, seules les zones frontales et centrales sont similaires (Figures 4.16 et 4.19). Le même comportement s'applique à toutes les comparaisons deux à deux, ce qui coïncide avec ce qui a été observé pour le comportement des ERD/ERS% précédemment (Figure 4.16).

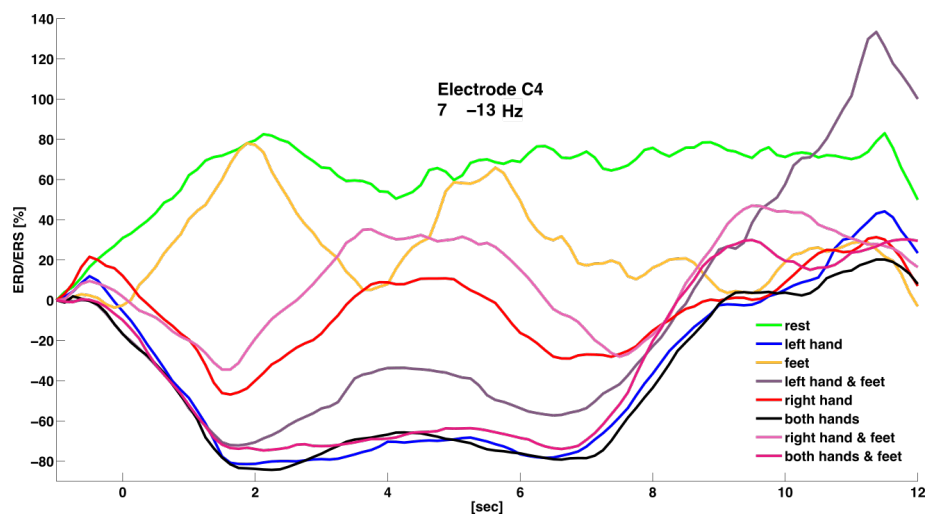
Si l'on regarde plus particulièrement la différence entre le taux de détection obtenu pour les classes d'imageries mentales isolées (main droite, main gauche, pieds) et les classes d'imageries mentales combinées (main droite et pieds, main gauche et pieds, deux mains, deux mains et pieds) pour chaque sujet, il apparaît que certains sujets ont des performances assez hautes lorsqu'ils combinent plusieurs imaginations motrices (Figure 4.21A), à l'inverse d'autres sujets (Figure 4.21B). Certains sujets (S1, S4, et S5) ont de très bonnes performances lors des imaginations motrices isolées et combinées. D'autres sujets (S7, S12) présentent un profil inverse : ils affichent une meilleure performance lors d'imaginaires motrices combinées que lors d'imaginaires motrices isolées. Certains participants (S8 et S10) sont très performants lors des MI isolées (main droite, main gauche) mais affichent une mauvaise performance lors d'une MI combinant les pieds et les mains.

#### 4.3.4 Discussion

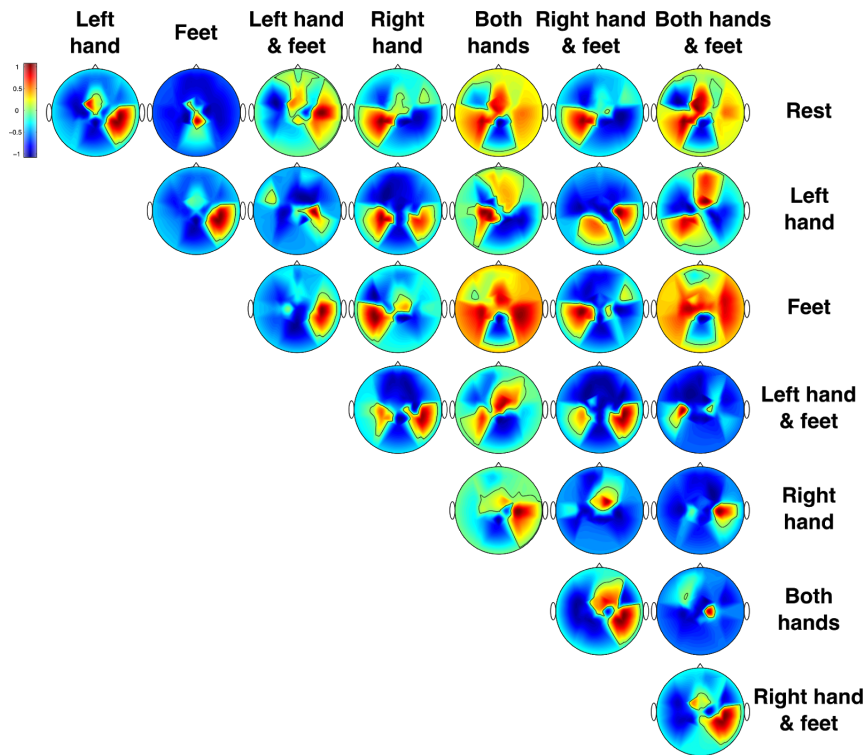
Dans cette étude, nous avons pu observer les différences de modulations ERD/ERS% en termes de localisation pour 7 classes différentes d'imageries mentales impliquant des membres différents : main droite, main gauche, pieds, les deux mains, main droite et pieds, main gauche et pieds et les deux mains avec les deux pieds. Notre premier objectif était de voir si les modulations observées lors d'imaginaires motrices isolées étaient localisées sur les électrodes C3 (pour la main droite), Cz (pour les pieds) et C4 (pour la main gauche). Par la suite, nous avons vérifié que les modulations induites par une combinaison d'imaginaires motrices résultaient de l'addition des modulations précédemment observées lors d'imaginaires motrices isolées. Enfin, nous avons réalisé une classification *offline* et comparé les différents taux de détection pour chaque classe



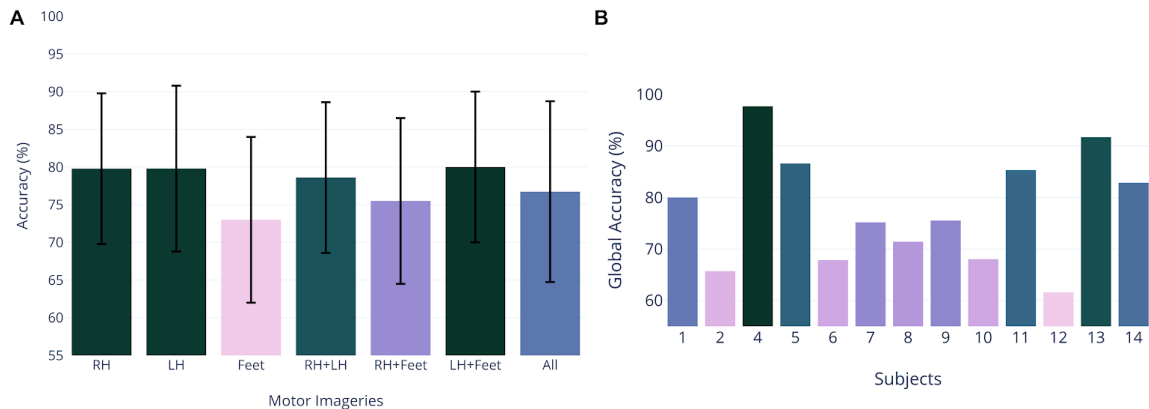
**Figure 4.18:** Modulations ERD/ERS% pour le sujet 4 dans la bande de fréquence mu (7-13 Hz) pour l'électrode Cz. Notons que les MI impliquant l'utilisation des pieds (c'est-à-dire les pieds, la main gauche avec les pieds, la main droite avec les pieds et les deux mains avec les pieds) présentent des valeurs ERD/ERS% inférieures à celles qui ne les incluent pas (c'est-à-dire état de repos, main gauche, main droite, et deux mains). Cependant, cette différence n'est pas aussi significative que celle observée sur l'électrode C3.



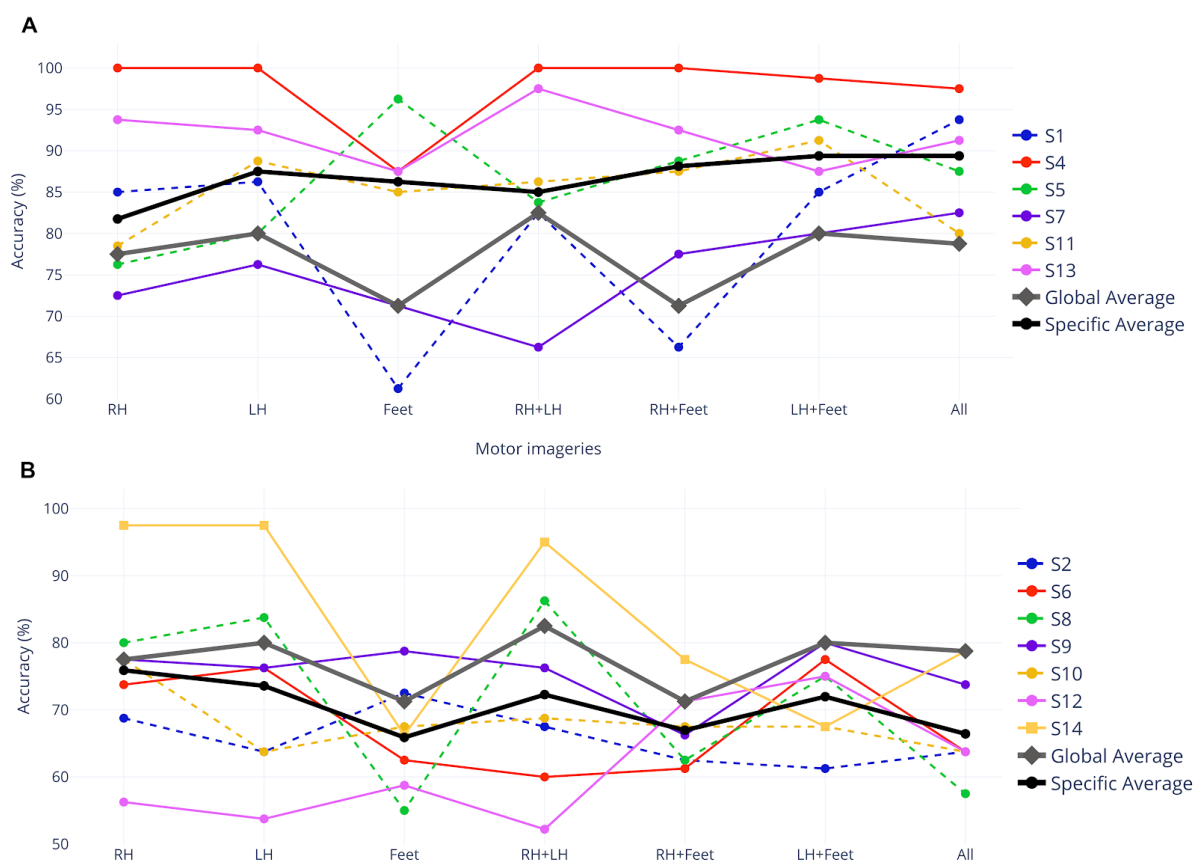
**Figure 4.19:** Modulation ERD/ERS% pour le sujet 4 dans la bande de fréquence mu (7-13 Hz) pour l'électrode C4. Notez que MI impliquant l'utilisation de la main gauche (c'est-à-dire main gauche, main gauche avec les pieds, les deux mains et les deux mains avec les pieds) présentent des valeurs considérablement inférieures à celles qui ne les incluent pas (c'est-à-dire état de repos, main droite, pieds et main droite avec les pieds).



**Figure 4.20:** Représentations topographiques de la corrélation les 8 classes d'imageries mentales pour le sujet 4 pour la fréquence mu (12 Hz). Les valeurs élevées de  $R^2$  indiquent une différence significative entre MI considérées et les ERD/ERS% associées localement. Notez que chaque carte topographique est normalisée de façon indépendante afin d'améliorer les motifs correspondants.



**Figure 4.21:** (A) Taux de détection obtenu en moyenne (CSP+LDA) pour les 7 classes d'imageries mentales : main droite (RH), main gauche (LH), les deux pieds (Feet), les deux mains (RH+LH), main droite et pieds (RH+Feet), main gauche et pieds (LH+Feet) et les deux main et les pieds (All). Une barre noire indique la déviation standard pour chaque classe d'imagerie mentale. Les couleurs indiquent les classes mentales qui ont un taux de détection similaire (RH, LH et LH+Feet par exemple). Notez qu'il n'y a aucune différence significative entre les classes d'imageries mentales. (B) Taux de détection globale obtenu pour chaque sujet pour les 7 classes d'imageries mentales. Les groupes de couleurs indiquent les performances qui sont similaires entre les sujets.



**Figure 4.22:** Taux de détection obtenu pour chaque participant pour les 7 tâches d'imageries mentales (RH, LH, Feet, RH+LH, RH+Feet, LH+Feet, RH+LH+Feet). Afin que les résultats soient plus facilement observables, nous avons scindé les sujets en deux groupes : (A) les participants ayant un taux de détection élevé lors d'imageries motrices combinées et (B) les participants ayant un taux de détection peu élevé lors d'imageries motrices combinées. Nous avons calculé le taux de détection moyenné sur tous les sujets pour chaque imagerie mentale (Global Average, en gris) et le taux de détection moyenné pour le groupe de sujet spécifique (A ou B, en noir) pour chaque imagerie mentale.

	Frequency Bands		
	Alpha	Beta	Alpha + Beta
Subject	ERD [0-6 sec]	ERS [6-12 sec]	ERD [0-6 sec]
1	88,75 ±6,29	56,25 ±10,31	88,75 ±2,5
2	68,75 ±4,79	83,75 ±6,29	68,75 ±10,31
3	95 ±5,77	58,75 ±2,5	95 ±4,08
4	58,75 ±11,09	73,75 ±4,79	61,25 ±2,5
5	53,75 ±9,46	76,25 ±8,54	51,25 ±2,5
6	56,25 ±7,5	68,75 ±4,79	61,25 ±21,75
7	61,25 ±17,02	80 ±7,07	61,25 ±21,75
8	75 ±4,08	61,25 ±14,36	76,25 ±13,15
9	91,25 ±4,79	33,75 ±11,09	92,5 ±2,89
10	97,5 ±2,89	60 ±5,77	95 ±10
11	97,5 ±5	53,75 ±6,29	98,75 ±2,5
12	60 ±10,8	73,75 ±6,29	73,75 ±10,31
13	96,25 ±7,5	42,5 ±2,89	92,5 ±11,9
14	90 ±9,13	82,5 ±8,66	77,5 ±2,89
15	87,5 ±9,57	88,75 ±19,31	91,25 ±11,09
AVG	78,5 ±7,71	66,25 ±7,93	79,41 ±8,33
AVG OPT	94,58 ±6,51	76,04 ±6,30	90,42 ±6,035

**Figure 4.23:** Précision de détection obtenue via une analyse linéaire discriminante (LDA) et un CSP pour les deux classes MI main droite vs MI main gauche. La précision de détection a été calculée pour les bandes de fréquences alpha (7-13 Hz), bêta (15-25 Hz) et alpha + bêta (8-30 Hz). Les résultats sont présentés pour la fenêtre temporelle de l'ERD (0-6 s) et la fenêtre temporelle de l'ERS (6-12 s).

d'imagerie mentale. Au regard des résultats, il paraît possible de détecter plusieurs types de tentatives de mouvements, ce qui est très encourageant pour la problématique de la détection du réveil peropératoire.

#### 4.3.4.1 Addition des composantes et réveil peropératoire

La question sous-jacente à cette étude est la suivante : si un patient victime de réveil peropératoire souhaite bouger un membre isolé (main, pieds) ou essaye de réaliser un mouvement plus complexe impliquant à la fois les mains et les pieds, est-il possible de détecter ses tentatives de mouvements ? Surtout, est-il possible de détecter toutes les possibilités de tentatives de mouvements ? Et enfin, y a-t-il des tentatives de mouvements moins détectables que d'autres ? A la vue de nos résultats concernant l'addition des composantes ERD/ERS lors des imaginations motrices combinées (Figures 4.16 et 4.19), il semble possible de répondre par l'affirmative à ces différentes questions. En effet, comme cela a été précédemment décrit dans la littérature, à la fois pour le mouvement réel et l'imagination de mouvement, une tâche motrice impliquant la main droite active la zone du cortex moteur proche de l'électrode C3, tandis qu'une MI de la main gauche active la zone proche de C4 [422, 386, 235]. Bien que ces résultats soient encourageants, ils se doivent d'être confirmés. En effet, nous prévoyons d'étudier un nouveau type d'imagination de mouvement, plus proche de la tentative de mouvement, qui serait réalisée par un patient victime de réveil peropératoire. Si les témoignages indiquent qu'un des premiers réflexes de ces patients est de bouger les mains ou les pieds [2], certains ont essayé de se lever. Pour cela, ils ont essayé de bouger leurs deux mains et leur tronc. Nous aimerions nous inspirer de ce témoignage et étudier les modulations ERD/ERS induites par ce type d'imagination de mouvement. En effet, à notre connaissance, il n'existe pas d'étude relatant les modulations produites dans l'EEG si l'on s'imagine entrain de se lever ou qu'on essaye de le faire.

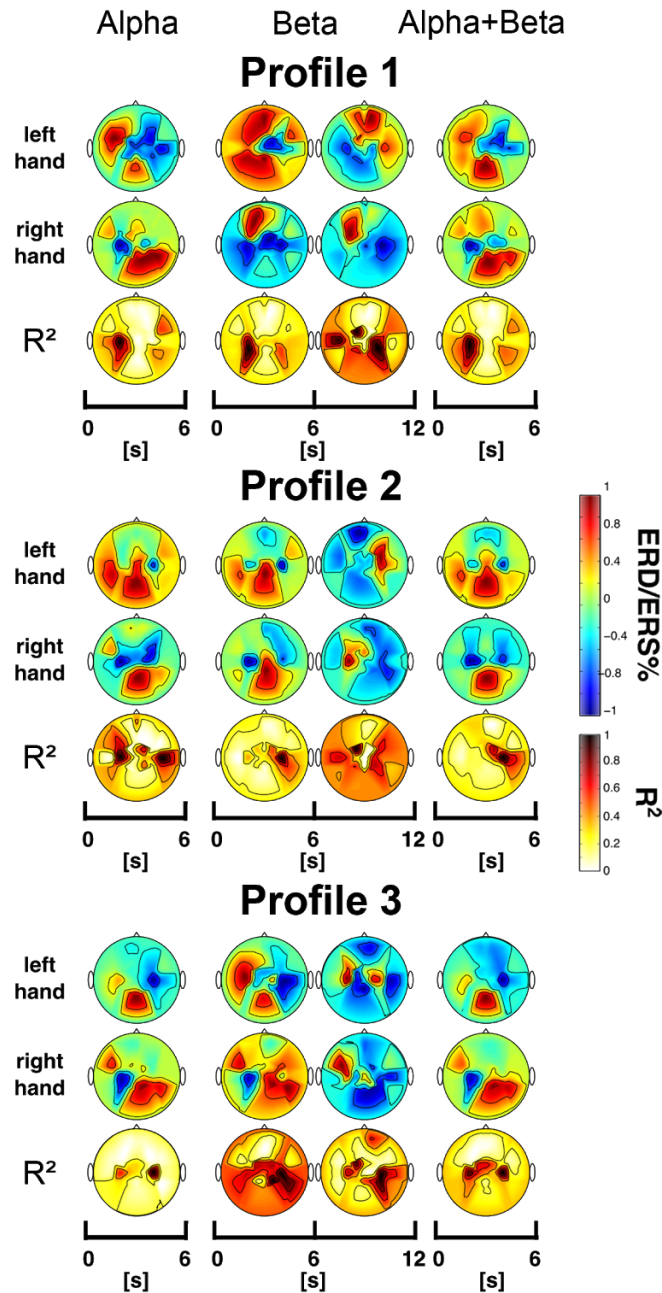


#### 4.3.4.2 Mieux définir le profil de chaque sujet pour améliorer la détection

Si nos résultats montrent que l'organisation somatotopique particulière du cortex moteur permet de détecter des imaginations motrices simples et combinées (Figures 4.20, 4.21 et 4.22), le taux de détection obtenu pourrait néanmoins être amélioré en tenant compte du profil spécifique de chaque sujet. En effet, l'importance de prendre en compte la variabilité existante entre les différents utilisateurs d'une BCI, en particulier pour les patients atteints de troubles moteurs sévères, a déjà été établie [423, 424]. Par exemple, certains utilisateurs présentent une ERD plus forte pendant la MI dans la bande de fréquence bêta tandis que pour d'autres, l'ERD est plus prononcée dans la bande de fréquence mu. Une autre expression de la variabilité entre les utilisateurs est l'absence de la phase d'ERD pendant la MI ou une absence de la phase ERS après la MI [185]. C'est pourquoi certains travaux suggèrent d'adapter la méthode d'analyse de la BCI, à la fois en termes de bandes de fréquences [424, 130, 292] mais également en termes de fenêtre temporelle d'analyse [425, 252]. En effet, dans le cas d'un utilisateur présentant une absence d'ERD et une ERS post-MI majoritaire dans la bande de fréquence bêta, l'interface se doit de s'adapter à cet utilisateur et d'extraire les caractéristiques d'intérêts dans la bande de fréquence bêta après la tâche mentale.

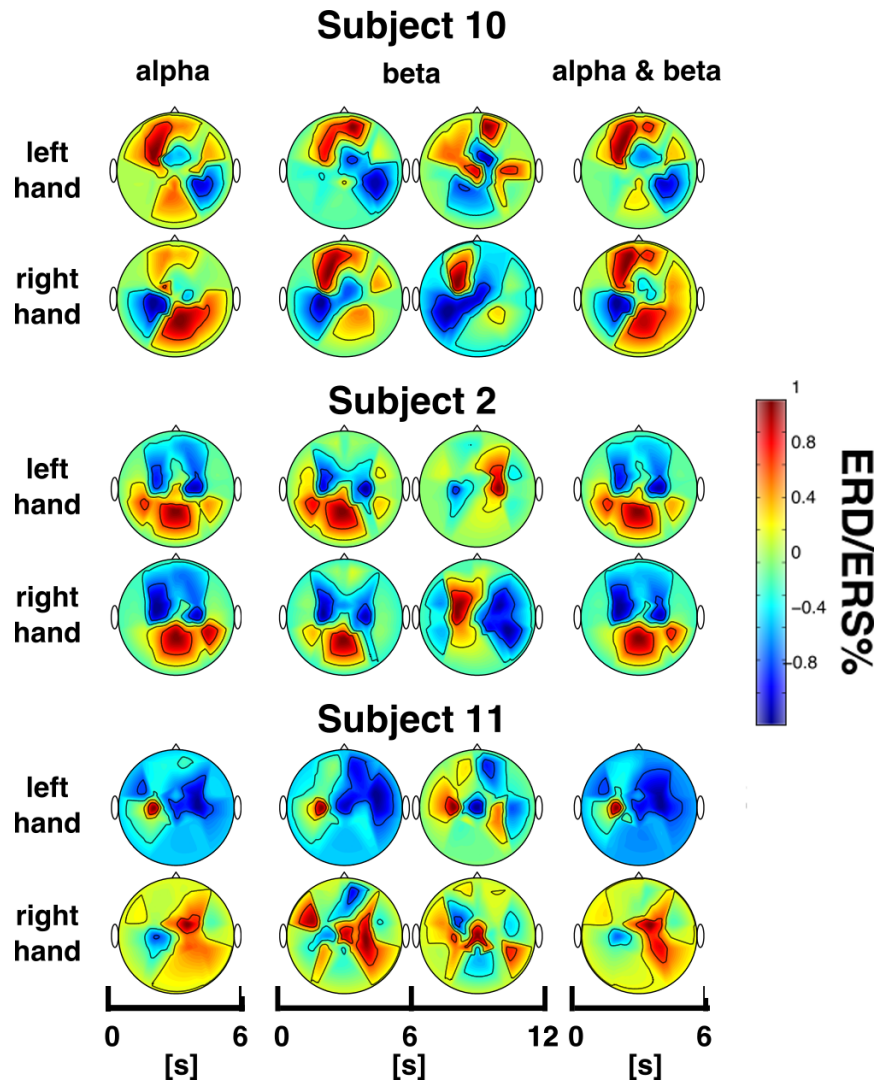
Pour aller plus loin dans cette réflexion, nous avons réalisé une nouvelle étude en utilisant le paradigme expérimental suivant : 15 sujets volontaires devaient réaliser des imaginations motrices kinesthésiques de la main droite et de la main gauche pendant 6 secondes, selon le paradigme expérimental décrit précédemment. Nous avons remarqué que si l'on prend en compte le taux de détection obtenu, trois profils de sujets différents émergent de cette base de données. Le classifieur présente une bonne détection pour certains sujets dans la bande de fréquence alpha (7-13 Hz) pour la fenêtre temporelle 0-6 secondes, correspondant à la phase d'ERD (Figure 4.23, colonne de gauche). D'autres participants présentent une meilleure précision dans la bande de fréquence alpha + bêta (8-30 Hz) pour la fenêtre temporelle 0-6 secondes (Figure 4.22, colonne de droite). Enfin, certains participants présentent un des résultats plus précis si la classification est réalisée dans la bande de fréquence bêta (15-25 Hz) pour la fenêtre temporelle 6-12 secondes, correspondant à la phase d'ERS post-MI (Figure 4.23, colonne du milieu).

Dans cette étude, nous avons montré que ces résultats s'expliquent en partie par une modulation somatotopique de l'activité du cortex moteur différente selon le profil du sujet. En effet, les sujets ayant une précision de détection supérieure dans la bande de fréquence bêta après la MI (Figure 4.24, Profil 2) présente une forte ERS controlatérale pendant cette période et une ERD bilatérale pendant la MI dans les bandes alpha et alpha + bêta (voir sujet 2, Figure 4.25). Ces résultats sont d'ailleurs confirmés par le moyennage des différents sujets selon l'appartenance à leur profil (Figure 4.24). L'ERD bilatérale pendant la MI, associée à une ERS controlatérale et une ERD ipsilatérale après la MI pourrait expliquer pourquoi ces sujets présentent une meilleure précision de détection dans la bande de fréquence bêta. A l'inverse, les sujets qui présentent une précision de détection plus élevée dans les bandes de fréquence alpha et alpha + bêta pendant la MI (Profils 1 et 3, Figure 4.24) génèrent une forte ERD controlatérale pendant la tâche (Figures 4.24 et 4.25). Après la MI, dans les trois bandes de fréquences, ces sujets ne présentent aucune ERD controlatérale, ni de rebond bêta dans la bande de fréquence bêta (voir sujet 10, Figure 4.25). Pris ensemble, ces résultats montrent que les taux de classifications obtenus peuvent être améliorés en prenant en compte chaque participant et son profil spécifique. La caractérisation des profils de chaque sujet sera d'autant plus utile dans le cadre de la détection d'un réveil peropératoire car il est avant tout nécessaire d'éviter l'apparition de faux-négatifs, c'est-à-dire de ne pas détecter la reprise de conscience d'un patient à cause de son profil particulier.



**Figure 4.24:** Cartes topographiques des ERD/ERS pour les trois bandes de fréquences (alpha : 7-13 Hz ; bêta : 15-25 Hz ; alpha + bêta : 8-30 Hz) pour deux tâches de MI (main gauche et main droite). Le profil 1 représente un moyennage pour les sujets 10, 13 et 14, qui ont une meilleure performance pendant la phase d'ERD (0-6 s) dans la bande alpha. Le profil 2 représente la moyenne pour les sujets 2, 4, 5, 6, 7 et 12, qui ont de meilleures performances pendant la phase ERS (6-12 s) dans la bande de fréquence bêta. Le profil 3 représente la moyenne pour les sujets 1, 3, 8, 9, 11 et 15, qui ont une meilleure performance pendant la phase ERD (0-6 s) dans les bandes de fréquences alpha + bêta. La couleur rouge correspond à une ERS forte et la couleur bleue à une ERD forte.





**Figure 4.25:** Cartes topographiques de ERD/ERS dans trois bandes de fréquences (alpha : 7-13 Hz ; bêta : 15-25 Hz ; alpha + bêta : 8-30 Hz) pour deux tâches de MI (main gauche et main droite). Le sujet 10 est représentatif du profil 1. Le sujet 2 est représentatif du profil 2. Le sujet 11 est représentatif du profil 3. La couleur rouge correspond à une ERS forte et la couleur bleue à une ERD forte.

#### 4.3.4.3 Variabilité inter-sujets

Les résultats obtenus dans cette expérience sont à prendre avec précaution. En effet, si certains sujets présentent des modulations ERD/ERS bien localisées selon le membre impliqué dans l'imagination de mouvement, d'autres sujets ne présentent pas des patterns aussi clairs, et pour preuve le taux de classification des différentes MI isolées et combinées est très variable d'un sujet à l'autre (Figures 4.16, 4.20, 4.21 et 4.22). Ce n'est pas étonnant de voir une telle variabilité dans les expérimentations BCI reposant sur les tâches d'imaginations motrices [426, 427, 428, 259, 294]. Cette variabilité peut avoir pour origine le design expérimental de notre étude. Dans cette étude, les participants ont réalisé un léger entraînement pour maîtriser les 7 imageries mentales, mais ils ont dû faire face à plusieurs difficultés.

D'abord, certains participants ont eu beaucoup plus de facilités à maîtriser la tâche que d'autres, en particulier le sujet 4 qui avait déjà participé à plusieurs expériences BCI et qui pratiquait la méditation quotidiennement. Il est évident que ce type de participant possède des facilités de concentration, de visualisation et de ressentis par rapport à un participant lambda, ce qui pourrait expliquer ses très bonnes performances [429, 430, 431]. Ensuite, le fait de devoir effectuer 7 tâches d'imageries mentales était particulièrement difficile pour les participants, et nécessiterait un temps d'apprentissage beaucoup plus long [432]). En effet, réussir les tâches d'imaginations motrices isolées n'est déjà pas une chose facile, mais devoir combiner différents types d'imaginations de mouvements entre elles est particulièrement complexe [345]. Il se peut également que l'état de repos soit une des causes de la variabilité des performances entre les sujets. Comme l'indique plusieurs études, il y a une corrélation entre la puissance des rythmes sensorimoteurs à l'état de repos et la performance BCI [287, 413, 433]. Le problème avec l'état de repos c'est également qu'il n'existe aucune consigne claire pour induire un état mental discriminant par rapport à la tâche d'imagination de mouvement. Le manque de consigne claire, associé à la forte variabilité de l'état de repos entre les sujets [413] ne facilite pas la discrimination entre les deux classes. Enfin, la durée totale de l'expérience (> 3h) associée au temps de chaque imagination motrice (6 s) était particulièrement éprouvant pour les participants et peut expliquer la variabilité dans nos résultats [377].

#### 4.3.5 Conclusion

Dans le contexte du réveil péropératoire, et plus particulièrement d'un patient qui essaye de bouger un membre (main ou pieds) pour prévenir le personnel médical de sa détresse, nous souhaitons savoir s'il était possible de détecter différents types de tentatives de mouvements, que ce soit des tentatives de mouvements isolés ou des tentatives de mouvements combinés. En effet, dans le cadre de la conception d'une BCI spécialisée dans la détection des réveils péropératoires, il faudra que celle-ci puisse détecter plusieurs tentatives de mouvement différents, et si possible une combinaison de tentatives de mouvements dans le cas où les patients tenteraient de bouger plusieurs membres en même temps. Dans cette étude, les modulations d'ERD et d'ERS générées par chacune des imaginations motrices (isolées et combinées) et les taux de classification associés ont été analysés et montrent une localisation spécifique des patterns moteurs selon le membre impliqué dans l'imagination de mouvement. Durant les MI combinés, certains participants montrent une superposition des patterns d'ERD sur plusieurs électrodes. Cette superposition permet une détection des imaginations motrices combinées aussi précise qu'une imagination motrice isolée, et suggère qu'il sera possible de détecter une tentative de mouvement globale lors d'un réveil péropératoire.

## 4.4 Conclusion du chapitre

Dans ce chapitre, nous avons présenté trois études, menées sur des groupes de participants différents, pour mieux comprendre de quelle manière l'activité cérébrale motrice était modulée selon des conditions expérimentales proches de celles rencontrées lors d'un réveil peropératoire. La première étude a mis en évidence qu'avoir les yeux fermés influence légèrement la phase d'ERD dans la bande de fréquence mu (7-13 Hz) durant l'action motrice. La deuxième étude a mis en évidence qu'une imagination de mouvement assez courte ( $< 1$  s) pourrait être tout autant détectable qu'une imagination de mouvement continue pendant plusieurs secondes. Enfin, la troisième étude a montré que la localisation somatotopique des ERD et des ERS durant les imaginations motrices isolées et combinées permettra de détecter une tentative de mouvement globale lors d'un réveil peropératoire.

Dans le prochain chapitre, nous verrons que la stimulation du nerf médian (*Median Nerve Stimulation*, MNS) est une approche très prometteuse pour concevoir une BCI qui permettrait de détecter les réveils peropératoires.



# 5

## Une BCI basée sur la stimulation du nerf médian

### Sommaire

---

<b>5.1</b>	<b>La MNS : nouvelle approche pour détecter le réveil peropérateur .</b>	<b>92</b>
5.1.1	Introduction . . . . .	92
5.1.2	Matériel et méthode . . . . .	96
5.1.3	Résultats . . . . .	100
5.1.4	Discussion . . . . .	104
5.1.5	Conclusion . . . . .	109
<b>5.2</b>	<b>Étude de la MNS avant, après et pendant une imagination de mouvement . . . . .</b>	<b>109</b>
5.2.1	Introduction . . . . .	109
5.2.2	Matériel et Méthode . . . . .	111
5.2.3	Résultats . . . . .	115
5.2.4	Discussion . . . . .	122
5.2.5	Conclusion . . . . .	129
<b>5.3</b>	<b>Conclusion du chapitre . . . . .</b>	<b>129</b>

---

La plupart des BCI basées sur l'imagination motrice utilisent aujourd'hui une communication active *synchrone* où l'utilisateur est explicitement invité à effectuer une imagination de mouvement après un signal visuel ou sonore, cela facilitant la tâche du système, qui sait dès lors, où *regarder* dans le signal EEG. Malheureusement, lors d'un réveil peropérateur, aucun indice temporel n'indiquera le moment où le patient essaiera de bouger. C'est pourquoi il est nécessaire de concevoir une BCI passive *asynchrone*, c'est-à-dire sans indications temporelles explicites données au patient pour imaginer un mouvement. Cette nouvelle BCI ne peut pas être basée sur des actions motrices préalablement planifiées dans le temps par l'expérimentateur, mais bien sur la réaction accidentelle et imprévue du patient pendant le réveil peropérateur. Pour ce faire, le premier défi est de pouvoir détecter la tentative de mouvement d'une personne victime d'AAGA sans aucun marqueur temporel. Cela revient à analyser le signal EEG en continu avec une BCI asynchrone. Les BCI asynchrones n'utilisent aucun marqueur temporel ou trigger pour

fonctionner, et sont par conséquent bien plus adaptées à ce type de situation, mais sont également moins efficaces en termes de précision de détection [23, 312]. Le deuxième défi est d'obtenir une précision de détection suffisante, celle-ci étant garante de la fiabilité d'un dispositif qui pourrait être utilisé chez des patients.

Pour répondre à ces deux défis et réussir à concevoir une BCI permettant de détecter un réveil peropératoire, nous montrerons dans ce chapitre que la stimulation du nerf médian (Median Nerve Stimulation en anglais, MNS) est une approche très prometteuse. Dans la première section, nous décrirons une première étude montrant les modulations induites dans l'EEG par une stimulation du nerf médian et nous verrons que ces modulations tendent à être fortement modifiées lorsque celle-ci est couplée à une imagination de mouvement. Ces résultats laissent envisager un système en routine où le patient serait stimulé régulièrement au niveau du nerf médian, tandis qu'un dispositif de BCI passive analyserait les modulations d'ERD et d'ERS du cortex moteur pour vérifier si le patient essaye de bouger ou non. Dans la deuxième section, nous présenterons une deuxième étude où nous avons investigué l'influence de la phase temporelle dans laquelle va apparaître la MNS par rapport à la tentative de mouvement, c'est-à-dire observer de quelle manière la réponse EEG d'une MNS réalisée à intervalles réguliers est modifiée par une tentative de mouvement réalisée à des temps aléatoires, comme cela sera le cas lors d'un réveil peropératoire.

## 5.1 La MNS : nouvelle approche pour détecter le réveil peropératoire

### POINTS CLÉS

- **Questions :** La stimulation du nerf médian peut-elle aider à détecter une imagination motrice ? Si oui, l'utilisation d'une BCI basée sur la stimulation du nerf médian est-elle plus pertinente qu'une BCI standard ?
- **Résultats :** Lorsque la stimulation du nerf médian est combinée à une imagination de mouvement, cela modifie fortement les ERD et ERS générées normalement par la stimulation. En effet, l'ERS a tendance à disparaître, ce qui permet à une BCI basée sur une stimulation du nerf médian de mieux détecter l'imagination de mouvement ( $p < 0,01$ ).
- **Signification :** L'approche innovante basée sur la stimulation du nerf médian pourrait améliorer la détection des réveils peropératoires lors de l'anesthésie générale.

### Articles associés

- **Rimbert S**, Riff P, Gayraud N, Schmartz D and Bougrain L (2019) Median Nerve Stimulation Based BCI : A New Approach to Detect Intraoperative Awareness During General Anesthesia. *Front. Neurosci.*

### 5.1.1 Introduction

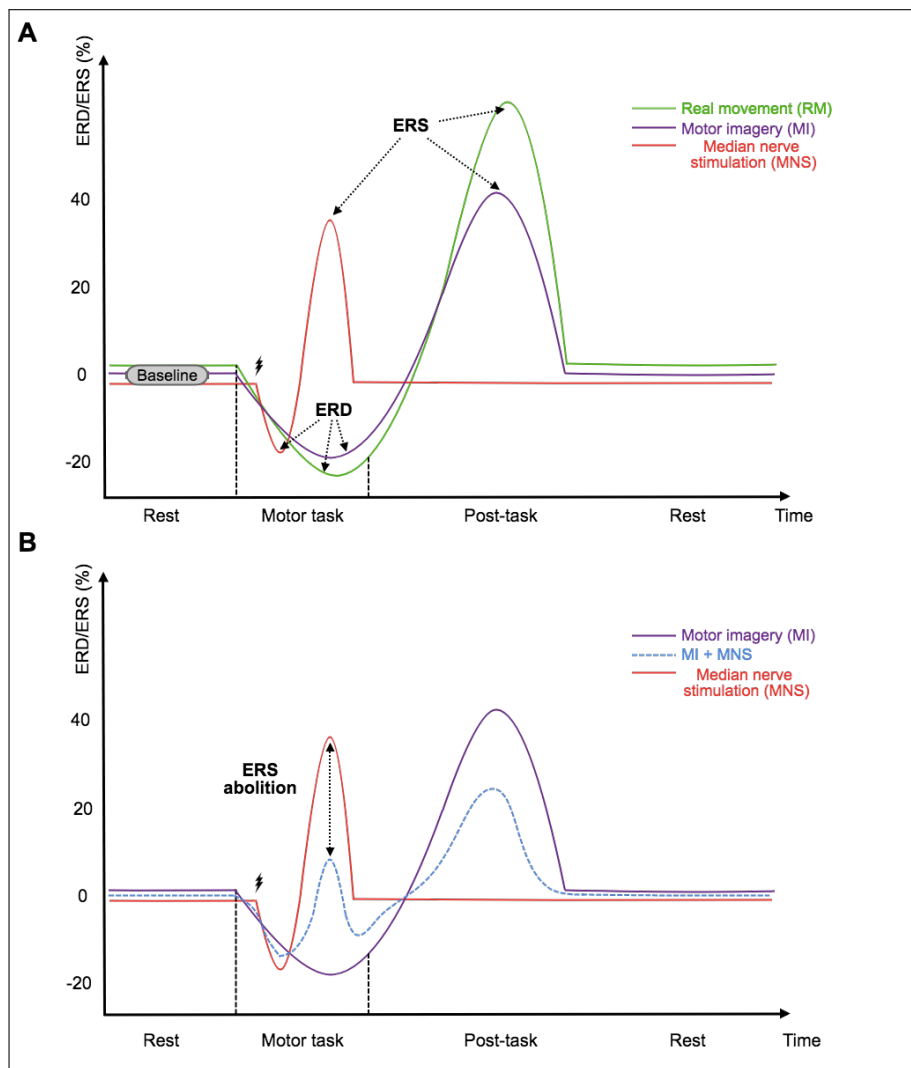
Se réveiller pendant une intervention chirurgicale est une expérience terrifiante, à la fois pour les patients, qui la considère comme la pire de leur vie, mais aussi pour le personnel soignant qui craint que cette situation n'arrive sous leur autorité [434, 1]. Le réveil peropératoire apparaît lorsque la profondeur de l'anesthésie induite par les anesthésiques n'est pas suffisante pour

compenser les stimuli chirurgicaux liés à l'acte chirurgical [3, 13]. Aucune technique, que ce soit via la surveillance des signes cliniques, ou grâce au signal EEG frontal (e.g. *Bispectral Index*, *Patient State Index*, *Entropy*) n'est actuellement satisfaisante pour évaluer efficacement la profondeur de l'anesthésie générale et détecter une conscience peropératoire (Chapitre 2; [148, 435, 95]).

Pourtant, les réveils peropératoires conduisent à ce type de témoignage : “*Je ne pouvais pas respirer, je ne pouvais pas bouger ou ouvrir mes yeux*” [2]. Ce témoignage montre que la première réaction du patient dans cette situation est de bouger pour prévenir le personnel médical [18, 2]. Malheureusement, dans la majorité des chirurgies, le patient est préalablement curarisé, ce qui provoque un blocage neuromusculaire, empêchant alors tout mouvement de celui-ci (Chapitre 3; [1, 77]).

Actuellement, un mouvement réel, un mouvement imaginé ou une tentative de mouvement peuvent être détectés en analysant le signal EEG grâce à une interface cerveau-ordinateur [245, 311, 309]. La détection d'une tentative de mouvement est possible car comme explicité dans le Chapitre 3, la phase de préparation motrice présente des variations de puissance dans les bandes de fréquences mu et bêta. Les rythmes sensorimoteurs sont directement impactés par une imagination de mouvement : avant et pendant par une diminution progressive de la puissance dans les bandes mu-alpha (7-13 Hz) et bêta (15-30 Hz) [190, 20]; et après la fin de l'imagination de mouvement, par une augmentation de la puissance - principalement dans la bande bêta. Ces modulations sont respectivement connues sous les noms de désynchronisation liée à l'événement (ERD) et de synchronisation liée à l'événement (ERS) ou de rebond bêta post-mouvement [185, 436, 437] (Figure 5.1).

L'existence d'un signal préparatoire identifiable en temps réel suggère qu'il serait possible de détecter la tentative de mouvement d'un patient victime de réveil peropératoire au sein du signal EEG. En 2016, Blockland et ses collaborateurs ont étudié l'effet du propofol, un anesthésique couramment utilisé, sur les signaux EEG du cortex moteur. Ils ont vérifié la pertinence de cette approche pour améliorer le suivi de l'anesthésie générale [309, 301]. Dans cette étude, les patients n'ont pas été complètement anesthésiés et on leur a demandé d'effectuer des mouvements à l'aide de signaux sonores pendant qu'une dose croissante d'anesthésique leur était administrée. Cette première approche montre que le domaine des BCI pourrait contribuer à la problématique de l'AAGA. Cependant, l'étude menée par Blockland et al. était basée sur la communication active synchrone, c'est-à-dire qu'on demandait explicitement aux sujets volontaires d'effectuer un mouvement pendant l'expérience après un signal sonore, ce qui ne reflète pas la réalité d'un réveil peropératoire. Dans cette situation particulière, utiliser une BCI synchrone semble plus adaptée [438, 312]. En effet, en matière de paradigme, nous souhaitons distinguer deux états : (i) un état de repos et (ii) un état de tentative de mouvement lorsque le patient tente de bouger. Le premier défi est donc d'être capable de détecter la tentative de mouvement d'une personne victime de l'AAGA sans aucun repère temporel. Cela équivaut à réaliser une analyse continue du signal EEG avec peu d'indications sur les phases temporelles à étudier, ce qui risque d'impacter directement la précision en termes de classification. En effet, plusieurs études ont mis en évidence que les BCI asynchrones souffraient d'une perte de performance par rapport aux BCI synchrones [22, 23]. Le deuxième défi est d'obtenir un niveau de détection assez précis pour garantir que la BCI puisse être assez fiable pour être utilisée avec des patients. C'est un problème de taille quand on sait qu'actuellement, la précision obtenue pour une classification à deux classes MI vs Repos varie entre 75% et 95% [252, 205, 251]. La littérature fait même état d'une incapacité pour certains sujets d'utiliser les BCI puisqu'ils affichent une précision



**Figure 5.1:** (A) Illustration schématique du timing et des amplitudes attendues de la désynchronisation et de la synchronisation induites lors d'un mouvement réel, d'une imagination de mouvement et d'une stimulation du nerf médian. (B) Illustration du timing et des amplitudes attendues de la désynchronisation et de la synchronisation induites par une stimulation du nerf médian lors d'une imagination motrice

de détection inférieure à 70% [307, 294, 379, 413, 439]. L'origine de cette incapacité peut être multiple : algorithme de classification non adapté [252, 251, 307], mauvais apprentissage de la tâche d'imagination motrice [440], mauvaise acquisition du signal EEG [441, 442, 443], voire une différence neuroanatomique individuelle [133, 380]. Concernant ce dernier point, certaines études ont d'ailleurs mis en évidence l'absence d'ERD pendant le mouvement volontaire, voire d'ERS post-mouvement, alors que la tâche motrice avait bien été exécutée, laissant supposer que les patterns moteurs n'apparaissent pas chez toutes les personnes [444, 185]. En effet, l'orientation des neurones pyramidaux est primordiale pour l'acquisition du signal EEG acquis au niveau du scalp, et il est possible qu'une organisation légèrement différente pour certains sujets explique cette particularité [128]. L'exemple qui illustre le mieux ce propos est celui d'un individu dont le cerveau fonctionnait normalement alors que 90% du tissu cérébral était manquant [445]. Enfin,



les performances de classification actuelles représentent une réalité somme toute relative car ils sont issus d'expérimentations réalisées dans des conditions de laboratoire, c'est-à-dire sans perturbations extérieures (e.g. bruit, vibrations, isolation aux champs électromagnétiques), avec un matériel d'acquisition de haute précision (avec un grand nombre d'électrodes, un long temps de préparation, du gel), avec des sujets bien entraînés aux tâches mentales. Et pourtant, la classification qui en résulte, et qui est d'ailleurs trop souvent réalisée offline, demeure trop limitée pour être utilisée en routine hospitalière [379].

Pour répondre à ces deux exigences, nous proposons d'utiliser une BCI basée sur la stimulation du nerf médian (MNS). En effet, des études antérieures ont montré qu'une stimulation indolore du nerf médian induit une ERD pendant la stimulation ainsi qu'une ERS post-stimulation dans le signal EEG [244, 184, 386, 344] (Figure 5.1A). Au niveau comportemental, la MNS à faible intensité (entre 5-15 mA) entraîne une contraction involontaire entre le pouce et l'index, sans aucune sensation douloureuse. Ainsi, la MNS recrute les fibres proprioceptives et cutanées, entraînant alors l'entrée d'afférences sensorielles ayant pour conséquence une activation du cortex somatosensoriel. Cette activation est visible via un potentiel évoqué somatosensoriel (*Somatosensory Evoked Potential* en anglais, SEP) qu'on nomme également *la composante N30* [446, 447]. Au niveau du cortex moteur, Pfurtscheller et ses collaborateurs proposent que les afférences sensorielles ont un effet inhibiteur, ce qui provoquerait l'apparition de l'ERS [344]. Pour aller dans ce sens, Cassim et al. ont réalisé une expérience où l'effet d'une MNS était comparé à une stimulation cutanée de l'index. Dans le cas d'une MNS, il y a un recrutement des fibres proprioceptives ainsi que des fibres extéroceptives, ce qui provoque une ERS plus important qu'après une stimulation cutanée de l'index où seules les fibres extéroceptives sont recrutées. Cette expérience met en évidence le fait que l'ERS post-stimulation dans la bande de fréquence bêta est directement dépendante de la quantité et du type d'entrées afférentes perçues par le cortex sensorimoteur [369, 448]. Plus intéressant encore, lorsque la stimulation du nerf médian est réalisée pendant une tâche motrice (e.g. mouvement ou imagination de mouvement), alors le rebond bêta post-stimulation disparaît ou diminue considérablement [449, 386, 185, 344].

Si le phénomène d'abolition du rebond bêta est robuste, l'origine fonctionnelle de celui-ci est encore débattue. En effet, parallèlement à la disparition du rebond bêta, la composante SEP N30, qui est souvent associée à une excitation du cortex moteur, a tendance à diminuer, ce qui suggère une concurrence entre les entrées sensorielles recrutées par la stimulation et les entrées sensorielles liées à la production de la tâche motrice [450]. Une autre hypothèse pourrait expliquer que l'ERS post-stimulation disparaît pendant l'exécution d'une tâche motrice : la MNS entraînerait une inhibition du cortex moteur, et activerait parallèlement le cortex sensorimoteur. Par contre, si la MNS est effectuée alors qu'une autre tâche motrice a déjà commencé, cela augmenterait l'excitation du cortex moteur et entraînerait alors une compensation de celui-ci, provoquant l'absence de rebond bêta [344]. Enfin, l'hypothèse d'une addition des composantes d'ERD et d'ERS dans une fenêtre temporelle étroite est soutenue par d'autres études. Cette hypothèse suggère que les processus moteurs pour la manipulation de l'objet exercent un phénomène de *gating* qui empêche la mise en jeu des processus à l'origine du rebond, d'où son abolition [244, 184, 185].

Puisqu'une MNS au repos génère des patterns d'ERD et d'ERS et que ceux-ci sont fortement modifiés lors d'un mouvement ou d'une imagination de mouvement, cela pourrait permettre d'aider à la détection d'un réveil peropératoire via une BCI passive. En effet, grâce à ces résultats antérieurs, nous pouvons envisager un système de routine où le patient serait stimulé régulièrement au niveau du nerf médian, tandis qu'un dispositif de BCI passive analyserait les

modulations d'ERD et d'ERS du cortex moteur pour vérifier si le patient essaye de bouger ou non. Malheureusement, très peu d'études existent à ce sujet, et l'effet de la MNS pendant l'imagination motrice doit être étudié plus en détail. De plus, aucune étude n'a jusqu'alors évalué l'effet d'une classification MI + MNS vs MNS. De ce fait, on ne sait pas si ce nouveau type de classification est plus performant qu'une classification réalisée sur les classes MI vs Rest, et si elle pourrait être utilisée dans le cas d'une détection de réveil peropératoire.

L'objectif est donc d'analyser l'activité de l'EEG sur le cortex moteur et (i) de vérifier que la MNS génère des désynchronisations (ERD) et des synchronisations (ERS) dans les bandes de fréquences mu et bêta ; (ii) de confirmer qu'elles sont modulées par une imagination de mouvement ; et (iii) de démontrer qu'une classification basée sur ce phénomène serait plus efficace que celle qui est établie via une classification plus classique, basée sur les modulations produites par une imagination de mouvement et un état de repos. Pour ce faire, nous avons enregistré le signal EEG de 128 électrodes chez 16 sujets volontaires en bonne santé ayant réalisés 4 tâches motrices : mouvement réel, imagination motrice, stimulation seule et stimulation du nerf médian pendant une imagination motrice.

## 5.1.2 Matériel et méthode

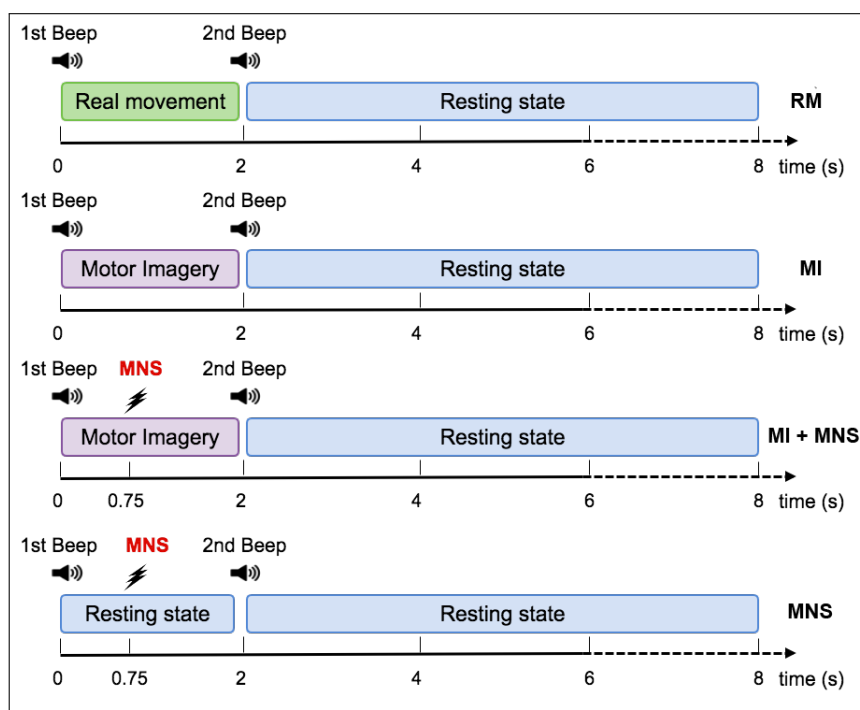
### 5.1.2.1 Participants

16 sujets volontaires sains (8 femmes ; 19 à 57 ans ;  $28,5 \pm 13,3$ ) ont été recrutés pour cette étude. Tous les sujets volontaires respectent les critères d'inclusion (droitiers, âgés de 18 à 60 ans, sans antécédents médicaux qui auraient pu influencer la tâche, comme le diabète, un traitement contre la dépression ou des troubles neurologiques). Les participants ont préalablement signé un consentement éclairé qui a été approuvé par le comité éthique de l'Inria (COERLE, numéro d'agrément : 2016-011/01).

### 5.1.2.2 Tâches expérimentales

Un des objectifs de l'étude est de mieux comprendre l'apparition des patterns moteurs d'ERD et d'ERS pour 4 conditions motrices différentes : mouvement réel (*Real Movement* en anglais, RM), imagination motrice kinesthésique (MI), stimulation du nerf médian pendant une imagination motrice kinesthésique (MI + MNS) et stimulation du nerf médian au repos (MNS) (Figure 5.2). Toutes les conditions étaient effectuées les yeux fermés. Les deux premières conditions motrices (RM et MI) permettront d'évaluer la fiabilité du dispositif expérimental et serviront surtout de témoins vis-à-vis des deux autres conditions, qui sont quant à elles plus centrales dans l'étude car elles visent à démontrer qu'une MNS pourrait être à la base d'une BCI pour détecter la tentative de mouvement au cours d'un réveil peropératoire.

**Mouvement réel :** la condition RM consistait en une flexion isométrique entre le pouce et l'index sur un bouton de pointeur (Figure 5.4). Un bip à basse fréquence indiquait quand le sujet devait démarrer le mouvement. La tâche de préhension a été maintenue pendant 2 secondes. Puis un second bip indiquait quand le sujet devait arrêter d'appuyer sur le pointeur (Figure 5.2). Le choix de ce mouvement repose sur trois arguments. Premièrement, nous souhaitions avoir un mouvement réel facile à exécuter pour les sujets, et avec un minimum de variabilité possible dans l'exécution du mouvement. Deuxièmement, il était important que le mouvement volontaire étudié soit similaire au mouvement involontaire provoqué par la stimulation du nerf médian. Enfin, il a été précédemment montré que ce mouvement génère suffisamment de modulations au niveau du cortex moteur pour être visible dans l'EEG [351, 323].

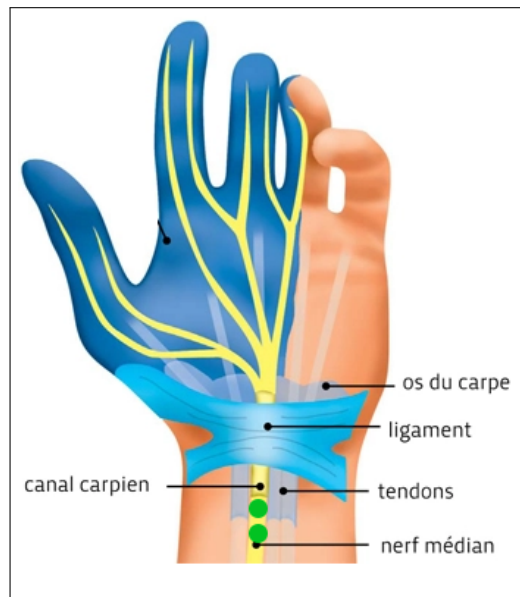


**Figure 5.2:** Schéma expérimental représentant un essai pour les 4 conditions motrices : mouvement réel, imagination motrice kinesthésique, stimulation du nerf médian pendant une imagination motrice kinesthésique et stimulation du nerf médian seule. Pour toutes les tâches motrices, un bip à basse fréquence indiquait quand commencer la tâche. Pour la condition MI + MNS, la MNS arrivait 750 millisecondes après le premier bip sonore. La fin de la tâche motrice était annoncée par un deuxième bip sonore et suivie d'une période de repos de 6 secondes.

**Imagination motrice kinesthésique :** pour la condition MI, les sujets devaient imaginer le mouvement précédent, en essayant de ressentir un maximum de sensations normalement provoquées par le mouvement réel, mais sans aller jusqu'à l'exécution motrice. De la même manière qu'en condition de mouvement réel, un bip à basse fréquence indiquait quand le sujet devait démarrer l'imagination motrice kinesthésique, celle-ci étant maintenue pendant 2 secondes, jusqu'à ce qu'un second bip indiquait la fin de la tâche (Figure 5.2).

**Imagination motrice et stimulation du nerf médian :** durant la condition MI + MNS, les sujets devaient imaginer la tâche motrice tandis que leur nerf médian était stimulé 750 millisecondes après le début de la tâche (Figure 5.2). Comme dans les conditions précédentes, un bip à basse fréquence indiquait au sujet quand il pouvait démarrer la MI et un bip à haute fréquence indiquait quand l'arrêter. Le temps de 750 millisecondes à laquelle arrivait la MNS a été choisi afin que celle-ci arrive au cours de la phase d'ERD. Nous avons placé les deux électrodes de stimulation sur le poignet selon les normes [244, 184, 451] (Figure 5.3). La durée de la stimulation était de 100 ms et l'intensité de stimulation était adaptée à chaque sujet et variait entre 8 et 15 mA.

**Stimulation du nerf médian au repos :** lors de la condition de la stimulation du nerf médian seul, il s'agissait simplement de réaliser une MNS au repos. L'intensité de stimulation était adaptée à chaque sujet et variait entre 8 et 15 mA.



**Figure 5.3:** Représentation de la localisation du nerf médian au niveau de l'avant-bras et de la main. Les deux électrodes qui ont été placées sont représentées par des points verts <sup>1</sup>.

### 5.1.2.3 Protocole expérimental

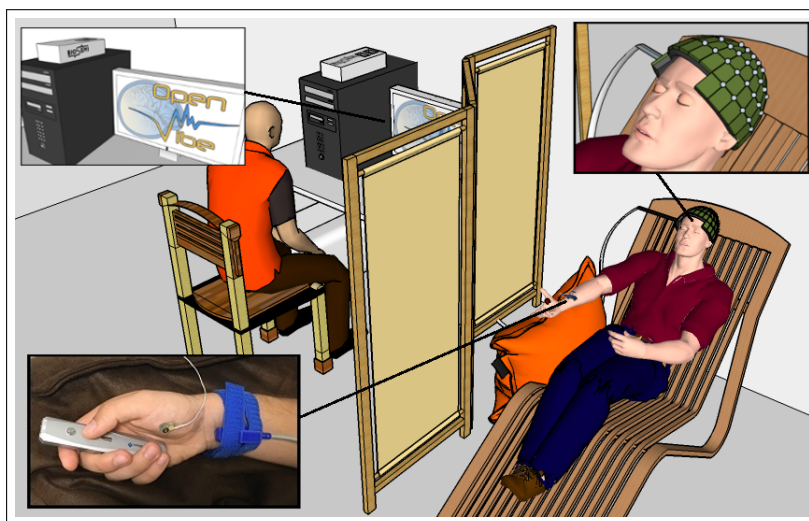
Chaque sujet a participé à une session de 120 minutes divisée en 4 phases :

1. installation du casque EEG (40 minutes) ;
2. sélection de l'intensité de la MNS nécessaire pour produire un micro mouvement entre le pouce et l'index (10 minutes) ;
3. exécution des conditions de RM, MI, MI + MNS et MNS (60 minutes) ;
4. désinstallation du casque EEG et debriefing (10 minutes).

Les 4 conditions ont été remplies le même jour et divisées en deux runs de 26 essais chacun, représentant 52 essais pour chaque condition motrice. La durée d'un essai était de 8 secondes  $\pm$  1 seconde de durée aléatoire pour éviter une anticipation (Figure 5.2). L'ordre des runs a été randomisé pour chaque sujet afin d'éviter que la fatigue, le dessèchement du gel ou d'autres facteurs puissent causer d'éventuels biais dans les résultats. Au début de chaque run, le sujet est resté détendu pendant 15 secondes. Des pauses de quelques minutes étaient programmées entre les runs pour prévenir la fatigue du sujet. Pendant toute la durée de l'expérience, les sujets étaient assis sur une chaise confortable avec repose-jambes, leur bras droit reposant sur un petit coussin afin que le pointeur puisse reposer dans la main des sujets sans tension (Figure 5.4).

### 5.1.2.4 Acquisition des données EEG

Les signaux EEG ont été acquis avec le logiciel OpenViBE via un amplificateur EEG Biosemi à 128 électrodes actives, selon un montage ABCD. Parmi tous les sites enregistrés, certaines électrodes étaient localisées autour du cortex moteur primaire, du cortex moteur, du cortex somatosensoriel et du cortex occipital. Cela nous a permis d'observer les changements physiologiques dus au mouvement réel, à l'imagerie motrice kinesthésique et à la MNS. L'impédance a été maintenue en dessous de 10k $\Omega$  pour toutes les électrodes afin de s'assurer que le bruit de fond du signal acquis était faible. Une électrode d'électromyogramme externe (EMG) a été ajoutée afin de vérifier qu'il



**Figure 5.4:** Un sujet volontaire en bonne santé était allongé sur une chaise confortable, les yeux fermés. Nous avons utilisé le logiciel OpenViBE pour enregistrer le signal EEG (128 électrodes) et émettre les bips sonores de démarrage et d'arrêt de la tâche motrice ainsi que l'envoi de la stimulation du nerf médian.

n'y avait aucun mouvement pendant la tâche de MI.

#### 5.1.2.5 Pré-traitement du signal

Tous les traitements offline ont été réalisés via le logiciel Matlab 2015b<sup>2</sup> ou à l'aide de la toolbox EEGLAB [341]. Les données ont été traitées au format GDF (*General Data Format*, en anglais) dans EEGLAB. Compte tenu du grand nombre d'électrodes utilisées dans cette étude (128) et de l'objectif de celle-ci, nous avons choisi d'utiliser un référencement moyen commun (CAR) réalisé via EEGLAB [391, 452]. Les résultats ont également été visualisés après application d'un filtre laplacien et ont confirmé ceux décrits ci-dessous [342]. Les signaux EEG ont été ré-échantillonnés à 128 Hz et divisés en périodes de 9 secondes correspondant à 2 secondes avant et 7 secondes après la tâche motrice pour chaque essai. Enfin, nous avons supprimé les essais contenant des artefacts musculaires pouvant affecter les modulations ERD/ERS. Pour ce faire, nous avons utilisé le signal de l'électrode EMG enregistré tout au long de l'expérience. Nous avons également éliminé les essais qui dépassent  $\pm 50 \mu\text{V}$ , suggérant alors des artefacts potentiels [453].

#### 5.1.2.6 Analyse temps-fréquence et carte topographique

Pour analyser les différences entre les quatre conditions, nous avons calculé l'*Event-Related Spectral Perturbation* ou ERSP entre 8 et 35 Hz en utilisant la toolbox EEGLAB. Un test de permutation ( $p < 0.05$ ; 2000 permutations) a été utilisé pour valider les différences en matière de localisation de ces ERSP. En plus de cette analyse, nous avons appliqué un test de correction (FDR). Ce test consiste à mélanger de façon répétitive les valeurs entre les conditions et à recalculer la mesure d'intérêt en utilisant les données mélangées. L'analyse des ERSP topographiques nous a également permis de localiser les zones cérébrales impliquées lors des conditions MI + MNS et MNS.

2. The MathWorks Inc. Natick, MA, USA

### 5.1.2.7 Classification

Le taux de classification a été calculé pour les classes suivantes : RM vs repos, MI vs repos, et MI + MNS vs MNS. Pour les conditions RM et MI, chaque essai a été segmenté en un temps de tâche motrice et un temps de repos, tous deux d'une durée de 2,5 s. La fenêtre temporelle de la tâche motrice commence 0,5 s après le bip de GO, et la fenêtre temporelle de la phase de repos commence 3 secondes avant le bip de GO. Pour les classes MNS et MNS + MI, nous avons choisi une fenêtre temporelle de 3 secondes commençant 0,5 s avant la stimulation nerveuse du nerf médian pour tous les essais. Les signaux EEG ont été filtrés entre 8 et 30 Hz (filtre butterworth d'ordre 5). Pour chaque classe, nous avons recueilli un total de 52 essais. La précision de détection a été calculée grâce à quatre méthodes de classification différentes utilisant une validation croisée en quatre étapes :

- La première méthode repose sur une analyse linéaire discriminante (LDA) avec un Common Spatial Pattern (CSP) [454, 291].
- Pour la deuxième méthode, nous avons utilisé la matrice de covariance de chaque essai et appliqué l'algorithme de la distance minimale aux centres dans l'espace Riemannien (*Minimum Distance to Riemannian Mean*, MDM) pour les classer [297].
- Pour la troisième méthode, nous avons formé une deuxième instance de l'algorithme MDM en utilisant un signal préalablement spatialement filtré. Le signal a été, une fois de plus, généré en utilisant le premier et le dernier des 4 filtres CSP.
- Enfin, pour la quatrième méthode, nous avons calculé le barycentre dans l'espace Riemannien de toutes les matrices de covariance de l'ensemble de données et les avons projetées sur l'espace tangent (TS) à ce point. Ensuite, puisque l'espace tangent est un espace euclidien, nous avons entraîné et utilisé un classificateur de régression logistique (TS+LR). Nous avons choisi d'appliquer un test de Student apparié (bilatéral) pour montrer la différence significative de précision obtenue pour les classes MI vs Repos et MI + MNS vs MNS avec le classificateur TS + LR (Tableau 1, p-value < 0.01).

## 5.1.3 Résultats

### 5.1.3.1 Réponses comportementales

Dans cette étude, la première condition consistait en un mouvement volontaire de saisie entre le pouce et l'index sur un pointeur après un bip sonore de GO. De ce fait, il est possible d'étudier les réponses comportementales en mesurant le temps de réaction d'appui et de relâchement sur le pointeur. Nous avons donc calculé que le temps de réaction entre le premier bip et le début du mouvement était de  $595 \text{ ms} \pm 193 \text{ ms}$ . Le temps de réaction entre le deuxième bip et l'arrêt du mouvement était de  $503 \text{ ms} \pm 117 \text{ ms}$ . Ces deux temps de réaction peuvent être considérés comme conforme à la littérature dans ce domaine [455]. Pour chaque condition motrice, 832 essais ont été acquis (52 pour chaque sujet).

### 5.1.3.2 ERSP du mouvement réel et de l'imagination motrice

- Pour le mouvement réel, nous pouvons observer deux ERD séparés pendant la tâche motrice dans les bandes mu (7-13 Hz) et bêta (15-30 Hz) (Figure 5.5). Dans la bande de fréquence bêta, le premier ERD démarre 300 ms après le signal de GO puis une ERS apparaît 1 s plus tard. Le deuxième ERD apparaît après le bip de fin de tâche et disparaît 750 ms plus tard. En phase post-mouvement, un rebond bêta post-mouvement (PMBR)



apparaît dans la bande bêta et peu après dans la bande mu, ce qui est cohérent avec la littérature [185].

- Tout au long de la condition d'imagination motrice, une ERD continue apparaît dans les bandes de fréquences mu et bêta (Figure 5.5). L'ERD commence 300 ms après le signal de GO et se termine 1200 ms après le bip de fin de tâche. La comparaison statistique ( $p < 0,05$ ) montre une différence significative entre l'ERD de l'imagination motrice et l'ERS intra-ERD du mouvement réel. Après l'imagination motrice le PMBR semble significativement plus faible que celui qui suit le mouvement réel.

