



HAL
open science

Étude de relations entre activités aux échelles cellulaires et macroscopiques. Application au système visuel de reconnaissance des visages

Pauline Jurczynski

► To cite this version:

Pauline Jurczynski. Étude de relations entre activités aux échelles cellulaires et macroscopiques. Application au système visuel de reconnaissance des visages. Automatique / Robotique. Université de Lorraine, 2023. Français. NNT : 2023LORR0084 . tel-04213836

HAL Id: tel-04213836

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-04213836>

Submitted on 21 Sep 2023

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.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

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 bibliothèque : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Étude de relations entre activités aux échelles cellulaires et macroscopiques. Application au système visuel de reconnaissance des visages.

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 14 juin 2023

pour l'obtention du

Doctorat de l'Université de Lorraine

(Spécialité Automatique, Traitement du signal et des Images, Génie informatique)

par

Pauline Jurczynski

Composition du jury

Président : Valérie LOUIS DORR, CRAN UMR 7039 Université de Lorraine-CNRS

Rapporteurs : Sophie ACHARD, Laboratoire Jean Kuntzmann, UMR 5224 CNRS
Benoît COTTEREAU, CerCo UMR 5549 CNRS

Examineur : Pierre YGER, Institut de la Vision INSERM

Invité : Bruno ROSSION, CRAN UMR 7039 Université de Lorraine-CNRS

Encadrants : Steven LE CAM, CRAN UMR 7039 Université de Lorraine-CNRS
Radu RANTA, CRAN UMR 7039 Université de Lorraine-CNRS

À mes parents,

Je suis de ceux qui pensent que la science est d'une grande beauté. Un scientifique dans son laboratoire est non seulement un technicien mais il est aussi un enfant placé devant des phénomènes naturels qui l'impressionnent comme des contes de fées.

Marie Curie

Remerciements

Cette thèse est le fruit d'un travail de recherche de près de quatre ans. Cette période de ma vie a été marquée par l'alternance d'un grand enthousiasme et de moments de doute intense. Rien n'aurait été possible sans le soutien sans faille de mes proches et de mes collègues.

En préambule, je veux adresser tous mes remerciements aux personnes avec lesquels j'ai pu échanger cette expérience : Je voudrais tout d'abord remercier grandement mes directeurs de thèse, Radu Ranta et Steven Le Cam pour leur appui scientifique et moral au cours de l'élaboration de cette thèse. Je suis fière et ravie d'avoir pu travailler et enseigner avec eux.

Je tiens aussi à remercier Sophie Achard, Benoît Cottureau et Pierre Yger de me faire l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Tout particulièrement, je tiens à exprimer ma reconnaissance à la professeure Valérie Louis Dorr, présidente du jury, pour son encouragement initial et sa joie communicative sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour car c'est grâce à mon expérience de la recherche lors de mon PFE sous sa directive que j'ai découvert le monde de la recherche.

Je remercie Bruno Rossion, pour m'avoir accueilli dans son équipe, dans un cadre unique et pour son expertise dans un domaine que je ne maîtrisais pas du tout à mon arrivée.

Mes remerciements vont aussi à tout mes collègues enseignants de l'ENSEM, tout particulièrement Maya Kallas qui m'a accordé énormément de confiance durant ces quatre années d'enseignement à ses côtés.

Bien entendu, sans une vie personnelle riche et épanouie je n'aurais pas pu finir ce travail et c'est pourquoi je remercie aussi mes proches, ma famille, mes amis :

J'adresse mille mercis à mes parents, mes frères et à tous les membres de ma famille qui, par leur question "Rappelle nous ton sujet de thèse ?", m'ont permis de me préparer de nombreuses fois à l'exercice de synthèse de ce travail. Sur une note plus sérieuse, ils ont su m'entourer et me préserver malgré la distance et c'est pour cela que je leur dédicace aussi ce travail.

Je remercie mon compagnon Enzo, celui qui a fait preuve de beaucoup de patience (surtout les dernières semaines), qui m'a soutenue et me soutient dans la voie que je choisis. Il a su prendre soin de moi quand je ne le pouvais pas.

Et enfin, je remercie mes amis, Sarah et Jordan, qui ont su me sortir de ma

grotte pour me faire prendre l'air. Mais aussi mes collègues, devenus amis (ou amis devenus collègues) que sont Angélique, Natacha, Pierre, Samuel, Harry, Gaël, Viviana, Denise, Kevin et Marie-Alphée. Ainsi que Audrey, Morgane, Ornella, Vincent et Corentin pour leur rendez vous annuel.

J'adresse également un petit clin d'oeil à Kathleen, Gaël et Morgane qui ont du subir la grosse relecture de ce document.

Ces remerciements ne peuvent s'achever, j'oublie surement des personnes et je m'en excuse !

Table des Matières

Introduction	2
1 Électrophysiologie cérébrale humaine	6
1.1 Organisation du cerveau humain	7
1.1.1 Le système nerveux	7
1.1.2 Le cerveau humain	7
1.1.3 Les tissus cérébraux	9
1.1.4 Le cortex cérébral	10
1.2 Électrophysiologie des neurones	10
1.2.1 L'anatomie du neurone cérébral	11
1.2.2 Modèle électrique du neurone	14
1.2.3 Mesure de l'activité cérébrale	15
1.2.4 EEG	15
1.2.5 SEEG	15
1.2.6 <i>Micro-Electrodes Array</i>	17
1.2.7 Électrodes hybrides	18
2 État de l'Art	20
2.1 Séparation de signaux électrophysiologiques	21
2.1.1 Problème de référencement	21
2.1.2 Détection et classification de spikes	25
2.1.3 Séparation spike/LFP	30
2.1.4 Séparation de composantes communes	34
2.2 Mesures de synchronisation multi-échelles	38
2.2.1 Spikes-stimuli	38
2.2.2 Entre trains de spikes	38
2.2.3 Spikes-LFP	41
2.2.4 LFP-LFP	43
2.3 Étude de la reconnaissance des visages	46

2.3.1	La reconnaissance faciale, processus cognitif complexe	46
2.3.2	La Stimulation Périodique Rapide (FPVS)	47
3	Séparation potentiels d'action/LFP et spike sorting	50
3.1	Méthode simultanée d'extraction et de classification de spikes	53
3.1.1	Formalisation du modèle	53
3.1.2	Optimisation	56
3.1.3	Initialisation de l'algorithme	57
3.2	Résultats	60
3.2.1	Classification des spikes	60
3.2.2	Séparation des spikes et du LFP	64
3.3	Conclusion	68
4	Séparation des composantes du LFP à l'échelle micro	71
4.1	Introduction	72
4.2	Estimation de l'activité commune	75
4.2.1	Modèle	75
4.2.2	Méthode de <i>Zero-Reference</i>	77
4.2.3	Méthode <i>Zero-Reference</i> adaptative	77
4.3	Résultats	78
4.3.1	Construction des simulations	78
4.3.2	Estimation du signal propagé	79
4.3.3	Avantages de l'élimination du LFP propagé	80
4.4	Conclusion	86
5	Séparation en composantes communes multi-échelles	88
5.1	Introduction	89
5.1.1	Modèle	90
5.1.2	Méthode de séparation de signaux	93
5.1.3	Pipeline de séparation des composants pour les microélectrodes BF	97
5.2	Résultats	103
5.2.1	Construction des simulations	103
5.2.2	Critères d'évaluation et méthodes testées	104
5.2.3	Résultats	104
5.3	Discussion	107
6	Analyse de signaux réels et application à la reconnaissance faciale	109

6.1	Séparation et synchronisation multi-échelles sur données réelles FPVS	112
6.1.1	Acquisition et pré-traitement	112
6.1.2	Méthodologie d'analyse	113
6.2	Comparaison entre paradigmes FPVS chez l'Homme	127
6.2.1	Région sélective aux visages : FACELOC VS HOUSELOC	128
6.2.2	Discrimination de l'identité, un processus plus complexe ?	130
6.2.3	Effet d'inversion lors du processus de discrimination de l'identité	132
6.3	Conclusion	134
	Conclusion générale	136
	Bibliographie	142
	Références	143
	Liste des travaux	157

Table des Figures

1.1	Schéma représentant le système nerveux central et le système nerveux périphérique	8
1.2	Schéma représentant la structure du cerveau humain.	9
1.3	Schéma d'un neurone	11
1.4	Schéma de transmission de l'information synaptique chimique (figure issue du site web : [150])	13
1.5	Les phases du potentiel d'action	14
1.6	La configuration internationale 10-20 de placement des électrodes Electroencéphalogramme (EEG). [129]	16
1.7	Exemples de réseaux de microélectrodes (MEA)	17
1.8	La nouvelle électrode hybride de DIXI Medical.	18
1.9	Microélectrode Behnke-Fried, images issues du site web AdTech	19
2.1	Caractéristiques spectrales du potentiel d'action.	32
2.2	Diagramme du modèle IVA pour K ensembles de données	37
2.3	La distance de Victor-Purpura.	39
2.4	La distance de Van Rossum.	40
2.5	Indice de synchronisation de phase dans un cercle unitaire complexe	43
2.6	Stimulation visuelle périodique rapide (image issue de [101])	48
2.7	Exemple de protocole oddball sur les visages <i>FaceLoc</i> (image issue de [62])	48
3.1	Illustration de la notation des vecteurs d'ondelettes	54
3.2	Modèle hiérarchique bayésien correspondant au modèle génératif probabiliste pour l'extraction et la classification de spikes.	55
3.3	Comparaison des performances d'algorithmes de spike sorting sur la base de données simulées de Camunas <i>et al.</i> [20].	63
3.4	Résultats de suppression de potentiels d'action avec comparaison de trois méthodes (STA et W-STA).	66
3.5	Résultats de suppression de potentiels d'action avec comparaison de trois méthodes (NEW-STA).	68

4.1	Schéma d'une électrode Behnke-Fried. Image du site internet de la firme AdTech.	73
4.2	Exemple d'enregistrement de microélectrode simulée et de ses composants (avec un zoom dans le panneau de droite).	80
4.3	Diagramme en boîte des performances des différentes méthodes de reréférencement	81
4.4	Signaux de référence simulé et estimé avec chacune des méthodes de reréférencement	82
4.5	Fenêtre d'observation temporelle des différents LFP	83
4.6	Pourcentage de spikes détectés sur le signal brut et le signal référencé	84
4.7	Exemple de reréférencement	85
4.8	Spikes extraits superposés d'une seule unité	86
5.1	Pipeline optimisée pour les microélectrodes de Behnke-Fried. Les composantes obtenues à la fin de la pipeline de décomposition sont dans les équations de notre modèle : le LFP local pour le x_{local} , le LFP population pour le x_{pop} et le LFP propagé pour le x_{prop}	98
5.2	Résultats de séparation en simulation sur la pipeline à trois jeux de données	105
5.3	Résultats de séparation en simulation sur la pipeline à 2 jeux de données avec la CSSD et l'IVA	106
5.4	Résultats de séparation en simulation avec la méthode AZR	107
6.1	Stimulation visuelle périodique rapide (image issue de [62])	111
6.2	Pipeline de séparation utilisée sur les données réelles	113
6.3	W-OTA de trois versions d'un signal de microélectrode : enregistrement brut, déspiké et filtre passe-bas. La courbe en noir (sans unités) est l'OTA du taux de décharge de l'ensemble de neurones détectés sur cette microélectrode. La ligne rouge discontinue matérialise une frontière entre bas et haut gamma.	115
6.4	Résultats de l'algorithme de classification sur le canal 2	117
6.5	Résultats de l'algorithme de classification sur le canal 3	117
6.6	Comparaison de deux classes de spikes	118
6.7	Phase locking value sur deux trains de spikes	119

6.8	Implantation des électrodes SEEG. Les microélectrodes sont déployées au bout de la macroélectrode F'. Les macroélectrodes sont nommées en fonction de la région cérébrale ciblée et les contacts sont numérotés en fonction de leur profondeur (par exemple, F'1 est le contact le plus profond de l'électrode F', qui vise le gyrus fusiforme gauche). En noir, les électrodes SEEG proches, en bleu foncé les lointaines, en bleu clair les non utilisées. L'astérisque rouge indique les électrodes SEEG qui répondent à la stimulation oddball (pics avec un z-score > 3).	121
6.9	Superposition des composantes LFP en temporel	122
6.10	Superposition des composantes LFP en fréquentiel	123
6.11	OTA des différentes composantes séparées après la pipeline sur deux canaux	125
6.12	Corrélogramme des corrélations entre les différentes composantes LFP de deux canaux (#2 et #3) micro.	127
6.13	Protocoles oddballs étudiés	128
6.14	<i>Faceloc</i> : Moyenne des Z-score sur tous les contacts contenant la somme de la FFT tronquée autour de chaque pic proéminent à la fréquence de l'oddball	129
6.15	<i>Faceloc</i> : Firing Rate SUA + MUA	129
6.16	<i>Houseloc</i> : Moyenne des Z-score sur tous les contacts contenant la somme de la FFT tronquée autour de chaque pic proéminent à la fréquence de l'oddball	130
6.17	IDEDIS : Firing Rate SUA + MUA	131
6.18	IDEDIS : Moyenne des Z-score sur tous les contacts contenant la somme de la FFT tronquée autour de chaque pic proéminent à la fréquence de l'oddball	132
6.19	Effet d'inversion : Moyenne des Z-score sur tous les contacts contenant la somme de la FFT tronquée autour de chaque pic proéminent à la fréquence de l'oddball	133

Liste des Tableaux

1.1	Tableau récapitulatif des différentes bandes de fréquences de l'activité rythmique cérébrale. [27]	14
6.1	Tableau récapitulatif des résultats de la classification des potentiels d'action sur le cas d'étude réel (SU/MU). Le nombre de spikes par classe est donné dans les figures 6.4 et 6.5.	116
6.2	Tableau des corrélations maximales négatives entre les signaux (OTA) du canal 2.	126
6.3	Tableau des corrélations maximales négatives entre les signaux (OTA) du canal 3.	126
6.4	Tableau des latences entre le maximum de corrélation entre les signaux (OTA) du canal 2.	126
6.5	Tableau des latences entre le maximum de corrélation entre les signaux (OTA) du canal 3.	127

Liste des Abréviations

- ACP** – Analyses en composantes principales.
- ASR** – *Adaptive Spike-Artifact Removal.*
- AZR** – *Adaptative Zero Reference.*
- BSR** – *Bayesian Spike Removal.*
- CCA** – *Canonical Correlation Analysis.*
- CSSD** – *Commun/Specific Subspace Decomposition.*
- EEG** – Electroencéphalogramme.
- FPVS** – *Fast Periodic Visual Stimulation.*
- IRMf** – Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.
- IVA** – *Independant Vector Analysis.*
- LFP** – *Local Field Potential.*
- MAD** – *Median Absolute Deviation.*
- MEA** – *Micro Electrodes Array.*
- MEG** – Magnétoencéphalographie.
- MU** – *Multi Unit.*
- PA** – Potentiel d'action.
- PLV** – *Spike-LFP phase-locking.*
- PSTH** – *Poststimulus time histogram.*
- SEEG** – Stéréo Electroencéphalogramme.
- SFC** – *Spike-field coherence.*
- STA** – *Spike-triggered average.*

SU – *Single Unit.*

VBDS – *Variational Bayesian Despiking and Sorting method.*

ZR – *Zero Reference.*

Introduction

L'étude du cerveau humain a permis des avancées remarquables depuis le milieu du vingtième siècle, comme par exemple la description du cortex visuel cérébral [58] ou la découverte des cellules de lieu [102]. Cependant, de nombreuses questions restent en suspens, et comprendre le cerveau constitue un défi scientifique majeur de notre époque que ce soit par curiosité scientifique ou nécessité médicale. Le long chemin vers cet objectif commence par l'observation de ce qui se passe dans notre tête. Le cerveau humain est constitué de dizaines de milliards de neurones, et de milliers de fois plus de synapses qui les relient. Ces deux éléments constituent les briques fondamentales du cerveau, connectées entre elles dans un réseau incroyablement complexe que les neuroscientifiques tentent de comprendre. Ce défi repose principalement sur les techniques avancées d'enregistrement de l'activité cérébrale, des protocoles neuroscientifiques et sur les outils de traitement du signal utilisés pour interpréter ces enregistrements.

Les techniques d'enregistrement de l'activité du cerveau sont diverses et présentent chacune des avantages et des inconvénients. Parmi les méthodes non invasives les plus connues, on peut citer l'Electroencéphalogramme (EEG), la Magnétoencéphalographie (MEG), l'Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ou le PET scan (Tomographie par émission de positons). L'EEG mesure les champs électriques générés sur le cuir chevelu par l'activité coordonnée des neurones. La MEG mesure les champs magnétiques à l'extérieur de la tête. L'IRMf et le PET scan mesurent les changements métaboliques tels que les variations du flux sanguin ou de l'oxygénation à travers le cerveau, en corrélation avec l'activité neuronale. Ces méthodes non invasives sont utiles pour les diagnostics et les expériences fonctionnelles, mais ne permettent pas d'enregistrer des cellules individuelles. L'implantation d'électrodes pour la Stéréo Electroencéphalogramme (SEEG), qui consistent en des aiguilles de capteurs introduits dans le volume cérébrale, permettent de contourner la barrière de propagation des champs électriques qu'est l'os du crâne et de mesurer l'activité du cerveau au plus près des sources d'intérêt. En revanche les activités enregistrées restent celles de larges populations de neurones et ne donnent pas accès à la mesure de l'activité de neurones uniques. Les avancées technologiques en matière d'enregistrement dans le cerveau humain ont fait un bond ces dernières années avec l'arrivée des microélectrodes chez l'Homme. D'abord réservées aux études chez l'animal et extrapolées à l'Homme, il est maintenant possible d'implanter ces électrodes directement dans le cerveau humain et

d'enregistrer l'activité de neurones proches dans le voisinage de contacts de mesure.

A cette échelle microscopique, deux principales composantes du champ électrique extracellulaire sont visibles sur les signaux de microélectrode. La première composante est associée à l'activité hautes-fréquences de décharge des neurones due aux potentiels d'action. La seconde est une activité plus basses-fréquences, communément appelée *Local Field Potential* (LFP), dont l'origine est attribuée principalement aux potentiels générés par les courants synaptiques et dendritiques des neurones situés à proximité de l'électrode [17], mais aussi aux activités de populations neuronales plus lointaines et suffisamment synchronisées pour générer un potentiel électrique se propageant jusqu'au site de mesure [68]. Afin d'expliquer les mécanismes mis en jeu dans certains processus cérébraux à partir des mesures, il est nécessaire de concevoir et développer les outils de modélisation et d'analyse de signaux appropriés.

Dans cette thèse, on s'intéresse à la séparation des différentes composantes des enregistrements extracellulaires de microélectrodes Behnke-Fried (présentées plus loin dans ce chapitre 1.2.3). Dans un premier temps, la séparation des potentiels d'action extracellulaires et du LFP ainsi que la classification des potentiels d'action en classes de neurones uniques ou multiples sont étudiées, et une méthode originale est proposée. Dans un second temps, nous nous intéressons à la séparation des composantes multiples contenues dans le LFP par différentes méthodes d'estimation de sources et de résolution de problèmes inverses. Ces méthodes et leurs paramétrisations seront ensuite testées et analysées sur des données réelles dans le cadre de protocoles cognitifs associés à la reconnaissance du visage chez l'Homme.

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

Le premier chapitre propose un état de l'art des avancées concernant la séparation et l'étude des composantes de signaux électrophysiologiques. Il est composé de trois sous-sections : la première traite des méthodes courantes de séparation de composantes comme la référence commune, les potentiels d'action neuronaux ou encore les composantes communes provenant de divers jeux de données dans le cadre de l'étude de signaux multi-échelles issus de microélectrodes et de mesures SEEG. La deuxième sous-section, quant à elle traite de l'analyse et l'interprétation des signaux multi-échelles, proposant des méthodes de mise en avant des relations entre trains de spikes et LFP. Et enfin, la troisième section fait un état de l'art de la *Fast Periodic Visual Stimulation* (FPVS), protocole de stimulation utilisé pour l'enregistrement des données réelles de cette thèse.

Le deuxième chapitre a pour objectif de présenter une méthode d'extraction et de

classification simultanées des potentiels d'action neuronaux, basée sur une approche par inférence bayésienne inspirée de l'approche de Zanos *et al.* [162]. Une première version de cette méthode fonctionnant dans le domaine temporel a été proposée [75, 148], et nous en présentons ici une version dans le domaine temps/ fréquence par décomposition en ondelettes. Les performances de cette nouvelle version de l'algorithme sont ensuite évaluées sur un jeu de données réalistes disponibles en ligne, pour lequel une vérité-terrain est mise à disposition, et comparées à celles obtenues par d'autres algorithmes populaires utilisés par les expérimentateurs.

Dans le chapitre trois, nous adaptons une méthode de reréférencement des signaux afin de séparer les activités propagées et locales du LFP en tenant compte de la non-stationnarité des signaux et de la géométrie particulière de nos microélectrodes. Nous démontrons, sur des signaux simulés de façon réaliste, que la nouvelle procédure de reréférencement améliore le prétraitement de ces signaux et peut aider à une meilleure interprétation.

Le quatrième chapitre introduit un nouveau modèle des enregistrements multi-échelles qui associe les microélectrodes aux enregistrements intracérébraux SEEG et présente une pipeline complète de traitement des signaux extracellulaires basé sur ce modèle. On y développe en particulier des méthodes d'identification de composantes communes dans des enregistrements simultanés SEEG/micro, basées sur des approches de type *Canonical Correlation Analysis* (CCA), et en particulier sur une approche récemment publiée par notre équipe de recherche [122]. Des approches permettant de prendre en compte plusieurs jeux de données basées sur *Independent Vector Analysis* (IVA) sont également explorées. Ce chapitre se termine par une application des nouvelles méthodes de cette pipeline de séparation sur des jeux de données réalistes.

Enfin, le cinquième chapitre est séparé en deux sous-sections. La première permet de mettre en avant les avantages des différentes étapes de la pipeline sur des données réelles. Et la seconde section présente quelques résultats préliminaires de l'application de l'outil de classification des potentiels d'action, première étape de la pipeline, sur l'analyse de signaux réels enregistrés chez des patients épileptiques lors d'un protocole expérimental FPVS créé pour mettre en évidence des fonctions neuronales liées à la perception des visages.

Une conclusion générale clôturera ce manuscrit. Elle synthétisera les principales contributions de ce travail fondamental et méthodologique. Les perspectives méthodologiques et applicatives à plus ou moins court terme de ces travaux seront également énoncées.

1

Électrophysiologie cérébrale humaine

Sommaire

1.1	Organisation du cerveau humain	7
1.1.1	Le système nerveux	7
1.1.2	Le cerveau humain	7
1.1.3	Les tissus cérébraux	9
1.1.4	Le cortex cérébral	10
1.2	Électrophysiologie des neurones	10
1.2.1	L'anatomie du neurone cérébral	11
1.2.2	Modèle électrique du neurone	14
1.2.3	Mesure de l'activité cérébrale	15
1.2.4	EEG	15
1.2.5	SEEG	15
1.2.6	<i>Micro-Electrodes Array</i>	17
1.2.7	Électrodes hybrides	18

Ce chapitre introductif et descriptif permet de poser les bases anatomiques du cortex cérébral humain dont les mystères induisent notre recherche. La première partie aborde l'anatomie du cortex humain, décrivant sa structure, ses composantes et son organisation. La seconde partie se focalise sur le neurone, initiateur de l'activité électrophysiologique, sujet de notre étude dans cette thèse. Nous verrons son anatomie générale et un modèle électrique qui lui est associé. Enfin, dans une dernière partie, nous présenterons les différentes méthodes disponibles actuellement pour mesurer cette activité électrophysiologique à différentes échelles.

1.1 Organisation du cerveau humain

1.1.1 Le système nerveux

Le centre de commande du corps humain, responsable de la coordination des actions avec son environnement extérieur et de la communication rapide entre les différentes parties du corps est le système nerveux, décomposé en deux sous-systèmes : le système nerveux central et le système nerveux périphérique. Le système nerveux central est constitué de l'encéphale (cerveau, tronc cérébral et cervelet) et de la moelle épinière, il a un rôle de réception, de traitement, d'intégration et d'émission des messages nerveux. Le système nerveux périphérique est lui constitué des réseaux de nerfs sensitifs et moteurs. Le cerveau est l'organe central supervisant le système nerveux, il régule, coordonne et indique au reste des organes ou muscles du corps des actions simples ou complexes, grâce aux réseaux de nerfs. Il est aussi le siège des fonctions cognitives.

1.1.2 Le cerveau humain

Le cerveau est un organe pesant en moyenne 1.2 kilogrammes chez l'adulte humain, il se compose de deux hémisphères dotées d'une symétrie axiale, découpées en quatre régions, auxquelles s'ajoute le cervelet (voir figure 1.2). Chacune de ses régions est rattachée à des fonctions cognitives basiques. Le lobe frontal situé juste derrière le front au-dessus des yeux est le lobe le plus volumineux, et occupe environ un tiers du volume total du cerveau. Il est associé aux fonctions de planification, du langage

Système nerveux

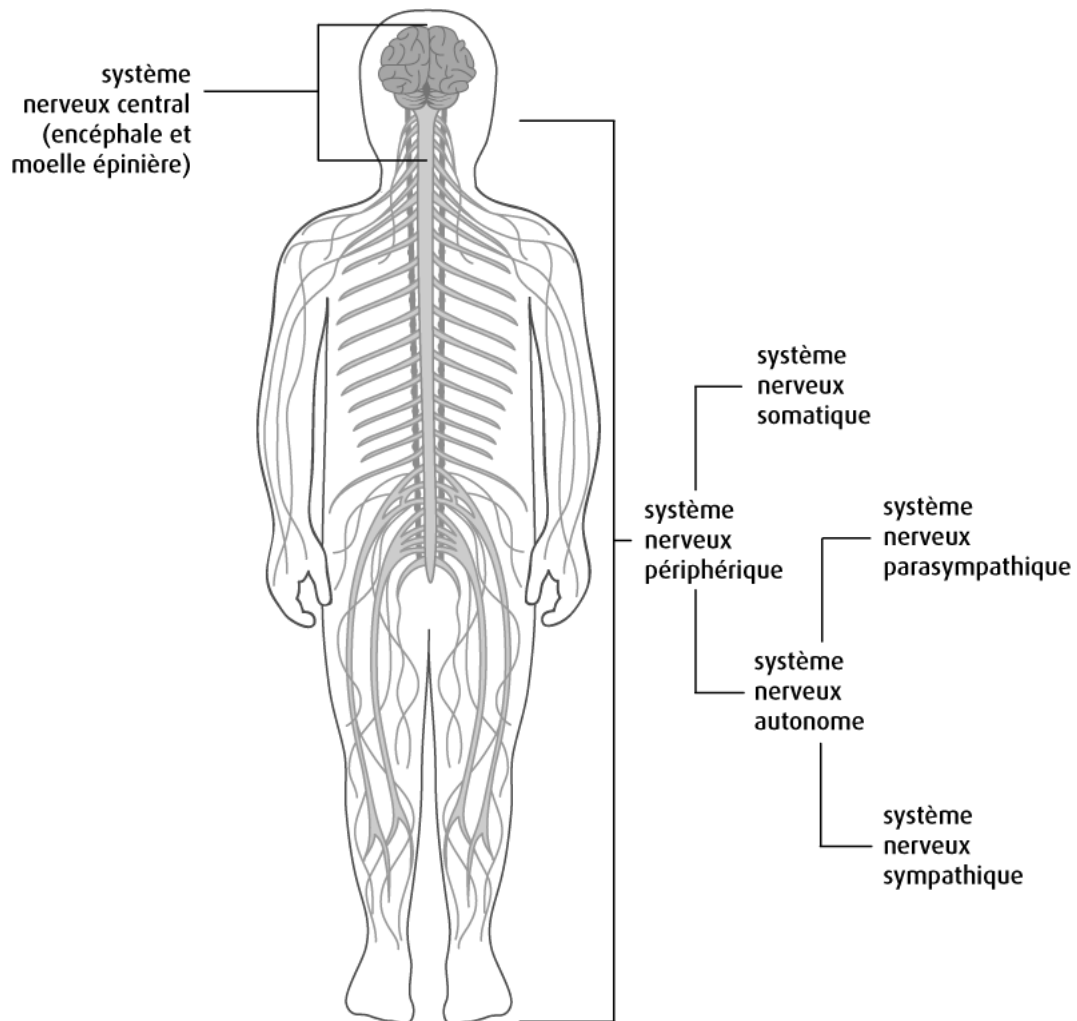


FIGURE 1.1 – Schéma représentant le système nerveux central et le système nerveux périphérique

et du mouvement volontaire. Le lobe temporal, situé au-dessus de l'oreille légèrement en arrière et en dessous du lobe frontal chez l'Homme, est une zone importante pour de nombreuses fonctions cognitives, dont l'audition, le langage, la mémoire (à court et long terme) et la vision des formes complexes (la reconnaissance d'objets notamment). Le lobe pariétal, situé en arrière du lobe frontal, est considéré comme un cortex associatif hétéromodal. C'est-à-dire qu'il joue un rôle important dans l'intégration des informations issues des différentes modalités sensorielles (vision, toucher, audition). Cette région du cerveau est impliquée dans la perception de l'espace et dans l'attention. Il est le seul lobe en contact avec les trois autres. Le lobe occipital, situé à l'arrière de la tête,

est le centre de la vision. Il permet la reconnaissance des orientations, des couleurs et des contours des images grâce aux informations provenant des yeux. Le cervelet situé lui à l'arrière de la tête permet la motricité et est également impliqué, dans une moindre mesure, dans certaines fonctions cognitives, telles que l'attention, le langage et la régulation des réactions de peur et de plaisir. Il ne commande pas directement le mouvement mais plutôt la coordination, synchronisation et précision des gestes.