### 5.1.3.3 ERSP pour la condition MNS seule et MNS + MI

- Après une MNS au repos, une ERS importante apparaît immédiatement (250 ms) dans la bande de fréquence mu (7-10 Hz) et dans la bande de fréquence basse bêta (15-22 Hz). Cette ERS, qui apparaît juste après la stimulation sera appelée rebond post-stimulation (PSR). Puis, après la MNS, une ERD est générée pendant environ 500 ms suivie d'un second rebond dans les deux bandes de fréquences mu et bêta (Figure 5.5).
- La condition MNS + MI est caractérisée par une interruption de l'ERD au moment de la stimulation. Il est intéressant de noter que le PSR est moins fort dans cette condition ( $p < 0,05$ ) alors que l'ERD (250-500 ms après le MNS) est très similaire à une MNS seule (Figure 5.5).
- Le rebond bêta généré par la MNS semble moins puissant que celui généré lors de la stimulation seule et, au lieu d'un retour à la ligne de base, un ERD mu est visible jusqu'à la fin de la tâche motrice. Enfin, un deuxième rebond apparaît dans les deux bandes de fréquences 1200 ms après l'imagination de mouvement, suivi d'un troisième dans la condition MNS + MI ( $t = 3500$  ms).

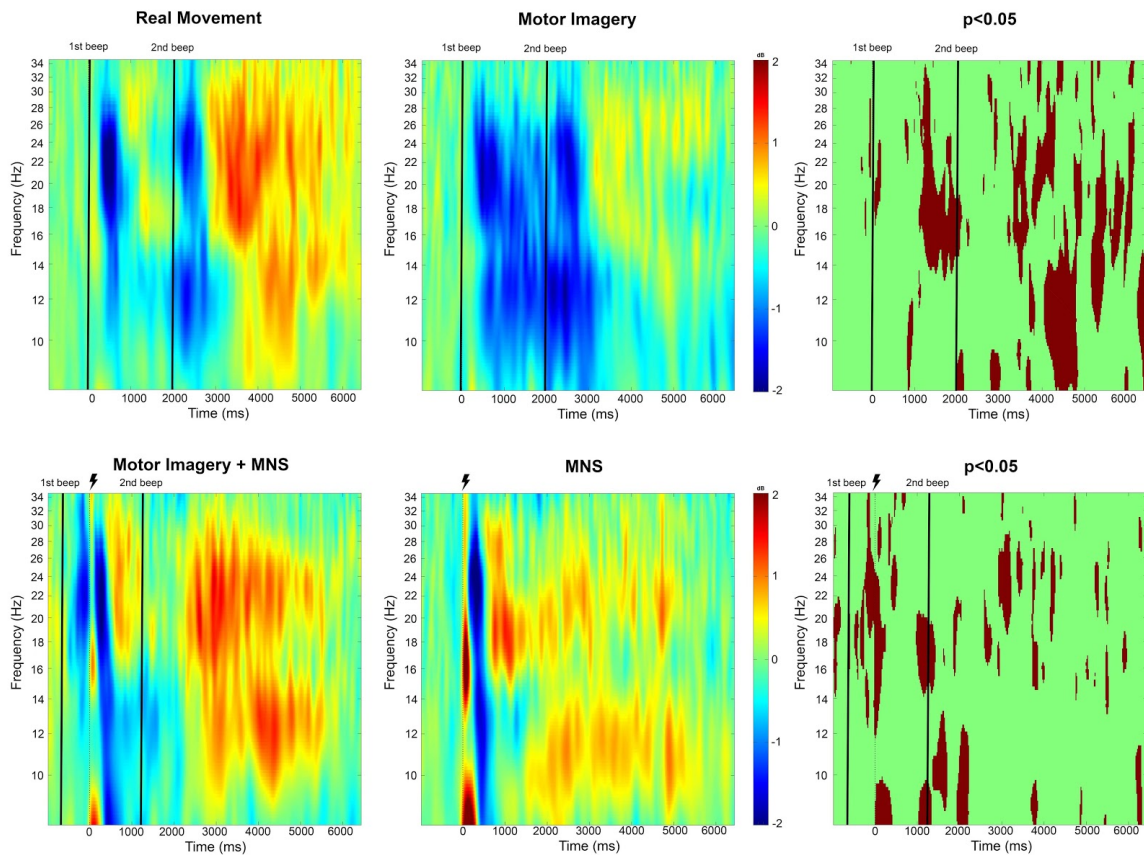
### 5.1.3.4 Localisation ERSP

L'analyse précédente des cartes temps-fréquence de la figure 5.5 a montré que les bandes de fréquences mu (7-13 Hz) et bêta (15-30 Hz) étaient fortement modulées par des synchronisations/désynchronisations pour toutes les conditions motrices. L'objectif premier de cette étude est de distinguer les deux conditions MI+MNS et MNS entre elles donc seules les cartes topographiques pour ces deux conditions ont été représentées (Figure 5.6). De plus, les résultats précédents pour le mouvement réel et la MI sont cohérents avec les résultats déjà existants dans la littérature et ne nécessite pas une étude spécifique. Une bande de fréquences (8-30 Hz) a été choisie pour analyser la localisation des ERD et des ERS.

### 5.1.3.5 Modulation d'ERD et d'ERS

Suite aux résultats obtenus à partir des analyses temps-fréquence (Figure 5.5) et topographiques (Figure 5.6), les modulations ERD et ERS ont été calculées pour trois bandes de fréquences (mu, bêta et mu+bêta) pour tous les sujets. La figure 5.7 met en évidence le grand moyennage pour tous les sujets pour l'électrode C3.

- Dans la bande de fréquences mu, une désynchronisation apparaît et atteint -15% pendant les deux tâches MI et MI + MNS (de 0 à 2000 ms). Cette observation confirme que l'ERD consécutive à l'imagination de mouvement n'est pas affectée par la MNS (outre le léger PSR pour MNS) dans la bande mu. Logiquement, cette désynchronisation n'existe pas pour la condition MNS ;



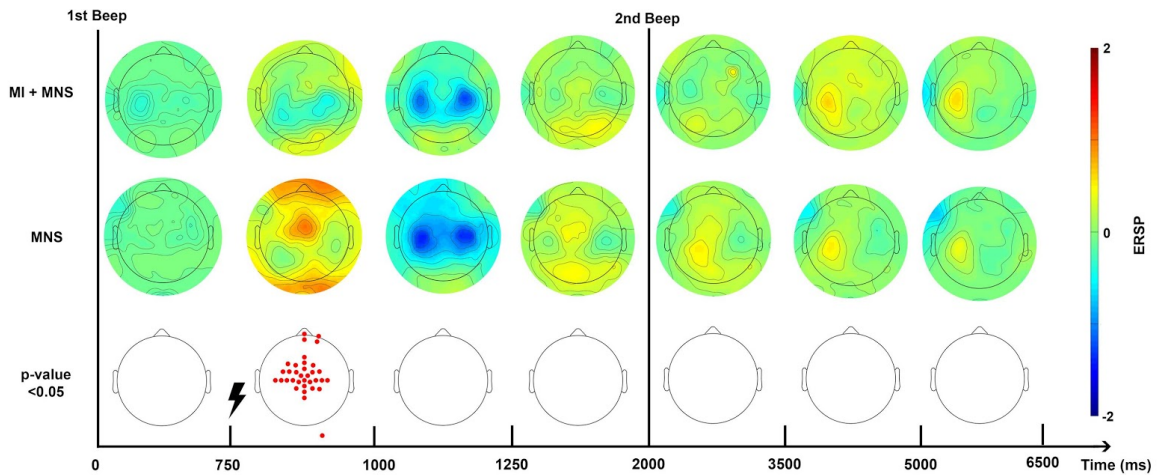
**Figure 5.5:** Analyse temps-fréquence et grand moyennage ( $n=16$ ) des ERSP pour le mouvement réel, l’imagination motrice, l’imagination motrice pendant une stimulation du nerf médian (MI + MNS) et la stimulation (MNS) seule pour l’électrode C3. Une ligne noire montre le bip de GO et le bip d’arrêt. L’éclair indique quand la MNS a commencé. La couleur rouge correspond à une ERS et la couleur bleue à une ERD. La différence significative ( $p < 0,05$ ) est indiquée en marron dans la partie droite de la figure.

- Après la tâche motrice, un léger rebond apparaît pour les conditions MNS et MI + MNS. L’ERD dans la bande de fréquences bêta se comporte de manière similaire à l’ERD dans la bande mu. Seules les conditions MI et MNS affichent cette désynchronisation. Cependant, pour la condition MI + MNS, l’ERD est plus court (1700 ms) que celui en MI seulement (Figure 5.7). Logiquement, en C3, aucun ERD n’apparaît. Comme on peut le voir sur les figures de topographie et de temps-fréquence, une ERS apparaît pour les conditions MNS et MI + MNS. Cette ERS est partiellement diminuée pour la condition MI + MNS, mais elle est suivie d’un rebond post-moteur plus fort (33% à 4 500 ms), également présent pour C2.

### 5.1.3.6 Classification

Pour vérifier que la stimulation du nerf médian peut servir de repère temporel pour détecter une imagination de mouvement, nous avons décidé de comparer les scores de classification pour les deux classes traditionnelles MI vs Repos et les deux classes MNS+MI vs MNS de notre





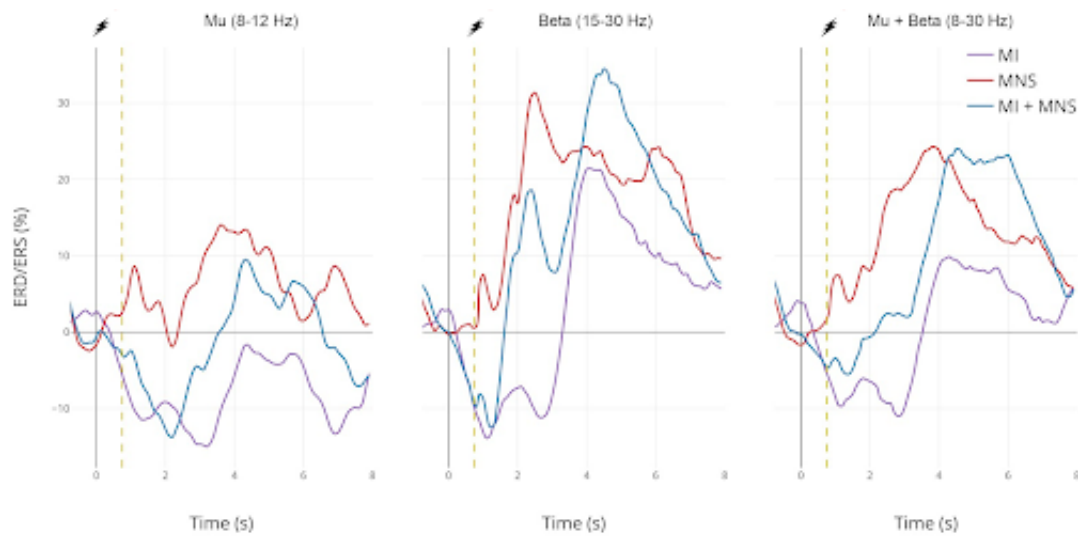
**Figure 5.6:** Cartes topographiques du grand moyennage ( $n=16$ ) des ERSP dans la bande alpha/mu+beta pour les conditions MI + MNS et MNS au repos. Une ligne noire montre le bip de GO et le bip d'arrêt. L'éclair indique quand la MNS a commencé. Une couleur rouge correspond à une ERS et une couleur bleue à une ERD. Les électrodes rouges indiquent une différence significative entre les deux conditions ( $p<0,05$ ).

nouvelle approche. Pour calculer les scores de classification, nous avons pré-traité les données de la manière suivante :

1. application d'un filtre 8-30 Hz (filtre butterworth, d'ordre 5) ;
2. considération des électrodes au niveau du cortex prémoteur, du cortex moteur primaire, du cortex somatosensoriel de la zone fronto centrale, centrale et occipitale (Cz, CCPz, CPz, CPPz, CPP3h, CPP2, CP2, CPP4h, CP6, CP6h, CP4, CP4h, C2, C4h, C4, C6h, C6, FC6, FC6h, FC4, FC4h, FCC2h, FCC2, FFC4h, FC2, FFCz, FCz, FC1, FCC1h, FC1h, FC5, FC5h, FC3, FC3h, C1, C1h, CP1, CCP3h, C3h, C3, C5h, C5, CP5, CP5h, CP3) ;
3. sélection d'une fenêtre temporelle spécifique :  $[-0,5 ; 2,5s]$  pour les deux classes MI+MNS vs MNS,  $[0,5 ; 3s]$  pour les deux classes traditionnelles MI vs Rest. Nous avons utilisé 4 classifieurs différents (MDM, CSP+LDA, CSP+MDM, TS+LR, voir Tableau 1).

Le classifieur TS+LR montre une meilleure détection (Figure 5.8) à la fois pour RM vs Rest et pour MI+MNS vs MNS, c'est pourquoi nous utiliserons ce classifieur pour la suite des résultats. Le fait que le classifieur TS + LR produise une meilleure détection est plutôt attendu. En effet, cette méthode de classification combine les propriétés d'invariance des méthodes basées sur la géométrie Riemannienne et la méthode de régression logistique.

Nos résultats montrent qu'une classification basée sur la stimulation du nerf médian est meilleure qu'une classification basée sur l'imagination de mouvement et le repos (Figure 5.8 ;  $p<0,01$ ). Si l'on observe les résultats individuels de classification pour tous les sujets, on peut voir que 15 sujets sur les 16 ont un meilleur taux de détection en utilisant la stimulation du nerf médian (Figure 5.9). Seul le sujet 13 montre une meilleure performance pour une classification MI vs Repos, mais les résultats ne dépassent pas 60%, ce qui laisse sous-entendre que ce sujet est à classer dans la catégorie *illiterate* [307, 294].



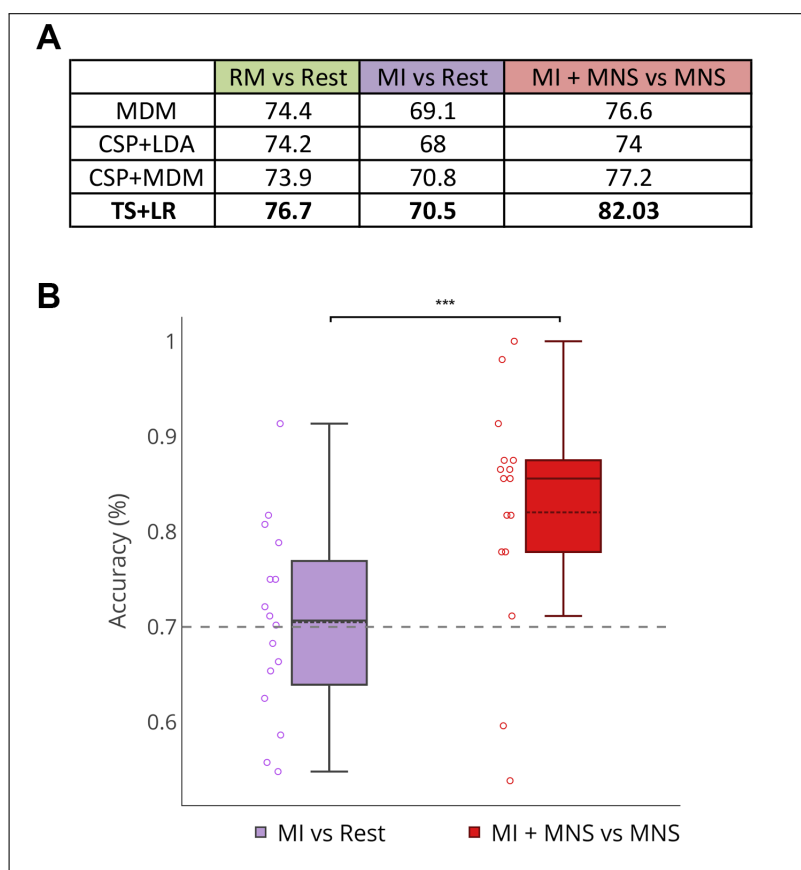
**Figure 5.7:** Grand moyennage ( $n=16$ ) des courbes de modulations ERD/ERS% dans les bandes de fréquences mu (7-13 Hz), bêta (15-30 Hz) et mu+bêta (8-30 Hz) pour les conditions MI (en violet), MI + MNS (en bleu) et MNS (en rouge) pour l'électrode C3. La barre jaune à 750 ms correspond au moment de la MNS. Pour les conditions MNS + MI et MI, l'imagination motrice commençait à 0 s et se terminait à 2 s.

#### 5.1.4 Discussion

Les résultats de cette étude ont confirmé qu'au repos, une stimulation du nerf médian génère une ERD au niveau du cortex sensorimoteur, suivi par une ERS au niveau des cortex moteur et somatosensoriel (Figures 5.5 et 5.6). Lorsque le nerf médian est stimulé alors que le sujet réalise une imagination motrice, les modulations d'ERD et d'ERS attendues sont fortement impactées (Figures 5.5, 5.6 et 5.7). Nous avons également confirmé qu'un classifieur était capable de distinguer une stimulation dans un état de repos, d'une stimulation pendant une imagination de mouvement (Figures 5.8 et 5.9) et cela avec une meilleure précision qu'entre un état de repos et une imagination motrice. Nos résultats montrent donc qu'il paraît possible de mettre en place une BCI fiable basée sur la stimulation du nerf médian pour détecter une tentative de mouvement lors du réveil peropératoire. Dans cette section, nous discuterons de la cohérence des résultats observés dans cette étude, et en particulier de l'impact de l'imagination motrice sur les ERD/ERS générées par la stimulation. Nous aborderons également quels sont les avantages d'une classification basée sur la stimulation du nerf médian et de quelle manière ce travail pourrait être poursuivi pour créer une BCI permettant de détecter la tentative de mouvement d'un patient victime de réveil peropératoire.

##### 5.1.4.1 Modulations ERD/ERS pour le mouvement réel et l'imagination de mouvement

Grâce aux analyses temps-fréquence, nous avons pu observer que pour la condition du mouvement réel l'ERD était entrecoupée d'une ERS durant la phase de mouvement (Figure 5.5). Pourtant dans la littérature, il est plutôt commun de dire qu'une ERD est présente durant toute la phase du mouvement [408, 20, 236]. Cependant, plusieurs études montrent bien qu'un mouvement réel maintenu peut générer une ERD globale, entrecoupée d'une ERS, dans la bande de fréquence bêta [368, 456, 457, 185]. D'ailleurs, c'est souvent le cas lorsque le mouvement à réaliser est un

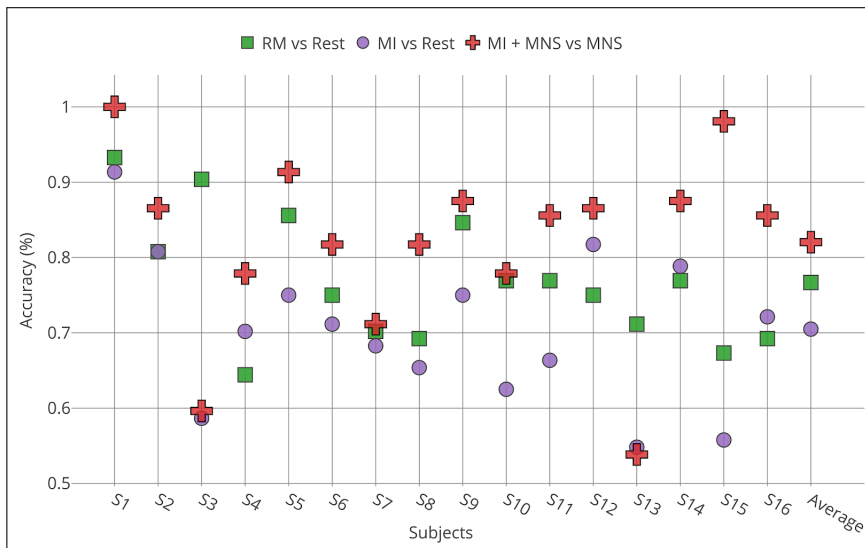


**Figure 5.8:** (A) Grand moyennage ( $n=16$ ) du score de détection obtenue pour 4 classifieurs (MDM, CSP + LDA, CSP + MDM, TS + LR) et pour les trois conditions (RM, MI et MNS + MI) dans la bande de fréquence mu + bêta (8-30 Hz). (B) Boxplots montrant la distribution moyenne ( $n=16$ ) et par sujet du taux de classification pour les deux classes MI vs Rest (en violet) et les deux nouvelles classes MI + MNS vs MNS (en rouge).

mouvement en deux étapes : dans cette étude par exemple, la consigne était à la fois d'appuyer sur le pointeur lors du premier bip, de maintenir ce mouvement, et de relâcher la pression lors du deuxième bip sonore. Pendant la tâche d'imagination motrice, une ERD continue est observée, suggérant que les sujets ont correctement appliqué la consigne de maintien de la MI entre les deux bips sonores (Figure 5.6 et Figure 5.8). L'ERD durant la MI et l'ERS post-MI sont de plus faible amplitude si l'on compare avec le mouvement réel, ce qui est cohérent avec la littérature [19, 20, 207]. Pour ces deux tâches qui ont été réalisées les yeux fermés, nous pouvons constater que cette condition permet tout de même de voir l'apparition d'une désynchronisation significative dans la bande de fréquence mu [458] (voir Chapitre 4).

#### 5.1.4.2 Modulations ERD/ERS pour une stimulation du nerf médian au repos

Nos résultats mettent en évidence qu'une stimulation du nerf médian au repos génère une ERD et une ERS au niveau des zones sensorimotrices (Figure 5.6 et Figure 5.8), ce qui avait déjà été montré dans plusieurs études [184, 244, 386]. Par contre, le fait que l'on puisse observer un rebond post-stimulation (PSR) de suite après la stimulation (Figure 5.6) est quelque chose qui n'a pas encore été mentionné par d'autres études, mais qui pourrait être interprété comme un



**Figure 5.9:** Taux de détection obtenu pour chaque sujet ( $n=16$ ) avec le classifieur TS + LR (8-30 Hz) pour les 3 conditions (RM, MI and MNS + MI).

indicateur de l'attention [195]. Enfin, 500 ms après la MNS au repos, une forte ERD apparaît dans les bandes de fréquences mu et bêta, de manière bilatérale, ce qui avait déjà été décrit par Salenius et ses collaborateurs pour la bande de fréquences bêta [184] mais aussi par Neuper et al., dans les deux bandes de fréquences [386].

#### 5.1.4.3 Modulations ERD/ERS pour une imagination de mouvement accompagnée d'une stimulation du nerf médian

Plusieurs articles ont déjà mis en évidence que la réalisation d'un mouvement ou d'une imagination de mouvement lors de la stimulation du nerf médian avait un impact sur les composantes EEG générées par la MNS [184, 244, 344, 386]. Nos résultats confirment que la MI tend à modifier la présence de l'ERD normalement présente après une MNS. En effet, le PSR est presque aboli pendant la MI (Figure 5.6). En revanche, l'ERD post-stimulation semble inchangée, elle pourrait même s'ajouter à l'ERD due à l'imagination de mouvement (Figure 5.6) tandis que l'ERS post-stimulation semble soit diminuer, soit être abolie (Figure 5.8). Ce qui est intéressant, c'est aussi que nos résultats indiquent que les deux bandes de fréquences ne sont pas affectées de la même manière. En effet, la bande mu est moins affectée par l'effet de la MNS (entre 500 ms et 1400 ms), suggérant alors une différence fonctionnelle entre les deux bandes de fréquences. Enfin, le rebond bêta après l'imagination motrice en présence de stimulation du nerf médian est plus fort que pour la stimulation du nerf médian seule, ce qui implique peut-être un phénomène additif du rebond bêta [185, 459].

Dans l'introduction, nous avons discuté de la probable fusion théorique des deux conditions MI et MNS. A la lumière de nos résultats, il est difficile de dire que la condition MI + MNS correspond exactement à la somme des modulations générées par la condition MI et la condition MNS (Figure 5.8). Cependant, nos résultats suggèrent que la sommation d'une ERD et d'une ERS entraîne une moyenne des deux composantes tandis que, dans le cas d'une sommation ERS+ERS, une ERS plus importante que la moyenne des deux ERSs est produite (Figures 5.5 et 5.5).

#### 5.1.4.4 Utiliser la stimulation du nerf médian pour mieux détecter la tentative de mouvement lors d'un réveil peropératoire

Lors d'un réveil peropératoire, il n'y aura aucun moyen de prédire quand la reprise de conscience arrivera, et encore moins quand le patient victime d'AAGA essayera de bouger [2, 18]. Théoriquement, il serait possible d'utiliser une BCI asynchrone, c'est-à-dire sans repères temporels indiquant quand commence la tentative de mouvement du patient, comme cela est d'ailleurs le cas dans les BCI synchrone. Mais la littérature montre que les taux de classification pour une BCI asynchrone sont inférieurs à ceux utilisant une BCI synchrone [22]. C'est pour cette raison que nous suggérons d'utiliser la stimulation du nerf médian dans une BCI synchrone pour indiquer quand détecter la tentative de mouvement du patient. Nos résultats montrent d'ailleurs qu'utiliser la stimulation du nerf médian comme marqueur temporel ou *trigger* permet de mieux détecter de plus de 10% en moyenne une imagination de mouvement par rapport à une classification MI vs Rest.

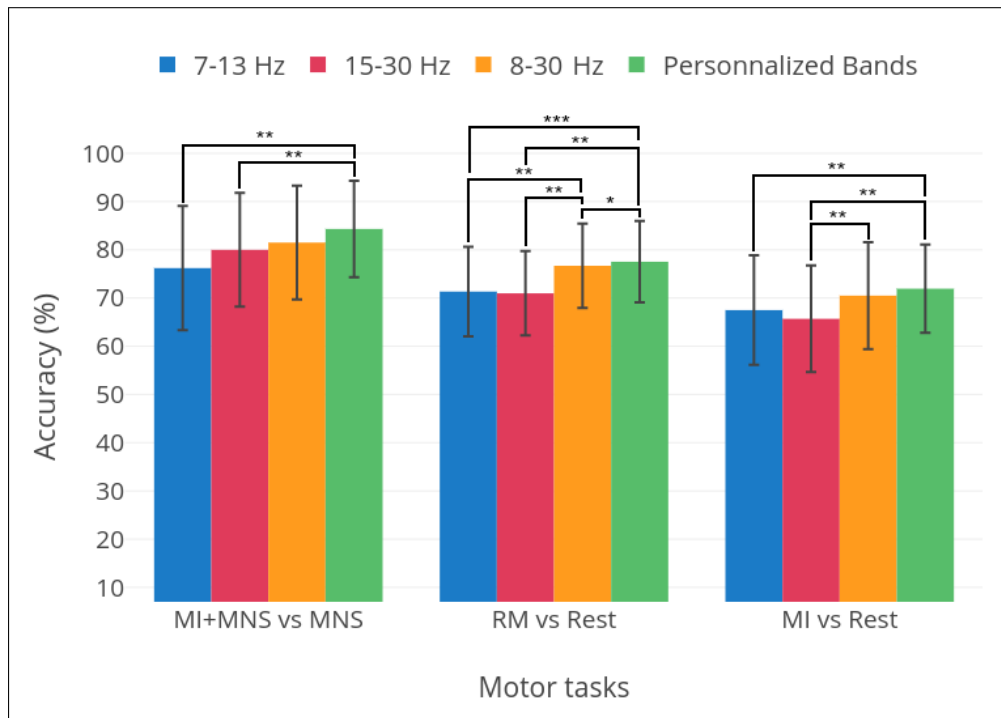
A l'avenir, il serait très intéressant de montrer les performances d'une BCI asynchrone sur nos données, afin de voir de quelle manière la stimulation du nerf médian améliore la précision de classification. Nos résultats nous permettent donc d'imaginer un système en routine où les patients seraient stimulés au niveau du nerf médian (par exemple toutes les 5 secondes), tandis qu'un dispositif de BCI passive analyserait les modulations ERD et ERS au niveau du cortex moteur pour savoir si le patient essaye de bouger ou non.

#### 5.1.4.5 État d'anesthésie générale

Notre étude ayant été menée sur des sujets non anesthésiés, cela ne permet pas d'affirmer qu'une BCI basée sur la stimulation du nerf médian pourrait fonctionner en état d'anesthésie. En effet, comme l'ont montré plusieurs études, nous pouvons nous attendre à une différence en matière de signal EEG lorsque le propofol est utilisé [309, 460, 34]. C'est pourquoi nos résultats se doivent d'être confirmés en état d'anesthésie générale. Un protocole clinique où les mêmes conditions motrices seront étudiées chez des volontaires sains sédatisés progressivement au propofol a été conçu, soumis et accepté durant la thèse, et les résultats de cette étude seront décrits dans le Chapitre 7 de ce manuscrit.

#### 5.1.4.6 Implémentation d'une BCI basée sur la stimulation du nerf médian en condition opératoire

Si l'on souhaite qu'une telle BCI puisse voir le jour et être utilisée en routine à l'hôpital, alors il est nécessaire de penser à une chaîne de traitement de classification facile à mettre en oeuvre pour que le dispositif soit utilisable. L'un des éléments les plus importants lors de la mise en place d'une BCI est la phase de calibration, ou phase d'apprentissage du dispositif, qui consiste à trouver les paramètres les plus optimaux (en matière d'électrodes ou de caractéristiques par exemple) pour un nouvel utilisateur [461, 251, 252]. L'étape de calibration permet d'obtenir un ensemble de signaux EEG étiquetés avec l'état mental correspondant pour qu'un classifieur soit entraîné sur ces données. Par exemple dans notre cas, il s'agit de collecter plusieurs essais d'imagination de mouvements et d'état de repos. Mais dans le cas d'un réveil peropératoire, il sera difficile, voire impossible, de réaliser une phase de calibration, principalement car on ne dispose pas du temps nécessaire avant l'opération. C'est pourquoi une analyse approfondie de données EEG chez des sujets volontaires sains et partiellement anesthésiés doit permettre de déterminer les différents paramètres de pré-traitement, les bandes de fréquences d'intérêts et le



**Figure 5.10:** Taux de détection moyens et écart-type pour les tâches de classification suivante : MI+MNS vs MNS, RM vs Repos et MI vs Repos. Les trois premières barres indiquent les résultats obtenus pour les bandes de fréquences 7-13 Hz (en bleu), 15-30 Hz (en rouge) et 8-30 Hz (en orange). La quatrième barre (en vert) intitulée *Bandes personnalisées* représente la moyenne et l'écart-type des résultats lorsque la meilleure bande de fréquences pour chaque sujet est choisie, c'est-à-dire la bande de fréquences qui donne les meilleurs résultats. Les significations statistiques sont également affichées, obtenues avec un test de Student. Le classificateur utilisé est le TS+LR.

nombre d'électrodes nécessaires pour obtenir des résultats performants.

Pour commencer ce travail, nous avons déterminé pour l'ensemble des sujets de cette étude la bande de fréquences donnant le meilleur taux de détection parmi les trois bandes de fréquences :  $\mu$ ,  $\beta$  et  $\mu+\beta$  (Figure 5.10). Ces résultats sont comparés à la sélection d'une seule bande de fréquences pour tous les sujets parmi les trois choix susmentionnés. Nos résultats montrent que la bande de fréquence 8-30 Hz est en moyenne le meilleur choix possible, mais en personnalisant la classification, on obtient de meilleurs résultats. Ce procédé justifie l'utilisation de méthodes permettant d'améliorer la précision de la classification en adaptant la chaîne de traitement de la classification à chaque sujet [424, 292]. Néanmoins, nos résultats indiquent que la différence n'est pas significative pour les classifications MI vs Repos et MI + MNS vs MNS ( $p > 0.05$ ). Dans nos futurs travaux, nous avons l'intention d'aborder cette question en utilisant des approches d'apprentissage par transfert telles que les méthodes basées sur la géométrie Riemannienne [462] ou les méthodes basées sur le transport optimal [300]. En effet, l'apprentissage du transfert s'est avéré très efficace pour concevoir des BCI avec peu ou pas de calibration pour un nouvel utilisateur [463].

### 5.1.5 Conclusion

Dans cette étude, nous avons tout d'abord vérifié que la stimulation du nerf médian générait des patterns d'ERD et d'ERS au niveau des zones sensorimotrices. Nous avons découvert l'apparition d'une nouvelle composante : une ERS centrale apparaissant dans les 250 ms suivant la stimulation du nerf médian, à la fois dans les bandes de fréquences mu et bêta. Lorsque la stimulation du nerf médian est combinée à une imagination de mouvement, cela modifie fortement les ERD et ERS générées normalement par la stimulation. En effet, l'ERS a tendance à disparaître, ce qui permet à une BCI basée sur une stimulation du nerf médian de mieux détecter la tentative de mouvement comme nous l'avons montré. Cette approche innovante pourrait améliorer la détection des réveils peropératoires lors de l'anesthésie générale.

## 5.2 Étude de la MNS avant, après et pendant une imagination de mouvement

### POINTS CLÉS

- **Questions :** Si une BCI basée sur la stimulation du nerf médian (MNS) pourrait aider à la détection des réveils peropératoires, qu'en est-il si la tentative de mouvement du patient arrive avant, pendant (à différents temps) ou après la MNS ? Comment vont-être modulés les ERD et ERS selon que la tentative de mouvement soit plus ou moins proche de la MNS ? La précision de détection de l'imagination motrice va-t-elle être impactée selon que l'imagination de mouvement arrive avant, pendant ou après la MNS ?
- **Résultats :** Lorsque la stimulation intervient avant (-500 ms) ou au début de l'imagination motrice (+ 250 ms et + 750 ms), l'ERD provenant de celle-ci a tendance à abolir l'ERS de la MNS. Par contre, plus la MNS intervient à la fin de l'imagination motrice (+1250 ms, +1750 ms, +2250 ms), plus le rebond bêta du à la stimulation réapparaît, bien que fortement diminué comparé à la condition MNS seule (permutation test,  $p < 0,01$ ). Nous proposons une méthode prometteuse de classification basée sur l'adaptation d'une fenêtre spécifique en fonction du délai existant entre la MNS et la MI ( $> 80\%$ ).
- **Signification :** Si l'on souhaite utiliser une BCI basée sur la MNS, il serait préférable que le patient soit stimulé au moins toutes les 4 secondes.

### Articles associés

- **Rimbert S** and Bougrain L. 2020 (*in preparation*). Detecting motor imagery using median nerve stimulation : a question of timing. Journal of Neural Engineering.

### 5.2.1 Introduction

Dans la section précédente, nous avons pu voir qu'une stimulation du nerf médian générait une ERD dans les fréquences mu et bêta juste après la stimulation, ainsi qu'une ERS post-stimulation, principalement dans la bande de fréquence bêta [244, 184, 344, 386] (Figures 5.5, 5.6 et 5.8). L'ERD apparaît de manière bilatérale au niveau du cortex moteur, tandis que l'ERS post-stimulation est plus focalisée au niveau controlatéral de la zone sensorimotrice [464, 386]. Nous



avons également découvert la présence d'une ERS centrale (PSR) apparaissant dans les 250 ms suivant la stimulation du nerf médian, à la fois dans les bandes de fréquences mu et bêta (Figures 5.5, 5.6). Il est très intéressant de constater que les ERD/ERS évoquées sont fortement modulées lorsque le sujet exerce une autre activité motrice. En effet, le rebond bêta post-stimulation a tendance à disparaître ou à être partiellement aboli lorsque le sujet manipule un cube avec ses doigts [244], réalise une flexion isométrique entre le pouce et l'index [386, 464, 344] ou exécute une imagination motrice [386, 464] (Figure 5.5). L'ERD consécutive au mouvement ou à l'imagination de mouvement semble abolir l'ERS consécutive à la stimulation, suggérant la présence d'un phénomène d'antagonisme entre les processus à l'origine des ERD, et ceux à l'origine des ERS [188].

Puisqu'une MNS au repos génère des modulations d'ERD/ERS au niveau du cortex moteur et que celles-ci sont fortement modifiées lorsqu'une imagination de mouvement est réalisée en même temps, nous avons émis l'hypothèse que ce phénomène pourrait permettre la détection d'un réveil peropératoire. Plus précisément, le patient serait stimulé au niveau du nerf médian (par exemple, toutes les 5 s), tandis qu'un dispositif de BCI passive analyserait les modulations d'ERD et d'ERS du cortex moteur pour vérifier si celles-ci sont modifiées ou non, sous-tendant que le patient essaye de bouger et qu'il est donc victime d'un réveil peropératoire [464]. Nous avons montré qu'utiliser une classification basée sur la géométrie Riemannienne permettait de discriminer les deux classes d'intérêts MI + MNS vs MNS au repos avec un taux de détection prometteur (>85% en moyenne). Si cette étude pose les premiers fondements pour concevoir une BCI spécialisée dans la détection des réveils peropératoires, elle ne prend cependant pas en compte la variabilité temporelle existante entre la tentative de mouvement du patient qui se réveille par rapport au moment où la stimulation du nerf médian a lieu. En effet, dans l'étude précédente, la stimulation du nerf médian apparaissait 750 ms après le début de l'imagination de mouvement, ce qui dans le cas d'un réveil peropératoire serait le meilleur des cas. En d'autres termes, si le dispositif imaginé stimule le nerf médian toutes les 5 secondes, alors il est possible que la tentative de mouvement du patient arrive avant, après ou pendant la stimulation. Mais malheureusement, nous n'avons aucun contrôle sur le moment précis où la tentative de mouvement va être exécutée par rapport à la stimulation produite. C'est pourquoi il convient d'étudier l'influence de la phase temporelle dans laquelle va apparaître la MNS par rapport à la tentative de mouvement. Pour cela, il faut observer de quelle manière la réponse EEG d'une MNS réalisée à intervalles réguliers est modifiée par une imagination de mouvement réalisée à des temps aléatoires, comme cela sera le cas lors d'un réveil peropératoire.

Si la tentative de mouvement peut apparaître avant, pendant ou après la stimulation du nerf médian, de quelle manière vont être modulées les ERD et ERS correspondant à la stimulation ? Nous pensons que lorsque deux processus moteurs sont proches dans le temps, les composantes ERD et ERS induites peuvent se superposer, d'autant plus quand il s'agit d'une composante assez longue telle que l'ERD, qui, lorsqu'elle est proche de la composante ERS, a tendance à l'absorber ou à partiellement l'abolir [188, 464, 386, 244, 184]. Ainsi, plus le délai entre deux essais consécutifs est court, plus le rebond risque d'être affecté par la baisse graduelle de puissance liée à la préparation du mouvement suivant, ou inversement (Figure 5.11). Si l'hypothèse d'une sommation linéaire des signaux reste plausible, car on note une réduction de l'amplitude du rebond en accord avec la réduction du délai [464, 184], un phénomène de *gating*, c'est-à-dire une disparition totale du rebond, peut également être envisagé (Figure 5.11C). Quoiqu'il en soit, comprendre comment les composantes ERD/ERS du rythme mu et bêta interagissent entre elles lorsque la stimulation du nerf médian est proche d'une imagination de mouvement, est essentiel.



En effet, on peut supposer que lorsque la stimulation du nerf médian intervient avant ou après l'imagination de mouvement, alors l'ERS de la stimulation serait moins abolie par l'ERD de l'imagination de mouvement, surtout dans le deuxième cas (Figure 5.5). De ce fait, on peut également se demander quel serait l'impact sur la précision de la classification dans le cas où la stimulation interviendrait à différents moments de l'imagination de mouvement. En théorie, si les modulations sont moins fortement impactées dans certains cas (stimulation avant ou après l'imagination motrice), alors la classification devrait être moins bonne. Ces informations sont fondamentales pour déterminer les paramètres du dispositif, en particulier le temps entre deux stimulations.

L'objectif de cette étude est donc d'analyser l'activité de l'EEG sur le cortex moteur (n=128 électrodes) pour (i) mettre en évidence les différences de modulation en terme d'ERD/ERS selon que l'imagination de mouvement soit plus ou moins proche de la stimulation du nerf médian. Pour cela, 14 sujets volontaires ont réalisé des imaginations de mouvement et ont reçu une stimulation du nerf médian à six différents temps ( $t_1 = -500$  ms ;  $t_2 = +250$  ms ;  $t_3 = +750$  ms ;  $t_4 = +1250$  ms ;  $t_5 = +1750$  ms ;  $t_6 = 2250$  ms). Par la suite, (ii) nous allons observer les différences en matière de précision de classification pour ces différents temps de stimulation et mettre en évidence que même lorsqu'une stimulation intervient après l'imagination motrice, il est possible de détecter l'imagination de mouvement en se basant sur deux classes : MI + MNS vs MSN au repos.

## 5.2.2 Matériel et Méthode

### 5.2.2.1 Participants

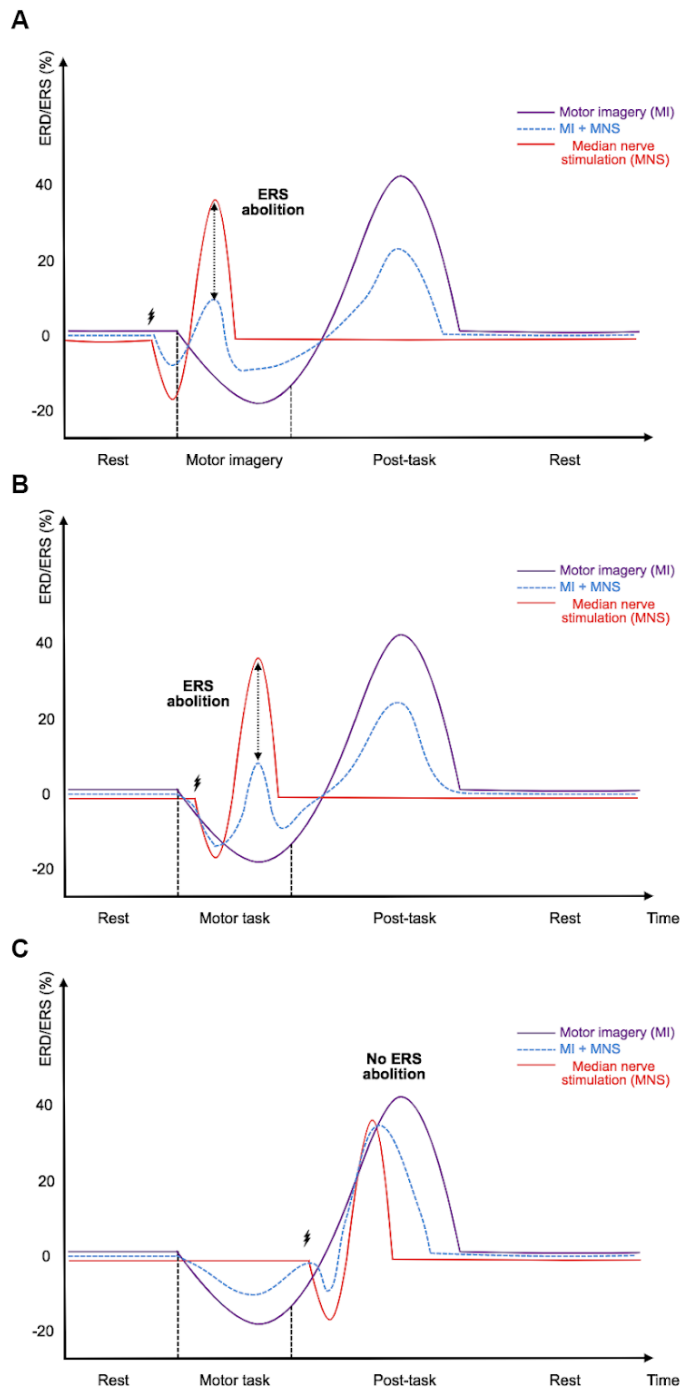
14 sujets volontaires sains (7 femmes ; 18 à 48 ans) ont été recrutés pour cette étude. Tous les sujets volontaires respectent les critères d'inclusion (droitiers, âgés de 18 à 60 ans, sans antécédents médicaux qui auraient pu influencer la tâche, comme le diabète, le traitement antidépresseur ou les troubles neurologiques). Les participants ont préalablement signé un consentement éclairé qui a été approuvé par le comité éthique d'Inria (COERLE, numéro d'agrément : 2016-011/01).

### 5.2.2.2 Tâches expérimentales

Un des objectifs de l'étude est de mieux comprendre l'apparition des patterns moteurs d'ERD et d'ERS pour trois conditions motrices différentes : imagination motrice kinesthésique (MI), stimulation du nerf médian pendant une imagination motrice kinesthésique à différents temps (MI + MNS) et stimulation du nerf médian au repos (MNS). Toutes les conditions étaient effectuées les yeux fermés.

**5.2.2.2.1 Imagination motrice kinesthésique :** la condition MI, les sujets devaient imaginer une flexion isométrique entre le pouce et l'index sur un bouton de pointeur, en essayant de ressentir un maximum de sensations normalement provoquées par le mouvement réel, mais sans aller jusqu'à l'exécution motrice. Un bip à basse fréquence indiquait quand le sujet devait démarrer l'imagination motrice kinesthésique, celle-ci étant maintenue pendant 2 secondes, jusqu'à ce qu'un second bip indiquait la fin de la tâche (Figure 5.12).

**5.2.2.2.2 Imagination motrice kinesthésique et stimulation du nerf médian :** durant la condition MI + MNS, les sujets devaient imaginer la tâche motrice tandis que leur nerf médian était stimulé à différents temps après, pendant ou avant le début de la tâche ( $t_1 = -500$  ms ;  $t_2 = +250$  ms ;  $t_3 = +750$  ms ;  $t_4 = +1250$  ms ;  $t_5 = +1750$  ms ;  $t_6 = 2250$  ms) (Figure 5.12). Comme dans la condition précédente, un bip à basse fréquence indiquait au sujet quand il pouvait



**Figure 5.11:** Illustration schématique du timing et des amplitudes théoriques des ERD et ERS générées lorsque la stimulation est couplée à une imagination de mouvement. Trois différents cas sont décrits : (A) lorsque la stimulation du nerf médian intervient avant le début de l'imagination de mouvement, (B), lorsque la MNS intervient au milieu de la MI ou (C), lorsque la MNS arrive juste après la MI.

démarrer la MI et un bip à haute fréquence indiquait quand l'arrêter. Nous avons placé les deux électrodes de stimulation sur le poignet selon les normes en vigueur [244, 451] (Figure 5.3). Nous avons considéré comme critère d'inclusion pour les sujets que la stimulation n'était pas ressentie comme douloureuse et qu'elle provoquait un léger mouvement entre le pouce et l'index du sujet volontaire. La durée de la stimulation était de 100 ms et l'intensité de stimulation était adaptée à chaque sujet et variait entre 8 et 15 mA.

**5.2.2.2.3 Stimulation du nerf médian au repos :** lors de la condition de la stimulation du nerf médian seule, il s'agissait simplement de réaliser une MNS alors que le sujet était au repos. L'intensité de stimulation était adaptée à chaque sujet et variait entre 8 et 15 mA. Elle était d'intensité identique à la condition MI + MNS.

### 5.2.2.3 Protocole expérimental

Chaque participant a participé à une session de 130 minutes divisée en 4 phases :

1. installation du casque EEG (40 minutes) ;
2. sélection de l'intensité de la MNS nécessaire pour produire un micro mouvement entre le pouce et l'index (10 minutes) ;
3. exécution des conditions de MI, MI + MNS et MNS (70 minutes)
4. désinstallation du casque EEG et debriefing (10 minutes).

Pour les conditions MI et MNS, deux runs de 30 essais chacun ont été réalisés. Pour la condition MI + MNS, 60 essais ont été réalisés pour chaque intervalle de temps ( $t_1 = -500$  ms ;  $t_2 = +250$  ms ;  $t_3 = +750$  ms ;  $t_4 = +1250$  ms ;  $t_5 = +1750$  ms ;  $t_6 = 2250$  ms). Les sujets ne savaient jamais quand la MNS arrivait. En effet, pour cette condition, les essais ont été randomisés au cours de 13 runs différents pour avoir 60 essais par intervalle de temps que l'on souhaitait étudier. Au début de chaque run, le sujet est resté détendu pendant 15 secondes. Des pauses de quelques minutes étaient programmées entre les runs pour prévenir la fatigue du sujet. Pendant toute la durée de l'expérience, les sujets étaient assis sur une chaise confortable avec repose-jambes, leur bras droit reposant sur un petit coussin afin que le pointeur puisse reposer dans la main des sujets sans tension.

### 5.2.2.4 Acquisition des données EEG

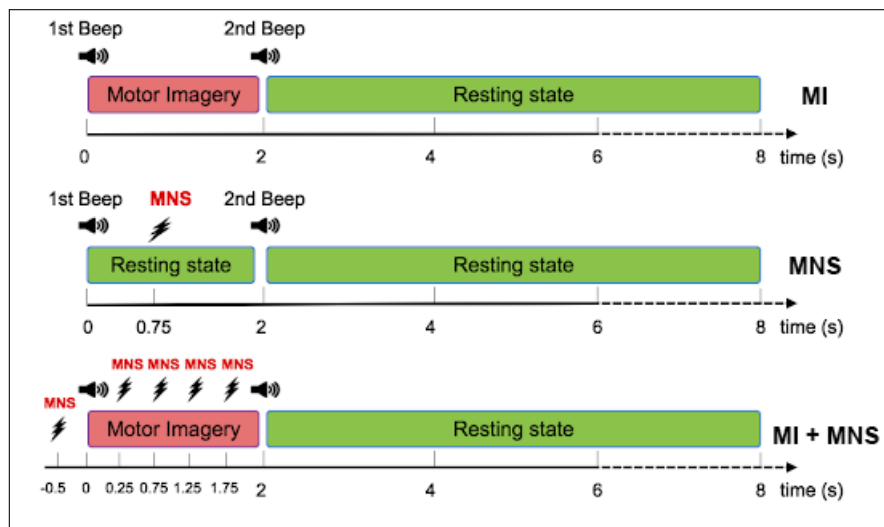
Les signaux EEG ont été acquis avec le logiciel OpenViBE via un amplificateur EEG Biosemi à 128 électrodes, selon un montage ABCD. Certaines électrodes étaient donc localisées autour du cortex moteur primaire, du cortex moteur, du cortex somatosensoriel et du cortex occipital, ce qui nous a permis d'observer les changements physiologiques dus à l'imagerie motrice kinesthésique et à la stimulation nerveuse [207, 215, 244, 184]. L'impédance a été maintenue en dessous de  $10k\Omega$  pour toutes les électrodes afin de s'assurer que le bruit de fond du signal acquis était faible. Une électrode d'électromyogramme externe (EMG) a été ajoutée afin de vérifier qu'il n'y avait aucun mouvement pendant la tâche de MI.

### 5.2.2.5 Pré-traitement du signal

Tous les traitements *offline* ont été réalisés via le logiciel Matlab 2016b<sup>3</sup> et à l'aide de la toolbox EEGLAB [341]. Les données ont été traitées au format GDF (General Data Format) via EEGLAB. Compte tenu du grand nombre d'électrodes utilisées dans cette étude (128) et de l'objectif de celle-

---

3. The MathWorks Inc. Natick, MA, USA



**Figure 5.12:** Représentation des différentes conditions expérimentales étudiées. La première condition correspond à la MI au repos sans stimulation. La deuxième condition est représentée par une MNS 0,75 secondes après le début du premier bip sonore en absence de mouvement. La dernière condition consiste en l'apparition de la MNS à 6 temps différents : -0,5 sec, +0,25, +0,75, +1,25, 1,75 et 2,25 secondes après le début de la MI.

ci, nous avons choisi d'utiliser un référencement moyen commun (*Common Average Reference*, CAR) réalisé via EEGLAB également [391, 452]. Les résultats ont été visualisés en appliquant un filtre laplacien [342]. Les signaux EEG ont été rééchantillonnés à 128 Hz et divisés en périodes de 9 secondes correspondant à 2 secondes avant et 7 secondes après la tâche motrice pour chaque essai. Enfin, nous avons supprimé les essais contenant des artefacts musculaires pouvant affecter les modulations ERD/ERS. Pour ce faire, nous avons utilisé l'électrode EMG présente tout au long de l'expérience.

### 5.2.2.6 Analyse temps-fréquence

Pour analyser les différences entre les quatre conditions, nous avons effectué une ERSP entre 8 et 35 Hz en utilisant EEGLAB. Un test de permutation a été appliqué ( $p < 0.05$ ; 2000 permutations) pour valider les différences en termes de localisation d'ERSP.

### 5.2.2.7 Carte topographique

L'analyse des ERSP topographiques permet de localiser les zones cérébrales impliquées lors des différentes conditions motrices. En particulier, cela nous a permis de comprendre comment les conditions MI + MNS et MNS peuvent être discriminées et quels paramètres temporels peuvent être choisis pour guider la classification. Nous avons choisi de calculer les ERSP dans une bande fusionnée ( $\mu + \beta$ , 8-30 Hz) pour les conditions MI + MNS et MNS (Figure 5.13).

### 5.2.2.8 Classification

Le taux de classification a été calculé pour les classes suivantes : MI vs repos, et MI + MNS vs MNS. Pour la condition MI, chaque essai a été segmenté en un temps de tâche motrice et un temps de repos, tous deux d'une durée de 2,5 s. La fenêtre temporelle de la tâche motrice commence 0,5 s après le signal de GO, et la fenêtre temporelle de la phase de repos commence 3

secondes avant le signal de GO (Figure 5.12). Pour les classes MNS et MNS+MI, nous avons choisi une fenêtre temporelle de 3 secondes commençant 0,5 s avant la MNS pour tous les essais. Les signaux EEG ont été filtrés entre 8 et 30 Hz (filtre butterworth d'ordre 5). Pour chaque classe, nous avons recueilli un total de 52 essais. La précision de détection a été calculée grâce à quatre méthodes de classification différentes :

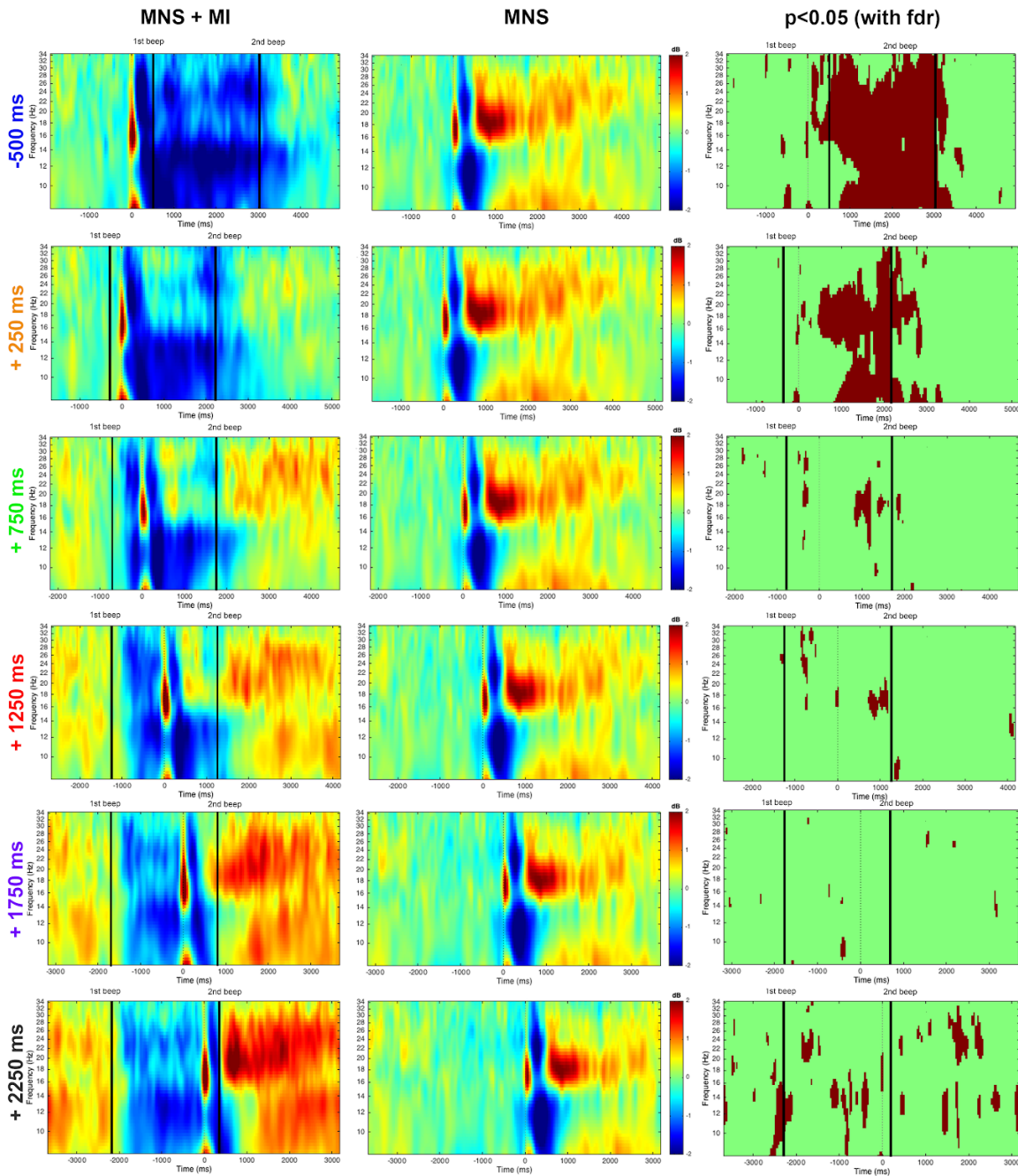
- La première méthode repose sur une analyse linéaire discriminante (LDA) avec un Common Spatial Pattern (CSP) [454, 291].
- Pour la deuxième méthode, nous avons utilisé la matrice de covariance de chaque essai et appliqué l'algorithme de la distance minimale aux centres dans l'espace Riemannien (MDM) pour les classer [297].
- Pour la troisième méthode, nous avons formé une deuxième instance de l'algorithme MDM en utilisant un signal préalablement spatialement filtré. Le signal a été, une fois de plus, généré en utilisant le premier et le dernier des 4 filtres CSP.
- Enfin, pour la quatrième méthode, nous avons calculé le barycentre dans l'espace Riemannien de toutes les matrices de covariance de l'ensemble de données et les avons projetées sur l'espace tangent (TS) à ce point. Ensuite, puisque l'espace tangent est un espace euclidien, nous avons entraîné et utilisé un classificateur de régression logistique (TS+LR). Nous avons choisi d'appliquer un test de Student apparié (bilatéral) pour montrer la différence significative de précision obtenue pour les classes MI + MNS vs MNS aux différents intervalles de temps avec le classificateur TS + LR (Figure 5.18, p-value<0.01).

### 5.2.3 Résultats

#### 5.2.3.1 Temps-fréquence

L'analyse temps-fréquence des ERSP permet de mettre en évidence les différences en termes de modulations ERD/ERS entre la condition MNS + MI et la condition MNS (Figure 5.13). L'analyse des ERSP sur l'électrode C3 lors de la condition MNS seule montre un PSR au moment même de la MNS, puis la présence d'une ERD dans la bande de fréquence mu et bêta, suivi d'une ERS principalement dans la bande de fréquence bêta. Cette description correspond très bien à ce qui a été décrit dans l'étude précédente qui a été menée avec un paradigme expérimental légèrement différent et des sujets différents (Figure 5.5). Pour la condition MI + MNS, la stimulation pouvait arriver à différents temps par rapport à l'imagination de mouvement :  $t_1 = -500$  ms ;  $t_2 = +250$  ms ;  $t_3 = +750$  ms ;  $t_4 = +1250$  ms ;  $t_5 = +1750$  ms ;  $t_6 = 2250$  ms :

- Concernant la condition MI + MNS, lorsque la stimulation apparaît avant que l'imagination de mouvement n'ait démarré (Figure 5.13 en bleu), alors l'ERD due à la stimulation et l'ERD due à l'imagination de mouvement sont renforcées. Le rebond PSR reste visible mais l'ERS post-stimulation disparaît totalement.
- Lorsque la MNS est lancée alors que l'imagination de mouvement est déjà en train d'être exécutée (entre +250 ms et +750 ms), l'ERD dans la bande de fréquence mu prend clairement le dessus sur l'ERS post-stimulation (Figure 5.13, en orange et en vert). Par contre, dans la bande de fréquence bêta (entre 15-30 Hz), on voit une légère ERS, signe que la composante de l'ERS post-stimulation commence à apparaître.
- Par la suite, plus la stimulation interviendra vers la fin de l'imagination de mouvement (entre +1250 ms et +1750 ms), plus l'ERS post-stimulation aura tendance à apparaître (Figure 5.13, en rouge et en violet).



**Figure 5.13:** Analyse temps-fréquence pour l'électrode C3 et grand moyennage (n=14) des ERSF pour les conditions MNS et MI + MNS avec une stimulation arrivant à des temps différents par rapport à l'imagination de mouvement ( $t_1=-500$  ms;  $t_2= +250$  ms;  $t_3= +750$  ms;  $t_4= +1250$  ms;  $t_5= +1750$  ms;  $t_6= 2250$  ms). Une ligne noire indique quand le bip de GO et le bip d'arrêt ont été produits. La ligne en pointillé à 0 correspond au moment où la MNS a été faite. Une couleur rouge correspond à une forte ERS et une couleur bleue à une forte ERD. Les différences significatives ( $p<0,05$ ) sont indiquées dans la partie droite de la figure.

- Enfin, lorsque la MNS est lancée juste avant la fin de l'imagination de mouvement, l'ERS paraît plus fort, comme si l'ERS due à la stimulation et l'ERS due à l'imagination de mouvement pouvaient s'additionner. Ce phénomène est également visible à +1750 ms (Figure 5.13, en violet).

L'étude statistique des conditions MI + MNS et MNS montre une différence plus significative lorsque la stimulation intervient avant ou au tout début de l'imagination de mouvement ( $p < 0.05$ ). En effet, lorsque la MNS intervient au milieu ou vers la fin de l'imagination de mouvement (+750, +1250 ou +1750 ms) la différence entre les deux conditions est moins prononcée.

### 5.2.3.2 Modulations ERD/ERS dans la bande de fréquence bêta

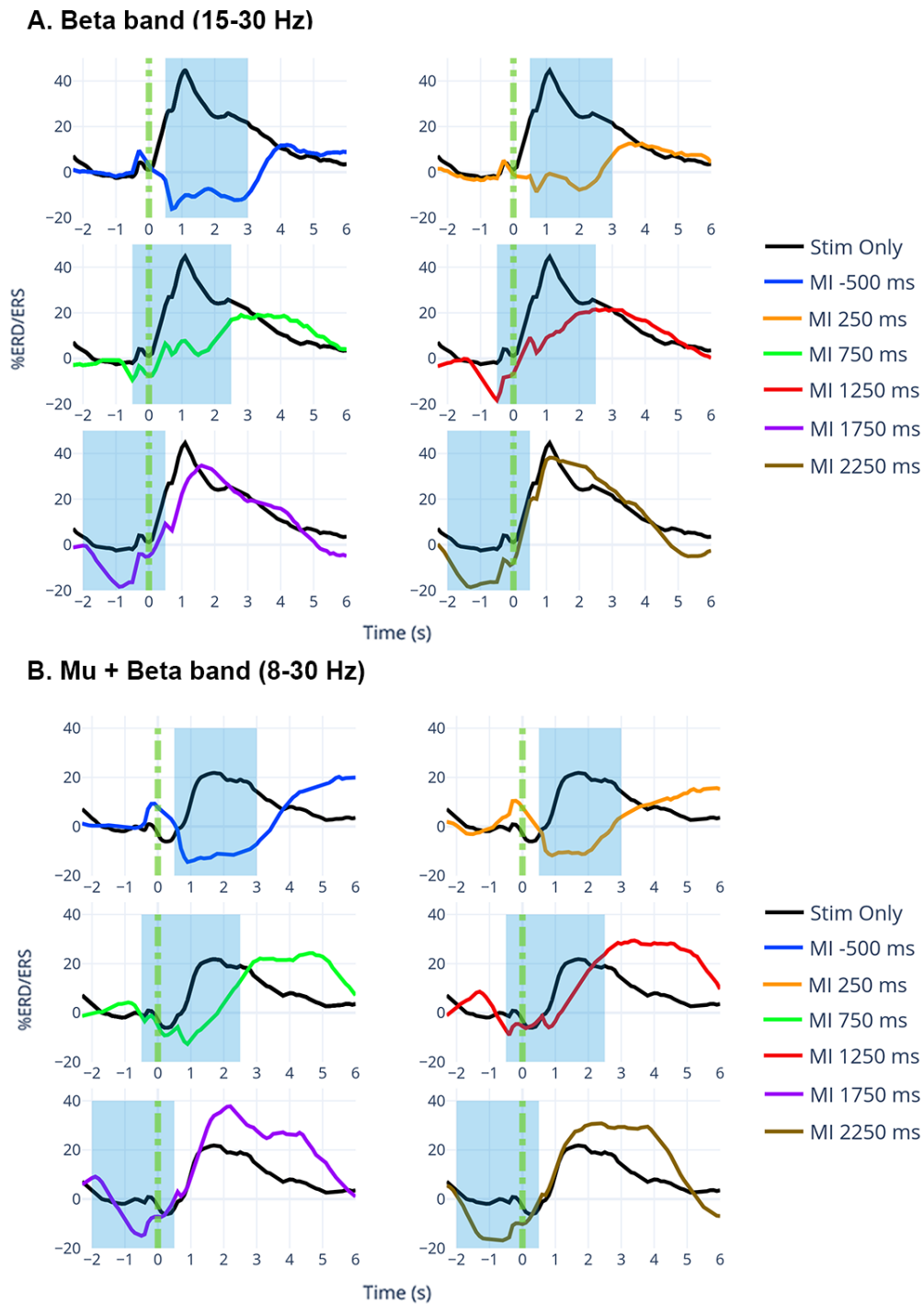
- Dans la bande de fréquence bêta (15-30 Hz), les modulations d'ERD/ERS% sur l'électrode C3 mettent en évidence la présence d'une ERS (42%) après la condition MNS (Figure 5.14A).
- Lorsque la MNS intervient 500 ms avant la stimulation (en bleu), on peut voir que l'ERD (-20%) due à l'imagination de mouvement prend le dessus sur l'ERS de la stimulation.
- Lorsque la MNS intervient 250 ms après le début de l'imagination de mouvement (en orange), le phénomène est assez similaire, c'est-à-dire que l'ERD est bien présente bien qu'un peu moins puissante (-10%).
- Plus la stimulation intervient après l'imagination de mouvement, plus l'ERD due à l'imagination de mouvement a du mal à exister, au détriment de l'ERS de la stimulation. En effet, lorsque la stimulation du nerf médian intervient juste avant la fin de la MI (+1750 ms en violet), l'ERS de la stimulation seule est très semblable à l'ERS de la condition MI + MNS (Figure 5.14A).
- Enfin, lorsque la MNS intervient après la fin de l'imagination de mouvement, les deux ERS sont similaires en termes de puissance. On note toutefois que plus la MNS intervient tard, plus il y a une différence en amont entre la ligne de base de la condition MNS et l'ERD produit par l'imagination de mouvement dans la condition MI + MNS (en rouge, violet et brun ; Figure 5.14A).

### 5.2.3.3 Modulations ERD/ERS dans la bande de fréquence mu + bêta

- Dans la bande de fréquence mu + bêta (8-30 Hz), l'ERS post-MNS est légèrement moins fort (20%) et on note une ERD (-5%) qui n'était pas présente dans la bande de fréquence bêta (Figure 5.14B).
- De la même manière, plus la stimulation intervient après l'imagination de mouvement, plus l'ERD due à l'imagination de mouvement a du mal à exister, au détriment de l'ERS de la stimulation. C'est le cas lorsque la stimulation intervient après 1250 (rouge), 1750 (violet) ou 2250 ms (brun).
- Par contre, à la différence de ce que l'on a observé dans la bande de fréquence bêta, lorsque la stimulation intervient à la fin de l'imagination de mouvement ou après celle-ci, l'ERS en condition MI + MNS est plus forte que l'ERS en condition MNS (Figure 5.14B).
- On note également une différence (en violet et brun) entre la ligne de base de la condition MNS et l'ERD due à l'imagination de mouvement pour la condition MI + MNS.

Ces résultats nous permettent également de définir plusieurs fenêtres d'intérêt pour chaque intervalle de stimulation où la différence entre la condition MI + MNS et MNS seule est la plus





**Figure 5.14:** Grand moyennage ( $n=14$ ) pour l'électrode C3 des courbes de modulation ERD/ERS% dans les bandes de fréquences (A) bêta (15-30 Hz) et (B) mu + bêta (8-30 Hz) pour les conditions MNS seule (en noire) et MI + MNS à différents temps ( $t_1=-500$  ms;  $t_2= +250$  ms;  $t_3= +750$  ms;  $t_4= +1250$  ms;  $t_5= +1750$  ms;  $t_6= 2250$  ms). La barre verte en pointillé à 0 ms correspond au moment de la stimulation.



grande (Figure 5.14, fond bleu). Par exemple, lorsque la MNS intervient 500 ms avant le MI ou 250 ms après la MI, la différence est maximale entre [500 ; 3000] ms. Lorsque la MNS intervient 750 ms et 1250 ms après le début de la MI, la différence est maximale pour la fenêtre [-500 ; 2500] ms. Enfin, quand la MNS arrive 1750 ms et 2250 ms après la MI, la différence maximale se focalise sur la fenêtre [-2000 ; 500] ms.

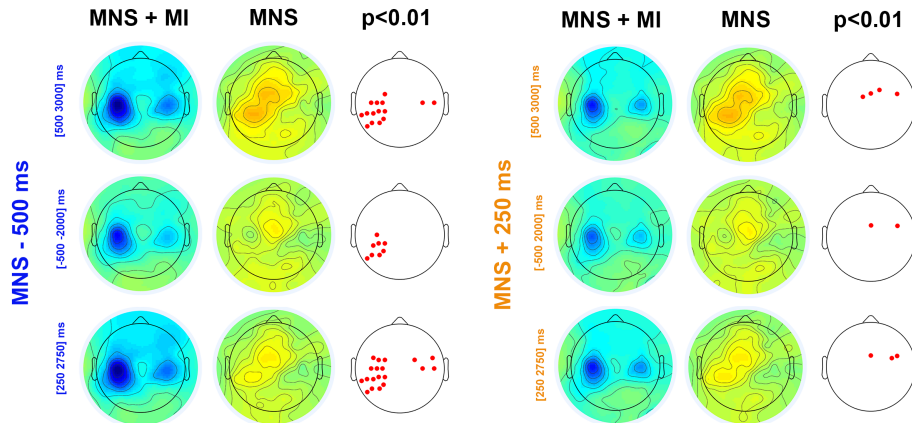
#### 5.2.3.4 Localisation des ERSP

Pour nous aider à concevoir une BCI basée sur la stimulation du nerf médian, nous cherchons à savoir quelle fenêtre temporelle d'analyse serait la plus adéquate. Nous avons étudié trois fenêtres d'analyses différentes :

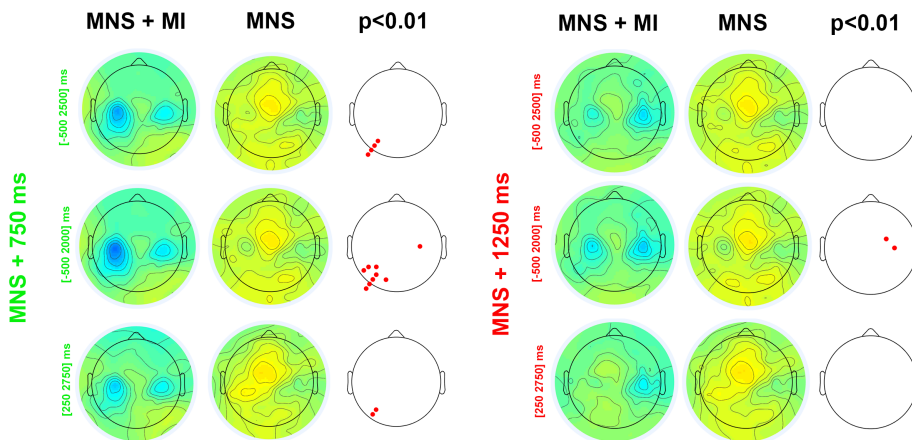
1. après chaque MNS, par exemple avec une fenêtre temporelle [250 ; 2750] ms ;
2. avant la MNS et après celle-ci, par exemple avec une fenêtre temporelle [-500 ; 2000] ms ;
3. d'une manière plus adaptative, c'est-à-dire en adaptant cette fenêtre temporelle en fonction du délai existant entre la stimulation et l'imagination de mouvement. En effet, les résultats précédents ont montré que lorsque la MNS arrivait proche ( $t_1 = -500$  ms ;  $t_2 = +250$  ms ;  $t_3 = +750$  ms) de la MI, la fenêtre temporelle montrant une différence maximale n'est pas la même que lorsque la MNS intervenant à la toute fin de la MI ( $t_4 = +1250$  ms ;  $t_5 = +1750$  ms ;  $t_6 = 2250$  ms).

Afin de pouvoir évaluer de quelle manière définir les paramètres d'analyse de la fenêtre temporelle du classifieur, nous avons choisi d'étudier la localisation des ERSP selon ces trois fenêtres temporelles : (i) après chaque MNS, (ii) avant et après chaque MNS et (iii) d'une manière adaptative. Les fenêtres de la manière adaptative ont été définies visuellement grâce aux résultats précédents (Figures 5.13 et 5.14).

- Lorsque la stimulation est réalisée 500 ms avant l'imagination de mouvement (MNS + MI), on voit apparaître une ERD bilatérale au niveau des zones motrices et sensorimotrices pour les trois fenêtres temporelles : [500 ; 3000] ms, [-500 ; 2000] ms et [250 ; 2750] ms (Figure 5.15). La différence entre les conditions MNS + MI (-500 ms) et MNS est maximale en particulier au niveau des zones motrices contralatérales ( $p < 0,01$ ).
- Lorsque la stimulation est réalisée 250 ms après le début de l'imagination de mouvement, l'ERD est toujours bilatérale, mais légèrement moins forte que lorsque la stimulation arrive avant la MI. D'ailleurs, cela se vérifie car la différence entre les deux conditions MNS + MI (+250 ms) et MNS touche moins d'électrodes que précédemment (Figure 5.15).
- Lorsque la MNS arrive 750 ms après la MI, l'ERD est toujours bilatérale mais cette fois-ci avec une dominance contralatérale (Figure 5.16). Pour les trois fenêtres temporelles, la différence entre les conditions MNS + MI (+750 ms) et MNS est moins marquée et touche moins d'électrodes. Il semble que la fenêtre [-500 ; 2000] ms montre une différence plus significative au niveau des zones centropariétales ( $p < 0,01$ ).
- Par contre, lorsque la MNS intervient 1250 ms après le début de la MI, l'ERD est clairement de moins grande amplitude. De la même manière, la fenêtre [-500 ; 2000] ms montre une différence plus significative, cette fois-ci au niveau de la zone motrice ipsilatérale ( $p < 0,01$ ).
- Lorsque la MNS intervient à la toute fin de la tâche de MI, c'est-à-dire 1750 ms ou 2250 ms après la MI, les différences entre la condition MNS + MI et MNS sont moins

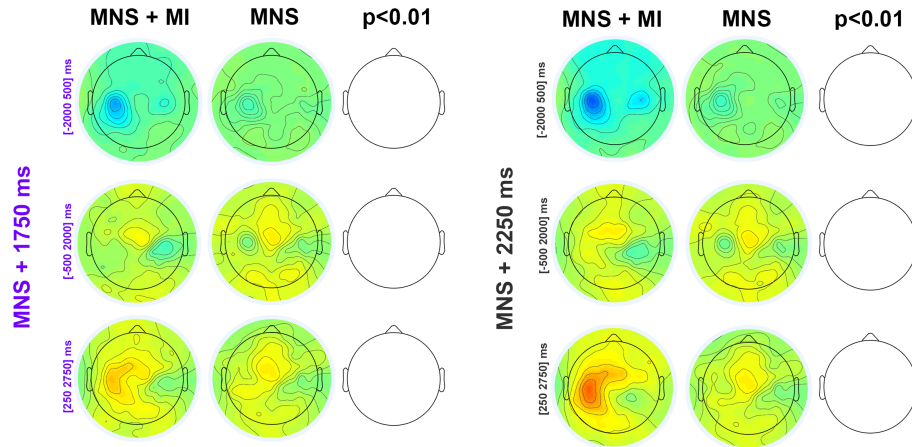


**Figure 5.15:** Cartes topographiques du grand moyennage ( $n=14$ ) des ERSP dans la bande alpha/mu+beta (8-30 Hz) dans deux conditions : MNS + MI et MNS au repos. Les résultats sont présentés pour la stimulation intervenant 500 ms avant l’imagination de mouvement (à gauche, en bleu) et pour la stimulation intervenant 250 ms après le début de l’imagination de mouvement (à droite, en orange). Pour chacune des conditions, les ERSP ont été calculées pour trois fenêtres temporelles : [500 ; 3000] ms, [-500 ; 2000] ms et [250 ; 2750] ms. Une couleur rouge correspond à une ERS et une couleur bleue à une ERD. Les électrodes rouges indiquent une différence significative entre les deux conditions ( $p<0,01$ ). Une correction de Holms a été appliquée pour s’assurer que la comparaison multiple soit significative [465, 466]



**Figure 5.16:** Cartes topographiques du grand moyennage ( $n=14$ ) des ERSP dans la bande alpha/mu+beta (8-30 Hz) dans deux conditions : MNS + MI et MNS au repos. Les résultats sont présentés pour la stimulation intervenant 750 ms après le début l’imagination de mouvement (à gauche, en vert) et pour la stimulation intervenant 1250 ms après le début de l’imagination de mouvement (à droite, en rouge). Pour chacune des conditions, les ERSP ont été calculées pour trois fenêtres temporelles : [500 ; 3000] ms, [-500 ; 2000] ms et [250 ; 2750] ms. Une couleur rouge correspond à une ERS et une couleur bleue à une ERD. Les électrodes rouges indiquent une différence significative entre les deux conditions ( $p<0,01$ ). Une correction de Holms a été appliquée pour s’assurer que la comparaison multiple soit significative.

prononcées que précédemment. Pourtant, la fenêtre adaptative [-2000 ; 500] ms montre une différence encourageante, bien que non significative à  $p < 0,01$ , puisqu'on voit une ERD face à un état de repos (Figure 5.17).

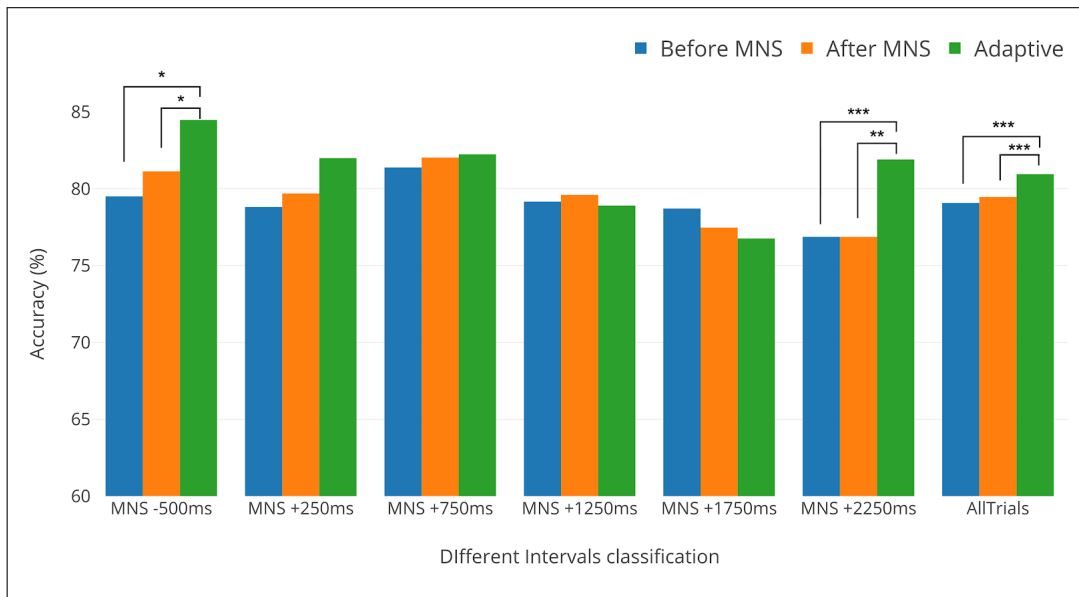


**Figure 5.17:** Cartes topographiques du grand moyennage ( $n=14$ ) des ERSP dans la bande alpha/mu+beta (8-30 Hz) dans deux conditions : MNS + MI et MNS au repos. Les résultats sont présentés pour la stimulation intervenant 1750 ms après le début l'imagination de mouvement (à gauche, en violet) et pour la stimulation intervenant 2250 ms après le début de l'imagination de mouvement (à droite, en marron). Pour chacune des conditions, les ERSP ont été calculées pour trois fenêtres temporelles : [500 ; 3000] ms, [-500 ; 2000] ms et [250 ; 2750] ms. Une couleur rouge correspond à une ERS et une couleur bleue à une ERD. Les électrodes rouges indiquent une différence significative entre les deux conditions ( $p < 0,01$ ). Une correction de Holms a été appliquée pour s'assurer que la comparaison multiple soit significative.

### 5.2.3.5 Classification

A partir des résultats observés précédemment (voir Figures 5.14 à 5.17), nous avons calculé les taux de détection MNS + MI vs MNS. Pour la condition MNS + MI, la stimulation pouvait arriver à différents temps par rapport à l'imagination de mouvement :  $t_1 = -500$  ms ;  $t_2 = +250$  ms ;  $t_3 = +750$  ms ;  $t_4 = +1250$  ms ;  $t_5 = +1750$  ms ;  $t_6 = 2250$  ms, ce qui nous a permis de calculer un taux de détection pour chaque intervalle de temps. Là encore, nous avons décidé de comparer les taux de détection selon trois fenêtres temporelles : (i) après chaque MNS, (ii) avant et après chaque MNS et (iii) d'une manière adaptative.

- Les résultats montrent des scores encourageants et supérieurs à la moyenne des scores de la littérature (Figure 5.18 ; [379, 252, 251]) ;
- Sans surprise, lorsque la MNS intervient en amont ou au début de l'imagination de mouvement, la classification est plus précise que lorsque la MNS intervient à la fin de la MI (Figure 5.18) ;
- Lorsque la stimulation intervient 500 ms avant ou 2250 ms après la MI, la méthode adaptative montre significativement les meilleurs résultats ;
- Lorsque la MNS arrive en fin de MI (+1250 ms et +1750 ms), que ce soit avec les trois méthodes, la précision de la BCI est inférieure à 80%.



**Figure 5.18:** Performances moyennes pour les tâches de classification suivante : MI + MNS vs MNS lorsque la stimulation arrive à différents temps par rapport à l’imagination de mouvement :  $t_1 = -500$  ms ;  $t_2 = +250$  ms ;  $t_3 = +750$  ms ;  $t_4 = +1250$  ms ;  $t_5 = +1750$  ms ;  $t_6 = 2250$  ms. Trois fenêtres temporelles ont été choisies : (i) après chaque MNS (en bleu), (ii) avant et après chaque MNS (en orange) et (iii) d’une manière adaptative (en vert). Un test de student apparié met en évidence les différences significatives (\*,  $p < 0.05$  ; \*\*,  $p < 0.01$  ; \*\*\*,  $p < 0.001$ ). Le classificateur utilisé est le TS+LR avec 72 électrodes.

## 5.2.4 Discussion

Les résultats de cette étude ont mis en évidence le comportement des ERD/ERS lors de la condition MNS + MI selon que l’imagination de mouvement soit plus ou moins proche de la stimulation du nerf médian ( $t_1 = -500$  ms ;  $t_2 = +250$  ms ;  $t_3 = +750$  ms ;  $t_4 = +1250$  ms ;  $t_5 = +1750$  ms ;  $t_6 = 2250$  ms). Comme cela était attendu (Figure 5.11), lorsque la stimulation intervient avant (-500 ms) ou au début de l’imagination de mouvement (+ 250 ms et + 750 ms ; Figure 16), l’ERD de l’imagination de mouvement a tendance à abolir l’ERS de la MNS. Par contre, plus la MNS intervient à la fin de l’imagination de mouvement (+1250 ms, +1750 ms, +2250 ms ; (Figure 5.14), plus le rebond bêta due à la stimulation réapparaît, bien que fortement diminué comparé à la condition MNS seule (Figures 5.13 et 5.14). Cette étude nous a permis d’envisager plusieurs stratégies pour répondre à ce problème : le dispositif BCI que l’on souhaite concevoir pourrait analyser le signal EEG (i) après chaque MNS, (ii) avant et après chaque MNS ou (iii) d’une manière adaptative, c’est-à-dire en adaptant cette fenêtre temporelle en fonction du délai existant entre la stimulation et l’imagination de mouvement. Sans surprise, la méthode basée sur l’adaptation d’une fenêtre spécifique en fonction du délai existant entre la MNS et la MI semble la plus prometteuse. Dans cette section, nous discuterons de la cohérence des résultats observés dans cette étude, et en particulier de l’impact de l’imagination de mouvement sur les ERD/ERS générées par la condition MNS + MI. Nous aborderons également les résultats de classification, notamment lorsque la MNS intervient à la fin de l’imagination de mouvement.

#### 5.2.4.1 Abolition de l'ERS post-stimulation par l'imagination de mouvement et théorie de l'addition des composantes ERD/ERS

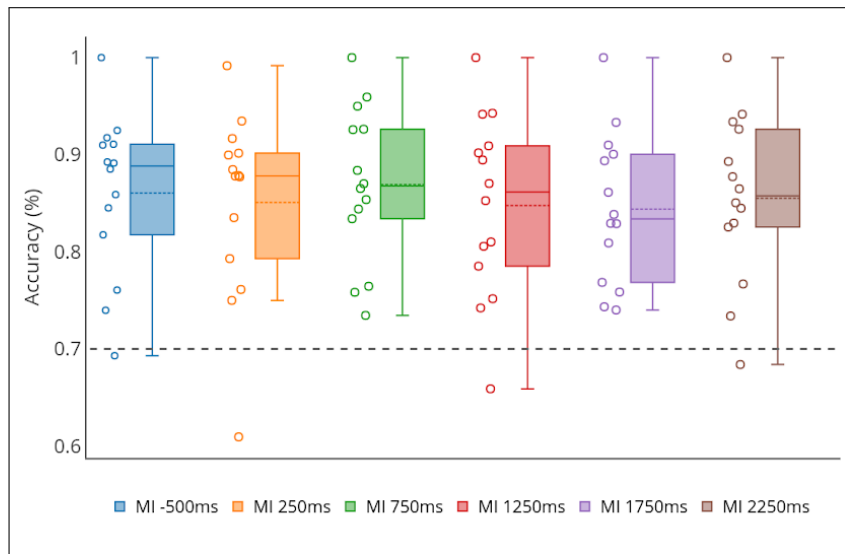
Nos résultats mettent en avant deux phénomènes : l'abolition du rebond bêta post-stimulation par l'imagination de mouvement et l'addition du rebond bêta post-stimulation avec le rebond bêta post-MI (Figures 5.13 et 5.14). Au vu de la littérature, la présence de ces deux phénomènes pose des questions quant au rôle fonctionnel de ce rythme.

Le rebond bêta lié à la stimulation semble être supprimé par l'apparition de la désynchronisation qui survient lors de la MI (Figures 5.13 et 5.14), comme cela avait déjà été montré dans l'étude précédente (section 5.1, [464]). La MNS active les voies sensorielles via les récepteurs cutanés et nociceptifs, ce qui entraînerait l'inhibition du cortex moteur [184, 344]. Cette inhibition ne serait que temporaire mais entraînerait l'apparition du rebond bêta avec une ou deux secondes de latence, montrant alors que l'inhibition des voies motrices par les voies sensorielles serait terminée [467]. Nos résultats semblent également mettre en évidence un phénomène d'addition du rebond bêta produit par la stimulation et du rebond bêta post-MI. Le phénomène d'addition repose sur une théorie selon laquelle plusieurs phases des signaux EEG s'additionnent et ainsi augmentent en puissance au niveau de la bande de fréquence dans laquelle ils apparaissent [468]. En effet, la puissance de l'ERS post-mouvement est très importante pour la condition MNS + MI lorsque la stimulation arrivait vers la fin de la MI (+1250 ms, + 1750 ms et + 2250 ms). On pense aujourd'hui que le rebond bêta autour de 20 Hz est lié à l'inhibition ou à la désactivation du cortex moteur [467]. Comme le résume Jurkiewicz, l'ERS post mouvement pourrait représenter une désactivation temporaire du cortex moteur ou une inhibition active du cortex moteur qui préparerait le système moteur à l'exécution d'une nouvelle tâche motrice [398]. Au vu de nos résultats, cela implique que la désactivation du cortex moteur (provoquée par la MNS) pourrait être court-circuitée par une activation en cours (provoquée par une tâche motrice trop proche) et, au contraire, lorsque deux désactivations sont proches dans le temps, les deux phénomènes s'additionneraient.

#### 5.2.4.2 Performance de la BCI selon que l'imagination de mouvement soit proche ou éloignée de la MNS

Pour rappel, nous souhaitons concevoir un dispositif où le nerf médian du patient serait stimulé en routine (toutes les 5 secondes par exemple), et où les modulations ERD/ERS au niveau du cortex moteur seraient surveillées pour détecter une imagination de mouvement du patient. L'objectif de cette étude était de vérifier qu'une classification basée sur les deux classes MNS + MI vs MNS permet de détecter une imagination de mouvement, peu importe quand celle-ci interviendrait par rapport à la stimulation. Nos résultats confirment ce que nous avons décrit de manière théorique en introduction (Figure 12), à savoir que lorsque la stimulation était réalisée au début de l'imagination de mouvement, il y a une abolition de l'ERS post-stimulation, celle-ci permettant une meilleure classification (84% pour  $t_1 = -500$  ms, 82% pour  $t_2 = +250$  ms et 82% pour  $t_3 = +750$  ms). Par contre, lorsque la stimulation intervient à la fin de l'imagination de mouvement, l'ERS post-stimulation est moins abolie et il est plus difficile pour le classifieur d'être performant (79% pour  $t_4 = +1250$  ms et 78% pour  $t_5 = +1750$  ms ; Figure 5.18).

Même en utilisant un classifieur qui s'adapte à cette tâche spécifique, les résultats ne sont pas meilleurs, et les modulations ERD/ERS nous montrent pourquoi : si la stimulation intervient en toute fin d'imagination de mouvement, il y a peu d'ERD en amont de cette stimulation, et très peu d'abolition en aval. Enfin, lorsque la stimulation arrive en toute fin de l'imagination



**Figure 5.19:** Boxplots montrant la distribution moyenne ( $n=14$ ) et par sujet du taux de classification pour les deux classes MNS + MI vs MNS lorsque la stimulation arrive à différents temps par rapport à l'imagination de mouvement :  $t_1 = -500$  ms ;  $t_2 = +250$  ms ;  $t_3 = +750$  ms ;  $t_4 = +1250$  ms ;  $t_5 = +1750$  ms ;  $t_6 = 2250$  ms. Le classificateur utilisé est le TS+LR avec 128 électrodes.

de mouvement, il y a une sommation des deux rebonds bêta qui ne permet pas une bonne classification (77%) mais qui, avec un classifieur adaptatif, donne de meilleurs résultats (82%, Figure 5.18). Ce résultat peut s'expliquer par le fait que le classifieur adaptatif peut discriminer de l'ERD face à un état de repos (Figure 5.17). Dans tous les cas, ces résultats permettent d'affiner le paramètre temporel du dispositif BCI que nous souhaitons mettre en place pour détecter la tentative de mouvement lors du réveil peropératoire. Par exemple, avant cette étude, nous pensions qu'il était judicieux de stimuler le nerf médian toutes les 3-4 secondes, puis d'analyser le changement de comportement des ERD/ERS au niveau du cortex moteur, pour vérifier la présence d'une tentative de mouvement. Mais après réflexion, si la performance de la BCI est réduite lorsque la stimulation intervient à la fin de la tentative de mouvement, il paraît plus judicieux de réaliser une stimulation plus fréquente (toutes les 2s).

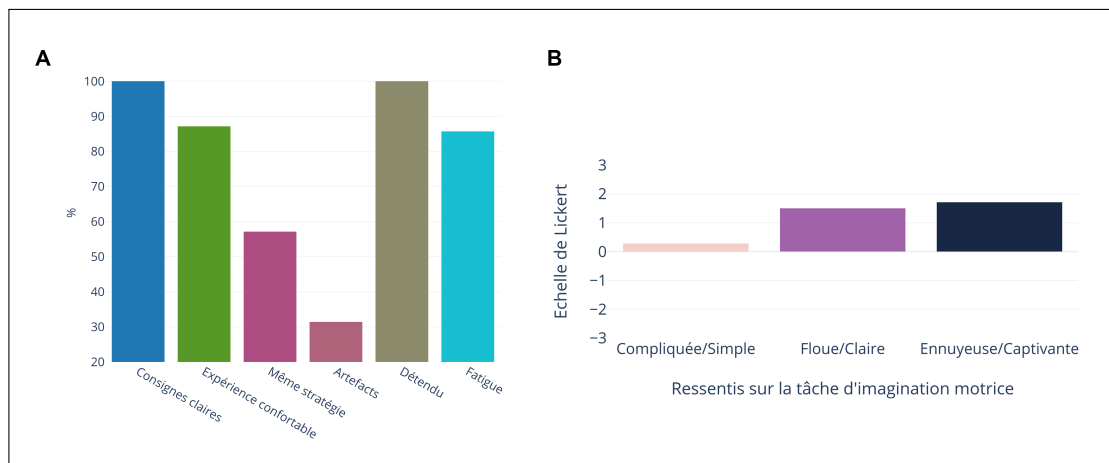
### 5.2.4.3 Performance de la BCI selon le montage d'électrode utilisé

Dans cette étude, les taux de classification (Figure 5.18) ont été calculés en prenant en compte un montage à 72 électrodes mais nous avons également analysé les performances en utilisant toutes les électrodes (128, Figure 5.19). Les résultats globaux sont meilleurs avec un montage complet, ce qui peut s'expliquer par le fait qu'un montage complet permet de s'affranchir des différences individuelles existantes d'un sujet à l'autre. En effet, la forme du crâne, l'organisation anatomique, l'orientation des neurones pyramidaux [131] ou la manière dont est réalisée l'imagination de mouvement [469], sont autant de facteurs qui influent sur la localisation d'ERD et d'ERS d'un sujet à l'autre. Il est également possible que la classification ne soit pas uniquement liée aux patterns moteurs (ERD et ERS) mais également à d'autres composantes, jusque-là encore inconnues. D'ailleurs si moins d'électrodes sont utilisées pour la classification lorsque la stimulation intervient en amont ou au début de l'imagination motrice, alors les résultats sont plus précis (Figures 5.18 et 5.19). Enfin, nous avons également essayé d'utiliser plusieurs types de classificateurs différents

(MDM, CSP + LDA, CSP +MDM) mais à chaque fois le classifieur TS+LR permettait une meilleure classification, ce qui est cohérent avec la littérature [251, 462].

#### 5.2.4.4 Ressentis des sujets durant l'expérience

Un questionnaire post-expérience nous a permis de récolter le ressenti des participants concernant leur vécu pendant l'expérience (Figure 5.20). Parmi les éléments marquants, on peut signaler que 100% des participants ont signifié que les consignes durant l'expérience (e.g. imagination motrice, état de repos, signaux sonores) étaient claires (Figure 5.20A). Les consignes concernant la tâche d'imagination motrice ont également semblé claires pour les sujets (Figure 5.20B). Fait intéressant, il leur a été demandé si la même stratégie d'imagination motrice avait été utilisée tout au long de l'expérimentation. En effet, lors d'une imagination motrice kinesthésique, il est possible de se focaliser sur différentes sensations ressenties pendant le mouvement (e.g. sensations de pression, de contraction musculaire ou tension dans le bas). De la même manière, la personne qui réalise l'imagination motrice kinesthésique peut associer en même temps une imagination visuelle, ce qui lui permet d'être plus impliquée dans la tâche et d'accroître ses sensations [346].



**Figure 5.20:** Résultats du questionnaire post-expérimentation. (A) Pourcentage de participants ayant trouvé les consignes claires, l'expérience confortable, utilisé la même stratégie d'imagination motrice kinesthésique tout au long de l'expérience, réalisé des artefacts pouvant nuire à l'expérience, ressenti de la détente ou de la fatigue. (B) Ressenti spécifique des participants à la réalisation de la tâche d'imagination motrice kinesthésique selon une échelle de Likert.

Les résultats du post-questionnaire montre que seulement 58% des participants énoncent avoir utilisé la même stratégie tout au long de l'expérience, alors même que les consignes données (qui semblent avoir été claires pourtant) étaient d'avoir la même stratégie du début à la fin. Cela suggère qu'il est difficile pour un participant d'avoir la même stratégie tout au long de l'expérience. La tâche d'imagination motrice kinesthésique n'est pas décrite comme compliquée, même si les participants ne vont pas jusqu'à dire que c'est une tâche simple (Figure 5.20B). Nous pensons que l'entraînement spécifique à cette tâche avant le début de l'expérience a permis d'avoir ce résultat. Ils qualifient la tâche d'imagination motrice kinesthésique de plutôt captivante. Enfin, quasiment tous les sujets rapportent se sentir fatigué après l'expérimentation, ce qui est normal si l'on considère le nombre d'essais réalisés au cours de l'expérience.



#### 5.2.4.5 Contraction temporelle des composantes ERD et ERS dans le rythme bêta

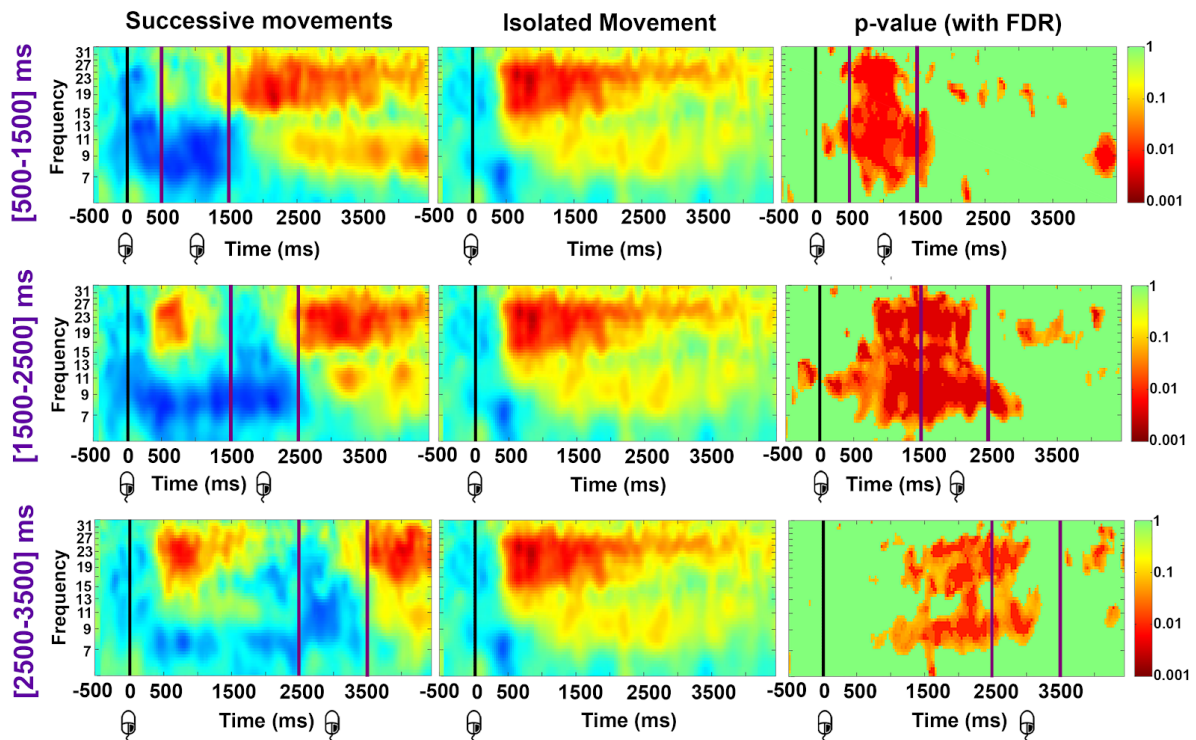
Pour quantifier de manière précise la façon dont les différentes composantes cérébrales motrices se comportent au sein des rythmes sensorimoteurs mu et bêta lorsque l'intervalle de temps existant entre deux actes moteurs se réduit, nous avons réalisé une nouvelle étude où les participants ont effectué des mouvements discrets isolés et des mouvements discrets qui se succèdent dans un délai plus court. Cette expérience permettra de vérifier les résultats observés précédemment avec la stimulation du nerf médian (Figure 5.14)

Dans cette situation, il est fort probable que les processus à l'origine du rebond, qui suit le mouvement, vont se chevaucher dans le temps avec les processus à l'origine de l'ERD liée au mouvement suivant. On peut alors se demander si l'amplitude du rebond bêta va diminuer graduellement au fur et à mesure que le délai entre les deux réponses diminue. Ce phénomène serait dû à une additivité des signaux, l'ERS et de l'ERD se compensant l'une l'autre. Une autre hypothèse suggère que des délais courts entre deux réponses motrices provoqueraient un phénomène de *gating* [449], induisant la disparition du rebond lorsque l'ERD est temporellement trop proche de l'ERS. Selon cette hypothèse, les processus liés à l'ERD modifieraient ceux liés au rebond provoquant ainsi sa disparition. Enfin, si l'on part de l'hypothèse que l'ERD et l'ERS sont nécessaires au bon déroulement d'une séquence motrice donnée, cela met en avant l'hypothèse d'une contraction temporelle de ces processus. Dans ce cas, l'ERD et l'ERS présenterait une latence et une durée plus faible, ce qui témoignerait d'une adaptation des processus sous-jacents au raccourcissement des délais entre les deux réponses motrices. Il est très probable que les interactions entre les différentes composantes ne se résument pas à une seule de ces hypothèses. Quoiqu'il en soit, comprendre la manière dont ces composantes interagissent entre elles nous paraît être une étape essentielle pour mieux concevoir une BCI qui viserait à détecter la tentative de mouvement durant le réveil peropératoire.

L'expérience que nous avons menée consiste à réaliser une succession de flexions isométriques de l'index sur une souris d'ordinateur. Le sujet faisait varier les délais entre deux réponses successives de façon aléatoire et totalement volontaire. Le premier objectif était de sélectionner des réponses motrices isolées, c'est-à-dire sans réponses qui précède ou qui suit dans une fenêtre temporelle relativement longue afin de dégager un profil bêta canonique. Le second objectif avait pour but l'analyse de la nature des modulations des profils canoniques en fonction de la durée du délai qui sépare deux réponses motrices successives. Cette expérimentation a été menée en deux temps. Une première étude menée avec 12 sujets volontaires nous a permis de récupérer des mouvements qui se succèdent dans un intervalle de temps plutôt long (entre 500 ms et 3500 ms). Puis, une deuxième étude menée avec 9 sujets volontaires nous a permis de concentrer notre attention sur des intervalles courts (entre 500 ms et 1500 ms).

Les deux études ont été menées séparément sur deux groupes de sujets différents, ce qui nous a permis d'observer deux réponses canoniques. Les réponses canoniques consécutives aux mouvements isolés de l'étude n°1 et n°2 correspondent aux modulations décrites dans la littérature (Figures 5.21 et 5.22 ; [185]). Environ 500 ms avant le début du mouvement volontaire, une ERD apparaît à la fois dans la bande de fréquence bêta et mu et se maintient jusqu'à la fin du mouvement. Puis, 500 ms après la fin du mouvement, une ERS apparaît dans la bande de fréquence bêta, principalement entre 13 et 30 Hz dans l'étude n°1 (Figure 5.21), et entre 19 et 30 Hz pour l'étude n°2 (Figure 5.22). Dans les deux études, le rebond bêta se maintient durant plusieurs secondes après la fin du mouvement isolé.



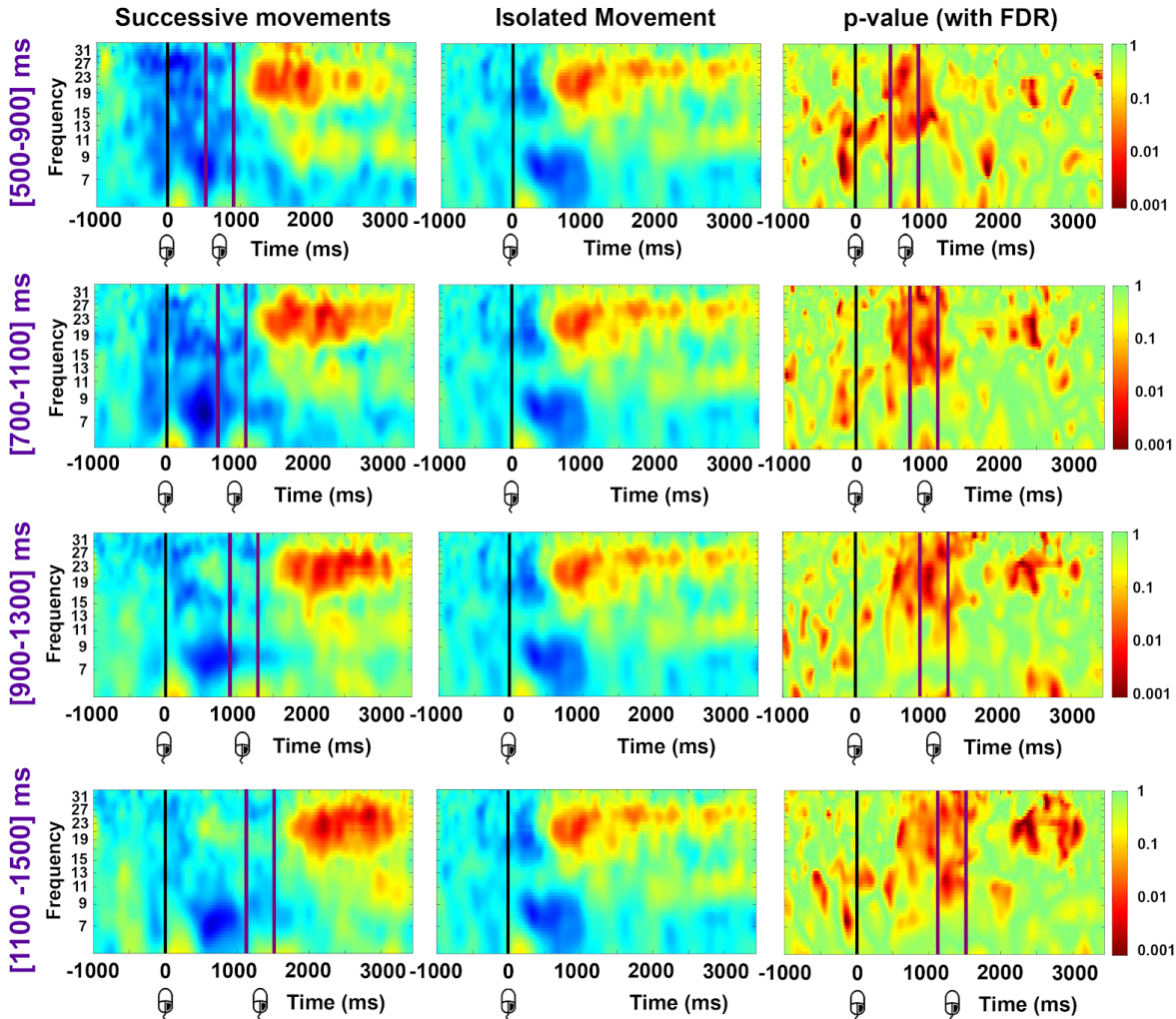


**Figure 5.21:** Analyse temps-fréquence et grand moyennage ( $n=12$ ) des ERSP pour un mouvement isolé et deux mouvements successifs espacés d'un temps plutôt long. 3 fenêtres de temps ont été définies [2500-3500] ms, [1500-2500] ms et [500-1500] ms. Une ligne noire le moment du clic. Les deux barres en violets indiquent les bornes durant lesquelles le deuxième mouvement a été réalisé. La différence significative ( $p < 0,05$ ) est indiquée en rouge dans la partie droite de la figure.

La première étude montre que lorsque deux mouvements se succèdent et sont séparés de plus d'une seconde, les deux composantes ERD et ERS sont toujours présents avant, pendant et après chaque mouvement (Figure 5.21). En effet, lors des intervalles [1500-2500] ms, [2500-3500] ms, on observe une ERD qui commence avant le mouvement, et qui se poursuit jusqu'à la fin du premier mouvement dans la bande de fréquence bêta. Ensuite, le rebond bêta lié au premier mouvement apparaît pour céder sa place à l'ERD présente pendant le deuxième mouvement. Enfin, un deuxième rebond bêta est observable après la deuxième exécution motrice. Parallèlement à l'apparition de l'ERD et l'ERS qui suivent le premier mouvement, une ERD continue dans la bande de fréquence mu est présente. Notons que plus le temps entre deux mouvements est long, plus le rebond bêta a tendance à s'étaler dans le temps.

Pour mieux comprendre précisément à quel moment le rebond bêta n'apparaît plus entre deux mouvements, la deuxième étude a été réalisée sur des intervalles plus courts. Puisque les sujets se sont focalisés sur la réalisation de deux mouvements successifs séparés de 500 ms à 1500 ms, nous avons réussi à sélectionner des mouvements dans un intervalle plus court. Nos résultats mettent en évidence que lorsque le deuxième mouvement intervient pour les intervalles [900-1300] ms et [1100-1500] ms, le rebond bêta a le temps d'apparaître. Certes, il n'est pas de forte amplitude, mais il est tout de même présent. Par contre, lorsque le délai entre les deux mouvements est

inférieur à 900 ms, c'est le cas par exemple pour les intervalles [500-900] ms et [700-1100] ms, alors le rebond bêta consécutif au premier mouvement est totalement aboli. A la place, une ERD continue se maintient le temps de l'exécution des deux mouvements dans la bande de fréquence bêta.



**Figure 5.22:** Analyse temps-fréquence et grand moyennage ( $n=12$ ) des ERSP pour un mouvement isolé et deux mouvements successifs espacés d'un temps plutôt court. 4 fenêtres de temps ont été définies [1100-1500] ms, [900-1300] ms, [700-1100] ms et [500-900] ms. Une ligne noire le moment du clic. Les deux barres en violets indiquent les bornes durant lesquelles le deuxième mouvement a été réalisé. La différence significative ( $p < 0,05$ ) est indiquée en rouge dans la partie droite de la figure.

Lors d'un réveil peropératoire, il est très probable que le patient tente de bouger plusieurs membres à la fois et que ses tentatives de mouvements s'effectuent selon une temporalité différente (voir Chapitre 4). En effet, le risque principal c'est que la peur de la situation pousse le patient à essayer de bouger d'une manière anarchique. Comme nous avons pu l'observer dans cette étude l'intervalle de temps existant entre deux mouvements, ou deux tentatives de mouvements influence directement sur l'apparition des composantes d'ERD et d'ERS. C'est un problème lorsqu'on sait que la précision d'une BCI est le plus souvent basée sur l'apparition de la composante d'ERD

pendant l'imagination motrice [385, 261, 307]. Vraisemblablement, si un patient victime de réveil peropératoire tente de bouger de manière continue, la phase d'ERD devrait se maintenir dans le temps [403, 367]. De la même manière, si les différentes tentatives de mouvements sont très proches dans le temps, nos résultats indiquent qu'une ERD globale devrait en résulter (Figures 5.21 et 5.22). Par contre, si le patient a des tentatives de mouvements isolés et assez proches dans le temps ( $> 1$  s), une succession d'ERD et d'ERS vont se succéder, et pourrait poser plus de difficulté à la BCI en matière de détection.

### 5.2.5 Conclusion

Dans cette étude, nous avons cherché à mieux comprendre les mécanismes cérébraux sous-tendant la combinaison d'une imagination de mouvement avec une stimulation du nerf médian. Si nous avons déjà montré qu'une BCI basée sur la stimulation du nerf médian pourrait être prometteuse pour détecter la tentative de mouvement lors d'un réveil peropératoire, il s'avère que cela dépend de quand sera réalisée la tentative de mouvement par rapport à la stimulation du nerf médian. En accord avec la littérature, nos résultats montrent bien que lorsque la stimulation du nerf médian est réalisée avant ou au début de l'imagination de mouvement (-500 ms, +250 ms et +750 ms), l'ERD due à l'imagination de mouvement abolit fortement le rebond produit par la stimulation dans la bande de fréquence bêta. Une classification offline donne de très bons résultats dans ces cas-là ( $> 80$  % en moyenne). Par contre, lorsque la stimulation intervient à la fin de l'imagination de mouvement, l'ERS post-stimulation réapparaît et ne permet pas une bonne précision de la BCI ( $> 75$  % en moyenne). Cette étude nous a permis d'affiner le choix des paramètres de cette nouvelle BCI, notamment en matière de délai entre chaque stimulation. En effet, les résultats confirment qu'il serait préférable que la stimulation du nerf médian ait lieu au moins toutes les 4 secondes.

## 5.3 Conclusion du chapitre

Dans ce chapitre, nous avons montré que la stimulation du nerf médian est une approche très prometteuse pour concevoir une BCI qui permettrait de mieux détecter les réveils peropératoires. Une première étude a montré qu'une BCI basée sur une stimulation du nerf médian permet de mieux détecter l'imagination de mouvement qu'une BCI basée sur l'imagination de mouvement et l'état de repos. Dans une deuxième étude, nous avons montré que lorsque la stimulation intervient avant ou au début de l'imagination de mouvement, l'ERS est considérablement abolie, ce qui permet d'améliorer la détection de l'imagination de mouvement par la BCI. Ces deux études prises ensemble montrent que si l'on souhaite utiliser une BCI basée sur la MNS, il serait préférable que le patient soit stimulé au moins toutes les 3-4 secondes.

Le prochain chapitre abordera les deux questions suivantes : est-il possible de prédire la capacité de futurs participants d'expériences à réaliser une imagination motrice kinesthésique à l'aide d'un questionnaire subjectif ? Un apprentissage progressif peut-il aider les participants à réaliser la tâche d'imagination motrice kinesthésique ?



# 6

## Prédiction et amélioration de la tâche d'imagination motrice

### Sommaire

---

<b>6.1</b>	<b>Un questionnaire subjectif peut-il être utilisé pour prédire la performance BCI d'un utilisateur ?</b>	<b>133</b>
6.1.1	Introduction	133
6.1.2	Matériel et méthodes	135
6.1.3	Résultats	140
6.1.4	Discussion	144
6.1.5	Conclusion	146
<b>6.2</b>	<b>Vers un meilleur apprentissage de l'imagination motrice kinesthésique</b>	<b>147</b>
6.2.1	Introduction	147
6.2.2	Matériel et méthodes	149
6.2.3	Résultats	153
6.2.4	Discussion	156
6.2.5	Conclusion	159
<b>6.3</b>	<b>Conclusion du chapitre</b>	<b>160</b>

---

Comme nous le verrons dans le Chapitre 7, au cours de cette thèse nous avons réalisé une expérimentation qui vise à étudier l'influence d'un anesthésique intraveineux (i.e. le propofol) sur l'activité cérébrale motrice. L'objectif de cette expérimentation est de vérifier que nous pouvons détecter un mouvement, ou une imagination de mouvement, dans des conditions d'anesthésie générale. En effet, si en théorie, il paraît possible de détecter la tentative de mouvement d'un patient lors d'un réveil peropératoire grâce à une BCI (voir Chapitre 3), la manière dont les anesthésiques pourraient modifier le signal EEG reste très peu investiguée. Pour cette raison, un protocole clinique sur sujets volontaires sains (décrit en détail dans le Chapitre 7) a été déposé en partenariat avec le CHRU de Nancy-Brabois, puis validé par un Comité de Protection des Personnes (CPP) et par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

(ANSM). Dans ce protocole clinique, nous avons choisi d'étudier l'effet de deux concentrations en propofol (0,5 µg/ml et 1 µg/ml), n'induisant pas complètement les critères d'anesthésie générale, mais permettant au patient de rester conscient pour réaliser des tâches motrices volontaires.

Idéalement, pour être au plus près des conditions dans lesquelles sera un patient lors d'un réveil peropératoire, il faudrait étudier les modulations produites dans l'EEG lors d'une réelle tentative de mouvement, et cela à différents niveaux d'anesthésie. Malheureusement, il est très difficile d'étudier la tentative de mouvement chez un sujet volontaire sain non curarisé, principalement car la tentative de mouvement consiste à lancer la commande motrice alors que celle-ci est bloquée au niveau de la jonction neuromusculaire (voir Chapitre 3). Rappelons que la curarisation, si elle n'est pas restreinte par strangulation à un membre, ce qui pose déjà plusieurs contraintes dont une durée d'expérimentation réduite, bloque la respiration et nécessite une intubation et un respirateur artificiel. Dans ce protocole clinique, nous proposons de substituer la tâche de tentative de mouvement par l'imagination de mouvement (Motor imagery en anglais, MI). La MI entraîne des modulations cérébrales assez similaires à celles produites lors d'une tentative de mouvement, bien que de plus faibles amplitudes [301]. De plus, cette tâche mentale peut être préalablement apprise par les participants, puis répétée plusieurs fois dans des conditions expérimentales [215, 229, 379]. C'est pourquoi, à notre connaissance, réaliser une MI sous anesthésie est la meilleure alternative pour investiguer de quelle manière l'activité cérébrale motrice est modulée dans des conditions proches de celles rencontrées lors d'un réveil peropératoire.

Si l'on souhaite étudier correctement la tâche de MI à différentes concentrations d'anesthésie, il est nécessaire de s'affranchir de deux obstacles. Premièrement, il faut s'assurer que tous les participants peuvent réaliser cette tâche mentale. En effet, la tâche de MI n'est pas toujours facile à réaliser pour les sujets. On observe d'ailleurs une grande disparité dans la manière dont les sujets réussissent et maîtrisent cette tâche mentale, ce qui amène parfois à une faible détection de celle-ci par la BCI [307, 362, 294]. Il semblerait même que certaines personnes ont plus de facilités à réaliser une MI que d'autres [470], ce qui suggère qu'il est possible de prévoir à l'avance la dextérité de quelqu'un pour cette tâche, notamment à l'aide de questionnaires subjectifs [471]. Dans le cadre de notre protocole clinique, il serait très intéressant de pouvoir sélectionner au préalable les participants de l'étude, en prenant en compte leur aptitude à réaliser cette tâche mentale. En effet, celle-ci étant réalisée en présence de propofol, la tâche ne sera pas facile. Deuxièmement, la tâche de MI, et plus particulièrement l'imagination motrice kinesthésique, est une tâche complexe, qui nécessite un apprentissage adéquat avant d'être maîtrisée. Plusieurs protocoles d'apprentissages ont été proposés dans la littérature mais aucun ne fait l'objet d'un consensus actuellement. De plus, aucun protocole d'apprentissage actuel n'est orienté spécifiquement pour la tâche de KMI que nous souhaitons apprendre aux futurs participants de l'étude MOTANA.

Dans ce chapitre, nous verrons dans un premier temps qu'il existe plusieurs types de questionnaires permettant d'évaluer l'aptitude des sujets à réaliser une tâche d'imagination motrice visuelle ou kinesthésique. Nous évaluerons ainsi la possibilité d'utiliser le *Motor Imagery Questionnaire - Revised Second Edition* (MIQ-RS) pour sélectionner les futurs participants de notre protocole clinique. Pour répondre à cette question, nous avons analysé l'éventuelle corrélation existante entre les signaux EEG provenant de 35 volontaires ayant utilisé une KMI-BCI et les scores obtenus via le questionnaire MIQ-RS. Dans un second temps, nous discuterons de la faisabilité d'apprendre la tâche d'imagination motrice kinesthésique d'une manière standardisée afin que tous les futurs participants au protocole clinique puissent réaliser la tâche de KMI avec la même stratégie.



## 6.1 Un questionnaire subjectif peut-il être utilisé pour prédire la performance BCI d'un utilisateur ?

### POINTS CLÉS

- **Questions** : Un questionnaire subjectif tel que le MIQ-RS peut-il être utilisé pour prédire la performance BCI d'un utilisateur ? Dans le cas contraire, d'autres marqueurs peuvent-ils être utilisés pour estimer la performance d'un utilisateur ?
- **Résultats** : Il n'y a aucune corrélation entre les scores KMI ou VMI provenant du MIQ-RS et la performance BCI des participants. Le questionnaire MIQ-RS ne peut donc pas être utilisé comme prédicteur de performance pour une BCI basée sur une tâche d'imagination motrice kinesthésique de la main droite et un état de repos. Une corrélation significative a été observée entre le taux de classification de la BCI et la pratique régulière d'une activité manuelle (corrélation de Spearman,  $p < 0,01$ ).
- **Signification** : Nous ne pourrions pas utiliser le questionnaire MIQ-RS pour sélectionner les futurs participants du protocole MOTANA. Le manque de preuves liant le taux de bonnes classifications de la BCI et les scores du MIQ-RS devrait également sensibiliser les chercheurs et les médecins à la façon dont le MIQ-RS pourrait être utilisé dans les protocoles de réhabilitation motrice après une AVC.

### Articles associés

- **Rimbert S**, Gayraud N, Bougrain L, Clerc M and Fleck S. 2019. Can a Subjective Questionnaire Be Used as Brain-Computer Interface Performance Predictor ? *Front. Hum. Neurosci.* 12 :529.
- **Rimbert S**, Gayraud N, Clerc M, Fleck S, Bougrain L. 2018. Can the MIQ-RS questionnaire be used to estimate the performance of a MI-based BCI?. 2018 Seventh International BCI Meeting, Pacific Grove, United States.

### 6.1.1 Introduction

Comme nous l'avons abordé dans le Chapitre 3, deux types de MI sont distinguées : l'imagination motrice kinesthésique (*Kinesthetic Motor Imagery* en anglais, KMI) et l'imagination motrice visuelle (*Visual motor imagery* en anglais, VMI) [218, 219, 207]. La KMI consiste à imaginer un mouvement sans l'exécuter, en se focalisant sur les sensations haptiques ressenties pendant le mouvement réel (e.g. tactile, proprioceptive et kinesthésique ; [215, 220]). La VMI est souvent plus simple à réaliser [472, 473]. Elle consiste à visualiser mentalement le mouvement [222, 207]. La KMI produit une plus grande activation du cortex moteur primaire et des zones motrices supplémentaires [215, 229, 225, 227, 226], ce qui lui confère une plus grande utilité pour la pratique du sport de haut-niveau, la rééducation ou le contrôle d'une BCI [205, 228, 230].

Prédire si quelqu'un est capable de réaliser une imagination de mouvement demeure un défi de taille pour le domaine des BCI [321, 440, 395, 474]. En effet, la manière dont l'imagination de mouvement est effectuée par le sujet impacte directement la précision avec laquelle la BCI peut détecter cet état. Ainsi, pouvoir prédire la capacité d'une personne à réaliser une MI permettrait de proposer ou non l'utilisation d'une MI-BCI. On sait aujourd'hui que la performance d'utilisation

d'une MI-BCI varie selon les personnes et leurs expériences passées [428, 247]. On estime d'ailleurs que 15 à 30 % des utilisateurs ne parviennent pas à utiliser une BCI, amenant certains auteurs à qualifier le phénomène de *BCI illiteracy* [362, 307, 294]. Une amélioration des algorithmes de classification a longtemps été préconisée, mais aujourd'hui des chercheurs développent des études centrées sur l'utilisateur en améliorant la condition de celui-ci pendant l'expérience (e.g. fatigue, concentration, motivation, utilisabilité ; [475, 280]) mais aussi en développant la compréhension de la tâche de MI grâce à une meilleure instruction de celle-ci via des protocoles d'apprentissage [428, 363]. Si de nombreuses évidences s'accordent sur le fait que l'instruction, l'apprentissage et la pratique de la tâche de MI sont des étapes importantes dans la conception d'une expérimentation [379, 475, 440], il apparaît aussi que certains individus sont plus à même de réussir cette tâche. Typiquement, la KMI est une tâche complexe qui nécessite plusieurs aptitudes : concentration, intuition, confiance en soi, bonne perception de son propre corps [476, 477]. C'est pourquoi les méditants, ou les sportifs de haut-niveau sont souvent plus performants dans cette tâche [215, 430], ce qui leur permet d'utiliser plus facilement une MI-BCI [431].

Partant du principe que certains individus possèdent des aptitudes intrinsèques particulières qui favoriseraient la réalisation d'une MI kinesthésique, la conception d'un outil de prédiction de la performance est envisageable. Par exemple, cet outil de prédiction pourrait, en amont d'une expérience, déterminer de quel type d'apprentissage l'individu aurait besoin pour réussir la tâche de MI kinesthésique [478]. Un autre exemple d'application serait de pouvoir adapter le seuil de difficulté d'une BCI, en fonction des aptitudes de l'utilisateur, ce qui permettrait de maintenir la motivation du sujet à un niveau élevé tout au long de l'utilisation du système [475]. Une autre application intéressante serait de pouvoir sélectionner les futurs participants d'une expérimentation, en utilisant un outil de prédiction des aptitudes avant l'expérience, ce qui permettrait de proposer ou non une MI-BCI ou d'harmoniser la population de sujets d'une étude. Dans le cas du protocole clinique MOTANA par exemple (voir Chapitre 7), les participants à ce protocole devront réaliser des KMI selon plusieurs concentrations d'anesthésie. Il serait donc très utile de pouvoir disposer d'un outil qui permettrait d'inclure seulement les personnes qui ont des facilités avec cette tâche spécifique. En effet, si le participant ne réussit pas à réaliser la tâche d'imagination motrice kinesthésique en contexte ordinaire, nous ne verrons pas l'évolution des modulations dans l'EEG avec diverses concentrations de propofol. Enfin, si l'on peut prédire à l'avance la capacité d'un individu à réaliser la tâche de KMI, cela pourrait être utilisé dans l'orientation du programme de réhabilitation motrice pour aider les patients à récupérer le contrôle de leurs membres [479, 480]. Dans ce cas particulier, utiliser un prédicteur de la performance à la tâche de MI kinesthésique est très utile, mais la sensibilité du prédicteur est cruciale. En effet, un taux de faux négatif élevé priverait un patient de la possibilité d'utiliser les soins basés sur la BCI. Par conséquent, le fait de déterminer si un futur utilisateur pourrait utiliser ou non une BCI est important pour proposer une solution adéquate.

Une des solutions proposées par la communauté sportive, puis par la communauté BCI serait d'utiliser un questionnaire évaluant la capacité à réaliser la tâche de MI. Les résultats de ce questionnaire pourraient ensuite être utilisés pour évaluer la capacité d'un utilisateur à se servir d'une BCI. La méthode du questionnaire a déjà fait ses preuves dans la communauté médicale où l'évaluation de la capacité d'un utilisateur à réaliser une MI est déjà validée et utilisée [392]. Néanmoins, à notre connaissance, dans le domaine des BCI, seules deux études ont déjà essayé de prédire la performance d'un utilisateur en se basant sur ce type de questionnaire. Ces études reposent sur deux questionnaires différents : le Kinesthetic Visual Imagery Questionnaire (*Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire*, KVIQ) [481, 482] et le *Motor Imagery Questionnaire*



## 6.1. *Un questionnaire subjectif peut-il être utilisé pour prédire la performance BCI d'un utilisateur ?*

---

*Revised-Second Edition* (MIQ-RS) [483]. Concrètement, ces deux questionnaires consistent en une succession de tâches impliquant des MI visuelles et des MI kinesthésiques. Après avoir imaginé plusieurs mouvements, visuellement ou kinesthésiquement, les participants utilisent une échelle de Likert pour évaluer la facilité ou la difficulté à imaginer les tâches mentales [473]. La première étude, réalisée par Vuckovic et Osuagwu, suggère que les scores obtenus à partir du KVIQ, et qui sont relatifs à la tâche de MI kinesthésiques pourraient prédire la performance BCI d'un utilisateur sain [482]. La deuxième étude, réalisée par Marchesotti et ses collaborateurs, montre que les scores du MIQ-RS et la facilité de contrôle de la BCI semblent être liés [483].

Si ces résultats préliminaires semblent encourageants, que ce soit pour sélectionner les participants avant une expérience ou pour une meilleure orientation lors de la réhabilitation motrice par exemple après un AVC, ils sont néanmoins à prendre avec précaution. En effet, les scores de classification calculés dans ces deux études ont été obtenus à partir d'une discrimination des tâches de MI de la main droite et de la main gauche. Dans le cas de notre protocole clinique MOTANA par exemple, il est nécessaire de discriminer un état de MI par rapport à un état de repos. De la même manière, pour les patients hémiplegiques suite à un AVC, l'un des hémisphères ayant été blessé par l'accident vasculaire, la discrimination d'une MI main droite et d'une MI main gauche n'est pas adéquate non plus. Chez les sujets sains, cette discrimination peut également s'avérer difficile, surtout pour les sujets qui ont un profil de latéralisation médiocre (voir Chapitre 3, section 3 ; [357]). Pour toutes ces raisons, il est nécessaire de vérifier que les questionnaires subjectifs tels que le KVIQ et le MIQ-RS sont également pertinents pour une BCI basée sur les classes de MI et de repos.

L'objectif de cette étude est d'évaluer si le questionnaire du MIQ-RS pourrait être un bon prédicteur de la performance d'une BCI discriminant l'état de repos par rapport à une MI kinesthésique de la main droite. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons enregistré les signaux EEG de 35 volontaires sains qui avaient préalablement rempli le questionnaire MIQ-RS avant d'utiliser la BCI. Nous avons effectué plusieurs tests statistiques pour évaluer la corrélation entre le questionnaire MIQ-RS et les performances issues de quatre méthodes de classification différentes. Enfin, nous proposons d'explorer d'autres marqueurs de prédiction, comme les habitudes et la fréquence de la pratique d'activités manuelles.

### 6.1.2 Matériel et méthodes

#### 6.1.2.1 Participants

Trente-cinq sujets droitiers en bonne santé (13 femmes, 22 hommes ; âgés de 25,8 ans en moyenne) ont été recrutés pour cette étude. Tous les participants étaient novices concernant la tâche de MI kinesthésique et n'avaient jamais participé à une expérience de BCI. Ils n'avaient jamais passé le questionnaire MIQ-RS avant de commencer l'expérience. Les participants avaient en moyenne 3,29 années d'études post-baccalauréat. Le niveau de scolarité nous a permis de nous assurer que tous les sujets étaient en mesure de lire et de comprendre les instructions écrites dans le MIQ-RS. Les sujets n'avaient pas d'antécédents médicaux qui auraient pu influencer la tâche. Les participants ont préalablement signé un consentement éclairé. Ce dernier et le protocole ont été approuvés par le comité éthique d'Inria (COERLE, numéro d'agrément : 2016-011/01).

#### 6.1.2.2 Questionnaire MIQ-RS

Avant l'expérience, les sujets ont été évalués pour la tâche de VMI et de KMI grâce à la version française du MIQ-RS [473, 484]. Notre choix de considérer uniquement le questionnaire MIQ-RS

se justifie par le fait que le questionnaire KVIQ est moins récent que le MIQ-RS [473] et les résultats de Butler et Page (2006) indiquent une corrélation entre les deux questionnaires. Le MIQ-RS est également plus fiable pour évaluer la capacité à réaliser une MI chez des personnes qui ont eu un AVC ou des personnes saines [480, 473].

Comme cela est décrit dans l'article de Gregg et al., (2010), le MIQ-RS est un questionnaire en 14 items qui évalue la capacité d'une personne à imaginer un mouvement. Le questionnaire est composé de 7 items visuels et 7 items kinesthésiques. Il nécessite environ 25 minutes pour être complété. Les tâches motrices qui doivent être réalisées sont décrites en détail par le questionnaire, puis sont réalisées physiquement avant d'être imaginées. Par exemple, l'item n°3 indique : *“Avancez votre bras jusqu'à ce qu'il soit devant votre corps (en prenant soin de le laisser toujours parallèle au sol). Gardez votre bras étendu pendant le mouvement et réalisez le mouvement lentement. Puis ramenez votre bras à la position de départ, tout droit sur le côté.”*. Après avoir imaginé chaque mouvement, les participants utilisent une échelle de Likert à sept points pour évaluer la facilité ou la difficulté à voir ou à ressentir le mouvement, selon les instructions. Un score de 1 signifie très difficile à voir/à ressentir et un score de 7 signifie très facile à voir/à ressentir.

Le score total de KMI (ou de VMI) obtenu pour un sujet correspond à la moyenne des scores déclarés sur les sept items kinesthésiques (ou sur les sept items visuels) échelonnés de 1-7 exprimée en pourcentage. Le score va donc de 0 (faible) à 100 (excellent). Notons qu'il s'agit d'un score moyen basé sur des réponses déclaratives liées à la perception de la qualité de la MI produite par le participant.

### 6.1.2.3 Questionnaire sur le profil des participants

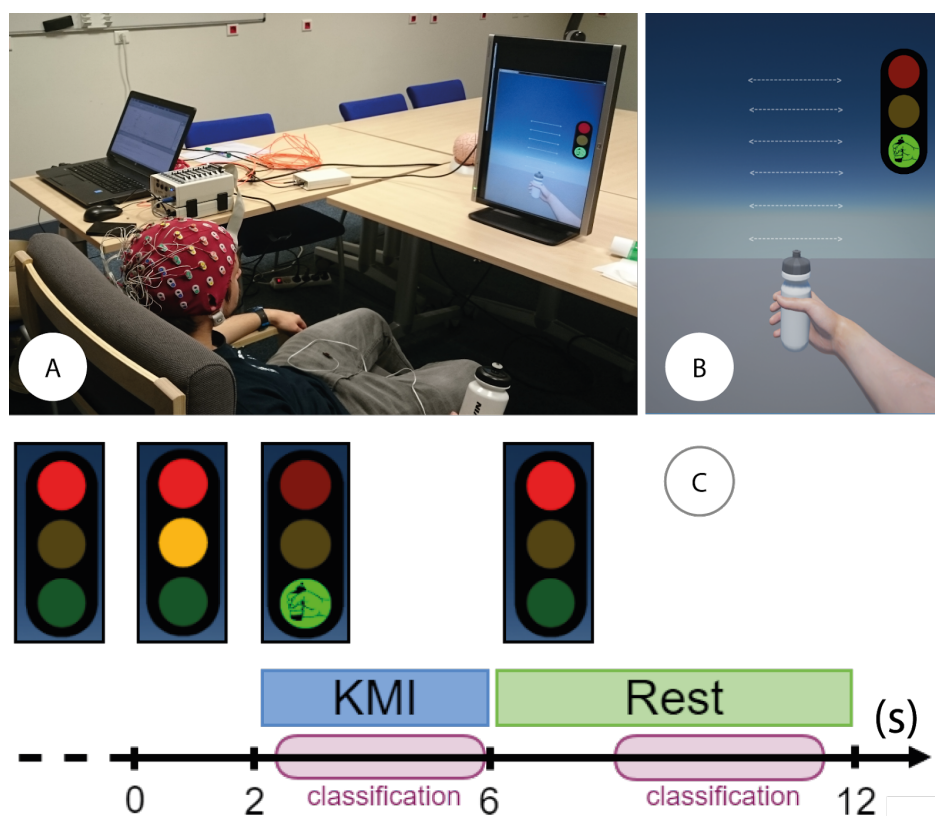
Nous avons également recueilli des renseignements individuels grâce à un deuxième questionnaire conçu pour les besoins de l'expérience, donc non normé, afin d'étudier les corrélations possibles entre les traits personnels des participants et leur performance BCI. Notre hypothèse est que la fréquence d'activité manuelle des participants pourrait être liée à la performance BCI. Par conséquent, en plus de leur âge, de leur genre et de leur niveau de scolarité, nous avons demandé à tous les participants d'évaluer leur fréquence d'activité manuelle (e.g sportive, culinaire, pratique d'un instrument ou autre) sur une échelle de Likert à six points (i.e. quotidiennement, hebdomadairement, mensuellement, annuellement ou jamais).

### 6.1.2.4 Tâche expérimentale et protocole

Chaque participant a pris part à une session de 80 min divisée en 4 étapes : (1) remplissage du questionnaire MIQ-RS et du questionnaire sur leurs traits personnels (25 min) ; (2) installation du casque EEG (20 min) ; (3) réalisation d'une session de KMI au cours de laquelle les participants devaient imaginer kinesthésiquement effectuer une préhension de la main droite (15 min) ; (4) désinstallation et débriefing (20 min).

Pendant la tâche de KMI, les participants étaient assis confortablement devant un écran sur lequel apparaissait un environnement virtuel non immersif composé d'un feu tricolore et d'une main droite virtuelle (ni-VR) (Figures 1.A et 1.B). Pour que la tâche de KMI soit plus facile à réaliser et que celle-ci implique plus fortement le cortex moteur, la KMI était orientée vers un objectif [482]. Ainsi, les sujets tenaient une vraie bouteille dans leur main droite. Une bouteille similaire était également visible sur la vue à la première personne du ni-VR (Figures 6.1A et 6.1B). les sujets devaient ainsi imaginer effectuer une pression sur la bouteille afin d'en faire

### 6.1. Un questionnaire subjectif peut-il être utilisé pour prédire la performance BCI d'un utilisateur ?



**Figure 6.1:** (A) Photo représentant le dispositif expérimental : le sujet est assis confortablement devant un environnement virtuel non immersif. (B) L'environnement virtuel non immersif était composé d'un feu tricolore, d'un bras droit, d'une gourde et d'une échelle précisant la hauteur du jet servant de neurofeedback. (C) Schéma expérimental pour chaque essai : les participants ont effectué une KMI pendant 4 s lorsque le feu était vert, suivi d'un état de repos lorsque le feu était rouge. Suite au feu rouge, un feu orange indiquait que la KMI allait bientôt commencer. Pour calculer la performance de la BCI, nous avons sélectionné une fenêtre de 3,5 s pendant le KMI et pendant l'état de repos. La fenêtre temporelle de la tâche de KMI commence 0,5 s après le signal du feu vert, et la fenêtre temporelle de la phase de repos commence 2,5 secondes après le signal du feu rouge.

sortir un jet d'eau.

La session consistait en un seul passage avec 40 essais. Lors de chaque essai, la tâche de KMI commençait au moment où le feu tricolore devenait vert et était maintenue pendant 4 secondes. L'état de repos était indiqué par un feu rouge, et durait 6 s (Figure 6.1C). Suite au feu rouge, un feu orange indiquait que la KMI allait bientôt commencer. De cette manière, le participant pouvait être complètement détendu durant l'état de repos, ce qui réduisait les probabilités d'avoir une phase de préparation motrice durant cet état. Pour résumer, les sujets devaient effectuer deux tâches distinctes au cours de chaque essai : une tâche KMI de préhension de la main droite (4 s) et une tâche de relaxation (6 s). Entre chaque essai, un temps aléatoire d'environ 2 s était rajouté afin d'éviter que les sujets n'anticipent la tâche.