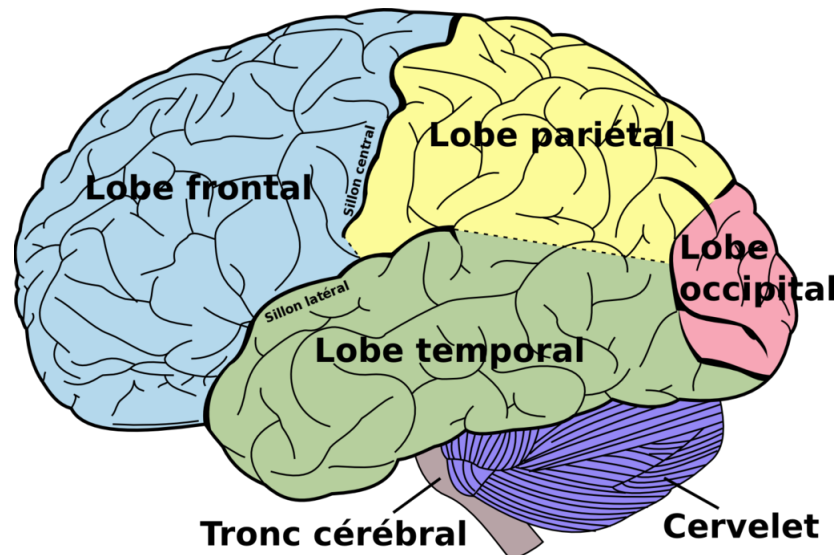


FIGURE 1.2 – Image provenant de *The online edition of Gray's Anatomy*

1.1.3 Les tissus cérébraux

Le cerveau est constitué de tissus cérébraux. Ces derniers sont composés de deux types de cellules, les neurones et les cellules gliales. Les neurones jouent un rôle prépondérant dans le traitement de l'information nerveuse tandis que les cellules gliales, ou cellules de soutien, assurent diverses fonctions annexes dont le métabolisme cérébral. Bien que ces deux types de cellules soient en même quantité dans le cerveau, les cellules gliales sont trois fois plus nombreuses que les neurones dans le cortex cérébral. Les tissus cérébraux sont divisés en deux : la matière grise ou encore cortex cérébral, située plutôt en périphérie des hémisphères cérébraux et contenant les corps des neurones, et la matière blanche, plus profonde, avec des fibres nerveuses permettant la connexion des différentes parties du cortex entre elles et propageant l'information sous forme d'influx nerveux.

1.1.4 Le cortex cérébral

Chez l'être humain, l'épaisseur du cortex est comprise entre 1 et 4.5 millimètres et sa surface avoisine 2500 centimètres carrés, soit une surface dix fois plus importante que chez le singe. Il contient environ 20% du nombre total de neurones qui composent le cerveau humain. Afin de pouvoir se loger dans la boîte crânienne, le cortex est plissé par des sillons, de profondeur et épaisseur variable.

Le cortex cérébral (néocortex) est constitué de six couches (chez l'Homme, la disposition primitive en trois couches ne persiste que dans le cortex olfactif et la partie corticale du système limbique dans le lobe temporal). La plupart des neurones du cortex cérébral sont disposés à la surface du cortex et les neurones les plus abondants sont les cellules pyramidales efférentes (les très grandes cellules pyramidales présentes dans la couche V des régions du cortex moteur, appelées cellules de Betz) [42].

Voici les six couches du cortex cérébral :

I. Couche moléculaire (*lamina molecularis*) - ne comprend que quelques cellules nerveuses.

II. Couche granulaire externe (*lamina granularis externa*) - couche relativement fine constituée de nombreux petits neurones densément regroupés.

III. Couche pyramidale ou couche pyramidale externe (*lamina pyramidalis externa*) - est composée de cellules nerveuses pyramidales de taille moyenne.

IV. Couche granulaire interne (*lamina granularis interna*) - contient de petites cellules nerveuses de forme irrégulière.

V. Couche ganglionnaire ou pyramidale interne (*lamina pyramidalis interna*) - comprend de grandes cellules pyramidales.

VI. Couche multiforme (*lamina multiformis*) - constitué de petites cellules nerveuses polymorphes et fusiformes.

1.2 Électrophysiologie des neurones

Le neurone est la plus petite unité fonctionnelle du cerveau et peut être décomposé en trois parties principales : le corps cellulaire appelé soma, l'axone et les dendrites [98]. Le neurone est responsable de l'émission et de la transmission des messages nerveux. Les dendrites et le soma reçoivent des contacts synaptiques venant d'autres neurones et constituent la principale surface de réception du neurone. Ils intègrent les messages afférents et génèrent, en réponse à ces messages, des signaux électriques sous forme d'impulsions appelées potentiels d'action.

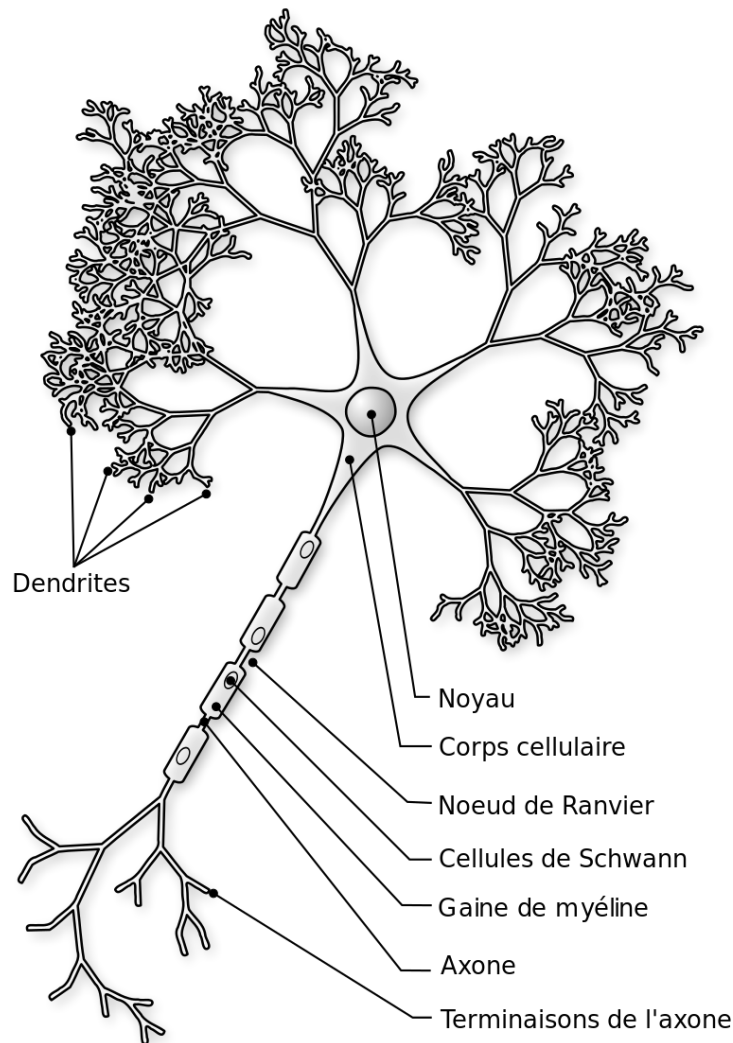


FIGURE 1.3 – Schéma d'un neurone

1.2.1 L'anatomie du neurone cérébral

Le soma est la partie centrale du neurone. Il est le lieu de production des protéines. Avec les dendrites, il permet les connexions synaptiques et sa forme dépend du type de neurone. Son diamètre évolue jusque $20 \mu\text{m}$ avec une épaisseur de 5 nm . Il permet de traiter les informations électriques reçues et de les envoyer le long de l'axone.

L'axone prend naissance dans la plupart des cas dans le soma. Son diamètre est plutôt constant et petit (autour de $0,2$ à $0,4 \mu\text{m}$) mais il peut être très long (quelques centimètres). La longueur de l'axone dépend du type de neurone, les neurones dis pyramidaux ont un axone long tandis que les inter-neurones en ont un court. La fin de l'axone marque une arborisation terminale qui permet les connexions inter-

neurones. Afin de transmettre l'information, l'axone peut être myélinisé, il est enduit de myéline qui le protège et l'isole électriquement limitant ainsi les pertes d'information. Cette substance est produite par les cellules de Schwann. Chez les mammifères, les potentiels d'actions sont générés dans la partie de l'axone reliée au soma, appelée cône axonique. Cette partie présente une grande concentration en canaux ioniques de sodium et est très réactive.

Les dendrites sont des prolongements du corps cellulaire qui se divisent en arborescence. Chaque neurone peut posséder jusqu'à des milliers de dendrites connectées à des millions de cellules. Leur diamètre diminue à mesure des divisions de l'arbre lorsqu'elles s'éloignent du soma.

La membrane plasmique délimite deux milieux : le milieu intra-cellulaire du milieu extra-cellulaire. Elle se compose d'une bicouche de lipides et de protéines et elle est régulièrement traversée par des canaux ioniques. Cette couche lipidique est imperméable aux ions et plus généralement aux substances hydrophiles. Les deux milieux possèdent les mêmes espèces ioniques mais avec des concentrations différentes (sodium, chlore, potassium, etc).

Les synapses connectent les neurones pré et post-synaptiques entre eux. Il existe environ 10^{15} synapses chez l'Homme adulte, elles assurent la transmission de l'information à travers les neurones. Cette information est transmise selon deux procédés, la plus courante étant la synapse chimique (utilisant des neurotransmetteurs) à séparer de la synapse électrique. Les synapses chimiques sont de deux types, excitatrices et inhibitrices. Une synapse excitatrice a un potentiel synaptique positif lorsque sa membrane est dépolarisée et elle transmet un potentiel post-synaptique excitateur. La synapse inhibitrice a un potentiel synaptique négatif lorsque sa membrane est hyperpolarisée et bloque la transmission de l'information, on a un potentiel post-synaptique dit inhibiteur. Les synapses dites électriques sont fréquemment rassemblées en des zones qui permettent de coordonner de façon rythmique l'activité d'un groupe de neurones. De fait, une jonction serrée met en communication le cytoplasme de deux neurones. Et dans ce cas, en principe, la communication peut se produire dans les deux sens.

L'activité rythmique basse fréquence L'activité rythmique synaptique cérébrale basse fréquence est divisée en bandes de fréquences : delta (la plus basse), thêta, alpha, beta et gamma. Cette classification était originellement fondée sur la corrélation

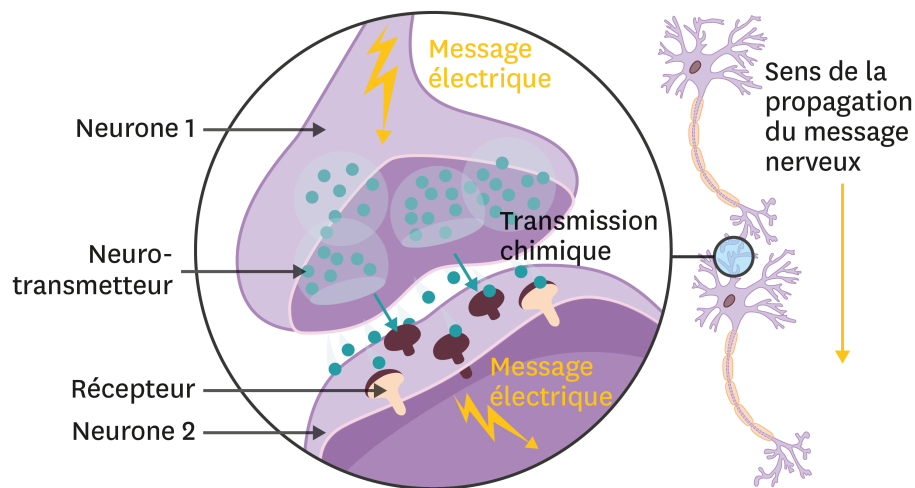


FIGURE 1.4 – Schéma de transmission de l'information synaptique chimique (figure issue du site web : [150])

d'enregistrements EEG de chacune de ces bandes avec un état comportemental distinct en neurosciences cognitives [141] [28]. Il n'existe cependant pas actuellement de consensus au sujet des limites précises données à ces bandes :

- les ondes delta sont lentes. Elles sont présentes lors d'un état de méditation profonde ou d'un état de sommeil sans rêves ;
- les rythmes thêta sont des ondes présentes lors d'un sommeil profond. Ces ondes jouent un rôle lors de l'apprentissage et de la consolidation de la mémoire ;
- les alpha sont présentes lors d'un état d'éveil, de vigilance ou de méditation légère. Elles sont associées à la coordination d'activité mentale et à l'apprentissage ;
- les bêtas sont actives lors d'un état d'éveil, lorsque notre attention est portée sur des tâches cognitives ou l'environnement extérieur ;
- les rythmes gamma sont les ondes les plus rapides. Elles sont associées au traitement de l'information par différentes régions du cerveau. Elles sont également présentes lors d'états nécessitant un haut niveau d'attention et/ou de concentration.

En table 1.1, un tableau récapitulatif de ces bandes de fréquences.

Outre la décomposition en bandes de fréquences, il existe une décomposition spatiale qui peut être effectuée en SEEG ou EEG. La comparaison entre LFP provenant de différentes régions permet de donner une information sur la connectivité entre régions cérébrales, associées à des fonctions plus ou moins différentes [45].

Rythme cérébral	Bandes de fréquences
Delta	< 4 Hz
Theta	4 à 7 Hz
Alpha	8 à 12 Hz
Beta	15 à 30 Hz
Gamma	> 30 Hz

TABLE 1.1 – Tableau récapitulatif des différentes bandes de fréquences de l'activité rythmique cérébrale. [27]

1.2.2 Modèle électrique du neurone

Le neurone est une cellule excitable qui code l'information par une combinaison de signaux électriques et chimiques. La membrane, au niveau des nœuds de Ranvier de l'axone, est composée de deux éléments principaux : une bicouche lipidique ainsi que des protéines membranaires. Le neurone transmet et propage des signaux électriques par l'intermédiaire de ces protéines spécifiques présentes sur la membrane plasmique : les canaux ioniques, voltage-dépendants, ne laissant passer que certaines espèces d'ions de part et d'autre de la membrane. La différence d'ions de part et d'autre de la bicouche crée une différence de potentiel électrique, la tension transmembranaire ou tension de membrane définie par : $V_m = V_i - V_e$ où V_i est la tension intracellulaire et V_e la tension extracellulaire.

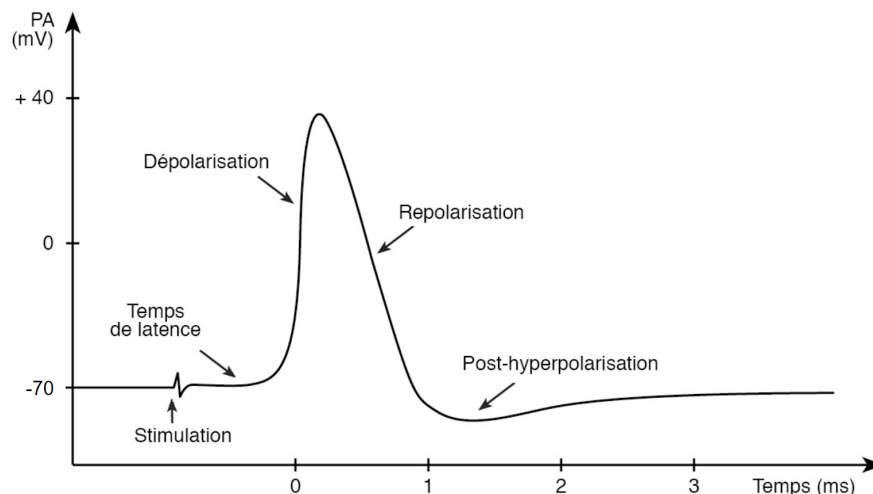


FIGURE 1.5 – Les phases du potentiel d'action

Le neurone possède un potentiel membranaire de repos, qui correspond à un état non excité de la cellule. La stimulation naturelle ou artificielle d'un neurone modifie les conductances des canaux ioniques voltage-dépendants. Si le stimulus est assez

fort, cela provoque une dépolarisation, c'est à dire, le passage transitoire du potentiel transmembranaire d'une valeur négative, dite de repos, vers une valeur positive. Si cette dépolarisation dépasse une certaine valeur, nommée seuil d'excitation, il y a émission d'un Potentiel d'action (PA). La membrane localement stimulée rentre ensuite en phase de repolarisation : le potentiel membranaire passe en dessous de la valeur du potentiel de repos (hyperpolarisation) puis retrouve sa valeur initiale. Le PA obéit à la loi du tout ou rien et se propage sans atténuation, de manière autonome, tout au long de la membrane de l'élément excité. La propagation du potentiel d'action est en général unidirectionnelle. Les neurones sont en activités synchrones par population de milliers d'individus organisés en colonnes corticales. Selon diverses estimations [15], il y aurait 50 à 100 mini-colonnes corticales dans une hypercolonne, chacune comprenant environ 80 neurones et ses neurones émettent ensemble quasi-instantanément un potentiel d'action.

1.2.3 Mesure de l'activité cérébrale

1.2.4 EEG

L'EEG est sans doute la technique la plus connue en neurosciences car elle est la plus ancienne. Elle consiste à enregistrer le signal électrique produit par de larges populations de neurones au cours du temps et joue un rôle important dans le diagnostic de différentes maladies, notamment l'épilepsie. L'EEG possède une résolution spatiale sur le scalp de l'ordre du centimètre et une résolution temporelle de l'ordre de la milliseconde. Il existe de nombreux modèles de casques EEG possédant plus ou moins d'électrodes - leur nombre variant de 16 à 256, voire plus. C'est une méthode très standardisée où chacune des électrodes possède une position fixe selon une norme internationale : le système 10/20 et ses dérivés 1.6. Cependant l'activité vue par ses électrodes restent essentiellement surfacique, les sources profondes étant difficilement décelables avec précision à l'aide de cette modalité.

1.2.5 SEEG

La stéréo-encéphalographie est une méthode qui a été développée à Paris dans les années 1950 à l'hôpital Sainte-Anne [47]. Cette méthode consiste à enregistrer l'activité neuronale via des capteurs placés à l'intérieur du cerveau. Ces capteurs ne sont pas ponctuels et présentent une surface latérale conséquente. Contrairement à l'EEG, la SEEG n'est pas du tout standardisée ce qui implique que le nombre de capteurs en profondeur varie en fonction de la cartographie de la zone d'implantation

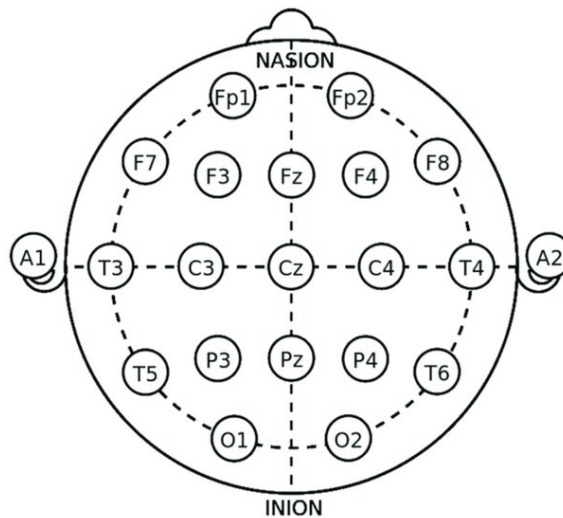


FIGURE 1.6 – La configuration internationale 10-20 de placement des électrodes EEG. [129]

clinique et des constructeurs. Généralement, une électrode peut contenir entre 10 et 15 capteurs - nombre discuté par les neurochirurgiens et les neurologues au préalable et dépendant du matériel utilisé et de la zone implantée. Contrairement aux autres types d'électrodes, les électrodes SEEG sont particulièrement efficaces pour localiser les foyers épileptiques notamment dans le lobe temporal profond et dans le lobe frontal. L'implantation des électrodes SEEG n'est pas sans danger chez le patient du fait que ce soit une technique extrêmement invasive. Avant toute implantation, les neurologues et les neurochirurgiens se réunissent afin d'estimer le ratio risques/ bénéfiques et tous les patients ne sont pas éligibles à l'implantation. Le risque le plus important est celui d'une hémorragie lorsque les électrodes sont retirées ou positionnées, cependant, le pourcentage de patients touchés est assez faible et varie entre 0.5% et 4% des patients implantés [92]. Le deuxième risque majeur est l'apparition d'infections. Avec le développement des techniques chirurgicales et la stérilisation des appareils, les cas d'infections sont extrêmement rares. Le dernier risque majeur est l'apparition d'un foyer épileptique provoqué par la position des électrodes. Ces cas existent mais le risque est relativement faible (moins de 2.4 % des patients sont touchés).

La limite majeure de ces électrodes est la résolution spatiale intracérébrale. Du fait de l'aspect très invasif, le nombre de multicapteurs implantés est très limité. Les électrodes en montage référence commune capturent l'activité d'une large zone volumique et il est donc difficile de connaître l'origine exacte de cette activité, même si en principe il est possible de les utiliser pour localiser des sources éloignées des zones implantées [76]. Enfin, il est possible de générer des stimulations électriques à partir de 2 électrodes contiguës qui deviennent génératrices. L'objectif de la stimulation

électrique intracérébrale dans ce cadre est de deux ordres : d'une part, localiser la zone épileptogène en l'excitant localement et d'autre part de s'assurer de la cartographie fonctionnelle ou plutôt non fonctionnelle du volume épileptogène incriminé. Il est également possible d'inhiber les foyers épileptiques : plusieurs études ont montré que l'activité de ces derniers diminuait de manière significative [46, 143].

1.2.6 *Micro-Electrodes Array*

Les réseaux de microélectrodes (*Micro Electrodes Array* (MEA)) offrent une bonne solution pour enregistrer l'activité individuelle de nombreuses cellules in vivo. Ils consistent en des électrodes de l'ordre du micromètre, souvent placées sur des aiguilles pointues, disposées en réseau et implantées à quelques millimètres sous la surface du cerveau dans le milieu extracellulaire. Lorsqu'un neurone se déclenche, le potentiel d'action induit des courants transmembranaires qui modifient le potentiel du milieu extracellulaire. Un potentiel d'action peut donc être enregistré par une électrode extracellulaire placée suffisamment près du neurone (moins de 100 μm [147]). Les MEA sont donc capables d'enregistrer des pointes neuronales individuelles.

Un exemple de MEA largement utilisé pour les expériences in vivo est le réseau Utah (figure 1.7) [72], qui contient une centaine de microélectrodes sur une surface de 4 mm². Les MEA ne cessent de s'améliorer, avec des réseaux contenant jusqu'à des milliers d'électrodes, espacées chacune de quelques dizaines de micromètres. L'augmentation du nombre d'électrodes sur un même appareil permet d'une part d'enregistrer simultanément de plus en plus de neurones, ce qui ouvre des possibilités de décodage complexe.

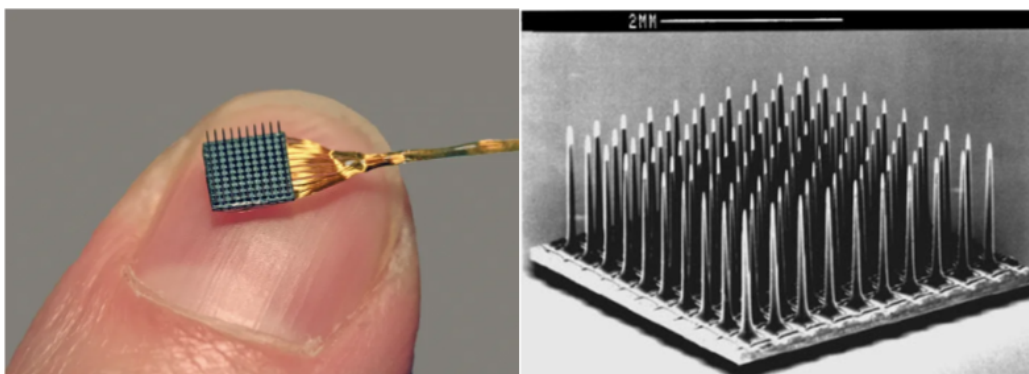


FIGURE 1.7 – Exemples de réseaux de microélectrodes (MEA)

1.2.7 Électrodes hybrides

Les électrodes hybrides macro-micro, sont une association de microélectrodes sur une électrode macro. Il s'agit d'implanter au patient une électrode macro comme pour toute analyse SEEG, et ensuite, au travers de cette électrodes, les microélectrodes sont déployées dans le cerveau selon diverses techniques. Des enregistrements simultanés de macroélectrodes (SEEG) et de microélectrodes peuvent être effectués. La longueur des électrodes macro est variable, choisie en fonction de la profondeur de la cible cérébrale.

Microélectrodes tétrodes Les électrodes hybrides tétrodes de chez DIXI Medical (France) sont constituées d'une macroélectrode standard (diamètre : 0.8 mm) équipée de deux ou trois tétrodes qui dépassent jusqu'à 2 mm de la tige entre le premier et le deuxième macrocontact (Fig. 1.8). Une vis micrométrique est utilisée pour déployer les tétrodes de la tige de l'électrode après l'implantation. Chaque tétrode de diamètre 70-80 μm est constituée de 4 fils de tungstène de 20 μm de diamètre (d'où l'un des fils sert de référence). Elles comportent également neuf macrocontacts SEEG de 2 mm de long régulièrement espacés le long de la tige en fonction de la longueur totale de l'électrode.