### 6.1.2.5 Enregistrements électrophysiologiques

Les signaux EEG ont été acquis avec le logiciel OpenViBE via un amplificateur EEG Biosemi à 32 électrodes actives, selon le système international 10-20. Parmi tous les sites enregistrés, certaines des électrodes étaient localisées autour du cortex moteur primaire, du cortex moteur, du cortex somatosensoriel et du lobe occipital (FC5, FC3, FC1, FCz, FC2, FC4, FC6, C5, C3, C1, Cz, C2, C4, C6, CP5, CP3, CP1, CPz, CP2, CP4, CP6, P3, P1, Pz, P2, P4, PO3, POz, PO4, O1, Oz et O2). Ces électrodes nous ont permis d'observer les changements physiologiques dus à la tâche de KMI. L'impédance a été maintenue en dessous de  $10\text{k}\Omega$  pour toutes les électrodes afin de s'assurer que le bruit de fond du signal acquis était faible. Une électrode d'électromyogramme externe (EMG) a été ajoutée afin de vérifier qu'il n'y avait aucun mouvement pendant la tâche de KMI.

### 6.1.2.6 Pré-traitement et classification

Les taux de classification ont été calculés pour la classe KMI et la classe de repos. Les signaux EEG ont d'abord été filtrés entre 8 et 30 Hz (filtre butterworth d'ordre 5). Chaque essai a été segmenté en un temps de tâche de KMI et un temps de repos, tous deux d'une durée de 3,5 s. La fenêtre temporelle de la tâche de KMI commence 0,5 s après le signal du feu vert, et la fenêtre temporelle de la phase de repos commence 2,5 secondes après le signal du feu rouge (Figure 6.1C). Pour chaque session, nous avons recueilli 40 essais pour la tâche de KMI et pour l'état de repos, pour un total de 80 essais pour l'ensemble des deux classes. Le nombre d'essais pour les deux classes est comparable au nombre d'essais présents dans les deux précédentes études réalisées sur ce sujet [482, 483].

Le taux de bonnes classifications a été calculé grâce à quatre méthodes de classification différentes utilisant une validation croisée. Les trois dernières méthodes de classification sont basées sur la géométrie Riemannienne :

- La première méthode repose sur une analyse linéaire discriminante (Linear Discriminant Analysis en anglais, LDA) avec un Common Spatial Pattern (CSP) (Blankertz et al., 2008). Les deux paires de filtres les plus discriminants ont été retenues ;
- Pour la deuxième méthode, nous avons utilisé la matrice de covariance de chaque essai et appliqué l'algorithme de la distance minimale aux centres dans l'espace Riemannien (MDM) pour les classer [297] ;
- Pour la troisième méthode, nous avons formé une deuxième instance de l'algorithme MDM en utilisant un signal préalablement spatialement filtré avec la méthode des CSP. Les deux paires de filtres les plus discriminants ont été retenues ;
- Enfin, pour la quatrième méthode, nous avons calculé le barycentre dans l'espace Riemannien de toutes les matrices de covariance de l'ensemble de données et les avons projetées sur l'espace tangent (TS) à ce point. Ensuite, puisque l'espace tangent est un espace euclidien, nous avons entraîné et utilisé un classificateur de régression logistique (TS+LR) ;

### 6.1.2.7 Analyse statistique

**6.1.2.7.1 Corrélation des performances individuelles :** pour vérifier que les scores de KMI, de VMI et de classifications suivent une loi normale, nous avons utilisé le test de normalité de Shapiro-Wilk ( $p < 0,05$ ). Le tableau 6.1 présente ainsi la corrélation entre la performance de chaque méthode de classification (en termes de taux de bonnes classifications) et les scores

### 6.1. Un questionnaire subjectif peut-il être utilisé pour prédire la performance BCI d'un utilisateur ?

**Table 6.1:** Corrélations entre les taux de détection de plusieurs classifieurs et les scores de VMI et de KMI.  $r$  représente la valeur du coefficient de Pearson.

Classifier	KMI scores (7)		VMI scores (7)	
	r	p-value	r	p-value
MDM	0.097	0.579	-0.026	0.883
CSP+LDA	0.061	0.728	-0.161	0.355
MDRM	-0.081	0.644	-0.122	0.487
TS+LR	0.002	0.992	-0.176	0.311

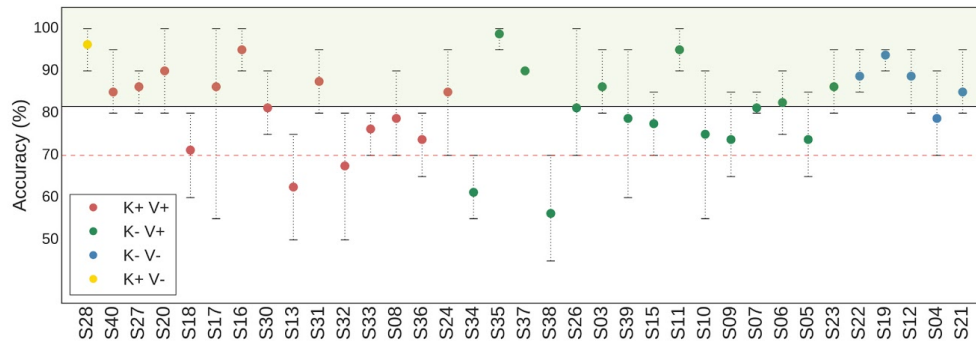
**Table 6.2:** Corrélations entre les taux de détection de plusieurs classifieurs et les scores de VMI et de KMI pour les items relatifs à la main droite seulement.  $r$  représente la valeur du coefficient de Pearson.

Classifier	KMI scores (3)		VMI scores (3)	
	r	p-value	r	p-value
MDM	0.265	0.124	-0.057	0.746
CSP+LDA	0.233	0.179	-0.140	0.423
MDRM	0.171	0.327	-0.093	0.594
TS+LR	0.241	0.163	-0.166	0.340

de KMI et de VMI. Dans le tableau 6.2, nous présentons également le même type de résultat, mais cette fois-ci en impliquant seulement les items du MIQ-RS qui n'engagent que la main droite. Pour cette étude, nous utilisons la procédure de Benjamini-Hochberg afin d'appliquer une correction du seuil de signification  $\alpha = 0,05$ .

**6.1.2.7.2 Corrélations avec la performance par groupe :** afin d'étudier la corrélation entre le taux de bonnes classifications et les scores de KMI et de VMI, nous avons divisé l'ensemble des sujets en deux groupes différents selon deux critères :

- D'abord, au regard de la littérature sur ce sujet, en particulier en prenant l'exemple du questionnaire SUS (voir [485]), nous avons considéré qu'un score de KMI (ou de VMI) est positif lorsqu'il est égal ou supérieur à 70 %. Par conséquent, quatre catégories de sujets ont été définies : K+V+ ; K-V+ ; K+V- ; et K-V-. K+V+ correspond aux participants dont les scores de KMI et de VMI sont supérieurs à 70 %. A l'inverse, pour la catégorie K-V-, les scores de KMI et de VMI sont tous deux inférieurs à 69 %. Pour la catégorie K+V-, les scores du KMI sont supérieurs à 70 % tandis que les scores du VMI sont inférieurs à 69 %, etc. Pour évaluer si la différence entre le taux de classification des différents participants appartenant aux quatre groupes est statistiquement significative, nous avons effectué un t-test de Welch entre toutes les paires de groupes possibles. En plus de cela, nous avons calculé l'influence de la taille de chacun des groupes en utilisant le delta de Glass. Nous avons utilisé le plus grand échantillon comme groupe témoin lors de la comparaison entre deux groupes, puisque les variances entre les groupes ne peuvent être supposées égales [486] ;
- Ensuite, nous avons divisé notre population en deux groupes en fonction de leur performance BCI. Les sujets dont la performance était supérieure à la moyenne du groupe étaient étiquetés " Perf+ " ; les sujets dont la performance était plus faible étaient étiquetés " Perf-



**Figure 6.2:** Taux de bonnes classifications obtenu avec la méthode TS+LR pour chaque sujet. La ligne rouge en pointillée indique le seuil de 70 % en dessous duquel un sujet est considéré comme BCI illiterate. La ligne noire continue indique la moyenne calculée pour tous les sujets. Les participants ont été divisés en 4 groupes selon les scores de KMI et VMI obtenus au questionnaire MIQ-RS : K+V+ (rouge) ; K-V+ (vert) ; K+V- (bleu) et K-V- (jaune). Par exemple, K+V+ correspond à la catégorie des sujets pour lesquels le score de leur KMI et de leur VMI ont été évalués à plus de 70 %.

". Là encore, nous avons utilisé le t-test de Welch (Figure 6.3).

Enfin, pour analyser les différences de performance de la BCI entre les sujets qui pratiquent une activité manuelle fréquemment (e.g. quotidiennement ou hebdomadairement) et ceux qui pratiquent plus occasionnellement (mensuellement, annuellement ou jamais), nous avons divisé les participants en deux groupes : " Manual+ " et " Manual- " et nous avons utilisé le t-test de Welch entre les deux groupes.

### 6.1.2.8 Analyse temps-fréquence

Pour analyser les différences entre les participants qui pratiquent une activité manuelle fréquemment (Manual+) et ceux qui pratiquent occasionnellement (Manual-), nous avons calculé l'Event-Related Spectral Perturbation ou ERSP entre 8 et 35 Hz en utilisant la toolbox EEGLAB [341]. Un test de permutation ( $p < 0.05$ ; 2000 permutations) a été utilisé pour valider les différences en matière de localisation de ces ERSPs. En plus de cette analyse, nous avons appliqué un test de correction (*False Discovery Rate* en anglais, FDR). Ce test consiste à mélanger de façon répétitive les valeurs entre les conditions et à recalculer la mesure d'intérêt sur les données mélangées.

## 6.1.3 Résultats

### 6.1.3.1 Scores issues du MIQ-RS

Les résultats du MIQ-RS sont composés de deux scores : un score de KMI et un score de VMI. Tous deux sont calculés à partir des sept items basés sur les différentes MI visuelles ou kinesthésiques. En moyenne, nous avons observé que les scores de KMI étaient inférieurs aux scores de VMI. Le score KMI moyen était de 67,75 % (écart-type : 13,06 %) tandis que le score VMI moyen était de 81,46 % (écart-type : 11,3 %).



### 6.1.3.2 Précision de détection de la BCI

Le taux de bonnes classifications entre une KMI de la main droite et un état de repos a été calculé avec 4 méthodes de classifications différentes (MDRM, CSP+LDA, gfMDRM, TS+LR, voir tableau 6.1). Dans le reste de l'étude, nous présenterons seulement les résultats du classifieur TS+LR, avec lequel le meilleur taux a été obtenu. Le taux de bonnes classifications du TS+LR était de 81,57 % (écart-type : 10,06 %). Notons que le classifieur TS+LR a obtenu des résultats nettement supérieurs aux autres classifieurs ( $p < 0,001$ ). Parmi les 35 sujets, 4 avaient une précision moyenne inférieure à 70 % (Figure 6.2).

### 6.1.3.3 Corrélation entre les scores au MIQ-RS et le taux de classification

Aucune corrélation significative n'a été trouvée entre les scores de VMI, les scores de KMI et le taux de bonnes classifications de la BCI, quel que soit le classifieur utilisé. Nous avons d'abord testé la corrélation en considérant tous les items ( $n=7$ ) contenus dans le questionnaire (Tableau 6.1). Puis, nous avons testé les trois items qui engageaient seulement la main droite. En effet, ces items avaient un lien plus fort avec la tâche de KMI qui était réalisée par les participants durant l'expérimentation (Tableau 6.2). Aucune corrélation significative n'a été trouvée pour ces trois items non plus.

### 6.1.3.4 Corrélation entre les scores du MIQ-RS des sous-groupes et le taux de classification

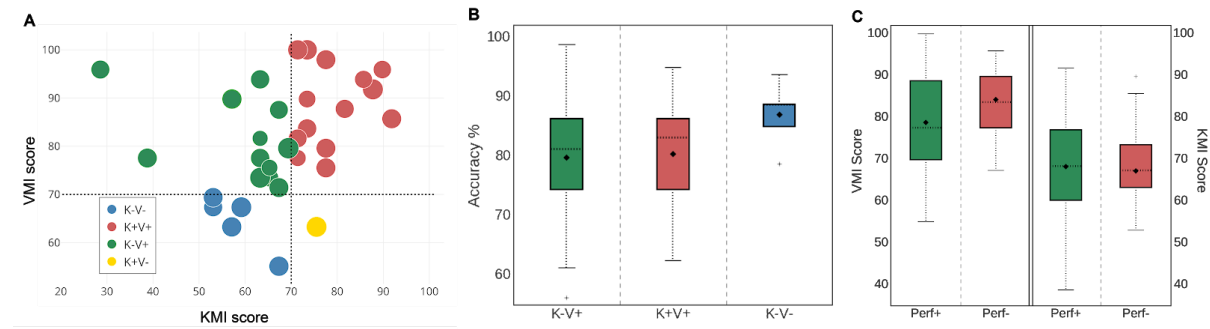
A partir des scores obtenus au MIQ-RS, les participants ont été divisés en quatre sous-groupes (i.e. K+V+ ; K+V- ; K-V+ ; K-V- ; Figure 6.3A) :

- Le sous-groupe K+V+, qui est composé de 14 sujets (en rouge) ;
- Le sous-groupe K+V- est composé d'un seul sujet (en jaune) ;
- Le sous-groupe K-V+ est composé de 15 sujets (en vert) ;
- Le sous-groupe K-V- est composé de 5 sujets (en bleu). Le nombre réduit de sujets dans le groupe K+V- suggère que la plupart des participants ont plus de facilités à visualiser la MI qu'à la ressentir.

Aucune différence significative n'a été observée entre les taux de bonnes classifications obtenus pour chaque sous-groupe de participants (Figure 6.3B). Entre les deux sous-groupes K+V+ et K-V+, la valeur  $p = 0,87$ . Cependant, comme la taille de l'échantillon est très petite, cela ne nous permet pas de supposer que les données suivent une distribution normale. C'est pourquoi nous avons également effectué un test U de Mann-Whitney, qui lui aussi, ne montre pas de différence significative ( $p = 0,45$ ) [487]. Notons que le faible nombre de sujets dans le sous-groupe K-V- ne nous permet pas de tirer des conclusions sur ce sous-groupe. Enfin, l'influence du nombre de sujets est également faible pour toutes les paires. Elle est égale à  $\Delta = 0,0007$  entre les groupes K+V+ et K-V+ ;  $\Delta = 0,0078$  entre les groupes K-V- et K-V+ ; et  $\Delta = 0,0058$  entre les groupes K+V+ et K-V-.

### 6.1.3.5 Corrélation entre le taux de bonnes classifications des différents sous-groupes et les scores de KMI et de VMI

Comme l'avait fait Marchesotti et al. (2016), nous avons divisé notre population de participants en deux groupes selon la précision obtenue par le classifieur TS+LR. Les sujets dont le taux de



**Figure 6.3:** (A) Diagramme représentant la distribution des sujets selon leurs scores de KMI et de VMI obtenus à partir du questionnaire MIQ-RS. Le diamètre du disque est proportionnel au taux de bonnes classifications obtenu par le classifieur TS+LR. (B) Boîtes à moustaches représentant la distribution du taux de bonnes classifications pour trois groupes : K-V+ (vert - 15 sujets), K+V+ (rouge - 14 sujets) et K-V- (bleu - 5 sujets). Les losanges représentent la moyenne, tandis que les lignes continues à l'intérieur des boîtes indiquent la médiane. Les encoches représentent l'intervalle de confiance (IC) autour de la médiane. Le groupe K+V- n'est pas présenté car il était composé d'un seul participant. (C) Boîtes à moustaches montrant la distribution des scores de VMI (à gauche) et des scores de KMI (à droite) pour deux groupes selon le taux de bonnes classifications obtenu : Perf+ (vert - 18 sujets) et Perf- (rouge - 17 sujets).

bonnes classifications est supérieur à la moyenne du groupe, qui est égale à 81,57 % (Figure 6.2), ont été considérés comme des sujets plutôt performants (Perf+). A l'inverse, les sujets dont le taux de bonnes classifications est plus faible ont été étiquetés Perf-. Si l'on tient compte de leurs scores de KMI et de VMI, aucune différence significative n'a été observée entre les participants Perf+ et Perf- (Figure 6.3C). La valeur p résultant du test de Welch est égale à 0,26, tandis que la valeur p résultant du test U de Mann-Whitney est égale à 0,08 (niveau de signification  $\alpha = 0,05$ ). Enfin, la taille de l'effet entre les deux groupes est égale à  $\Delta = 0,34$ .

### 6.1.3.6 Corrélation entre les renseignements individuels et le taux de bonnes classifications

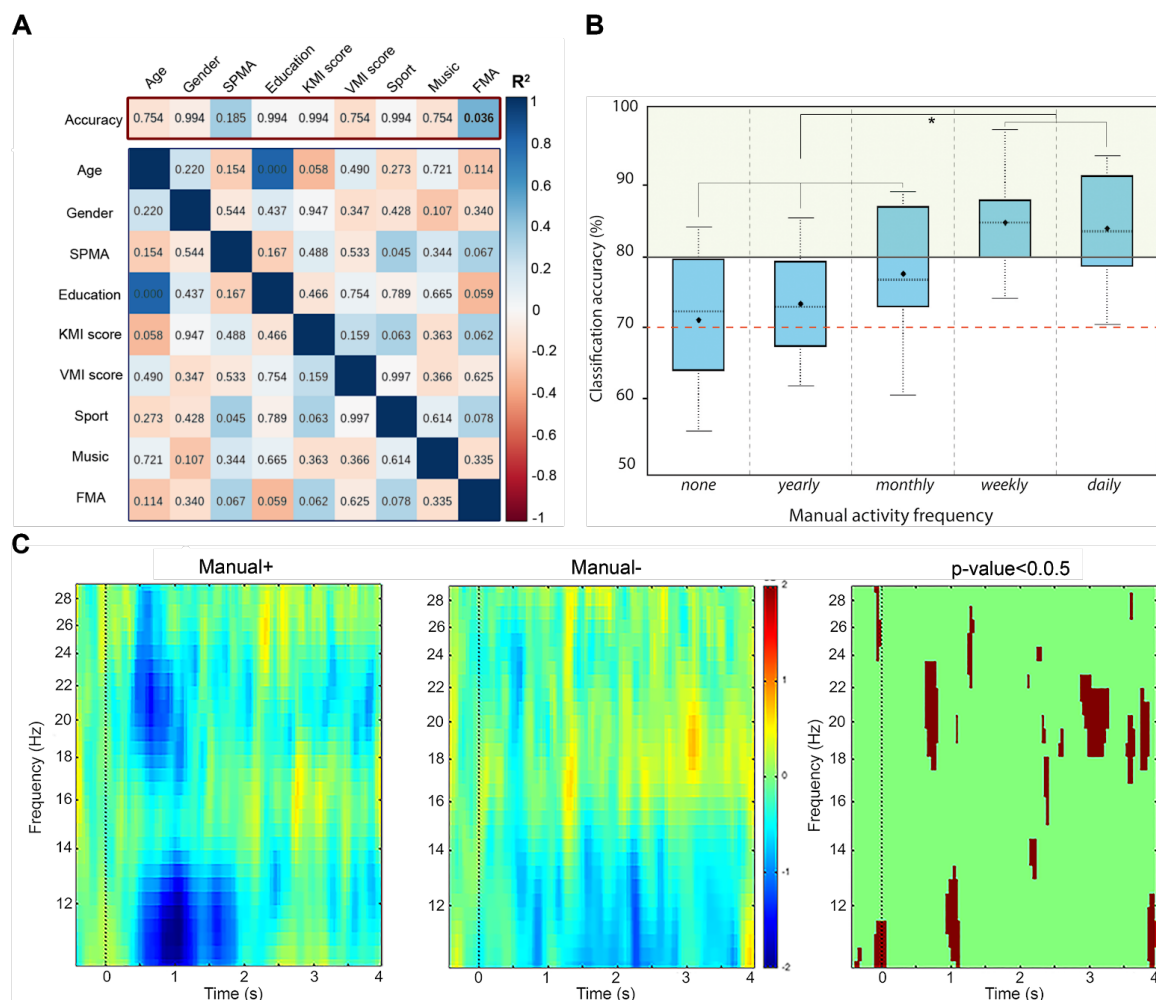
Une autre hypothèse de cette étude était que le taux de bonnes classifications de la BCI et les facteurs personnels des participants (âge, sexe, niveau d'éducation, etc.) étaient corrélés. Nous avons calculé les coefficients de corrélation en utilisant deux approches :

- Premièrement, nous avons calculé les coefficients de corrélation de Pearson de la même manière que les études précédentes [482, 483]. Ces résultats sont présentés dans le haut de la figure 6.4A (cadre rouge) ;
- Ensuite, en considérant les échelles de Likert dans les scores de KMI et de VMI, nous avons également calculé les coefficients de corrélation de Spearman. Le niveau de signification du seuil  $\alpha$  a été ajusté pour les comparaisons multiples en utilisant la procédure de Benjamini-Hochberg dans les deux cas.

Dans les deux cas, le taux de bonnes classifications de la BCI n'est pas corrélée de façon significative à l'âge, au genre, au niveau d'éducation ou à la fréquence déclarée de la pratique d'un sport ou d'un instrument de musique (Figure 6.4A). Néanmoins, nous pouvons observer une corrélation linéaire positive, statistiquement significative, entre le taux de bonnes classifications



## 6.1. Un questionnaire subjectif peut-il être utilisé pour prédire la performance BCI d'un utilisateur ?



**Figure 6.4:** (A) Résultats d'un test de corrélation de Pearson entre : (rangée du haut - hypothèse principale) le taux de bonnes classifications et les facteurs individuels; et (matrice du bas - hypothèse secondaire) les autres facteurs individuels et les scores de KMI et de VMI. Les couleurs indiquent le score de corrélation, tandis que les chiffres indiquent la valeur p correspondante. Le niveau de signification de notre hypothèse principale est égal à  $p = 0,04$  (ajusté pour les comparaisons multiples) (B) Boîtes à moustaches montrant la distribution du taux de bonnes classifications selon la fréquence de l'activité manuelle des participants (aucune, annuelle, mensuelle, hebdomadaire et quotidienne). La ligne pointillée rouge indique le seuil correspondant au niveau BCI illiterate. (C) Analyse temps-fréquence (ERSP) pour les sujets qui pratiquent une activité manuelle fréquente (Manual+) et moins fréquente (Manual-) pour l'électrode C3. Une couleur rouge correspond à une ERS et une couleur bleue à une ERD.

de la BCI et la fréquence déclarée des activités manuelles (*Frequency Manual Acitivity*, FMA ; Figure 6.4A), avec  $r = 0,473$ ,  $p = 0,004$  et un niveau de signification  $\alpha = 0,04$ . Les valeurs correspondantes pour le test de Spearman sont  $p = 0,381$ ,  $p = 0,024$  et  $\alpha = 0,04$ .

De plus, nous avons également étudié l'existence d'une corrélation entre les autres facteurs. Notez qu'aucune corrélation significative n'est observée entre les scores de KMI et de VMI et l'un ou l'autre des facteurs individuels pour l'un ou l'autre des tests. La Figure 6.4A (cadre bleu, en bas) présente ces résultats pour le coefficient de corrélation de Pearson.

### 6.1.3.7 Analyse temps-fréquence basée sur le profil de fréquence des activités manuelles

Après avoir observé une corrélation entre le taux de bonnes classifications de la BCI et la fréquence de la pratique d'une activité manuelle, nous avons divisé notre population en deux groupes de sujets : ceux qui ont déclaré pratiquer une activité manuelle fréquemment (quotidiennement ou hebdomadairement) appelés "Manual+" et ceux qui ont déclaré la pratiquer moins fréquemment (mensuellement, annuellement ou jamais) appelés "Manuel-" (Figure 6.4B). Nous avons ensuite effectué une analyse temps-fréquence basée sur les perturbations spectrales liées aux événements (ERSP) pour ces deux groupes de sujets (Figure 6.4C). Au début de la tâche de KMI (0-2000 ms), une diminution des ERSP (en bleu) apparaît pour le rythme mu pour les deux groupes. Toutefois, la désynchronisation est nettement plus forte pour les sujets Manual+ (valeur  $p < 0,05$ ). Le rythme bêta est encore plus affecté pendant la tâche de KMI pour les sujets Manual+. A noter aussi la présence d'une ERS (à 3000 ms) pendant la tâche de KMI pour les sujets Manual-, ce qui pourrait expliquer le taux bas de bonnes classifications pour ce groupe de sujets.

## 6.1.4 Discussion

Cette étude montre que la performance d'une BCI, qui fait la distinction entre une tâche de KMI de la main droite et un état de repos, n'est pas corrélée aux scores provenant du MIQ-RS. Nos résultats nuancent ceux obtenus par les études précédentes [482, 483] qui concluent que le MIQ-RS pourrait être utilisé comme une méthode simple pour prédire la performance de l'utilisateur avec une BCI basée sur la tâche de MI. Dans cette discussion, nous allons examiner les conditions expérimentales qui pourraient expliquer ces différences. Nous discuterons également de la corrélation significative observée entre le taux de bonnes classifications de la BCI et la fréquence déclarée de l'activité manuelle des participants ( $r = 0,473$  ;  $p = 0,381$  ;  $p < 0,04$ ). Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives pour la conception d'un questionnaire centré utilisateur qui permettrait de prédire la performance d'une BCI basée sur la tâche de KMI.

### 6.1.4.1 Scores de KMI et de VMI et performance de la BCI

Dans notre article, nous avons choisi d'évaluer les corrélations individuelles grâce au coefficient de corrélation de Pearson (voir les Tableaux 6.1 et 6.2). Ce choix a été motivé par les résultats de deux études antérieures sur le même sujet qui ont utilisé cette méthode [482, 483]. Néanmoins, le questionnaire MIQ-RS utilise des échelles de Likert, ce qui implique que la corrélation entre les scores de classification et les scores du questionnaire n'est peut-être pas linéaire. Afin d'affiner cette approche et de confirmer nos premiers résultats, lorsque cela était possible, nous avons également calculé le coefficient de corrélation de Spearman. Les valeurs  $p$  résultantes ont produit des résultats similaires, n'indiquant aucune corrélation entre les scores du MIQ-RS et les taux de bonnes classifications. Nous avons également essayé d'utiliser seulement les 3 ou 5 items pertinents pour une tâche de KMI de la main droite. En effet, cinq items du questionnaire

### 6.1. *Un questionnaire subjectif peut-il être utilisé pour prédire la performance BCI d'un utilisateur ?*

---

MIQ-RS concernaient les mouvements des bras et trois items plus spécifiquement les mouvements de la main droite. Mais notre analyse n'a montré aucune corrélation que ce soit avec ces 3 ou 5 items.

Deux hypothèses pourraient expliquer l'absence de corrélation entre le taux de bonnes classifications et les résultats du MIQ-RS.

Premièrement, pour limiter l'influence de l'expérimentateur, les participants n'ont pas été aidés pour comprendre les instructions du MIQ-RS. Ce questionnaire a d'ailleurs été conçu pour être rempli par des participants sans aide extérieure. Cependant, les participants, qui étaient tous novices en matière de MI, ont pu rencontrer des difficultés pour conceptualiser la nature de la tâche mentale à accomplir. En particulier (i) lorsqu'il s'agissait de percevoir/sentir/qualifier ce qu'est une KMI et (ii) pour produire une KMI lors de mouvements complexes évoqués par le questionnaire. En effet, la plupart des tâches décrites par le MIQ-RS exigent une succession de gestes (par exemple, *"tendre la main vers l'avant, saisir le verre, le soulever légèrement de la table puis le remettre sur la table et replacer la main sur les genoux"*). Ces gestes peuvent s'avérer difficiles à mémoriser. Les sujets peuvent également avoir rencontré des obstacles cognitifs (e.g. difficulté à comprendre et/ou à mémoriser la séquence d'exécution) ou motivationnels (e.g. sentiment de manque de confiance ou d'incompétence) [488]. Enfin, les participants ne pouvaient physiquement exécuter le mouvement qu'une seule fois. Il n'est pas certain que ce mouvement ait pu être intégré de manière pertinente pour que le sujet soit en mesure de l'exécuter mentalement juste après, et plus encore, pour pouvoir jauger de l'efficacité avec laquelle la tâche de KMI a été réalisée. Deuxièmement, certains participants ont peut-être rencontré des difficultés pour estimer leur propre niveau de performance dans la tâche de KMI ou de VMI. En effet, l'auto-perception est un paramètre difficile à qualifier et à évaluer. Compte tenu de la théorie de l'auto-perception [489], si un sujet est novice dans une tâche, il n'a pas suffisamment d'indices internes pour s'auto-évaluer. Par conséquent, le niveau d'interprétation du questionnaire MIQ-RS peut être faible et ambiguë. Bem a indiqué dans ce cas que le sujet agit comme un observateur externe [489]. Cela semble être conforté par le fait que les scores de KMI étaient inférieurs aux scores de VMI. Enfin, nous ne pouvons pas exclure la possibilité que certains sujets n'aient pas répondu de façon rigoureuse.

#### 6.1.4.2 **Fréquence de l'activité manuelle par rapport à la performance BCI**

Réaliser une MI kinesthésique dépend non seulement de la capacité à imaginer mentalement les différentes composantes du mouvement (c'est-à-dire pouvoir se représenter l'action à exécuter) mais aussi de pouvoir réactiver les éléments implicites au mouvement (c'est-à-dire toutes les sensations haptiques habituellement présentes mais non ressenties consciemment) [212]. Ce n'est pas un hasard si les sportifs de haut niveau ont plus de facilités à réaliser cette tâche car en effet, la pratique sportive, l'habileté physique et la qualité de la KMI produite semblent étroitement liées [490]. Nos résultats indiquent qu'une pratique manuelle régulière permettrait à un sujet de réactiver efficacement les deux aspects de la KMI. Ces résultats sont également soutenus par la corrélation significative entre la perception du sujet de ses capacités manuelles et sa performance BCI. Une autre explication serait que l'aire motrice controlatérale soit influencée par la fréquence de l'activité motrice [491]. De ce fait, il serait envisageable que les participants ayant une activité manuelle fréquente, aient un meilleur potentiel pour utiliser une BCI basée sur la tâche de KMI.

### 6.1.4.3 La prise en compte d'un état de repos est-elle pertinente pour une BCI ?

L'utilisation de deux tâches impliquant une MI de la main gauche par rapport à une MI de la main droite est très courante dans le domaine des BCI. Néanmoins, nous pouvons nous demander si le fait d'utiliser deux MI différentes est un choix pertinent pour les applications dans ce domaine, en particulier en ce qui concerne la prédiction de la performance de la BCI chez un utilisateur. En effet, on sait aujourd'hui qu'une KMI génère une activité au niveau des zones sensorimotrices situées dans l'hémisphère controlatérale de la partie du corps qui est utilisée [344]. Certaines BCIs sont donc basées sur cette activation controlatérale pour différencier l'activité cérébrale générée par une KMI impliquant la main droite d'une KMI impliquant la main gauche (voir Chapitre 3, section 3). Plusieurs études ont cependant démontré que pour certains sujets une activité bilatérale était prépondérante [355, 357]. Pour ces sujets, la performance BCI resterait donc faible.

Le bon taux de bonnes classifications obtenu dans cette étude (Figure 6.2), ainsi que le faible nombre de sujets pouvant être considérés comme BCI illiterate (i.e. seulement 4/35 sujets), pourrait s'expliquer par le choix d'utiliser la tâche de KMI main droite et un état de repos pour la classification. En effet, la KMI est une tâche complexe qui requiert des compétences spécifiques, parfois même un apprentissage adapté [440, 321, 428, 478]. Et c'est bien parce que cette tâche est déjà difficile à réaliser avec la main dominante, qu'on peut supposer qu'il est encore moins facile de réaliser cette tâche avec la main non dominante. A l'inverse, l'état de repos est une tâche plus naturelle pour les participants. De plus, dans le questionnaire MIQ-RS, les tâches à accomplir par les sujets impliquent toutes la main dominante. Enfin, l'utilisation d'une BCI basée sur des KMI de la main droite et de la main gauche pour la réadaptation des patients victimes d'un AVC est controversée, car l'un des deux hémisphères est souvent endommagé.

### 6.1.5 Conclusion

Cette étude répond à la question suivante : le MIQ-RS peut-il être utilisé comme prédicteur de performance pour une BCI basée sur une tâche de KMI main droite et un état de repos ? Nos résultats apportent deux réponses à cette question. Premièrement, nous avons démontré que le questionnaire MIQ-RS ne peut pas être utilisé comme prédicteur de performance pour une BCI basée sur une tâche de KMI de la main droite et un état de repos. Par conséquent, nous ne pourrions l'utiliser pour sélectionner les participants du protocole MOTANA. Le manque de preuves liant le taux de bonnes classifications de la BCI et les scores du MIQ-RS devrait également sensibiliser les chercheurs à la façon dont le MIQ-RS pourrait être utilisé dans les protocoles de réhabilitation motrice. Deuxièmement, la corrélation significative qui a été observée entre le taux de bonnes classifications de la BCI et la pratique régulière de l'activité manuelle ouvre de nouvelles perspectives, tant pour les recherches futures sur la prédiction de la performance que pour la conception d'une KMI-BCI centrée sur l'utilisateur.

## 6.2 Vers un meilleur apprentissage de l'imagination motrice kinesthésique

### POINTS CLÉS

- **Questions** : Un protocole d'apprentissage axé sur la notion de progressivité permettrait-il d'apprendre la tâche d'imagination motrice kinesthésique à un nouvel utilisateur ? Ce protocole d'apprentissage est-il plus efficace qu'un protocole d'entraînement basé sur une répétition de la tâche ? Peut-on utiliser ce nouveau protocole d'apprentissage progressif pour apprendre la tâche d'imagination motrice kinesthésique aux futurs participants du protocole MOTANA ?
- **Résultats** : L'apprentissage progressif de la tâche d'imagination motrice kinesthésique ne semble pas améliorer les performances des participants (t-student,  $p < 0,05$ ).
- **Signification** : Un apprentissage progressif de la tâche d'imagination motrice kinesthésique pourrait ne pas être adapté à tous les utilisateurs.

### Articles associés

- **Rimbert S**, Bougrain L, Orhand R, Nex J, Gaborit S et Fleck S. 2017. Grasp'it : une interface cerveau-ordinateur pour l'amélioration de l'apprentissage d'une tâche d'imagination motrice kinesthésique. 29<sup>ème</sup> conférence francophone sur l'Interaction Homme-Machine, Poitiers, France.
- **Rimbert S**, Fleck S, Nex J, Bougrain L. 2016. Nécessité d'un protocole d'apprentissage progressif pour la maîtrise d'une imagination motrice après un AVC. 28<sup>ème</sup> conférence francophone sur l'Interaction Homme-Machine, Fribourg, Suisse.

### 6.2.1 Introduction

Le prochain chapitre (Chapitre 7) décrit une étude qui vise à mieux comprendre comment le signal EEG du cortex moteur est modulé par l'action d'un anesthésiant intraveineux (i.e. le propofol). L'objectif principal de cette étude est de vérifier qu'il est toujours possible de détecter les modulations ERD/ERS habituellement présentes lors d'un mouvement, mais cette fois-ci en présence de plusieurs concentrations d'anesthésique ( $0 \mu\text{g.ml}^{-1}$ ,  $0,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$ , et  $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$ ), afin de s'assurer que lors d'un réveil peropératoire, la tentative de mouvement de la victime restera détectable dans le signal EEG. Pour cette expérience, nous avons choisi d'étudier plusieurs conditions : mouvement réel (RM), stimulation du nerf médian (MNS), imagination motrice (MI) ainsi qu'une condition mêlant à la fois la MI et la MNS (MI + MNS). La difficulté de cette expérience réside dans le fait que les sujets volontaires devront réaliser plusieurs tâches motrices alors qu'ils seront progressivement anesthésiés, et par conséquent, de moins en moins conscients [492]. Si les tâches de RM et de MNS sont relativement faciles à exécuter lorsque l'attention diminue [309], les tâches de MI et de MI + MNS sont beaucoup plus difficiles à maîtriser pour un sujet naïf se trouvant dans de telles conditions. En effet, comme nous l'avons vu dans le chapitre 3, la tâche d'imagination motrice kinesthésique nécessite des ressources attentionnelles élevées (e.g. concentration, charge mentale, attention) [440, 493, 494] et semble demander un entraînement spécifique et/ou des compétences particulières afin d'être maîtrisée [395, 259]. La

condition MI + MNS est encore plus complexe puisqu'elle demande à ce que la personne soit capable de réaliser une imagination motrice kinesthésique et de la maintenir, alors même qu'une stimulation électrique entraîne un micro-mouvement au niveau de ses doigts. Pour ces deux raisons, il semble difficile de demander à une personne qui ne maîtrise pas la tâche d'imagination motrice de pouvoir la réaliser correctement, alors même que la concentration d'anesthésique augmentera. C'est pourquoi, afin que l'expérience puisse être menée à bien, il serait très utile de comprendre comment la tâche d'imagination motrice kinesthésique pourrait être instruite à un sujet volontaire inexpérimenté pour cette tâche mentale.

Il est aujourd'hui bien établi que la tâche d'imagination motrice est généralement difficile à réaliser pour un participant ou pour un utilisateur [495, 493]. La nature interne de cette tâche mentale est, en partie, à l'origine des difficultés rencontrées par les pratiquants [212, 496]. Les compétences développées lors de certaines pratiques quotidiennes (e.g. sport, musique, méditation) semblent faciliter l'exécution de cette tâche [431, 493], et augmenteraient ainsi la détection de la MI par une BCI [395, 259, 497]. Les conditions expérimentales (e.g. fatigue, utilisabilité de l'interface, *feedback* reçu, charge mentale, posture du corps, attention) [498, 372, 499] seraient autant de critères à prendre également en compte, afin que l'imagination motrice puisse être réalisée convenablement par le sujet. Pourtant, si les difficultés mentionnées ci-dessus sont toutes des axes d'améliorations potentielles en vue d'augmenter la qualité de l'imagination motrice produite, nous pensons qu'un des enjeux majeurs est de mieux instruire cette tâche afin que celle-ci puisse être apprise correctement à un sujet inexpérimenté.

Il est indéniable que pour certains sujets, la tâche de MI semble plus facile à réaliser que pour d'autres. En effet, certaines pratiques (e.g. sport, activité manuelle) permettent le développement d'une perception accrue du corps et d'autres pratiques (e.g. lecture, méditation) favorisent la visualisation, la patience, la concentration ou l'attention. Mais ce n'est pas parce que certains sujets ont des facilités avec cette tâche, qu'il ne faut pas remettre en cause la manière dont celle-ci est instruite aux personnes qui ont plus de difficulté à l'accomplir. En d'autres termes, l'instruction actuelle de la MI permet-elle aux personnes inexpérimentées et sans activités facilitatrices apparentes pour celle-ci à être performantes ? Les résultats très variables dans le domaine des BCIs [307, 260, 252, 379] et la difficulté rencontrée par les sujets lors de la réalisation de cette tâche [493, 229, 428, 500] suggèrent que non.

Mieux formaliser l'instruction de la tâche de MI permettrait de formuler avec précision et selon des règles bien établies ce que l'on attend du sujet. En effet, nous pensons que la MI souffre d'une définition peu standardisée, parfois floue et donc soumise à une très grande variabilité lorsqu'elle est réalisée. Cette variabilité se retrouve à la fois lorsque la tâche est exécutée plusieurs fois pour une même expérience (variabilité intra-individuelle), mais surtout lors de deux expériences différentes (impliquant un effet de consigne [220, 227], de conditions expérimentales [372] et d'expérimentateurs [501, 502]). Plusieurs exemples illustrent pourquoi la non formalisation précise de cette tâche impacte négativement les recherches dans ce domaine, notamment en augmentant la variabilité des résultats associés. D'abord, il est fréquent de trouver dans la littérature des études qui ne différencient pas les deux types de MIs (VMI et KMI), ce qui suppose que les sujets réalisent en réalité des tâches mentales différentes [220, 227, 493, 226]. Ensuite, même lorsqu'il est bien établi que la VMI ou la KMI a été choisie pour une expérience, l'instruction détaillée qui a été donnée au participant est très rarement décrite. S'agissait-il d'une MI globale reposant sur un geste de la vie de tous les jours et impliquant une succession de mouvements (e.g. tâches du MIQ-RS ou du KVIQ-10) ? Ou s'agissait-il plutôt d'une MI plus fine se focalisant sur un membre en particulier ? Ce type de MI est plutôt utilisé dans le domaine des BCI, et



plus particulièrement pour la rééducation après un AVC [275]. Quelle définition de la tâche a été donnée au sujet ? Comment s'est-on assuré que la tâche a été comprise par le participant ? Un entraînement spécifique a-t-il été utilisé avant de réaliser l'expérience ? Si oui, quelle est l'expérience de l'expérimentateur qui était responsable de l'instruction du sujet ? Toutes ces questions montrent à quel point il est nécessaire de mieux formaliser la tâche de MI dans le but de mieux instruire le participant.

Pour mener à bien notre étude concernant l'influence d'un anesthésique intraveineux sur les modulations EEG au niveau du cortex moteur, la tâche de KMI doit préalablement être apprise par le futur participant. En effet, il doit se sentir suffisamment expert dans cette tâche pour ne pas perdre ses repères le jour de l'expérimentation. Plusieurs protocoles d'apprentissage ont été proposés dans la littérature mais aucun ne fait l'objet d'un consensus actuellement. En plus de cela, très peu de ces protocoles permettent réellement l'apprentissage de la tâche de MI. En réalité, le plus souvent, une définition de la MI est donnée, puis, à l'aide d'une BCI, les participants s'entraînent et reçoivent un *feedback* leur permettant, en théorie, de s'améliorer. Si ce type d'apprentissage peut être utile, nous pensons qu'une approche plus formelle et progressive pourrait améliorer l'apprentissage de la tâche par les participants. L'exemple de l'apprentissage du vélo donné par Fabien Lotte illustre bien notre volonté d'utiliser un apprentissage progressif [503]. Imaginons quelqu'un qui n'a jamais fait de vélo mais qui serait formé selon le même principe utilisé actuellement dans le domaine des BCI pour apprendre la tâche de MI. D'abord, (i) cet élève ne saura pas comment faire du vélo, ou à quoi ressemble une randonnée en vélo réussie, il devra le découvrir par lui-même. Dans le cas de l'apprentissage de la MI, à part en donnant la définition de ce qu'est la tâche de MI, le sujet reçoit rarement (ou de manière non contrôlée) la façon pratique dont il doit exécuter la tâche. Ensuite, (ii) cet élève pourra voir la bicyclette mais ne pourra ni l'entendre, ni la sentir. Cela met en avant le caractère souvent unimodal du *feedback* qui est donné à l'utilisateur. De plus, (iii) l'élève sera contraint d'utiliser son vélo non pas quand il le souhaite mais de manière dirigée et à des moments bien précis, cela mettant en avant le caractère asynchrone des MI-BCI actuelles. (iv) Enfin, les informations fournies à l'élève indiqueront seulement s'il conduit plus ou moins bien, sans spécifier pourquoi la tâche est mal exécutée. En considérant toutes ces contraintes, il n'est pas étonnant de voir que certains sujets ont des difficultés à apprendre cette tâche [503], comme en témoignent d'ailleurs les faibles résultats de certains sujets même après une période d'entraînement assez longue (> 4 semaines ; [504]). Un autre problème est qu'à notre connaissance, il n'existe aucun protocole spécifique à l'apprentissage d'une KMI de la main droite, tâche qui devra être réalisée en présence d'anesthésiant. C'est pourquoi, nous proposons de formaliser la tâche de KMI (de la main droite) et de tester l'influence d'un protocole d'apprentissage progressif sur la maîtrise de cette tâche. Dans cette étude en cours, nous avons enregistré le signal EEG chez 20 personnes n'ayant pas reçu l'apprentissage progressif (groupe témoin) et 17 personnes ayant reçu notre apprentissage progressif. Pour évaluer la maîtrise de la tâche, nous avons étudié les modulations d'ERD/ERS pendant la tâche, les scores de classification *online* et des résultats relatifs à des questionnaires qui ont été utilisés avant et après l'étude.

### 6.2.2 Matériel et méthodes

#### 6.2.2.1 Participants

37 sujets droitiers en bonne santé (15 femmes, 22 hommes ; âgés de 26,2 ans en moyenne) ont été recrutés pour cette étude. Tous les participants étaient novices concernant la tâche de MI kinesthésique et n'avaient jamais participé à une expérience de BCI. Les sujets n'avaient pas

d'antécédents médicaux qui auraient pu influencer la tâche. Les participants ont préalablement signé un consentement éclairé. Ce dernier et le protocole ont été approuvés par le comité éthique d'Inria (COERLE, numéro d'agrément : 2016-011/01).

### 6.2.2.2 Tâche expérimentale et paradigme de l'expérience

L'objectif de cette étude est d'évaluer la pertinence d'un protocole d'apprentissage progressif qui permettrait d'améliorer la maîtrise de la KMI. Pour cela, nous avons choisi de créer deux groupes de sujets, l'un recevant le protocole d'apprentissage progressif (groupe apprenants), l'autre pensant recevoir un protocole d'apprentissage mais réalisant en réalité, un entraînement basé sur la répétition de la tâche de KMI (groupe témoins). Une première phase, en tout point similaire entre les deux groupes de sujets, comprenait une étape de calibration et de test durant laquelle les participants des deux groupes pouvaient interagir avec la BCI (Figure 6.5). Une deuxième phase intervenait après la phase d'apprentissage pour les deux groupes, et permettait d'évaluer l'impact de celle-ci sur les performances BCI.

Au début de l'expérimentation, tous les participants ont reçu la définition d'une KMI et d'une VMI avant d'avoir rempli le MIQ-RS, puis ils ont complété un questionnaire permettant de mieux définir leur profil personnel (e.g. âge, genre, niveau d'étude, pratique sportive, etc.). Après que le casque EEG ait été installé, tous les participants ont pris part à la Phase N°1 (Figure 6.5), celle-ci étant composée d'une phase de calibration et d'une phase de test. Pendant la phase de calibration, les participants ont réalisé 40 KMI, sans avoir de *feedback*, en suivant les instructions données par le feu tricolore (Figure 6.1). Lors de chaque essai, la tâche de KMI commençait au moment où le feu tricolore devenait vert et était maintenue pendant 4 secondes. L'état de repos était indiqué par un feu rouge, et durait 6 s (Figure 6.1C). Suite au feu rouge, un feu orange indiquait que la KMI devrait bientôt être réalisée. De cette manière, le participant pouvait être complètement détendu durant l'état de repos, ce qui réduisait les probabilités d'avoir une phase de préparation motrice durant cet état. Pour résumer, les sujets devaient effectuer deux tâches distinctes au cours de chaque essai : une tâche de KMI de préhension de la main droite (4 s) et une tâche de relaxation (6 s). Entre chaque essai, pendant la phase de repos, un temps aléatoire d'environ 2 s était rajouté afin d'éviter que les sujets n'anticipent la tâche. Pendant la phase de test, les participants ont également réalisé 40 KMI mais cette fois-ci en présence d'un *feedback*. Le *feedback* consistait en un jet d'eau dont la hauteur était proportionnelle à la performance de la BCI, celle-ci reposant sur une bonne classification entre la classe de KMI de la main droite et un état de repos (Figures 6.6 et 6.7).

### 6.2.2.3 Protocole d'apprentissage progressif

Pour améliorer la maîtrise de la KMI, nous avons créé un protocole d'apprentissage axé sur la progressivité et comportant trois étapes (Figure 6.5) :

- La première étape, dite de *Mindfulness*, vise à faire prendre conscience au participant de toutes les sensations présentes lors de l'exécution réelle de la tâche motrice attendue. Pour cette étape, l'expérimentateur décrivait d'abord toutes les sensations pouvant être ressenties pendant le mouvement (e.g. sensations de pression et de chaleur, contraction musculaire, perceptions cutanées, activation de la voie nerveuse périphérique) ;
- La deuxième étape demande au participant de réduire progressivement son activité musculaire tout en se concentrant sur les sensations perçues pendant l'étape n°1, afin d'obtenir progressivement une KMI. Cette étape permet notamment au patient de se concentrer sur la sensation d'activation de la voie périphérique précédant chaque mouvement ;



- Enfin, dans la troisième étape, le sujet sait maintenant réaliser une KMI lorsqu'il le souhaite mais doit maintenant s'entraîner à pouvoir exécuter une KMI lorsque le système le lui demande. Pour cela, le participant est placé devant l'interface et est libre de réaliser la KMI lorsque le feu devient vert.

Le groupe des témoins n'a pas reçu d'apprentissage progressif, mais s'est entraîné à la tâche en répétant des KMI. Ils devaient réaliser trois sessions composées respectivement de 20, 30 et 20 KMI. Un *feedback* était délivré comme pour une série normale. Entre les différents runs, des pauses similaires à celles réalisées par le groupe des apprenants ont été effectuées.

#### 6.2.2.4 Questionnaires

Avant l'expérience, les sujets ont été évalués pour la tâche de VMI et de KMI grâce à la version française du MIQ-RS [473, 484]. Notre choix de considérer uniquement le questionnaire MIQ-RS se justifie par le fait que le questionnaire KVIQ est moins récent que le MIQ-RS [473] et les résultats de Butler et Page (2006) indiquent une corrélation entre les deux questionnaires [480]. Le MIQ-RS est également plus fiable pour évaluer la capacité à réaliser une MI chez des personnes qui ont eu un AVC ou des personnes saines [480, 473].

Nous avons également recueilli des renseignements individuels grâce à un deuxième questionnaire non normé afin d'étudier les corrélations possibles entre les traits personnels des participants et leur performance BCI. Ces deux questionnaires nous ont permis de vérifier qu'il n'y avait aucune différence significative entre nos deux groupes (témoins et apprenants).

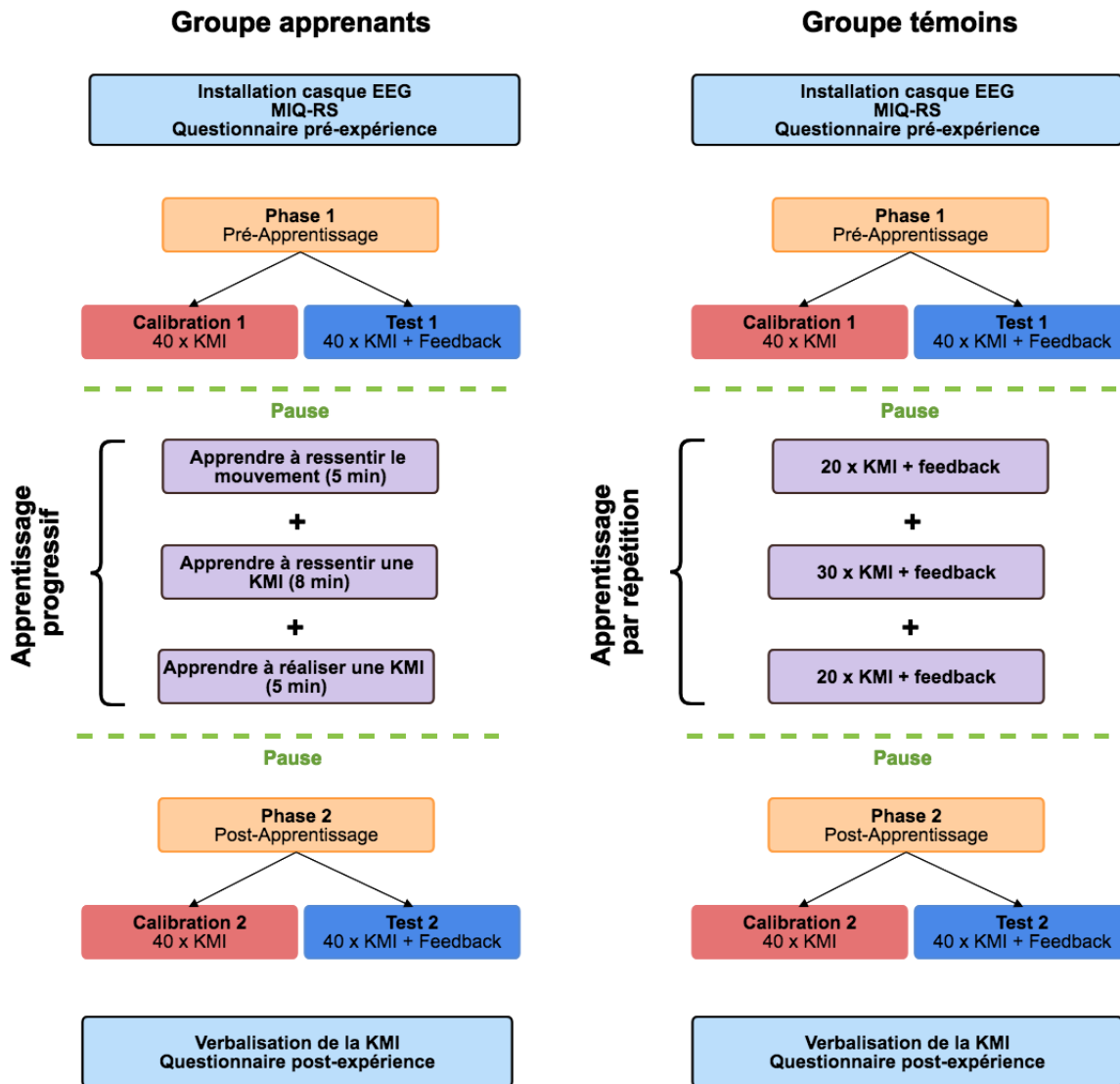
#### 6.2.2.5 Enregistrements électrophysiologiques

Les signaux EEG ont été acquis avec le logiciel OpenViBE via un amplificateur EEG Biosemi à 32 électrodes actives, selon le système international 10-20. Parmi tous les sites enregistrés (FC5, FC3, FC1, FCz, FC2, FC4, FC6, C5, C3, C1, Cz, C2, C4, C6, CP5, CP3, CP1, CPz, CP2, CP4, CP6, P3, P1, Pz, P2, P4, PO3, POz, PO4, O1, Oz et O2), certaines des électrodes étaient localisées autour du cortex moteur primaire, du cortex moteur, du cortex somatosensoriel et du lobe occipital. Ces électrodes nous ont permis d'observer les changements physiologiques dus à la tâche de KMI. L'impédance a été maintenue en dessous de 10k $\Omega$  pour toutes les électrodes afin de s'assurer que le bruit de fond du signal acquis était faible. Une électrode d'électromyogramme externe (EMG) a été ajoutée afin de vérifier qu'il n'y avait aucun mouvement pendant la tâche de KMI.

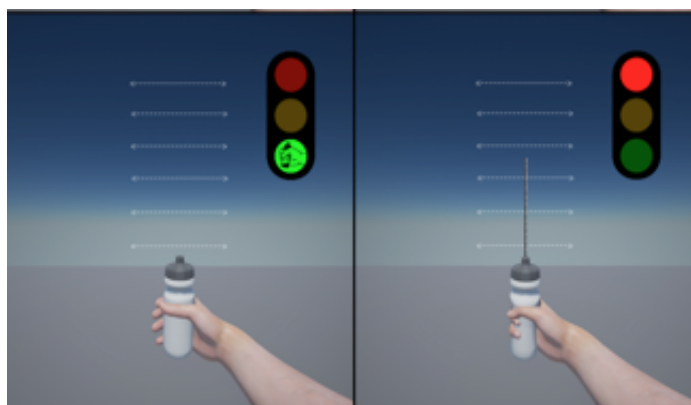
#### 6.2.2.6 Calibration et classification

Après la phase de calibration, les signaux EEG ont d'abord été filtrés entre 8 et 30 Hz (filtre butterworth d'ordre 5). Chaque essai a été segmenté en un temps de tâche de KMI et un temps de repos, tous deux d'une durée de 3,5 s (Figure 6.7). La fenêtre temporelle de la tâche de KMI commence 0,5 s après le signal du feu vert, et la fenêtre temporelle de la phase de repos commence 2,5 secondes après l'apparition du feu rouge (Figure 6.1C). Pour chaque session, nous avons recueilli 40 essais pour la tâche de KMI et pour l'état de repos, pour un total de 80 essais pour l'ensemble des deux classes. L'étape d'apprentissage a été réalisée à l'aide d'un filtre CSP et une analyse linéaire discriminante (LDA).

Pour l'étape de test, une classification *online* a été réalisée en utilisant les filtres CSP précédemment calculés grâce à l'étape de calibration et une analyse LDA basée sur 40 epoch (1 s pour chaque epoch selon une fenêtre glissante de 0,0625 s). Le *feedback* intervenait à partir d'un score



**Figure 6.5:** Description schématique de la procédure expérimentale. Tous les participants ont réalisé une première phase comprenant une étape de calibration et une étape de test. L'étape de calibration a permis de récolter des données pour les deux classes (KMI main droite et repos) et l'étape de test a permis au participant d'interagir avec l'interface en ayant un *feedback*. Par la suite, 18 participants ont reçu un apprentissage progressif et 20 participants ont reçu un apprentissage basé sur la répétition de la tâche de KMI. Enfin, tous les participants ont participé à la deuxième phase, encore une fois composé d'une étape de calibration et d'une étape de test.



**Figure 6.6:** Illustrations de l'interface visuelle Grasp'it. Lorsque le feu est vert, l'utilisateur est invité à réaliser la tâche de KMI. Lorsque le feu est rouge (à droite), si la KMI est détectée par la BCI, il y a une pression de la gourde et apparition d'un jet d'eau proportionnel au score de KMI. Une absence de jet correspond à une modulation cérébrale trop faible [493].

de 20/40.

### 6.2.3 Résultats

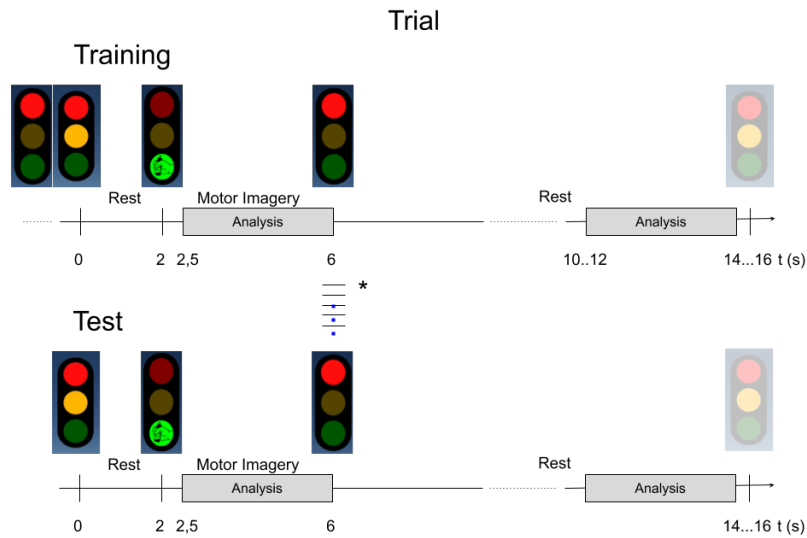
#### 6.2.3.1 Avant l'apprentissage

Avant que les participants n'aient reçu le moindre apprentissage (apprentissage progressif ou apprentissage par répétition), ils ont réalisé une première phase (Figure 6.5) comprenant une étape de calibration et une étape de test où ils ont pu interagir avec l'interface Grasp'it (Figure 6.6). En moyenne, il n'y a pas de différences significatives en termes de score de classification entre le groupe des apprenants et le groupe des témoins ( $t$ -student,  $p < 0,05$ ; Figure 6.8). Les apprenants ont obtenu un score de classification de 29,41 (écart-type = 5,68) tandis que le groupe des témoins ont obtenu un score de 29,15 (écart-type = 6,41).

Si l'on compare les scores de KMI et de VMI obtenus à partir du questionnaire MIQ-RS, là encore, aucune différence significative n'a été observée. En effet, pour le score de KMI moyen on obtient une valeur de 4,79 pour le groupe des apprenants et une valeur de 4,86 pour le groupe des témoins. Pour le score de VMI moyen, les apprenants ont un score de 5,66 et les témoins ont un score de 5,57. De la même manière, si on regarde plus précisément le score de KMI et de VMI qui concerne le membre supérieur, aucune différence significative n'a pu être observée ( $t$ -student,  $p < 0,05$ ).

Nous avons également comparé les résultats provenant du pré-questionnaire, celui-ci permettant de recueillir des informations comme l'âge, le genre, les pratiques sportives, musicales ou culinaires. Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe des apprenants et le groupe des témoins pour ces items ( $t$ -student,  $p < 0,05$ ).

L'observation de la phase d'ERD pour le groupe des apprenants et des témoins lors de l'étape de calibration et de test (Figures 6.10 et 6.11) ne montre aucune différence significative entre les deux groupes de sujets, que ce soit pour l'étape de calibration ou pour l'étape de test ( $p < 0,05$  avec une correction FDR). Néanmoins, on peut percevoir une légère différence de modulation entre les deux groupes, notamment lors de l'étape de test 1 où le groupe des témoins semble



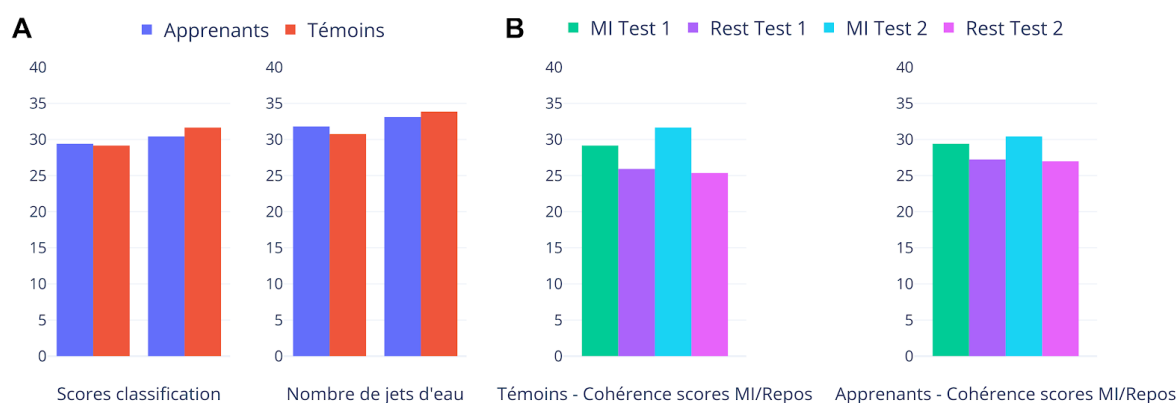
**Figure 6.7:** Représentation schématique des fenêtres temporelles utilisées pour l'extraction des caractéristiques lors des phases d'apprentissage (en haut) et de test (en bas) pour la classe KMI main droite (à gauche) et la classe de repos (à droite).

avoir une amplitude d'ERD plus forte (Figure 6.11). L'ERD semble à la fois plus prononcée lors de la phase de KMI mais également lorsque le *feedback* est reçu par le sujet.

Toutes ces observations (scores de classification *online*, résultats du questionnaire MIQ-RS, résultats pré-questionnaire et phase d'ERD) indiquent que la différence entre nos deux groupes de participants, avant que ceux-ci n'aient reçu l'apprentissage, est minimale. C'est une bonne chose car cela montre que nos deux groupes de participants sont comparables. Rappelons que les participants ont été affectés aux deux groupes aléatoirement selon un tirage au sort.

### 6.2.3.2 Après l'apprentissage

Les scores de classification obtenus après l'apprentissage progressif (pour le groupe des apprenants) et après l'entraînement par répétition de la tâche (pour le groupe des témoins) ont été calculés à partir de nouveaux coefficients de filtres CSP et de l'analyse linéaire discriminante provenant de la deuxième étape de calibration (Figure 6.5). Nos résultats montrent une légère augmentation entre les scores obtenus avant l'étape d'apprentissage et ceux obtenus après l'apprentissage (Figure 6.8A). Cette amélioration des scores n'est pas significative pour les deux groupes. Lorsqu'on regarde les résultats individuels (Figure 6.9), on comprend mieux pourquoi. En effet, si certains sujets affichent une amélioration de leur score de classification après l'apprentissage progressif (S1, S4, S5 S7, S13 S14), d'autres sujets régressent après la phase d'apprentissage (S6, S10, S15, S16). Pour le groupe des témoins, il y a également une grande variabilité dans nos résultats. Certains sujets (S1, S3, S7, S8) améliorent leurs scores de classifications, d'autres sujets stagnent (S4, S10, S12, S13) tandis que certains sujets (S9, S11, S19) ont de moins bonnes performances. De la même manière le nombre de jets d'eau (*feedback*) reçus augmente après l'apprentissage dans les deux groupes (apprenants et témoins) mais cette augmentation n'est pas significative ( $p > 0,05$ ) (Figure 6.8A).



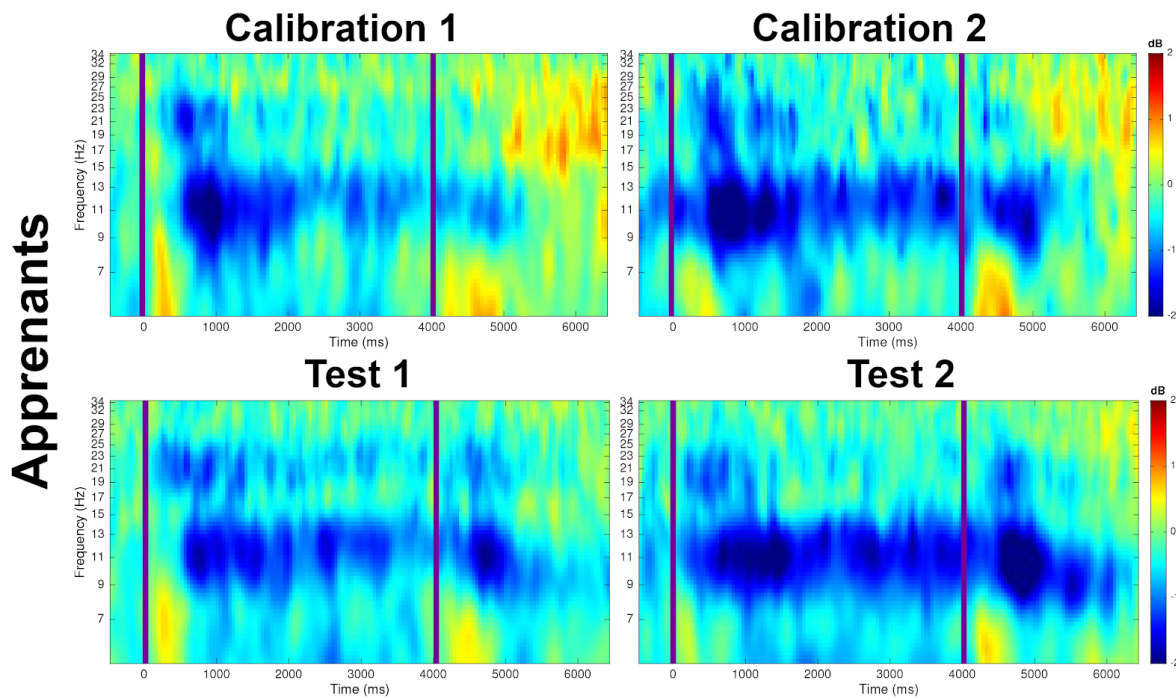
**Figure 6.8:** (A) Scores de classifications *online* (i.e. taux de bonnes classifications) et nombre de jets d'eau (feedback) obtenus par les apprenants (en bleu) et les témoins (en rouge). Un jet d'eau apparaît si 20 segments ou plus d'une seconde sont classés comme correspondant à une KMI pendant les 3,5 s qui débute 0,5 après le feu vert. (B) Cohérence entre les scores de classification online obtenus pour la classe KMI main droite (vert et bleu) et la classe Repos (violet et rose) lors de l'étape de Test de la phase 1 et de Test de la phase 2. Les scores de classification moyens sont représentés pour le groupe des apprenants et les témoins.



**Figure 6.9:** Scores de classification obtenus pour tous les sujets (apprenants et témoins) pour les deux classes (KMI main droite et Repos). (A) Scores de classifications obtenus par les apprenants pour la classe KMI main droite lors de l'étape de Test de la phase 1 (bleu) et de la phase 2 (rouge). (B) Scores de classifications obtenus par les apprenants pour la classe Repos lors de l'étape de Test de la phase 1 (vert) et de la phase 2 (violet). (C) Scores de classifications obtenus par les témoins pour la classe KMI lors de l'étape de Test de la phase 1 (bleu clair) et de la phase 2 (rose). (D) Scores de classifications obtenus par les témoins pour la classe Repos lors de l'étape de Test de la phase 1 (jaune) et de la phase 2 (orange).

Les résultats des post-questionnaires mettent en évidence que les participants des deux groupes n'ont pas eu la même perception de l'interface. En effet, à l'affirmation "*J'ai constaté une différence entre mes actions d'imagination motrice et leurs conséquences à l'écran*", les participants ayant reçu l'apprentissage progressif répondent significativement avoir moins constaté une différence comparé au groupe de témoins (t-student à  $p < 0,05$ ).

Le groupe des apprenants présente une phase d'ERD plus forte après avoir reçu l'apprentissage



**Figure 6.10:** Analyse temps-fréquence (ERSP) pour les sujets du groupe des apprenants lors de la phase 1 (calibration 1 et test 1) et de la phase 2 (calibration 2 et test 2) pour l'électrode C3. Une couleur rouge correspond à une ERS et une couleur bleue à une ERD.

progressif. L'ERD est plus forte lors de l'étape de calibration de la phase 2 mais aussi lors de l'étape de test de la phase 2 (Figure 6.10). Par contre, pour le groupe des témoins, très peu de différences sont observées entre les deux phases (Figure 6.11). La différence observée entre les deux phases pour le groupe apprenant n'est cependant pas significative (test de permutation à  $p > 0,05$ ).

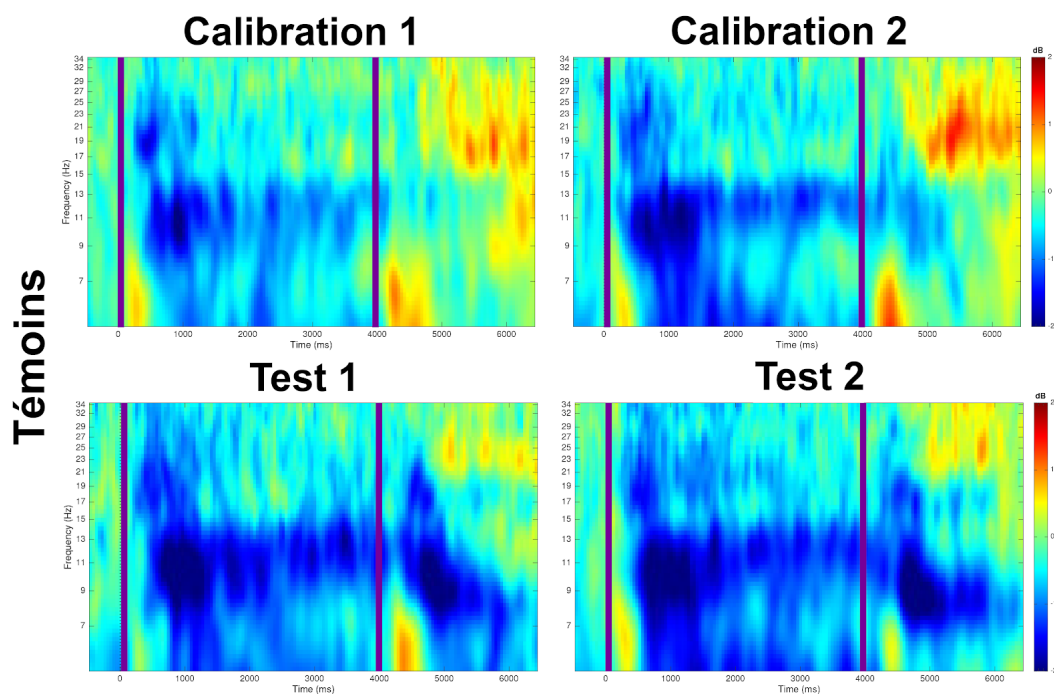
#### 6.2.4 Discussion

L'objectif de cette étude était de démontrer qu'un apprentissage axé sur une appropriation progressive pouvait aider les participants à réaliser une imagination motrice kinesthésique. Pour cela, nous avons scindé notre groupe de participants en deux : un groupe ayant reçu un apprentissage progressif et un groupe qui s'est entraîné en répétant la tâche de KMI. Nous pensions trouver des différences (e.g. scores de classifications *online*, amplitude de l'ERD, résultats post-questionnaires) entre les deux groupes (apprenants et témoins) mais nos résultats semblent indiquer que le protocole d'apprentissage progressif n'améliore pas significativement les performances BCI. Néanmoins, la phase d'ERD semble plus prononcée après l'apprentissage progressif, et les participants ayant reçu cet apprentissage indiquent avoir constaté moins d'incohérences entre l'imagination cérébrale produite et le *feedback* reçu.

Dans cette section, nous discuterons d'abord des particularités de l'interface Grasp'it qui a été utilisée lors de cette étude et nous verrons comment celle-ci peut être améliorée. Puis, nous aborderons la notion de progressivité présente dans le protocole d'apprentissage et nous proposerons des hypothèses pouvant expliquer pourquoi il semble n'y avoir aucune corrélation entre l'apprentissage reçu et la performance BCI des utilisateurs. Enfin, nous verrons de quelle



manière nos résultats peuvent aider à apprendre la tâche de KMI aux futurs participants du protocole MOTANA (Chapitre 7).



**Figure 6.11:** Analyse temps-fréquence (ERSP) pour les sujets du groupe témoins lors de la phase 1 (calibration 1 et test 1) et de la phase 2 (calibration 2 et test 2) pour l'électrode C3. Une couleur rouge correspond à une ERS et une couleur bleue à une ERD.

#### 6.2.4.1 Grasp'it : une BCI pour aider à l'apprentissage de la KMI

La BCI Grasp'it [363] a été conçue pour faciliter l'exécution de la tâche de KMI. En effet, lors de l'interaction avec la BCI, les participants avaient une véritable gourde dans la main afin qu'ils puissent mieux s'imaginer la presser et réaliser le geste de préhension demandé. La gourde dans la main des participants était très similaire à celle qui était affichée à l'écran et qui était virtuellement pressée lorsque la BCI détectait suffisamment la KMI du participant (Figures 6.1 et 6.6). D'abord, la présence de la gourde dans la main des participants joue un rôle affordant, c'est-à-dire que l'objet suggère le geste à faire. Dans le contexte de la rééducation après un AVC par exemple, la notion d'affordance est très intéressante car elle semble non seulement renforcer l'engagement des participants dans la tâche [505, 506, 507] mais peut également augmenter l'implication des zones sensorimotrices [508, 509, 510]. Ensuite, le geste choisi est un geste de préhension bien connu de tous. Il est facile à réaliser et immédiatement bien compris. Après plusieurs pré-tests, nous avons également décidé de remplacer les signaux sonores, qui auparavant indiquaient quand la tâche de KMI devait être exécutée, par un système de feu tricolore qui a été bien accueilli par tous les participants. Enfin, nous avons fait le choix d'utiliser un décor neutre et simple afin d'éviter toutes perturbations chez le participant.

Néanmoins, lors de la passation des sujets sains pour cette étude, et de sujets ayant eu un AVC pour une autre étude (non décrite dans ce manuscrit), nous avons recueilli de nombreux témoignages qui nous permettent aujourd'hui de proposer plusieurs axes d'améliorations. D'abord,

le temps durant lequel la KMI est réalisée semble trop court, surtout pour les patients qui ont eu un AVC. Un temps de 5 secondes pour réaliser la tâche semble plus approprié. Ensuite, plusieurs personnes aimeraient avoir une interface qui soit plus ludique, plus agréable au regard, avec des couleurs chaudes, des paysages etc. S'il est certain que la ludification de l'interface [505, 506] et la beauté des paysages en arrière plan sont des critères importants, il faut être prudent à ce que celles-ci ne viennent pas interférer avec l'attention ou la concentration nécessaire pour réaliser la KMI. De plus, le jet d'eau qui apparaît à l'écran lorsque la BCI détecte la KMI d'un participant n'était pas assez visible pour certains participants. Certains sujets ont également demandé à ce qu'un score intermédiaire récapitulatif de la réussite des essais en cours soit affiché car dans le cas contraire, les participants ont du mal à se rendre compte de combien de KMI ont été réussies pour la série en cours. Il est également question d'intégrer les marqueurs de temps au niveau de la gourde plutôt que sur un feu séparé.

#### 6.2.4.2 Apprentissage progressif et performance BCI

Au vu des travaux existants dans la littérature, il est clair qu'une méthode d'apprentissage plus formelle de la KMI serait utile pour le domaine des BCIs (e.g. contrôle, rééducation motrice après un AVC), mais aussi pour les sportifs. Si l'on reprend l'exemple de l'apprentissage du vélo, il paraît assez naturel que pour apprendre à rouler sur deux roues, deux méthodes sont possibles. Il y a la méthode dure, c'est-à-dire monter sur le vélo et tenter de garder l'équilibre en pédalant. Ou alors, il y a une méthode progressive où, avant de pédaler à deux roues, on place des petites roues à l'arrière du vélo, celles-ci permettant d'aller progressivement vers la difficulté finale. C'est ce que nous avons voulu faire en proposant une méthode d'apprentissage progressive pour la KMI, car il nous semblait évident que l'obstacle principal était de passer d'un mouvement réel à une imagination motrice. Entre ces deux tâches, l'écart entre les sensations ressenties est grand, et la difficulté demeure conséquente pour certains sujets [493, 307, 511]. C'est pourquoi dans le protocole d'apprentissage progressif proposé, nous avons supposé que réduire progressivement l'activité musculaire tout en essayant de garder en mémoire les sensations, pouvait être un bon moyen de combler petit à petit cette difficulté.

Malheureusement, nos résultats basés sur les scores de classification *online* indiquent que le groupe de personnes ayant appris progressivement la tâche de KMI ont des performances similaires au groupe de personnes n'ayant pas réalisé ce protocole. A la place, le groupe témoins s'est entraîné à répéter la tâche de KMI plusieurs fois en recevant un *feedback* basé sur la première étape de calibration. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer pourquoi l'apprentissage progressif n'a pas fonctionné. D'abord, il est possible que la mesure des scores de classifications *online* ne soit pas adaptée pour rendre compte de l'effet de l'apprentissage [503]. En effet, la mesure des scores de classification dépend de nombreux paramètres (nombre d'électrodes, filtrage, algorithme de classification utilisé) qui pourraient ne pas refléter l'acquisition des nouvelles compétences par les participants. Mais dans notre étude, deux phases de calibrations différentes ont été utilisées afin de limiter les biais du score de classification.

#### 6.2.4.3 Limites de l'étude et perspectives

Dans notre étude, le groupe des apprenants s'est focalisé sur la perception des sensations, la réduction de l'activité motrice et l'exécution de la KMI au bon moment. Il est possible que le manque de *feedback* durant l'apprentissage progressif ait été dommageable pour certains sujets (Figure 9A ; S3, S6, S8, S10, S15, S16). En effet, le groupe des témoins, en répétant la KMI et en recevant un *feedback*, était mieux habitué à l'interface dans son mode de test. Une autre



hypothèse qui expliquerait pourquoi le groupe des témoins a des performances aussi élevées que le groupe des apprenants serait qu'ils auraient pu tester et développer eux mêmes leurs propres stratégies durant la phase d'entraînement à l'aide du *feedback*. A l'inverse, ceux qui ont bénéficié de l'apprentissage progressif, ont été dans une certaine mesure contraint de réaliser les tâches dans un ordre prédéfini, selon une limite de temps. Nos résultats (Figure 6.9) mettent en évidence que dans chacun des deux groupes de participants (apprenants et témoins), certains sujets ont bénéficié de l'étape d'apprentissage ou d'entraînement, tandis que d'autres se sont vus régresser. Cela suppose que l'apprentissage de la KMI doit être progressive pour certains sujets, ou basé sur une répétition de la tâche en autonomie pour d'autres.

Dans cette étude, nous avons utilisé deux étapes de calibrations distinctes. Il se peut que les participants de l'étude n'aient pas respecté la consigne de garder la même stratégie entre l'étape de calibration et l'étape de test, ce qui aurait pour conséquence d'impacter négativement les scores de classifications. Le groupe des témoins qui s'est entraîné à répéter la tâche de KMI plusieurs fois en ayant un *feedback*, n'a peut-être pas beaucoup changé sa stratégie par rapport à la première phase. Le groupe des apprenants par contre, a reçu un apprentissage progressif qui est avant tout basé sur les sensations kinesthésiques et le développement des perceptions liées à l'activation de la voie nerveuse périphérique. Par conséquent, il est possible que l'apprentissage de cette nouvelle stratégie ait été déroutant pour certains sujets, qui auraient ensuite choisi de changer leur manière de faire entre les étapes de calibrations et de test. L'utilisation d'un nouveau mode de calibration lors de la première et de la deuxième phase pourrait s'avérer intéressant [512].

Une autre explication serait que l'apprentissage progressif n'est pas assez long, ni assez profond pour que les compétences que l'on essaye de transférer à l'apprenant soient intégrées comme un schéma mental [513]. Ainsi, la différence entre les deux groupes de sujets resterait non visible à ce stade. Une étude récente réalisée par Bin et ses collaborateurs, a montrée que les effets significatifs de l'apprentissage sur la phase d'ERD ou sur la performance BCI n'ont été observés qu'après trois semaines [514]. On peut imaginer que si l'apprentissage progressif avait une durée plus longue et intégrait une double boucle, le résultat serait différent.

Une des limites de cette étude pourrait être la durée totale de celle-ci. En effet, de la mise en place à la désinstallation de l'équipement EEG, il y avait environ 3h d'expérience. Parallèlement à cela, on peut voir que certains participants ont eu des scores de moins en moins bons après l'étape d'apprentissage. On peut envisager que certaines personnes soient moins performantes durant la phase de post-apprentissage, non pas parce que cette phase ne leur a rien apporté, mais plutôt parce que la longueur de l'expérience aurait influencé la réussite d'une des deux étapes (calibration ou test). En effet, le problème qui se pose en utilisant à la fois une étape de calibration et de test, est que l'échec d'une seule étape entraîne automatiquement un mauvais score. Un sujet pourrait donc se sentir à l'aise dans la tâche jusqu'au début de la phase 2, et ne pas réussir une partie de l'étape de calibration, pour directement se retrouver en échec durant l'étape de test.

### 6.2.5 Conclusion

Pour mener à bien notre étude concernant l'influence d'un anesthésique intraveineux sur les modulations EEG au niveau du cortex moteur (décrit dans le Chapitre 7), la tâche de KMI doit préalablement être apprise par les futurs participants. En effet, nous souhaitons qu'ils se sentent suffisamment experts dans cette tâche pour ne pas perdre leurs repères le jour de l'expérience.

Puisqu'aucun protocole d'apprentissage ne fait l'objet d'un consensus dans la littérature, et n'est adapté à une KMI de la main droite, nous avons proposé d'évaluer l'intérêt d'un apprentissage axé sur la notion de progressivité. Nos résultats sont contrastés car l'apprentissage basé sur la progressivité ne semble pas améliorer significativement les scores de classifications de la BCI. Les phases d'ERD semblent plus prononcées après avoir reçu un apprentissage progressif, mais les personnes qui se sont entraînées à réaliser des KMI présentent des modulations similaires. Les questionnaires post-expériences montrent tout de même que l'apprentissage axé sur la progressivité permet aux participants de se sentir plus à l'aise dans cette tâche.

### **6.3 Conclusion du chapitre**

Dans ce chapitre, nous avons abordé la notion d'imagination motrice kinesthésique au travers de deux questions : est-il possible de prédire la capacité de futurs participants d'expériences à réaliser une imagination motrice kinesthésique en utilisant le questionnaire MIQ-RS ? Un apprentissage progressif peut-il aider les participants à réaliser la tâche d'imagination motrice kinesthésique ? L'objectif principal de ces deux études était de pouvoir s'assurer que les futurs participants du protocole clinique MOTANA (décrit dans le chapitre 7) pourraient réaliser la tâche d'imagination motrice kinesthésique.

Les résultats de la première étude mettent en évidence une absence de corrélation entre les scores de KMI ou de VMI provenant du MIQ-RS et le taux de bonnes classifications BCI des participants, suggérant alors que le questionnaire MIQ-RS ne peut pas être utilisé pour sélectionner les futurs participants du protocole clinique MOTANA. La deuxième étude a montré que l'apprentissage progressif de la tâche d'imagination motrice kinesthésique ne semble pas significativement améliorer la performance des participants, ce qui nous a amené à changer légèrement le protocole d'apprentissage pour former les futurs participants du protocole MOTANA à cette tâche.

# 7

## Détection de l'activité cérébrale motrice sous l'effet d'un anesthésiant

### Sommaire

---

<b>7.1 Effet du propofol sur l'activité cérébrale motrice</b>	<b>162</b>
7.1.1 Introduction	162
7.1.2 Matériel et méthodes	164
7.1.3 Résultats	173
7.1.4 Discussion	181
<b>7.2 Conclusion du chapitre</b>	<b>186</b>

---

Nous avons montré à travers nos études des chapitres 4 et 5 qu'une BCI basée sur la stimulation du nerf médian pourrait permettre de détecter l'intention de mouvement des patients victimes de réveils peropératoires [464]. Cependant, la manière dont les anesthésiques agissent sur le signal EEG, et plus spécifiquement au niveau du cortex moteur, est encore peu investiguée. En effet, il est possible que les anesthésiques aient un effet sur les modulations habituellement générées lors d'un mouvement ou d'une imagination de mouvement, rendant alors leur détection impossible [309]. Pour vérifier qu'une intention de mouvement est toujours détectable en présence d'anesthésiant, nous proposons dans ce chapitre de décrire les résultats du protocole clinique MOTANA qui étudie cette question [515].

Dans ce chapitre, nous décrirons de quelle manière le propofol (i.e. un anesthésique intraveineux couramment utilisé) agit sur le signal EEG du cortex moteur. L'objectif principal est de vérifier que les modulations ERD et ERS sont toujours présentes lors de 4 conditions motrices (i.e. mouvement réel, imagination de mouvement, stimulation du nerf médian, mouvement imaginé pendant une stimulation du nerf médian) pour trois concentrations de propofol ( $0 \mu\text{g.ml}^{-1}$ ,  $0,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$ , et  $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$ ). Puis, nous évaluerons la possibilité de détecter l'imagination de mouvement en présence de propofol grâce à une BCI basée sur la stimulation du nerf médian. Si le chapitre 5 a montré que la stimulation du nerf médian pouvait être la clé de voûte d'une

nouvelle BCI prometteuse, nous ne savons pas encore si celle-ci pourrait fonctionner en présence de propofol. Une des difficultés de cette expérience réside dans le fait qu'elle nécessite d'inclure des sujets volontaires, et qu'ils devront réaliser plusieurs tâches motrices alors qu'ils seront progressivement anesthésiés, et par conséquent, de moins en moins conscients [492].

## 7.1 Effet du propofol sur l'activité cérébrale motrice

### POINTS CLÉS

- **Questions :** Quel est l'effet du propofol sur les modulations ERD et ERS ? Une BCI basée sur la stimulation du nerf médian conserve-t-elle des performances intéressantes en présence de propofol ?
- **Résultats :** La concentration en propofol affecte les modulations d'ERD et d'ERS mais ne les supprime pas. L'ERD durant les tâches motrices diminue légèrement en amplitude et l'ERS augmente lorsque la concentration de propofol est à  $0,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$ . En utilisant une BCI basée sur la stimulation du nerf médian, une imagination de mouvement est toujours détectable aux concentrations  $0,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$  et  $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$  de propofol. Les performances de la BCI basée sur la MNS sont très prometteuses ( $> 92\%$  en moyenne)
- **Signification :** Une BCI basée sur la stimulation du nerf médian est plus performante pour détecter l'imagination de mouvement et les performances de celles-ci offrent de réelles perspectives pour être utilisée dans des conditions cliniques.

### Articles associés

- Rimbert S**, Guerci P, Schmartz D, Baumann, C, Gayraud N, Meistelman C, Bougrain L. (2020, *in submission*). Cerebral motor activity detection under propofol effect : towards intraoperative awareness recognition using BCI. *Anesthesiology*.
- **Rimbert S**, Schmartz D, Bougrain L, Meistelman C, Baumann C et Guerci P. 2019. MOTANA : study protocol to investigate motor cerebral activity during a propofol sedation. *Trial*, Association of Trial Lawyers of America, 2019, 20 (534), pp.9.
  - **Rimbert S**, Guerci P, Gayraud N, Meistelman C, Bougrain L. 2019. Innovative Brain-Computer Interface based on motor cortex activity to detect accidental awareness during general anesthesia. *IEEE SMC 2019 - IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics*, Bari, Italy.
  - Guerci P, **Rimbert S**, Schmartz D, Lossier MR, Bougrain L et Meistelman C. 2019. Effet du propofol sur les synchronisations/désynchronisations neuronales corticales motrices analysées par une interface cerveau-machine : rapport préliminaire d'une étude prospective chez le volontaire sain. *Congrès SFAR 2019*, Paris, France.

### 7.1.1 Introduction

Les résultats présentés dans les chapitres 4 et 5 montre qu'il est envisageable de concevoir une BCI basée sur la surveillance des rythmes sensorimoteurs afin de mieux surveiller l'état de conscience du patient durant l'anesthésie générale. Cependant, un verrou majeur doit être levé avant d'aller

plus loin. En effet, bien que l'anesthésie générale soit une pratique courante, les mécanismes cérébraux sous-jacents à celle-ci restent encore mystérieux à bien des égards. En particulier, la manière dont l'action des anesthésiques pourrait affecter le signal EEG, en particulier au niveau du cortex moteur, est encore peu investiguée. Nous ne savons donc pas si, techniquement, il sera possible de détecter les variations habituellement présentes dans le signal EEG lorsqu'un patient se réveillera au cours de l'opération. Il n'est pas à exclure que les agents anesthésiques altèrent considérablement les signaux cérébraux, rendant toute tentative de mouvement indétectable par la BCI présentée précédemment (voir Chapitre 5).

Bien que la plupart des anesthésiants réduisent l'activité métabolique global du système nerveux central en diminuant l'excitabilité neuronale [61, 516], l'effet des anesthésiques sur le cortex est plutôt hétérogène [28]. Par exemple, il est aujourd'hui bien établi que la kétamine ou le protoxyde d'azote sont des anesthésiants qui ont des mécanismes d'action bien différents des autres, allant même jusqu'à augmenter l'amplitude de certains potentiels évoqués somesthésiques [517]. Il apparaît également que toutes les aires corticales ne sont pas affectées de la même manière lors de l'anesthésie, c'est par exemple le cas du lobe frontal qui semble relativement bien préservé [518]. Le cortex somatosensoriel maintient également une certaine activité puisque la présence de potentiels évoqués ont été observés durant l'inconscience provoquée par le sommeil ou par l'anesthésie générale [28]. En fait, les régions du cortex seraient toujours réceptives aux informations, mais leur capacité à communiquer avec d'autres régions semblent endommagée durant une anesthésie générale [63]. Enfin, des travaux réalisés à la fois *in vitro* et *in vivo* suggèrent que la perte de conscience résulterait d'une coupure dans la capacité d'intégrer l'information à travers le cervelet [41, 519].

A notre connaissance, peu d'études ont présenté l'effet des anesthésiques sur le cortex moteur, ce qui semble assez logique puisqu'une des caractéristiques provoquées par l'anesthésie générale est l'immobilité. Actuellement, les chercheurs ont une autre approche et s'intéressent plutôt à la recherche d'une signature cérébrale correspondante au moment de la perte de conscience (*Loss of Consciousness*, LOC) et de la reprise de conscience (*Recovery of Consciousness*, ROC) [33, 33, 35]. En effet, au moment de la LOC, l'EEG présenterait une augmentation de puissance dans les très basses fréquences ( $< 1$  Hz) ainsi qu'une perte de la cohérence entre les oscillations alpha occipitales et frontales. Cette dynamique s'inverserait au moment de la ROC [33, 34]. Néanmoins, les recherches actuelles ne permettent toujours pas d'anticiper la perte et la reprise de conscience en utilisant ce type de mesures. En 2016, Blockland et ses collaborateurs ont étudié l'effet du propofol, un anesthésique couramment utilisé en anesthésie générale, sur les signaux EEG du cortex moteur. Ils ont vérifié la pertinence d'observer les modulations du cortex moteur pour une meilleure surveillance des AAGA [309]. Dans cette étude, les sujets volontaires sains n'ont pas été complètement anesthésiés. Ils ont pu effectuer des mouvements périodiquement à l'aide de marqueurs temporels sonores et une dose croissante d'anesthésique leur était administrée. Les résultats suggèrent que les ERD et ERS présentes lors d'une tâche motrice ne disparaissent pas en présence d'anesthésie, bien que pour certains participants l'ERD diminue considérablement. Cependant, l'étude en question, si elle est très prospective, est pourvue de peu de sujets, n'étudie que la tâche de mouvement réel et le protocole expérimental comporte certaines failles (i.e. endormissement de certains sujets, randomisation incomplète). Conclure sur cette problématique aujourd'hui n'est pas possible tant qu'une expérimentation plus complète de grande envergure n'aura pas été menée. Enfin, l'étude que Blockland et al. ont réalisé n'a pas investigué la stimulation du nerf médian.

Pour toutes ces raisons, et pour continuer le travail entrepris dans le chapitre 5, nous proposons

donc d'étudier l'activité cérébrale motrice lors de quatre différentes tâches motrices (i.e. mouvement réel, imagination de mouvement, stimulation du nerf médian, imagination de mouvement pendant une stimulation du nerf médian) pour 3 concentrations au site effet de propofol ( $0 \mu\text{g.ml}^{-1}$ ,  $0,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$  et  $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$ ).

## 7.1.2 Matériel et méthodes

Le protocole clinique MOTANA encadrant cette étude a préalablement été validé par l'Agence Régionale de Santé (ARS), l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et par un Comité de Protection des Personnes (CPP). Les inclusions de ce protocole ont commencé en décembre 2018, ce qui explique pourquoi les résultats qui seront présentés dans cette section ne prennent en compte que les 15 premiers sujets volontaires de l'étude.

### 7.1.2.1 Participants

Pour ce protocole clinique, 30 sujets volontaires sains peuvent être inclus dans l'étude. La présence de sujets volontaires sains se justifie par le nombre d'essais devant être réalisé par les participants. Il semblait difficile pour le comité de la direction de la recherche clinique et de l'innovation du CHRU de Nancy d'inclure des patients pour cette étude car cela supposait un prolongement/une perturbation de la routine clinique, qui à ce stade d'évaluation semblait contraignant et coûteux. A ce jour, 15 sujets volontaires sains (15 hommes ; 19 à 57 ans ;  $28,5 \pm 13,3$ ) ont été recrutés pour cette étude. La population étudiée sera uniquement masculine afin d'éviter tout risque d'anesthésier des femmes enceintes, un test de grossesse aurait été nécessaire. Toutefois, en cas de résultats significatifs pour cette étude préliminaire, les critères d'inclusions seront élargis et des femmes volontaires pourront être incluses dans le protocole.

Tous les sujets volontaires ont respecté les critères d'inclusion suivants :

- Personne affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime ;
- Personne ayant reçu l'information complète sur l'organisation de la recherche et ayant signé son consentement éclairé ;
- Personne ayant réalisé un examen clinique adapté préalablement à la recherche ;
- Avoir entre 18 et 28 ans ;
- Être un homme ;
- $22 < \text{Indice de Masse Corporelle} < 28$  ;
- Être droitier.

Les sujets volontaires ont également respecté les critères de non inclusion suivants :

- Personne présentant une allergie connue à l'un des composant du produit évalué (notamment : à l'huile de soja et à l'oeuf) ;
- Personne présentant une allergie connue au propofol ;
- Femme enceinte, parturiente ou mère qui allaite ;
- Personne privée de liberté par une décision judiciaire ou administrative ;
- Personne faisant l'objet de soins psychiatriques ;
- Personne mineure (non émancipé) ;
- Personne majeure faisant l'objet d'une mesure de protection légale (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice) ;
- Personne en situation d'urgence ;
- Personne majeure hors d'état d'exprimer son consentement et qui ne fait pas l'objet d'une

mesure de protection juridique ;

- Personne présentant une pathologie pouvant perturber l'enregistrement EEG (i.e. diabète, polyneuropathie, épilepsie, dépression) ;
- Toxicomane ;
- Personne présentant un antécédent de réaction anaphylactique en cours d'anesthésie.

Le recrutement des sujet volontaires a été réalisé grâce à la diffusion d'une affiche sur les réseaux sociaux et sur les campus universitaires nancéens. Pour cette expérience, les participants ont bénéficié d'une indemnisation à hauteur de 80 euros. Les participants de cette étude se sont engagés à ne pas participer simultanément à une autre recherche afin d'éviter tous les biais. Après cette étude, les participants pouvaient participer librement à une autre étude que celle-ci.

### 7.1.2.2 Comité d'éthique et enregistrement de l'essai clinique

L'étude a été menée conformément aux principes de la déclaration d'Helsinki et de la loi sur la recherche médicale impliquant des sujets humains [520]. Le protocole clinique a été approuvé par un comité d'éthique national<sup>1</sup> sous le numéro CPPIDF1-2018-ND16. L'expérience a également été approuvée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé<sup>2</sup>. Enfin, le protocole de l'étude a été enregistré sur [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)<sup>3</sup>. Au cours de ma thèse j'ai suivi plusieurs formations afin de savoir rédiger un protocole clinique, les documents relatifs au consentement éclairé et au document d'information, mais aussi concernant les bonnes pratiques cliniques à avoir avant, pendant et après l'étude. Ces formations m'ont permis d'être autonome lors de l'enregistrement des 15 premiers sujets volontaires. Tous les patients ont donné leur consentement éclairé par écrit avant l'inclusion. La participation des patients était totalement volontaire et celui-ci pouvait à tout moment mettre fin à sa participation.

### 7.1.2.3 Déroulement de l'étude

Entre 1 et 30 jours avant le début de l'expérience, les participants ont rencontré le médecin anesthésiste en charge de l'étude. Durant cette entrevue, nous avons vérifié que les participants étaient éligibles aux critères d'inclusion et de non inclusion de l'étude (Figure 7.1). Après cette visite, entre 1 et 3 jours avant le début de l'expérience, le participant s'est rendu au centre de l'Inria<sup>4</sup> où les appareils utilisés le jour de l'étude (i.e. système d'acquisition EEG, stimulateur du nerf médian, signaux auditifs utilisés durant l'expérience) lui ont été présentés (Figure 7.1). Cette visite à l'Inria a également permis d'entraîner le futur participant à la tâche d'imagination motrice kinesthésique (Figure 7.1).

Le jour J, l'expérience se déroulait dans un lieu agréé par l'Agence Régionale de Santé<sup>5</sup> situé dans l'unité des soins intensifs du département d'anesthésie-réanimation du CHRU Nancy-Brabois. Lors de l'expérience, en plus de l'équipement du casque EEG, chaque volontaire faisait l'objet d'une surveillance par électrocardiogramme (ECG), pression artérielle, oxymétrie de pouls (SpO<sub>2</sub>)<sup>6</sup> et un supplément d'oxygène délivré par une canule nasale (2 l.min<sup>-1</sup>). En plus de cela, un cathéter

---

1. Comité de Protection des Personnes Île-de-France 1

2. N° EUDRACT 2017-004198-15

3. NCT03362775

4. Campus Scientifique, 615 rue du jardin botanique, 54506 Vandœuvre-lès-Nancy

5. n°2017-2500

6. GE Healthcare, Aulnay-sous-Bois, France

Action	Inclusion visit	Motor task training	Study visit
Location	CHRU Nancy	INRIA laboratory	CHRU Nancy
Timeliness	[-30day; -1day]	[-30day; -1day]	[d-day]
Informed consent collection	x		
Randomization			x
Inclusion/Exclusion criteria check	x	x	x
Clinical interview	x		x
Physical check-up	x		x
EEG recording			x
EMG recording			x
Median nerve stimulation		x	x
Session 1 - without propofol			x
Session 2 - propofol 0.5 $\mu$ g/ml			x
Session 3 - propofol 1 $\mu$ g/ml			x
Undesirable events collection			x

Figure 7.1: Planning du déroulement de l'étude MOTANA

24G périphérique<sup>7</sup> était inséré dans le bras gauche et délivré en continu une solution cristalloïde<sup>8</sup>. Finalement, les participants ont été perfusés avec du propofol LIPURO 1% (10 mg.ml<sup>-1</sup>)<sup>9</sup> grâce à une pompe à perfusion fonctionnant selon un modèle pharmacocinétique de Schnider<sup>10</sup>. Pendant la première session de l'expérience, aucune perfusion de propofol n'a été réalisée (0  $\mu$ g.ml<sup>-1</sup>) (voir la section suivante). Il a été préalablement prévu que l'anesthésie par voie intraveineuse soit interrompue si le participant venait à perdre conscience.

#### 7.1.2.4 Paradigme expérimental

Dans cette étude, nous souhaitons étudier l'influence du propofol sur les modulations cérébrales apparaissant au niveau du cortex moteur lors de plusieurs tâches motrices.

Le principal objectif est donc de vérifier que les modulations ERD et ERS sont bien présentes et peuvent être détectées selon 3 concentrations au site effet de propofol (0  $\mu$ g.ml<sup>-1</sup>, 0,5  $\mu$ g.ml<sup>-1</sup> et 1  $\mu$ g.ml<sup>-1</sup>) pour quatre différentes tâches motrices (i.e. mouvement réel, imagination de mouvement, stimulation du nerf médian, imagination de mouvement pendant une stimulation du nerf médian) exécutées selon une séquence randomisée (Figure 7.2).

Nous avons trois objectifs secondaires pour cette étude :

- décrire les ERD et les ERS qui seront générées par la stimulation du nerf médian lors des trois concentrations de propofol (0  $\mu$ g.ml<sup>-1</sup>, 0,5  $\mu$ g.ml<sup>-1</sup> et 1  $\mu$ g.ml<sup>-1</sup>);
- vérifier qu'une intention de mouvement pendant une stimulation du nerf médian entraîne une abolition du rebond bêta [464] (voir Chapitre 5);
- vérifier que l'augmentation de la concentration en propofol n'impacte pas négativement les taux de classification d'une imagination de mouvement.

7. BD Insyte Autoguard, Becton Dickinson, France

8. Isofundine B. Braun, Melsungen, AG, Allemagne

9. B Braun, Melsungen, AG, Germany

10. B-Braun Perfusor, B Braun, Melsungen, AG, Germany



Le jour de l'expérience, les sujets volontaires ont participé à une session de 180 minutes divisée en 3 phases : (i) installation du casque EEG (30 minutes) et de l'équipement d'anesthésie (ii) exécution des tâches motrices sous 3 concentrations de propofol au site d'effet ( $0 \mu\text{g.ml}^{-1}$ ,  $0,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$  et  $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$ ) (90 minutes); 3) retrait du casque EEG, débriefing et évaluation des aptitudes à la rue afin de s'assurer que les participants pouvaient quitter l'hôpital en toute sécurité (40 minutes).

### 7.1.2.5 Tâches expérimentales

Un des objectifs de l'étude est d'observer les patterns moteurs d'ERD et d'ERS pour 4 conditions motrices différentes selon 3 concentrations de propofol ( $0 \mu\text{g.ml}^{-1}$ ,  $0,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$ , et  $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$ ) (Figure 7.2A). Toutes les conditions étaient effectuées les yeux fermés. La condition mouvement réel (*Real Movement*, RM) a surtout permis d'évaluer la fiabilité du dispositif expérimental et servait de témoin vis-à-vis des autres conditions motrices, qui sont quant à elles plus centrales dans l'étude. Par exemple, dans le cas où un participant ne présenterait pas d'ERD et d'ERS pour le mouvement réel, cela permettrait de s'assurer que l'absence de tels patterns dans d'autres conditions ne soit pas dû à l'effet du propofol.

Pour ce protocole, nous avons choisi d'étudier l'effet de deux concentrations en propofol assez faibles ( $0,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$  et  $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$ ) n'induisant pas les critères d'anesthésie générale au regard de la littérature mais permettant que le patient reste conscient afin de réaliser correctement les tâches motrices. A notre connaissance, cette approche est la seule qui permette l'étude de l'activité cérébrale motrice consciente sous sédation.

**Mouvement réel :** la condition RM consistait en une flexion isométrique entre le pouce et l'index sur un bouton de pointeur laser désactivé. Un bip à basse fréquence indiquait quand le sujet, qui avait les yeux fermés, devait démarrer le mouvement. La tâche de préhension a été maintenue pendant 2 secondes. Puis un second bip à haute fréquence indiquait quand le sujet devait arrêter d'appuyer sur le pointeur (Figure 7.2B). Le choix de ce mouvement repose sur trois arguments. Premièrement, nous souhaitions avoir un mouvement réel facile à exécuter pour les sujets et avec un minimum de variabilité possible dans l'exécution du mouvement. Deuxièmement, il était important que le mouvement volontaire étudié soit similaire au mouvement involontaire provoqué par la stimulation du nerf médian. Enfin, il a été montré que ce mouvement génère suffisamment de modulations au niveau du cortex moteur pour être visible dans l'EEG [497, 464, 357, 351, 323].

**Imagination motrice kinesthésique :** pour la condition MI, les sujets devaient imaginer le mouvement précédent, en essayant de ressentir un maximum de sensations normalement provoquées par le mouvement réel, mais sans aller jusqu'à l'exécution motrice. Un entraînement spécifique inspiré de nos expériences précédentes a permis de rendre le participant plus à l'aise avec cette tâche (Chapitre 6). De la même manière qu'en condition de mouvement réel, un bip à basse fréquence indiquait quand le sujet devait démarrer l'imagination motrice kinesthésique, celle-ci étant maintenue pendant 2 secondes, jusqu'à ce qu'un second bip à haute fréquence indiquait la fin de la tâche (Figure 7.2B).

**Imagination motrice et stimulation du nerf médian :** durant la condition MI + MNS, les sujets devaient imaginer la tâche motrice tandis que leur nerf médian était stimulé 750 millisecondes après le début de la tâche (Figure 7.2B). Comme dans les conditions précédentes, un bip à basse fréquence indiquait au sujet quand il pouvait démarrer la MI et un bip à haute fréquence indiquait quand l'arrêter. Le délai de 750 millisecondes par rapport au début de la MI

après lequel arrivait la MNS a été choisi afin que celle-ci arrive au cours de la phase d'ERD. Nous avons placé les deux électrodes de stimulation sur le poignet selon les normes [244, 184, 451] (Figure 5.3). La durée de la stimulation était de 100 ms et l'intensité de stimulation était adaptée à chaque sujet et variait entre 8 et 15 mA.

**Stimulation du nerf médian au repos :** lors de la condition de la stimulation du nerf médian seul, le sujet réagissait simplement à une MNS au repos (Figure 7.2B). L'intensité de stimulation était adaptée à chaque sujet et variait entre 8 et 15 mA (Figure 7.3).

#### 7.1.2.6 Disposition expérimentale

Lors de l'étude, le participant était confortablement allongé sur un lit d'hôpital, sa main droite reposant sur un coussin afin de minimiser les tensions au niveau de l'épaule et du poignet. Son bras gauche était équipé d'un cathéter permettant l'induction au propofol grâce à une pompe à perfusion. Le médecin investigateur principal était présent tout au long de l'expérimentation et restait le plus souvent à gauche du sujet. L'expérimentateur EEG restait à droite du sujet et avait la charge de surveiller l'activité cérébrale, l'effet produit par la stimulation du nerf médian et l'arrivée des différents triggers.

#### 7.1.2.7 Randomisation

Pour cette étude, l'investigateur principal a appliqué la randomisation pré-établie par le méthodologiste à l'aide d'enveloppes scellées. Cette randomisation concernait l'ordre des tâches réalisées par les participants (RM, MI, MNS et MI + MNS).

#### 7.1.2.8 Période d'inclusion et durée de l'étude

Pour chaque participant la durée de participation était de 31 jours comprenant une demi-journée d'expérimentation à l'hôpital et une séance d'une heure qui se déroulait au laboratoire du LORIA dans les trois jours avant l'étude (Figure 7.1). Le jour J, la durée d'expérimentation était de 3h.

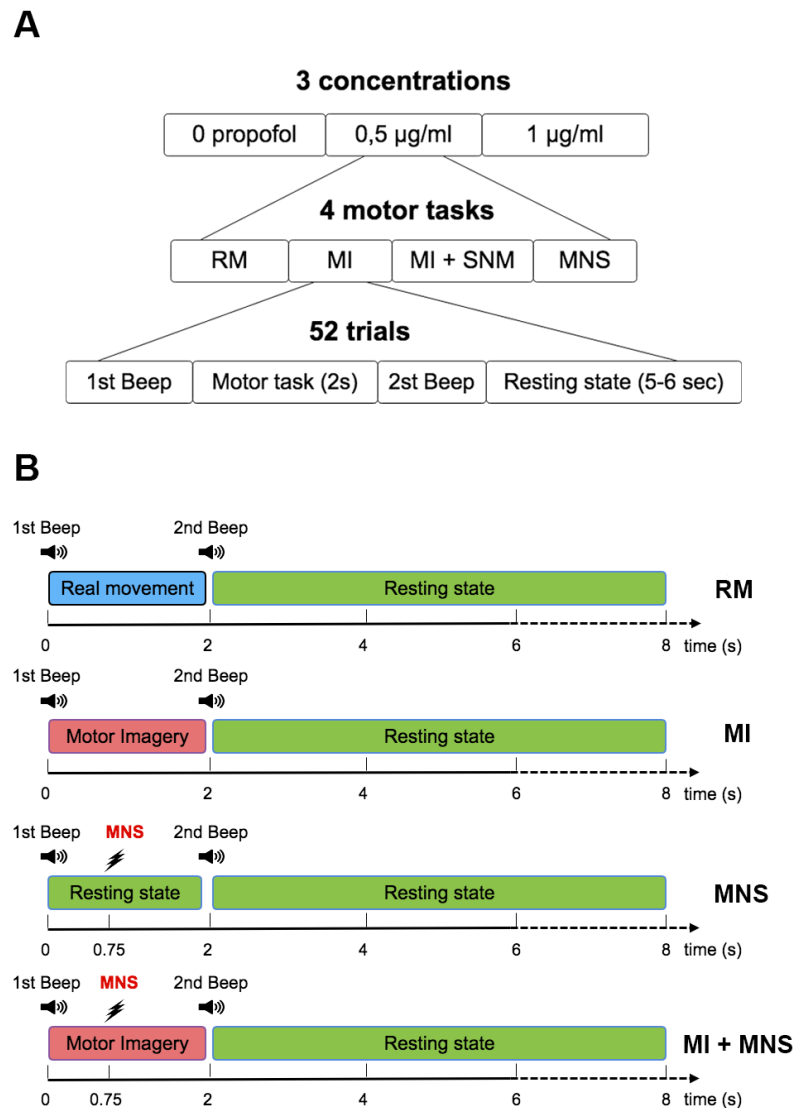
Le promoteur (CHRU-Nancy) de l'étude avait le droit d'interrompre la recherche à tout moment en cas de :

- recrutement non approprié ;
- graves déviations dans le protocole ayant un impact sur l'analyse statistique des données ;
- problème majeur concernant la sécurité ou le droit des sujets ;
- demande de l'autorité compétente ou du comité d'éthique.

#### 7.1.2.9 Collecte de données

Au cours de la recherche, l'investigateur principal a tenu à jour un cahier d'observation (*Case Report Form* en anglais, CRF) au format papier, spécifique à la recherche à partir des données sources. Le CRF contenait :

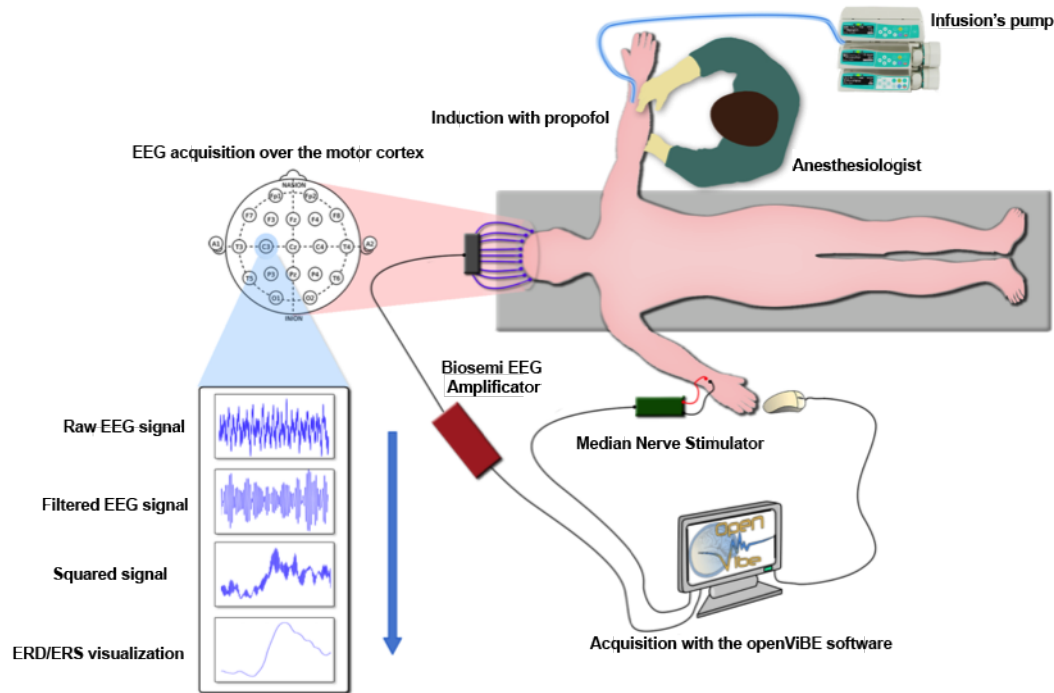
- les données démographiques relatives à chaque patient ;
- les évènements indésirables pouvant survenir au cours de l'étude (prévu dans la Pharmacovigilance) ;
- les données de surveillance (tension artérielle, rythme cardiaque, saturation) étaient notées sous la forme d'une feuille d'anesthésie et rajoutées au cahier d'observation ;
- les données électroencéphalographiques ont été enregistrées de manière électronique et étaient stockées sur un ordinateur restant à l'hôpital sous la surveillance de l'anesthésiste investigateur.



**Figure 7.2:** (A) Schéma expérimental de l'expérience décrivant les 4 tâches motrices étudiées pour 3 concentrations de propofol différentes ( $0 \mu\text{g.ml}^{-1}$ ,  $0,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$ , et  $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$ ) (B) Schéma expérimental décrivant un essai pour les 4 conditions motrices : mouvement réel, imagination motrice kinesthésique, stimulation du nerf médian pendant une imagination motrice kinesthésique et stimulation du nerf médian seule. Pour toutes les tâches motrices, un bip à basse fréquence indiquait quand commencer la tâche. Pour la condition MI + MNS, la MNS arrivait 750 millisecondes après le premier bip sonore. La fin de la tâche motrice était annoncée par un deuxième bip sonore à haute fréquence et suivie d'une période de repos de 6 secondes avec un délai aléatoire entre 0 et 2 s.

L'identification de la personne se prêtant à la recherche s'est limitée à ses initiales (première lettre du prénom et première lettre du nom), complétées par un numéro attribué à l'inclusion, conformément à la Méthodologie de Référence MR-001<sup>11</sup>.

11. La méthodologie de référence MR-001 encadre les traitements comprenant des données de santé et présentant un caractère d'intérêt public, réalisés dans le cadre de recherches nécessitant le recueil du consentement de la



**Figure 7.3:** Schéma expérimental de l'expérience à l'hôpital. Le sujet volontaire sain était allongé et équipé d'un casque EEG à 128 électrodes. Les signaux EEG ont été enregistrés grâce au logiciel OpenViBE. La perfusion du propofol a été réalisée via une pompe à perfusion à objectif de concentration.

#### 7.1.2.10 Acquisition des données EEG

Les signaux EEG ont été acquis avec le logiciel OpenViBE [340] via un amplificateur EEG Biosemi à 128 électrodes, selon un montage ABCD (Figure 7.3). Certaines des électrodes étaient donc localisées autour du cortex moteur primaire, du cortex moteur, du cortex somatosensoriel et du lobe occipital, ce qui nous a permis d'observer les changements physiologiques dus à l'imagerie motrice kinesthésique et à la stimulation nerveuse [207, 215, 244, 184]. L'impédance a été maintenue en dessous de  $10\text{ k}\Omega$  pour toutes les électrodes afin de s'assurer que le bruit de fond du signal acquis était faible. Une électrode d'électromyogramme externe (EMG) a été ajoutée afin de vérifier qu'il n'y avait aucun mouvement pendant les tâches de MI et de MI + MNS.

#### 7.1.2.11 Pré-traitement du signal

Tous les traitements *offline* ont été réalisés via le logiciel Matlab 2016b<sup>12</sup> et à l'aide de la toolbox EEGLAB [341]. Les données ont été traitées au format GDF (General Data Format) via EEGLAB. Compte tenu du grand nombre d'électrodes utilisées dans cette étude (128) et de l'objectif de celle-ci, nous avons choisi d'utiliser un filtre CAR (*Common Average Reference*) réalisé via EEGLAB également [391, 452]. Les résultats ont été visualisés après application d'un filtre ASR (*Artifact Subspace Reconstruction*). Les signaux EEG ont été rééchantillonnés à 128

personne concernée ou celui de ses représentants légaux.

12. The MathWorks Inc. Natick, MA, USA

Hz et divisés en périodes de 9 secondes correspondant à 2 secondes avant et 7 secondes après la tâche motrice pour chaque essai.

#### 7.1.2.12 Analyse temps-fréquence

Pour analyser les différences entre les quatre conditions, nous avons effectué une ERSP (*Event-Related Spectral Perturbation*) entre 8 et 35 Hz en utilisant EEGLAB. Un test de permutation a été appliqué ( $p < 0.05$ ; 2000 permutations) pour valider les différences en termes de localisation d'ERSP.

La moyenne ERSP pour une fréquence  $f$  et un temps  $t$  se définit selon l'équation suivante :

$$ERSP_{log}(f, t) = 10 \log_{10}(ERSP_{\%}(f, t)) \quad (7.1)$$

#### 7.1.2.13 Carte topographique

L'analyse des ERSP topographiques permet de localiser les zones cérébrales impliquées lors des différentes conditions motrices. En particulier, cela nous a permis de comprendre comment les conditions MI + MNS et MNS peuvent être discriminées et quels paramètres temporels peuvent être choisis pour guider la classification. Nous avons choisi de calculer les ERSP dans une bande fusionnée (mu+beta, 8-30 Hz) pour les conditions MI + MNS et MNS (Figure 5.13).

#### 7.1.2.14 Modulation ERD/ERS

Pour évaluer les modulations d'ERD et d'ERS générées par les 3 tâches motrices, nous avons utilisé la *band power method* [381]. Tout d'abord, le signal EEG a été filtré entre 8-30 Hz (bandes mu + beta) pour tous les sujets à l'aide d'un filtre Butterworth d'ordre 4. Ensuite, le signal a été découpé en isolant chaque essai et une moyenne des ERD/ERS% a été calculée sur l'ensemble des essais tous sujets confondus. Enfin, nous avons utilisé une fenêtre glissante de 250 ms avec un pas de glissement de 100 ms pour visualiser les modulations d'ERD/ERS définies comme suit :

$$ERD/ERS\% = \frac{\overline{x^2} - \overline{BL^2}}{\overline{BL^2}} \times 100 \quad , \quad (7.2)$$

où  $\overline{x^2}$  correspond à la moyenne du signal mis à la puissance et selon une fenêtre glissante de 250 ms (padding=100 ms).  $\overline{BL^2}$  représente la moyenne de la ligne de base prise avant chaque essai et ERD/ERS% est le pourcentage des ERD et ERS estimés pour chaque fenêtre glissante. Une valeur ERD/ERS% positive correspond à une synchronisation neuronale (ERS) tandis qu'une valeur négative correspond à une désynchronisation (ERD).

#### 7.1.2.15 Classification

Le taux de classification a été calculé pour les classes suivantes : RM vs repos, MI vs repos, et MI + MNS vs MNS. Pour la condition MI, chaque essai a été segmenté en un temps de tâche motrice et un temps de repos, tous deux d'une durée de 2 s. La fenêtre temporelle de la tâche motrice commence 0,5 s après le signal de GO, et la fenêtre temporelle de la phase de repos commence 3 secondes avant le signal de GO (Figure 7.2B). Pour les classes MNS et MI + MNS, nous avons choisi une fenêtre temporelle de 2 secondes commençant 0,5 s avant la MNS pour tous les essais. Les signaux EEG ont été filtrés entre 8 et 30 Hz (filtre butterworth d'ordre 4).

Pour chaque classe, nous avons recueilli un total de 52 essais. La précision de détection a été calculée grâce à quatre méthodes de classification différentes :

- La première méthode repose sur une analyse linéaire discriminante (LDA) avec un filtre CSP (*Common Spatial Pattern*) [454, 291].
- Pour la deuxième méthode, nous avons utilisé la matrice de covariance de chaque essai et appliqué l'algorithme de la distance minimale aux centres dans l'espace Riemannien (MDM) pour les classer [297].
- Pour la troisième méthode, nous avons formé une deuxième instance de l'algorithme MDM en utilisant un signal préalablement spatialement filtré en utilisant le premier et le dernier des 4 filtres CSP.
- Enfin, pour la quatrième méthode, nous avons calculé le barycentre dans l'espace Riemannien de toutes les matrices de covariance de l'ensemble de données et les avons projetées sur l'espace tangent (TS) à ce point. Ensuite, puisque l'espace tangent est un espace euclidien, nous avons entraîné et utilisé une classification basée sur une régression logistique (TS+LR). Nous avons choisi d'appliquer un test de Student apparié (bilatéral) pour montrer la différence significative de précision obtenue pour les classes MI + MNS vs MNS aux différents intervalles de temps avec le classificateur TS + LR (Figure 5.18, p-value < 0.01).

Pour s'assurer que les résultats présentés (Figures 7.11, 7.12 et 7.13) étaient comparables entre eux, et n'étaient pas dûs à un effet inter-*runs* nous avons sélectionné plusieurs fenêtres temporelles pour la période de repos pour discriminer les classes de MI vs Repos et de RM vs Repos ("Rest" et "RestRM", Figures 7.11 et 7.12). L'appellation "Rest" correspond à la période de repos sélectionnée 3 secondes avant l'essai correspondant et l'appellation "RestRM" correspond à la période de repos sélectionnée 3 secondes avant une autre tâche motrice (RM par exemple). En effet, pour discriminer la MNS et la MI + MNS, la conception de l'étude nous a obligé à sélectionner deux essais provenant de deux *runs* différents. Les bonnes performances de la BCI basée sur la MNS pourrait avant tout être la conséquence d'un état cérébral différent pendant les deux *runs*. La littérature a d'ailleurs montré que la fatigue, la concentration et l'attention sont des facteurs expérimentaux qui varient au cours d'une expérience, cela pouvant considérablement influencer le signal EEG [372, 373, 374, 375, 366, 376, 377]. Mais rappelons tout de même que les participants sont restés dans la même position durant les trois sessions et que le casque EEG n'a jamais été retiré au cours de l'étude. De plus, dans le pire des cas, les *runs* de MNS et de MI + MNS étaient éloignés au maximum de 12 minutes, ce qui minimise l'effet potentiel de la fatigue, de la concentration ou de l'attention. Enfin, nous avons obtenu des résultats similaires lors de la discrimination des classes MI vs Rest et MI vs RestRM (t-student,  $p < 0,05$ ; Figures 7.11 et 7.12), mais aussi pour la discrimination des classes RM vs Rest et RM vs RestMI.

En plus des taux de classification, nous avons calculé les scores de *precision* et de *recall* (Figures 7.11, 7.12 et 7.13). Le taux de *precision* permet d'évaluer la proportion d'identifications positives qui sont correcte tandis que le taux de *recall* permet d'évaluer la proportion d'individus positifs réels qui ont été identifiés correctement [252, 521]. En d'autres termes, la notion de précision évalue indirectement le taux de faux positifs et le rappel évalue indirectement les faux négatifs. Enfin, pour s'assurer que les taux de classification, les scores de *precision* et les scores de *recall* étaient fiables, nous avons appliqué un test de permutation ( $> 750$ ) à nos analyses.



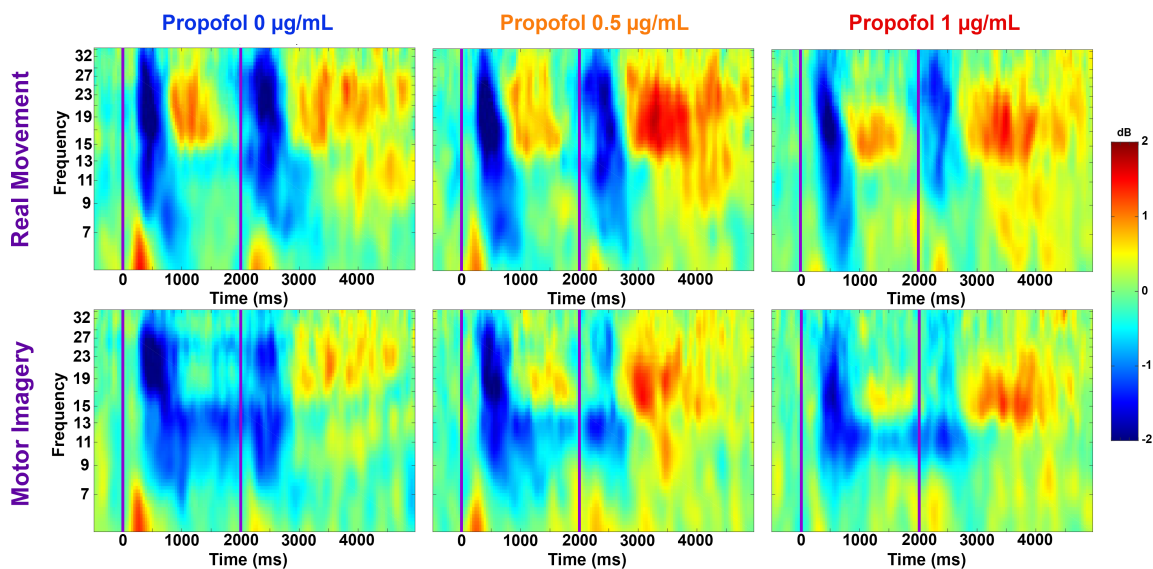
### 7.1.3 Résultats

#### 7.1.3.1 Effet du propofol sur les ERSP pour les conditions RM et MI

**Propofol 0  $\mu\text{g.ml}^{-1}$**  : pour le mouvement réel et l'imagination de mouvement, les résultats en termes d'ERSP sont très similaires à ceux présentés dans le Chapitre 5. En effet, le mouvement maintenu sur le pointeur entraîne une ERD coupée en deux par une ERS (Figure 7.4). Si les deux ERD liées au mouvement apparaissent à la fois dans la bande de fréquences mu et bêta (8-30 Hz), l'ERS due au maintien du mouvement n'apparaît que dans la bande de fréquences bêta (15-30 Hz). La MI génère une ERD continue dans la bande de fréquences mu mais l'ERD semble également coupée en deux dans la bande de fréquences bêta, signe qu'un rebond commence à apparaître.

**Propofol 0,5  $\mu\text{g.ml}^{-1}$**  : très peu de changements sont à noter pour une concentration de propofol à 0,5  $\mu\text{g.ml}$ . Pour le mouvement réel et l'imagination motrice, l'ERS post-mouvement ( $t=3000$  ms) semble bien plus forte que lorsque les participants n'avaient pas reçu d'anesthésiant (Figure 7.4). L'ERS qui apparaît entre les deux ERD pendant la MI semble de plus grande amplitude tandis que lors du RM, il reste inchangé.

**Propofol 1  $\mu\text{g.ml}^{-1}$**  : là encore, très peu de changements peuvent être observés pour une concentration en propofol à 1  $\mu\text{g.ml}^{-1}$ . Pour le mouvement réel, l'ERS post-mouvement ( $t=3000$  ms) semble avoir diminué par rapport à la concentration 0,5  $\mu\text{g.ml}^{-1}$  mais reste aussi forte que pour la concentration 0  $\mu\text{g.ml}^{-1}$  (Figure 7.4). Par contre pour l'imagination motrice, les ERD et ERS observées pour la concentration 1  $\mu\text{g.ml}^{-1}$  sont similaires à celles décrites pour la concentration 0,5  $\mu\text{g.ml}^{-1}$ .



**Figure 7.4:** Analyse temps-fréquence et grand moyennage des ERSP pour le mouvement réel (en haut) et l'imagination motrice (en bas) selon 3 concentrations de propofol : 0  $\mu\text{g.ml}^{-1}$  (en bleu), 0,5  $\mu\text{g.ml}^{-1}$  (en orange), et 1  $\mu\text{g.ml}^{-1}$  (en rouge) pour l'électrode C3. Deux lignes verticales (en violet) montrent les bips de GO et d'arrêt. Aucune différence significative (test de permutation avec le *False Discovery Rate*,  $p < 0,05$ ) n'a été observée entre les différentes concentrations de propofol.

### 7.1.3.2 Effet du propofol sur les ERSP pour les conditions MNS et MI + MNS

**Propofol 0  $\mu\text{g.ml}^{-1}$**  : sans propofol, les résultats observés dans cette expérience sont très similaires à ceux précédemment décrits dans le chapitre 5 (Figure 7.5). Juste après la stimulation du nerf médian, un premier ERS (aussi appelé *Post-Stimulation Rebound* ou PSR, voir Chapitre 5) apparaît à la fois dans les basses fréquences ( $< 9$  Hz) mais aussi dans la bande bêta moyenne (13-25 Hz). Puis une ERD suit cette ERS, majoritairement dans la bande de fréquences 8-30 Hz. Enfin, après chaque MNS, une ERS peut être observée dans la bande de fréquences bêta, celle-ci dure plusieurs secondes après le mouvement (Figure 7.5). Pour la condition MI + MNS, les participants ayant commencé la tâche de MI avant la stimulation, une ERD apparaît avant le PSR. Le PSR est d'ailleurs très diminué par rapport à la condition MNS seule, ce qui met encore une fois en avant le caractère prioritaire de la phase d'ERD sur les autres composantes. Enfin, dans la condition MI + MNS, deux rebonds dans la bande de fréquence bêta se suivent, l'un étant consécutif à la stimulation du nerf médian, et l'autre plutôt dû à l'imagination de mouvement.

**Propofol 0,5  $\mu\text{g.ml}^{-1}$**  : lorsqu'on commence l'induction au propofol (à 0,5  $\mu\text{g.ml}^{-1}$ ), le PSR dans la bande de fréquences bêta se réduit considérablement tandis que le PSR dans les basses fréquences reste inchangé (Figure 7.5). Le plus grand changement concerne le rebond bêta qui suit la phase d'ERD. Lorsque la concentration de propofol est à 0,5  $\mu\text{g.ml}^{-1}$ , on note une très nette augmentation de l'amplitude, mais également des fréquences concernées par le rebond sur l'on voit également très nettement dans la bande alpha. Pour la condition MI + MNS, là aussi le PSR dans la bande de fréquences bêta a diminué, il est maintenant totalement absent. Et les deux rebonds qui suivent la phase d'ERD sont également plus forts.

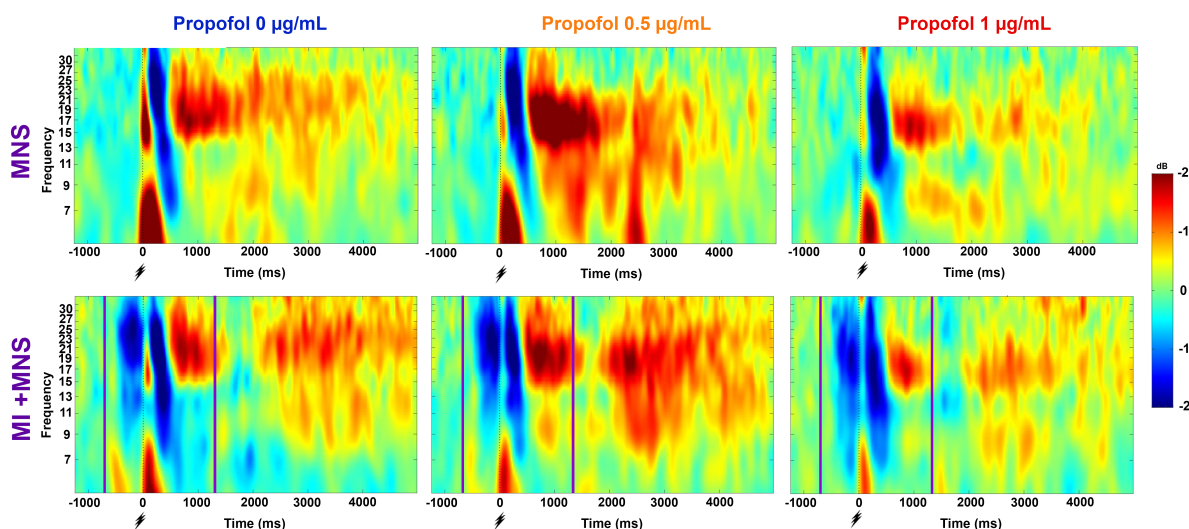
**Propofol 1  $\mu\text{g.ml}^{-1}$**  : lors de la concentration la plus forte (à 1  $\mu\text{g.ml}^{-1}$ ), après la MNS, le PSR et la phase d'ERD sont inchangés. Par contre le rebond bêta, qui était si fort lors de la concentration à 0,5  $\mu\text{g.ml}^{-1}$ , est maintenant de plus faible amplitude que pour la concentration 0  $\mu\text{g.ml}^{-1}$  (Figure 7.5). Le même effet est visible pour les deux rebonds qui suivent l'ERD de la condition MI + MNS.

### 7.1.3.3 Analyse topographique de l'effet du propofol sur les ERSP pour le RM et la MI

Si les modulations ERSP en C3 ont montré très peu de changements selon la concentration de propofol utilisée (0  $\mu\text{g.ml}^{-1}$ , 0,5  $\mu\text{g.ml}^{-1}$ , et 1  $\mu\text{g.ml}^{-1}$ ), il est possible que les anesthésiants puissent jouer un rôle sur la localisation des ERSP. Pour analyser au mieux les localisations ERSP, et au vu des résultats présentées par la Figure 7.4, nous avons sélectionné trois fenêtres temporelles et deux bandes de fréquences différentes :

- Pour analyser la phase d'ERD pendant le RM et la MI, nous avons sélectionné le signal dans la fenêtre [500-2500] ms pour la bande de fréquences 8-30 Hz ;
- Pour étudier l'ERS qui apparaît entre les deux ERD dues au RM et à la MI, nous avons sélectionné le signal dans la fenêtre [1000-1500] ms pour la bande de fréquences 15-30 Hz. Pour rappel, l'ERS consécutif au maintien du RM et de la MI n'apparaît que dans la bande de fréquences bêta (voir Chapitre 6 ; Figure 7.4) ;
- Pour étudier le rebond qui apparaît après le RM et la MI, nous avons sélectionné le signal dans la fenêtre [3000-4500] ms pour la bande de fréquences 8-30 Hz.





**Figure 7.5:** Analyse temps-fréquence et grand moyennage des ERSP pour la MNS et MI + MNS selon 3 concentrations de propofol :  $0 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  (en bleu),  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  (en orange), et  $1 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  (en rouge) pour l'électrode C3. Deux lignes verticales (en violet) montrent les bips de GO et d'arrêt. L'éclair indique quand la MNS a commencé ( $t=0$  ms). La couleur rouge correspond à un ERS et la couleur bleue à une ERD. Aucune différence significative (test de permutation avec le *False Discovery Rate*,  $p < 0,05$ ) n'a été observée entre les différentes concentrations de propofol.

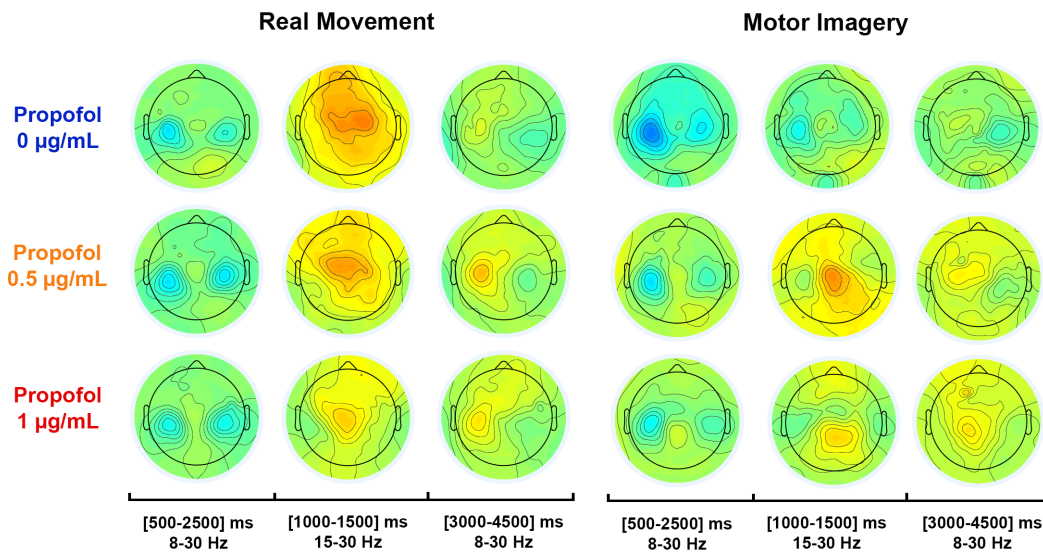
L'étude neurophysiologique et topographique des ERSP permettra de vérifier que le propofol n'a pas un effet délétère sur l'engagement des zones sensorimotrices lors du mouvement réel et de l'imagination de mouvement (déjà décrits dans le Chapitre 4 sans propofol). La Figure 7.6 met en évidence plusieurs résultats :

- D'abord, la phase d'ERD pour le mouvement et l'imagination de mouvement est bilatérale pour les trois concentrations de propofol. On observe néanmoins que pour la MI, sans propofol, l'ERD est majoritairement controlatérale. Cependant, au fur et à mesure que la concentration augmente, cette spécificité diminue.
- Ensuite, l'ERS qui apparaît entre les deux ERD pendant la phase de RM ou de MI, est clairement localisée au niveau central. L'effet du propofol est de diminuer l'amplitude de cette ERS, et de la rendre encore plus localisée au niveau central. On observe que pour la MI, cette ERS est vraiment plus prononcée en présence de propofol que sans.
- Enfin, la localisation du rebond post-RM ou post-MI reste la même quelle que soit la concentration de propofol.