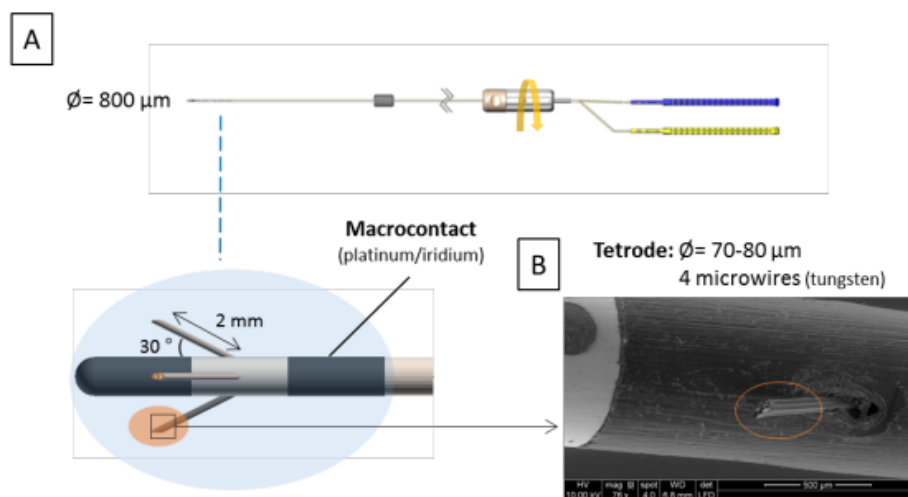


FIGURE 1.8 – La nouvelle électrode hybride de DIXI Medical contient deux connecteurs (A), l'un pour les macroélectrodes (en bleu) et l'autre pour les microélectrodes (en jaune). Les tétrodes peuvent être déployées à l'aide d'une micro-vis (flèche jaune) à partir de la tige entre les macrocontacts les plus distants (macrocontacts 1-2) jusqu'à 2 mm. Selon le modèle, deux ou trois tétrodes peuvent être déployées. (B) Microscopie électronique à balayage d'une tétrode partiellement sortie de la tige d'une macroélectrode.[30]

Ces nouvelles électrodes hybrides font l'objet d'une étude clinique dans le centre d'épilepsie de Toulouse depuis 2015, avec un accord pour implanter jusqu'à quatre électrodes hybrides par patient. [30]

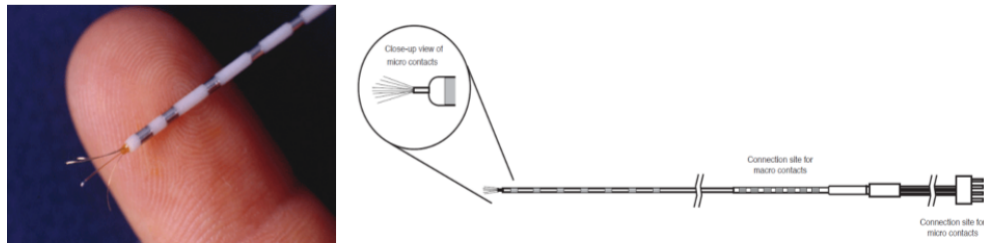


FIGURE 1.9 – Microélectrode Behnke-Fried, images issues du site web AdTech

Microélectrodes Behnke-Fried Les électrodes hybrides micro-macro de Behnke-Fried (BF) (figure 1.9) consistent en plusieurs macro-contacts placés le long d'une tige de 1 mm de diamètre insérée dans le cerveau. La longueur des macro-contacts est égale à 2 mm. Neuf microfils en platine iridié ($40 \mu\text{m}$ de diamètre) dépassent de la pointe de chaque électrode BF. Les huit premiers microfils sont isolés à l'exception de leur pointe et sont utilisés pour enregistrer des potentiels d'action unitaires et des potentiels de champ local (LFP). La neuvième micro a été dénudée sur plusieurs millimètres et sert de référence d'enregistrement pour les huit autres micro de cette électrode de profondeur. Le positionnement des microfils peut être approximativement déduit de la position des macro-contacts, car ils dépassent de 4 mm dans le tissu cible et s'étendent de manière aléatoire dans le tissu cible en forme de cône. Ces électrodes sont depuis plus de 10 ans utilisées chez l'Homme dans divers hôpitaux de France, dont le centre de Nancy [79].

2

État de l'Art

Sommaire

2.1	Séparation de signaux électrophysiologiques	21
2.1.1	Problème de référencement	21
2.1.2	Détection et classification de spikes	25
2.1.3	Séparation spike/LFP	30
2.1.4	Séparation de composantes communes	34
2.2	Mesures de synchronisation multi-échelles	38
2.2.1	Spikes-stimuli	38
2.2.2	Entre trains de spikes	38
2.2.3	Spikes-LFP	41
2.2.4	LFP-LFP	43
2.3	Étude de la reconnaissance des visages	46
2.3.1	La reconnaissance faciale, processus cognitif complexe	46
2.3.2	La Stimulation Périodique Rapide (FPVS)	47

Dans ce travail de thèse, on souhaite analyser des signaux électrophysiologiques. Pour cela, on va dans un premier temps modéliser la mesure effectuée et analyser les différentes composantes de cette modélisation. En effet, les signaux mesurés sont un mélange de sources mesurées par rapport à une référence. On va donc séparer cette référence mais aussi les différentes sources contributives en fonction de leur provenance ou de leur nature. Une fois séparée, on s'intéresse à l'étude des relations entre les composantes dans un cadre général puis on particularise cette étude de relation à des signaux soumis à un processus de stimulation spécifique (la FPVS).

2.1 Séparation de signaux électrophysiologiques

En EEG ou en SEEG, les contributeurs des signaux mesurés sont identifiés par séparation aveugle de sources, ou plus généralement par des méthodes de résolution de problème inverse. Nous nous intéressons ici au cas particulier des signaux issus de microélectrodes, pour lesquels trois problèmes distincts sont abordés dans cette thèse : l'élimination de la référence (déjà abordée auparavant pour les signaux SEEG [89, 137, 159] et extensible au cas des microélectrodes), la séparation spikes-LFP ainsi que la séparation liée à l'origine des spikes (classification des spikes ou *spike sorting*), et la séparation en sources ou composantes (problème pour lequel la littérature est abondante dans le cas des macroélectrodes et que nous chercherons à transposer ici aux microélectrodes).

2.1.1 Problème de référencement

Nous avons abordé dans la partie acquisition de signaux électrophysiologiques, la nécessité d'acquérir nos signaux par rapport à un potentiel de référence considéré comme nul. En pratique, il est peu probable que ce potentiel de référence soit inactif et n'enregistre aucune information se superposant ainsi aux données enregistrées. De plus, l'électrode de référence qui mesure ce potentiel zéro est souvent supposée être placée à l'infini par rapport aux autres capteurs et à toute source de courant/champ électrique, ce qui n'est pas possible sur le corps humain considéré comme un volume conducteur isolé et fermé. L'électrode est donc généralement placée sur le corps ou directement sur

la tête de la personne enregistrée, voire même dans certains cas dans le voisinage des capteurs référencés, ce qui complique encore cette tâche d'identification et d'élimination. Toutes les autres électrodes sont alors référencées par rapport à cette électrode de référence : on appelle ces mesures montage en référence commune (*Common Reference Montage* CRM). L'activité électrique enregistrée par l'électrode de référence apparaît donc sur toutes les mesures. Dans la pratique, n'importe quelle électrode peut être choisie comme électrode de référence, son potentiel est alors inconnu et potentiellement variable. Il existe alors certaines techniques qui permettent de réduire les effets induits par une électrode de référence non nulle en ré-estimant son activité, permettant ainsi de re-référencer les mesures obtenues par rapport à un potentiel idéal nul.

Signal de référence moyenne Une des méthodes les plus classiques et les plus simples à mettre en place en EEG est la référence moyenne. L'hypothèse faite pour utiliser cette méthode est que l'on peut considérer la tête comme un volume fermé et isolé électriquement. En théorie, la somme des potentiels mesurés en surface est nulle et ainsi le potentiel moyen l'est également. [9, 104]. Le montage en référence moyenne (ARM) consiste à estimer le potentiel de l'électrode de référence comme la moyenne spatiale des signaux mesurés puis de le soustraire des mesures y . On a ainsi le signal de référence à chaque instant temporel défini comme suit :

$$\hat{r} = \frac{1}{M} \mathbf{1}^T \mathbf{y} \quad (2.1)$$

où $\mathbf{1}$ est un vecteur $(M \times 1)$ de uns, M le nombre d'électrodes de mesure, r et y $(M \times 1)$ respectivement le potentiel de référence et les mesures à l'instant donné. Un article de Dien [31] est très détaillé sur l'utilisation de ce montage. Il a été par ailleurs montré en formalisant la référence moyenne comme un problème inverse que la normalisation par $(M + 1)$ (*i.e.* le nombre total d'électrode incluant l'électrode de référence) est théoriquement mieux justifiée [137].

En pratique, la référence moyenne se rapproche d'un potentiel nul si le nombre d'électrodes est suffisamment élevé et que leur distribution spatiale est uniforme sur toute la surface qui entoure les sources. L'utilisation du montage en référence moyenne a été l'objet de nombreuses critiques dans la littérature [29], mais il reste souvent utilisé surtout pour les applications de localisation de sources (voir [108, 111, 93]). À l'échelle macroscopique ou cellulaire il n'est pas possible d'utiliser cette méthode en attendant d'aussi bons résultats que lors de son application en EEG. Les nombreuses hypothèses spatiales ne sont pour la plupart pas respectées. Il n'est pas possible d'avoir en SEEG

et/ou en microélectrodes des schémas d'implantation symétriques/ uniformes. Ces schémas sont décidés par les médecins d'un point de vue clinique sachant qu'une épilepsie est le plus souvent unilatérale, un côté de la tête étant souvent plus couvert que l'autre. De plus, en microélectrodes, le nombre d'électrodes est souvent limité chez l'Homme (voir 1.2.3).

Montage bipolaire Une méthode utilisée en EEG et en SEEG est le montage bipolaire. Les électrodes sont ordonnées pour former des paires proches spatialement. Il faut par la suite soustraire les deux potentiels électriques mesurés (en CRM) par chaque paire. La mesure devient alors locale, toutes les sources lointaines sont perçues de la même manière par les deux électrodes proches, et ces activités seront soustraites. Un inconvénient de cette méthode est la perte de rang de la matrice de mesures. En effet, les mesures en montage bipolaire qui sont établies à partir du montage en référence commune (lui-même remplace une électrode de mesure qui devient électrode de référence) et la soustraction des paires d'électrodes, privent la matrice de mesures d'un rang supplémentaire. De plus, toute information de propagation et donc les sources lointaines sont perdues. Enfin, à la place des potentiels, on se retrouve avec des dérivées spatiales de ces potentiels, *i.e.* avec des mesures de champ.

Méthode REST (Technique de Standardisation de l'Électrode de Référence) L'estimation des potentiels absolus par la méthode REST [157] est basée sur une approche de type problème direct - problème inverse d'après la Technique de Standardisation de l'Électrode (EST) [157], [158]. REST est une technique d'estimation des potentiels absolus à la surface de la tête à partir d'un modèle physique de la tête et de mesures par rapport à une référence commune. Le principe de cette méthode est que les sources équivalentes à l'origine de la génération des potentiels mesurés ne dépendent pas de la référence. Le raisonnement est donc que si l'on peut reconstruire approximativement les sources équivalentes à partir des enregistrements EEG du cuir chevelu, on devrait également pouvoir reconstruire approximativement les potentiels relatifs à l'infini à partir de sources équivalentes. Cette méthode nécessitant une bonne connaissance du modèle spatial de l'environnement des électrodes, il n'est pas applicable sur les microélectrodes flexibles, dont on ne connaît même pas les positions relatives.

Zero-reference montage Lorsque le signal de référence est considéré comme un signal indépendant, il peut être estimé par des méthodes statistiques inspirées de la séparation aveugle des sources (BSS). Dans le cas d'enregistrements EEG effectués

à partir d'une référence placée sur le scalp, cette hypothèse est loin d'être valable. Le signal sous l'électrode de référence est très probablement aussi un mélange de sources dont certaines sont communes à la référence et aux mesures. Les premiers travaux sur ce sujet ont été réalisés en SEEG, où l'électrode de référence est souvent placée sur le scalp, alors que les électrodes de mesure sont insérées dans le cerveau. Dans ce cas, le potentiel de référence peut être considéré comme indépendant par rapport aux sources de profondeur. Si les sources sont profondes, cette hypothèse est probablement vraie car l'électrode de référence du scalp est d'une part lointaine et d'autre part relativement isolée des électrodes intracrâniennes par les trois couches intermédiaires : liquide céphalo-rachidien, os du crâne et tissus du cuir chevelu [57]. De plus, selon le modèle SEEG présenté par [163], les électrodes de profondeur n'enregistrent que les sources relativement proches.

La méthode *Zero Reference* (ZR) a été introduite dans une série de travaux au sein de l'équipe [89] [121]. Elle est basée sur une séparation de sources en semi-aveugle. L'hypothèse de base est que le potentiel de l'électrode de référence commune est décorrélé des potentiels des électrodes de mesures dites actives. Cette hypothèse est plausible soit si l'électrode de référence est placée loin des électrodes actives, soit si elle enregistre des signaux de nature différente.

Suivant Madhu *et al.*, le modèle de mesure incluant le signal de référence commun s'écrit, à chaque instant, comme :

$$\mathbf{x} = \begin{bmatrix} -1 \\ \mathbf{A} \\ \vdots \\ -1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{s} \\ r \end{bmatrix} \quad (2.2)$$

où $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^{(M \times 1)}$ est le vecteur des signaux mesurés, \mathbf{A} est la matrice du modèle de propagation, \mathbf{s} des sources neuronales inconnues et r le potentiel de référence, inconnu également. Sous l'hypothèse de décorrélation, il est montré que la meilleure estimation (dans le sens de l'erreur quadratique minimale) du potentiel de référence (qui doit être ajouté à \mathbf{x}_c pour le reréférencement) est :

$$\hat{r} = \mathbf{w}^T \mathbf{x}, \quad \text{avec} \quad \mathbf{w} = \frac{\Phi_{\mathbf{x}\mathbf{x}_c}^{-1}}{\mathbf{1}^T \Phi_{\mathbf{x}_c\mathbf{x}}^{-1} \mathbf{1}} \mathbf{1} \quad (2.3)$$

où $\Phi_{\mathbf{x}\mathbf{x}}$ est la matrice de covariance des signaux mesurés \mathbf{x} et $\mathbf{1}$ est un vecteur de uns.

2.1.2 Détection et classification de spikes

Les mesures de microélectrodes permettent d'avoir accès à l'activité de neurones uniques situés à proximité des contacts de mesure. Les potentiels extracellulaires provoqués par les potentiels d'action émis par ces neurones viennent se superposer à l'activité LFP, il s'agit donc de séparer ces composantes et de classer les formes de potentiel d'action (*spike sorting*) afin d'identifier l'activité de neurones uniques. Nous décrivons dans les prochains paragraphes la méthode usuelle par seuillage robuste afin de détecter les événements de spikes dans le signal, ainsi que les principales méthodes de clustering et de *spike sorting* de la littérature.

Détection de spikes Il est généralement admis que les hautes fréquences (typiquement entre 300 et 6000 Hz) correspondent aux potentiels d'action, tandis que les basses fréquences (en dessous de 300 Hz) correspondent principalement au LFP, représentant surtout les activités synaptiques d'une population de neurones. La méthode largement employée pour détecter les spikes est donc de filtrer le signal au-delà de 300Hz afin d'isoler la majeure partie des activités liées aux spikes. Un filtrage passe-bande entre 300 et 3000 Hz (par exemple un filtre de Butterworth d'ordre 4 [116]) est utilisé, permettant également d'éliminer le bruit de mesure dans les très hautes fréquences. Après filtrage, une détection par seuillage robuste est réalisée. Il s'agit de fixer un seuil permettant un bon compromis entre faux positifs et faux négatifs. Dans la littérature, le seuil choisi est un multiple de l'écart-type du bruit : $k\sigma_n$ avec k une constante entre 3 et 5. Pour éviter d'obtenir une estimation de l'écart-type influencée par la présence des spikes ou d'éventuels artefacts de mesure, l'écart-type σ_n est estimé à l'aide d'une méthode robuste basée sur la médiane des valeurs absolues du signal [32] :

$$\sigma_n = \frac{\text{med}(|\mathbf{x}|)}{0.6745} \quad (2.4)$$

où \mathbf{x} est le signal filtré par un filtre passe-bande (et donc de moyenne nulle), et où le dénominateur provient de l'inverse de la fonction de distribution cumulative pour la distribution normale pour une valeur de quantile égale à 0.75. Cette estimation de l'écart-type du bruit est moins influencée que l'estimation classique de la variance du signal, car même si les spikes sont nombreux et de très grandes amplitudes, la médiane reste insensible et évite des valeurs de seuil très élevées et biaisées.

Après l'étape de détection, les spikes sont replacés selon leur instant d'amplitude maximum pour faciliter la classification lors de l'étape suivante. Quelques fois, un décalage de quelques échantillons est possible malgré la fréquence d'échantillonnage

élevée (quelques dizaines de kHz) en raison de l'aspect transitoire des spikes (quelques ms), ce qui peut grandement influencer sur les résultats de *spike sorting*. Ainsi un recalage par sur-échantillonnage est souvent appliqué [126]. Une fenêtre de 3 ms autour de chaque spike est généralement extraite du signal filtré passe bande, et l'étape de classification est basée sur ces formes extraites.

Classification de spikes L'objectif des méthodes de *spike sorting* est de classer les formes des spikes préalablement détectés. Il est généralement supposé que la morphologie du potentiel extracellulaire émis par un neurone donné est invariante (ou peu variante) dans le temps et que ces morphologies sont différentes d'un neurone à l'autre (essentiellement en fonction du type de neurone et de la position relative de l'électrode de mesure par rapport au neurone). Chaque classe de spikes est alors associée à un seul neurone (*single unit*), ou dans le cas où les formes de spikes sont trop difficiles à séparer, à un ensemble de neurones non discernables les uns des autres (*multi units*). La principale difficulté réside dans la discrimination entre les différentes formes de spike lorsque plusieurs neurones sont visibles sur une même électrode. En effet, les formes observées peuvent être très similaires d'une part, et d'autre part corrompues par l'activité de fond, car les signaux ont un rapport signal/bruit généralement très faible. Par ailleurs, la classification se fait en général de manière non-supervisée, avec un nombre de classes inconnu également (*clustering*).

Après détection des événements à classer, les méthodes de clustering comportent généralement deux étapes principales. La première est l'extraction des différentes caractéristiques qui définissent l'espace dans lequel sera menée la classification, et la seconde est la classification des spikes dans cet espace de caractéristiques [16] [145] [114]. Il existe différentes méthodes pour chacune de ces deux étapes.

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

Une approche consiste à mesurer les caractéristiques de la forme, comme la hauteur du pic principal ou encore la largeur du pic, l'amplitude du pic secondaire, l'amplitude crête à crête, ou encore les pentes de part et d'autre du pic principal [83]. L'un des principaux inconvénients de cette approche est sa sensibilité au chevauchement des spikes et au bruit, qui a pour effet de réduire l'amplitude du pic principal et de rapprocher

les points représentatifs des formes de spikes dans l'espace à n_s dimensions. Il s'agit de l'une des premières approches du *spike sorting* [140].

Pour de tels événements bien localisés en temps et en fréquence, il peut être approprié d'utiliser une analyse temps-fréquence du signal. En particulier, la décomposition en ondelettes qui peut conduire à une représentation précise et compacte des formes de spikes grâce à des bases d'ondelettes bien choisies [90]. C'est l'une des méthodes les plus populaires pour extraire les caractéristiques des spikes [59] [145] [116]. Souvent, les coefficients d'ondelettes ayant la plus grande variance sur l'ensemble des formes de spike décomposées sont retenus pour l'étape de classification, bien que d'autres méthodes existent (les caractéristiques/ coefficients d'ondelettes dont la distribution est la plus éloignée d'une distribution normale – test de Kolmogorov-Smirnov [116, 126]).

Lorsque la dimension de l'espace des caractéristiques devient trop élevée au regard du nombre d'évènements à classer, et afin de contourner la malédiction de la dimensionalité, il peut être utile de ne sélectionner que les caractéristiques les plus pertinentes. Une méthode populaire afin de mener de façon automatique cette sélection de caractéristiques est l'Analyses en composantes principales (ACP) [43]. L'ACP permet de projeter les caractéristiques sur les axes de plus grande variance afin d'en extraire les plus représentatives. Cela permet de réduire la taille de l'espace de classification tout en conservant la majorité de l'information portée par les données.

Méthodes de clustering Dans la section précédente, nous avons décrit les techniques de traitement des données afin de révéler les caractéristiques pertinentes pour la classification non supervisée (ou clustering) des formes de spikes. Bien que les limites des clusters puissent être définies à l'aide d'un expert humain, la question de savoir comment les définir automatiquement, ou mieux encore, de manière optimale, reste ouverte. L'hypothèse initiale des méthodes de classification est que les données proviennent de plusieurs classes indépendantes, chacune d'entre elles pouvant être décrite par un modèle relativement simple. Cette hypothèse s'adapte assez bien au cas du *spike sorting*, puisque chaque morphologie d'un potentiel d'action provient d'un neurone différent. La première tâche du clustering est de décrire à la fois l'espace occupé par un cluster dans l'espace des caractéristiques et la variabilité des données autour de cet espace. Dans l'idéal, ces nuages de points devraient être séparables et donc permettre la discrimination et l'identification de chacune des classes.

Le clustering est un problème fondamental de l'apprentissage automatique et de nombreuses méthodes ont été développées pour tenter de répondre à ce problème [33, 49], néanmoins il n'existe pas de méthode universelle répondant à l'ensemble

des problèmes. Une approche simple, comme dans le cas des approches par plus proches voisins ou des k-means, consiste à réduire les clusters à leur moyenne dans l'espace des caractéristiques : un spike est classé dans le groupe dont la moyenne est la plus proche, en utilisant une distance adaptée au problème posé. Cela définit un ensemble de frontières de décision implicites qui séparent les clusters. La classification de cette manière n'utilise que les informations sur les moyennes et ignore la distribution des données au sein du groupe. Ces approches sont adéquates lorsque les clusters sont bien séparés, mais atteignent vite leurs limites lorsque les clusters se chevauchent ou lorsque les formes des clusters diffèrent d'une distribution sphérique. Afin de relâcher ces hypothèses, les méthodes par mélange de gaussienne (GMM) sont souvent employées dans un cadre Bayésien, où l'introduction d'*a priori* et de vraisemblance de données amène à une quantification probabiliste du résultat de classification (probabilités d'appartenance *a posteriori*) [115].

L'hypothèse de distribution gaussienne pour parler des caractéristiques extraites des spikes a certes pu être observée, mais peut être remise en cause. C'est pourquoi des méthodes permettant de contourner cette hypothèse ont été développées et utilisées dans le cadre du *spike sorting*. Il s'agit de dire d'un ensemble de points qu'il appartient à une même classe si leur densité locale est supérieure à une valeur seuil. L'une de ces méthodes, la classification super-paramagnétique (SPC) [11], a été introduite pour le *spike sorting* [116]. Le SPC dépend d'un paramètre T (appelé "température" en raison de sa motivation issue de la physique statistique). Pour chaque valeur de T , le SPC partitionne les données d'entrée d'une manière particulière. L'idée est d'itérer à travers toutes les températures, de la plus basse à la plus élevée : à chaque température T_j , les groupes présents à T_j sont triés par taille (i.e., nombre de spikes). Ensuite, le i -ème plus grand cluster à T_j est sélectionné pour un traitement ultérieur s'il est plus grand que le i -ème plus grand cluster aux températures environnantes T_{j-1} et T_{j+1} . Pendant cette itération sur les températures, un numéro d'identification de cluster unique est attribué à chaque cluster sélectionné, et tous les spikes appartenant à un cluster sélectionné sont marqués comme ses membres. Il est important de noter que tous les spikes déjà marqués à des températures inférieures $T < T_j$ ne sont pas réaffectés, mais restent membres des clusters sélectionnés précédemment. En d'autres termes, les maxima locaux de la "taille du cluster" en fonction de la "température" sont sélectionnés pour un traitement ultérieur et les pics sont irréversiblement assignés aux clusters en passant des températures basses aux températures élevées. Les contraintes suivantes s'appliquent : (1) Un nombre maximum de clusters C_{max} est sélectionné à une température donnée. (2) Un cluster doit contenir au moins S_{min} spikes afin d'être

sélectionné, où S_{min} est défini soit comme un nombre absolu, soit comme une fraction du nombre total de spikes. (3) La procédure d'assignation des clusters commence à la deuxième température seulement, où les maxima locaux sont définis. De cette manière, à chaque température, jusqu'à C_{max} clusters sont définis, de sorte que chaque cluster contienne au moins S_{min} spikes. Notez qu'en général, une grande fraction des spikes n'est assignée à aucun cluster, il est possible de refaire fonctionner la méthode sur la proportion de spikes non classés restante et ceci, plusieurs fois [100].

Aujourd'hui, le *spike sorting* non supervisé est encore un domaine de recherche actif et il reste souvent nécessaire de faire appel à un expert afin de vérifier les résultats de l'algorithme, soit pour éliminer les classes d'artefacts classés ou encore pour fusionner deux classes très proches (overclustering). Afin de rendre les méthodes plus rapides et adaptées à des données de grandes tailles (spatialement ou temporellement), certaines approches utilisent une faible portion du signal afin de définir les classes présentes dans le signal, ainsi qu'une forme moyenne de potentiel d'action pour chaque classe, appelée template [160, 39]. Une fois l'étape de définition des classes effectuée, il s'agit d'attribuer les événements détectés dans l'ensemble du signal à une classe donnée, étape couramment dénommée "template matching" [21, 95] : chaque événement détecté est confronté à chacun des templates et l'évènement est alors associé à la classe pour laquelle la distance obtenue est la plus faible. Une régularisation de la distance par l'introduction d'a priori sur les distributions des temps d'apparition des spikes a été récemment proposée [112]. Ce type d'approche s'avère néanmoins peu robuste, notamment en présence de bruit ou lorsque les templates sont trop proches entre eux [142]. Pour augmenter la robustesse de cette méthode face au bruit, il est possible de projeter dans un espace plus petit par ACP les données initiales (ici les formes de spikes prélevées sur le signal).

Voici une brève description de quelques algorithmes de *spike sorting* de la littérature parmi les plus utilisés, dont certains seront exploités plus tard dans cette thèse. Nous décrivons en particulier les méthodes s'appliquant usuellement sur un faible nombre de canaux simultanément, voire un seul canal, contexte qui nous intéresse tout particulièrement dans le cadre de l'utilisation d'électrode de type Behnke-Fried. La première de ces méthodes est Waveclus [116], un algorithme de *spike sorting* qui utilise la décomposition en ondelettes pour extraire les caractéristiques des formes d'onde des spikes, associée à une stratégie de classification non supervisée nommée Superparamagnetic Clustering (SPC) pour regrouper les spikes dans cet espace de caractéristiques. Cette méthode souffre dans sa version originale d'un grand nombre de paramètres à fixer par l'utilisateur afin d'obtenir un résultat pertinent. Une version auto-

matique de l'algorithme a été proposée récemment par la même équipe [23]. Combinato [100] est également un algorithme récent basé sur Waveclus et utilisant l'approche SPC pour regrouper les données, mais elle inclut des heuristiques supplémentaires avant et après la classification afin d'en améliorer les résultats, notamment une stratégie de séparation des classes identifiées contenant un grand nombre de spikes. Klusta [130] est une implémentation améliorée de l'algorithme Klustakwik [48], un algorithme de *spike sorting* qui extrait les caractéristiques des formes d'onde par une analyse en composantes principales et utilise un modèle de mélange gaussien pour regrouper les données. Une stratégie "Masked Expectation-Maximization" est employée pour la tâche d'optimisation/classification afin d'ignorer des composantes non discriminantes entre classes. Mountainsort [24] est un algorithme de classification efficace et entièrement automatique qui est initialement dédié à la classification de potentiels d'action dans le contexte d'enregistrements de microélectrodes denses, mais qui peut également être appliqué à des enregistrements mono-canaux. La méthode est basée sur une approche de classification appelée ISO-SPLIT, qui identifie des distributions unimodales dans l'espace des caractéristiques, définies soit par des caractéristiques extraites des spikes identifiés sur un seul canal soit sur plusieurs canaux voisins. La méthode est entièrement automatique et aucun paramétrage n'est nécessaire en dehors du seuil de détection.

Remarquons que quel que soit l'algorithme employé pour cette étape, les rasters associés à chaque classe de spikes sont également obtenus. Un raster est un signal binaire qui encode les instants d'apparition des spikes (un 1 au maximum d'amplitude d'un spike, un 0 sinon).

2.1.3 Séparation spike/LFP

Recouvrement spectral des potentiels d'action et du LFP Nous analysons ici brièvement le contenu spectral d'une forme de potentiel d'action typique, afin de motiver l'importance de supprimer au mieux les spikes du LFP. Les pointes sont des activités rapides et transitoires d'une durée d'environ 2 à 3 ms, avec des pics positifs ou négatifs dont les amplitudes et les formes dans le signal dépendent de la position du capteur par rapport au neurone et du type de neurone. Il est généralement admis que les principales caractéristiques spectrales des spikes se situent dans la bande des hautes fréquences, au-dessus de 300 Hz, tandis que la partie LFP du signal se situe dans des fréquences inférieures. Cependant, il existe tout de même un recouvrement entre ces composantes sur une large bande fréquentielle, entre 100 et 500 Hz ([110], [162], [138], [82], [86] et [123]). Ce chevauchement de spectre est bien visible sur l'exemple de la figure 2.1

(en bas à gauche). Après filtrage passe-bas des spikes et du LFP en dessous de 150 Hz, la puissance résiduelle du spike devient en effet beaucoup plus faible que celle du LFP (figure 2.1, en haut au centre), mais reste non négligeable. Si l'on garde à l'esprit que l'activité cohérente entre le LFP et les spikes (activité synaptique cohérente synchronisée avec les spikes, généralement estimée par calcul de la moyenne du signal autour de chaque événement de spike d'une même classe, voir méthode décrite à la section 2.2.3) est d'amplitude plus faible que celle du LFP, de telles analyses sont susceptibles d'être corrompues par les résidus des spikes. Ceci suggère qu'un simple filtrage passe-bas peut ne pas être suffisant pour séparer correctement le LFP des spikes, créant un biais dans le cadre d'analyse ultérieur du LFP et de relations intra et inter-échelle qui peuvent en découler.

Par ailleurs, les méthodes courantes de classification des potentiels d'actions estiment les formes d'onde des spikes à classer sur leur version filtrée par un filtre passe-bande du signal brut sur chaque support temporel du spike. La figure 2.1 présente des versions filtrées par un filtre passe-bande des signaux du LFP et de la forme du potentiel d'action (sous figures de droite, en haut en temporel, en bas en puissance spectrale) où l'amplitude résiduelle du LFP par rapport à celle du pic est encore perceptible. On peut également noter l'effet du filtrage sur la forme d'onde du spike, surtout des deux côtés du pic central, où la forme est modifiée et des rebonds de part et d'autre de la forme d'onde sont introduits. L'ajout des résidus de composantes hautes fréquences du LFP et l'effet du filtrage peuvent tous deux induire en erreur la classification, ce qui motive à nouveau une méthodologie visant à estimer la forme réelle des spikes avant, voire au cours de leur classification, tel que nous le proposerons dans le chapitre 3.

Méthodes pour la séparation spike/LFP Si l'objectif du traitement est uniquement la détection des spikes et l'analyse des trains de spikes, alors l'approche classique qui sépare le signal en ses composantes basses et hautes fréquences peut être suffisante, bien que, comme nous venons de le décrire, le filtrage peut d'une part réduire certaines composantes des spikes, et d'autre part introduire des artefacts dus à sa réponse impulsionnelle (voir aussi [126]). Un autre inconvénient de cette méthode est qu'elle associe le LFP aux basses fréquences (en dessous de 300Hz) et cantonne les spikes à la partie haute fréquence du signal. Cette approximation peut affecter l'étude des relations entre spikes et LFP dû au recouvrement fréquentiel, tel que discuté dans le paragraphe précédent.

Autrement dit, si on s'intéresse au signal LFP, aux relations spikes-LFP, ou si l'on souhaite dénaturer le moins possible les formes des spikes avant classification,

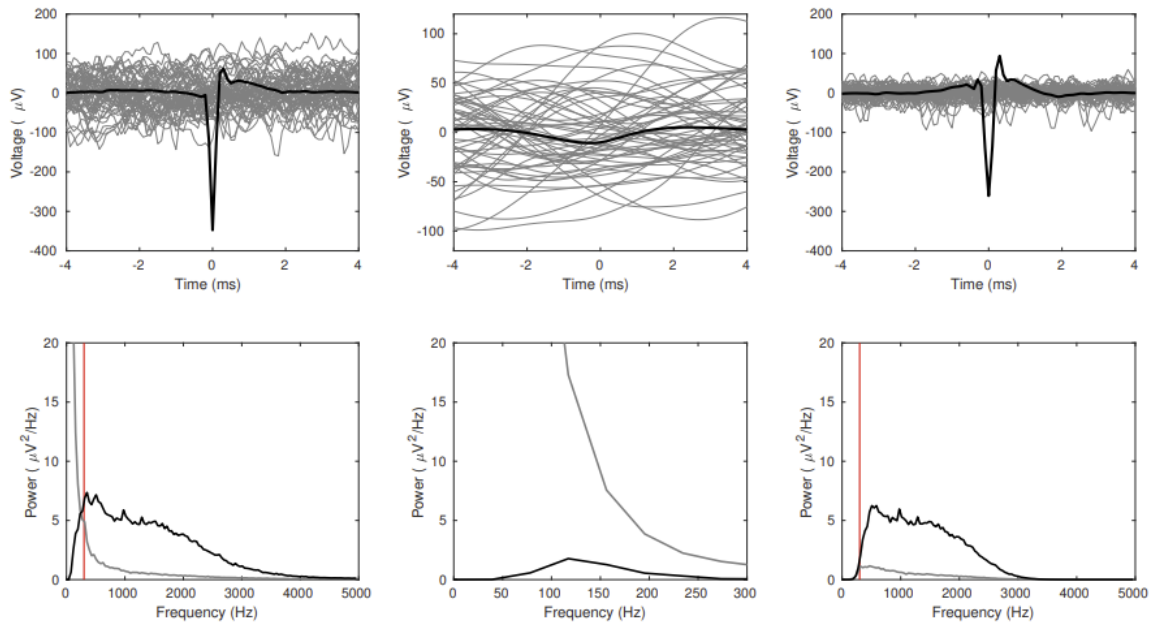


FIGURE 2.1 – Caractéristiques spectrales d'un potentiel d'action en regard avec celles du LFP. (en haut à gauche) Forme représentative d'un potentiel d'action extracellulaire (courbe noire) superposé à plusieurs fenêtres de LFP sans spike (courbes grises). Le spike a une amplitude quatre fois supérieure à l'écart-type du LFP filtrée par un filtre passe-haut. (en bas à gauche) Densité spectrale de puissance du potentiel d'action (noir) superposée à celle du LFP (en gris). (en haut au milieu) Versions filtrées passe-bas de la forme du spike et des fenêtres du LFP (Butterworth à phase nulle d'ordre 4 avec une fréquence de coupure de 150 Hz), (en bas au milieu) densité spectrale de puissance de ces versions filtrées passe-bas. (en haut à droite) Versions filtrées passe-haut de la forme du spike et des fenêtres du LFP (Butterworth à phase nulle d'ordre 4 avec une fréquence de coupure de 300 Hz), (en bas à droite) densité spectrale de puissance de ces versions filtrées passe-haut. Les lignes rouges matérialisent la fréquence de 300 Hz, usuellement considérée comme la frontière entre le contenu spectral du LFP et celui des spikes

un préalable est de séparer au mieux ces deux composantes. Dans cette optique, David *et al.* [25] ont proposé une méthode basée sur un filtrage linéaire optimal du signal visant à supprimer toute corrélation entre le train de spikes détecté et le LFP. Des méthodes d'interpolation ont également été développées afin de reconstruire le LFP dans un intervalle pré-établi comme étant le support du spike [105]. Boroujeni *et al* [71] ont quant à eux proposés une méthode ad-hoc basée sur l'identification des composantes fréquentielles des formes d'ondes des spikes, ces composantes étant par la suite retirées du signal. Si ces méthodes s'avèrent efficaces pour supprimer les composantes transitoires dûs aux spikes, elles ont cependant pour effet de détruire (dans le cas du filtre adaptatif ou de l'approche par suppression des composantes

fréquentielles) une partie du signal LFP au-delà du support des spikes, ou de dénaturer (dans le cas de l'interpolation) le signal LFP, et donc de biaiser toute étude ultérieure de relations basée sur le LFP ainsi estimé.

Une alternative a été proposée par [162], reposant sur une modélisation bayésienne du problème, où le LFP est modélisé comme un bruit gaussien corrélé, sur lequel viennent s'ajouter les potentiels d'action préalablement détectés et classés. Le modèle génératif employé est décrit par l'équation suivante :

$$\mathbf{y} = \mathbf{x} + \mathbf{s} + \boldsymbol{\varepsilon} \quad (2.5)$$

avec \mathbf{y} le signal mesuré, \mathbf{x} le LFP, \mathbf{s} les formes d'onde des spikes et $\boldsymbol{\varepsilon}$ un bruit additif supposé gaussien i.i.d de moyenne nulle. Les spikes sont supposés avoir été classés au préalable en K classes représentant des neurones uniques (single units), et le signal \mathbf{s} est alors modélisé selon l'équation suivante :

$$\mathbf{s} = \sum_{k=1}^K \mathbf{s}^k * \delta^k \quad (2.6)$$

avec \mathbf{s}^k la forme d'onde enregistrée émise par le neurone k et δ^k le train d'impulsion représentant les instants d'apparition des spikes dans le signal. Ces formes d'onde sont ainsi supposées strictement identiques dans le temps à chaque émission d'un potentiel d'action pour chacun des K neurones identifiés. Outre ces modèles de train de potentiels d'action et de bruit, le LFP \mathbf{x} est modélisé comme un signal gaussien corrélé, et une méthode d'optimisation basée sur l'algorithme Expectation-Maximization (EM) est alors mise en oeuvre afin d'estimer les paramètres du modèle, à savoir la moyenne et la covariance du LFP, les formes d'onde \mathbf{s}^k de chaque spike ainsi que la variance du bruit. À noter que les auteurs introduisent une matrice \mathbf{B} afin de contraindre l'estimation des formes de spikes, \mathbf{B} pouvant ainsi être vu comme un dictionnaire de formes d'onde sur lesquels le signal est décomposé linéairement sur les supports des spikes à chaque itération afin d'estimer chacun des signaux \mathbf{s}^k . Néanmoins, une telle matrice de formes *a priori* reste difficile à construire, et une matrice identité est alors employée par les auteurs, ce qui revient à estimer à chaque itération chacune des formes d'onde \mathbf{s}^k comme une moyenne du signal brut sur le support temporel des spikes après en avoir retiré l'estimée courante du LFP [161]. Nous reviendrons sur cette méthode dans le chapitre 3, lorsque nous décrirons notre méthode simultanée de séparation et de classification des formes d'onde des spikes.

2.1.4 Séparation de composantes communes

Méthodes classiques (CCA, MCCA)

Analyse de Corrélation Canonique L'analyse de corrélation canonique (ACC, *Canonical Correlation Analysis, CCA*) est l'une des méthodes les plus utilisées pour décrire les relations linéaires entre deux groupes de variables. Proposée à l'origine dans les articles de Hotelling, elle a depuis reçu beaucoup d'attention en psychométrie, en chimométrie et dans d'autres domaines scientifiques liés à la recherche de variables explicatives, latentes, sous-jacentes à des observations multiples. Étant donné deux vecteurs aléatoires \mathbf{y}_1 et \mathbf{y}_2 , l'ACC recherche deux vecteurs de transformation, \mathbf{a} et \mathbf{b} , pour que la corrélation entre les deux variables $x_1 = \mathbf{a}^T \mathbf{y}_1$ et $x_2 = \mathbf{b}^T \mathbf{y}_2$ soit maximale. Les variables x_1 et x_2 sont définies comme la première paire de variables canoniques entre \mathbf{y}_1 et \mathbf{y}_2 . De même, la deuxième paire de vecteurs de transformation peut être trouvée de sorte que les variables canoniques résultantes atteignent une corrélation maximale et ne soient pas corrélées aux variables canoniques précédemment obtenues. Le processus peut continuer et le nombre total de variables canoniques est limité par la dimension minimale de \mathbf{y}_1 et \mathbf{y}_2 . Tous les vecteurs de transformation de l'ACC peuvent être obtenus en résolvant un problème de décomposition en valeurs propres [2].

Multiple Canonical Correlation Analysis La M-CCA étend la théorie de la CCA à plus de deux vecteurs aléatoires afin d'identifier les variables canoniques qui résument la structure de corrélation entre plusieurs vecteurs aléatoires par des transformations linéaires [70]. Contrairement à CCA où la corrélation entre deux variables canoniques est maximisée, M-CCA optimise une fonction objectif de la matrice de corrélation des variables canoniques à partir de plusieurs vecteurs aléatoires de sorte que les variables canoniques atteignent une corrélation globale maximale. Plusieurs étapes sont nécessaires, à chaque étape, un nouveau groupe de variables canoniques est alors obtenu en optimisant la fonction objectif par rapport à un jeu de vecteurs de transformation. Pour la deuxième étape et les étapes supérieures, les variables canoniques estimées sont contraintes à être décorréliées de celles estimées aux étapes précédentes. La M-CCA équivaut à l'ACC lorsque le nombre de vecteurs aléatoires est de deux.

Interprétation algébrique de la CCA ou MCCA

Un ensemble de données est constitué d'une matrice $\mathbf{M} \times \mathbf{N}$, où chaque ligne représente un signal enregistré par une électrode (\mathbf{M} étant donc le nombre de signaux)

et chaque colonne un point temporel (\mathbf{N} étant le nombre d'échantillons temporels). Pour l'utilisation de ces méthodes, nous supposons que le nombre d'échantillons \mathbf{N} est beaucoup plus grand que le nombre de canaux \mathbf{M} ($\mathbf{N} \gg \mathbf{M}$), de sorte que les matrices de covariance des échantillons sont des estimations des véritables covariances (et de l'incertitude).

Au départ, l'objectif général de ces méthodes est de trouver une base pour chaque ensemble de données. Dans ce qui suit, nous considérons deux ensembles de signaux \mathbf{Y}_1 et \mathbf{Y}_2 , avec éventuellement un nombre différent de canaux \mathbf{M} , mais avec le même nombre d'échantillons temporels \mathbf{N} , provenant d'une session d'enregistrement (deux sessions d'enregistrement du même phénomène, deux ensembles de capteurs avec des vues différentes du processus, etc.). On suppose les signaux à moyennes nulles. Les signaux de l'ensemble \mathbf{Y}_1 peuvent alors être modélisés comme une matrice de rang complet $\mathbf{M}_1 \times \mathbf{N}$, avec $\mathbf{M}_1 \ll \mathbf{N}$. Puisque les vecteurs représentant les signaux individuels sont linéairement indépendants, ils peuvent être modélisés par une matrice \mathbf{X}_1 de rang 2 [89], ils couvrent un sous-espace de dimension \mathbf{M}_1 de $\mathbb{R}^{\mathbf{N}}$. Une base pour ce sous-espace peut être obtenue, par exemple, par blanchiment : après avoir calculé le produit $\Phi_1 = \mathbf{X}_1 \mathbf{X}_1^T$, les vecteurs de base (c'est-à-dire les signaux blanchis) \mathbf{Z}_1 sont obtenus comme suit :

$$\mathbf{Z}_1 = \mathbf{D}_1^{-1/2} \mathbf{U}_1^T \mathbf{X}_1, \quad (2.7)$$

avec \mathbf{D}_1 et \mathbf{U}_1 , respectivement, la matrice diagonale des valeurs propres et la matrice des vecteurs propres $\Phi_1 = \mathbf{U}_1 \mathbf{D}_1 \mathbf{U}_1^T$. La même modélisation est valable pour les signaux \mathbf{X}_2 et la base correspondante \mathbf{Z}_2 .

CSSD (Commun/Specific Subspace Decomposition) Une fois que nous avons les bases de \mathbf{X}_1 et \mathbf{X}_2 , nous pouvons les faire tourner l'une sur l'autre (ou les rapprocher le plus possible) pour trouver une rotation qui superpose (ou rapproche le plus possible) une partie des vecteurs des deux bases, nous avons alors trouvé un sous-espace commun (ou approximativement commun en *Commun/Specific Subspace Decomposition* (CSSD)) à partir de \mathbf{V}_1 et \mathbf{V}_2 bases en rotation de nos jeux de données. Ce sous-espace est caractérisé par une base \mathbf{V}_c comme indiqué dans 2.9 , qui permet de reconstruire \mathbf{X}_{1c} et \mathbf{X}_{2c} comme dans 2.8 ; les parties spécifiques sont ensuite reconstruites avec les autres vecteurs (complémentaires à la partie commune).

Dans la plupart des cas, les deux sous-espaces \mathbf{X}_1 et \mathbf{X}_2 ne sont ni orthogonaux ni superposés. Dans ce cas, les relations sont mesurées par les angles quantifiant

le degré de corrélation entre eux. Les cosinus de ces angles sont strictement similaires à la corrélation canonique donnée par l'analyse des corrélations canoniques (ACC). Certains angles sont nuls ou presque nuls, dans chaque cas, les deux sous-espaces peuvent être décomposés en sous-espaces communs et en sous-espaces spécifiques ayant des relations possibles entre eux. Ainsi, une décomposition particulière de \mathbf{X}_1 et \mathbf{X}_2 est la suivante :

$$\mathbf{X}_1 = \mathbf{X}_{1c} + \mathbf{X}_{1s} \text{ and } \mathbf{X}_2 = \mathbf{X}_{2c} + \mathbf{X}_{2s} \quad (2.8)$$

où les indices 1c et 2c indiquent respectivement les parties des signaux \mathbf{X}_1 et \mathbf{X}_2 situées dans le sous-espace commun (qui peuvent être interprétées comme dues à des sources communes), tandis que 1s et 2s indiquent respectivement la partie des signaux \mathbf{X}_1 et \mathbf{X}_2 linéairement indépendantes entre elles et orthogonales au sous-espace commun. En utilisant le langage de séparation des sources, on peut écrire le modèle complet en empilant les deux ensembles de données :

$$\begin{bmatrix} \mathbf{X}_1 \\ \mathbf{X}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{A}_{1c} \\ \mathbf{A}_{2c} \end{bmatrix} \mathbf{V}_c + \begin{bmatrix} \mathbf{X}_{1s} \\ \mathbf{X}_{2s} \end{bmatrix} \quad (2.9)$$

avec les matrices de mélange \mathbf{A}_{ic} , ($i = 1, 2$) des sources communes \mathbf{V}_c et \mathbf{X}_{ic} la partie spécifique des signaux originaux.

Dans le langage de la séparation des sources, les \mathbf{V}_c sont appelés "sources" et ils sont généralement au moins orthogonaux, sinon indépendants comme dans l'ICA.

La construction de la matrice des sources communes \mathbf{V}_c avec la CSSD est obtenue en trouvant une base de notre sous-espace commun entre nos deux jeux de données. Soit la matrice $(M_1 + M_2) \times N$ obtenue en superposant \mathbf{V}_1 et \mathbf{V}_2 les bases en rotation de nos deux jeux de données à partir de 2.7 :

$$\begin{bmatrix} \mathbf{V}_1 \\ \mathbf{V}_2 \end{bmatrix} = \mathbf{V} \mathbf{S} \mathbf{W}^T \quad (2.10)$$

avec \mathbf{V} , \mathbf{S} , \mathbf{W} obtenus par une décomposition SVD (décomposition en valeurs singulières). Par construction, \mathbf{W} est une base pour l'espace couvert par \mathbf{V}_1 et \mathbf{V}_2 . La base \mathbf{V}_c du sous-espace commun entre \mathbf{V}_1 et \mathbf{V}_2 est identique aux premiers vecteurs \mathbf{M}_c (colonnes) de \mathbf{W} , correspondant aux valeurs singulières de $\sqrt{2}$. Une approximation du sous-espace commun est donnée par les colonnes dans \mathbf{W} correspondant à des valeurs singulières dans \mathbf{S} plus petites mais proches de $\sqrt{2}$. Ces colonnes définissent un sous-espace bissecteur entre \mathbf{V}_1 et \mathbf{V}_2 . Le vecteur base \mathbf{V}_c est alors une base bissectrice

normalisée de $\mathbf{V}_1 + \mathbf{V}_2$, il est également possible de choisir l'angle de la bissectrice avec l'une ou l'autre des bases des jeux de données afin que la bissectrice soit incluse [122].

IVA-G (Independent Vector Analysis Gaussian) L'IVA est une extension de l'ICA à des ensembles de données multiples. Elle suppose le modèle de séparation aveugle des sources (BSS) pour deux ensembles de données : \mathbf{X}_1 et \mathbf{X}_2 avec le nombre de signaux (rangées) M et d'échantillons de temps (colonnes) N .

$$\begin{bmatrix} \mathbf{X}_1 \\ \mathbf{X}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{A}_1 & 0 \\ 0 & \mathbf{A}_2 \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} \mathbf{V}_1 \\ \mathbf{V}_2 \end{bmatrix} \quad (2.11)$$

où \mathbf{X}_k est la donnée observée dans le $k^{\text{ième}}$ ensemble de données, les matrices \mathbf{A}_i et \mathbf{V}_i regroupent respectivement les coefficients de mélange et les sources/composantes.

L'IVA ne cherche pas une base strictement commune aux différents jeux de données. À la place, elle organise les vecteurs des bases des jeux de données avec une contrainte selon laquelle les vecteurs sont rendus maximalelement dépendants au sein d'un SCV et maximalelement indépendants entre les SCV. En effet, la fonction de coût de l'IVA minimise l'information mutuelle entre les SCVs. C'est pourquoi, la méthode IVA est un cas particulier de l'ICA multidimensionnelle ([1]).

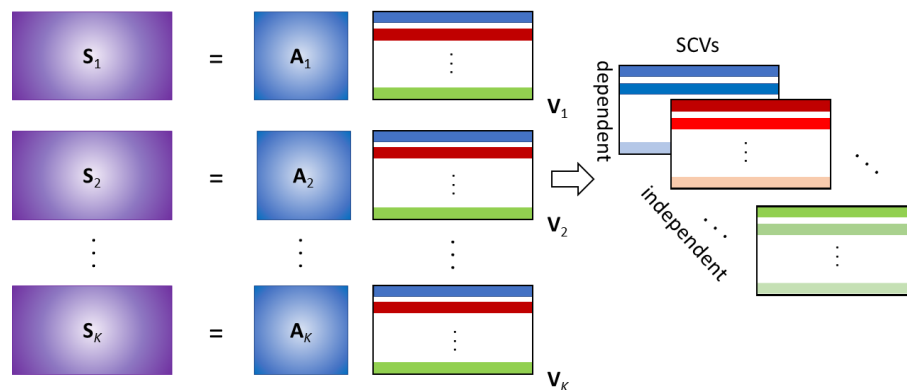


FIGURE 2.2 – Diagramme du modèle IVA pour K ensembles de données. Figure reproduite de [164].

L'atout majeur de l'IVA est sa capacité à traiter simultanément plusieurs ensembles de jeux de données à la condition que le nombre de signal dans chaque ensemble de données soit identique (condition non nécessaire à la CSSD).

Ces sources n'ont pas nécessairement une interprétation physique ou physiologique, surtout pour les données biomédicales telles que l'EEG, où les sources cérébrales ont une interprétation neuroscientifique claire et elles ne sont généralement pas indépendantes. Nous ne sommes pas intéressés ici par l'estimation des sources, mais bien par l'extraction des parties communes de deux ensembles de données de nature différente. C'est-à-dire l'intersection de leurs sous-espaces respectifs.

2.2 Mesures de synchronisation multi-échelles

Dans ce qui suit, sauf indication contraire, nous utiliserons la notion de synchronisation dans un sens très large. Elle est donc plus ou moins synonyme d'interdépendance ou de (forte) corrélation. Plusieurs types de synchronies seront présentés, entre signaux binaires (trains de spikes/ raster-plots) et continus (taux de décharge et LFP).

2.2.1 Spikes-stimuli

Les neurones peuvent, lorsqu'ils sont soumis à des tâches cognitives ou autres stimuli, s'activer de manière synchrone à la tâche : un ensemble de neurones s'activent quasi-simultanément suite à un stimulus. Une méthode qui permet de mettre en avant cette synchronie est la **PSTH** (*Poststimulus time histogram* (PSTH)) [36]. Cette méthode consiste en un histogramme temporel des activations d'un ou d'un ensemble de neurones par rapport à un évènement donné. Elle permet de visualiser le taux de décharge (*firing rate*) et la latence d'apparition des spikes par rapport à cet évènement. La PSTH est souvent calculée sur plusieurs occurrences de l'évènement (stimulus) qui sont ensuite moyennées ou sommées entre elles. La PSTH est directement obtenue d'un raster-plot d'un ou plusieurs neurones.

2.2.2 Entre trains de spikes

Dans une configuration expérimentale typique, on détecte des réponses d'un ou plusieurs neurones (unités) suite à des présentations répétées d'un stimulus / ensemble de stimuli. Les réponses sont sous la forme des trains de spikes, représentés par une suite de 0 et de 1 ; 1 lorsque l'on est au maximum d'un spike, 0 sinon. Lors de l'enregistrement de plusieurs unités répondant au même stimuli, il existe différentes méthodes pour calculer la "distance" entre deux trains de spikes. Les mesures de

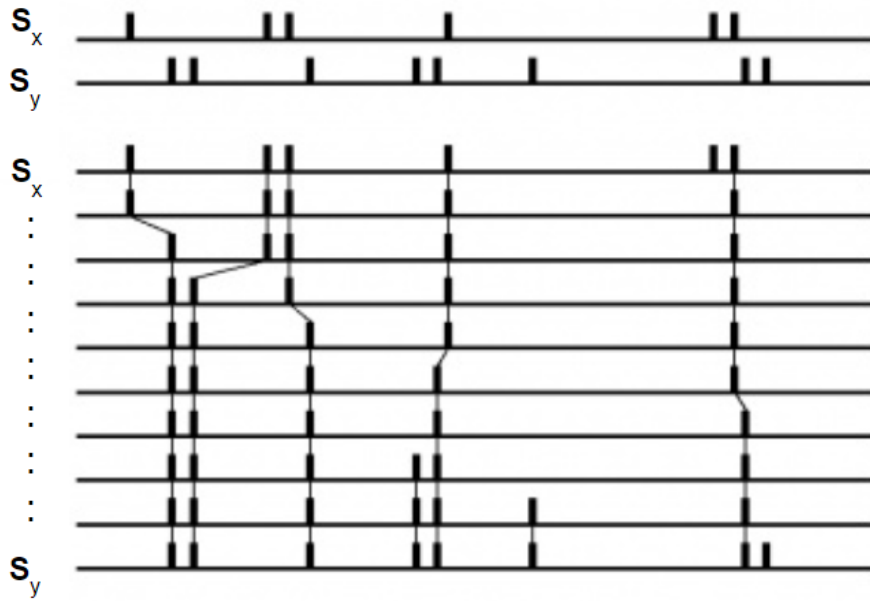


FIGURE 2.3 – La distance de Victor-Purpura. Deux trains de spikes S_x et S_y et une combinaison d'opérations basiques (translation, insertion, suppression) transformant le train de spike S_x en S_y . Figure modifiée à partir de [152].

distance les plus utilisées sont la méthode de Victor-Purpura [151], la méthode de Van Rossum [135] et la mesure de similarité de Schreiber et al. [139].