#### 7.1.3.4 Effet du propofol sur les modulations ERD/ERS

L'analyse des modulations ERD/ERS permet de décrire plus précisément l'évolution temporelle des phases de désynchronisation et de synchronisation neuronales. Au vu des résultats observés précédemment en termes d'ERSP (Figures 7.4 et 7.5), nous avons réalisé une analyse des ERD/ERS pour la bande de fréquences 8-30 Hz (Figure 7.7A) et pour la bande de fréquences bêta 15-30 Hz (Figure 7.7B).

Dans la bande de fréquences 8-30 Hz (Figure 7.7A), sur l'électrode C3, nous pouvons observer que la concentration en propofol change peu le comportement des modulations d'ERD et d'ERS pendant le mouvement réel. Ce résultat est cohérent avec celui précédemment observé sur la



**Figure 7.6:** Grand moyennage des ERSP pour le mouvement réel et l'imagination motrice selon 3 concentrations de propofol :  $0 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  (en bleu),  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  (en orange), et  $1 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  (en rouge). L'analyse topographique a été réalisée pendant les deux tâches (500-2500 ms, entre 8-30 Hz ; 1000-1500 ms entre 15-30 Hz) et après les deux tâches (3000-4500 ms, entre 8-30 Hz). Aucune différence significative (test de permutation test avec *False Discovery Rate*,  $p < 0,05$ ) n'a été observée entre les différentes concentrations de propofol.

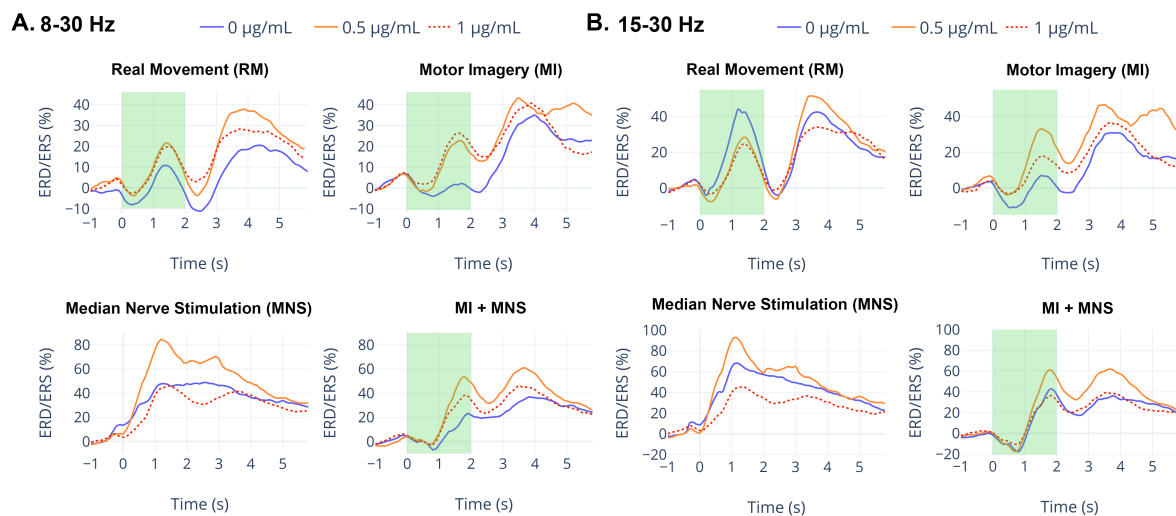
Figure 7.4. Pour la tâche de MI et de MI + MNS, l'effet du propofol semble avoir un effet sur la phase d'ERS, celle-ci étant de plus grande amplitude. Ce résultat est flagrant pour la condition MNS, où encore une fois, on peut voir de quelle manière la concentration  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  de propofol (en orange) accentue la puissance du rebond.

Dans la bande de fréquences 15-30 Hz (Figure 7.7B), le constat est similaire que dans la bande de fréquences 8-30 Hz. On note d'ailleurs que le rebond bêta consécutif à la MNS est aboli de plus de moitié entre la concentration à  $0 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  et la concentration  $1 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  dans la bande de fréquences 8-30 Hz et 15-30 Hz.

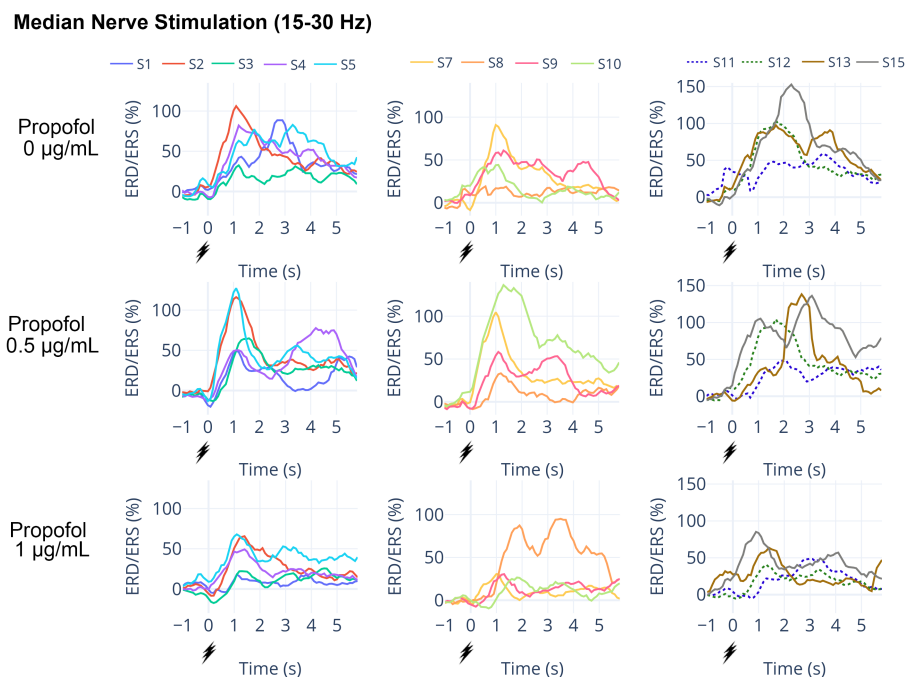
### 7.1.3.5 Effet du propofol sur les modulations ERD/ERS durant la MNS

Afin de comprendre de quelle manière la concentration en propofol ( $0 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ,  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  et  $1 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ) impactait les modulations ERD/ERS présentes pendant la stimulation du nerf médian, la Figure 7.8 présente les modulations produites par chaque sujet dans la bande de fréquences 15-30 Hz. L'étude de la variabilité existante pour cette condition est intéressante car contrairement aux autres tâches motrices, celle-ci est passive pour le participant et ne dépend pas de son niveau d'attention. En effet, pour les conditions RM, MI et MI + MNS, les modulations ERD/ERS générées dépendent directement du niveau de conscience du participant dans la mesure où, s'il est inconscient il ne pourra plus exécuter la tâche.

On peut voir que, même sans propofol, il existe une certaine variabilité en termes d'amplitude du signal. Si certains sujets (S1, S2, S4, S5, S9, S12, S13, S15) ont un rebond bêta post-stimulation très important, d'autres en revanche (S3, S8, S11) présentent une ERS de plus faible amplitude. Lorsque la concentration en propofol atteint  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ , on observe que globalement, la puissance



**Figure 7.7:** Grand moyennage ( $n=15$ ) des modulations ERD/ERS dans la bande de fréquence 8-30 Hz (A) et 15-30 Hz (B) pour le mouvement réel (RM), l'imagination de mouvement (MI), la stimulation du nerf médian (MNS) et l'imagination de mouvement couplée à la stimulation du nerf médian (MI + MNS). Les modulations ERD/ERS ont été calculées pour les trois concentrations de propofol : 0  $\mu\text{g.ml}^{-1}$  (en bleu), 0,5  $\mu\text{g.ml}^{-1}$  (en orange), et 1  $\mu\text{g.ml}^{-1}$  (en pointillé en rouge).



**Figure 7.8:** Modulations ERD/ERS de tous les participants dans la bande de fréquences 15-30 Hz pour la stimulation du nerf médian (MNS). Les modulations ERD/ERS ont été calculées pour les trois concentrations de propofol : 0  $\mu\text{g.ml}^{-1}$  (en haut), 0,5  $\mu\text{g.ml}^{-1}$  (au milieu), et 1  $\mu\text{g.ml}^{-1}$  (en bas).

de l'ERS augmente (S2, S3, S5, S7, S8, S10, S11, S12). Ce résultat a été confirmé lors de l'analyse des ERSP (Figure 7.5). Par contre, lorsque la concentration de propofol atteint  $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$ , l'amplitude de l'ERS diminue, parfois même jusqu'à être inférieure à celle observée lors de la concentration  $0 \mu\text{g.ml}^{-1}$ . Là encore, ces résultats sont en adéquation avec ceux observés pour le grand moyennage des ERSP pour la stimulation du nerf médian (Figure 7.5).

### 7.1.3.6 Choix de la fenêtre temporelle et de la bande de fréquences pour discriminer la MNS et la MI + MNS

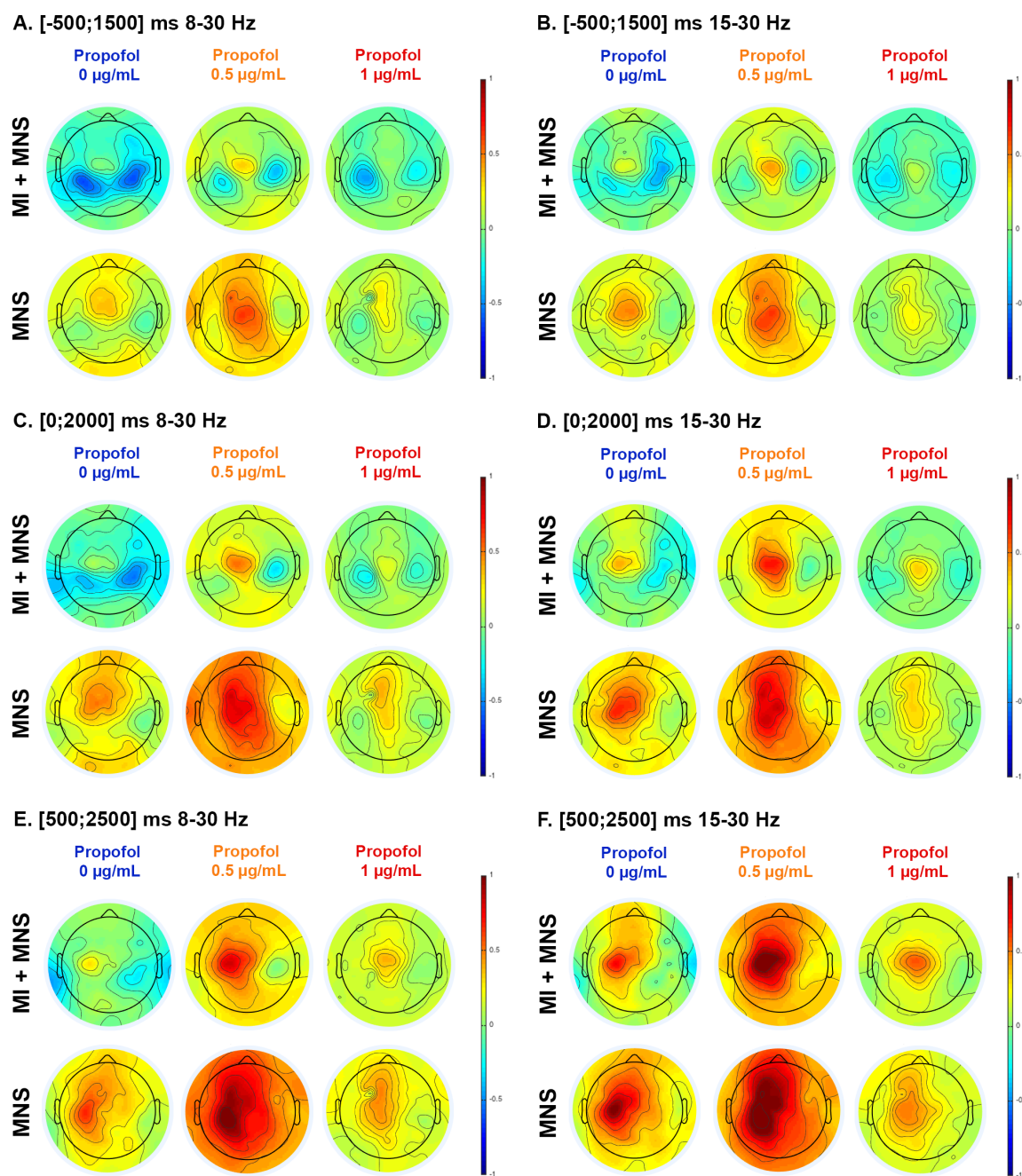
Selon nos hypothèses (Chapitre 5), pouvoir discriminer les conditions MNS et MI + MNS offrirait de meilleures garanties pour détecter une tentative de mouvement lors d'un réveil peropératoire [464]. En effet, que ce soit en termes de performance de détection mais aussi en termes de faisabilité car il paraît possible de stimuler le nerf médian d'un patient en routine et d'analyser uniquement le signal EEG consécutivement à cette MNS. Néanmoins, la fenêtre d'analyse par rapport à la MNS pose question.

Si dans le chapitre 5, nous avons pu voir que les performances de la BCI étaient meilleures lorsque la fenêtre sélectionnée commençait un peu avant la MNS et finissait après celle-ci, la manière dont le propofol influence les ERSP pourrait amener à changer cette fenêtre d'analyse. De la même manière que dans le chapitre 6, et en s'inspirant des résultats obtenus pour les ERSP (Figure 7.5), nous avons étudié trois fenêtres d'analyses différentes dans deux bandes de fréquences 8-30 Hz et 15-30 Hz (Figure 7.9) :

- avant la MNS et après celle-ci, avec une fenêtre temporelle  $[-500; 2000]$  ms (Figure 7.9 A-B) ;
- au moment de la MNS, avec une fenêtre temporelle  $[0; 2000]$  ms (Figure 7.9 C-D) ;
- après chaque MNS, avec une fenêtre temporelle  $[500; 2500]$  ms (Figure 7.9 E-F).

L'analyse topographique des ERSP fournit des indices concernant la bande de fréquences et la fenêtre temporelle la plus propice pour extraire des caractéristiques d'intérêts et permettre d'améliorer la discrimination des deux conditions. Si l'on compare l'influence du propofol sur la topographie des ERSP pour les conditions MNS et MI + MNS, plusieurs résultats peuvent être observés :

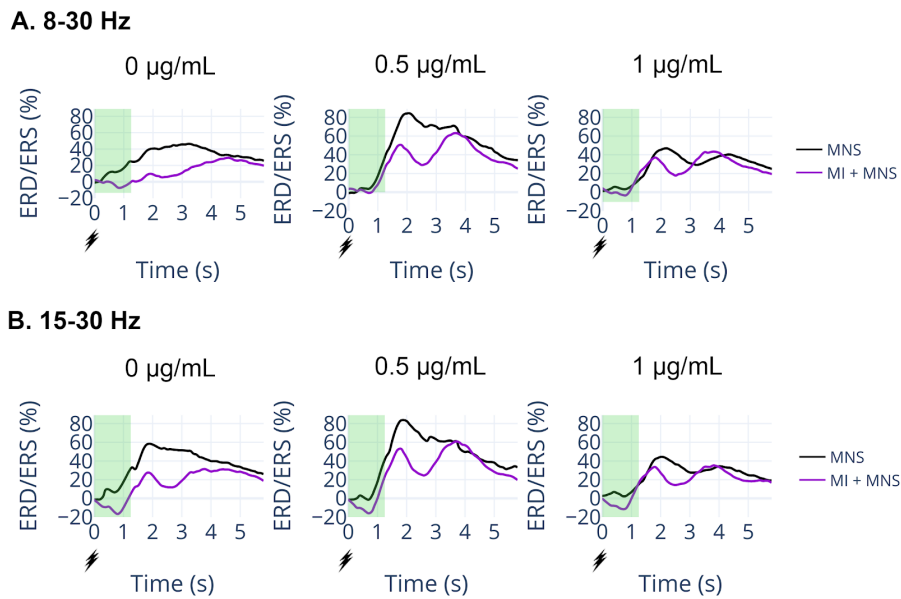
- Comme nous l'avons observé précédemment (Figures 7.5 et 7.8), lorsque la concentration de propofol atteint  $0,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$ , l'ERS consécutif à la MNS est plus forte qu'à la concentration  $0 \mu\text{g.ml}^{-1}$ . Mais lorsque la concentration de propofol atteint  $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$ , l'ERS est diminuée, allant même jusqu'à atteindre une amplitude moins élevée que lors de la concentration  $0 \mu\text{g.ml}^{-1}$  (Figure 7.9). Cette observation est valable pour toutes les fenêtres temporelles analysées dans les différentes bandes de fréquences.
- La fenêtre d'analyse  $[-500,1500]$  ms semble offrir la meilleure opportunité pour discriminer les deux conditions motrices (MI et MI + MNS). En effet, pour cette fenêtre, dans le cas de la MNS, il y a une ERS centrale, tandis que dans le cas de la MI + MNS, il y a une ERD bilatérale (Figure 7.9 A-B).
- La fenêtre d'analyse  $[0,2000]$  ms montre que la discrimination est possible, bien que cela risque d'être plus difficile lorsque la concentration de propofol est à  $0,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$ .
- La fenêtre d'analyse  $[500,2500]$  ms pourra fonctionner mais elle devra discriminer un rebond face à un autre rebond, ce qui n'est pas idéal (Figure 7.9 E-F).



**Figure 7.9:** Analyse topographique et grand moyennage des ERSP pour les conditions MNS et MI + MNS selon 3 concentrations de propofol :  $0 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  (en bleu),  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  (en orange) et  $1 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  (en rouge). Trois fenêtres temporelles par rapport à la MNS ont été analysées : [-500,1500] ms (A et B), [0,2000] ms (C, D) et [500,2500] ms (E, F). L'analyse topographique a été réalisée pour deux bandes de fréquences : 8-30 Hz (A, C et E) et 15-30 Hz (B, D, F).

En plus des analyses ERSP, nous avons observé les modulations ERD/ERS entre les conditions MI et MI + MNS sur l'électrode C3 pour les deux bandes de fréquences (8-30 Hz et 15-30





**Figure 7.10:** Grand moyennage ( $n=15$ ) des ERD/ERS comparant la condition MNS et MI + MNS selon 3 concentrations de propofol pour les bandes de fréquences 8-30 Hz (A) et 15-30 Hz (B).

Hz; Figure 7.10). Ces résultats confirment ceux précédemment observés (Figures 7.9 et 7.5) et suggèrent que la bande de fréquences 8-30 Hz permettra de mieux discriminer les deux conditions motrices. En effet, dans la bande de fréquences 15-30 Hz, lorsque la concentration de propofol est à  $1 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ , la différence entre les deux courbes est plus grande entre 0 et 1 s (Figure 7.10B).

### 7.1.3.7 Détecter l'imagination de mouvement grâce à la MNS

Les études du chapitre 5 et les résultats combinés des ERSP et des modulations ERD/ERS pour les conditions MI et MI + MNS suggèrent que la fenêtre d'analyse [-500,1500] ms dans la bande de fréquences 8-30 Hz pourrait améliorer la détection de l'imagination de mouvement en utilisant la stimulation du nerf médian (Figures 7.9 et 7.5).

Pour aller plus loin dans la détection de l'imagination de mouvement en utilisant la MNS, nous avons calculé les scores de bonnes classifications (i.e. *accuracy*) ainsi que le taux de *precision* et de *recall* (Figure 7.11). Rappelons que dans le cas du réveil peropératoire, notre BCI devra avoir un bon taux de vrais positifs mais surtout avoir un taux de faux positifs faible. Si le taux de faux négatifs était moins bon, cela serait moins dommageable car le système que l'on imagine consiste à stimuler en routine régulièrement le nerf médian, ce qui permettrait de vérifier la validité des faux négatifs.

**Performance basée sur la MNS :** nos résultats sont très prometteurs. En effet, la Figure 7.11 montre que même en présence de propofol, une BCI basée sur la MNS reste très performante (i.e. taux de détection, scores de *precision* et *recall*), surtout avec la méthode TS + LR basée sur la géométrie Riemanienne. Sans propofol, le taux de détection est de  $97,7 \% \pm 3,5$ . A une concentration de  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ , la performance baisse et est plus variable ( $95 \% \pm 7,5$ ), ce qui coïncide d'ailleurs avec l'augmentation du rebond perçu au niveau des ERSP pour cette concentration intermédiaire (Figures 7.9 et 7.5). A une concentration de  $1 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ , le taux de

bonnes classifications varie selon le classifieur utilisé mais reste assez haut pour le TS + LR ( $92,8\% \pm 7,2$ ). Le taux de *precision* et de *recall* est également très encourageant si l'on se base sur la MNS. En effet, les deux taux (*precision* et *recall*) sont équivalents (t-sudent,  $p < 0,05$ ) pour les trois concentrations en propofol (Figure 7.11).

**Performance basée sur MI vs Rest :** si l'on essaye de détecter l'imagination de mouvement, non pas en se servant de la MNS, mais plutôt en utilisant une méthode plus standard (MI vs Rest), les résultats sont plus contrastés. En effet, avec la méthode TS + LR par exemple, le taux de bonnes classifications est de  $68,8\% \pm 11,81$  pour la concentration  $0 \mu\text{g.ml}^{-1}$ , de  $69,2\% \pm 13,29$  pour la concentration  $0,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$  et de  $63,3\% \pm 7,97$  pour la concentration  $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$  (Figure 7.11). En plus de cela, il est clair que la méthode basée sur la discrimination MI vs Rest ne garantit pas le même taux de *recall* et de *precision*. La Figure 7.12 montre d'ailleurs que discriminer le mouvement réel ou l'imagination de mouvement en utilisant l'état de repos est moins performant que si on utilise la MNS.

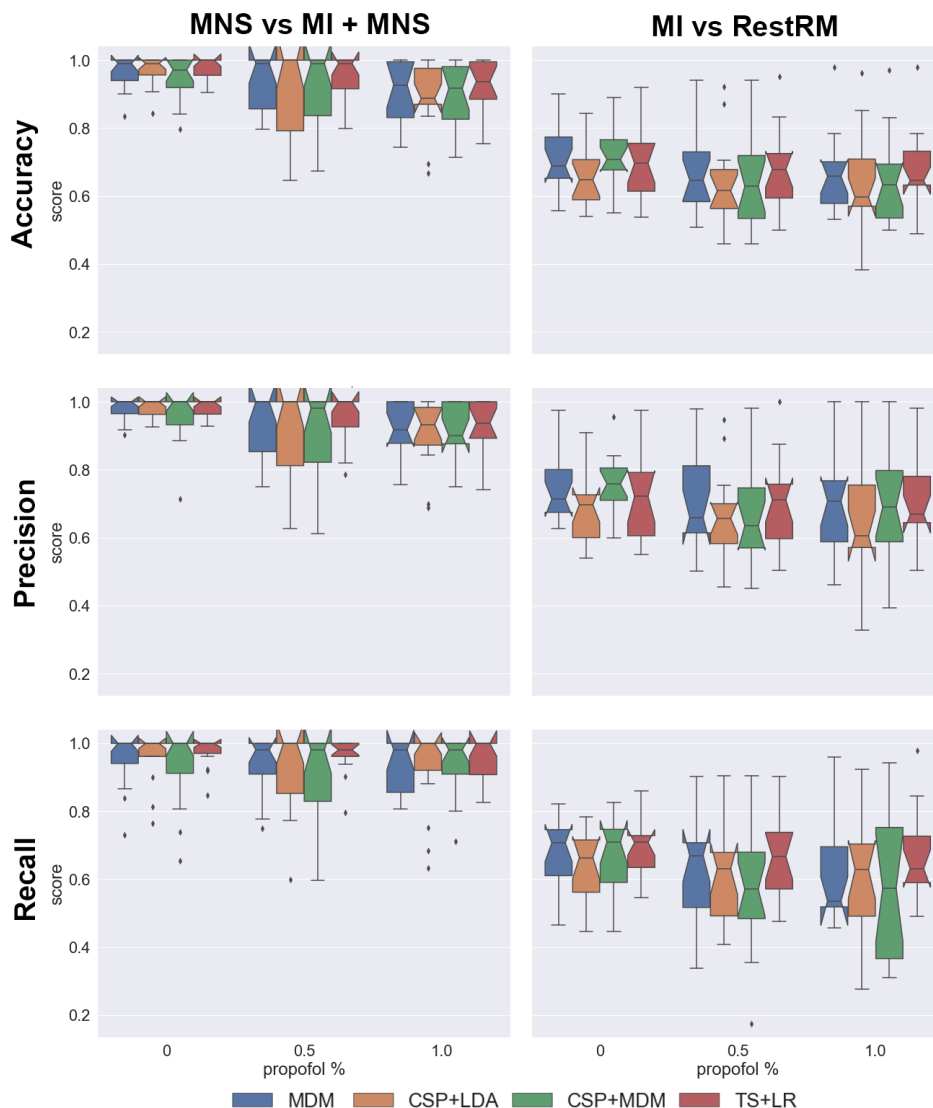
Afin de vérifier que les bons résultats obtenus en utilisant la MNS ne sont pas dus à un effet inter-conditions motrices provenant du paradigme expérimental, nous avons essayé de discriminer la MI et l'état de repos en prenant plusieurs fenêtres pour l'état de repos (avant le RM, avant la MI, avant la MNS). Mais comme nous pouvons le voir sur la Figure 7.12, que l'on utilise l'état de repos avant la MI (MI vs Rest) ou l'état de repos du mouvement réel (MI vs RestRM), cela change peu les performances de la BCI.

**Choix de la fenêtre temporelle d'analyse par rapport à la MNS :** Pour terminer cette analyse, nous avons cherché à comparer la performance de la BCI (i.e. taux de détection, scores de *precision* et de *recall*) lorsque la concentration de propofol atteint  $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$  selon trois fenêtres d'analyse dans la bande de fréquences 8-30 Hz :  $[-2000, 0]$  ms,  $[-500, 1500]$  ms,  $[500, 2500]$  ms (Figure 7.13). Les résultats sont concordants avec ceux précédemment observés lorsque nous avons analysé les ERSP pour les conditions MNS et MI + MNS (Figure 7.9). En effet, les deux conditions motrices sont plus facilement discriminable lorsque la fenêtre d'analyse commence avant la MNS et se termine après.

#### 7.1.4 Discussion

Dans cette étude, nous souhaitons mieux comprendre de quelle manière le propofol (i.e. un anesthésique intraveineux couramment utilisé dans la pratique d'anesthésie générale) [34, 522] pouvait moduler le signal EEG du cortex moteur. En effet, si les chapitres 4 et 5 ont conjointement montré qu'il était envisageable de concevoir une BCI innovante basée sur l'analyse de l'activité cérébrale motrice autour d'une stimulation du nerf median pour détecter l'intention de mouvement d'un patient victime d'un réveil peropératoire, l'influence des anesthésiques sur les modulations d'ERD et d'ERS est peu investiguée. Le propofol agissant directement sur tous les neurones (i.e. inhibiteurs et excitateurs) en modulant l'activité du récepteur GABA-A (voir Chapitre 1), il est alors légitime d'imaginer que son action pourrait également entraîner une réduction d'amplitude des ERD et des ERS, rendant alors la détection d'intention de mouvement impossible. Pour répondre à cette question, nous avons enregistré l'activité EEG de 15 sujets volontaires ayant réalisé 4 conditions motrices (i.e. mouvement réel, mouvement imaginé, stimulation du nerf médian, mouvement imaginé pendant une stimulation du nerf médian) selon une concentration croissante de propofol ( $0 \mu\text{g.ml}^{-1}$ ,  $0,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$ , et  $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$ ).

Nos résultats montrent que la concentration en propofol affecte peu les modulations d'ERD et

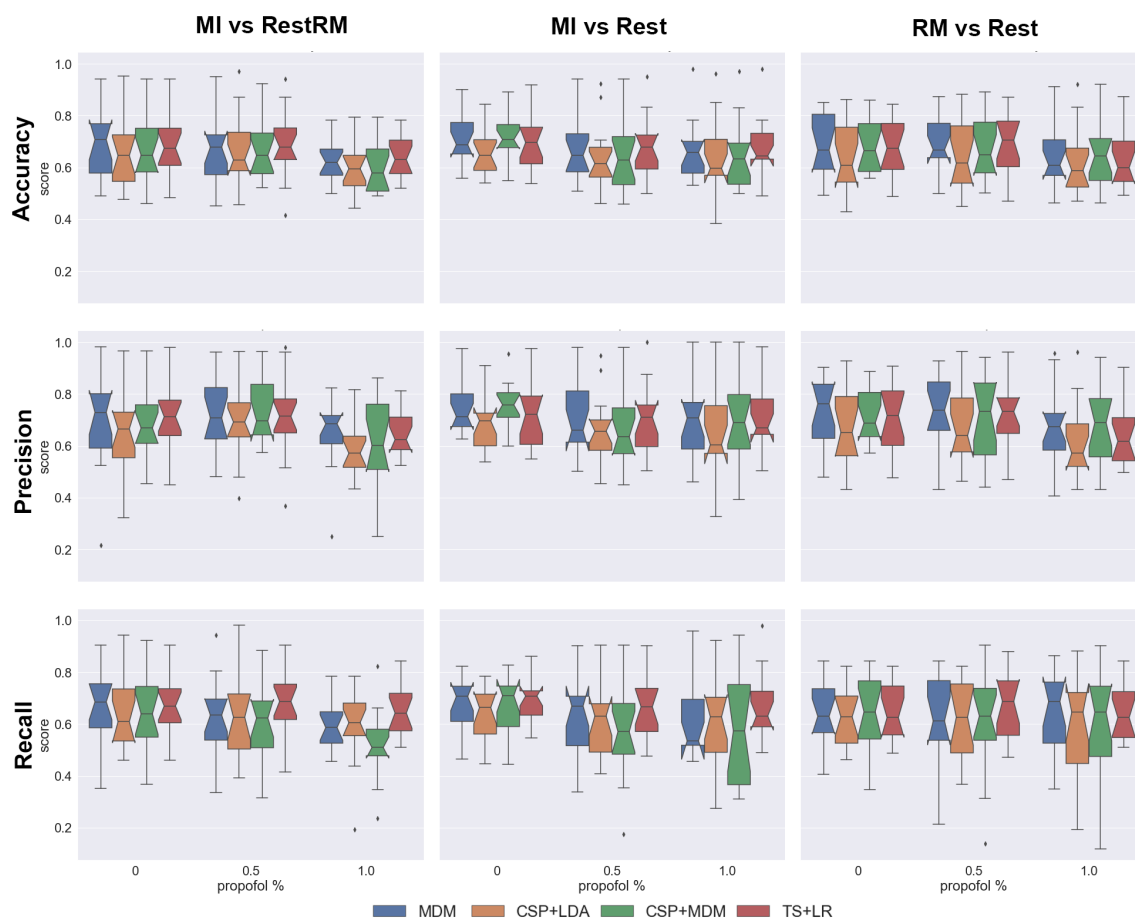


**Figure 7.11:** Influence de la concentration en propofol sur les taux de détection et scores de *precision* et *recall* pour les deux conditions MNS et MI + MNS (à gauche) et les deux conditions MI et RestRM. Les 3 scores ont été calculés selon 4 méthodes de classifications (MDM, en bleu ; CSP + LDA, en jaune ; CSP + MDM ,en vert ; TS + LR, en rouge).

d'ERS (Figure 7.9), et qu'une imagination de mouvement est toujours détectable aux concentrations  $0,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$  et  $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$  de propofol, en utilisant une BCI basée sur la stimulation du nerf médian (Figure 7.11).

Si ces deux résultats sont prometteurs, d'autres étapes sont nécessaires pour obtenir une BCI opérationnelle qui permettra la détection des réveils peropératoires. Dans cette section, nous verrons de quelle manière nos résultats peuvent être étendus vers cet objectif.

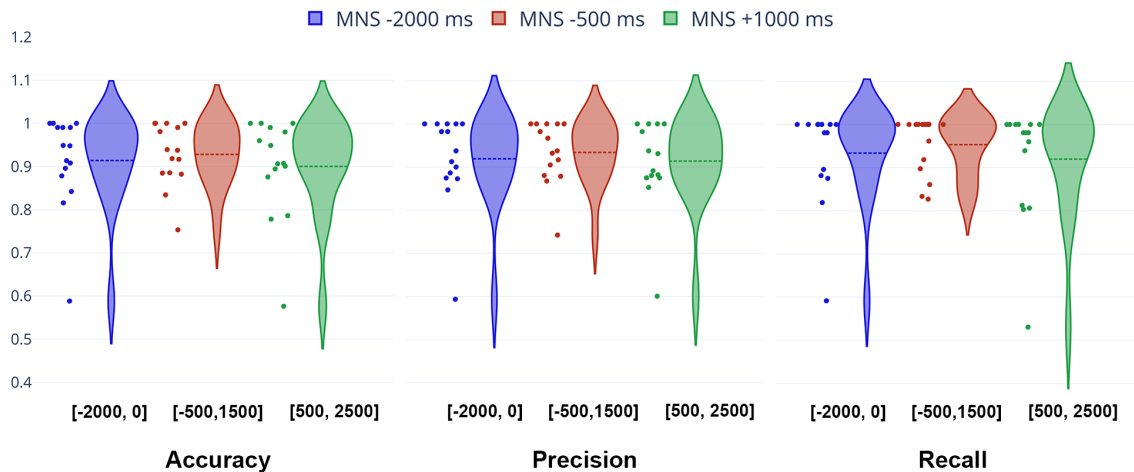




**Figure 7.12:** Influence de la concentration en propofol sur les taux de bonnes classifications, la Precision et le Rappel pour les deux conditions MI vs RestRM (à gauche), MI vs Rest et RM vs Rest. Les 3 scores ont été calculés selon 4 méthodes de classifications (MDM, en bleu ; CSP + LDA, en jaune ; CSP + MDM, en vert ; TS + LR, en rouge).

#### 7.1.4.1 Modulations de l'ERD et de l'ERS en présence de propofol

Nos résultats montrent une diminution de l'amplitude de l'ERD lorsque la concentration en propofol augmente (Figures 7.9, 7.7A-B) et 7.4). Ces résultats sont encourageants dans la mesure où, bien que diminuée, la phase d'ERD est toujours bien présente lors de toutes les conditions motrices (i.e. mouvement réel, mouvement imaginé, stimulation du nerf médian, mouvement imaginé pendant une stimulation du nerf médian). Une diminution, voire une suppression de la phase d'ERD en présence de propofol avait déjà été observée précédemment par Blockland et ses collaborateurs sans stimulation du nerf médian [309]. Il est intéressant de constater que la phase d'ERD est habituellement très peu modulée par les conditions expérimentales [185], même si nous avons récemment observé que l'état d'hypnose pouvait réduire l'amplitude de celle-ci lors de deux types de tâches motrices (i.e KMI et RM) [523]. La modulation de la phase d'ERD pourrait être liée à une altération du *Default Mode Network* [523, 524]. Même si l'effet du propofol semble impacter la phase d'ERD, il est plus probable que cela soit dû à un effet global de l'anesthésique sur le système nerveux, qu'à un changement d'état spécifique du cortex moteur.



**Figure 7.13:** Représentation en violon des taux de détection (*Accuracy*), du score de *Precision* et du score de rappel (*Recall*) pour les conditions MNS et MI + MNS à la concentration à  $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$  de propofol. La prédiction a été réalisée avec la méthode TS + LR pour trois fenêtres temporelles :  $[-2000, 0]$  ms (en bleu),  $[-500, 1500]$  ms (en rouge),  $[500, 2500]$  ms (en vert). La représentation en violon est similaire à la représentation par boxplot mais permet de mieux mettre en évidence la distribution des valeurs.

Une diminution de puissance dans la bande de fréquences mu au profit d'une augmentation de puissance dans la bande de fréquences bêta a également déjà été observée dans d'autres études [525, 526], ce qui est cohérent avec nos résultats. En effet, si l'ERD a bien tendance à diminuer, la phase de rebond liée à la stimulation est plus forte à  $0,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$  de propofol (Figures 7.9 et 7.7A-B). Par contre, à  $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$  de propofol, nos résultats suggèrent que le rebond diminue dans les bandes de fréquences mu et bêta (Figures 7.9 et 7.7A-B). Ce changement de comportement entre la concentration de propofol à  $0,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$  et  $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$  pourrait en partie s'expliquer car le propofol, en légère concentration, semble augmenter la synchronisation des réseaux neuronaux [73, 527]. En effet, grâce à des modèles computationnels de l'hippocampe ou du thalamus, il a été montré que le propofol agirait d'abord sur l'activité des neurones excitateurs, favorisant ainsi un phénomène d'inhibition généralisé, puis, à partir d'une concentration suffisante agirait également sur l'activité des neurones inhibiteurs [73, 528, 529]. Un mécanisme similaire est peut-être possible au niveau du cortex moteur puisque nos résultats montrent que la phase d'ERS, qui est souvent associée à une inhibition des zones sensorimotrices [386, 20, 21] est plus forte lors d'une concentration intermédiaire en propofol.

D'autres investigations ont également montré que les réponses cérébrales pouvaient être augmentées, comme cela est le cas dans notre expérience lorsque la concentration en propofol est à  $0,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$  [55]. Erchova et ses collaborateurs suggèrent même que l'augmentation des modulations cérébrales pourrait être due à la réduction des entrées sensorielles durant l'anesthésie [530]. Cette hypothèse est intéressante car dans notre cas, les modulations qui ont été augmentées sont plutôt liées à la phase d'ERS, qui comme nous l'avons rappelé dans le chapitre 5, est une composante souvent associée à la voie nerveuse périphérique et aux afférences sensorielles. On sait aussi qu'à des niveaux plus profonds d'anesthésie, lorsque l'EEG est spontanément supprimée (i.e. la phase de *burst suppression*), les neurones du cortex deviennent hyperexcitables [34]. Cependant, ce n'est pas le cas dans cette expérience puisque les concentrations en propofol utilisées sont plus

proches du niveau de sédation que du niveau d'anesthésie profonde.

#### 7.1.4.2 Évaluation d'une BCI basée sur la stimulation du nerf médian

Pris conjointement, les résultats du chapitre 5 et de ce chapitre mettent en évidence l'intérêt d'utiliser la stimulation du nerf médian pour mieux détecter une imagination de mouvement. En effet, les taux de détections observés lorsqu'on utilise une BCI basée sur la MNS (Figures 5.10, 5.18 et 7.11) sont largement supérieurs à ceux observés si on utilise deux classes plus standards : MI vs Rest (de 24% en moyenne en présence de propofol,  $p < 0,01$ ). Dans la littérature, les taux de détections obtenus pour les classes MI vs Rest sont assez similaires à ceux obtenus dans nos différentes études (entre 70 et 75 %) [464, 497, 531, 532, 284, 420]. En effet, il semble plus difficile de discriminer les deux états MI vs Rest comparé aux deux états MI main droite vs MI main gauche [284, 252].

Selon nos observations, une BCI basée sur la MNS est non seulement plus précise (i.e. taux de détection) pour détecter l'imagination de mouvement, mais aussi plus fiable (i.e. scores de *precision* et *recall*). Dans le cas de la détection des réveils peropératoires, les scores de *precision* et *recall* sont des paramètres importants à prendre en compte [252, 521]. Nos résultats mettent en évidence qu'une BCI basée sur la MNS offre de meilleures garanties qu'une BCI basée sur les classes MI vs Rest (Figures 7.11 et 7.12). En effet, pour les classes MI vs Rest, les scores de *precision* et *recall* sont très variables et trop peu élevés pour pouvoir être utilisés en routine clinique (Figure 7.12). Au contraire, les scores de *precision* et *recall* lorsque la MNS est utilisée sont très pertinents pour notre approche. Dans le cadre de la détection du réveil peropératoire, il est avant tout nécessaire d'avoir un score de *precision* élevé, c'est-à-dire de minimiser le nombre de faux positifs, pour ne pas alerter l'anesthésiste pour rien. Le score de *recall* est également important puisqu'il est lié au nombre de faux négatifs obtenu par notre système. Cependant, si on imagine un système où le nerf médian serait stimulé toutes les 4 secondes par exemple, il paraît peu imaginable d'avoir plusieurs faux négatifs à la suite.

#### 7.1.4.3 Concentration de propofol utilisée dans l'étude

Si nos résultats montrent qu'il est possible de détecter une imagination de mouvement même en présence de propofol, rappelons que la concentration maximale de propofol dans cette étude était de  $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$ . Dans des conditions cliniques pré-opératoires, la concentration en propofol entraînant la perte de conscience est généralement supérieure à  $2 \mu\text{g.ml}^{-1}$ , ce qui pose des questions, notamment sur la possibilité d'étendre nos résultats à des concentrations plus proches des conditions cliniques. Dans notre étude, nous avons fait le choix de se limiter à  $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$  pour deux raisons. D'abord car il arrive que des personnes ne soient plus répondantes à partir de  $1,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$  de propofol [309]. Ensuite parce qu'au vu du nombre d'essais réalisés pour chaque condition motrice, il n'était pas raisonnable d'allonger la durée de l'étude. Une possibilité aurait été de supprimer une des conditions motrices et de rajouter une session avec une concentration de propofol plus élevée, mais à ce stade, il nous a semblé préférable de limiter les doses d'anesthésiant à une concentration de  $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$ , sans toutefois exclure la possibilité d'étendre la concentration avec un avenant à mi-étude.

Puisque nos résultats mettent en évidence qu'une concentration de  $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$  de propofol entraîne une diminution de l'ERS post-MNS, parfois même jusqu'à être plus faible que lorsqu'il n'y a pas de propofol (Figure 7.9), il est alors légitime de se demander ce qu'il adviendrait si une plus grande concentration de propofol était présente. Il est possible que l'ERS consécutive à la MNS

soit totalement abolie en cas de doses plus importantes. Si une telle hypothèse s'avérait exacte, cela réduirait grandement l'efficacité de la BCI que nous prévoyons de réaliser, car celle-ci est avant tout basée sur l'abolition de l'ERS consécutive à la stimulation lorsqu'une intention de mouvement est réalisée par le patient. Par conséquent, nous prévoyons de réaliser une nouvelle expérience, sur des patients cette fois-ci, où une stimulation du nerf médian serait réalisée tout au long de l'opération chirurgicale tandis que l'EEG serait enregistré en continu. Il sera alors possible d'étudier les modulations de l'ERS post-MNS même en présence de fortes doses de propofol.

## 7.2 Conclusion du chapitre

Dans ce chapitre, nous avons décrit de quelle manière le propofol (i.e. un anesthésique intraveineux couramment utilisé) affecte le signal EEG du cortex moteur. Nos résultats montrent que la concentration en propofol affecte les modulations d'ERD et d'ERS mais ne les supprime pas. L'ERD durant les tâches motrices diminue légèrement en amplitude et l'ERS augmente lorsque la concentration de propofol est à  $0,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$ . En utilisant une BCI basée sur la stimulation du nerf médian, une imagination de mouvement est toujours détectable aux concentrations  $0,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$  et  $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$  de propofol. Les performances de la BCI basée sur la MNS sont très prometteuses ( $> 92\%$  en moyenne). Par conséquent, elle offre de réelles perspectives pour être utilisée dans des conditions cliniques.

# 8

## Contributions et perspectives

### Sommaire

---

<b>8.1 Contributions de la thèse . . . . .</b>	<b>187</b>
8.1.1 Étudier l'activité cérébrale motrice dans des conditions cliniques proches d'un réveil peropératoire . . . . .	188
8.1.2 Réussir à détecter l'intention de mouvement du patient sans marqueurs temporels en utilisant un nouveau type de BCI basée sur la stimulation du nerf médian . . . . .	189
8.1.3 Étudier l'effet des anesthésiques sur le signal EEG du cortex moteur . .	190
<b>8.2 Perspectives . . . . .</b>	<b>191</b>
8.2.1 Vers l'acquisition de nouvelles données cliniques . . . . .	191
8.2.2 Conception d'une BCI sans phase de calibration . . . . .	192

---

### 8.1 Contributions de la thèse

Dans l'introduction générale de ce manuscrit (voir chapitre ??), nous avançons que pour concevoir une BCI qui permettrait de détecter les réveils peropératoires, trois objectifs majeurs devaient être remplis :

1. étudier l'effet des anesthésiques sur le signal EEG du cortex moteur ;
2. réussir à détecter l'intention de mouvement du patient sans marqueurs temporels en utilisant un nouveau type de BCI basée sur la stimulation du nerf médian ;
3. étudier l'activité cérébrale motrice dans des conditions cliniques proches d'un réveil peropératoire.

Dans ce chapitre, nous allons rappeler les contributions de cette thèse, et discuter les étapes à franchir afin d'aller plus loin dans la conception d'une telle BCI. Pour réussir ces trois objectifs, pas moins de dix études impliquant plus de 120 participants et au moins 7 protocoles expérimentaux

différents ont été réalisées au cours de ces quatre années de thèse. La dernière étude, décrite dans le chapitre 7 a nécessité le dépôt et l'acceptation d'un protocole clinique (MOTANA) par l'Agence Régionale de Santé (ARS), l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et par un Comité de Protection des Personnes (CPP).

### 8.1.1 Étudier l'activité cérébrale motrice dans des conditions cliniques proches d'un réveil peropératoire

Dans le chapitre 4, nous avons présenté trois études, menées sur des groupes de participants différents, pour mieux comprendre de quelle manière l'activité cérébrale motrice était modulée selon des conditions expérimentales proches de celles rencontrées lors d'un réveil peropératoire.

La première étude (section 4.1.1) a mis en évidence qu'avoir les yeux fermés influence légèrement la phase d'ERD dans la bande de fréquence mu (7-13 Hz) durant l'action motrice et que cette modulation devra être prise en compte dans la conception de la BCI. Au vu de ces résultats, nous pourrions être tentés de se focaliser uniquement sur la bande de fréquence bêta, d'autant plus que c'est dans ce rythme que les modulations sont les plus fortes après la stimulation du nerf médian [464, 185, 184]. Pourtant, nos résultats de classification mettent en évidence, qu'en moyenne, l'utilisation de la bande de fréquence 8-30 Hz présente les meilleurs résultats. Pour aller plus loin dans cette étude, nous avons conscience qu'il serait pertinent de réaliser une étude similaire, non pas en utilisant le mouvement réel, mais en demandant aux participants de réaliser une imagination de mouvement. Nous pourrions ainsi vérifier que les taux de précision de la BCI sont moins performants lorsque les participants ont les yeux fermés, et déterminer quels choix de paramètres (e.g. électrodes, fréquences, fenêtre temporelle) pourraient être modifiés pour améliorer la détection de l'imagination de mouvement. Comme nous l'avons souligné (section 4.1.4.3), au delà de l'intérêt de cette question pour la détection du réveil peropératoire, mieux comprendre comment sont modulés les ERD/ERS lorsque les yeux sont fermés pourrait également servir aux utilisateurs aveugles qui doivent se servir d'une BCI [335].

La deuxième étude traite de l'impact de la durée d'une imagination de mouvement sur les ERD/ERS produites et sur leur détection par une BCI. Nos résultats ont mis en évidence qu'une imagination de mouvement assez courte ( $< 1$  s) peut être tout aussi détectable qu'une imagination de mouvement continue pendant plusieurs secondes. C'est grâce à cette étude que nous avons pris conscience du phénomène de chevauchement des composantes ERD et ERS dans un laps de temps court. En effet, lors de l'imagination motrice continue, les participants ayant réalisé plusieurs imagination de mouvement (3 ou 4) en quatre secondes, nos résultats montrent qu'une succession d'ERD et d'ERS apparaissent dans cette fenêtre de temps. Ce phénomène est en réalité déjà bien décrit, surtout en neurophysiologie [185, 184, 188] et a été discuté plusieurs fois dans ce manuscrit. Pour aller plus loin dans cette étude, il serait nécessaire de rajouter une condition où les participants auraient à réaliser un mouvement réel continu, de la même manière qu'ils ont imaginé le mouvement. En effet, dans notre étude, le mouvement réel est comparable à l'imagination de mouvement discrète, mais peu comparable à l'imagination de mouvement continue.

Enfin, la troisième étude, réalisée en collaboration avec Cécilia Lindig-León, a montré qu'il était possible de détecter des imaginations de mouvements impliquant des membres différents, soit séparément (main droite, main gauche, pieds), soit de manière combinée (deux mains, pieds et mains). Ce résultat nous conforte dans le fait que lors d'un réveil peropératoire, il sera possible de détecter une intention de mouvement globale du patient. Pour aller plus loin, et être au plus

proche de ce qui arrivera lors d'un réveil peropératoire, nous souhaiterions étudier de nouvelles imaginations de mouvements, voir des réelles tentatives de mouvements où les participants essayeraient de se lever en utilisant à la fois les mains et les pieds alors qu'un dispositif les en empêcherait. Ces nouvelles intentions de mouvements pourraient être utilisées dans les nouveaux protocoles cliniques que nous prévoyons de réaliser (voir section 8.2.1).

### 8.1.2 Réussir à détecter l'intention de mouvement du patient sans marqueurs temporels en utilisant un nouveau type de BCI basée sur la stimulation du nerf médian

Dans les chapitres 5 et 7, nous avons montré que la stimulation du nerf médian est une approche très prometteuse pour concevoir une BCI qui permettrait de mieux détecter les réveils peropératoires. Si la littérature avait déjà montré que la phase d'ERD consécutive à un mouvement réel ou une imagination de mouvement semblait réduire ou abolir l'ERS post-stimulation arrivant dans un laps de temps proche [386, 184, 244], aucune étude n'avait pourtant utilisée ce phénomène pour concevoir une BCI basée sur la stimulation du nerf médian. C'est sur ce concept innovant que repose l'originalité de cette thèse.

Dans une première étude, nous avons donc vérifié que lorsque la stimulation du nerf médian était combinée à une imagination de mouvement, cela modifiait fortement les ERD et les ERS normalement générées par la MNS. Nos résultats montrent que si l'imagination de mouvement commence avant que la stimulation n'ait lieu, alors sur l'électrode C3, la phase d'ERD a tendance à abolir ou à diminuer la phase d'ERS générée par la stimulation. Par conséquent, si on tente de discriminer les deux classes MNS et MI + MNS, les performances, en termes de détection mais aussi en termes de fiabilité (voir section 7.1.4.2) sont très intéressantes. En effet, si l'on compare la performance d'une telle BCI aux taux de détection habituellement obtenus dans la littérature, la comparaison est sans appel : la BCI basée sur la MNS surpasse une BCI classique de plus de 24% en moyenne (voir section 7.1.4.2). En plus de cela, il ne faut pas oublier que lorsqu'on compare nos résultats à ceux d'une BCI plus standard qui est basée sur une imagination de mouvement et un état de repos, on surestime la performance de la BCI standard. En effet, les données issues de ces deux classes ont été précédemment étiquetées. Si nous avons utilisé une BCI asynchrone, il est très probable que la performance de la BCI standard aurait été encore plus basse, mettant encore plus en valeur la BCI basée sur la MNS [22, 23]. L'avantage avec une BCI basée sur la MNS, c'est qu'elle fournit intrinsèquement la phase temporelle dans laquelle analyser le signal.

Si les résultats présentés dans la première étude du chapitre 5 ont permis d'envisager sérieusement d'utiliser la MNS comme clé de voûte d'une nouvelle BCI, nous n'avons encore que très peu de confirmations quant à la possibilité que cette BCI fonctionne dans la plupart des cas. En effet, nous avons imaginé un système en routine où le nerf médian du patient serait stimulé toutes les 5-6 secondes (afin de laisser redescendre le rebond consécutif à la MNS), tandis qu'une BCI analyserait le signal un peu avant la MNS et un peu après celle-ci. Cependant, lors d'un réveil peropératoire, nous n'aurons aucune emprise sur quand l'intention de mouvement du patient interviendra. Celle-ci pourra apparaître avant, pendant ou après la stimulation du nerf médian. Nos résultats mettent en évidence que lorsque la stimulation intervient avant ou au début de l'imagination de mouvement, l'ERS est considérablement abolie, ce qui permet d'améliorer la détection de l'imagination de mouvement par la BCI. Ces deux études prises ensembles montrent que si l'on souhaite utiliser une BCI basée sur la MNS, il serait préférable que le patient soit stimulé au moins toutes les 3-4 secondes.



Si les résultats présentés dans ce manuscrit sont très prometteurs, ils pourraient encore être améliorés. En effet, dans nos deux expériences, l'imagination de mouvement qui a été réalisée par les participants consistait en une imagination motrice kinesthésique de *grasping* entre le pouce et l'index. Il a déjà été démontré que la phase d'ERD produite lors d'un mouvement, ou d'une réelle tentative de mouvement était plus forte que lors d'une imagination motrice kinesthésique [301, 306, 303]. Par conséquent, si la phase d'ERD produite serait plus forte, alors la phase d'ERS générée par la stimulation devrait être encore plus abolie, rendant alors la BCI basée sur la MNS encore plus efficace. Pour aller plus loin, et confirmer ces résultats, nous prévoyons de réaliser une nouvelle étude où les participants essaieraient réellement de bouger tout leur corps, et non pas que leur main droite. Nous pourrions ainsi vérifier qu'une BCI basée sur MNS de la main droite n'est pas seulement spécifique à une intention de mouvement de la main droite.

### 8.1.3 Étudier l'effet des anesthésiques sur le signal EEG du cortex moteur

Dans le chapitre 7, nous avons vérifié l'influence du propofol (i.e. un anesthésique intraveineux couramment utilisé) sur le signal EEG du cortex moteur. Cette étude a permis d'étudier les modulations d'ERD et d'ERS lors de quatre conditions motrices (i.e. mouvement réel, mouvement imaginé, stimulation du nerf médian, mouvement imaginé pendant une stimulation du nerf médian) pour trois concentrations de propofol différentes ( $0 \mu\text{g.ml}^{-1}$ ,  $0,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$ , et  $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$ ). Nos résultats montrent que la concentration en propofol affecte les modulations d'ERD et d'ERS mais ne les supprime pas. L'ERD durant les tâches motrices diminue légèrement en amplitude et l'ERS augmente lorsque la concentration de propofol est à  $0,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$ , vraisemblablement à cause la diminution des neurones excitateurs. En revanche, lorsque la concentration est à  $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$ , l'ERS post-stimulation semble diminuée ce qui pose certaines questions, notamment quant à la robustesse de notre système pour des concentrations d'anesthésie plus forte (voir section 8.2.1).

En utilisant une BCI basée sur la stimulation du nerf médian, une imagination de mouvement est toujours détectable aux concentrations  $0,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$  et  $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$  de propofol. Les performances de la BCI basée sur la MNS montrent une haute précision ( $> 92\%$  en moyenne) ainsi qu'une très bonne fiabilité (i.e. scores de *precision* et *recall*; voir section 7.1.4.2). D'ailleurs, en prenant en compte ces paramètres, nos résultats mettent en évidence qu'une BCI basée sur la MNS offre de meilleures garanties qu'une BCI basée sur les classes MI vs Rest (Figures 7.11 et 7.12). Les deux notions de *precision* et *recall* sont importantes, surtout dans la conception d'un dispositif qui est voué à être utilisé en pratique clinique. Une BCI spécialisée dans la détection des réveils peropératoires ne peut pas se permettre d'avoir un taux de faux positifs important. D'autant plus que le nerf médian pourra être stimulé toutes les 3-4 secondes, ce qui permet de réduire la possibilité d'avoir des faux négatifs. Enfin, dans nos différentes études, la méthode basée sur l'espace tangent et la régression logistique (TS+LR) donne les meilleurs résultats, ce qui n'est pas très surprenant si l'on tient compte de la littérature à ce sujet [251, 298]. Nous avons également testé d'autres méthodes de classifications comme le *deep learning*. L'utilisation d'un modèle d'apprentissage comme *EEGNet* augmente en moyenne la précision de 7,2% pour les classes MNS et MI + MNS, ce qui offre de réelles perspectives quant à l'utilisation d'un tel dispositif.

## 8.2 Perspectives

### 8.2.1 Vers l'acquisition de nouvelles données cliniques

Les résultats obtenus dans les chapitres 5 et 7 mettent en évidence l'avantage qu'aurait une BCI basée sur la stimulation du nerf médian d'un point de vue fonctionnel, puisqu'elle fournit intrinsèquement la fenêtre temporelle dans laquelle analyser le signal, mais également d'un point de vue performance puisque le taux de classification d'une BCI basée sur la MNS apparaît être meilleur que celui d'une BCI visant à discriminer une imagination motrice d'un état de repos. Néanmoins, bien que ces résultats soient prometteurs, nous devons admettre que les conditions expérimentales dans lesquelles ont été réalisées les expériences décrites dans ce manuscrit ne sont pas exactement identiques aux conditions cliniques d'anesthésie générale. C'est pourquoi, afin de concevoir une BCI efficiente basée sur la MNS et permettant une détection fiable des réveils peropératoires, plusieurs objectifs restent à atteindre :

- Extension des critères d'inclusions pour le protocole MOTANA ;
- Vérification de la présence de l'ERS post-stimulation lors d'une anesthésie profonde ;
- Étude de l'activité cérébrale motrice chez les patients les plus à risques.

#### **Extension des critères d'inclusions du protocole MOTANA**

Afin de confirmer les résultats présentés dans cette thèse, il est nécessaire de poursuivre notre étude sur plus de sujets volontaires sains, et d'ouvrir les critères d'inclusions actuellement restreints (femmes, gauchers, âge > 30 ans), tout en poursuivant cette preuve de concept dans des conditions encore plus proches de celles d'une intervention chirurgicale, c'est-à-dire pour des concentrations plus fortes de propofol allant jusqu'à  $1,5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ . Tous ces changements pourront être réalisés en adaptant le protocole MOTANA actuel et en déposant un avenant au protocole clinique auprès d'un CPP et de l'ANSM.

#### **Vérification de la présence de l'ERS post-stimulation lors d'une anesthésie profonde**

Nos résultats ont montré qu'en présence de propofol, l'ERS apparaissant après la stimulation du nerf médian diminuait légèrement pour une concentration à  $1 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  (voir Chapitre 7). Or, nous savons qu'en condition d'anesthésie générale, la perte de conscience apparaît plutôt à des concentrations plus élevées, environ entre  $1,5$  et  $2,5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  [533]. Même si nos premiers résultats laissent penser qu'en condition d'anesthésie profonde, le rebond bêta ne sera pas totalement aboli, nous devons nous assurer de sa présence car la BCI basée sur la MNS repose avant tout sur la présence de cette composante. C'est pourquoi nous prévoyons de déposer un nouveau protocole clinique multicentrique en partenariat avec le CHRU de Brugmann (Belgique) et le CHRU de Brabois (France) afin d'enregistrer l'activité cérébrale motrice chez des patients profondément anesthésiés qui recevront une stimulation du nerf médian tout au long de leur opération.

#### **Étude de l'activité cérébrale motrice chez les patients les plus à risques**

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 2, certains patients sont considérés comme étant des *patients à risques* dans la mesure où certains facteurs (liés à l'état du patient ou à la pratique chirurgicale réalisée) peuvent augmenter l'occurrence des réveils peropératoires (Figures 2.1 et 2.2). L'exemple qui illustre le mieux ce phénomène est la pratique obstétrique où l'incidence est beaucoup plus élevée que pour un patient lambda (incidence 1 :384 ; [81]). En effet, plusieurs études ont mis en évidence qu'une grande proportion des plaintes provenaient de femmes

[84, 85, 5, 2], sans pour autant qu'il soit établi que le genre prédisposait à une occurrence plus forte. Par conséquent, dans des travaux futurs, nous aimerions aller plus loin en réalisant des expérimentations chez des patientes ayant besoin d'une césarienne. Pour se faire, nous avons entamé une collaboration avec la Dr. Florence Vial, responsable du service d'anesthésie de la maternité du CHRU de Nancy, et nous prévoyons de monitorer l'activité cérébrale lors des interventions (incluant les phases d'éveils et de réveils).

### 8.2.2 Conception d'une BCI sans phase de calibration

Actuellement, pouvoir détecter une intention de mouvement grâce à l'activité cérébrale mesurée par le signal EEG est une pratique courante dans le domaine des BCI [252, 211]. Si la détection d'une activité cérébrale motrice (conséquence à un mouvement, une imagination de mouvement ou une intention de mouvement) peut encore être améliorée [301, 307, 440], les taux de détection obtenus montrent que cette technique marche raisonnablement bien [252]. Dans ce manuscrit de thèse, nous avons rappelé qu'un des problèmes pour concevoir une BCI qui permettra la détection des réveils peropératoires est que nous ne connaissons pas le moment où le patient essaiera de bouger. Détecter une intention de mouvement dans des signaux EEG continus, sans indicateur temporel requiert d'utiliser des BCI dites asynchrones [22, 23]. Bien que fonctionnels, ces BCI ont un taux de détection souvent réduit, ce qui est problématique dans notre contexte peropératoire. La BCI basée sur la stimulation du nerf médian, qui a été présentée dans les chapitres ?? et 7, doit nous permettre de résoudre ce problème, en stimulant le patient à des moments réguliers, limitant ainsi la détection de l'intention de mouvements aux moments de ces stimulations.

Cependant, si l'on souhaite qu'une telle BCI puisse voir le jour et être utilisée en routine à l'hôpital, alors il est nécessaire de penser à une chaîne de traitement de classification facile à mettre en oeuvre pour que le dispositif soit utilisable. Par conséquent, un deuxième problème, qui n'a pas été abordé dans cette thèse, doit être résolu : les BCI actuelles requièrent une phase de calibration du dispositif, ou phase d'apprentissage, qui consiste à trouver des coefficients du classifieur pertinents pour un nouvel utilisateur [461, 251, 252] à partir de données des classes à discriminer. Par exemple pour deux des études réalisées, il s'agissait de collecter plusieurs essais de stimulations du nerf médian et d'intentions de mouvements réalisées durant une stimulation. Généralement, la phase de calibration requiert environ 40-80 essais par tâche mentale pour entraîner convenablement un classifieur à leur discrimination [252, 253, 205].

Hors, dans le cadre de la pratique de l'anesthésie générale, il n'est pas possible de procéder à une phase de calibration pour chaque sujet. D'abord parce que l'enregistrement de données avec le protocole actuel d'imagination motrice à des doses de plus en plus importantes nécessite un temps de mobilisation d'un bloc opératoire précieux. Mais également parce qu'au regard de la balance bénéfice/risque, une étape supplémentaire dans l'installation de ce dispositif rendrait ce dispositif inutilisable, même pour les patients à risques pour lesquels l'incidence est plus élevée. Par conséquent, nous n'aurons certainement pas d'exemples de signaux EEG correspondant à la tentative de mouvement du patient collectés avant l'anesthésie, et encore moins de signaux comparables à un vrai réveil, c'est-à-dire en présence de propofol à des concentrations élevées. Nous ne pouvons donc pas utiliser les méthodes classiques d'apprentissage pour calibrer la BCI. Afin de résoudre ce défi, nous proposons deux approches d'apprentissage automatique (*machine learning*) spécifique : (i) les approches d'apprentissage par transfert, et (ii) les approches d'apprentissages adaptatives.

### 8.2.2.1 Apprentissage par transfert

Dans le cas de la pratique clinique en anesthésie, s'il est impensable d'obtenir des données étiquetées d'un patient avant son opération, il est néanmoins envisageable d'utiliser des méthodes d'apprentissages par transfert. En effet, il est possible d'utiliser un modèle préalablement obtenu et issu d'un apprentissage qui a été réalisé sur une autre base de données, par exemple sur des sujets sains volontaires progressivement anesthésiés, comme celle utilisée dans le chapitre 7. Le transfert, c'est-à-dire l'adaptation du modèle, se fera par exemple à partir des caractéristiques du signal EEG collectées durant les premières minutes d'anesthésie autour des périodes de stimulation. L'apprentissage par transfert a déjà fait ses preuves : il s'est révélé très efficace pour concevoir des BCI avec peu, voire pas, de calibration pour un nouvel utilisateur [534, 535].

### 8.2.2.2 Apprentissage adaptatif

La deuxième famille d'approche que nous pourrions explorer est la famille des méthodes de classification adaptatives. En effet, les caractéristiques du signal EEG évoluent dans le temps et il est utile d'adapter le modèle au fur et à mesure de cette évolution. Un apprentissage *online* est alors réalisé à partir des données du patient collectées pour modifier le classifieur.

Grâce au protocole clinique MOTANA, une fois que les 30 participants auront été inclus, il sera possible de concevoir un classifieur basée sur les deux classes MNS et MI + MNS à une concentration de  $1 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ . Dans notre cas, une approche d'apprentissage adaptative est imaginable dans la mesure où l'une des deux classes pourra être obtenue au début de l'opération. En effet, un réveil peropératoire a peu de chances de survenir dès le début de l'anesthésie, et survient plutôt à partir du milieu ou même vers la fin de l'opération [14, 3]. Cela donne le temps de collecter de nombreux signaux EEG pour la classe MNS (au moins plusieurs dizaines de stimulations du nerf médian). On peut ainsi construire et mettre à jour un modèle pour la classe MNS, qui nous permettra ainsi de détecter des signaux EEG qui diffèrent significativement de ceux prédits par ce modèle et qui incluent donc a priori des tentatives de mouvements sous anesthésie.

Une autre stratégie consisterait à utiliser des caractéristiques d'intérêts plus standards, tels que les ERD et les ERS, et de définir un seuil limite sur l'amplitude du signal pour détecter la tentative de mouvement du patient. Par exemple, on pourrait calculer l'amplitude de la composante ERS après chaque stimulation du nerf médian et définir un seuil de pourcentage d'abolition du rebond pour détecter une tentative de mouvement. Dans le cas où le seuil d'abolition du rebond a été dépassé plusieurs fois de suite, cela signifierait que le patient essaye de bouger. Un problème majeur concerne la variabilité de la composante ERS entre différents sujets [185, 184, 464], ce qui risque de réduire la précision de détection. Mais si l'on considère qu'il est possible de réaliser *online* plusieurs dizaines de stimulations du nerf médian lorsque le patient aura perdu conscience, nous pourrions nous en servir pour améliorer la précision de détection. En effet, à partir d'une base de donnée récoltée chez des participants volontaire anesthésiés, nous pourrions regrouper les différents sujets selon l'amplitude et la latence de leur composante ERS obtenue après la stimulation, et ainsi catégoriser un nouveau patient. Ce faisant, dans des conditions *online*, le seuil d'abolition du rebond pourra être adapté pour chaque patient. D'autres mesures telles que la connectivité cérébrale, l'analyse de l'amplitude de la modulation, des mesures de complexité ou encore des mesures d'entropie [536, 537] pourraient également être utilisées pour détecter des caractéristiques d'intérêts liés à la tentative de mouvement.



## Conclusion générale

L'étude du réveil peropératoire est fascinante pour trois raisons. D'abord car elle répond à un véritable besoin pour les patients victimes d'un tel réveil et qui, dans la majorité des cas, en souffrent [2, 113]. Ensuite, parce qu'aucune des techniques actuellement proposées ne satisfait pleinement leur détection [11, 9], permettant alors d'apporter des idées nouvelles dans un domaine quasi inexploré. Enfin, parce qu'indirectement, l'étude de ce phénomène permet l'analyse de l'une des grandes énigmes de notre temps : comprendre et mieux définir ce qu'est la conscience. Pour cela, l'utilisation des anesthésiants offre l'extraordinaire particularité de pouvoir suspendre la conscience d'une manière réversible, ouvrant ainsi une nouvelle voie pour sa compréhension [44].

Une des originalités de cette thèse est d'étudier l'activité cérébrale motrice sous anesthésie générale dans le but de mieux détecter les réveils peropératoires [309]. En effet, la plupart des témoignages des personnes qui en ont été victimes, montrent que lors du réveil, un des premiers réflexes du patient est d'essayer de bouger mais que, malheureusement, une curarisation peropératoire l'en empêche. Pour détecter sa tentative de mouvement, nous avons utilisé les connaissances déjà bien établies dans le domaine des BCI basées sur l'activité cérébrale motrice. Toutefois, ces interfaces asynchrones basées sur la discrimination d'une imagination de mouvement et d'un état de repos ne présentent pas des performances suffisantes pour être appliquées telles quelles dans des conditions cliniques.

Dans cette thèse, nous affirmons que la stimulation du nerf médian est une approche très prometteuse pour concevoir un nouveau type de BCI spécialisée dans la détection du réveil peropératoire [464]. D'ailleurs, il n'est pas à exclure que cette approche puisse être plus généralement utilisée dans le domaines des BCI pour améliorer la détection des imaginations de mouvement. Nous avons plusieurs fois démontré qu'une stimulation du nerf médian induisait une ERS et que la réalisation d'une tâche motrice au cours de la stimulation supprimait l'ERS précédemment générée par celle-ci. Ce phénomène permet d'envisager un système en routine où le patient serait stimulé au niveau du nerf médian toutes les quatre secondes, d'après notre étude, tandis qu'un dispositif de BCI passive analyserait les modulations du signal EEG du cortex moteur pour vérifier si le patient essaye de bouger ou non. L'utilisation de ce dispositif a également été vérifiée en présence de propofol [515], un anesthésique couramment utilisé lors de l'anesthésie générale, et montre des performances très encourageantes qui offrent de réelles perspectives quant à l'utilisation d'une telle BCI dans des conditions cliniques.