La distance entre deux trains de spikes introduite par Victor et Purpura est définie comme le coût minimum de transformation d'un train de spikes en l'autre au moyen de trois opérations de base (2.3) : insertion de spikes (coût 1), suppression de spikes (coût 1) et translation d'un spike d'un certain intervalle Δt (coût $q|\Delta t|$). Le coût par unité de temps q définit une échelle de temps pour l'analyse. Pour $q = 0$, la distance est égale à la différence du nombre de spikes entre les deux trains, tandis que pour q infini, la distance tend vers le nombre de pics non coïncidents, car le coût sera moins élevé en supprimant et en réinsérant tous les spikes non coïncidents plutôt que de les décaler. Plus le coût q est élevé, plus on prend en compte les instants d'apparition des spikes en plus de la différence du nombre de spikes.

Une seconde mesure de distance entre trains de spikes a été introduite par Van Rossum [135]. Ici, deux trains de spikes discrets S_x et S_y sont transformés en fonctions continues en convoluant chaque spikes avec un noyau exponentiel.

$$H(t) = \exp(-t/\tau_r) \quad (2.12)$$

Ici, τ_r est la constante de temps et H est la fonction de pas de Heaviside avec $H(t) = 0$ si $t < 0$ et $H(t) = 1$ si $t \geq 0$. Cette forme de noyau est motivée par sa causalité

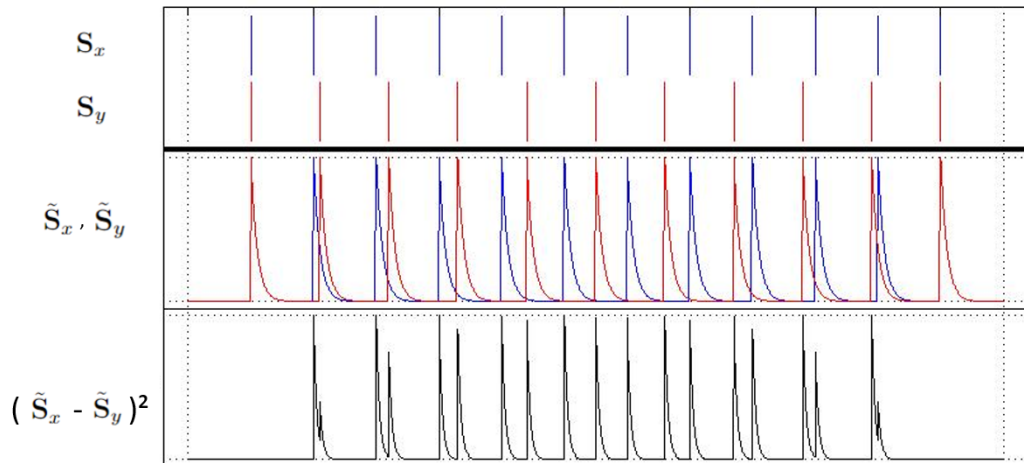


FIGURE 2.4 – La distance de Van Rossum entre deux trains de spikes S_x et S_y . Figure modifiée à partir de [135].

et sa ressemblance avec la forme des courants postsynaptiques. A partir des formes d'onde $\tilde{S}_x(t)$ et $\tilde{S}_y(t)$, la distance de Van Rossum D_R peut être calculée comme suit :

$$D_R(\tau_r) = \sqrt{\frac{1}{\tau_r} \int_0^{\infty} [\tilde{S}_x(t) - \tilde{S}_y(t)]^2 dt} \quad (2.13)$$

Pour cette méthode, la constante de temps τ_r de l'exponentielle est le paramètre qui définit l'échelle de temps. Elle est inversement liée au paramètre de coût de Victor et Purpura, c'est-à-dire que la relation temporelle entre les spikes est évaluée pour un τ_r faible, alors que pour un τ_r élevé, la distance n'est sensible qu'aux différences de taux. Dans ce dernier cas, l'intervalle contenant les contributions pertinentes à l'intégrale s'étend généralement au-delà de la fin des trains de spikes, ce qui peut rendre le calcul fastidieux.

La méthode de distance SPIKE développée par Kreuz *et al.* est un estimateur de la dissimilarité entre deux (ou plusieurs) trains de spikes. Contrairement à la plupart des autres méthodes de calculs de distances de trains de spikes (comme celle de Victor-Purpura), elle est capable de suivre les changements dans le temps d'un groupement de spikes, c'est-à-dire les schémas localisés dans le temps de similarité entre deux ou plusieurs trains de spikes. Parmi les autres caractéristiques de cette méthode, citons le calcul sélectif et déclenché de la moyenne temporelle ainsi que la comparaison instantanée de groupes de trains de spikes. La distance SPIKE peut également être formulée comme une mesure causale car les valeurs de dissimilarité sont calculées uniquement à partir des informations passées, de sorte que la synchronie des trains de

spikes dans le temps peut être estimée en temps réel. La *bivariance SPIKE-distance* (BSPIKE distance) est une version améliorée de la distance SPIKE, développée en 2013 par Kreuz *et al.* [73]. Dans un premier temps, les deux séquences temporelles des pics discrets sont transformées en un profil de mesure (quasi) continu $S(t)$, c'est-à-dire une séquence temporelle de valeurs de dissimilarité instantanées. La distance est ensuite définie comme la moyenne temporelle du profil de mesure.

2.2.3 Spikes-LFP

La synchronisation des trains de spikes avec le LFP est une mesure particulièrement importante de l'activité neuronale coordonnée, puisqu'elle indique le degré de synchronisation rythmique des neurones individuels avec l'activité globale du réseau, représenté par les LFP. Les méthodes les plus populaires pour étudier les relations spike-LFP sont la *Spike-triggered average* (STA), *Spike-field coherence* (SFC) ou encore la *Spike-LFP phase-locking* (PLV).

La STA est un outil pour caractériser les propriétés de réponse d'un neurone en utilisant les spikes émis. Mathématiquement, la STA est le LFP moyen autour d'un spike. Pour calculer la STA, le LFP dans la fenêtre de temps autour de chaque pic est extrait, et les fenêtres résultantes sont ensuite moyennées. Cette activité moyennée mesure alors si l'activité du neurone est liée à celle du LFP, ainsi si un neurone émet un spike à un rythme similaire aux oscillations du LFP, il est alors vraisemblablement impliqué dans l'activité de la population locale [136].

La SFC obtient une mesure de la cohérence entre un train de spikes et un signal continu (par exemple, le potentiel de champ local), en fonction de la fréquence. La valeur de la cohérence est comprise entre 1 et 0, pour une cohérence parfaite et une absence totale de cohérence respectivement [38]. En outre, le SFC est calculé en comparant l'amplitude de la fréquence ciblée dans la STA et l'amplitude moyenne de la même fréquence dans chacun des segments du LFP qui sont impliqués dans la STA. Comme la STA est fournie par la somme de la magnitude de tous les segments LFP, elle est normalisée par le nombre de spikes.

Ces deux méthodes basées sur la STA sont paramétrées par la taille de la fenêtre d'analyse, qui doit être choisie en fonction des échelles temps/fréquence des activités LFP que l'on souhaite observer.

Enfin, le spike-LFP phase-locking (PLV) permet une mesure de synchronisation de phase, indépendamment des amplitudes des deux signaux. Les estimations de la synchronisation de phase ont été largement utilisées en neurophysiologie, car l'analyse

peut être limitée à certaines bandes de fréquences reflétant des rythmes cérébraux spécifiques, ce qui permet de relier les résultats aux processus cognitifs évalués ([85] [117]). Il y a deux manières d'utiliser la PLV. La première permet de quantifier la synchronisation de phase entre deux séries temporelles x et y et de déterminer leurs phases instantanées $\phi_x(t)$ et $\phi_y(t)$. La technique la plus utilisée est basée sur l'approche analytique du signal. À partir de la série temporelle continue $x(t)$, le signal analytique est défini comme suit :

$$Z_x(t) = x(t) + i\tilde{x}(t) = A_x^H e^{i\phi_x^H(t)} \quad (2.14)$$

où $\tilde{x}(t)$ est la transformée de Hilbert de $x(t)$:

$$\tilde{x}(t) = \frac{1}{\pi} v.p. \int_{-\infty}^{\infty} \frac{x(t')}{(t-t')} dt' \quad (2.15)$$

(ici *v.p.* représentant la valeur principale de Cauchy).

À partir de l'équation 2.14, on obtient la phase de Hilbert :

$$\phi_x^H(t) = \arctan \frac{\tilde{x}(t)}{x(t)} \quad (2.16)$$

De la même manière, $\phi_y^H(t)$ est définie pour $y(t)$.

La valeur utilisée pour la synchronisation de phase est la cohérence de phase moyenne, obtenue en projetant les différentes phases contenues dans l'intervalle $[0, 2\pi]$, sur le cercle unitaire dans le plan complexe et en calculant la valeur absolue de la différence de phase moyenne entre deux signaux :

$$R = \left| \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N e^{i[\phi_x(t_j) - \phi_y(t_j)]} \right| \quad (2.17)$$

Cette mesure peut aussi s'évaluer à partir d'une transformée en ondelettes. Généralement, l'ondelette de Morlet complexe est employée, très utilisée en signal électrophysiologique [118]. Et on peut ainsi représenter sous la forme de cercle polaire la synchronisation de phase de deux signaux. Cette utilisation de la PLV peut être faite avec le LFP, brut ou découpé par bandes de fréquences, ou encore avec le firing rate (en transformant le raster en une série temporelle continue par convolution avec une fonction continue de type gaussienne).

La PLV peut également s'utiliser pour comparer une série temporelle continue avec un signal discret. Par exemple dans notre cas, comparer la phase instantanée (cal-

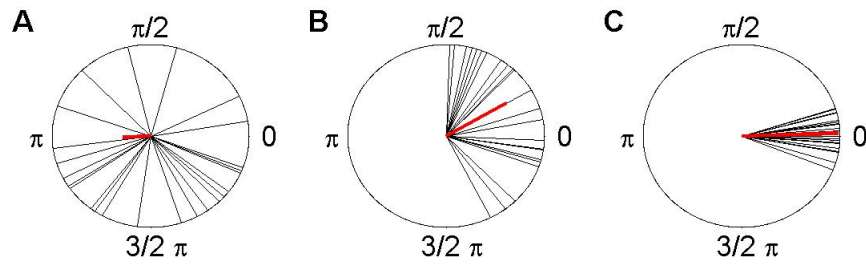


FIGURE 2.5 – Indice de synchronisation de phase dans un cercle unitaire complexe. On observe la projection des différentes phases en noir et la valeur absolue de la différence de phase moyenne en rouge. Dans le cas A, les signaux sont décorrélés, cas B, ils sont faiblement corrélés et cas C, ils sont fortement corrélés.

culée de la même manière que présentée au dessus à l'équation 2.16) du LFP à chaque instant de spikes d'un neurone. Puis de reporter ces valeurs sur un cercle unitaire.

2.2.4 LFP-LFP

La synchronisation entre LFP-LFP est comparable à une étude entre signaux analogiques basses fréquences. À ce titre, les méthodes utilisées en EEG/SEEG/sources estimées peuvent être utilisées. Parmi ces méthodes nous allons présenter des méthodes d'analyses temporelles (telles que la corrélation), en fréquentielles (cohérence, DTF, PDC), les méthodes dites paramétriques (basées sur des modèles) ou non (basées sur les données), linéaires ou non [50].

Les méthodes standards pour évaluer des dépendances statistiques entre les signaux sont la corrélation (dans le domaine temporel) et la cohérence (dans le domaine fréquentiel). Lorsqu'il existe une connectivité avérée entre zones cérébrales actives, une corrélation entre ces activités est supposée apparaître. Toutefois, il s'agit de rester prudent dans l'interprétation des résultats obtenus, des sources parasites de corrélation peuvent induire l'analyse en erreur, et ne permet de statuer sur la notion de causalité entre les activités des régions analysées. La corrélation croisée $xcorr$ entre signaux peut également être employée afin d'évaluer des délais ou retards entre activités. Cette mesure s'exprime via une opération d'espérance dans le domaine temporel : $corr_{x_1, x_2}(\tau) = \langle x_{1t} | x_{2t+\tau} \rangle + \tau$, maximale pour $t = \tau_0$ si il n'y a pas de retard entre les deux signaux. En normalisant la corrélation croisée par l'énergie de chaque signal, le coefficient de corrélation peut être calculé. Dans le domaine des fréquences, la relation linéaire entre les signaux peut être estimée sur la base de la mesure de la

cohérence - ou "cohérence complexe".

$$C_{\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2}(\nu) = \frac{\mathbf{x}_{1\nu} \mathbf{x}_{2\nu}^*}{|\mathbf{x}_{1\nu}| |\mathbf{x}_{2\nu}|} \quad (2.18)$$

où $\mathbf{x}_{1\nu}$ et $\mathbf{x}_{2\nu}$ sont les transformées de Fourier de \mathbf{x}_1 et \mathbf{x}_2 , respectivement. Le module au carré de C est la cohérence, qui se situe entre 0 (aucune dépendance) et 1 (dépendance maximale). La pente de la phase peut être utilisée pour estimer le délai entre les signaux. En effet, s'il existe un délai τ_0 entre \mathbf{x}_1 et \mathbf{x}_2 , alors :

$$\mathbf{x}_{2\nu} = \langle \mathbf{x}_2 | e^{-i2\pi\nu t} \rangle = \langle \mathbf{x}_{1t-\tau_0} | e^{-i2\pi\nu t} \rangle = \mathbf{x}_{1\nu} e^{-i2\pi\nu\tau_0} \quad (2.19)$$

Et,

$$C_{\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2}(\nu) = e^{-i2\pi\nu\tau_0} \quad (2.20)$$

Il est important de noter qu'en présence d'ondes sinusoïdales pures (c'est-à-dire de Dirac dans le domaine des fréquences), la mesure du retard à cette seule fréquence est ambiguë (le même déphasage apparaîtrait si un multiple de la période est ajouté au retard).

La causalité de Granger a été introduite dans les neurosciences pour évaluer les connectivités fonctionnelles dirigées du cerveau. La méthode découle de la définition de la causalité au sens statistique donnée par Wiener en 1956 [155], selon laquelle une série temporelle a un effet causal (au sens statistique) sur une autre série temporelle si la capacité de prédire la seconde série temporelle diminue lorsque les informations sur la première sont retirées de toutes les autres informations disponibles. Granger [44] a fourni une mise en œuvre de la définition de Wiener à l'aide de modèles autorégressifs (AR) linéaires de processus stochastiques. La modélisation AR permet une mise en œuvre simple et directe de la causalité de Wiener-Granger dans le cadre d'hypothèses relativement larges, généralement rencontrées par les données de neuro-imagerie et de neurophysiologie ; elle permet l'estimation de la force et de la direction des liens de causalité ainsi que des mesures de significativité par des tests statistiques [44].

Geweke [41] a réalisé une avancée importante dans le domaine de la causalité de Granger en étendant le concept de base de Wiener-Granger au domaine des fréquences, grâce à la décomposition spectrale des statistiques du domaine temporel basée sur la transformée de Fourier d'un modèle à vecteur autorégressif (VAR). La décomposition spectrale de la causalité de Granger est particulièrement importante pour les données neurophysiologiques, qui sont basées sur la synchronisation oscillatoire entre les populations neuronales. Il est important de noter que Geweke a également

introduit une extension de cette mesure aux variables multivariées, en définissant une causalité de Granger conditionnelle multivariée [40], et plus tard une causalité de Granger inconditionnelle [41]. Une approche différente de l'analyse multivariée spectrale proposée par Geweke a été introduite (spécifiquement pour la connectivité fonctionnelle du cerveau) par Kaminski et Blinowska en 1991 [69] en utilisant la notion de fonction de transfert directe normalisée (DTF) entre les séries temporelles. La cohérence partielle dirigée (PDC) a ensuite été introduite dans [5] en tant que factorisation de la cohérence partielle. Sa structure de base, semblable à celle de la DTF, repose sur une modélisation autorégressive multivariée (MVAR) de l'ensemble des séries temporelles représentant l'activité cérébrale sur différents sites. Des études de comparaison entre ses deux méthodes (DTF et PDC) ont été publiées [6, 7]. Même si la signification fondamentale de DTF et PDC en termes de distribution spectrale multivariée de causalité de Granger est la même, et que les deux approches révèlent des structures de réseau similaires, la signification des estimateurs en termes de valeur a été longuement débattue dans la littérature, et de nombreuses normalisations différentes ont été proposées [3, 113, 144, 7]. Plus de détails concernant le développement des modèles en séries temporelles multivariées peuvent être trouvés dans [50].

Les définitions traditionnelles de causalité de Granger, de DTF et de PDC reposent toutes sur l'hypothèse de la stationnarité au sens large des données, nécessaire pour construire les modèles AR, VAR et MVAR sur lequel les estimateurs sont calculés. Cependant, cela peut constituer une limitation importante lorsque la stationnarité n'est pas vérifiée et que l'on s'intéresse au comportement dynamique du cerveau en termes de connectivité [80]. Pour surmonter cette limitation, un certain nombre d'approches ont été développées pour fournir une extension temporelle de tous les estimateurs de connectivité basés sur les modèles autorégressifs [94, 97].

Alors que certaines des premières approches se sont concentrées sur la cohérence spectrale, d'autres plus récentes examinent soit les corrélations d'enveloppe d'amplitude [12, 13, 52, 103], soit la synchronisation de phase [74, 107, 153] entre les oscillations neuronales à une fréquence donnée, telles que précédemment décrites. Ces première approches n'ont pas été explorées dans ce travail de thèse par manque de temps, notre étude s'est cantonnée aux questions de corrélation et cross-corrélation.

2.3 Étude de la reconnaissance des visages

2.3.1 La reconnaissance faciale, processus cognitif complexe

Un visage humain révèle un grand nombre d'informations à celui qui le perçoit. Il peut renseigner sur l'humeur, l'intention et l'attention, mais il peut aussi servir à identifier une personne. Bien entendu, une personne peut être identifiée par d'autres moyens que le visage. La voix, la forme du corps, la démarche ou même les vêtements peuvent tous établir l'identité dans des circonstances où les détails du visage ne sont pas disponibles. Néanmoins, le visage est la clé la plus distinctive et la plus largement utilisée pour l'identité d'une personne, et la perte de la capacité à reconnaître les visages subie par certaines personnes atteintes de prosopagnosie a un effet profond sur leur vie.

La perception des visages désigne le processus cognitif par lequel le cerveau analyse une image pour y détecter et identifier un visage. La perception des visages fait appel à une aire cérébrale spécialisée, spécificité du genre humain. Au sein des voies visuelles du système nerveux central, un certain nombre de régions sont particulièrement impliquées dans la perception des visages, c'est le cas notamment de l'aire fusiforme des visages [64] (*fusiform face area, FFA*) qui constitue une partie du gyrus fusiforme au niveau de la jonction des lobes temporaux et occipitaux. Une lésion cérébrale de ces régions, et en particulier de la FFA peut notamment entraîner une prosopagnosie, une incapacité spécifique à reconnaître les visages (avec des capacités visuelles normales par ailleurs).

En électroencéphalographie (EEG), la présentation de l'image d'un visage engendre un potentiel évoqué en seulement 170 ms environ [8, 61, 64]. Cela donne un indice de la rapidité du traitement des informations visuelles qui permet la perception et la reconnaissance d'un visage.

Jusqu'à récemment, dans le domaine de la reconnaissance des visages, le modèle prédominant accepté par la communauté scientifique était la théorie du « neurone de grand-mère ». Cette théorie propose que chaque visage est représenté par une cellule neuronale spécifique. Néanmoins, ce modèle présente une faille majeure. En effet, il y a actuellement plus de 7 milliards d'habitants dans le monde, mais le cortex temporal inférieur ne possède pas autant de cellules faciales. L'étude de Le Chang et Doris Tsao [22] propose plutôt que chaque cellule faciale code pour une caractéristique particulière du visage, décrivant sa forme ou son aspect. Une théorie qui n'est pas partagée par l'ensemble des neuroscientifiques, la première démonstration que les

zones sélectives des visages, au moins l’AFF droite et, dans une moindre mesure, l’AFF gauche et l’OFA, représentent les visages individuels de manière holistique (c’est-à-dire comme une représentation intégrée plutôt que comme des parties distinctes du visage) apparaît en 2000 [4].

2.3.2 La Stimulation Périodique Rapide (FPVS)

Pour l’étude de la reconnaissance des visages, une alternative récente aux potentiels évoqués standards (stimulations bien espacées et généralement séparées de durées de temps variables) est la stimulation visuelle périodique rapide (Fast Periodic Visual Stimulation, FPVS). Pour faire un rappel à l’état de l’art (chapitre 2 section 2.3.2), la FPVS consiste à présenter périodiquement et (relativement) rapidement des stimuli sur un écran à des fréquences fixes pendant un certain temps. Le principe d’utilisation de la FPVS est expliqué par la figure 2.6. Une stimulation périodique visuelle à une fréquence donnée va engendrer une réponse visible sur des enregistrements électrophysiologiques (EEG/SEEG) dans le domaine fréquentiel : un pic est présent à la fréquence fondamentale de stimulation visuelle et/ou ses harmoniques , indiquant que l’activité des populations de neurones est synchronisée avec le stimulus. En fonction de la forme de la réponse des potentiels évoqués, il est possible de voir un certain nombre d’harmoniques de cette fréquence fondamentale apparaître. Un des avantages de cette méthode est que nous savons que les réponses neuronales sont concentrées sur une ou plusieurs fréquences connues (fréquence de stimulation et ses harmoniques), ce qui confère une plus grande objectivité. De plus, cette méthode a un second avantage concernant le bruit présent sur le signal, en sachant que le bruit va se répartir sur tout le spectre fréquentiel, les fréquences d’intérêts peuvent être facilement identifiées au-dessus du bruit et leurs amplitudes peuvent être quantifiées en comparant au bruit fréquentiel environnant (plutôt que au bruit précédant le stimulus, et qui peut être dans des bandes de fréquences complètement différentes de la réponse qui nous intéresse) [124]. Parmi les paradigmes FPVS, nous allons nous intéresser plus précisément au paradigme dit oddball [132]. Ce paradigme consiste à présenter de manière périodique une image intruse (appelée oddball) parmi une séquence d’images ayant un point commun, défilant à une fréquence donnée.

La stimulation visuelle du cerveau humain à un rythme périodique (fréquence F) entraîne des réponses périodiques (réponse F et harmoniques) qui peuvent être captées sur le cuir chevelu par l’électroencéphalogramme (EEG). Ces réponses électrophysiologiques sont appelées "potentiels évoqués visuels à l’état stable" [125, 101].

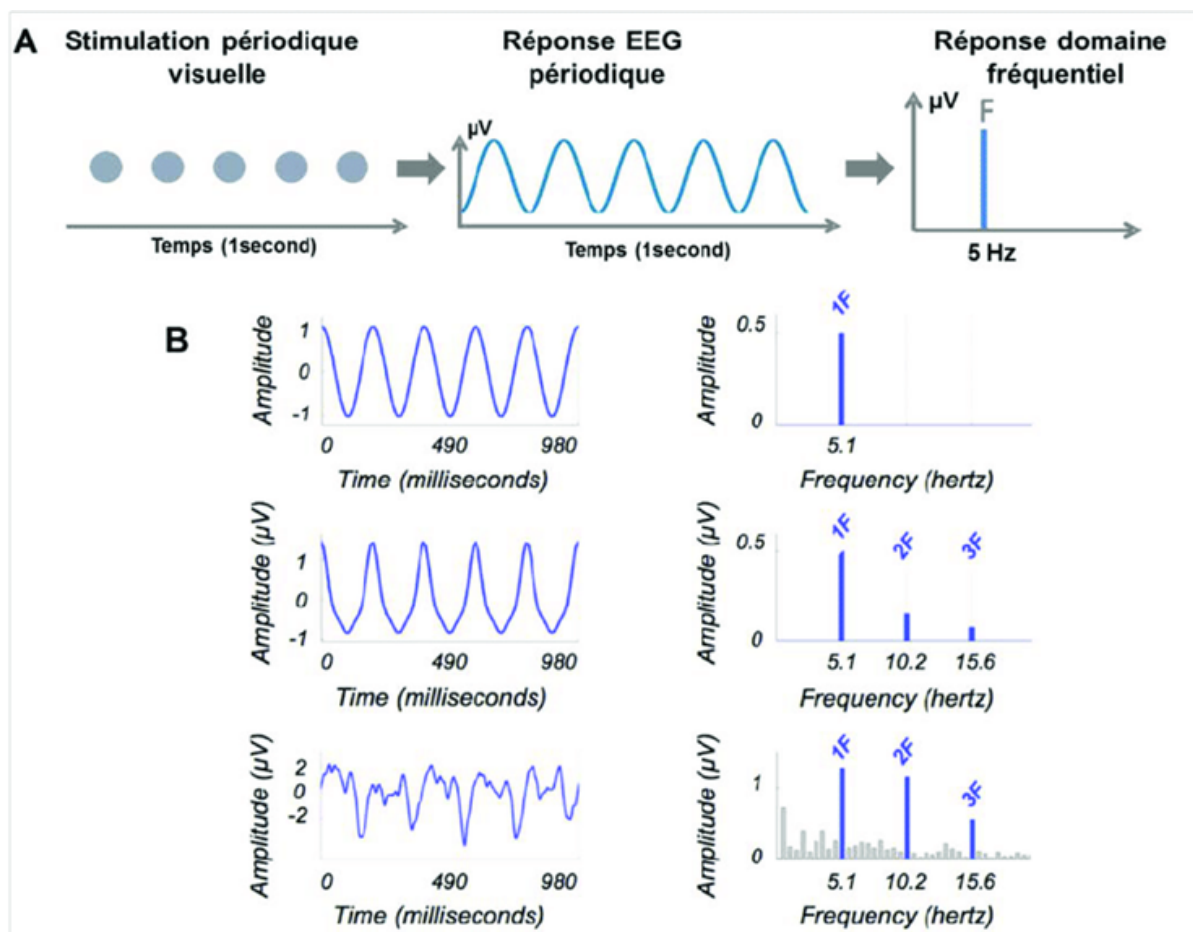


FIGURE 2.6 – Stimulation visuelle périodique rapide (image issue de [101]) A. Une stimulation visuelle à une fréquence donnée va engendrer une réponse visible en EEG) à la même fréquence. B. Origine des harmoniques dont la fréquence fondamentale est à 5.1Hz. La réponse temporelle influence fortement la réponse fréquentielle.

Ce sont des réponses très utiles car, entre autres avantages, elles sont objectives (c'est-à-dire qu'elles se produisent à une fréquence définie par l'expérimentateur) et ont un rapport signal/bruit (RSB) très élevé.