Le chemin qui reste à parcourir pour concevoir une BCI permettant la détection des réveils peropératoires est encore long mais nos travaux offrent de belles perspectives. L'approche originale, consistant à étudier l'activité cérébrale motrice en particulier lors d'une stimulation du nerf median comme preuve indirecte de l'état de conscience, pourrait réellement permettre une meilleure surveillance du patient lors de l'anesthésie générale. A l'heure où le nombre d'anesthésies générales réalisées chaque année augmente, le besoin d'une surveillance accrue des patients à

*risques* va rapidement se développer. Le dispositif proposé dans cette thèse n'a cependant pas vocation à être utilisé seul, mais s'imbriquera dans un dispositif plus global incorporant à la fois une surveillance des critères cliniques et des nouveaux indices cérébraux basés sur le signal électroencéphalographique pour le bénéfice de centaines de milliers de personnes.



## Bibliographie

- [1] S. Tasbighou, M. Vogels, and A. Absalom, “Accidental awareness during general anaesthesia - a narrative review,” *Anaesthesia*, vol. 73, no. 1, pp. 112–122, 2018.
- [2] J. J. Pandit, J. Andrade, D. G. Bogod, J. M. Hitchman, W. R. Jonker, N. Lucas, J. H. Mackay, A. F. Nimmo, K. O’Connor, E. P. O’Sullivan, R. G. Paul, J. H. M. G. Palmer, F. Plaat, J. J. Radcliffe, M. R. J. Sury, H. E. Torevell, M. Wang, J. Hainsworth, T. M. Cook, Royal College of Anaesthetists, and Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, “5th national audit project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia : summary of main findings and risk factors,” *British Journal of Anaesthesia*, vol. 113, pp. 549–559, 2014.
- [3] K. MacGregor, “A waking nightmare : how can we avoid accidental awareness during general anaesthesia?,” *J Perioper Pract*, vol. 23, no. 9, pp. 185–90, 2013.
- [4] S. Schafer and D. Stanski, *Handbook of experimental pharmacology*, ch. Defining Depth of Anesthesia, pp. 409–423. Springer, 2008.
- [5] J. Pandit and T. Cook, “I. national institute for clinical excellence guidance on measuring depth of anaesthesia : limitations of eeg-based technology,” *British Journal of Anaesthesia*, vol. 110, no. 3, pp. 325 – 328, 2013.
- [6] W. H. D. Liu, T. A. S. Thorp, S. G. Graham, and A. R. Aitkenhead, “Incidence of awareness with recall during general anaesthesia,” *Anaesthesia*, vol. 46, no. 6, pp. 435–437, 1991.
- [7] M. Mathis, B. Naik, R. Freundlich, A. Shanks, M. Heung, M. Kim, M. Burns, D. Colquhoun, G. Rangrass, A. Janda, M. Engoren, L. Saager, K. Tremper, S. Kheterpal, M. Aziz, T. Coffman, M. Durieux, W. Levy, R. Schonberger, and C. Wedeven, “Preoperative risk and the association between hypotension and postoperative acute kidney injury,” *Anesthesiology*, p. 1, 11 2019.
- [8] P. Sebel, T. Bowdle, M. Ghoneim, I. Rampil, R. Padilla, T. Gan, and K. Domino, “The incidence of awareness during anesthesia : a multicenter united states study.,” *Anesth Analg*, vol. 99, no. 3, pp. 833–9, 2004.
- [9] G. Mashour and M. Avidan, “Intraoperative awareness : controversies and non-controversies,” *British Journal of Anaesthesia*, vol. 115, pp. 20–26, 2015.
- [10] L. Xu, A.-S. Wu, and Y. Yue, “The incidence of intra-operative awareness during general anesthesia in china : a multi-center observational study,” *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 53, no. 7, pp. 873–882, 2009.
- [11] D. Almeida, “Awake and unable to move : what can perioperative practitioners do to avoid accidental awareness under general anesthesia?,” *J Perioper Pract*, vol. 25, no. 12, pp. 257–261, 2015.
- [12] R. Blacher, “On awakening paralyzed during surgery. a syndrome of traumatic neurosis,” *Br J Anaesth*, no. 234, pp. 67–8, 1975.

- [13] P. Myles, K. Leslie, J. McNeil, A. Forbes, and M. Chan, "Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia : the b-aware randomised controlled trial," *The Lancet*, vol. 363, no. 9423, pp. 1757 – 1763, 2004.
- [14] J. Pandit and T. Cook, "National institute for clinical excellence guidance on measuring depth of anaesthesia : limitations of eeg-based technology," *Br J Anaesth*, vol. 110, no. 3, pp. 325–8, 2013.
- [15] C. Kent and K. Domino, "Depth of anesthesia," *Curr opin Anaesthesiol*, vol. 22, no. 6, pp. 782–787, 2009.
- [16] P. A. Punjasawadwong, Y and N. Bunchungmongkol, "Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 6, 2014.
- [17] Y. Punjasawadwong, A. Phongchiewboon, and N. Bunchungmongkoi, "Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 17, no. 6, 2014.
- [18] M. M. Ghoneim, R. I. Block, M. Haffarnan, and M. J. Mathews, "Awareness during anesthesia : risk factors, causes and sequelae : a review of reported cases in the literature," *Anesth Analg*, vol. 108, no. 2, pp. 527–535, 2009.
- [19] G. Pfurtscheller and C. Neuper, "Motor imagery activates primary sensorimotor area in humans," *Neuroscience Letter*, vol. 239, no. 2-3, pp. 65–68, 1997.
- [20] G. Pfurtscheller, "Functional brain imaging based on ERD/ERS," *Vision research*, vol. 41, no. 10, pp. 1257–1260, 2001.
- [21] G. Pfurtscheller and C. Neuper, "eeg-based brain computer communication," *The Neurophysiological Foundations of Mental and Motor Imagery*, pp. 203–212, 01 2010.
- [22] L. Nicolas-Alonso and J. Gomez-Gil, "Brain computer interfaces, a review," *Sensors*, vol. 12, no. 2, pp. 1211–1279, 2012.
- [23] J. Pereira, A.-I. Sburlea, and G. Müller-Putz, "Eeg patterns of self-paced movement imaginations towards externally-cued and internally-selected targets," *Scientific Reports*, pp. 12–18, 09 2018.
- [24] A. K. Adams, "Tarnished idol : William thomas green morton and the introduction of surgical anesthesia," *Journal of the Royal Society of Medicine*, vol. 95, no. 5, pp. 266–267, 2002.
- [25] M. Waisel, David., "The American Society of Anesthesiologists : A Century of Challenges and Progress.," *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 105, pp. 863–863, 10 2006.
- [26] W. B. Runciman and A. F. Merry, *A Brief History of the Patient Safety Movement in Anaesthesia*, pp. 541–556. New York, NY : Springer New York, 2014.
- [27] A. R. Bodenham and S. J. Howell, "General anaesthesia vs local anaesthesia : an ongoing story," *BJA : British Journal of Anaesthesia*, vol. 103, pp. 785–789, 12 2009.
- [28] G. A. Mashour and R. Lydic, "Neuroscientific foundations of anesthesiology," 2012.
- [29] R. A. Veselis, "Anesthesia—a descent or a jump into the depths?," *Consciousness and Cognition*, vol. 10, no. 2, pp. 230 – 235, 2001.
- [30] A. Zeller, M. Arras, A. Lazaris, R. Jurd, and U. Rudolph, "Distinct molecular targets for the central respiratory and cardiac actions of the general anesthetics etomidate and propofol," *The FASEB Journal*, vol. 19, no. 12, pp. 1677–1679, 2005.

- 
- [31] J. Moore, J. Chen, B. Han, Q. Meng, S. Veasey, S. Beck, and M. Kelz, “Direct activation of sleep-promoting vlpo neurons by volatile anesthetics contributes to anesthetic hypnosis,” *Current Biology*, vol. 22, no. 21, pp. 2008–2016, 2012.
- [32] J. F. Antognini and E. Carstens, “In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components,” *Br J Anaesth*, vol. 89, pp. 156–166, Jul 2002.
- [33] P. L. Purdon, E. T. Pierce, E. A. Mukamel, M. J. Prerau, J. L. Walsh, K. F. K. Wong, A. F. Salazar-Gomez, P. G. Harrell, A. L. Sampson, A. Cimenser, S. Ching, N. J. Kopell, C. Tavares-Stoeckel, K. Habeeb, R. Merhar, and E. N. Brown, “Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 110, no. 12, pp. E1142–E1151, 2013.
- [34] P. L. Purdon, A. Sampson, K. J. Pavone, and E. N. Brown, “Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists : Part I : Background and Basic Signatures,” *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 123, pp. 937–960, 10 2015.
- [35] E. Brown, R. Lydic, and N. Schiff, “General anesthesia, sleep, and coma,” *The New England journal of medicine*, vol. 363, pp. 2638–50, 12 2010.
- [36] T. Weiser, A. Haynes, G. Molina, S. Lipsitz, M. Esquível, T. uribe Leitz, R. Fu, T. Azad, T. Chao, W. Berry, and A. Gawande, “Size and distribution of the global volume of surgery in 2012,” *Bull World Health Organ*, vol. 94, no. 3, pp. 201–209, 2016.
- [37] S. JR, “How to study consciousness scientifically,” *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, vol. 353, p. 1935–1942, 1998.
- [38] V. Noreika, L. Jylhänkangas, L. Móró, K. Valli, K. Kaskinoro, R. Aantaa, H. Scheinin, and A. Revonsuo, “Consciousness lost and found : Subjective experiences in an unresponsive state,” *Brain and Cognition*, vol. 77, no. 3, pp. 327 – 334, 2011.
- [39] G. A. Mashour and M. T. Alkire, “Consciousness, anesthesia, and the thalamocortical system.,” *Anesthesiology*, vol. 118, pp. 13–15, Jan 2013.
- [40] R. Rzyman, “Consciousness and anesthesia : Towards a new integrated paradigm,” *Activitas Nervosa Superior*, vol. 56, pp. 83–88, 09 2014.
- [41] G. Mashour, “Consciousness unbound : Toward a paradigm of general anesthesia,” *Anesthesiology*, vol. 100, pp. 428–33, 03 2004.
- [42] A. Desousa, “Towards an integrative theory of consciousness : Part 1 (neurobiological and cognitive models),” *Mens sana monographs*, vol. 11, pp. 100–50, 05 2013.
- [43] A. Hudetz and G. Mashour, “Disconnecting consciousness : Is there a common anesthetic end point?,” *Anesthesia and analgesia*, vol. 123, 06 2016.
- [44] G. Mashour and A. Hudetz, “Bottom-up and top-down mechanisms of general anesthetics modulate different dimensions of consciousness,” *Frontiers in Neural Circuits*, vol. 11, 06 2017.
- [45] L. Fernandez, G. Vantomme, A. Osorio-Forero, R. Cardis, E. Béard, and A. Lüthi, “Thalamic reticular control of local sleep in mouse sensory cortex,” *eLife Sciences*, vol. 7, p. e39111, 12 2018.
- [46] N. Franks, “General anaesthesia : From molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal,” *Nature reviews. Neuroscience*, vol. 9, pp. 370–86, 06 2008.
- [47] D. Pal, B. H. Silverstein, H. Lee, and G. A. Mashour, “Neural Correlates of Wakefulness, Sleep, and General Anesthesia : An Experimental Study in Rat,” *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 125, pp. 929–942, 11 2016.

- [48] P. Lydic, Ralph and P. Baghdoyan, Helen A., “Sleep, Anesthesiology, and the Neurobiology of Arousal State Control,” *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 103, pp. 1268–1295, 12 2005.
- [49] M. Tung, Avery, B. Szafran, Martin J., B. Bluhm, Bryan, and M. Mendelson, Wallace B., “Sleep Deprivation Potentiates the Onset and Duration of Loss of Righting Reflex Induced by Propofol and Isoflurane,” *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 97, pp. 906–911, 10 2002.
- [50] M. Tung, Avery, P. Bergmann, Bernard M., B. Herrera, Stacy, P. Cao, Dingcai, and M. Mendelson, Wallace B., “Recovery from Sleep Deprivation Occurs during Propofol Anesthesia,” *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 100, pp. 1419–1426, 06 2004.
- [51] M. Velly, Lionel J., M. P. Rey, Marc F., M. Bruder, Nicolas J., M. Gouvitsos, François A., M. Witjas, Tatiana, M. Regis, Jean Marie, M. Peragut, Jean Claude, and M. Gouin, François M., “Differential Dynamic of Action on Cortical and Subcortical Structures of Anesthetic Agents during Induction of Anesthesia,” *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 107, pp. 202–212, 08 2007.
- [52] H. C. Hemmings, M. H. Akabas, P. A. Goldstein, J. R. Trudell, B. A. Orser, and N. L. Harrison, “Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action,” *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 26, no. 10, pp. 503 – 510, 2005.
- [53] M. Alkire, R. Haier, and J. Fallon, “Toward a unified theory of narcosis : Brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness,” *Consciousness and Cognition*, vol. 9, no. 3, pp. 370 – 386, 2000.
- [54] T. C. Gent, C. L. Bassetti, and A. R. Adamantidis, “Sleep-wake control and the thalamus,” *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 52, pp. 188 – 197, 2018. Systems Neuroscience.
- [55] M. T. Alkire, A. G. Hudetz, and G. Tononi, “Consciousness and anesthesia.,” *Science*, vol. 322, pp. 876–880, Nov 2008.
- [56] M. Alkire, Michael T., P. Haier, Richard J., P. M. Barker, Steven J., N. Shah, M. Wu, Joseph C., and P. M. Kao, James Y., “Cerebral Metabolism during Propofol Anesthesia in Humans Studied with Positron Emission Tomography ,” *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 82, pp. 393–403, 02 1995.
- [57] M. Alkire, Michael T., P. Pomfrett, Chris J. D., P. Haier, Richard J., M. Gianzero, Marc V., M. Chan, Candice M., B. Jacobsen, Bradley P., and P. Fallon, James H., “Functional Brain Imaging during Anesthesia in Humans : Effects of Halothane on Global and Regional Cerebral Glucose Metabolism,” *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 90, pp. 701–709, 03 1999.
- [58] N. D. Schiff, “Central thalamic deep-brain stimulation in the severely injured brain,” *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1157, no. 1, pp. 101–116, 2009.
- [59] N. D. Schiff, J. T. Giacino, K. Kalmar, J. D. Victor, K. Baker, M. Gerber, B. Fritz, B. Eisenberg, T. Biondi, J. O’Connor, E. J. Kobylarz, S. Farris, A. Machado, C. McCagg, F. Plum, J. J. Fins, and A. R. Rezai, “Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury.,” *Nature*, vol. 448, pp. 600–603, Aug 2007.
- [60] M. Alkire, Michael T., B. McReynolds, Jayme R., B. Hahn, Emily L., and A. Trivedi, “Thalamic Microinjection of Nicotine Reverses Sevoflurane-induced Loss of Righting Reflex in the Rat,” *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 107, pp. 264–272, 08 2007.

- 
- [61] H. Hentschke, A. Raz, B. M. Krause, C. A. Murphy, and M. I. Banks, “Disruption of cortical network activity by the general anaesthetic isoflurane,” *BJA : British Journal of Anaesthesia*, vol. 119, pp. 685–696, 09 2017.
- [62] O. Detsch, C. Vahle-Hinz, E. Kochs, M. Siemers, and B. Bromm, “Isoflurane induces dose-dependent changes of thalamic somatosensory information transfer,” *Brain Research*, vol. 829, no. 1, pp. 77 – 89, 1999.
- [63] S. Peltier, C. Kerssens, S. Hamann, P. Sebel, M. Byas-Smith, and X. Hu, “Functional connectivity changes with concentration of sevoflurane anesthesia,” *Neuroreport*, vol. 16, pp. 285–8, 03 2005.
- [64] M. Kaisti, Kaike K., M. Metsähonkala, Liisa, M. Teräs, Mika, M. Oikonen, Vesa, M. Aalto, Sargo, M. Jääskeläinen, Satu, P. Hinkka, Susanna, and M. Scheinin, Harry, “Effects of Surgical Levels of Propofol and Sevoflurane Anesthesia on Cerebral Blood Flow in Healthy Subjects Studied with Positron Emission Tomography,” *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 96, pp. 1358–1370, 06 2002.
- [65] O. A. Imas, K. M. Ropella, B. D. Ward, J. D. Wood, and A. G. Hudetz, “Volatile anesthetics disrupt frontal-posterior recurrent information transfer at gamma frequencies in rat,” *Neuroscience Letters*, vol. 387, no. 3, pp. 145 – 150, 2005.
- [66] R. A. Veselis, “Memory formation during anaesthesia : plausibility of a neurophysiological basis,” *BJA : British Journal of Anaesthesia*, vol. 115, pp. i13–i19, 03 2015.
- [67] J. Sonner, J. Antognini, R. Dutton, P. Flood, A. Gray, R. Harris, G. Homanics, J. Kendig, B. Orser, D. Raines, I. Rampil, J. Trudell, B. Vissel, and E. Eger, “Inhaled anesthetics and immobility : Mechanisms, mysteries, and minimum alveolar anesthetic concentration,” *Anesthesia and analgesia*, vol. 97, pp. 718–40, 10 2003.
- [68] C. Leake, “Claude Bernard and Anesthesia,” *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 35, pp. 112–113, 08 1971.
- [69] M. Devor and V. Zalkind, “Reversible analgesia, atonia, and loss of consciousness on bilateral intracerebral microinjection of pentobarbital,” *Pain*, vol. 94, pp. 101–12, 11 2001.
- [70] J. M. Sonner, J. F. Antognini, R. C. Dutton, P. Flood, A. T. Gray, R. A. Harris, G. E. Homanics, J. Kendig, B. Orser, D. E. Raines, I. J. Rampil, J. Trudell, B. Vissel, and E. I. n. Eger, “Inhaled anesthetics and immobility : mechanisms, mysteries, and minimum alveolar anesthetic concentration.,” *Anesth Analg*, vol. 97, pp. 718–740, Sep 2003.
- [71] M. M. Rampil, Ira J., “Anesthetic Potency Is Not Altered after Hypothermic Spinal Cord Transection in Rats,” *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 80, pp. 606–610, 03 1994.
- [72] L. Squire and S. Zola, “Structure and function of declarative and nondeclarative memory,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 93, 12 1996.
- [73] F. Giovannini, *Mathematical Modelling of Neural Oscillations in Hippocampal Memory Networks during Waking and under General Anaesthesia*. PhD thesis, Université de Lorraine, 09 2017.
- [74] J. Moller, P. Cluitmans, L. Rasmussen, P. Houx, H. Rasmussen, J. Canet, P. Rabbitt, J. Jolles, K. Larsen, C. Hanning, O. Langeron, T. Johnson, P. Lauven, P. Kristensen, A. Biedler, H. van Beem, O. Fraidakis, J. Silverstein, J. Beneken, and J. Gravenstein, “Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly : Ispocd1 study,” *The Lancet*, vol. 351, no. 9106, pp. 857 – 861, 1998.

- [75] R. A. Veselis, "Memory : a guide for anaesthetists," *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology*, vol. 21, no. 3, pp. 297 – 312, 2007. Awareness during Anaesthesia.
- [76] M. Ghoneim, M. M. and P. Block, Robert, "Learning and memory during general anesthesia : An update," *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 87, pp. 387–410, 08 1997.
- [77] J. Pandit, I. Russell, and M. Wang, "Interpretations of responses using the isolated forearm technique in general anaesthesia : a debate," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 115, pp. i32 – i45, 2015.
- [78] A. Argo, S. Zerbo, A. Lanzarone, R. Buscemi, R. Rocuzzo, and S. Karch, "Perioperative and anesthetic deaths : toxicological and medico legal aspects," *Egyptian Journal of Forensic Sciences*, vol. 9, 12 2019.
- [79] L. Tiret, J. M. Désmots, F. Hatton, and G. Vourch, "Complications associated with anaesthesia — prospective survey in france," *Canadian Anaesthetists' Society Journal*, vol. 33, pp. 336–344, 1986.
- [80] T. Monk and B. Weldon, "Does depth of anesthesia monitoring improve postoperative outcomes?," *Curr Opin Anesthesiol*, vol. 24, no. 6, pp. 665–9, 2011.
- [81] M. Paech, K. Scott, O. Clavisi, S. Chua, and N. McDonnell, "A prospective study of awareness and recall associated with general anaesthesia for caesarean section," *International Journal of Obstetric Anesthesia*, vol. 17, no. 4, pp. 298 – 303, 2008.
- [82] S. O.-V. Ranta, P. Herranen, and M. Hynynen, "Patients' conscious recollections from cardiac anesthesia," *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, vol. 16, no. 4, pp. 426 – 430, 2002.
- [83] A. J. Davidson, "Anesthesia and neurotoxicity to the developing brain : the clinical relevance," *Pediatric Anesthesia*, vol. 21, no. 7, pp. 716–721, 2011.
- [84] M. M. Domino, Karen B., P. Posner, Karen L., M. Caplan, Robert A., and M. Cheney, Frederick W., "Airway Injury during Anesthesia : A Closed Claims Analysis," *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 91, pp. 1703–1703, 12 1999.
- [85] R. Mihai, S. Scott, and T. Cook, "Litigation related to inadequate anaesthesia : an analysis of claims against the NHS in england 1995-2007.," *Anaesthesia*, vol. 64, no. 8, pp. 829–35, 2009.
- [86] J. Ingrande and H. Lemmens, "Dose adjustment of anaesthetics in the morbidly obese," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 105, pp. i16 – i23, 2010.
- [87] M. S. Avidan, E. Jacobsohn, D. Glick, B. A. Burnside, L. Zhang, A. Villafranca, L. Karl, S. Kamal, B. Torres, M. O'Connor, A. S. Evers, S. Gradwohl, N. Lin, B. J. Palanca, and G. A. Mashour, "Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population.," *N Engl J Med*, vol. 365, pp. 591–600, Aug 2011.
- [88] A. Aranake, S. Gradwohl, A. Ben-Abdallah, N. Lin, A. Shanks, D. L. Helsten, D. B. Glick, E. Jacobsohn, A. J. Villafranca, A. S. Evers, M. S. Avidan, and G. A. Mashour, "Increased Risk of Intraoperative Awareness in Patients with a History of Awareness," *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 119, pp. 1275–1283, 12 2013.
- [89] D. Brice, R. Hetherington, and J. Utting, "A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 42, no. 6, pp. 535 – 542, 1970.
- [90] R. Sandin, G. Enlund, P. Samuelsson, and C. Lennmarken, "Awareness during anaesthesia : A prospective case study," *Lancet*, vol. 355, pp. 707–11, 03 2000.

- 
- [91] G. Mashour, B. Orser, and M. Avidan, "Intraoperative awareness : from neurobiology to clinical practice," *Anesthesiology*, vol. 114, no. 5, pp. 1218–33, 2011.
- [92] C. Errando, J. Sigl, M. Robles, E. Calabuig, J. García, F. Arocas, R. Higuera, E. del Rosario, D. López, C. Peiró, J. Soriano, S. Chaves, F. Gil, and R. García-Aguado, "Awareness with recall during general anaesthesia : a prospective observational evaluation of 4001 patients," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 101, no. 2, pp. 178 – 185, 2008.
- [93] L. Wang and M. Paech, "Neuroanesthesia for the pregnant woman," *Anesthesia and analgesia*, vol. 107, pp. 193–200, 07 2008.
- [94] M. Pollard, Richard J., M. Coyle, Joseph P., M. M. Gilbert, Richard L., and C. Beck, Janet E., "Intraoperative Awareness in a Regional Medical System : A Review of 3 Years' Data," *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 106, pp. 269–274, 02 2007.
- [95] G. Mashour and M. Avidan, "Intraoperative awareness : controversies and con-controversies," *Br J Anaesth*, vol. 115, no. 1, pp. 20–26, 2015.
- [96] G. Mashour, C. Kent, P. Picton, S. Ramachandran, K. Tremper, C. Turner, A. Shanks, and M. Avidan, "Assessment of intraoperative awareness with explicit recall : A comparison of 2 methods," *Anesthesia and analgesia*, vol. 116, 03 2013.
- [97] M. Samuelsson, Peter, M. P. Brudin, Lars, and M. P. Sandin, Rolf H., "Late Psychological Symptoms after Awareness among Consecutively Included Surgical Patients," *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 106, pp. 26–32, 01 2007.
- [98] T. M. Cook, J. Andrade, D. G. Bogod, J. M. Hitchman, W. R. Jonker, N. Lucas, J. H. Mackay, A. F. Nimmo, K. O'Connor, E. P. O'Sullivan, R. G. Paul, J. H. M. Palmer, F. Plaat, J. J. Radcliffe, M. R. J. Sury, H. E. Torevell, M. Wang, J. Hainsworth, J. J. Pandit, and the Royal College of Anaesthetists and the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland , "The 5th national audit project (nap5) on accidental awareness during general anaesthesia : patient experiences, human factors, sedation, consent and medicolegal issues," *Anaesthesia*, vol. 69, no. 10, pp. 1102–1116, 2014.
- [99] I. F. Russell and M. Wang, "The ift (isolated forearm technique) and consciousness," *BJA : British Journal of Anaesthesia*, vol. 114, no. 3, p. 532, 2015.
- [100] F. Zand, S. Hadavi, A. Chohedri, and P. Sabetian, "Survey on the adequacy of depth of anaesthesia with bispectral index and isolated forearm technique in elective caesarean section under general anaesthesia with sevoflurane†," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 112, no. 5, pp. 871 – 878, 2014.
- [101] D. Schwender, S. Klasing, M. Daunerer, C. Madler, E. Poppel, and K. Peter, "Awareness during general anesthesia. definition, incidence, clinical relevance, causes, avoidance and medicolegal aspects," *Anaesthesist*, vol. 44, no. 11, pp. 743–754, 1995.
- [102] D. Schwender, "Das phänomen narkosetiefe," *Der Anaesthesist*, vol. 57, pp. 7–8, Jan 2008.
- [103] D. Schwender, H. Kunze-Kronawitter, P. Dietrich, S. Klasing, H. Forst, and C. Madler, "Conscious awareness during general anaesthesia : patients' perceptions, emotions, cognition and reactions," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 80, no. 2, pp. 133 – 139, 1998.
- [104] G. J. McCleane and R. Cooper, "The nature of pre-operative anxiety," *Anaesthesia*, vol. 45, no. 2, pp. 153–155, 1990.



- [105] J. D. Bransford and M. K. Johnson, “Contextual prerequisites for understanding : Some investigations of comprehension and recall,” *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, vol. 11, no. 6, pp. 717 – 726, 1972.
- [106] C. R. Brewin, “The nature and significance of memory disturbance in posttraumatic stress disorder,” *Annual Review of Clinical Psychology*, vol. 7, no. 1, pp. 203–227, 2011. PMID : 21219190.
- [107] C. Deeprose and J. Andrade, “Is priming during anesthesia unconscious?,” *Consciousness and Cognition*, vol. 15, no. 1, pp. 1 – 23, 2006.
- [108] J. Andrade and C. Deeprose, “Unconscious memory formation during anaesthesia,” *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology*, vol. 21, no. 3, pp. 385 – 401, 2007. Awareness during Anaesthesia.
- [109] K. O. Pryor and J. Hemmings, Hugh C., “Increased Risk of Awareness under Anesthesia : An Issue of Consciousness or of Memory?,” *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 119, pp. 1236–1238, 12 2013.
- [110] R. R. Nunes, V. C. Porto, V. T. Miranda, N. Q. de Andrade, and L. M. M. Carneiro, “Risk factor for intraoperative awareness,” *Brazilian Journal of Anesthesiology*, vol. 62, no. 3, pp. 365 – 374, 2012.
- [111] K. Lau, B. Matta, D. Menon, and A. Absalom, “Attitudes of anaesthetists to awareness and depth of anaesthesia monitoring in the UK,” *Eur J Anaesthesiol*, vol. 23, no. 11, pp. 921–930, 2006.
- [112] P. Bischoff and I. Rundshagen, “Awareness under general anesthesia,” *Dtsch Arztebl International*, vol. 108, no. 1-2, pp. 1–7, 2011.
- [113] K. Leslie, M. Chan, P. Myles, A. Forbes, and T. McCulloch, “Posttraumatic stress disorder in aware patients from the b-aware trial,” *Anesth Analg*, vol. 110, no. 3, pp. 823–8, 2010.
- [114] G. Mashour, R. Esaki, K. Tremper, D. Glick, M. O’Connor, and M. Avidan, “A novel classification instrument for intraoperative awareness events,” *Anesthesia and analgesia*, vol. 110, pp. 813–5, 09 2009.
- [115] A. Ehlers and D. M. Clark, “A cognitive model of posttraumatic stress disorder,” *Behaviour Research and Therapy*, vol. 38, no. 4, pp. 319 – 345, 2000.
- [116] M. Lienhart, André, M. Auroy, Yves, F. Péquignot, M. Benhamou, Dan, P. M. Warszawski, Josiane, M. Bovet, and P. Jouglu, Eric, “Survey of Anesthesia-related Mortality in France,” *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 105, pp. 1087–1097, 12 2006.
- [117] M. Filipovic, R. V. Jeger, T. Girard, C. Probst, M. Pfisterer, L. Gürke, W. Studer, and M. D. Seeberger, “Predictors of long-term mortality and cardiac events in patients with known or suspected coronary artery disease who survive major non-cardiac surgery,” *Anaesthesia*, vol. 60, no. 1, pp. 5–11, 2005.
- [118] M. Ramsay, “John snow, md : Anaesthetist to the queen of england and pioneer epidemiologist,” *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, vol. 19, pp. 24–8, 02 2006.
- [119] R. K. Calverley, *Arthur E. Guedel (1883–1956)*, pp. 49–53. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 1985.
- [120] J. Smajic, M. Praso, M. Hodzic, S. Hodzic, A. Srabovic-Okanovic, N. Smajic, and Z. Djonlagic, “Assessment of depth of anesthesia : prst score versus bispectral index,” *Medicinski arhiv*, vol. 65, pp. 216–20, 01 2011.

- 
- [121] N. Goddard and D. Smith, “Unintended awareness and monitoring of depth of anaesthesia,” *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care and Pain*, vol. 13, pp. 213–217, 02 2013.
- [122] F. Linassi, P. Zanatta, P. Tellaroli, C. Ori, and M. Carron, “Isolated forearm technique : a meta-analysis of connected consciousness during different general anaesthesia regimens,” *BJA : British Journal of Anaesthesia*, vol. 121, p. 198–209, 2018.
- [123] B. Musizza and S. Ribaric, “Monitoring the depth of anaesthesia,” *Sensors (Basel, Switzerland)*, vol. 10, pp. 10896–935, 12 2010.
- [124] J. Evans, J. Bitthel, and I. Vlachonikolis, “Relationship between lower oesophageal contractility, clinical signs and halothane concentration during general anaesthesia and surgery in man,” *British Journal of Anaesthesia*, vol. 59, no. 11, pp. 1346 – 1355, 1987.
- [125] E. Muggleton and T. Muggleton, “Fundamentals of anaesthesia, 4th edition.,” *Anesthesiology*, vol. 126, p. 1205, 06 2017.
- [126] M. Tudor, L. Tudor, and K. I. Tudor, “Hans berger (1873-1941)–the history of electroencephalography.,” *Acta Med Croatica*, vol. 59, no. 4, pp. 307–313, 2005.
- [127] L. Kandel, B. S. Chortkoff, J. Sonner, M. J. Laster, and E. I. n. Eger, “Nonanesthetics can suppress learning.,” *Anesth Analg*, vol. 82, pp. 321–326, Feb 1996.
- [128] G. Buzsaki, C. A. Anastassiou, and C. Koch, “The origin of extracellular fields and currents–eeg, ecog, lfp and spikes.,” *Nat Rev Neurosci*, vol. 13, pp. 407–420, Jun 2012.
- [129] M. Hämäläinen, R. Hari, R. Ilmoniemi, J. Knuutila, and O. Lounasmaa, “Magnetoencephalography : Theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain,” *Rev. Mod. Phys.*, vol. 65, pp. 413–, 04 1993.
- [130] C.-C. Kuo, J. Knight, C. Pernici, and A. Chiu, “Non-invasive bci for the decoding of intended arm reaching movement in prosthetic limb control,” *American Journal of Biomedical Engineering*, vol. 2, pp. 155–162, 08 2012.
- [131] A. Gevins, P. Brickett, B. Costales, J. Le, and B. Reutter, “Beyond topographic mapping : towards functional-anatomical imaging with 124-channel eegs and 3-d mris.,” *Brain Topogr*, vol. 3, pp. 53–64, Fall 1990.
- [132] W. Singer, “Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning.,” *Annu Rev Physiol*, vol. 55, pp. 349–374, 1993.
- [133] F. Lopes da Silva, “Functional localization of brain sources using eeg and/or meg data : volume conductor and source models.,” *Magn Reson Imaging*, vol. 22, pp. 1533–1538, Dec 2004.
- [134] M. Martin, John T., M. Faulconer, Albert, and M. Bickford, Reginald G., “Electroencephalography in Anesthesiology,” *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 20, pp. 359–376, 05 1959.
- [135] M. Galla, Stephen J., M. Rocco, Angelo G., and M. Vandam, Leroy D., “Evaluation of the Traditional Signs and Stages of Anesthesia : an Electroencephalographs and Clinical Study,” *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 19, pp. 328–338, 05 1958.
- [136] A. Cimenser, P. L. Purdon, E. T. Pierce, J. L. Walsh, A. F. Salazar-Gomez, P. G. Harrell, C. Tavares-Stoeckel, K. Habeeb, and E. N. Brown, “Tracking brain states under general anesthesia by using global coherence analysis.,” *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 108, pp. 8832–8837, May 2011.

- [137] G. Schneider, A. Gelb, B. Schmeller, R. Tschakert, and E. Kochs, “Detection of awareness in surgical patients with eeg-based indices—bispectral index and patient state index $\dagger\ddagger$ ,” *British Journal of Anaesthesia*, vol. 91, no. 3, pp. 329 – 335, 2003.
- [138] I. J. Rampil, “A primer for eeg signal processing in anesthesia.,” *Anesthesiology*, vol. 89, pp. 980–1002, Oct 1998.
- [139] B. J. Palanca, G. Mashour, and M. Avidan, “Processed electroencephalogram in depth of anesthesia monitoring,” *Current opinion in anaesthesiology*, vol. 22, pp. 553–9, 08 2009.
- [140] J. P. Barnard, C. Bennett, L. J. Voss, and J. W. Sleigh, “Can anaesthetists be taught to interpret the effects of general anaesthesia on the electroencephalogram ? Comparison of performance with the BIS and spectral entropy,” *BJA : British Journal of Anaesthesia*, vol. 99, pp. 532–537, 07 2007.
- [141] P. M. Kearse, Lee A., P. Manberg, Paul, M. Chamoun, Nassib, M. deBros, Fred, and P. Zaslavsky, Alan, “Bispectral Analysis of the Electroencephalogram Correlates with Patient Movement to Skin Incision during Propofol/Nitrous Oxide Anesthesia,” *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 81, pp. 1365–1370, 12 1994.
- [142] M. Glass, Peter S., M. P. Bloom, Marc, M. P. Kearse, Lee, M. P. Rosow, Carl, M. B. P. F. Sebel, Peter, and P. Manberg, Paul, “Bispectral Analysis Measures Sedation and Memory Effects of Propofol, Midazolam, Isoflurane, and Alfentanil in Healthy Volunteers ,” *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 86, pp. 836–847, 04 1997.
- [143] D. Drover and H. R. Ortega, “Patient state index,” *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology*, vol. 20, no. 1, pp. 121 – 128, 2006. Monitoring Consciousness.
- [144] B. Schultz, F. Beger, B. Weber, O. Niclaus, E. Lüllwitz, U. Grouven, and A. Schultz, “Influence of eeg monitoring on intraoperative stapedius reflex threshold values in cochlear implantation in children,” *Pediatric Anesthesia*, vol. 13, no. 9, pp. 790–796, 2003.
- [145] V. Jäntti, S. Alahuhta, J. Barnard, and J. W. Sleigh, “Spectral entropy—what has it to do with anaesthesia, and the EEG?,” *BJA : British Journal of Anaesthesia*, vol. 93, pp. 150–152, 07 2004.
- [146] M. S. Avidan, L. Zhang, B. A. Burnside, K. J. Finkel, A. C. Searleman, J. A. Selvidge, L. Saager, M. S. Turner, S. Rao, M. Bottros, C. Hantler, E. Jacobsohn, and A. S. Evers, “Anesthesia awareness and the bispectral index,” *New England Journal of Medicine*, vol. 358, no. 11, pp. 1097–1108, 2008.
- [147] M. S. Avidan and G. A. Mashour, “Ii. the incidence of intraoperative awareness in the uk : under the rate or under the radar?,” *British Journal of Anaesthesia*, vol. 110, no. 4, pp. 494 – 497, 2013.
- [148] P. Schuller, S. Newell, P. Strickland, and J. Barry, “Response of bispectral index to neuromuscular block in awake volunteers,” *British Journal of Anaesthesia*, vol. 115, pp. 95–103, 2015.
- [149] N. Tsuda, K. Hayashi, S. Hagihira, and T. Sawa, “Ketamine, an nmda-antagonist, increases the oscillatory frequencies of alpha-peaks on the electroencephalographic power spectrum,” *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 51, no. 4, pp. 472–481, 2007.
- [150] K. Hayashi, N. Tsuda, T. Sawa, and S. Hagihira, “Ketamine increases the frequency of electroencephalographic bicoherence peak on the alpha spindle area induced with propofol,” *British Journal of Anaesthesia*, vol. 99, no. 3, pp. 389 – 395, 2007.

- 
- [151] O. Akeju, M. B. Westover, K. J. Pavone, A. L. Sampson, K. E. Hartnack, E. N. Brown, and P. L. Purdon, "Effects of Sevoflurane and Propofol on Frontal Electroencephalogram Power and Coherence," *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 121, pp. 990–998, 11 2014.
- [152] E. Huupponen, A. Maksimow, P. Lapinlampi, M. Särkelä, A. Saastamoinen, A. Snapir, H. Scheinin, M. Scheinin, P. Meriläinen, S.-L. Himanen, and S. Jääskeläinen, "Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep," *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 52, pp. 289–94, 03 2008.
- [153] B. Babadi and E. N. Brown, "A review of multitaper spectral analysis," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 61, pp. 1555–1564, May 2014.
- [154] J. C. Drummond, C. A. Brann, D. E. Perkins, and D. E. Wolfe, "A comparison of median frequency, spectral edge frequency, a frequency band power ratio, total power, and dominance shift in the determination of depth of anesthesia," *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 35, no. 8, pp. 693–699, 1991.
- [155] L. Cornelissen, S. Kim, J. Lee, E. Brown, P. Purdon, and C. Berde, "Electroencephalographic markers of brain development during sevoflurane anaesthesia in children up to 3 years old," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 120, no. 6, pp. 1274 – 1286, 2018.
- [156] J. W. Sleight, K. Leslie, and L. Voss, "The effect of skin incision on the electroencephalogram during general anesthesia maintained with propofol or desflurane.," *J Clin Monit Comput*, vol. 24, no. 4, pp. 307–318, 2010.
- [157] K. Kaskinoro, A. Maksimow, J. Långsjö, R. Aantaa, S. Jääskeläinen, K. Kaisti, M. Särkelä, and H. Scheinin, "Wide inter-individual variability of bispectral index and spectral entropy at loss of consciousness during increasing concentrations of dexmedetomidine, propofol, and sevoflurane," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 107, no. 4, pp. 573 – 580, 2011.
- [158] M. Bruhn, Jörgen, M. Röpcke, Heiko, and M. P. Hoeft, Andreas, "Approximate Entropy as an Electroencephalographic Measure of Anesthetic Drug Effect during Desflurane Anesthesia," *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 92, pp. 715–726, 03 2000.
- [159] W. Mędrzycka-Dąbrowska, S. Dąbrowski, A. Gutysz-Wojnicka, D. Ozga, and M. Wojtaszek, "Unintended return of consciousness in a patient during surgery and general anesthesia," *European neurology*, vol. 77, pp. 262–266, 04 2017.
- [160] C. Kent, K. Posner, G. Mashour, S. Mincer, R. Bruchas, A. Harvey, and K. Domino, "Patient perspectives on intraoperative awareness with explicit recall : Report from a north american anaesthesia awareness registry," *British journal of anaesthesia*, vol. 115 Suppl 1, pp. i114–i121, 07 2015.
- [161] S. Nimmo and L. Harrington, "What is the role of epidural analgesia in abdominal surgery ?," *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*, vol. 14, pp. 224–229, 09 2014.
- [162] I. Sukhotinsky, D. A. Hopkins, J. Lu, C. B. Saper, and M. Devor, "Movement suppression during anesthesia : Neural projections from the mesopontine tegmentum to areas involved in motor control," *Journal of Comparative Neurology*, vol. 489, no. 4, pp. 425–448, 2005.
- [163] G. Mashour, R. Esaki, K. Tremper, D. Glick, M. O'Connor, and M. Avidan, "A novel classification instrument for intraoperative awareness events," *Anesthesia and analgesia*, vol. 110, pp. 813–5, 09 2009.

- [164] G. Gallegos-Ayala, A. Furdea, K. Takano, C. A. Ruf, H. Flor, and N. Birbaumer, “Brain communication in a completely locked-in patient using bedside near-infrared spectroscopy,” in *Neurology*, 2014.
- [165] C. Guger, R. Spataro, B. Z. Allison, A. Heilinger, R. Ortner, W. Cho, and V. La Bella, “Complete locked-in and locked-in patients : Command following assessment and communication with vibro-tactile p300 and motor imagery brain-computer interface tools,” *Frontiers in Neuroscience*, vol. 11, p. 251, 2017.
- [166] N. Birbaumer, “Breaking the silence : Brain–computer interfaces (bci) for communication and motor control,” *Psychophysiology*, vol. 43, no. 6, pp. 517–532, 2006.
- [167] I. Lazarou, S. Nikolopoulos, P. C. Petrantonakis, I. Kompatsiaris, and M. Tsolaki, “Eeg-based brain–computer interfaces for communication and rehabilitation of people with motor impairment : A novel approach of the 21st century,” *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 12, p. 14, 2018.
- [168] P. Haggard, K. Kitadono, C. Press, and M. Taylor-Clarke, “The brain’s fingers and hands,” *Experimental Brain Research*, vol. 172, p. 94, Dec 2005.
- [169] R. S. Johansson and J. R. Flanagan, “Coding and use of tactile signals from the fingertips in object manipulation tasks.,” *Nat Rev Neurosci*, vol. 10, pp. 345–359, May 2009.
- [170] N. Picard and P. L. Strick, “Imaging the premotor areas,” *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 11, no. 6, pp. 663 – 672, 2001.
- [171] R. Lemon, P. Kirkwood, M. Maier, K. Nakajima, and P. Nathan, “Direct and indirect pathways for corticospinal control of upper limb motoneurons in the primate,” *Progress in brain research*, vol. 143, pp. 263–79, 02 2004.
- [172] R. Dum and P. Strick, “Frontal lobe inputs to the digit representations of the motor areas on the lateral surface of the hemisphere,” *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, vol. 25, pp. 1375–86, 03 2005.
- [173] T. Brochier and M. A. Umiltà, “Cortical control of grasp in non-human primates.,” *Curr Opin Neurobiol*, vol. 17, pp. 637–643, Dec 2007.
- [174] M. Hagner, “The electrical excitability of the brain : Toward the emergence of an experiment,” *Journal of the History of the Neurosciences*, vol. 21, no. 3, pp. 237–249, 2012.
- [175] W. Penfield and E. Boldrey, “Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation,” *Brain*, vol. 60, no. 4, pp. 389–443, 1937.
- [176] R. F. Becker, “The cerebral cortex of man. by wilder penfield and theodore rasmussen. the macmillan company, new york, n.y. 1950. 248 pp,” *American Journal of Physical Anthropology*, vol. 11, no. 3, pp. 441–444, 1953.
- [177] C. N. Woolsey, P. H. Settlage, D. R. Meyer, W. Sencer, T. P. HAMUY, and A. M. Travis, “Patterns of localization in precentral and supplementary motor areas and their relation to the concept of a premotor area.,” *Research publications - Association for Research in Nervous and Mental Disease*, vol. 30, pp. 238–64, 1952.
- [178] M. Schieber and L. Hibbard, “How somatotopic is the motor cortex hand area?,” *Science*, vol. 261, no. 5120, pp. 489–492, 1993.
- [179] G. Pfurtscheller and A. Aranibar, “Evaluation of event-related desynchronization (ERD) preceding and following voluntary self-paced movement,” *Electroencephalography Clinical Neurophysiology*, vol. 46, pp. 138–146, 1979.

- 
- [180] G. Pfurtscheller and A. Aranibar, “Event-related cortical desynchronization detected by power measurement of the scalp EEG,” *Clinical Neurophysiology*, vol. 42, pp. 817–826, 1977.
- [181] G. Pfurtscheller, K. Zalaudek, and C. Neuper, “Event-related beta synchronization after wrist, finger and thumb movement,” *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, vol. 109, no. 2, pp. 154 – 160, 1998.
- [182] R. Salmelin and R. Hari, “Spatiotemporal characteristics of sensorimotor neuromagnetic rhythms related to thumb movement,” *Neuroscience*, vol. 60, pp. 537–50, May 1994.
- [183] G. Pfurtscheller, A. Stancák, Jr, and G. Edlinger, “On the existence of different types of central beta rhythms below 30 hz,” *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 102, pp. 316–25, Apr 1997.
- [184] S. Salenius, A. Schnitzler, R. Salmelin, V. Jousmäki, and R. Hari, “Modulation of human cortical rolandic rhythms during natural sensorimotor tasks,” *NeuroImage*, vol. 5, no. 3, pp. 221 – 228, 1997.
- [185] B. E. Kilavik, M. Zaepffel, A. Brovelli, W. A. MacKay, and A. Riehle, “The ups and downs of beta oscillations in sensorimotor cortex,” *Exp Neurol*, vol. 245, pp. 15–26, Jul 2013.
- [186] C. Toro, G. Deuschl, R. Thatcher, S. Sato, C. Kufta, and M. Hallett, “Event-related desynchronization and movement-related cortical potentials on the ecog and eeg,” *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 93, pp. 380–9, Oct 1994.
- [187] G. Pfurtscheller and C. Neuper, “Event-related synchronization of mu rhythm in the eeg over the cortical hand area in man,” *Neuroscience Letters*, vol. 174, no. 1, pp. 93 – 96, 1994.
- [188] M. Zaepffel, *Etude des mécanismes fonctionnels de la préparation du mouvement : inférences à partir des potentiels électrophysiologiques de surface, intracorticaux et des rythmes cérébraux dans une tâche de saisie manuelle*. PhD thesis, Université Aix-Marseille, 2013. Thèse de doctorat dirigée par Riehle, Alexa et Brochier, Thomas Neurosciences Aix-Marseille 2013.
- [189] S. Muthukumaraswamy, B. Johnson, and N. McNair, “Mu rhythm modulation during observation of an object-directed grasp,” *Brain research. Cognitive brain research*, vol. 19, pp. 195–201, 05 2004.
- [190] G. Pfurtscheller and F. H. Lopes da Silva, “Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization : basic principles,” *Clin Neurophysiol*, vol. 110, pp. 1842–57, Nov 1999.
- [191] L. Leocani, C. Toro, P. Manganotti, P. Zhuang, and M. Hallett, “Event-related coherence and event-related desynchronization/synchronization in the 10 hz and 20 hz eeg during self-paced movements.,” *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 104, pp. 199–206, May 1997.
- [192] D. Sochůrková, I. Rektor, P. Jurak, and A. Stancak, “Intracerebral recording of cortical activity related to self-paced voluntary movements : A Bereitschaftspotential and event-related desynchronization/synchronization. seeg study,” *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale*, vol. 173, pp. 637–49, 10 2006.
- [193] M. Taniguchi, A. Kato, N. Fujita, M. Hirata, H. Tanaka, T. Kihara, H. Ninomiya, N. Hirabuki, H. Nakamura, S. Robinson, D. Cheyne, and T. Yoshimine, “Movement-related desynchronization of the cerebral cortex studied with spatially filtered magnetoencephalography,” *NeuroImage*, vol. 12, pp. 298–306, 10 2000.

- [194] C. Tzagarakis, N. F. Ince, A. C. Leuthold, and G. Pellizzer, “Beta-band activity during motor planning reflects response uncertainty,” *Journal of Neuroscience*, vol. 30, no. 34, pp. 11270–11277, 2010.
- [195] M. Saleh, J. Reimer, R. Penn, C. Ojakangas, and N. Hatsopoulos, “Fast and slow oscillations in human primary motor cortex predict oncoming behaviorally relevant cues,” *Neuron*, vol. 65, pp. 461–471, 2010.
- [196] A. Stančák, B. Feige, C. H. Lücking, and R. Kristeva-Feige, “Oscillatory cortical activity and movement-related potentials in proximal and distal movements,” *Clinical Neurophysiology*, vol. 111, no. 4, pp. 636 – 650, 2000.
- [197] N. Crone, D. Miglioretti, B. Gordon, M. Sieracki, JM ans Wilson, S. Uematsu, and R. Lesser, “Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. i. alpha and beta event-related desynchronization,” *Brain*, vol. 12, pp. 2271–2299, 1998.
- [198] D. Cheyne, “MEG studies of sensorimotor rhythms : A review,” *Experimental Neurology*, vol. 245, pp. 27–39, 2013.
- [199] S. Ohara, A. Ikeda, T. Kunieda, S. Yazawa, K. Baba, T. Nagamine, W. Taki, N. Hashimoto, T. Mihara, and H. Shibasaki, “Movement-related change of electrocorticographic activity in human supplementary motor area proper,” *Brain : a journal of neurology*, vol. 123 ( Pt 6), pp. 1203–15, 07 2000.
- [200] T. Ball, E. Demandt, I. Mutschler, E. Kobak, C. Mehring, K. Vogt, A. Aertsen, and A. Schulze-Bonhage, “Movement related activity in the high gamma range of the human eeg,” *NeuroImage*, vol. 41, pp. 302–10, 07 2008.
- [201] K. Nakayashiki, M. Saeki, Y. Takata, Y. Hayashi, and T. Kondo, “Modulation of event-related desynchronization during kinematic and kinetic hand movements,” *J Neuroeng Rehabil*, vol. 11, p. 90, 2014.
- [202] T. Pistoohl, A. Schulze-Bonhage, A. Aertsen, C. Mehring, and T. Ball, “Decoding natural grasp types from human ecog,” *NeuroImage*, vol. 59, pp. 248–60, 07 2011.
- [203] A. Stancák and G. Pfurtscheller, “Desynchronization and recovery of beta rhythms during brisk and slow self-paced finger movements in man,” *Neuroscience Letters*, vol. 196, no. 1, pp. 21 – 24, 1995.
- [204] A. Stancák and G. Pfurtscheller, “The effects of handedness and type of movement on the contralateral preponderance of mu-rhythm desynchronisation,” *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 99, no. 2, pp. 174 – 182, 1996.
- [205] G. Müller-Putz, A. Schwarz, J. Pereira, and P. Ofner, “Chapter 2 - from classic motor imagery to complex movement intention decoding : The noninvasive graz-bci approach,” in *Brain-Computer Interfaces : Lab Experiments to Real-World Applications* (D. Coyle, ed.), vol. 228 of *Progress in Brain Research*, pp. 39 – 70, Elsevier, 2016.
- [206] G. Pfurtscheller and C. Neuper, “Motor imagery and direct brain-computer communication,” *Proceedings of the IEEE*, vol. 89, pp. 1123 –1134, July 2001.
- [207] A. Filgueiras, E. Quintas Conde, and C. Hall, “The neural basis of kinesthetic and visual imagery in sports : an ale meta-analysis,” *Brain Imaging Behav*, 2017.
- [208] C. Porro, V. Cettolo, M. P. Francescato, and P. Baraldi, “Ipsilateral involvement of primary motor cortex during motor imagery,” *The European journal of neuroscience*, vol. 12, pp. 3059–63, 09 2000.

- 
- [209] M. Lotze and U. Halsband, "Motor imagery," *Journal of Physiology-Paris*, vol. 99, no. 4, pp. 386 – 395, 2006. Brain Imaging in Neurosciences - An Interdisciplinary Approach.
- [210] J. Munzert and K. Zentgraf, "Motor imagery and its implications for understanding the motor system," in *Mind and Motion : The Bidirectional Link between Thought and Action* (M. Raab, J. G. Johnson, and H. R. Heekeren, eds.), vol. 174 of *Progress in Brain Research*, pp. 219 – 229, Elsevier, 2009.
- [211] G. Pfurtscheller and T. Solis-Escalante, "Could the beta rebound in the EEG be suitable to realize a "brain switch"?", *Clin Neurophysiol*, vol. 120, pp. 24–9, Jan 2009.
- [212] M. Jeannerod, "Mental imagery in the motor context," *Neuropsychologia*, vol. 33, pp. 1419–32, Nov 1995.
- [213] M. Jeannerod and V. Frak, "Mental imaging of motor activity in humans," *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 9, no. 6, pp. 735 – 739, 1999.
- [214] M. Lotze and K. Zentgraf, *Contribution of the primary motor cortex to motor imagery*, pp. 31–46. 01 2010.
- [215] A. Guillot, C. Collet, V. A. Nguyen, F. Malouin, C. Richards, and J. Doyon, "Brain activity during visual versus kinesthetic imagery : an fmri study.," *Hum Brain Mapp*, vol. 30, pp. 2157–2172, Jul 2009.
- [216] H. Ehrsson, S. Geyer, and E. Naito, "Imagery of voluntary movement of fingers, toes, and tongue activates corresponding body-part-specific motor representations," *Journal of neurophysiology*, vol. 90, pp. 3304–16, 12 2003.
- [217] D. G. Nair, K. L. Purcott, A. Fuchs, F. Steinberg, and J. Kelso, "Cortical and cerebellar activity of the human brain during imagined and executed unimanual and bimanual action sequences : a functional mri study," *Cognitive Brain Research*, vol. 15, no. 3, pp. 250 – 260, 2003.
- [218] J. Annett, "Motor imagery : Perception or action?," *Neuropsychologia*, vol. 33, no. 11, pp. 1395 – 1417, 1995. The Neuropsychology of Mental Imagery.
- [219] J. Milton, S. L. Small, and A. Solodkin, "Imaging motor imagery : Methodological issues related to expertise," *Methods*, vol. 45, no. 4, pp. 336 – 341, 2008. Neuroimaging in the sports sciences.
- [220] C. Neuper, R. Scherer, M. Reiner, and G. Pfurtscheller, "Imagery of motor actions : Differential effects of kinesthetic and visual–motor mode of imagery in single-trial {EEG}," *Cognitive Brain Research*, vol. 25, no. 3, pp. 668 – 677, 2005.
- [221] M. Gregg and T. Clark, "Theoretical and practical applications of mental imagery," *International Symposium on Performance Science*, 01 2007.
- [222] N. Mizuguchi, H. Nakata, and K. Kanosue, "Task-dependent engagements of the primary visual cortex during kinesthetic and visual motor imagery," *Neurosci Lett*, vol. 636, no. 1, pp. 108–12, 2017.
- [223] A. Sirigu and J. R. Duhamel, "Motor and visual imagery as two complementary but neurally dissociable mental processes," *J. Cognitive Neuroscience*, vol. 13, p. 910–919, Oct. 2001.
- [224] P. H. Wilson, I. L. Adams, K. Caeyenberghs, P. Thomas, B. Smits-Engelsman, and B. Steenbergen, "Motor imagery training enhances motor skill in children with dcd : A replication study," *Research in Developmental Disabilities*, vol. 57, pp. 54 – 62, 2016.
- [225] A. Solodkin, P. Hlustik, E. Chen, and S. Small, "Fine modulation in network activation during motor execution and motor imagery," *Cereb Cortex*, vol. 14, no. 1, pp. 1246–1255, 2004.



- [226] S. Hétu, M. Gregoire, A. Saimpont, M.-P. Coll, F. Eugène, P.-E. Michon, and P. Jackson, “The neural network of motor imagery : An ale meta-analysis,” *Neuroscience and biobehavioral reviews*, vol. 37, 04 2013.
- [227] C. Stinear, W. Byblow, M. Steyvers, O. Levin, and S. Swinnen, “Kinesthetic, but not visual, motor imagery modulates corticomotor excitability,” *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale*, vol. 168, pp. 157–64, 02 2006.
- [228] G. Wei and J. Luo, “Sport expert’s motor imagery : Functional imaging of professional motor skills and simple motor skills,” *Brain Research*, vol. 1341, pp. 52 – 62, 2010. Exercise and the Brain.
- [229] A. Guillot and C. Collet, “Contribution from neurophysiological and psychological methods to the study of motor imagery,” *Brain Research Reviews*, vol. 50, no. 2, pp. 387 – 397, 2005.
- [230] N. Mizuguchi, M. Sakamoto, T. Muraoka, K. Nakagawa, S. Kanazawa, H. Nakata, N. Mori-yama, and K. Kanosue, “The modulation of corticospinal excitability during motor imagery of actions with objects,” *PLoS ONE*, vol. 6, pp. 1–9, 10 2011.
- [231] K. Ridderinkhof and M. Brass, “How kinesthetic motor imagery works : a predictive-processing theory of visualization in sports and motor expertise,” *J Physiol Paris*, vol. 109, no. 1, pp. 53–63, 2015.
- [232] S. Kosslyn and W. Thompson, “Shared mechanisms in visual imagery and visual perception : Insights from cognitive neuroscience,” *Neuroimage*, 01 2000.
- [233] S. Kosslyn and W. Thompson, “When is early visual cortex activated during visual mental imagery?,” *Psychological bulletin*, vol. 129, pp. 723–46, 10 2003.
- [234] G. Chatrian, M. Petersen, and J. Lazarte, “The blocking of the rolandic wicket rhythm and some central changes related to movement,” *Electroencephalography Clinical Neurophysiology*, vol. 11, no. 3, pp. 497–510, 1959.
- [235] G. Pfurtscheller, A. Stancák, Jr, and C. Neuper, “Post-movement beta synchronization. a correlate of an idling motor area?,” *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 98, pp. 281–93, Apr 1996.
- [236] G. Pfurtscheller, “Functional brain imaging based on ERD/ERS,” *Vision Research*, vol. 41, no. 10–11, pp. 1257 – 1260, 2001.
- [237] C. Lindig-Leon, L. Bougrain, and S. Rimbert, “Alpha rebound improves on-line detection of the end of motor imageries,” in *IEEE EMBS Neural engineering conference*, (Montpellier, France), Apr. 2015.
- [238] C. Neuper and G. Pfurtscheller, *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology. Event-related desynchronization*, ch. Motor imagery and ERD, pp. 303–325. Elsevier, 1999.
- [239] K. J. Miller, G. Schalk, E. E. Fetz, M. den Nijs, J. G. Ojemann, and R. P. N. Rao, “Cortical activity during motor execution, motor imagery, and imagery-based online feedback,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 107, no. 9, pp. 4430–4435, 2010.
- [240] G. R. Müller, C. Neuper, R. Rupp, C. Keinrath, H. J. Gerner, and G. Pfurtscheller, “Event-related beta EEG changes during wrist movements induced by functional electrical stimulation of forearm muscles in man,” *Neurosci Lett*, vol. 340, pp. 143–7, Apr 2003.
- [241] C. Babiloni, F. Babioni, F. Carducci, F. Cincotti, and G. Coccozza, “Human cortical electroencephalography (eeg) rhythms during the observation of simple aimless movements : a high-resolution eeg study,” *Clinical Neurophysiology*, vol. 17, pp. 559–572, 2002.

- 
- [242] P. Avanzini, M. Fabbri-Destro, R. Dalla Volta, E. Daprati, G. Rizzolatti, and G. Cantalupo, “The dynamics of sensorimotor cortical oscillations during the observation of hand movements : an eeg study,” *PLoS One*, vol. 7, no. 5, p. e37534, 2012.
- [243] C. Keinrath, S. Wriessnegger, G. R. Müller-Putz, and G. Pfurtscheller, “Post-movement beta synchronization after kinesthetic illusion, active and passive movements.,” *Int J Psychophysiol*, vol. 62, pp. 321–327, Nov 2006.
- [244] A. Schnitzler, S. Salenius, R. Salmelin, V. Jousmaki, and R. Hari, “Involvement of primary motor cortex in motor imagery : a neuromagnetic study.,” *Neuroimage*, vol. 6, pp. 201–208, Oct 1997.
- [245] J. Wolpaw and E. W. Wolpaw, eds., *Brain-Computer Interfaces : Principles and Practice*. Oxford university press, 2012.
- [246] H. Berger, “Über das elektrenkephalogramm des menschen.,” *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, vol. 87, pp. 527–570, 1929.
- [247] F. Lotte and M. Congedo, *Brain-computer interfaces. Vol 1, foundations and methods*, ch. EEG Feature Extraction, pp. 130–131. London ISTE Ltd Hoboken, 2016.
- [248] F. Lotte, “Les interfaces cerveau-ordinateur : Conception et utilisation en réalité virtuelle,” *Techniques et sciences informatiques*, vol. 31, pp. 289–310, 03 2012.
- [249] A. Bashashati, M. Fatourehchi, R. K. Ward, and G. E. Birch, “A survey of signal processing algorithms in brain–computer interfaces based on electrical brain signals,” *Journal of Neural Engineering*, vol. 4, pp. R32–R57, mar 2007.
- [250] J. R. Wolpaw, N. Birbaumer, D. J. McFarland, G. Pfurtscheller, and T. M. Vaughan, “Brain–computer interfaces for communication and control,” *Clinical Neurophysiology*, vol. 113, no. 6, pp. 767 – 791, 2002.
- [251] F. Lotte, L. Bougrain, A. Cichocki, M. Clerc, M. Congedo, A. Rakotomamonjy, and F. Yger, “A review of classification algorithms for eeg-based brain–computer interfaces : a 10 year update,” *Journal of neural engineering*, vol. 15, no. 3, p. 031005, 2018.
- [252] F. Lotte, M. Congedo, A. Lécuyer, and L. Fabrice, “A review of classification algorithms for eeg-based brain–computer interfaces,” *Journal of Neural Engineering*, vol. 4, 06 2007.
- [253] A. Schwarz, R. Scherer, D. Steyrl, J. Faller, and G. Müller-Putz, “A co-adaptive sensory motor rhythms brain-computer interface based on common spatial patterns and random forest,” vol. 2015, 08 2015.
- [254] F. Nijboer, A. Furdea, I. Gunst, J. Mellinger, D. McFarland, N. Birbaumer, and A. Kübler, “An auditory brain-computer interface (BCI),” *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 167, no. 1, pp. 43–50, 2008.
- [255] G. Pfurtscheller, C. Brunner, A. Schlögl, and F. L. da Silva, “Mu rhythm (de)synchronization and eeg single-trial classification of different motor imagery tasks,” *NeuroImage*, vol. 31, no. 1, pp. 153 – 159, 2006.
- [256] F. Cincotti, L. Kauhanen, F. Aloise, T. Palomäki, N. Caporusso, P. Jylänki, D. Mattia, F. Babiloni, G. Vanacker, M. Nuttin, M. Marciani, and J. d. R. Millan, “Vibrotactile feedback for brain-computer interface operation,” *Computational intelligence and neuroscience*, vol. 2007, p. 48937, 02 2007.
- [257] C. Jeunet, *Understanding and Improving Mental-Imagery Based Brain-Computer Interface (Mi-Bci) User-Training : towards A New Generation Of Reliable, Efficient and Accessible Brain- Computer Interfaces*. Theses, Université de Bordeaux, Dec. 2016.

- [258] C. Jeunet, C. Vi, D. Spelmezan, N. Bernard, F. Lotte, and S. Subramanian, “Continuous tactile feedback for motor-imagery based brain-computer interaction in a multitasking context,” 09 2015.
- [259] C. Jeunet, B. N’Kaoua, and F. Lotte, “Chapter 1 - advances in user-training for mental-imagery-based bci control : Psychological and cognitive factors and their neural correlates,” in *Brain-Computer Interfaces : Lab Experiments to Real-World Applications* (D. Coyle, ed.), vol. 228 of *Progress in Brain Research*, pp. 3 – 35, Elsevier, 2016.
- [260] C. Vidaurre, C. Sannelli, K.-R. Müller, and B. Blankertz, “Co-adaptive calibration to improve BCI efficiency,” *Journal of Neural Engineering*, vol. 8, p. 025009, mar 2011.
- [261] J. Faller, C. Vidaurre, T. Solis-Escalante, C. Neuper, and R. Scherer, “Autocalibration and recurrent adaptation : Towards a plug and play online erd-bci,” *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 20, pp. 313–319, May 2012.
- [262] J. J. Vidal, “Toward direct brain-computer communication,” *Annual Review of Biophysics and Bioengineering*, vol. 2, no. 1, pp. 157–180, 1973. PMID : 4583653.
- [263] J. R. Wolpaw, D. J. McFarland, G. W. Neat, and C. A. Forneris, “An eeg-based brain-computer interface for cursor control,” *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 78, no. 3, pp. 252 – 259, 1991.
- [264] D. J. McFarland, W. A. Sarnacki, and J. R. Wolpaw, “Electroencephalographic (EEG) control of three-dimensional movement,” *Journal of Neural Engineering*, vol. 7, p. 036007, may 2010.
- [265] T. Carlson, G. Monnard, and J. del R. Millán, “Vision-based shared control for a bci wheelchair,” 2011.
- [266] T. Carlson, R. Leeb, R. Chavarriaga, and J. d. R. Millan, “The birth of the brain-controlled wheelchair,” pp. 5444–5445, 10 2012.
- [267] J. d. R. Millán, R. Rupp, G. Mueller-Putz, R. Murray-Smith, C. Giugliemma, M. Tangermann, C. Vidaurre, F. Cincotti, A. Kubler, R. Leeb, C. Neuper, K. Mueller, and D. Mattia, “Combining brain–computer interfaces and assistive technologies : State-of-the-art and challenges,” *Frontiers in Neuroscience*, vol. 4, p. 161, 2010.
- [268] J. Tang, Y. Liu, D. Hu, and Z. Zhou, “Towards bci-actuated smart wheelchair system,” *BioMedical Engineering OnLine*, vol. 17, 12 2018.
- [269] T. Milekovic, A. A. Sarma, D. Bacher, J. D. Simeral, J. Saab, C. Pandarinath, B. L. Sorice, C. Blabe, E. M. Oakley, K. R. Tringale, E. Eskandar, S. S. Cash, J. M. Henderson, K. V. Shenoy, J. P. Donoghue, and L. R. Hochberg, “Stable long-term bci-enabled communication in als and locked-in syndrome using lfp signals,” *Journal of Neurophysiology*, vol. 120, no. 1, pp. 343–360, 2018. PMID : 29694279.
- [270] U. Chaudhary, N. Birbaumer, and A. Ramos-Murguialday, “Chapter 5 - brain–computer interfaces in the completely locked-in state and chronic stroke,” in *Brain-Computer Interfaces : Lab Experiments to Real-World Applications* (D. Coyle, ed.), vol. 228 of *Progress in Brain Research*, pp. 131 – 161, Elsevier, 2016.
- [271] J. Luauté, D. Morlet, and J. Mattout, “Bci in patients with disorders of consciousness : Clinical perspectives,” *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, vol. 58, no. 1, pp. 29 – 34, 2015. Brain Computer Interfaces (BCIs) / Coordinated by Jacques Luauté and Isabelle Laffont.