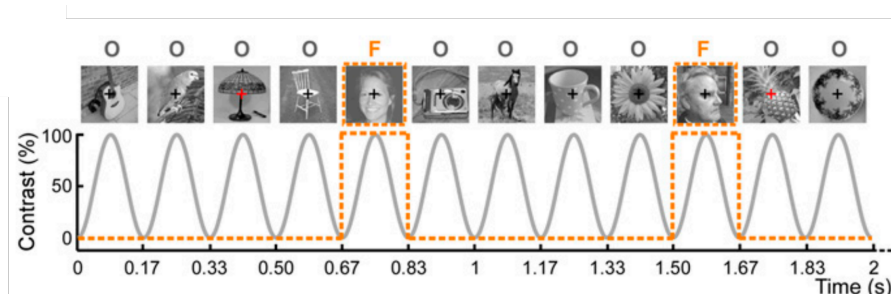


FIGURE 2.7 – Exemple de protocole oddball sur les visages *FaceLoc* (image issue de [62])

Dans certaines études basée sur la FPVS, des stimuli de visage et d'objet sont présentés à des taux périodiques rapides (3-6 Hz voir plus), conduisant à des réponses électrophysiologiques périodiques sur le cuir chevelu humain avec une topographie distincte [131]. La propriété d'intérêt, par exemple l'identité du visage [88], ou le visage en tant que catégorie [134], change à ce taux de fréquence spécifique, conduisant à des marqueurs importants et spécifiques de cette propriété.

3

Séparation potentiels d'action/LFP et spike sorting

Sommaire

3.1	Méthode simultanée d'extraction et de classification de spikes	53
3.1.1	Formalisation du modèle	53
3.1.2	Optimisation	56
3.1.3	Initialisation de l'algorithme	57
3.2	Résultats	60
3.2.1	Classification des spikes	60
3.2.2	Séparation des spikes et du LFP	64
3.3	Conclusion	68

Les signaux issues de microélectrodes enregistrent les activités de neurones proches, et en particulier les potentiels d'action, mais aussi les activités de populations de neurones lointaines par propagation volumique. Les potentiels d'action générés par les neurones situés jusqu'à une centaine de micromètres de l'électrode sont enregistrés par celle-ci avec un rapport signal à bruit suffisant pour pouvoir être identifiés [16]. Au delà de cette distance, les activités vues par l'électrode sont celles de populations de neurones synchronisés suffisamment importantes pour que le potentiel extra-cellulaire généré, communément appelé 'local field potential' (LFP), soit visible à plusieurs centimètres de distance [82], [86]. Les signaux de microélectrode peuvent alors être approximés comme une somme de deux contributeurs principaux : l'activité des potentiels d'actions de neurones proches, hautes fréquences, et l'activité du LFP, provenant des populations plus éloignées de neurones synchronisés (plusieurs millimètres), située dans les basses fréquences.

Les enregistrements de microélectrodes offrent l'opportunité d'étudier les réponses de processus cognitif à l'échelle neuronale. L'analyse des potentiels d'action est un champ d'investigation fructueux pour analyser la fonction des circuits neuronaux [128], l'analyse conjointe de la LFP fournit des informations complémentaires et a récemment gagné en intérêt [18], [123], [34]. Néanmoins, les travaux sur la séparation entre spikes et LFP restent à ce jour peu nombreux malgré l'importance de ce traitement dans la perspective de classer les spikes et d'étudier leurs relations ; en effet une séparation imparfaite peut biaiser cette étude et mener à une mauvaise interprétation des données. Pour cette raison, l'analyse des relations entre LFP et spikes enregistrés sur une même électrode est en général volontairement mise de côté pour éviter des erreurs d'analyse [123]. Ce chapitre vise à introduire une méthode d'analyse permettant une telle séparation à partir d'un canal d'enregistrement unique. Cette approche est pertinente dans le cadre de l'utilisation d'électrode de type Behnke-Fried considérée dans cette thèse, les capteurs étant éloignés de plusieurs centaines de micromètres et sont supposés ne pas contenir d'information redondante sur les événements de spikes enregistrés.

La méthode proposée dans ce chapitre permet de séparer ces deux activités, mais également de classer simultanément les potentiels d'actions neuronaux. Cette séparation reste difficile du fait du recouvrement fréquentiel existant entre les potentiels

d'action et le LFP (voir chapitre 2, section 1.2). Des alternatives aux méthodes de filtrage passe-bas et passe-bande standard sont nécessaires pour séparer le LFP des spikes, ce qui peut être formulé comme un problème inverse sous-déterminé où deux activités (sources) contributives majeures doivent être séparées à partir d'un seul signal mesuré. Peu de méthodes ont été développées dans la littérature afin de répondre à ce problème au-delà d'une séparation classique par filtrage, et nous les avons présentées dans le chapitre 2, section 2.1.3. Nous retenons en particulier la méthode de Zanos *et al.* [162] sur laquelle s'appuie la méthode présentée dans ce chapitre et avec laquelle nous comparerons nos résultats. Les résultats de la méthode *Adaptive Spike-Artifact Removal* (ASR) récemment proposée par Boroujeni *et al* [71] seront également présentés lors de cette étude à titre de comparaison avec une approche non probabiliste.

Dans cette thèse, nous abordons ce problème en proposant une approche pour séparer les potentiels d'action du LFP et les classer simultanément. Notre méthode se base sur une étape usuelle de détection des spikes par seuillage robuste dans la bande de fréquence haute (entre 300 et 3000 Hz) (voir la partie 2.4 du chapitre 2) afin d'identifier l'instant des spikes, puis considère à nouveau les données brutes non filtrées pour procéder à la séparation et à la classification de manière itérative. Il s'agit d'une approche par inférence bayésienne inspirée de l'approche de Zanos *et al.* [162] : la modélisation du LFP comme un processus aléatoire gaussien coloré est reprise, et une hypothèse de mélange de gaussiennes sur la distribution des observations des spikes est intégrée à la méthode dans un but d'estimation, de classification et de séparation des événements détectés. Une première version de cette méthode fonctionnant dans le domaine temporel a été proposée [75, 148], puis la méthode a été développée dans le domaine temps/fréquence par décomposition en ondelettes afin de bénéficier du meilleur pouvoir discriminant entre classe apporté par cet espace d'analyse. La méthode est évaluée sur une base de signaux simulés réalistes, disponible en ligne ([20]), et nous comparons les performances avec des méthodes de spike sorting récentes de la littérature pertinentes dans ce contexte d'enregistrements monocanaux.

3.1 Méthode simultanée d'extraction et de classification de spikes

3.1.1 Formalisation du modèle

Nous reprenons le modèle additif tel que défini par Zanos *et al.* [162] et introduit dans le chapitre 2, équation 2.5 :

$$\mathbf{y} = \mathbf{x} + \mathbf{s} + \boldsymbol{\varepsilon} \quad (3.1)$$

où \mathbf{y} est le signal mesuré sur une microélectrode ($1 \times T$), composé de l'addition du LFP \mathbf{x} , des potentiels d'action \mathbf{s} , et d'un bruit additif noté $\boldsymbol{\varepsilon}$ modélisant le bruit de mesure et l'incertitude liée au modèle. De la même façon, nous pouvons écrire la composante du potentiel d'action \mathbf{s} comme une somme d'un produit de convolution :

$$\mathbf{s} = \sum_{n=1}^{N_s} \mathbf{s}_n * \delta_s = \sum_{k=1}^K \sum_{n=1}^{N_k} \mathbf{s}_n^k * \delta_k \quad (3.2)$$

où \mathbf{s}_n sont les formes de potentiels d'action avec un support temporel T_s de quelques millisecondes (usuellement de 1 à 3ms), et dont les maximums en valeur absolue sont positionnés à des instants définis par le train d'impulsion δ_s . $N_s = \sum_{k=1}^K N_k$ est le nombre total de potentiels d'action provenant de K unités différentes (N_k spikes \mathbf{s}_n^k pour chacune des K unités/neurones, et δ_k les instants des spikes associés à chaque classe).

Par linéarité de la transformation en ondelettes, ce modèle additif peut être directement dérivé dans ce domaine :

$$\mathbf{y}_w = \mathbf{x}_w + \mathbf{s}_w + \boldsymbol{\varepsilon}_w \quad (3.3)$$

avec \mathbf{y}_w , \mathbf{x}_w , \mathbf{s}_w et $\boldsymbol{\varepsilon}_w$ les vecteurs de coefficients d'ondelettes concaténés de longueur T , en considérant une décomposition en ondelettes dyadique à L niveaux des signaux \mathbf{y} , \mathbf{x} , \mathbf{s} et du bruit $\boldsymbol{\varepsilon}$. Le vecteur \mathbf{s}_w contient ainsi les coefficients d'ondelettes \mathbf{s}_{n_w} liés aux décompositions des N formes de potentiels d'action \mathbf{s}_n , chaque \mathbf{s}_{n_w} étant un vecteur de taille T_s . Nous introduisons l'opérateur $\Omega_{n_w}(\cdot)$ qui restreint tout vecteur d'ondelettes de longueur T au support d'ondelettes de longueur T_s du $n^{i\text{eme}}$ spike, tel que $\Omega_{n_w}(\mathbf{s}_w) = \mathbf{s}_{n_w}$ (voir illustration 3.1).

Nous supposons que les potentiels d'action originaires d'une classe k donnée suivent une distribution gaussienne de moyenne et de variance stationnaire dans le temps, sauf en cas de variations de la forme provenant du neurone (par exemple

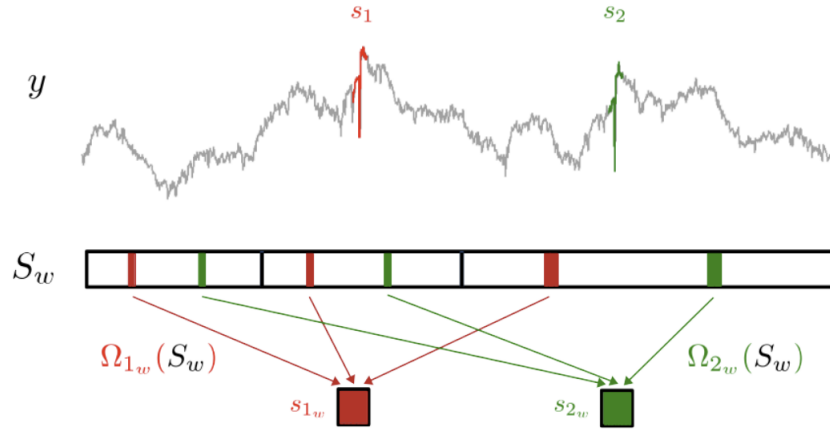


FIGURE 3.1 – Illustration des notations utilisées pour les vecteurs d'ondelettes associés à la décomposition des formes d'ondes des potentiels d'action. L'opérateur $\Omega_{n_w}(\cdot)$ permet de restreindre le vecteur de coefficients s_w au support du potentiel d'action s_{n_w} : illustration pour deux spikes notés s_1 et s_2 de longueur T_s dans le signal brut y de longueur T . Les coefficients en ondelettes de ces deux spikes sont stockés dans le vecteur d'ondelettes de longueur T s_w , illustré ici pour une décomposition en ondelettes dyadiques à deux niveaux ($L = 2$). Toutes les zones vides (blanches) de ce vecteur sont des zéros, les valeurs non nulles sont celles liées aux deux spikes dans chacune des deux bandes d'ondelettes de détails et dans celle d'approximation (zones colorées). Les coefficients associés à chaque spike sont concaténés dans un vecteur de longueur T_s par application de l'opérateur $\Omega_{n_w}(\cdot)$.

par épuisement du neurone) ou d'une dérive des électrodes dans le temps qui peut également modifier la forme du spike. Afin de formaliser ce mélange gaussien, nous introduisons une variable cachée \mathbf{Z} qui prend ses valeurs dans l'ensemble $\Lambda = \{\lambda_k\}_{[k=1..K]}$, λ_k étant le label de la classe de spike provenant du $k^{\text{ième}}$ neurone. \mathbf{Z} est donc le processus caché qui modélise l'appartenance des potentiels d'action s_{w_n} à une classe donnée. Les formes de potentiels d'action s_n suivent ainsi le modèle de mélange suivant :

$$p(\mathbf{s}_{n_w}) = \sum_{k=1}^K \pi_k p(\mathbf{s}_{n_w} | z_n = \lambda_k) \quad (3.4)$$

avec dans le cas gaussien :

$$p(\mathbf{s}_{n_w} | z_n = \lambda_k) = \mathcal{N}(\mathbf{s}_{n_w} | \mathbf{s}_w^k, \Sigma_w^k) \quad (3.5)$$

où on note $\pi_k = p(z = \lambda_k)$ les probabilités *a priori* sur chacune des classes λ_k , et $\{\mathbf{s}_w^k, \Sigma_w^k\}$ la moyenne et la covariance des distributions d'ondelettes pour la classe λ_k . Nous reprenons la modélisation du LFP \mathbf{x} telle que proposée par Zanos *et al.* [162] comme une distribution gaussienne $\mathcal{N}(0, \gamma \Sigma_x)$ avec Σ_x une matrice symétrique positive

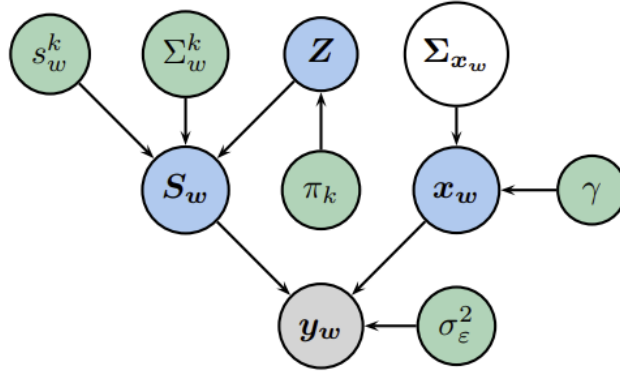


FIGURE 3.2 – Modèle hiérarchique bayésien correspondant au modèle génératif probabiliste pour l'extraction et la classification de spikes. Les cercles bleus représentent les variables latentes du modèle pour lesquelles des estimations *a priori* sont fournies, dans les cercles verts les paramètres du modèle optimisés sur la base d'une procédure bayésienne variationnelle, dans le cercle blanc la matrice de covariance de la décomposition en ondelettes du LFP (jusqu'au paramètre d'échelle γ) estimée à l'initialisation et maintenue fixe pendant l'optimisation. Dans le cercle gris se trouve le vecteur d'observation \mathbf{y}_w .

non diagonale modélisant la corrélation du signal dans le temps, et γ un paramètre d'échelle permettant d'ajuster la puissance du signal. Ce modèle peut être également transposé dans le domaine des ondelettes, où \mathbf{x}_w suit une distribution gaussienne $\mathcal{N}(0, \gamma \Sigma_{\mathbf{x}_w})$, avec $\Sigma_{\mathbf{x}_w} = \mathbf{W} \Sigma_{\mathbf{x}} \mathbf{W}^t$ le passage de la matrice de covariance $\Sigma_{\mathbf{x}}$ dans le domaine des ondelettes par la matrice de transformation \mathbf{W} . Enfin, le bruit additif du modèle ε (ou indifféremment son équivalent ε_w dans le domaine des ondelettes) suit une distribution gaussienne i.i.d. de moyenne nulle et de variance σ_ε^2 . La méthode ajuste les paramètres γ (qui tient compte de la puissance du LFP) et σ_ε^2 (qui tient compte de la puissance du bruit) aux données observées. Finalement, la probabilité des observations \mathbf{y}_w , peut s'écrire :

$$p(\mathbf{y}_w | \mathbf{x}_w, \mathbf{s}_w) = \frac{1}{(2\pi)^{T/2} \sigma_\varepsilon^T} \exp\left(-\frac{1}{2\sigma_\varepsilon^2} \|\mathbf{y}_w - \mathbf{x}_w - \mathbf{s}_w\|_2^2\right) \quad (3.6)$$

et la log-vraisemblance \mathcal{L} du modèle complet s'écrit :

$$\mathcal{L} = \log p(\mathbf{y}_w, \mathbf{x}_w, \mathbf{s}_w, Z) \quad (3.7)$$

$$= \log p(\mathbf{y}_w | \mathbf{x}_w, \mathbf{s}_w) + \log p(\mathbf{x}_w) + \log p(\mathbf{s}_w | Z) + \log p(Z) \quad (3.8)$$

Ce modèle génératif global est représenté par le modèle Bayésien hiérarchique de la figure 3.2. L'optimisation des paramètres du modèle $\Theta = \left\{ \gamma, \{\mathbf{s}_w^k, \Sigma_w^k\}_{k=1}^K, \sigma_\varepsilon^2 \right\}$ est effectuée par une procédure bayésienne variationnelle détaillée dans la section suivante.

3.1.2 Optimisation

Une approche de type bayésienne variationnelle (VB) [10] est utilisée pour optimiser les paramètres du modèle (par maximisation de la log-vraisemblance, eq.(3.7)). Cette optimisation est basée sur un schéma itératif en deux étapes similaire à l'algorithme espérance-maximisation (EM). L'EM n'est pas applicable directement dans notre cas, du fait de l'inter-dépendance *a posteriori* entre les processus \mathbf{x}_w et \mathbf{s}_w , les lois *a posteriori* pour ces deux processus n'étant pas nécessairement indépendantes. L'approche variationnelle consiste à introduire les densités candidates $q(\cdot)$ pour lesquelles le produit $q(\mathbf{x}_w, \mathbf{s}_w, Z) = q(\mathbf{x}_w) \prod_{n=1}^N q(\mathbf{s}_{n_w}) q(z_n)$ approxime la vraie loi *a posteriori* $p(\mathbf{x}_w, \mathbf{s}_w, Z | \mathbf{y}_w)$. Les densités $q(\mathbf{x}_w)$ et $q(\mathbf{s}_{n_w})$ s'écrivent comme des distributions gaussiennes multivariées, de moyennes $\hat{\mathbf{x}}_w$ et $\hat{\mathbf{s}}_{n_w}$, et de covariances $\hat{\Sigma}_{\mathbf{x}_w}$ et $\hat{\Sigma}_{n_w}$ respectivement.

$$\hat{\mathbf{x}}_w = \gamma \Sigma_{\mathbf{x}_w} (\gamma \Sigma_{\mathbf{x}_w} + \sigma_\epsilon^2 I_T)^{-1} (\mathbf{y}_w - \hat{\mathbf{s}}_w) \quad (3.9)$$

$$\hat{\Sigma}_{\mathbf{x}_w} = \sigma_\epsilon^2 \gamma \Sigma_{\mathbf{x}_w} (\gamma \Sigma_{\mathbf{x}_w} + \sigma_\epsilon^2 I_T)^{-1} \quad (3.10)$$

$$\hat{\mathbf{s}}_{n_w} = \hat{\Sigma}_{n_w} \left(\frac{1}{\sigma_\epsilon^2} \Omega_{n_w} (\mathbf{y}_w - \hat{\mathbf{x}}_w) + \sum_{k=1}^K \hat{\pi}_{nk} \Sigma_w^{k-1} \mathbf{s}_w^k \right) \quad (3.11)$$

$$\hat{\Sigma}_{n_w}^{-1} = \frac{1}{\sigma_\epsilon^2} I_{T_s} + \sum_{k=1}^K \hat{\pi}_{nk} \Sigma_w^{k-1} \quad (3.12)$$

avec $\hat{\mathbf{s}}_w$ un vecteur contenant la moyenne *a posteriori* pour les coefficients d'ondelettes des spikes $\hat{\mathbf{s}}_{n_w}$ à leur position respective dans la décomposition en ondelettes de \mathbf{y} (tel que $\Omega_{n_w}(\hat{\mathbf{s}}_w) = \hat{\mathbf{s}}_{n_w}$). Par conséquent, $\Omega_{n_w}(\mathbf{y}_w - \hat{\mathbf{x}}_w)$ représente le vecteur des coefficients en ondelettes du signal brut \mathbf{y}_w moins ceux du signal LFP estimé $\hat{\mathbf{x}}_w$, restreint au support d'ondelettes du $n^{\text{ième}}$ spike). $\hat{\pi}_{nk} = q(z_n = \lambda_k)$ sont les *a posteriori* de chaque label z_n . En définissant la forme quadratique $\|\mathbf{s}\|_{\hat{\Sigma}}^2 = \mathbf{s}^t \hat{\Sigma}^{-1} \mathbf{s}$ et par application de la formule de Bayes, les facteurs $q(z_n)$ sont donnés par :

$$\hat{\pi}_{nk} \propto \pi_k |\Sigma_w^{k-1}| \exp \left(-\frac{1}{2} \|\hat{\mathbf{s}}_{n_w} - \mathbf{s}_w^k\|_{\Sigma_w^k}^2 - \frac{1}{2} \text{Tr}[\hat{\Sigma}_{n_w} \Sigma_w^{k-1}] \right) \quad (3.13)$$

à une constante de normalisation près telle que la somme de ces probabilités sur l'ensemble Λ soit égale à 1. Après convergence de l'algorithme, une stratégie de décision du maximum *a posteriori* est utilisée pour décider de la labélisation de la classe de chaque forme de potentiels d'action. Afin d'améliorer le pouvoir discriminant de la méthode entre les différentes classes de spikes à identifier, une réduction de dimension

peut être opérée sur les vecteurs de décomposition des spikes en ne retenant que les coefficients les plus pertinents [116, 23]. On s'appuie ainsi sur les bonnes propriétés des décompositions en ondelettes capables de concentrer l'énergie du signal sur un nombre limité de coefficients.

L'étape suivante est l'estimation des paramètres $\Theta = \left\{ \gamma, \{s_w^k, \Sigma_w^k\}_{k=1}^K, \sigma_\epsilon^2 \right\}$ du modèle (similaire à l'étape M de l'algorithme EM), qui peuvent être mis à jour par application des équations suivantes :

$$\gamma = \frac{1}{T} \left(\|\hat{\mathbf{x}}_w\|_{\Sigma_{\mathbf{x}_w}}^2 + \text{Tr}[\hat{\Sigma}_{\mathbf{x}_w} \Sigma_{\mathbf{x}_w}^{k-1}] \right) \quad (3.14)$$

$$\sigma_\epsilon^2 = \frac{1}{T} \|\mathbf{y}_w - \hat{\mathbf{x}}_w - \sum_{n=1}^N \hat{\mathbf{s}}_{wn}\|_2^2 + \text{Tr}[\hat{\Sigma}_{\mathbf{x}_w}] + \sum_{n=1}^N \text{Tr}[\hat{\Sigma}_{n_w}] \quad (3.15)$$

$$\mathbf{s}_w^k = \frac{\sum_{n=1}^N \hat{\pi}_{nk} \hat{\mathbf{s}}_{n_w}}{\sum_{n=1}^N \hat{\pi}_{nk}} \quad (3.16)$$

$$\Sigma_w^k = \frac{\sum_{n=1}^N \hat{\pi}_{nk} \left(\|\hat{\mathbf{s}}_{n_w} - \mathbf{s}_w^k\|_2^2 + \hat{\Sigma}_{n_w} \right)}{\sum_{n=1}^N \hat{\pi}_{nk}} \quad (3.17)$$

3.1.3 Initialisation de l'algorithme

Filtrage et détection par valeur seuil des potentiels d'action

Tout comme la plupart des méthodes de classification de potentiels d'action, la méthode nécessite une détection préalable des événements à classifier. Celle-ci est obtenue de façon standard par un seuillage de la partie haute fréquence du signal dans la bande de fréquence 300 - 3000Hz (filtrage passe-bande du 4^{ème} ordre à déphasage nul). Le seuil est calculé comme un multiple de l'écart-type du bruit de fond σ_n dans cette bande de fréquence. L'estimation de ce paramètre de bruit doit être aussi robuste que possible pour ne pas détecter d'artefacts et uniquement les activités pertinentes issues de potentiels d'action. Cette valeur est calculée par estimation robuste de l'écart-type basée sur la médiane des valeurs du signal prises en valeur absolue (telle que décrit dans le chapitre 3, section 1.2, et dans [116, 32]).

Matrice de covariance du LFP

La distribution *a priori* sur les coefficients d'ondelettes du LFP \mathbf{x}_w est supposée gaussienne de moyenne nulle et de covariance $\gamma \Sigma_{\mathbf{x}_w}$. Il est théoriquement possible d'estimer cette matrice de covariance $\Sigma_{\mathbf{x}_w}$ directement à partir de la décomposition en

ondelettes du signal brut \mathbf{y} , mais cette matrice $T \times T$ est habituellement de très grande taille, T pouvant atteindre plusieurs millions, voire milliards, étant donné l'échantillonnage à haute fréquence des données de microélectrodes (au environs de 30 kHz). Pour contourner ce problème de charge calculatoire élevée, Zanos *et. al.* [162] s'appuie sur les propriétés des matrices circulantes en supposant comme telle la matrice $\Sigma_{\mathbf{x}}$. Il est en effet possible de montrer que le produit d'une matrice circulante de taille $(T \times T)$ $M_{\mathbf{c}} = \text{circ}(\mathbf{c})$ (construite par circulation du vecteur \mathbf{c} $(1 \times T)$ sur ses lignes) par un vecteur \mathbf{a} de taille $(T \times 1)$ peut s'obtenir de la façon suivante :

$$M_{\mathbf{c}}\mathbf{a} = \mathbf{c} * \mathbf{a} = \text{ifft}(\text{fft}(\mathbf{c}) \otimes \text{fft}(\mathbf{a})) \quad (3.18)$$

où $*$ est le produit de convolution, \otimes est le produit terme à terme de Kronecker, $\text{fft}(\cdot)$ est l'algorithme de transformée de Fourier rapide du signal (FFT), et $\text{ifft}(\cdot)$ est l'algorithme de transformée de Fourier rapide inverse. Dans le cas de la matrice de covariance $\Sigma_{\mathbf{x}}$, la transformée de Fourier de la première ligne $\text{fft}(\mathbf{c})$ correspond à la densité spectrale de puissance (PSD) du signal \mathbf{x} , noté g . Il n'est donc pas nécessaire de stocker en mémoire la matrice de covariance du signal, le calcul de la PSD g est suffisante. La charge de mise en mémoire et de calcul s'en trouve ainsi largement réduite.

Cette approximation circulante de la matrice de covariance n'est en revanche pas valable dans le domaine des ondelettes, où $\Sigma_{\mathbf{x}_w}$ consiste en une matrice par blocs avec sur sa diagonale les matrices de covariance pour chaque sous-bandes d'ondelettes, et des blocs hors diagonaux associés aux matrices de covariance inter-bandes. Nous proposons alors d'effectuer le calcul des équations 3.9 et 3.10 dans le domaine temporel de la manière suivante :

$$\hat{\mathbf{x}} = \gamma \Sigma_{\mathbf{x}} (\gamma \Sigma_{\mathbf{x}} + \sigma_{\epsilon}^2 I_T)^{-1} W T^{-1} (\mathbf{y}_w - \hat{\mathbf{s}}_w) \quad (3.19)$$

$$\gamma \hat{\Sigma}_{\mathbf{x}} = \sigma_{\epsilon}^2 \gamma \Sigma_{\mathbf{x}} (\gamma \Sigma_{\mathbf{x}} + \sigma_{\epsilon}^2 I_T)^{-1} \quad (3.20)$$

avec $W T^{-1} (\mathbf{y}_w - \gamma \hat{\Sigma}_w)$ la transformée en ondelettes inverse (reconstruction temporelle) de la décomposition du signal brut \mathbf{y}_w exempt des (moyenne *a posteriori*) des coefficients d'ondelettes des potentiels d'action. Une estimée du LFP $\hat{\mathbf{x}}$ est ainsi obtenue dans le domaine temporel grâce aux algorithmes de calcul rapide décrits plus haut par FFT et FFT inverse, et est ensuite décomposée à nouveau dans le domaine des ondelettes, afin de pouvoir calculer les *a posteriori* sur les formes de potentiels d'action (équation (3.11)) ainsi que les mises à jour des paramètres du modèle (equations 3.14). En résumé, la partie classification des potentiels d'action est réalisée dans le domaine des ondelettes, tandis que l'estimation du LFP \mathbf{x} est effectuée dans le domaine temporel.

La PSD g du signal x est estimée à l'initialisation de l'algorithme et n'est pas réévaluée au cours des itérations de l'algorithme, encore une fois pour des raisons de charge de calcul. Seul le facteur d'échelle γ est réestimé à chaque itération, et permet d'équilibrer les contributions respectives du LFP x et du bruit ε au signal observé y . g est estimée à partir du signal brut mesuré y , ce qui implique nécessairement un biais dû à la présence de bruit et d'activités non pertinentes superposées au LFP dans y . Zanos *et al.* [162] proposent d'ajuster la fonction exponentielle $-\exp(1 + \log(x))$ à la PSD du signal brut y dans la plage de 1 Hz à 150 Hz et de l'extrapoler au signal LFP dans la gamme de fréquences supérieure afin d'éviter autant que possible cet effet de biais. Nous adoptons cette approche pour notre algorithme. Notons que d'autres méthodes d'estimation telles que les modèles auto-régressifs peuvent être envisagées, comme proposé dans [75], sans que les résultats finaux ne soient significativement différents après expérimentation.

Choix du nombre de classes

Le nombre de classes K est également un paramètre à estimer dans un algorithme de classification non supervisée. L'approche proposée basée sur l'optimisation variationnelle doit être informée du nombre de classes à estimer en amont. Nous proposons alors une procédure statistique pour estimer K et automatiser complètement la méthode : une gamme de valeurs pour K est explorée autour d'un nombre initial de classes K_{init} , évalué par l'utilisateur ou par un algorithme standard de classification. Pour chaque valeur de K dans cette plage, un critère d'information bayésien (BIC) [10] est calculé en considérant la loi de vraisemblance marginale du couple (\hat{s}_n, \mathbf{Z}) :

$$BIC_{VB}(K) = \sum_{n=1}^N \log\left(\sum_{k=1}^K p(\hat{s}_{w_n} | z_n = \lambda_k) \pi_k\right) - 0.5 * (K * L - 1) * \log(N * T_s) \quad (3.21)$$

avec $L = K(1 + T_s + T_s(T_s - 1)/2) - 1$ le nombre de valeurs réelles continues requis pour spécifier les paramètres des K classes $\{\pi_k, s_w^k, \Sigma_w^k\}_{k \in [1..K]}$. Le résultat de la classification donnant lieu à la valeur maximale du critère BIC est choisi comme solution finale, ce qui fournit également une estimation du nombre de classes.

3.2 Résultats

Dans ce chapitre, nous évaluons l'efficacité et les performances de notre algorithme sur les signaux simulés d'une base de données développée par l'équipe de Quian Quiroga (Camunas *et al.* [20]), et déjà utilisée par plusieurs auteurs pour tester leurs méthodes de classification de spikes. Dans un second temps, section 3.2.2, nous évaluons la capacité de la méthode à éliminer avec précision les potentiels d'action du LFP en appliquant la méthode sur des données construites à partir de mesures micro réelles dénuées de potentiels d'action et sur lesquels des formes de potentiel d'action issues de la base de Camunas *et al.* [20] sont ajoutées. L'application de la méthode à des données réelles sera exposée au chapitre 6.

3.2.1 Classification des spikes

La base de données sur laquelle les performances de classification de notre méthode sont évaluées est une base de signaux simulés développée par Camunas-Mesa *et al.* [19] et disponible en ligne (<https://www135.lamp.le.ac.uk/hgr3/>). Ce jeu de données comprend 95 simulations d'enregistrements extracellulaires d'une durée de 10 minutes chacune, à une fréquence d'échantillonnage de 24 kHz. Pour chacun de ses signaux, entre 2 et 20 neurones unitaires (*Single Unit* (SU)) pouvant être détectés et classés ont été simulés : 5 simulations pour chacun de ces nombres de SU ont été réalisées, formant ainsi l'ensemble des $5 \times 19 = 95$ simulations à disposition. À ces activités neuronales proches de l'électrode a été ajoutée l'activité de neurones lointains pour lesquels les formes de potentiels d'action ne peuvent être distinguées, formant ainsi une classe de *Multi Unit* (MU) provenant de neurones plus éloignés. Enfin, un bruit blanc a été ajouté afin de représenter l'activité de fond (LFP) des populations de neurones alentours. Cette base fournit une vérité terrain permettant la comparaison des performances pour différentes méthodes de spike sorting, et a été utilisée à l'occasion de plusieurs études [23], [100] [109].

Nous proposons une évaluation basée sur les mêmes critères que ceux utilisés dans ces précédentes études ([23], [100], [109]) : une classe est comptée comme un vrai positif si plus de 50% des spikes qui lui sont attribués proviennent d'un neurone unique simulé donné, et si au moins 50% des spikes provenant de ce neurone unique sont attribués à cette classe. Sur la base de ce critère, si un groupe ne correspond à aucune unité et si il n'est pas formé d'au moins 50% de spikes provenant d'évènements labélisés comme non classable (multi-units), il est considéré comme étant un faux positif.

Nous comparons notre algorithme, que nous appellerons *Variational Bayesian Despiking and Sorting method* (VBDS) dans la suite, avec quatre algorithmes récents de la littérature : Klusta [130], Combinato [100], Waveclus dans sa version automatique [23] et Mountainsort4 [24] (voir chapitre 2, section 2.1.2 pour une description de ces méthodes). Nous exécutons les quatre méthodes sélectionnées par l'intermédiaire de SpikeInterface [14], une plate-forme disponible en libre accès comprenant plusieurs algorithmes de classification des potentiels d'action récents ainsi que divers outils pour l'évaluation et la comparaison de ces méthodes. Ces quatre méthodes considèrent toutes la classification des spikes extraits du signal après un filtrage passe-bande. Pour cet ensemble de données simulées, un filtre Butterworth d'ordre 4 dans la bande [300-3000]Hz a été considéré [23].

Nous avons menés nos propres expérimentations en ce qui concerne le paramétrage de ces méthodes de la littérature. Concernant l'algorithme Klusta, les paramètres utilisés dans [23] se sont effectivement montrés les plus appropriés, à savoir 10 composantes principales, avec un support de spike de -24 ms à 40 ms autour de l'instant maximum des spikes. Pour Combinato [100], nous avons conservé le jeu de paramètres par défaut tel que décrit dans l'article original [100], à l'exception du nombre maximal de classes que nous avons fixé à 7, le nombre minimal de spikes dans une classe est fixé à 50, la taille minimale d'une classe pour la classification est fixée à 1000 et le nombre d'itérations de la méthode est fixé à 2. La nouvelle version de Waveclus [23] (assimilée à WaveClus dans ce qui suit) étant automatique, aucun paramètre n'a dû être fixé avant le lancement de l'algorithme (à l'exception du seuil de détection). Enfin, nous considérons également l'algorithme Mountainsort de Chung et al. [24], cette méthode est également automatisée et ne nécessite aucun paramétrage au-delà du seuil de détection des spikes. Nous avons utilisé la dernière version de l'algorithme (Mountainsort4). Notez que nous avons également considéré d'autres méthodes et outils récents de classification des spikes, telles que Kilosort [106], SpyKING CIRCUS [160] et YASS [78]. Kilosort [106] est dédié aux enregistrements de type multicanaux et n'est donc pas éligible dans ce contexte d'enregistrements à un seul canal. SpyKING CIRCUS [160] a également été développé pour traiter des données multicanales, et bien qu'il puisse être appliqué à des enregistrements à un seul canal, les résultats ne se sont pas avérés convaincants par rapport aux autres méthodes testées. La même remarque peut être faite pour YASS [78], pour lequel une étape d'entraînement dédiée peut s'avérer nécessaire afin d'exploiter cette méthode à son plein potentiel.

Pour la méthode proposée (VBDS), une gamme de valeurs est explorée afin de déterminer le nombre de classes (MU et SU), comme décrit dans la section 3.1.3.

Un modèle de mélange de gaussiennes classique avec optimisation EM (GMM-EM [10]) est utilisé pour définir une première estimée du nombre de classes (notée K_{init} , choix également basé sur le critère statistique du BIC), ainsi que pour l'initialisation de l'ensemble des paramètres de clustering $\{\pi_k, s_{k_w}, \Sigma_{k_w}\} k \in [1..K]$ pour chaque valeur de K explorée. Nous avons exploré des valeurs de K allant de K_{init} à $1.5 \times K_{init}$, avec 10 initialisations pour chaque valeur de K afin d'éviter les minima locaux. Une décomposition dyadique à sept niveaux est utilisée (niveau d'approximation allant jusqu'à 97.5 Hz), en utilisant l'ondelette mère Sym6 de la famille des Symlet, offrant globalement un pouvoir discriminant plus élevé entre les classes de spike pour cette base de données simulée (les ondelettes mères de plusieurs familles d'ondelettes populaires telles que Haar, Daubechies ou Coiflets ont été testées). Les 10 coefficients de plus grande variance sont sélectionnés. Nous incluons également les résultats d'une version précédente de l'algorithme dans laquelle les formes de spike ont été classifiées directement à partir de leurs échantillons temporels [75], démontrant l'avantage de travailler dans le domaine des ondelettes.

Pour tous les algorithmes, la détection des spikes est effectuée à l'aide d'un seuillage robuste (cf. équation 2.4 dans la section 2.1.2 de l'État de l'Art) dans la bande [300-3000]Hz. Le facteur de seuil est fixé à 4.5, il s'agit ici du meilleur compromis entre la détection des vrais spikes et les fausses détections : en moyenne 78.3% \pm 6.8 du nombre total de spikes sont détectés (MU inclus), et 97.2% \pm 1.7 des spikes des SU sont détectés, tandis que le nombre de faux positifs (événements détectés n'appartenant ni aux SU ni aux MU) varie de 1,2 % à 3,4 % du nombre total de spikes détectés (c'est-à-dire de 5 à 123 sur l'ensemble des 95 simulations).

La figure 3.3 montre les performances de classification des spikes, où les résultats sont présentés de la même manière que dans [23]. La figure 3.3(a) montre clairement que la méthode proposée est significativement plus précise que les autres algorithmes testés pour identifier les classes de neurones uniques, quel que soit le nombre de neurones simulés, et en particulier lorsque ce nombre devient élevé. En ce qui concerne les résultats sur les faux positifs, l'algorithme proposé (Figure 3.3(b)) est également très performant et produit beaucoup moins de classes invalides. Les performances sont notamment significativement meilleures dans le domaine en ondelettes par rapport à l'implémentation de l'algorithme dans le domaine temporel, tant pour les taux d'identification des SU simulés que pour les taux de faux positifs. Il est à noter que malgré nos efforts, nous n'avons pas réussi à reproduire le même niveau de performance en terme d'identification de classes par rapport à ceux rapportés dans la littérature (voir par exemple [23]) en ce qui concerne l'algorithme Combinato, ce qui illustre que la méthode

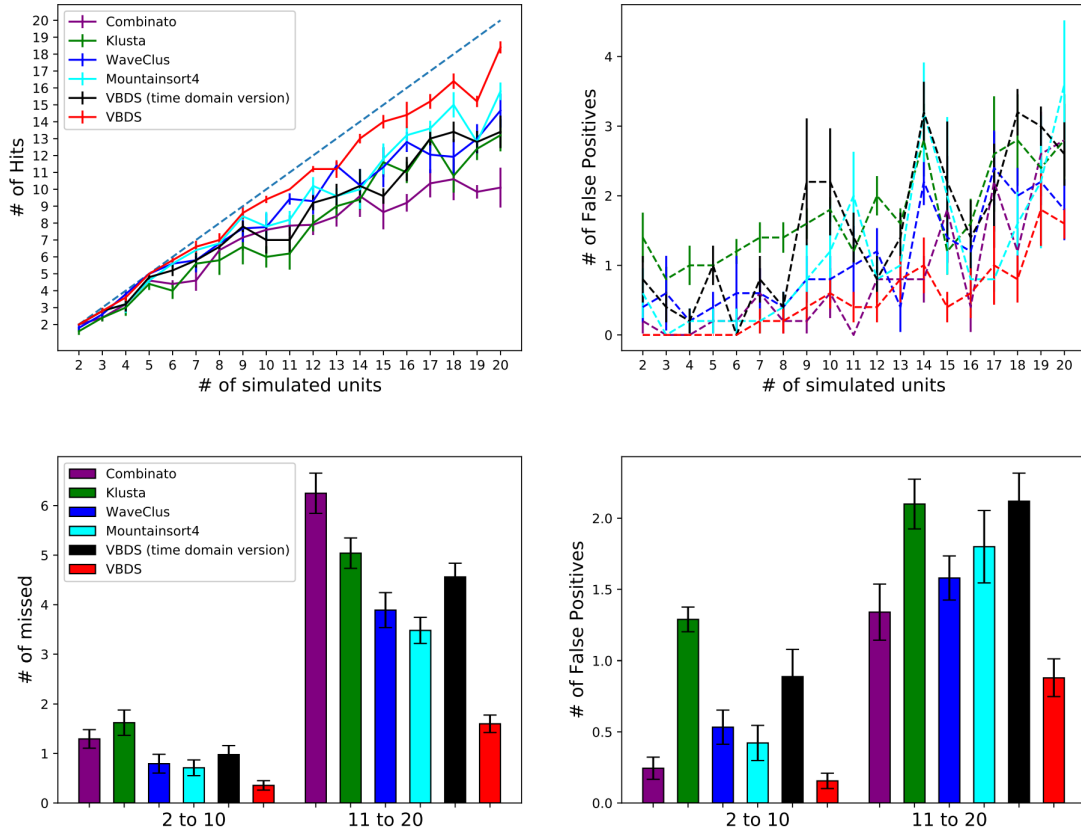


FIGURE 3.3 – Comparaison des performances des algorithmes de spike sorting testés sur la base de données simulées de Camunas *et al.* [20]. (a) Nombre de classes en sortie des algorithmes en fonction du nombre de neurones simulés, pour les six algorithmes testés (Combinato, Klusta, Waveclus, Mountainsort4, et VBDS dans ses versions temporelles et en ondelettes). Les performances moyennes et l'erreur standard de la moyenne (SEM, barre d'erreur) sont représentées pour chacun des nombres de neurones simulés dans la base (2 à 20 SU, 5 exemples par nombre de SU). (b) Idem que pour (a) mais pour les faux positifs (voir description des faux-positifs dans le texte). (c) Moyenne et SEM des neurones non identifiés (faux négatifs) pour chaque algorithme, en considérant d'un côté les exemples de signaux contenant un nombre de neurones uniques simulés entre 2 et 10, et de l'autre ceux avec un nombre de neurones uniques simulés au delà de 10. (d) Identique à (c) mais avec les faux positifs. L'algorithme proposé dans le domaine des ondelettes est significativement plus performant, tant en terme du nombre de neurones identifiés (plus faible nombre de faux négatifs) que de faux positifs. La différence se fait plus grande lorsque le nombre de SU simulés est plus élevé

est très sensible à sa paramétrisation. Cependant, nous rapportons pour cette méthode un nombre plus faible de faux positifs. Par ailleurs, les performances obtenues par les algorithmes Klusta et Waveclus sont très similaires, alors que Mountainsort4 démontre une meilleure performance lorsque le nombre de classes de neurones à estimer augmente, tout en maintenant des nombres de faux positifs limités. Pour examiner de plus près ces résultats, nous suivons la méthodologie proposée dans [23] en regroupant les données en deux ensembles : celles avec 2 à 10 unités simulées d'un côté, et celles avec 11-20 unités. Cette synthèse confirme la supériorité de notre méthode, en particulier lorsque le nombre de classes de neurones uniques à retrouver est élevé.

Ces bonnes performances doivent néanmoins être nuancées par le coût de calcul et le temps nécessaire à l'exécution de la méthode VBDS. Rappelons que cette méthode permet à la fois de classer les spikes et d'obtenir une version du LFP débarrassés des spikes identifiés par la méthode, ce qui explique en partie sa charge de calcul plus conséquente. Généralement, cinq à dix itérations sont nécessaires pour atteindre la convergence de l'algorithme, chaque itération impliquant un filtrage et une nouvelle estimation du signal LFP. Si l'utilisation de la FFT réduit effectivement le coût de calcul, il faut néanmoins plusieurs secondes pour l'exécuter sur un signal de 10 minutes échantillonnés à 24 kHz, soit $24\,000 \times 600 = 14\,400\,000$ échantillons. De plus, le nombre de clusters K n'étant pas connu, l'algorithme est exécuté plusieurs fois, la solution finale étant choisie comme celle maximisant le critère BIC telle que définie dans l'équation 3.21. Sur un ordinateur standard récent (Linux OS, Ubuntu 18.04.5 LTS, 32Go de RAM, intel Core-i7 8x2.90Ghz, sans GPU), il faut 3min30 en moyenne pour traiter les enregistrements simulés avec 2 neurones, et au-delà de 10 minutes pour les signaux contenant 20 neurones, chiffres à comparer avec ceux des autres algorithmes testés et qui varient entre 1 et 2 minutes lorsque exécutés sur les mêmes données et le même ordinateur, et tels que rapportés également dans [23].

3.2.2 Séparation des spikes et du LFP

La base de données de Camunas *et al.* [20] fournit des signaux pour lesquelles la composante LFP du signal est simulée comme un bruit blanc gaussien, et ne possède donc pas les propriétés statistiques d'un signal LFP réaliste. Afin de tester notre méthode sur le versant de la séparation entre spikes et LFP, nous avons simulé un jeu de données de 200 exemples de signaux, basés sur des signaux réels enregistrés à l'unité d'épilepsie du CHRU de Nancy (protocole REUNIE) et parmi lesquels nous avons sélectionné une longueur de 15 minutes de signal dénué de spikes et échantillonné à

10000 Hz. 200 fenêtres d'une minute ont été découpées aléatoirement dans ce signal. Pour chaque fenêtre, une forme de spike est choisie aléatoirement dans l'ensemble de données de Camunas *et al.* et 500 événements de cette forme sont distribués sur le signal. L'amplitude des spikes est fixée de manière à atteindre 6 fois la déviation absolue médiane (*Median Absolute Deviation* (MAD)) du LFP. Les formes de spike fournies par l'ensemble de données de Camunas sont échantillonnées avec une fréquence de 96000 Hz. Nous avons sous-échantillonné ces spikes pour atteindre la fréquence de 10000 Hz, et nous avons introduit des décalages dûs au sous-échantillonnage avant d'ajouter ces formes au signal LFP. Ces variations sont introduites afin de représenter des variations pouvant provenir d'effets biologiques ou instrumentaux sur des enregistrements réels [14]. Un intervalle minimal de 10 ms est assuré entre deux spikes successifs, de sorte qu'aucun événement ne se chevauche. À chaque instant du spike, nous ajoutons enfin une forme d'onde de gabor. Cette forme d'onde de gabor est d'une durée de 60 ms, son contenu spectral se situe dans la gamme de fréquences $[0 - 150] Hz$, et possède une amplitude fixée au dixième de la MAD du LFP réel utilisée pour ces simulations.

La méthode VBDS, ainsi que les méthodes Bayesian Spike Removal de Zanos *et al.* [162] (dénommée *Bayesian Spike Removal* (BSR) par la suite) et Automatic Spike Removal (ASR) de Boroujeni *et al.* [71] ont été appliquées à cet ensemble de données simulées. La figure 3.4 (a) illustre le résultat de l'élimination des spikes pour une période de 250 ms comprenant 4 classes de spikes à éliminer. Les résidus estimés par les trois méthodes (décalés en amplitude pour une meilleure visualisation) montrent que les spikes sont effectivement supprimés avec succès par les trois méthodes, sans différence notable entre notre méthode et la méthode BSR à cette échelle de visualisation. La méthode ASR semble cependant aplatir l'amplitude du signal autour des instants des spike, en particulier autour des deux derniers événements. Cette impression est confirmée par le calcul des moyennes des signaux résultants sur des fenêtres de 20 ms prises autour de chaque événement de spikes (STA, voir chapitre 2 section 2.2.3), représentées sur la figure 3.4 (b), où l'approche ASR ne parvient pas à estimer le signal cohérent avec les formes de spikes, et ici simulée comme une forme d'onde de gabor. Les méthodes VBDS et BSR donnent une estimée de cette activité beaucoup plus proche du signal original. Un artefact résiduel reste néanmoins visible lorsque l'on considère les résultats de l'algorithme BSR, en raison de l'hypothèse de forme d'onde fixe des spikes d'une même classe sur laquelle s'appuie cette méthode : la même forme d'onde de spike moyenne est en effet retirée du signal pour chaque événement considéré. Ces résidus sont également visibles sur la sous-figure (c) de la figure 3.4 où nous avons zoomé sur de plus petites fenêtres d'environ 5 ms autour

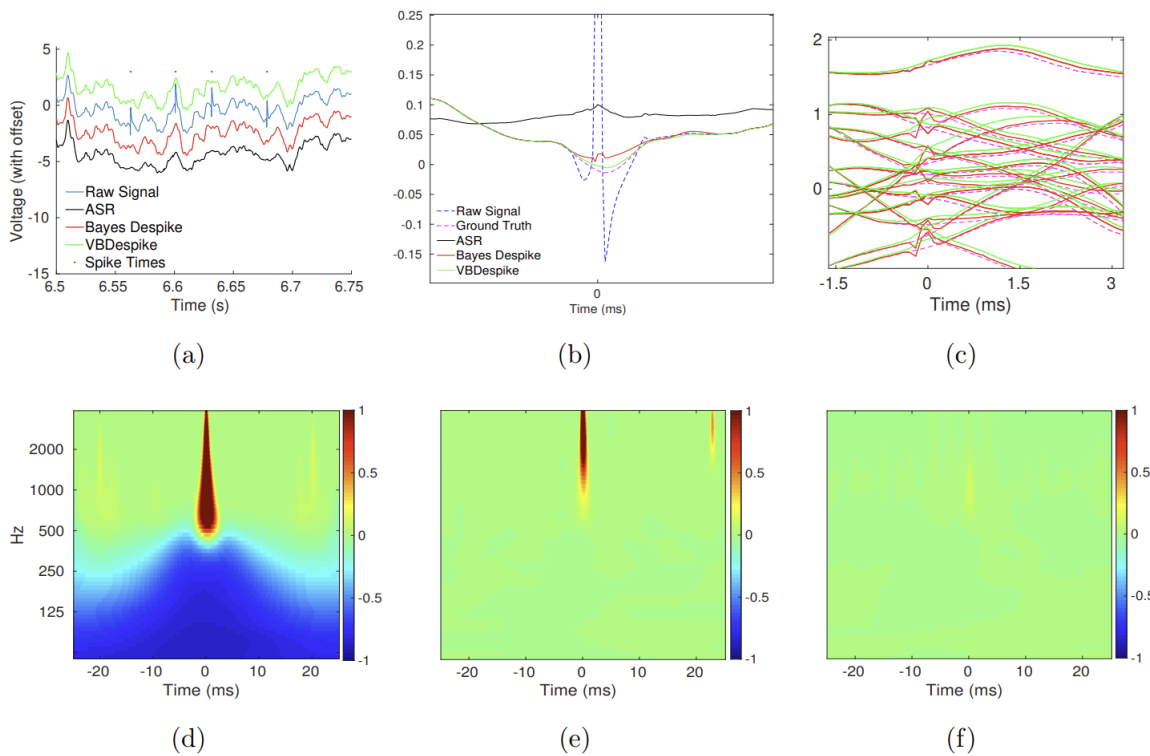


FIGURE 3.4 – (a) Exemple de versions déspiquées de 250 ms d'un signal simulé, par les 3 méthodes testées (ASR, BSR et VBDS). Les signaux sont décalés pour des raisons de visualisation. La présence de 4 spikes est matérialisée par des points rouges. (b) Moyenne des fenêtres du signal autour des spikes pour l'un des 200 exemples simulés. L'ASR ne parvient pas à récupérer l'activité synchronisée simulée sous-jacente de type gabor, la contamination par les spikes est toujours visible dans l'approche BSR, tandis qu'aucun indice visible de la présence de spikes ne subsiste dans l'approche VBDS proposée. (c) Versions déspiquées du signal (BSR et VBDS) superposées à la vérité terrain sur 15 fenêtres choisies aléatoirement parmi les simulations utilisées en (a) et (b). (d), (e), (f) Représentation de l'erreur en puissance calculée dans le plan temps-fréquence entre les estimées et le signal vérité terrain simulé, normalisée par la puissance en ondelettes du signal simulé (NEW-STA), pour les méthodes ASR, BSR et VBDS respectivement.

de 15 événements de spikes sélectionnés aléatoirement, et où les artefacts résiduels laissés par l'approche BSR sont systématiquement visibles, alors que notre méthode fournit des versions plus lisses du signal très proches de la vérité terrain. L'approche probabiliste utilisée dans notre méthode permet de traiter les variations des formes d'onde des spikes d'un événement à l'autre. Nous rappelons que ces variations sont exclusivement dues à l'effet d'échantillonnage dans ce contexte de simulation. Dans les données réelles, elles peuvent également provenir d'autres effets instrumentaux ou biologiques. Notre méthode, en fournissant une estimation individuelle pour chaque spike, ne laisse aucun résidu visible dans le signal.

Les figures 3.4 (d), (e) et (f) apportent des résultats quantitatifs sous la forme d'erreur en puissance dans le plan temps fréquence. La STA en ondelettes (wavelet STA, notée W-STA), telle que définie dans [162], fait la moyenne de la puissance des coefficients d'ondelettes sur des fenêtres temporelles du signal autour des événements de spike d'une même classe. Nous introduisons ici une version normalisée de la STA en ondelettes (normalized error wavelet STA, notée NEW-STA), basée sur la différence en valeur absolue entre la W-STA du signal LFP estimé et celle du signal simulé sans spike (c'est-à-dire le LFP vérité terrain incluant l'activité synchronisée additive de type gabor, sans spike), divisée par la W-STA de ce signal simulé sans spike. Les moyennes de ces valeurs sur les 200 signaux simulés sont données sur les figures 3.4 (d), (e) et (f) pour les trois algorithmes de suppression de spikes testés (gamme de fréquences large bande jusqu'à 5000 Hz). La méthode ASR échoue dans l'élimination des composantes hautes fréquences des spikes avec une différence normalisée moyenne positive bien supérieure à 1, et dans la préservation des composantes basse fréquence de la LFP avec des valeurs moyennes normalisées de l'ondelette STA allant jusqu'à -0,94 autour de l'instant du spike dans la bande de fréquence [50 -100]Hz. Dans le cas de la méthode BSR, les résidus à haute fréquence des spikes sont également visibles au-delà de 500 Hz avec des valeurs moyennes d'erreur normalisée en ondelette STA allant jusqu'à 1,2 à l'instant des spikes, mais la méthode laisse inchangée la puissance du signal en dehors du support temporel des spikes ainsi que dans la bande de fréquence inférieure correspond au LFP. L'approche VBDS proposée est très efficace pour éliminer les composantes hautes fréquences des spikes, la NEW-STA reste inférieure à 0,13 en moyenne, et préserve également les basses fréquences où se trouvent les principales caractéristiques du LFP.