- 
- [272] J. Pan, Q. Xie, Y. He, F. Wang, H. Di, S. Laureys, R. Yu, and Y. Li, “Detecting awareness in patients with disorders of consciousness using a hybrid brain-computer interface,” *Journal of Neural Engineering*, vol. 11, p. 056007, 08 2014.
- [273] F. Cincotti, F. Pichiorri, P. Arico, F. Aloise, F. Leotta, F. de Vico Fallani, J. R. Millan, M. Molinari, and D. Mattia, “EEG-based brain-computer interface to support post-stroke motor rehabilitation of the upper limb,” *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, vol. 2012, pp. 4112–4115, 2012.
- [274] F. Pichiorri, F. De Vico Fallani, F. Cincotti, F. Babiloni, M. Molinari, S. Kleih, C. Neuper, A. Kubler, and D. Mattia, “Sensorimotor rhythm-based brain-computer interface training : The impact on motor cortical responsiveness,” *Journal of neural engineering*, vol. 8, p. 025020, 03 2011.
- [275] M. A. Cervera, S. R. Soekadar, J. Ushiba, J. d. R. Millán, M. Liu, N. Birbaumer, and G. Garipelli, “Brain-computer interfaces for post-stroke motor rehabilitation : a meta-analysis,” *Annals of Clinical and Translational Neurology*, vol. 5, no. 5, pp. 651–663, 2018.
- [276] D. Plass-Oude Bos, B. Reuderink, B. Laar, H. Gürkök, C. Mühl, M. Poel, D. Heylen, and A. Nijholt, “Human-computer interaction for bci games usability and user experience,” pp. 277–281, 10 2010.
- [277] D. Marshall, D. Coyle, S. Wilson, and M. Callaghan, “Games, gameplay, and bci : The state of the art,” *Computational Intelligence and AI in Games, IEEE Transactions on*, vol. 5, pp. 82–99, 06 2013.
- [278] E. Loup-Escande, F. Lotte, G. Loup, and A. Lécuyer, *User-Centered BCI Videogame Design*, pp. 225–250. Singapore : Springer Singapore, 2017.
- [279] J. I. Muenssinger, S. Halder, S. Kleih, A. Furdea, V. Raco, A. Hoesle, and A. Kubler, “Brain painting : First evaluation of a new brain–computer interface application with als-patients and healthy volunteers,” *Frontiers in Neuroscience*, vol. 4, p. 182, 2010.
- [280] A. Kübler, E. M. Holz, A. Riccio, C. Zickler, T. Kaufmann, S. C. Kleih, P. Staiger-Sälzer, L. Desideri, E.-J. Hoogerwerf, and D. Mattia, “The user-centered design as novel perspective for evaluating the usability of bci-controlled applications,” *PLoS ONE*, vol. 9, pp. 1–22, 12 2014.
- [281] C. Zickler, S. Halder, S. C. Kleih, C. Herbert, and A. Kübler, “Brain painting : Usability testing according to the user-centered design in end users with severe motor paralysis,” *Artificial Intelligence in Medicine*, vol. 59, no. 2, pp. 99 – 110, 2013. Special Issue : Brain-computer interfacing.
- [282] F. Dehais, A. Dupres, G. Di Flumeri, K. Verdiere, G. Borghini, F. Babiloni, and R. Roy, “Monitoring pilot’s cognitive fatigue with engagement features in simulated and actual flight conditions using an hybrid fnirs-eeeg passive bci,” pp. 544–549, 10 2018.
- [283] F. Dehais and D. E. Callan, “A neuroergonomics approach to human performance in aviation,” in *Advances in Aviation Psychology, vol. 3* (M. A. Vidulich and P. S. Tsang, eds.), vol. 3, pp. 123–142, CRC Press, February 2019.
- [284] C. Lindig León, *Classification multilabels à partir de signaux EEG d’imaginaires motrices combinées : application au contrôle 3D d’un bras robotique*. PhD thesis, Université de Lorraine, 2017. Thèse de doctorat dirigée par Hutt, Axel Informatique Université de Lorraine 2017.

- [285] D. J. McFarland, D. J. Krusienski, and J. R. Wolpaw, “Brain–computer interface signal processing at the wadsworth center : mu and sensorimotor beta rhythms,” in *Event-Related Dynamics of Brain Oscillations* (C. Neuper and W. Klimesch, eds.), vol. 159 of *Progress in Brain Research*, pp. 411 – 419, Elsevier, 2006.
- [286] C. Neuper, R. Scherer, S. Wriessnegger, and G. Pfurtscheller, “Motor imagery and action observation : Modulation of sensorimotor brain rhythms during mental control of a brain-computer interface,” *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, vol. 120, pp. 239–47, 02 2009.
- [287] B. Blankertz, C. Sannelli, S. Halder, E. M. Hammer, A. Kübler, K.-R. Müller, G. Curio, and T. Dickhaus, “Neurophysiological predictor of smr-based bci performance,” *NeuroImage*, vol. 51, no. 4, pp. 1303 – 1309, 2010.
- [288] F. Lotte, C. Guan, and K. K. Ang, “Comparison of designs towards a subject-independent brain-computer interface based on motor imagery,” in *2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 4543–4546, Sep. 2009.
- [289] A. J. Villar, “Comparative study of robust methods for motor imagery classification based on csp and lda,” in *VII Latin American Congress on Biomedical Engineering CLAIB 2016, Bucaramanga, Santander, Colombia, October 26th -28th, 2016* (I. Torres, J. Bustamante, and D. A. Sierra, eds.), (Singapore), pp. 126–129, Springer Singapore, 2017.
- [290] M. Mirnaziri, M. Rahimi, S. Alavikakhaki, and R. Ebrahimpour, “Using combination of mu, beta and gamma bands in classification of eeg signals,” *Basic and clinical neuroscience*, vol. 4, pp. 76–87, 01 2013.
- [291] B. Blankertz, R. Tomioka, S. Lemm, M. Kawanaba, and K. Müller, “Optimizing spatial filters for robust EEG single-trial analysis,” *IEEE Signal processing magazine*, 2008.
- [292] A. Duprès, F. Cabestaing, and J. Rouillard, “Human expert supervised selection of time-frequency intervals in eeg signals for brain-computer interfacing,” in *2016 24th European Signal Processing Conference (EUSIPCO)*, pp. 1733–1737, IEEE, 2016.
- [293] Y. Fang, M. Chen, and X. Zheng, “Extracting features from phase space of eeg signals in brain–computer interfaces,” *Neurocomputing*, vol. 151, pp. 1477 – 1485, 2015.
- [294] C. Vidaurre and B. Blankertz, “Towards a cure for bci illiteracy,” *Brain topography*, vol. 23, pp. 194–8, 11 2009.
- [295] H. Yang and S. Wu, “Eeg classification for bci based on csp and svm-ga,” *Applied Mechanics and Materials*, vol. 459, pp. 228–231, 10 2013.
- [296] L. Wang, G. Xu, S. Yang, J. Wang, M. Guo, and W. Yan, “Motor imagery bci research based on sample entropy and svm,” in *2012 Sixth International Conference on Electromagnetic Field Problems and Applications*, pp. 1–4, June 2012.
- [297] A. Barachant, S. Bonnet, M. Congedo, and C. Jutten, “Riemannian geometry applied to bci classification,” in *International Conference on Latent Variable Analysis and Signal Separation*, pp. 629–636, Springer, 2010.
- [298] A. Barachant, S. Bonnet, M. Congedo, and C. Jutten, “Classification of covariance matrices using a riemannian-based kernel for bci applications,” *Neurocomputing*, vol. 112, pp. 172–178, 2013.
- [299] F. Yger, M. Berar, and F. Lotte, “Riemannian approaches in brain-computer interfaces : A review,” *IEEE Transactions on Neural System and Rehabilitation Engineering*, vol. PP, 10 2017.

- 
- [300] N. T. Gayraud, A. Rakotomamonjy, and M. Clerc, "Optimal transport applied to transfer learning for p300 detection," in *BCI 2017-7th Graz Brain-Computer Interface Conference*, p. 6, 2017.
- [301] Y. Blokland, L. Spyrou, J. Lerou, J. Mourisse, G. J. Scheffer, G. Geffen, J. Farquhar, and J. Bruhn, "Detection of attempted movement from the eeg during neuromuscular block : Proof of principle study in awake volunteers," *Scientific reports*, vol. 5, p. 12815, 08 2015.
- [302] Y. Blokland, J. Farquhar, J. Lerou, J. Mourisse, G. J. Scheffer, G.-J. van Geffen, L. Spyrou, and J. Bruhn, "Decoding motor responses from the eeg during altered states of consciousness induced by propofol," *Journal of Neural Engineering*, vol. 13, no. 2, p. 026014, 2016.
- [303] Y. Blokland, R. Vlek1, B. Karaman, F. Özin, D. Thijssen, T. Eijsvogels, W. Colier, M. Floor-Westerdijk, J. Bruhn, and J. Farquhar, "Detection of event-related desynchronization during attempted and imagined movements in tetraplegics for brain switch control," in *2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 3967–3969, Aug 2012.
- [304] S. Hotz-Boendermaker, M. Funk, P. Summers, P. Brugger, M.-C. Hepp-Reymond, A. Curt, and S. S. Kollias, "Preservation of motor programs in paraplegics as demonstrated by attempted and imagined foot movements," *NeuroImage*, vol. 39, no. 1, pp. 383 – 394, 2008.
- [305] S. Arroyo, R. P. Lesser, B. Gordon, S. Uematsu, D. Jackson, and R. Webber, "Functional significance of the mu rhythm of human cortex : an electrophysiologic study with subdural electrodes," *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 87, no. 3, pp. 76 – 87, 1993.
- [306] A. Muralidharan, J. Chae, and D. Taylor, "Extracting attempted hand movements from eegs in people with complete hand paralysis following stroke," *Frontiers in neuroscience*, vol. 5, p. 39, 03 2011.
- [307] B. Allison and C. Neuper, *Brain-computer interfaces : applying our minds to human-computer interaction*, ch. Could anyone use a BCI?, pp. 35–54. Elsevier, 2010.
- [308] V. V. Nikulin, F. U. Hohlefeld, A. M. Jacobs, and G. Curio, "Quasi-movements : A novel motor-cognitive phenomenon," *Neuropsychologia*, vol. 46, no. 2, pp. 727 – 742, 2008.
- [309] Y. Blokland, L. Spyrou, J. Lerou, J. Mourisse, G. J. Scheffer, G. Geffen, J. Farquhar, and J. Bruhn, "Decoding motor responses from the eeg during altered states of consciousness induced by propofol," *Journal of Neural Engineering*, vol. 13, no. 2, p. 026014, 2016.
- [310] C. Neuper and G. Pfurtscheller, "Electroencephalographic characteristics during motor imagery," *The Neurophysiological Foundations of Mental and Motor Imagery*, 01 2012.
- [311] M. Clerc, E. Dauce, and J. Mattout, *Brain-computer interfaces. Vol 1, foundations and methods*, ch. Adaptive Methods in Machine Learning, pp. 209–211. London ISTE Ltd Hoboken, 2016.
- [312] A. A. Nooh, J. Yunus, and S. Mohd Daud, "A review of asynchronous electroencephalogram-based brain computer interface systems," p. 12\_19, 01 2011.
- [313] G. Müller-Putz, R. Scherer, G. Pfurtscheller, and R. Rupp, "Brain-computer interfaces for control of neuroprostheses : from synchronous to asynchronous mode of operation / brain-computer interfaces zur steuerung von neuroprothesen : von der synchronen zur asynchronen funktionsweise," *Biomedizinische Technik. Biomedical engineering*, vol. 51, pp. 57–63, 02 2006.

- [314] R. Leeb, D. Friedman, G. Müller-Putz, R. Scherer, M. Slater, and G. Pfurtscheller, "Self-paced (asynchronous) bci control of a wheelchair in virtual environments : A case study with a tetraplegic," *Computational intelligence and neuroscience*, pp. 1–8, 2007. Special issue "Brain-Computer Interfaces : Towards Practical Implementations and Potential Applications".
- [315] D. Valeriani and A. Matran-Fernandez, *Past and Future of Multi-Mind Brain-Computer Interfaces*. 01 2018.
- [316] J. Meng, B. J. Edelman, J. Olsoe, G. Jacobs, S. Zhang, A. Beyko, and B. He, "A study of the effects of electrode number and decoding algorithm on online eeg-based bci behavioral performance," *Frontiers in Neuroscience*, vol. 12, p. 227, 2018.
- [317] O. Bai, Z. Mari, S. Vorbach, and M. Hallett, "Asymmetric spatiotemporal patterns of event-related desynchronization preceding voluntary sequential finger movements : a high-resolution EEG study," *Clinical Neurophysiology*, vol. 116, pp. 1213–1221, 2005.
- [318] S. Fok, R. Schwartz, M. Wronkiewicz, C. Holmes, J. Zhang, T. Somers, D. Bundy, and E. Leuthardt, "An EEG-based brain computer interface for rehabilitation and restoration of hand control following stroke using ipsilateral cortical physiology.," *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, vol. 2011, pp. 6277–6280, 2011.
- [319] E. Formaggio, S. Storti, I. Galazzo, M. Gandolfi, C. Geroïn, N. Smania, L. Speria, A. Waldner, A. Fiaschi, and P. Manganotti, "Modulation of event-related desynchronization in robot-assisted hand performance : brain oscillatory changes in active, passive and imagined movements," *J Neuroeng Rehabil*, pp. 10–24, 2013.
- [320] G. Pfurtscheller and T. Solis-Escalante, "Could the beta rebound in the eeg be suitable to realize a "brain switch" ?," *Clin Neurophysiol*, vol. 120, pp. 24–29, Jan 2009.
- [321] C. Jeunet, C. Vi, D. Spelmezan, B. N’Kaoua, F. Lotte, and S. Subramanian, "Continuous tactile feedback for motor-imagery based brain-computer interaction in a multitasking context," *Human-Computer Interaction*, pp. 488–505, 2015.
- [322] H. Kornhuber and L. Deecke, "Changes in the brain potential in voluntary movements and passive movements in man : readiness potential and reafferent potentials," *Pflügers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere*, vol. 10, no. 284, pp. 1–17, 1965.
- [323] H. Shibasaki and M. Hallett, "What is the Bereitschaftspotential?," *Clin Neurophysiol*, vol. 117, no. 11, pp. 2341–56, 2006.
- [324] M. Desmurget, D. Pelisson, Y. Rossetti, and C. Prablanc, "From eye to hand : planning goal-directed movements," *Neurosci Biobehav Rev*, vol. 22, no. 6, pp. 761–788, 1998.
- [325] A. Berthoz, ch. La décision, p. 221. 2003.
- [326] A. Compston, "The berger rhythm : potential changes from the occipital lobes in man, by E.D. adrian and B.H.C. matthews (from the physiological laboratory, cambridge). brain 1934 : 57 ; 355–385.," *Brain*, vol. 133, no. 1, pp. 3–6, 2010.
- [327] R. Barry, A. Clarke, S. Johnstone, and C. Brown, "EEG differences in children between eyes-closed and eyes-open resting conditions," *Clin Neurophysiol*, vol. 120, no. 10, pp. 1806–1811, 2009.
- [328] R. J. Barry, A. R. Clarke, S. J. Johnstone, C. A. Magee, and J. A. Rushby, "EEG differences between eyes-closed and eyes-open resting conditions," *Clinical Neurophysiology*, vol. 118, no. 12, pp. 2765–2773, 2007.
- [329] X. Li, S. Cui, and L. Voss, "Using permutation entropy to measure the electroencephalographic effects of sevoflurane," *Anesthesiology*, vol. 109, pp. 448–56, 10 2008.

- 
- [330] R. M. Chapman, J. C. Armington, and H. R. Bragdon, “A quantitative survey of kappa and alpha EEG activity,” *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 14, no. 6, pp. 858 – 868, 1962.
- [331] J. Volavka, M. Matoušek, and J. Roubíček, “Mental arithmetic and eye opening. an EEG frequency analysis and GSR study,” *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 22, no. 2, pp. 174 – 176, 1967.
- [332] H. Legewie, O. Simonova, and O. Creutzfeldt, “EEG changes during performance of various tasks under open- and closed-eye conditions,” *Electroencephalography Clinical Neurophysiology*, vol. 27, no. 5, pp. 470–479, 1969.
- [333] R. J. Barry and F. M. D. Blasio, “Eeg differences between eyes-closed and eyes-open resting remain in healthy ageing,” *Biological Psychology*, vol. 129, pp. 293 – 304, 2017.
- [334] W. Nan, F. Wan, Q. Tang, C. M. Wong, B. Wang, and A. Rosa, “Eyes-closed resting eeg predicts the learning of alpha down-regulation in neurofeedback training,” *Frontiers in Psychology*, vol. 9, p. 1607, 2018.
- [335] D. Hübner, A. Schall, N. Prange, and M. Tangermann, “Eyes-closed increases the usability of brain-computer interfaces based on auditory event-related potentials,” *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 12, p. 391, 2018.
- [336] H. Cho, M. Ahn, M. Kwon, and S. Jun, *A Step-by-Step Tutorial for a Motor Imagery-Based BCI*, pp. 445–460. 01 2018.
- [337] G. Gratton, “Dealing with artifacts : The eeg contamination of the event-related brain potential,” *Behavior Research Methods, Instruments, and Computers*, vol. 30, pp. 44–53, Mar 1998.
- [338] S. Hoffmann and M. Falkenstein, “The correction of eye blink artefacts in the eeg : A comparison of two prominent methods,” *PLoS One*, vol. 3, pp. 1–11, 08 2008.
- [339] K. Westphal, B. Grozinger, V. Diekmann, and H. Kornhuber, “EEG-blocking before and during voluntary movements : difference between the eyes-closed and the eyes-open condition,” *Arch Ital Biol*, vol. 131, no. 1, pp. 25–35, 1993.
- [340] Y. Renard, F. Lotte, G. Gibert, M. Congedo, E. Maby, V. Delannoy, O. Bertrand, and A. Lécuyer, “Openvibe : An open-source software platform to design, test and use brain-computer interfaces in real and virtual environments,” *Presence : teleoperators and virtual environments*, vol. 10, no. 1, 2010.
- [341] A. Delorme and S. Makeig, “EEGLAB : an open source toolbox for analysis of single-trial eeg dynamics including independent component analysis,” *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 134(1), pp. 9–21, 2004.
- [342] F. Perrin, J. Pernier, O. Bertrand, and J. Echallier, “Spherical splines for scalp potential and current density mapping,” *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 72, no. 2, pp. 184–187, 1989.
- [343] C. Brunner, A. Delorme, and S. Makeig, “EEGLAB - an open source matlab toolbox for electrophysiological research,” *Biomed Tech 2013*, vol. 58, 2013.
- [344] G. Pfurtscheller, M. Woertz, G. Müller, S. Wriessnegger, and K. Pfurtscheller, “Contrasting behavior of beta event-related synchronization and somatosensory evoked potential after median nerve stimulation during finger manipulation in man,” *Neuroscience Letters*, vol. 323, no. 2, pp. 113 – 116, 2002.



- [345] C. Lindig-León and L. Bougrain, “Comparison of sensorimotor rhythms in eeg signals during simple and combined motor imageries over the contra and ipsilateral hemispheres,” in *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, pp. 3953–3956, 2015.
- [346] E. Rodrigues, T. Lemos, B. Gouvea, E. Volchan, L. Imbiriba, and C. Vargas, “Kinesthetic motor imagery modulates body sway,” *Neuroscience*, vol. 169, no. 2, pp. 743 – 750, 2010.
- [347] E. Marx, A. Deutschlander, T. Stephan, M. Dieterich, M. Wiesmann, and T. Brandt, “Eyes open and eyes closed as rest conditions : impact on brain activation patterns,” *Neuroimage*, vol. 21, no. 4, pp. 1818–1824, 2004.
- [348] B. Liang, D. Zhang, W. Wen, P. Xu, W. Peng, W. Huang, M. Liu, and R. Huang, “brain spontaneous fluctuations in sensorimotor regions were directly related to eyes open and eyes closed : evidences from a machine learning approach,” *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 8, no. 645, 2014.
- [349] F. Miraglia, F. Vecchio, P. Bramanti, and P. Rossini, “EEG characteristics in "eyes-open" versus "eyes-closed" conditions : Small world network architecture in healthy aging and age-related brain degeneration,” *Clinical Neurophysiology*, vol. 127, no. 2, pp. 1261–1268, 2016.
- [350] C. Cambieri, E. Iacovelli, M. Gori, E. Onesti, M. Ceccanti, V. Frasca, and M. Inghilleri, “Effects of visual deprivation on primary motor cortex excitability : a study on healthy subjects based on repetitive transcranial magnetic stimulation,” *Exp Brain Res*, no. 235, pp. 2059–2067, 2017.
- [351] H. Shibasaki, N. Sadato, H. Lyshkova, Y. Yonekura, M. Hiroshi, H. Manabu, N. Takashi, S. Shugo, M. Yasuhiro, I. Akio, M. Masahito, F. Hidenao, A. Renin, and K. Junji, “Both primary motor cortex and supplementary motor area play an important role in complex finger movements,” *Brain*, vol. 116, pp. 1387–1398, 1993.
- [352] B. Pastötter, F. Berchtold, and K.-H. T. Bäuml, “Oscillatory correlates of controlled speed-accuracy tradeoff in a response-conflict task,” *Hum Brain Mapp*, vol. 33, pp. 1834–49, Aug 2012.
- [353] K. Anderson and M. Ding, “Attentional modulation of the somatosensory mu rhythm,” *Neuroscience*, vol. 180, pp. 165 – 180, 2011.
- [354] R. Kristeva-Feige, C. Fritsch, J. Timmer, and C.-H. Lücking, “Effects of attention and precision of exerted force on beta range eeg-emg synchronization during a maintained motor contraction task,” *Clinical Neurophysiology*, vol. 113, no. 1, pp. 124 – 131, 2002.
- [355] Y. Hashimoto and J. Ushiba, “Eeg-based classification of imaginary left and right foot movements using beta rebound,” *Clinical Neurophysiology*, vol. 124, pp. 2153–2160, 11 2013.
- [356] E. Thomas, J. Fruitet, and M. Clerc, “Investigating brief motor imagery for an erd/ers based bci,” *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, vol. 2012, pp. 2929–2932, 2012.
- [357] S. Rimbart, C. Lindig-Leon, and L. Bougrain, “Profiling BCI users based on contralateral activity to improve kinesthetic motor imagery detection,” *IEEE Neural Engineering (NER) 2017*, 2017.
- [358] S. Shahid, R. Sinha, and G. Prasad, “Mu and beta rhythm modulations in motor imagery related post-stroke eeg : A study under bci framework for post-stroke rehabilitation,” *BMC Neuroscience*, vol. 11, 07 2010.

- 
- [359] B. Blankertz, K. . Muller, D. J. Krusienski, G. Schalk, J. R. Wolpaw, A. Schlogl, G. Pfurtscheller, J. R. Millan, M. Schroder, and N. Birbaumer, “The bci competition iii : validating alternative approaches to actual bci problems,” *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 14, pp. 153–159, June 2006.
- [360] B. LIBET, C. GLEASON, E. WRIGHT, and D. Pearl, “Time of conscious intention to act in relation to onset of cerebral activity (readiness-potential) : The unconscious initiation of a freely voluntary act,” *Brain : a journal of neurology*, vol. 106 (Pt 3), pp. 623–42, 10 1983.
- [361] A. Kübler, S. Kleih, and D. Mattia, *Brain Computer Interfaces for Cognitive Rehabilitation After Stroke*, vol. 15, pp. 847–852. 10 2017.
- [362] A. Kübler, N. Neumann, B. Wilhelm, T. Hinterberger, and N. Birbaumer, “Predictability of brain–computer communication,” *J Psychophysiol*, vol. 18, pp. 121–129, 2004.
- [363] S. Rimbart, S. Fleck, J. Nex, and L. Bougrain, “Nécessité d’un protocole d’apprentissage progressif pour la maîtrise d’une imagination motrice après un AVC,” in *28ième conférence francophone sur l’Interaction Homme-Machine*, Atelier sur les Nouvelles technologies pour les Aînés, défis et perspectives, (Fribourg, Switzerland), pp. 10–12, Oct. 2016.
- [364] H. Egeth and S. Yantis, “Visual attention : control, representation, and time course,” *Annu Rev Psychol*, vol. 48, pp. 269–97, 1997.
- [365] T. Kim and A. Cruz, “Differences in brain activation during motor imagery and action observation of golf putting,” *Scientifi Research and Essays*, vol. 6, no. 15, pp. 3132–3138, 2011.
- [366] J. Xie, G. Xu, A. Luo, M. Li, S. Zhang, C. Han, and W. Yan, “The role of visual noise in influencing mental load and fatigue in a steady-state motion visual evoked potential-based brain-computer interface,” *Sensors*, vol. 17, p. 1873, 08 2017.
- [367] C. S. Nam, Y. Jeon, Y.-J. Kim, I. Lee, and K. Park, “Movement imagery-related lateralization of event-related (de)synchronization (erd/ers) : Motor-imagery duration effects,” *Clinical Neurophysiology*, vol. 122, no. 3, pp. 567 – 577, 2011.
- [368] F. Cassim, W. Szurhaj, H. Sediri, D. Devos, J. Bourriez, I. Poirrot, P. Derambure, L. Defebvre, and J.-D. Guieu, “Brief and sustained movements : Differences in event-related (de)synchronization (erd/ers) patterns,” *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, vol. 111, pp. 2032–9, 12 2000.
- [369] F. Cassim, C. Monaca, W. Szurhaj, J. Bourriez, L. Defebvre, P. Derambure, and J. Guieu, “Does post-movement beta synchronization reflect an idling motor cortex?,” *Neuroreport*, vol. 12, pp. 3859–63, 01 2002.
- [370] N. Erbil and P. Ungan, “Changes in the alpha and beta amplitudes of the central EEG during the onset, continuation, and offset of long-duration repetitive hand movements,” *Brain Research*, no. 1169, pp. 44–56, 2007.
- [371] Y. Jeon, C. Nam, Y.-J. Kim, and M. Whang, “Event-related (de)synchronization (erd/ers) during motor imagery tasks : Implications for brain–computer interfaces,” *International Journal of Industrial Ergonomics*, vol. 41, pp. 428–436, 09 2011.
- [372] F. Di Rienzo, C. Collet, N. Hoyek, and A. Guillot, “Selective effect of physical fatigue on motor imagery accuracy,” *PLoS One*, vol. 7, pp. 1–11, 10 2012.
- [373] L. Tonin, R. Leeb, A. Sobolewski, and J. del R Millán, “An online EEG BCI based on covert visuospatial attention in absence of exogenous stimulation,” *Journal of Neural Engineering*, vol. 10, p. 056007, aug 2013.

- [374] A.-M. Brouwer, M. A. Hogervorst, J. B. F. van Erp, T. Heffelaar, P. H. Zimmerman, and R. Oostenveld, “Estimating workload using EEG spectral power and ERPs in the n-back task,” *Journal of Neural Engineering*, vol. 9, p. 045008, jul 2012.
- [375] G. Borghini, L. Astolfi, G. Vecchiato, D. Mattia, and F. Babiloni, “Measuring neurophysiological signals in aircraft pilots and car drivers for the assessment of mental workload, fatigue and drowsiness,” *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 44, pp. 58 – 75, 2014. Applied Neuroscience : Models, methods, theories, reviews. A Society of Applied Neuroscience (SAN) special issue.
- [376] S. Zhang and X. Gao, “The effect of visual stimuli noise and fatigue on steady-state visual evoked potentials,” *Journal of Neural Engineering*, vol. 16, p. 056023, sep 2019.
- [377] A. Myrden and T. Chau, “Effects of user mental state on eeg-bci performance,” *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 9, p. 308, 2015.
- [378] U. Talukdar and S. Hazarika, “Estimation of mental fatigue during eeg based motor imagery,” vol. 10127, pp. 122–132, 01 2017.
- [379] M. Ahn and S. Jun, “Performance variation in motor imagery brain–computer interface : A brief review,” *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 243, no. 1, pp. 103–110, 2015.
- [380] M. Zaepffel and T. Brochier, “Planning of visually guided reach-to-grasp movements : inference from reaction time and contingent negative variation (cnv).,” *Psychophysiology*, vol. 49, pp. 17–30, Jan 2012.
- [381] P. G., “Central beta rhythm during sensorimotor activities in man,” *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 51, pp. 253–64, March 1981.
- [382] J. Belić and A. Savić, “Detecting and comparing the onset of self-paced and cue-based finger movements from eeg signals,” in *2015 7th Computer Science and Electronic Engineering Conference (CEECE)*, pp. 157–160, Sep. 2015.
- [383] H. Shibasaki, “Cortical activities associated with voluntary movements and involuntary movements,” *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, vol. 123, pp. 229–43, 09 2011.
- [384] L. M. Parkes, M. C. M. Bastiaansen, and D. G. Norris, “Combining eeg and fmri to investigate the post-movement beta rebound,” *Neuroimage*, vol. 29, pp. 685–96, Feb 2006.
- [385] G. Pfurtscheller, C. Neuper, C. Brunner, and F. L. da Silva, “Beta rebound after different types of motor imagery in man,” *Neuroscience Letters*, vol. 378, no. 3, pp. 156 – 159, 2005.
- [386] C. Neuper and G. Pfurtscheller, “Event-related dynamics of cortical rhythms : frequency-specific features and functional correlates,” *Int J Psychophysiology*, vol. 43, pp. 41–58, 2001.
- [387] J.-R. Duann and J.-C. Chiou, “A comparison of independent event-related desynchronization responses in motor-related brain areas to movement execution, movement imagery, and movement observation,” *PLOS ONE*, vol. 11, pp. 1–16, 09 2016.
- [388] M. Salvaris and F. Sepulveda, “Classification effects of real and imaginary movement selective attention tasks on a p300-based brain–computer interface,” *Journal of neural engineering*, vol. 7, p. 056004, 10 2010.
- [389] A. Vuckovic and F. Sepulveda, “Quantification and visualisation of differences between two motor tasks based on energy density maps for brain–computer interface applications,” *Clinical Neurophysiology*, vol. 119, no. 2, pp. 446 – 458, 2008.

- 
- [390] T. P. S. Powell and V. B. Mountcastle, “Some aspects of the functional organization of the cortex of the postcentral gyrus of the monkey : a correlation of findings obtained in a single unit analysis with cytoarchitecture.,” *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, vol. 105, pp. 133–62, 1959.
- [391] J. Dien, “Issues in the application of the average reference : review, critiques, and recommendations,” *Behavior Research Methods*, vol. 30, p. 34, 1998.
- [392] A. Vasylev, S. Liburkina, L. Yakovlev, O. Perepelkina, and A. Kaplan, “Assessing motor imagery in brain computer-interface training : Psychological and neurophysiological correlates,” *Neuropsychologia*, vol. 97, pp. 56–65, 2017.
- [393] H. Toriyama, J. Ushiba, and J. Ushiyama, “Subjective vividness of kinesthetic motor imagery is associated with the similarity in magnitude of sensorimotor event-related desynchronization between motor execution and motor imagery,” *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 12, p. 295, 2018.
- [394] K. Oostra, A. Oomen, G. Vanderstraeten, and G. Vingerhoets, “Influence of motor imagery training on gait rehabilitation in sub-acute stroke : a randomized controlled trial,” *Journal of rehabilitation medicine*, vol. 47, 11 2014.
- [395] M. Ahn, H. Cho, S. Ahn, and S. C. Jun, “User’s self-prediction of performance in motor imagery brain-computer interface,” *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 59, no. 12, 2018.
- [396] M. Alegre, I. Gurtubay, A. Labarga, J. Iriarte, A. Malanda, and J. Artieda, “Alpha and beta oscillatory changes during stimulus-induced movement paradigms : Effect of stimulus predictability,” *Neuroreport*, vol. 14, pp. 381–5, 04 2003.
- [397] L. Doyle, K. Yarrow, and P. Brown, “Lateralization of event-related beta desynchronization in the eeg during pre-cued reaction time tasks,” *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, vol. 116, pp. 1879–88, 09 2005.
- [398] M. T. Jurkiewicz, W. C. Gaetz, A. C. Bostan, and D. Cheyne, “Post-movement beta rebound is generated in motor cortex : Evidence from neuromagnetic recordings,” *NeuroImage*, vol. 32, no. 3, pp. 1281 – 1289, 2006.
- [399] R. Salmelin, M. Hamalainen, M. Kajola, and R. Hari, “Functional segregation of movement-related rhythmic activity in the human brain,” *Neuroimage*, vol. 2, no. 4, pp. 237–243, 1995.
- [400] W. Szurhaj, P. Derambure, E. Labyt, F. Cassim, J. Bourriez, J. Isnard, J.-D. Guieu, and F. Mauguière, “Basic mechanisms of central rhythms reactivity to preparation and execution of a voluntary movement : A stereoelectroencephalographic study,” *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, vol. 114, pp. 107–19, 02 2003.
- [401] J. Qin, Y. Li, and A. Cichocki, *ICA and Committee Machine-Based Algorithm for Cursor Control in a BCI System*, pp. 973–978. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2005.
- [402] F. Lopes da Silva, “Neural mechanisms underlying brain waves : from neural membranes to networks,” *Electroencephalography Clinical Neurophysiology*, vol. 79, no. 2, pp. 81–93, 1991.
- [403] C. Neuper, M. Wörtz, and G. Pfurtscheller, “Erd/ers patterns reflecting sensorimotor activation and deactivation,” in *Event-Related Dynamics of Brain Oscillations* (C. Neuper and W. Klimesch, eds.), vol. 159 of *Progress in Brain Research*, pp. 211 – 222, Elsevier, 2006.

- [404] S. Boe, A. Gionfriddo, S. Kraeutner, A. Tremblay, G. Little, and T. Bardouille, “Laterality of brain activity during motor imagery is modulated by the provision of source level neurofeedback,” *NeuroImage*, vol. 101, pp. 159 – 167, 2014.
- [405] K. Takeda, Y. Gomi, I. Imai, N. Shimoda, M. Hiwatari, and H. Kato, “Shift of motor activation areas during recovery from hemiparesis after cerebral infarction : A longitudinal study with near-infrared spectroscopy,” *Neuroscience Research*, vol. 59, no. 2, pp. 136 – 144, 2007.
- [406] P. Suffczynski, J. P. Pijn, G. Pfurtscheller, and F. H. L. da Silva, “Event-related dynamics of alpha band rhythms : a neuronal network model of focal erd-surround ers,” 1999.
- [407] L. Jäncke, K. Lutz, and S. Méryllat (-Koenke), “Converging evidence of erd/ers and bold responses in motor control research,” *Progress in brain research*, vol. 159, pp. 261–71, 02 2006.
- [408] G. Pfurtscheller, “Induced oscillations in the alpha band : functional meaning,” *Epilepsia*, vol. 44, no. 12, pp. 2–8, 2003.
- [409] G. Pfurtscheller, C. Neuper, and J. Kalcher, “40-hz oscillations during motor behavior in man.,” *Neurosci Lett*, vol. 164, pp. 179–182, Dec 1993.
- [410] G. Pfurtscheller, G. R. Müller-Putz, R. Scherer, and C. Neuper, “Rehabilitation with brain-computer interface systems,” *Computer*, vol. 41, pp. 58–65, Oct 2008.
- [411] G. Reshmi and A. Amal, “Design of a bci system for piloting a wheelchair using five class mi based eeg,” pp. 25–28, 08 2013.
- [412] Y. Wang and T.-P. Jung, “A collaborative brain-computer interface for improving human performance,” *PLoS One*, vol. 6, pp. 1–11, 05 2011.
- [413] M. Ahn, H. Cho, S. Ahn, and S. Jun, “High theta and low alpha powers may be indicative of bci-illiteracy in motor imagery,” *PloS one*, vol. 8, p. e80886, 11 2013.
- [414] Z. Y. Chin, K. K. Ang, C. Wang, and C. Guan, “Online performance evaluation of motor imagery bci with augmented-reality virtual hand feedback,” in *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology*, pp. 3341–3344, Aug 2010.
- [415] T. Shiratori, H. Tsubakida, A. Ishiyama, and Y. Ono, “Three-class classification of motor imagery eeg data including ‘rest state’ using filter-bank multi-class common spatial pattern,” *3rd International Winter Conference on Brain-Computer Interface, BCI 2015*, 03 2015.
- [416] A. Vuckovic, S. Pangaro, and P. Finda, “Unimanual versus bimanual motor imagery classifiers for assistive and rehabilitative brain computer interfaces,” *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 26, pp. 2407–2415, 2018.
- [417] Z. xing Zhou, B. kun Wan, D. Ming, and H. zhi Qi, “A novel technique for phase synchrony measurement from the complex motor imaginary potential of combined body and limb action,” *Journal of Neural Engineering*, vol. 7, p. 046008, jun 2010.
- [418] L. Yao, J. Meng, D. Zhang, X. Sheng, and X. Zhu, “Combining motor imagery with selective sensation toward a hybrid-modality bci,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 61, pp. 2304–2312, Aug 2014.
- [419] T. Ma, H. Li, L. Deng, H. Yang, X. Lv, P. Li, F. Li, R. Zhang, T. Liu, D. Yao, and P. Xu, “The hybrid BCI system for movement control by combining motor imagery and moving onset visual evoked potential,” *Journal of Neural Engineering*, vol. 14, p. 026015, feb 2017.
- [420] C. Lindig Leon, *Multilabel classification of EEG-based combined motor imageries implemented for the 3D control of a robotic arm*. Theses, Université de Lorraine, 2017.

- 
- [421] F. Pedregosa, G. Varoquaux, A. Gramfort, V. Michel, B. Thirion, O. Grisel, M. Blondel, P. Prettenhofer, R. Weiss, V. Dubourg, J. Vanderplas, A. Passos, D. Cournapeau, M. Brucher, M. Perrot, and E. Duchesnay, “Scikit-learn : Machine learning in Python,” *Journal of Machine Learning Research*, vol. 12, pp. 2825–2830, 2011.
- [422] G. Pfurtscheller, M. Pregenzer, and C. Neuper, “Visualization of sensorimotor areas involved in preparation for hand movement based on classification of mu and central beta rhythms in single eeg trials in man.,” *Neurosci Lett*, vol. 181, pp. 43–46, Nov 1994.
- [423] J. Hohne and B. Blankertz, “Bbci-toolbox offline analysis,” *BBCI Winter School 2014*, no. 99, pp. 1–26, 2014.
- [424] K. K. Ang, Z. Y. Chin, C. Wang, C. Guan, and H. Zhang, “Filter bank common spatial pattern algorithm on bci competition iv datasets 2a and 2b,” *Frontiers in neuroscience*, vol. 6, p. 39, 2012.
- [425] P. Shenoy, M. Krauledat, B. Blankertz, R. P. N. Rao, and K.-R. Müller, “Towards adaptive classification for BCI,” *Journal of Neural Engineering*, vol. 3, pp. R13–R23, mar 2006.
- [426] M. Grosse-Wentrup and B. Scholkopf, *A Review of Performance Variations in SMR Based Brain Computer Interfaces (BCIs)*, pp. 39–51. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2013.
- [427] M. Grosse-Wentrup, M. Correspondence, and Grosse-Wentrup, “What are the causes of performance variation in brain-computer interfacing?,” *International Journal of Bioelectromagnetism www.ijbem.org*, vol. 13, 01 2011.
- [428] M. Ahn and S. C. Jun, “Performance variation in motor imagery brain-computer interface : a brief review.,” *J Neurosci Methods*, vol. 243, pp. 103–110, Mar 2015.
- [429] P. Eskandari and A. Erfanian, “Improving the performance of brain-computer interface through meditation practicing,” in *2008 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 662–665, Aug 2008.
- [430] L.-F. Tan, A. Jansari, S.-L. Keng, and S.-Y. Goh, “Effect of mental training on bci performance,” in *Human-Computer Interaction. Novel Interaction Methods and Techniques* (J. A. Jacko, ed.), (Berlin, Heidelberg), pp. 632–635, Springer Berlin Heidelberg, 2009.
- [431] L.-F. Tan, Z. Dienes, A. Jansari, and S.-Y. Goh, “Effect of mindfulness meditation on brain-computer interface performance,” *Consciousness and Cognition*, vol. 23, pp. 12 – 21, 2014.
- [432] E. A. Curran and M. J. Stokes, “Learning to control brain activity : A review of the production and control of eeg components for driving brain-computer interface (bci) systems,” *Brain and Cognition*, vol. 51, no. 3, pp. 326 – 336, 2003.
- [433] R. Zhang, P. Xu, R. Chen, F. Li, L. Guo, P. Li, T. Zhang, and D. Yao, “Predicting inter-session performance of smr-based brain-computer interface using the spectral entropy of resting-state eeg,” *Brain topography*, vol. 28, 03 2015.
- [434] C. Pomfrett, “Heart rate variability, bis and depth of anaesthesia,” *British Journal of Anaesthesia*, vol. 82, no. 5, pp. 659–662, 1999.
- [435] G. Schneider, A. Mappes, T. Neissendorfer, M. Schabacker, H. Kuppe, and E. Kochs, “Eeg-based indices of anaesthesia : correlation between bispectral index and patient state index?,” *European Journal of Anaesthesiology*, vol. 21, no. 1, p. 6–12, 2004.
- [436] Y. Hashimoto and J. Ushiba, “EEG-based classification of imaginary left and right foot movements using beta rebound,” *Clinical Neurophysiology*, vol. 124, no. 11, pp. 2153 – 2160, 2013.

- [437] G. Pfurtscheller, C. Neuper, C. Brunner, and F. Lopes da Silva, “Beta rebound after different types of motor imagery in man,” *Neuroscience Letters*, 2005.
- [438] F. Velasco-Álvarez and R. Ron-Angevin, “Asynchronous brain-computer interface to navigate in virtual environments using one motor imagery,” pp. 698–705, 06 2009.
- [439] E. Hammer, S. Halder, B. Blankertz, C. Sannelli, T. Dickhaus, S. Kleih, K.-R. Müller, and A. Kübler, “Psychological predictors of smr-bci performance,” *Biological psychology*, vol. 89, pp. 80–6, 09 2011.
- [440] C. Jeunet, E. Jahanpour, and F. Lotte, “Why standard brain-computer interface (bci) training protocols should be changed : An experimental study,” *Journal of Neural Engineering*, vol. 13, 04 2016.
- [441] E. Maby, *Technical Requirements for High-quality EEG Acquisition*, ch. 8, pp. 143–161. John Wiley and Sons, Ltd, 2016.
- [442] C. Jeunet, S. Debener, F. Lotte, J. Mattout, R. Scherer, and C. Zich, *Mind the Traps! Design Guidelines for Rigorous BCI Experiments*. 01 2018.
- [443] A. Usakli, “Improvement of eeg signal acquisition : An electrical aspect for state of the art of front end,” *Computational intelligence and neuroscience*, vol. 2010, p. 630649, 02 2010.
- [444] G. Pfurtscheller, A. J. Stancak, and G. Edlinger, “On the existence of different types of central beta rhythms below 30 hz.,” *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 102, pp. 316–325, Apr 1997.
- [445] L. Feuillet, H. Dufour, and J. Pelletier, “Brain of a white-collar worker,” *Lancet*, vol. 370, p. 262, 08 2007.
- [446] A. M. Cebolla, C. De Saedeleer, A. Bengoetxea, F. Leurs, C. Balestra, P. d’Alcantara, E. Palmero-Soler, B. Dan, and G. Cheron, “Movement gating of beta/gamma oscillations involved in the n30 somatosensory evoked potential,” *Human Brain Mapping*, vol. 30, no. 5, pp. 1568–1579, 2009.
- [447] G. Cheron, A. M. Cebolla, C. D. Saedeleer, A. Bengoetxea, F. Leurs, A. Leroy, and B. Dan, “Pure phase-locking of beta/gamma oscillation contributes to the n30 frontal component of somatosensory evoked potentials,” *BMC Neuroscience*, vol. 8, pp. 75 – 75, 2006.
- [448] E. Houdayer, E. Labyt, F. Cassim, J. Bourriez, and P. Derambure, “Relationship between event-related beta synchronization and afferent inputs : Analysis of finger movement and peripheral nerve stimulations,” *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, vol. 117, pp. 628–36, 04 2006.
- [449] S. Salenius, A. Schnitzler, R. Salmelin, V. Jousmaki, and R. Hari, “Modulation of human cortical rolandic rhythms during natural sensorimotor tasks.,” *Neuroimage*, vol. 5, pp. 221–228, Apr 1997.
- [450] A. Cebolla, C. Saedeleer, A. Bengoetxea, F. Leurs, C. Balestra, P. d’Alcantara, E. Palmero-Soler, B. Dan, and G. Cheron, “Movement gating of beta/gamma oscillations involved in the n30 somatosensory evoked potential,” *Human brain mapping*, vol. 30, pp. 1568–79, 05 2009.
- [451] D. Kumbhare, L. Robinson, and R. Buschbacher, *Buschbacher’s Manual of Nerve Conduction Studies, 3rd Edition*, ch. Mediane nerve to the abductor pellicis brevis, p. 10. Demos Medical Publishing New york, 2016.
- [452] X. Lei and K. Liao, “Understanding the influences of eeg reference : A large-scale brain network perspective,” *Frontiers in Neuroscience*, vol. 11, p. 205, 2017.

- 
- [453] D. Moretti, F. Babiloni, F. Carducci, F. Cincotti, E. Remondini, P. Rossini, S. Salinari, and C. Babiloni, "Computerized processing of eeg-eog-emg artifacts for multi-centric studies in eeg oscillations and event-related potentials," *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, vol. 47, pp. 199–216, 04 2003.
- [454] Y. Fang, M. Chen, X. Zheng, and R. F. Harrison, "Extending csp to detect motor imagery in a four-class bci," *Journal of Information and Computational Science*, vol. 9, no. 1, 2012.
- [455] A. Jain, R. Bansal, and K. Singh, "A comparative study of visual and auditory reaction times on the basis of gender and physical activity levels of medical first year students," *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, vol. 5, p. 122, 05 2015.
- [456] S. N. Baker, E. Olivier, and R. N. Lemon, "Coherent oscillations in monkey motor cortex and hand muscle emg show task-dependent modulation," *The Journal of Physiology*, vol. 501, no. 1, pp. 225–241, 1997.
- [457] B. Conway, D. Halliday, S. Farmer, P. Maas, A. Weir, and J. Rosenberg, "Synchronization between motor cortex and spinal motoneuronal pool during the performance of a maintained motor task in man," *The Journal of physiology*, vol. 489 ( Pt 3), pp. 917–24, 01 1996.
- [458] S. Rimbert, R. Al-Chwa, M. Zaepffel, and L. Bougrain, "Electroencephalographic modulations during an open- or closed-eyes motor task," *PeerJ*, p. e4492, 2018.
- [459] A. Engel and P. Fries, "Beta-band oscillations – signalling the status quo?," *Curr Opin Neurobiol*, vol. 20, no. 2, pp. 156–165, 2010.
- [460] P. L. Purdon, E. T. Pierce, E. A. Mukamel, M. J. Prerau, J. L. Walsh, K. F. K. Wong, A. F. Salazar-Gomez, P. G. Harrell, A. L. Sampson, A. Cimenser, S. Ching, N. J. Kopell, C. Tavares-Stoeckel, K. Habeeb, R. Merhar, and E. N. Brown, "Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol.," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 110, pp. E1142–51, Mar 2013.
- [461] E. Pasqualotto, S. Federici, and M. Belardinelli, "Toward functioning and usable brain-computer interfaces (bcis) : A literature review," *Disability and rehabilitation. Assistive technology*, vol. 7, pp. 89–103, 10 2011.
- [462] P. L. C. Rodrigues, C. Jutten, and M. Congedo, "Riemannian procrustes analysis : Transfer learning for brain-computer interfaces," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2018.
- [463] F. Lotte, "Signal processing approaches to minimize or suppress calibration time in oscillatory activity-based brain-computer interfaces," *Proceedings of the IEEE*, vol. 103, no. 6, pp. 871–890, 2015.
- [464] S. Rimbert, P. Riff, N. Gayraud, D. Schmartz, and L. Bougrain, "Median nerve stimulation based bci : A new approach to detect intraoperative awareness during general anesthesia," *Frontiers in Neuroscience*, vol. 13, p. 622, 2019.
- [465] S. Holm, "A simple sequentially rejective multiple test procedure," *Scandinavian Journal of Statistics*, vol. 6, no. 2, pp. 65–70, 1979.
- [466] Y. HOCHBERG, "A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance," *Biometrika*, vol. 75, pp. 800–802, 12 1988.
- [467] E. Parkkonen, K. Laaksonen, H. Piitulainen, L. Parkkonen, and N. Forss, "Modulation of the 20-hz motor-cortex rhythm to passive movement and tactile stimulation," *Brain and Behavior*, vol. 5, no. 5, p. e00328, 2015.



- [468] G. Cheron, A. Cebolla, C. Saedeleer, A. Bengoetxea, F. Leurs, A. Leroy, and B. Dan, “Pure phase-locking of beta/gamma oscillation contributes to the n30 frontal component of somatosensory evoked potentials,” *BMC neuroscience*, vol. 8, p. 75, 02 2007.
- [469] E. V. Friedrich, R. Scherer, and C. Neuper, “The effect of distinct mental strategies on classification performance for brain–computer interfaces,” *International Journal of Psychophysiology*, vol. 84, no. 1, pp. 86 – 94, 2012.
- [470] N. Mizuguchi, T. Yamagishi, H. Nakata, and K. Kanosue, “The effect of somatosensory input on motor imagery depends upon motor imagery capability,” *Frontiers in psychology*, vol. 6, p. 104, 02 2015.
- [471] C. Collet, A. Guillot, F. Lebon, T. Macintyre, and A. Moran, “Measuring motor imagery using psychometric, behavioral, and psychophysiological tools,” *Exercise and sport sciences reviews*, vol. 39, pp. 85–92, 12 2010.
- [472] A. J. Butler and S. J. Page, “Mental practice with motor imagery : evidence for motor recovery and cortical reorganization after stroke,” *Arch Phys Med Rehabil.*, vol. 87, pp. 2–11, 2006.
- [473] M. Gregg, C. Hall, and A. Butler, “The MIQ-RS : A suitable option for examining movement imagery ability,” *Evid Based Complement Alternat Med*, vol. 7, no. 2, pp. 249–257, 2010.
- [474] F. Lotte and C. Jeunet, “Defining and quantifying users’ mental imagery-based BCI skills : a first step,” *Journal of Neural Engineering*, vol. 15, p. 046030, jun 2018.
- [475] F. Lotte, L. Florian, and C. Mühl, “Flaws in current human training protocols for spontaneous brain-computer interfaces : lessons learned from instructional design,” *Frontiers in human neuroscience*, vol. 7, p. 568, 09 2013.
- [476] S. C. Wriessnegger, C. Brunner, and G. R. Müller-Putz, “Frequency specific cortical dynamics during motor imagery are influenced by prior physical activity,” *Frontiers in Psychology*, vol. 9, p. 1976, 2018.
- [477] M. Slimani, D. Tod, H. Chaabene, B. Miarka, and K. Chamari, “Effects of mental imagery on muscular strength in healthy and patient participants : A systematic review.,” *Journal of sports science and medicine*, vol. 15 3, pp. 434–450, 2016.
- [478] B. Mahmoudi and A. Erfanian, “Electro-encephalogram based brain-computer interface : improved performance by mental practice and concentration skills,” *Med Biol Eng Comput*, vol. 44, no. 11, pp. 959–69, 2006.
- [479] S. Braun, A. Beurskens, P. Borm, T. Schack, and D. Wade, “The effects of mental practice in stroke rehabilitation : a systematic review,” *Arch Phys Med Rehabil*, vol. 87, no. 6, pp. 842–52, 2006.
- [480] A. J. Butler and S. J. Page, “Mental practice with motor imagery : evidence for motor recovery and cortical reorganization after stroke.,” *Arch Phys Med Rehabil.*, vol. 87, pp. S2–11, dec. 2006.
- [481] F. Malouin, C. Richards, P. Jackson, M. Lafleur, A. Durand, and J. Doyon, “The kinaesthetic and visual imagery questionnaire for assessing motor imagery in persons with physical disabilities : a reliability and construct validity study,” *Neurol Phys Ther*, vol. 31, no. 1, pp. 20–29, 2007.
- [482] A. Vuckovic and B. Osuagwu, “Using a motor imagery questionnaire to estimate the performance of a brain-computer interface based on object oriented motor imagery,” *Clin Neurophysiol*, vol. 8, no. 124, pp. 1586–95, 2013.

- 
- [483] S. Marchesotti, M. Bassolino, A. Serino, H. Bleuler, and O. Blanke, “Quantifying the role of motor imagery in brain-machine interfaces,” *Scientific Reports*, vol. 6, no. 24076, 2016.
- [484] B. Loison, A. Moussaddaq, J. Cormier, I. Richard, A. Ferrapie, A. Ramond, and M. Dinomais, “Translation and validation of the french movement imagery questionnaire – revised second version (MIQ-RS),” *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, vol. 56, no. 3, pp. 157–173, 2013.
- [485] A. Bangor, p. Kortum, and J. Miller, “Determining what individual sus scores mean : adding an adjective rating scale,” *J. Usability Studies*, vol. 4, no. 3, pp. 114–123, 2009.
- [486] C. Lalongo, “Understanding the effect size and its measures,” *Biochemia Medica*, vol. 26, no. 2, pp. 150–163, 2016.
- [487] H. Mann and D. Whithney, “On a test of whether one of two random variables is stochastically largen than the other,” *Ann Math Statist*, vol. 18, no. 1, pp. 50–60, 1947.
- [488] M. Gregg, C. Hall, and E. Nederhof, “The imagery ability, imagery use, and performance relationship,” *The sport psychologist*, vol. 19, no. 1, pp. 93–99, 2005.
- [489] D. Bem, ch. In *Advances in Experimental Social Psychology*, pp. 1–62. 1972.
- [490] K. Martin, S. Moritz, and C. Hall, “Imagery use in sport : A literature review and applied model,” *The sport psychologist*, vol. 13, no. 3, pp. 245–268, 1999.
- [491] O. Granert, M. Peller, C. Gaser, S. Groppa, M. Hallett, A. Knutzen, G. Deuschl, K. Zeuner, and H. Siebner, “Manual activity shapes structure and function in contralateral human motor hand area,” *NeuroImage*, vol. 54, no. 1, pp. 32–41, 2011.
- [492] H. Weingartner, E. Joyce, K. Sirocco, C. Adams, M. Eckardt, T. George, and R. Lister, “Specific memory and sedative effects of the benzodiazepine triazolam,” *Journal of Psychopharmacology*, vol. 7, no. 4, pp. 305–315, 1993. PMID : 22290993.
- [493] A. Guillot and C. Collet, *The neurophysiological foundations of mental and motor imagery*. 01 2010.
- [494] L. Raisbeck, J. Diekfuss, W. Wyatt, and J. Shea, “Motor imagery, physical practice, and memory : The effects on performance and workload,” *Perceptual and Motor Skills*, vol. 121, 11 2015.
- [495] L. Mcavinue and I. Robertson, “Motor imagery : a multidimensional ability,” *Journal of Mental Imagery*, vol. 33, p. 99, 08 2010.
- [496] L. Mcavinue and I. Robertson, “Measuring motor imagery ability : A review,” *European Journal of Cognitive Psychology*, vol. 20, pp. 232–251, 03 2008.
- [497] S. Rimbert, N. Gayraud, L. Bougrain, M. Clerc, and S. Fleck, “Can a subjective questionnaire be used as brain-computer interface performance predictor?,” *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 12, p. 529, 2019.
- [498] U. Talukdar, S. M. Hazarika, and J. Q. Gan, “Motor imagery and mental fatigue : inter-relationship and eeg based estimation,” *Journal of Computational Neuroscience*, vol. 46, pp. 55–76, Feb 2019.
- [499] M. Grangeon, A. Guillot, and C. Collet, “Postural control during visual and kinesthetic motor imagery,” *Applied psychophysiology and biofeedback*, vol. 36, pp. 47–56, 03 2011.
- [500] S. de Vries and T. Mulder, “Motor imagery and stroke rehabilitation : A critical discussion,” *Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine*, vol. 39, pp. 5–13, 02 2007.

- [501] A. Roc, L. Pillette, and F. Lotte, “Toward understanding the influence of the experimenter on BCI performance,” in *Journée Jeunes Chercheurs en Interfaces Cerveau-Ordinateur et Neurofeedback (JJC-ICON’2018)*, (Toulouse, France), Apr. 2018.
- [502] A. Roc, L. Pillette, N. Bernard, and F. Lotte, “Would motor-imagery based bci user training benefit from more women experimenters?,” *8th Graz Brain-Computer Interface Conference 2019*, 05 2019.
- [503] F. Lotte, “On the need for alternative feedback training approaches for bci,” *Berlin Brain-Computer Interface Workshop*, 09 2012.
- [504] M.-C. Corsi, M. Chavez, D. Schwartz, L. Hugueville, A. N. Khambhati, D. S. Bassett, and F. D. V. Fallani, “Integrating eeg and meg signals to improve motor imagery classification in brain-computer interfaces,” 08 2018.
- [505] F. Škola, S. Tinková, and F. Liarokapis, “Progressive training for motor imagery brain-computer interfaces using gamification and virtual reality embodiment,” *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 13, p. 329, 2019.
- [506] J. Hamari, J. Koivisto, and H. Sarsa, “Does gamification work? — a literature review of empirical studies on gamification,” *Proceedings of the Annual Hawaii International Conference on System Sciences*, 01 2014.
- [507] S. Bottiroli, J. Dunlosky, K. Guerini, E. Cavallini, and C. Hertzog, “Does task affordance moderate age-related deficits in strategy production?,” *Neuropsychology, development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition*, vol. 17, pp. 591–602, 09 2010.
- [508] S. Kumar, E. Y. Yoon, and G. Humphreys, “The mu rhythm response to object affordance,” *Frontiers in Human Neuroscience - Front Hum Neurosci*, vol. 2, 01 2008.
- [509] M. Maranesi, L. Bonini, and L. Fogassi, “Cortical processing of object affordances for self and others’ action,” *Frontiers in psychology*, vol. 5, p. 538, 06 2014.
- [510] B. A. Osuagwu, M. Zych, and A. Vuckovic, “Is implicit motor imagery a reliable strategy for a brain–computer interface?,” *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 25, pp. 2239–2248, Dec 2017.
- [511] A. Thomschewski, A. Ströhlein, P. B. Langthaler, E. Schmid, J. Potthoff, P. Höller, S. Leis, E. Trinkka, and Y. Höller, “Imagine there is no plegia. mental motor imagery difficulties in patients with traumatic spinal cord injury,” *Frontiers in Neuroscience*, vol. 11, p. 689, 2017.
- [512] M. Krauledat, M. Tangermann, B. Blankertz, and K.-R. Müller, “Towards zero training for brain-computer interfacing,” *PLoS One*, vol. 3, pp. 1–12, 08 2008.
- [513] T. G. Bond, *Piaget’s Learning Theory*, pp. 2634–2636. Boston, MA : Springer US, 2012.
- [514] M. Jianjun and B. He, “Exploring training effect in 42 human subjects using a non-invasive sensorimotor rhythm based online bci,” *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 13, 04 2019.
- [515] S. Rimbart, D. Schmartz, L. Bougrain, C. Meistelman, C. Baumann, and P. Guerci, “Motana : study protocol to investigate motor cerebral activity during a propofol sedation,” *Trial*, vol. 20, p. 9, Sept. 2019.
- [516] H. Hentschke, A. Raz, B. Krause, C. Murphy, and M. Banks, “Disruption of cortical network activity by the general anesthetic isoflurane,” *Br.J Anaesth.*, vol. 119, pp. 685–696, 10 2017.
- [517] T. B. Sloan, *Chapter 49 Anesthesia effects and evoked potentials*, vol. 54 of *Supplements to Clinical Neurophysiology*, pp. 325 – 328. Elsevier, 2002.

- 
- [518] R. A. Veselis, V. A. Feshchenko, R. A. Reinsel, A. M. Dnistrian, B. J. Beattie, and T. J. Akhurst, “Thiopental and propofol affect different regions of the brain at similar pharmacologic effects.,” *Anesthesia and analgesia*, vol. 99 2, pp. 399–408, 2004.
- [519] A. Hudetz and G. Mashour, “Disconnecting consciousness : Is there a common anesthetic end point ?,” *Survey of Anesthesiology*, vol. 61, p. 69, 06 2017.
- [520] A. World Medical, “World medical association declaration of helsinki : ethical principles for medical research involving human subjects.,” *J Postgrad Med*, vol. 48, pp. 206–208, Jul-Sep 2002. KIE : KIE Bib : human experimentation.
- [521] T. Saito and M. Rehmsmeier, “The precision-recall plot is more informative than the roc plot when evaluating binary classifiers on imbalanced datasets,” *PLoS One*, vol. 10, pp. 1–21, 03 2015.
- [522] B. S. Chortkoff, E. I. n. Eger, D. P. Crankshaw, C. T. Gonsowski, R. C. Dutton, and P. Ionescu, “Concentrations of desflurane and propofol that suppress response to command in humans.,” *Anesth Analg*, vol. 81, pp. 737–743, Oct 1995.
- [523] S. Rimbert, M. Zaepffel, P. Riff, P. Adam, and L. Bougrain, “Hypnotic state modulates sensorimotor beta rhythms during real movement and motor imagery,” *Frontiers in Psychology*, vol. 10, p. 2341, 2019.
- [524] A. M. Cebolla and G. Cheron, “Understanding neural oscillations in the human brain : From movement to consciousness and vice versa,” *Frontiers in Psychology*, vol. 10, p. 1930, 2019.
- [525] B. Wang, Q. Bai, X. Jiao, E. Wang, and P. White, “Effect of sedative and hypnotic doses of propofol on the eeg activity of patients with or without a history of seizure disorders,” *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, vol. 87, no. 2, pp. 335–340, 1997.
- [526] H. Seifert, R. louin, P. Conard, and J. Gross, “Sedative doses of propofol increase beta activity of the processed electroencephalogram,” *Anesth Analg*, vol. 75, no. 5, pp. 976–8, 1993.
- [527] F. Giovannini and L. Buhry, “Tonic inhibition mediates a synchronisation enhancement during propofol anaesthesia in a network of hippocampal interneurons : a modelling study.” working paper or preprint, 2017.
- [528] M. ter Wal and P. Tiesinga, *Hippocampal Oscillations, Mechanisms (PING, ING, Sparse)*, pp. 1–14. New York, NY : Springer New York, 2013.
- [529] N. Kopell, C. Börgers, D. Pervouchine, P. Malerba, and A. Tort, *Gamma and Theta Rhythms in Biophysical Models of Hippocampal Circuits*, pp. 423–457. New York, NY : Springer New York, 2010.
- [530] I. A. Erchova, M. A. Lebedev, and M. E. Diamond, “Somatosensory cortical neuronal population activity across states of anaesthesia,” *European Journal of Neuroscience*, vol. 15, no. 4, pp. 744–752, 2002.
- [531] M. Arvaneh, C. Guan, K. K. Ang, and C. Quek, “Optimizing the channel selection and classification accuracy in eeg-based bci,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 58, pp. 1865–1873, June 2011.
- [532] X. Yong and C. Menon, “Eeg classification of different imaginary movements within the same limb,” *PloS one*, vol. 10, p. e0121896, 04 2015.
- [533] H. Iwakiri, N. Nishihara, O. Nagata, T. Matsukawa, M. Ozaki, and D. Sessler, “Individual effect-site concentrations of propofol are similar at loss of consciousness and at awakening,” *Anesthesia and analgesia*, vol. 100, pp. 107–10, 02 2005.

- [534] F. Lotte, “Signal processing approaches to minimize or suppress calibration time in oscillatory activity-based brain–computer interfaces,” *Proceedings of the IEEE*, vol. 103, pp. 871–890, June 2015.
- [535] V. Jayaram, M. Alamgir, Y. Altun, B. Schölkopf, and M. Grosse-Wentrup, “Transfer learning in brain-computer interfaces,” 12 2015.
- [536] A. Clerico, A. Tiwari, R. Gupta, S. Jayaraman, and T. H. Falk, “Electroencephalography amplitude modulation analysis for automated affective tagging of music video clips,” *Front. Comput. Neurosci.*, 2017.
- [537] N. Brodu, F. Lotte, and A. Lécuyer, “Exploring two novel features for eeg-based brain-computer interfaces : Multifractal cumulants and predictive complexity,” *Neurocomputing*, vol. 79, 03 2010.

# Liste des publications

## Journaux

1. **Rimbert S**, Guerci P, Schmartz D, Baumann, C, Gayraud N, Meistelman C, Bougrain L. (2020, *in submission*). Cerebral motor activity under propofol : towards intraoperative awareness recognition using BCI. *Anesthesiology*.
2. **Rimbert S** and Bougrain L. (2020, *in submission*). Detecting motor imagery using median nerve stimulation : a question of timing. *Journal of Neural Engineering*.
3. **Rimbert S**, Gayraud N, Bougrain L, Clerc M and Fleck S (2019) Can a Subjective Questionnaire Be Used as Brain-Computer Interface Performance Predictor? *Frontiers in Human Neuroscience*. 12 :529.
4. **Rimbert S**, Riff P, Gayraud N, Schmartz D and Bougrain L (2019) Median Nerve Stimulation Based BCI : A New Approach to Detect Intraoperative Awareness During General Anesthesia. *Frontiers in Neuroscience*. 13 :622.
5. **Rimbert S**, Schmartz D, Bougrain L. et al (2019) MOTANA : study protocol to investigate motor cerebral activity during a propofol sedation. *Trials* 20, 534.
6. **Rimbert S**, Zaepffel M, Riff P, Adam P and Bougrain L (2019) Hypnotic State Modulates Sensorimotor Beta Rhythms During Real Movement and Motor Imagery. *Frontiers in Psychology*.
7. **Rimbert S**, Al-Chwa R, Zaepffel M, Bougrain L (2018) Electroencephalographic modulations during an open- or closed-eyes motor task. *PeerJ* 6 :e4492.

## Conférences

1. Avilov L, **Rimbert S**, Popov A, Bougrain L. (2020, *submitted*) Deep Learning Techniques to Improve Intraoperative Awareness Detection from Electroencephalographic Signals. *IEEE EMBC 2020 Montreal, Canada*
2. **Rimbert S**, Guerci P, Gayraud N, Meistelman C, Bougrain L. Innovative Brain-Computer Interface based on motor cortex activity to detect accidental awareness during general anesthesia. *IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics, Oct 2019, Bari, Italy*.
3. Guerci P, **Rimbert S**, Schmartz D, Losser MR, Bougrain L, Meistelman C. (2019) Effet du propofol sur les synchronisations/désynchronisations neuronales corticales motrices analysées par une interface cerveau-machine : rapport préliminaire d'une étude prospective chez le volontaire sain. *Congrès SFAR 2019, Sep 2019, Paris, France*.
4. **Rimbert S**, Avilov O, Adam P, Bougrain L. (2019) Can suggestive hypnosis be used to improve Brain-Computer Interface performance?. *8th Graz Brain-Computer Interface Conference 2019, Sep 2019, Graz, Austria*.

5. Ranta R, Le Cam S, Bergmanis-Korats B, **Rimbert S**, Bougrain L. On source space resolution in EEG brain imaging for motor imagery. (2019) *9th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering, NER 2019, Mar 2019, San Francisco, United States.*
6. **Rimbert S**, Gayraud N, Clerc M, Fleck S, Bougrain L. (2018) Can the MIQ-RS questionnaire be used to estimate the performance of a MI-based BCI?. *2018 Seventh International BCI Meeting, May 2018, Pacific Grove, United States.*
7. Sanchez M, Mishima S, Fujiwara M, Ai G, Jouaiti M, Kobryn Y, **Rimbert S**, Bougrain L, Henaff P, Wagatsuma H. (2018) Methodological Design for Integration of Human EEG Data with Behavioral Analyses into Human-Human/Robot Interactions in a Real-World Context. *International Conference on Innovative Computing, Information and Control, Aug 2019, Seoul, South Korea.* pp.8.
8. **Rimbert S**, Bougrain L, Orhand R, Nex J, Gaborit S, Fleck S. (2017) Grasp'it : une interface cerveau-ordinateur pour l'amélioration de l'apprentissage d'une tâche d'imagination motrice kinesthésique. *29ème conférence francophone sur l'Interaction Homme-Machine, Aug 2017, Poitiers, France.*
9. **Rimbert S**. (2017) Conception d'une interface cerveau-ordinateur pour une meilleure surveillance des réveils peropératoires au cours d'une anesthésie générale. *29eme conférence francophone sur l'Interaction Homme-Machine, Aug 2017, Poitiers, France.*
10. Lindig-Leon C, **Rimbert S**, Avilov O, Bougrain L. (2017) Scalp EEG Activity During Simple and Combined Motor Imageries to Control a Robotic Arm. *2017 IEEE First Ukraine Conference on Electrical and Computer Engineering, May 2017, Kiev, Ukraine.*
11. **Rimbert S**, Avilov O, Bougrain L. (2017) Discrete motor imageries can be used to allow a faster detection. *7th Graz Brain-Computer Interface Conference 2017, Sep 2017, Graz, Austria.*
12. **Rimbert S**, Lindig-León C, Bougrain L. (2017) Profiling BCI users based on contralateral activity to improve kinesthetic motor imagery detection. *8th International IEEE EMBS Conference On Neural Engineering, May 2017, Shanghai, China.*
13. **Rimbert S**, Lindig-León C, Fedotenkova M, Bougrain L. (2017) Modulation of beta power in EEG during discrete and continuous motor imageries. *8th International IEEE EMBS Conference On Neural Engineering, May 2017, Shanghai, China.*
14. **Rimbert S**, Fleck S, Nex J, Bougrain L. (2016) Nécessité d'un protocole d'apprentissage progressif pour la maîtrise d'une imagination motrice après un AVC. *28ième conférence francophone sur l'Interaction Homme-Machine, Oct 2016, Fribourg, Suisse.* pp.10-12.
15. **Rimbert S**, Bougrain (2016) Comparison Between Discrete and Continuous Motor Imageries : toward a Faster Detection. *International Brain Computer Interface Meeting 2016, May 2016, California, United States.*
16. **Rimbert S**, Bougrain L, Lindig-León C, Serrière G, Giovannini F, Hutt A. (2015) Amplitude and latency of EEG Beta activity during real movements, discrete and continuous motor imageries. *Bernstein Conference 2015, Sep 2015, Bernstein, Germany.*
17. Lindig-León C, Bougrain L, **Rimbert S**. Alpha rebound improves on-line detection of the end of motor imageries. *IEEE EMBS Neural engineering conference , Apr 2015, Montpellier, France.*
18. Lindig-León C, Bougrain L, **Rimbert S**. On-line identification of the end of motor imageries based on the alpha rebound detection. (2015) *24th Annual Computational Neuroscience Meeting, Jul 2015, Prague, Czech Republic.*