Sur la figure suivante (figure 3.5), l'accent est mis sur les valeurs de la métrique NEW-STA calculées sur une période de 3 ms autour des instants maximums du spike, les valeurs étant divisées en 6 intervalles de fréquence. Des valeurs d'erreur relative NEW-STA élevées sont trouvées pour la méthode BSR dans la bande de fréquence supérieure à 1000 Hz, car certains artefacts de spike sont toujours présents dans le signal, tandis que notre approche VBDS produit des valeurs d'erreur relative très faibles. Dans la bande de fréquence [300-1000]Hz, où se trouve la plus grande partie de l'énergie des spikes (voir figure 2.1), les deux méthodes produisent des erreurs relatives avec des médianes proches de 0 et une distance interquartile similaire, mais la méthode BSR a tendance à laisser de l'énergie de spike dans le signal alors que la méthode VBDS tend à éliminer plus de composantes, avec des valeurs absolues de quartile inférieures à 0,1. Cette remarque se vérifie dans les bandes de fréquences

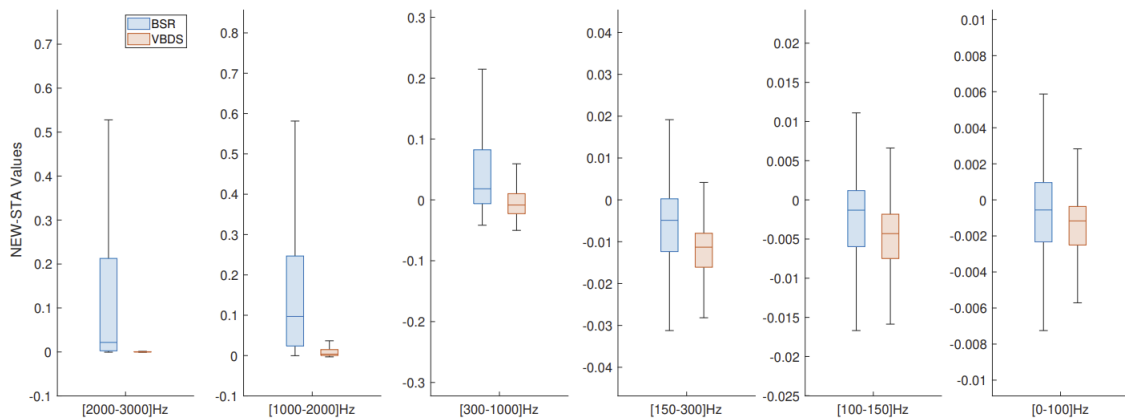


FIGURE 3.5 – Boxplots des valeurs NEW-STA sur des segments de 3 ms centrés autour des événements de spike sur l’ensemble des 200 simulations. Les valeurs sont divisées en six bandes de fréquence. Les valeurs aberrantes ne sont pas représentées pour une meilleure lisibilité.

inférieures où le BSR et le VBDS produisent tous deux de faibles valeurs d’erreur relative qui deviennent négligeables, entre 0 et 1% en valeur absolue. Ces résultats confirment que la plupart des caractéristiques des spikes sont effectivement conservées par notre méthode de séparation Spike/LFP, ce qui est un résultat cohérent par rapport aux performances de classification des spikes décrites dans la section précédente.

3.3 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté une nouvelle méthode permettant de séparer le LFP des potentiels d’action et de classer simultanément ces potentiels d’action, dans le cas d’enregistrements de microélectrodes monocanaux. Nous démontrons que la méthode VBDS surpasse plusieurs méthodes récentes de la littérature en termes de classification des spikes, en nous appuyant sur une base de données simulées disponible en accès libre. Nous démontrons également en simulation que la méthode élimine avec précision les formes de spike du signal LFP, et qu’elle offre des performances de séparation équivalentes voire supérieures aux travaux antérieurs, en particulier dans les hautes fréquences au delà de 200 Hz. Ces résultats tendent à prouver que les deux objectifs poursuivis par l’algorithme, à savoir la séparation en composantes spikes/LF et la classification des spikes, sont mutuellement bénéfiques : l’extraction précise des formes d’onde des spikes des canaux LFP améliore la précision de la classification, tandis que la décontamination du LFP est plus précise lorsque les formes d’onde sont correctement classées et lorsque chaque spike pris individuellement est estimé pour

être retiré du signal. Le principal défaut de cet algorithme reste son coût de calcul, de nombreuses itérations étant souvent nécessaires pour éviter les minima locaux dans le processus d'optimisation. Le temps de fonctionnement peut être relativement élevé par rapport à d'autres algorithmes de la littérature, en particulier si le nombre de neurones/événements enregistrés est important et/ou si une large gamme de nombres de classe doit être explorée. Cet algorithme présente cependant l'avantage d'offrir une version despikee du LFP en sortie, en même temps que la classification de spikes. Les études des réponses du cerveau à un protocole particulier (par exemple, un potentiel évoqué auditif ou visuel) ou à un état (sommeil, état épileptique) pourraient trouver un intérêt dans cette méthodologie qui permet d'analyser les relations multi-échelles sans être biaisé par la présence de résidus de spikes proéminents restant sur le LFP après un filtrage passe-bas classique.

Certaines questions ouvertes dans le domaine de la classification des spikes ne sont pas prises en compte dans le cadre de cette méthode. La première est liée à la dérive de la forme des spikes [100, 14], en particulier lors d'enregistrements de longue durée, principalement en raison du mouvement relatif entre les électrodes et les tissus enregistrés, ou de l'épuisement du neurone enregistré. Notre approche étant probabiliste (modélisation de mélange gaussien des coefficients d'ondelettes des spikes), elle peut cependant prendre en compte de telles incertitudes sur les formes d'onde des spikes si elles restent limitées, mais elle ne peut pas traiter une dérive continue dans le temps. Une alternative, s'appuyant sur l'hypothèse que les formes d'onde sont stables dans des fenêtres de temps réduites, le signal peut être divisé en fenêtres de quelques minutes [100]. Dans ce cas, les paramètres de classification obtenus sur une fenêtre temporelle donnée peuvent être utilisés pour initialiser l'algorithme dans la fenêtre temporelle suivante, laissant toutefois à l'algorithme le soin de réestimer l'évolution possible des statistiques sur les distributions des spikes. Le second aspect est lié au chevauchement des spikes. Très peu de travaux incluent directement ce problème dans leur modèle [156], et la plupart des méthodes sont basées sur le post-traitement des événements de spike qui ne correspondent à aucune classe (basé par exemple sur des tests statistiques multivariés). Une stratégie de régression sur les moyennes des classes estimées (ou *template matching*) peut être appliquée dans un second temps en post-traitement afin d'identifier les événements qui se chevauchent et qui appartiennent à deux classes (voire plus), comme cela est fait dans d'autres travaux tels que Spiking Circus [160] ou Tridesclous [39].

La mise à l'échelle de la méthode pour les données à grande dimension serait également un aspect important à prendre en compte [106, 160], car les technologies

d'enregistrement actuelles permettent désormais de disposer de centaines de sites d'enregistrement dans un volume de tissu limité. Bien que cela dépasse le cadre du présent travail, nous reconnaissons, du point de vue de l'analyse des données, que de tels enregistrements permettent d'avoir une vision plus large d'un phénomène donné, et devraient encore permettre d'améliorer sensiblement la qualité des résultats de classification.

4

Séparation des composantes du LFP à l'échelle micro

Sommaire

4.1	Introduction	72
4.2	Estimation de l'activité commune	75
4.2.1	Modèle	75
4.2.2	Méthode de <i>Zero-Reference</i>	77
4.2.3	Méthode <i>Zero-Reference</i> adaptative	77
4.3	Résultats	78
4.3.1	Construction des simulations	78
4.3.2	Estimation du signal propagé	79
4.3.3	Avantages de l'élimination du LFP propagé	80
4.4	Conclusion	86

Les mesures électrophysiologiques sont fournies par des électrodes placées dans le champ électrique généré par les différentes sources de courant, cérébrales ou dues à des artefacts. Chaque signal mesuré est une différence de potentiel entre deux électrodes, une électrode de mesure et une électrode de référence. Dans le cas d'enregistrements électrophysiologiques, cette électrode de référence n'est pas située à l'infini et en dehors de tout champ électrique et les variations de ces champs qui l'affectent se retrouvent dans les signaux mesurés, qui sont différents en fonction du référencement utilisé. Il est donc utile de séparer ces différentes activités afin d'isoler l'activité locale de la structure d'intérêt autour de l'électrode de mesure puis de comprendre les relations entre les différents activités.

Dans ce chapitre, nous nous concentrons sur la configuration particulière des micro-électrodes de Behnke-Fried présentées au chapitre 1 section 1.2.3 et rappelée dans la suite. Nous adaptons une méthode de reréférencement des signaux afin de séparer les activités propagées et locales en tenant compte de la non-stationnarité des signaux et de la géométrie particulière de ces microélectrodes. Nous démontrons, sur des signaux simulés de façon réaliste, que la nouvelle procédure de reréférencement améliore le prétraitement de ces signaux et peut aider à une meilleure interprétation.

4.1 Introduction

Les enregistrements par microélectrodes permettent d'analyser l'activité de la population neuronale très proche dans la région dans laquelle l'électrode est implantée, dans un rayon de quelques centaines de micromètres selon le type de microélectrodes utilisé. Ces mesures ont été largement utilisées pour analyser l'activité des neurones individuels, les potentiels d'action des neurones proches étant l'un des principaux contributeurs au signal enregistré. Les courants post-synaptiques inhibiteurs et excitateurs, qui proviennent principalement de la population locale, mais qui peuvent également être provenir de structures plus éloignées, jusqu'à plusieurs millimètres, si leurs activités sont suffisamment synchronisées, constituent un deuxième contributeur principal au signal [17, 67]. L'analyse de ces contributeurs dominants et de leurs relations contient des informations précieuses pour interpréter l'activité de la structure implantée [34],

leurs séparations étant une condition préalable à une telle analyse.

A cette séparation entre les deux contributeurs principaux, qui constitue déjà en soi une tâche difficile de traitement du signal en raison des chevauchements entre leurs contenus fréquentiels, se rajoute la séparation des activités captées par l'électrode de référence. En effet, l'activité électrique mesurée correspond toujours à une différence de potentiel - une électrode mesure le potentiel par rapport à une autre électrode, considérée comme la référence. La relation entre les potentiels "vus" par l'électrode de référence et par les électrodes de mesure dépend de la configuration particulière de l'enregistrement. Par exemple, dans le contexte des enregistrements EEG macroscopiques, la référence est souvent l'une des électrodes du cuir chevelu, fondamentalement similaire aux autres électrodes (de mesure). Dans le contexte des enregistrements intracérébraux (SEEG), la référence est soit considérée comme étant au potentiel zéro, soit suffisamment éloignée des autres électrodes pour que le potentiel de référence puisse être considéré comme indépendant (ou au moins non corrélé) par rapport au potentiel d'intérêt [84, 157, 55].

Comme tous les signaux sont des différences de potentiel entre les électrodes de mesure et de référence, le potentiel de cette dernière est implicitement présent dans tous les signaux à analyser. C'est également le cas pour les enregistrements par microélectrodes, et en particulier pour les électrodes de Behnke-Fried, qui font l'objet de ce travail. Ces électrodes (fabriquées par AdTech et l'un des rares dispositifs à microélectrodes certifiés pour les enregistrements invasifs dans le cerveau humain) sont des électrodes hybrides macro-micro, avec neuf capteurs au bout d'un fil déployés dans le cerveau à l'extrémité d'une macro-électrode SEEG, l'un d'entre eux étant choisi comme électrode de référence (voir figure 4.1).

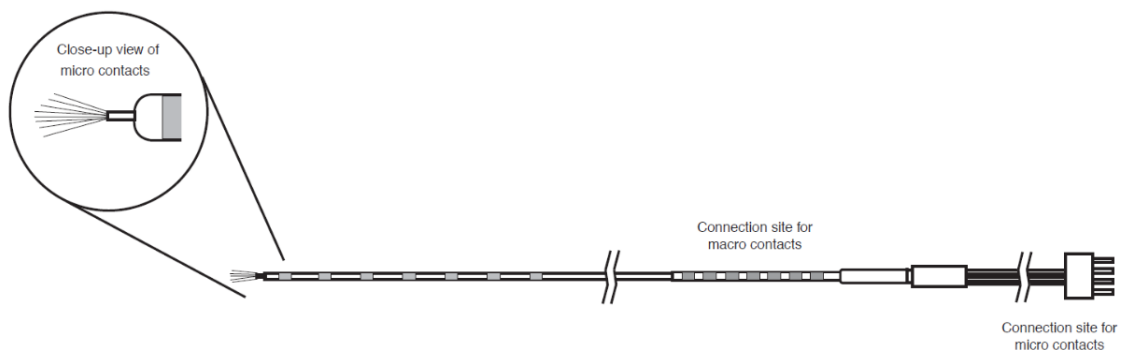


FIGURE 4.1 – Schéma d'une électrode Behnke-Fried. Image du site internet de la firme AdTech.

Dans tous les cas, le signal de référence peut être considéré comme une "perturbation" qui ne contient pas d'informations sur l'activité locale générée autour des

électrodes de mesure, et plusieurs méthodes ont été développées pour le retirer. L'une des techniques les plus simples est le montage bipolaire, qui soustrait deux signaux l'un à l'autre, ce qui permet d'une part d'annuler la référence et, d'autre part, d'obtenir une estimation de l'activité locale générée entre et autour des deux électrodes concernées. Bien qu'en théorie possible pour les enregistrements issus de Behnke-Fried, l'interprétation d'un tel montage est difficile, car il est impossible de connaître exactement les positions relatives des microélectrodes. En effet, les microélectrodes sont au bout de microfils flexibles, non visibles au scanner comme dans le cas des macroélectrodes SEEG [54]. Le même raisonnement s'applique aux estimations par montage Laplacien / CSD des sources locales [96, 53]. De plus, comme les positions ne sont pas connues, une solution basée sur un modèle type problème direct/inverse comme le montage REST [157, 137] n'est pas non plus une option envisageable (voir le détail de ces montages dans le chapitre 2 section 2.1.1).

Deux autres solutions sont proposées dans la littérature : la référence moyenne (estimation du potentiel de référence en faisant la moyenne de tous les signaux mesurés et en les soustrayant) et l'estimation de la référence moyenne pondérée. La première contribution appartenant à cette dernière famille de solutions a été la séparation aveugle des sources basée sur l'ACP (Analyse en Composantes Principales) proposée dans [56], développée et justifiée pour l'élimination de la référence en SEEG par [121]. Cette solution, appelée "*Zero-Reference*" (ZR) par les auteurs, s'est avérée équivalente à *minimum power distortionless response beamformer* (MPDR), bien connue dans le traitement des signaux de réseaux, et qui maximise également le rapport signal-bruit (RSB) [89].

Le premier objectif de ce chapitre est de démontrer que cette méthode de re-référencement peut apporter une contribution importante à la séparation des composantes dans le contexte des enregistrements sur des électrodes Behnke Fried. La solution dépend de la qualité de l'estimation de certaines mesures statistiques à partir des données (matrice de covariance), qui sont difficiles à estimer dans le contexte de signaux non stationnaires. Pour faire face à ce problème, nous proposons une version adaptative de cet algorithme ZR (*Adaptive Zero Reference* (AZR)).

Le chapitre est organisé comme suit : nous présentons la méthode de *Zero-Reference* et sa mise à jour pour la rendre adaptative au cours du temps (AZR). Ensuite, les méthodes courantes d'estimation de l'activité de référence (moyenne, ZR, AZR) seront évaluées sur des données simulées. En particulier, il sera montré que ce traitement améliore la robustesse de la détection des PA neuronaux, qui est très souvent une condition préalable importante pour les algorithmes de classification des spikes. Son importance pour l'étude des relations entre les spikes et le LFP sera

également illustrée dans le contexte de données simulées basée sur des données réelles. Enfin, dans la mesure où les activités distantes propagées peuvent également être considérées comme des perturbations externes, le reréférencement devient une technique de réduction des artefacts. Un exemple de cette réduction d'artefact et de ses effets sur l'analyse des spikes est présenté sur des signaux de microélectrodes réels disponibles à la suite d'une conférence / "method challenge" lors de cette thèse.

4.2 Estimation de l'activité commune

4.2.1 Modèle

En tout point du cerveau, les potentiels extracellulaires sont un mélange de sources de courant proches et lointaines de différentes natures : des potentiels synaptiques synchronisés vus loin de leur point d'origine (comme dans le cas de l'EEG), des activités synaptiques locales dues à la population locale, plus ou moins synchronisées, et des potentiels d'action extracellulaires, dus à des neurones très proches. Issues de phénomènes biophysiques différents, ces activités ont des caractéristiques temps-fréquence différentes, bien qu'elles se chevauchent partiellement [162]. La façon dont nous les voyons dépend du dispositif de mesure. Nous n'entrerons pas ici dans la modélisation détaillée de la physique des électrodes (voir [99]), mais nous considérerons un modèle approximatif des électrodes qui nous intéressent (Behnke-Fried). Comme nous l'avons mentionné, elles consistent en neuf microfils déployés à l'extrémité d'une macroélectrode intracérébrale (SEEG). L'un des neuf microfils est utilisé comme électrode de référence. Cette électrode a la particularité d'être dénudée de son isolant sur plusieurs millimètres à son extrémité, alors que les 8 autres électrodes (de mesures) ne le sont pas. La première est alors exposée au champ électrique cérébral sur une plus grande surface (environ 0.6mm^2), de l'ordre de 500 fois plus grande par rapport aux électrodes de mesure, dont la surface d'enregistrement est beaucoup plus petite (environ $1000\mu\text{m}^2$). Par conséquent, la nature de l'activité capturée sur l'électrode de référence est différente de celle des potentiels beaucoup plus locaux acquis par les 8 microfils restants. En effet, en raison de l'effet de moyennage sur une plus grande surface, les activités dues à des structures très locales telles que les neurones individuels (AP) et les groupes de neurones (LFP local) sont considérablement réduites. D'autre part, l'électrode de référence elle-même n'est pas au potentiel zéro, mais capte une activité moyenne des structures cérébrales environnantes avec une synchronisation suffisante, comme suggéré dans [87]. Bien que les 8 autres microélectrodes de mesure soient

sous l'influence du même champ électrique propagé provenant de sources cérébrales distantes, leur impédance est plus élevée et l'amplitude du potentiel propagé n'est donc pas la même que celle captée par l'électrode de référence.

Comme dans le chapitre précédent, chaque signal enregistré \mathbf{y}_i ($i = 1..8$, \mathbf{y}_i de dimensions $1 \times T$, avec T le nombre d'échantillons temporels) peut être écrit comme suit :

$$\mathbf{y}_i = \mathbf{s}_i + \mathbf{x}_i \quad (4.1)$$

où le train de PA des neurones proches \mathbf{s}_i peut être séparé avec l'algorithme VBDS de classification et extraction de spikes. Dans ce chapitre, nous nous intéressons à la séparation des différentes composantes basses fréquences du signal mesuré. Nous modélisons le signal basse fréquence de chaque électrode \mathbf{x}_i ($i = 1..8$, $1 \times T$) comme la somme suivante :

$$\mathbf{x}_i = \mathbf{x}_{i,local} + \mathbf{x}_{prop} - \mathbf{r} \quad (4.2)$$

avec $\mathbf{x}_{i,local}$, l'activité synaptique locale observée par la microélectrode i , \mathbf{x}_{prop} le champ électrique propagé à partir de sources macroscopiques distantes, capté avec approximativement la même magnitude par chacun des huit contacts de la microélectrode (car ils sont proches les uns des autres par rapport à la distance des sources éloignées) et \mathbf{r} le potentiel de référence, qui capte la même activité propagée par des sources éloignées, mais avec un gain différent μ à cause de sa surface et de son impédance différentes ($\mathbf{r} = \mu \mathbf{x}_{prop}$). L'équation 4.2 peut donc aussi s'écrire :

$$\mathbf{x}_i = \mathbf{x}_{i,local} + (1 - \mu) \mathbf{x}_{prop} \quad (4.3)$$

Sans perte de généralité, le gain $(1 - \mu)$ peut être absorbé dans le \mathbf{x}_{prop} et nous pouvons écrire (4.3) dans sa forme matricielle :

$$\mathbf{X} = \begin{bmatrix} & 1 \\ \mathbf{A} & \vdots \\ & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{X}_L \\ \mathbf{x}_{prop} \end{bmatrix} \quad (4.4)$$

où $\mathbf{X} \in \mathbb{R}^{(M \times T)}$ est la matrice des signaux mesurés ($M = 8$ dans notre cas), \mathbf{A} est une matrice de mélange tenant compte des corrélations possibles entre les activités locales, $\mathbf{X}_L \in \mathbb{R}^{(M \times T)}$ est une base pour l'espace des signaux locaux (sources neuronales locales) et $\mathbf{x}_{prop}(1 \times T)$ est l'activité propagée. En d'autres termes, il devrait être possible d'utiliser des techniques de suppression de référence pour séparer les composantes

locales et propagées des signaux enregistrés.

4.2.2 Méthode de *Zero-Reference*

La méthode *Zero-Reference* a été présentée dans le chapitre 2. Elle est brièvement rappelée ici et justifiée dans le contexte des enregistrements par micro-électrodes, modélisés comme ci-dessus (4.4).

L'hypothèse de base est que le potentiel de l'électrode de référence commune est décorrélé des potentiels des électrodes de mesure. Cette hypothèse est plausible soit si l'électrode de référence est placée loin des électrodes actives, soit si elle enregistre des signaux de nature différente. Notre hypothèse est que, du fait de la surface beaucoup plus importante de l'électrode de référence pour le montage Behnke-Fried (le micro-fil de référence est dénudé de son isolant sur plusieurs mm), cette hypothèse de décorrélation se vérifie, car cette électrode de référence enregistrera essentiellement une activité propagée, provenant des régions plus éloignées du cerveau. Cette activité distante sera répercutée de manière identique sur tous les canaux mais on peut la supposer décorrélée de l'activité locale, proche, spécifique à chaque canal (4.3).

Sous l'hypothèse de décorrélation, on peut montrer que la meilleure estimation [89] (au sens de l'erreur quadratique minimale) du potentiel de référence (qui doit être retirée à \mathbf{X} pour le reréférencement) est :

$$\hat{\mathbf{r}} = \mathbf{w}^T \mathbf{X}, \quad \text{with} \quad \mathbf{w} = \frac{\mathbf{R}_{\mathbf{xx}}^{-1}}{\mathbf{1}^T \mathbf{R}_{\mathbf{xx}}^{-1} \mathbf{1}} \mathbf{1} \quad (4.5)$$

où $\mathbf{R}_{\mathbf{xx}}$ est la matrice de covariance des signaux mesurés \mathbf{X} et $\mathbf{1}$ un vecteur de uns ($M \times 1$).

Évidemment, au vue de l'équation (4.4), ce signal de référence \mathbf{r} est ici assimilé à la partie propagée du LFP \mathbf{x}_{prop} :

$$\hat{\mathbf{x}}_{prop} = \hat{\mathbf{r}}$$

4.2.3 Méthode *Zero-Reference* adaptative

La méthode de référence zéro décrite ci-dessus repose implicitement sur l'hypothèse que les signaux sont stationnaires et que la matrice de covariance ne varie donc pas dans le temps. Cependant, un modèle stationnaire n'est pas exact lorsqu'il s'agit de traiter des signaux cérébraux. Afin d'améliorer la méthode, nous proposons

de la rendre adaptative en estimant la matrice de covariance à chaque pas de temps, à l'aide de l'algorithme de traitement des signaux bien connu des moindres carrés récursifs (RLS) à pondération exponentielle [35].

Cette méthode permet de calculer itérativement l'inverse de la matrice de covariance \mathbf{R}_{xx} (voir eq. 4.5) au temps $t + 1$ grâce à la matrice de covariance inverse au temps t :

$$\mathbf{R}_{xx}(t + 1)^{-1} = \lambda^{-1}(\mathbf{R}_{xx}(t)^{-1} - \mathbf{G}(t + 1)\mathbf{R}_{xx}(t)^{-1}) \quad (4.6)$$

avec

$$\mathbf{G}(t + 1) = \frac{\lambda^{-1}\mathbf{R}_{xx}(t)^{-1}\mathbf{x}(t + 1)\mathbf{x}^T(t + 1)}{1 + \lambda^{-1}\mathbf{x}^T(t + 1)\mathbf{R}_{xx}(t)^{-1}\mathbf{x}(t + 1)} \quad (4.7)$$

où $\mathbf{x}(t)$ est le $M \times 1$ vecteur des signaux mesurés à l'instant t (la colonne t de \mathbf{X} dans (4.4), $\mathbf{R}_{xx}(t)$ est la matrice de covariance à l'instant t , λ est le facteur d'oubli et $\mathbf{G}(t + 1)$ un facteur de mise à jour comprenant le gain de Kalman.

L'estimation adaptative du potentiel de référence \mathbf{r} , et donc de l'activité propagée \mathbf{x}_{prop} sera alors effectuée à chaque échantillon de temps en remplaçant \mathbf{R}_{xx} dans (4.5) par son estimation adaptative donnée par (4.6) et (4.7).

4.3 Résultats

4.3.1 Construction des simulations

Nous utilisons des données simulées pour comparer les performances respectives du montage en référence moyenne, de la méthode adaptative et de la méthode non adaptative de *Zero-Reference*. Huit signaux corrélés non stationnaires (à l'aide de deux époques stationnaires concaténées, corrélés grâce à une matrice de mélange) sont simulés en reproduisant schématiquement des fréquences telles qu'observées en électrophysiologie cérébrale réelle (rythmes cérébraux physiologiques thêta et gamma, modélisés ici par des sinusoïdes entre 4-8 Hz et 30-80 Hz respectivement), représentant les activités des potentiels locaux \mathbf{x}_{local} tels qu'observées par les microélectrodes (équation 4.3). Sur un des huit signaux, une activité LFP spécifique oscillant à une fréquence de 1.2 Hz est ajoutée, simulant la réponse synaptique à un stimulus spécifique \mathbf{x}_{local} synchronisé avec des spikes (par exemple un stimulus visuel [132]). Sur cette même microélectrode simulée est superposé un train synchronisé de potentiels d'action simulés [149] suivant une distribution de Poisson avec un taux de décharge variable à 1.2 Hz

(Figure 4.2, première ligne). Sur 4 des 7 signaux restants, des potentiels d'action sont également réparti aléatoirement, tandis que les 2 autres sont dépourvus de potentiels d'action. Un neuvième signal est simulé, avec une densité spectrale de puissance reproduisant celle observée sur les micro-enregistrements bruts, représentant le LFP distant propagé (x_{prop} dans l'équation 4.3) tel qu'il est capté par les microélectrodes, y compris l'électrode de référence. Bien qu'il se situe principalement dans la bande de fréquence inférieure (moins de 100 Hz), ce signal contient des composantes de fréquence significatives jusqu'à 350 Hz, recouvrant ainsi en partie la bande de fréquences des potentiels d'action (Figure 4.2, troisième ligne). Ce potentiel propagé synthétique est simulé indépendamment des 8 premiers signaux représentant les potentiels locaux des microélectrodes de mesure ($x_{i,local}$ dans l'équation 4.3). Ce signal propagé est supposé être capté avec un gain différent entre l'électrode de référence et les électrodes de mesure. Une autre sinusoïde de 6 Hz est ajouté sur la référence, représentant une activité synchronisée avec un autre stimulus, provenant vraisemblablement d'une autre région et uniquement capté par la référence (Figure 4.2, ligne 2). La référence est ensuite soustraite aux 8 signaux de mesure simulés pour construire les enregistrements de microélectrodes X (Figure 4.2, dernière ligne). Enfin, un bruit gaussien aléatoire est ajouté sur les 8 canaux, avec un rapport signal sur bruit égal à 4.

4.3.2 Estimation du signal propagé

Comme expliqué ci-dessus, sous les hypothèses faites, les activités propagées regroupées dans x_{prop} peuvent être estimées et donc extraites à l'aide des méthodes de Zero-reference, standard ou adaptative. Afin de comparer la méthode adaptative à la méthode non adaptative et au montage de référence moyenne, nous avons simulé 50 réalisations de l'ensemble de signaux tels que décrits ci-dessus. Le critère de performance est la corrélation entre le signal propagé simulé et son estimation, calculée pour chaque méthode. D'après les diagrammes en boîte de la figure 4.3, nous pouvons constater que les scores de corrélation sont nettement plus élevés lorsque l'on utilise la méthode adaptative par rapport aux deux autres approches, le montage moyen affichant la plus mauvaise performance. La figure 4.4 illustre la capacité de la méthode adaptative à estimer le signal de référence, qui est visuellement supérieure à celle des méthodes non adaptative et moyenne.

Afin de démontrer les avantages de l'élimination du LFP propagé dans la suite de l'étude, la méthode adaptative sera la méthode privilégiée.

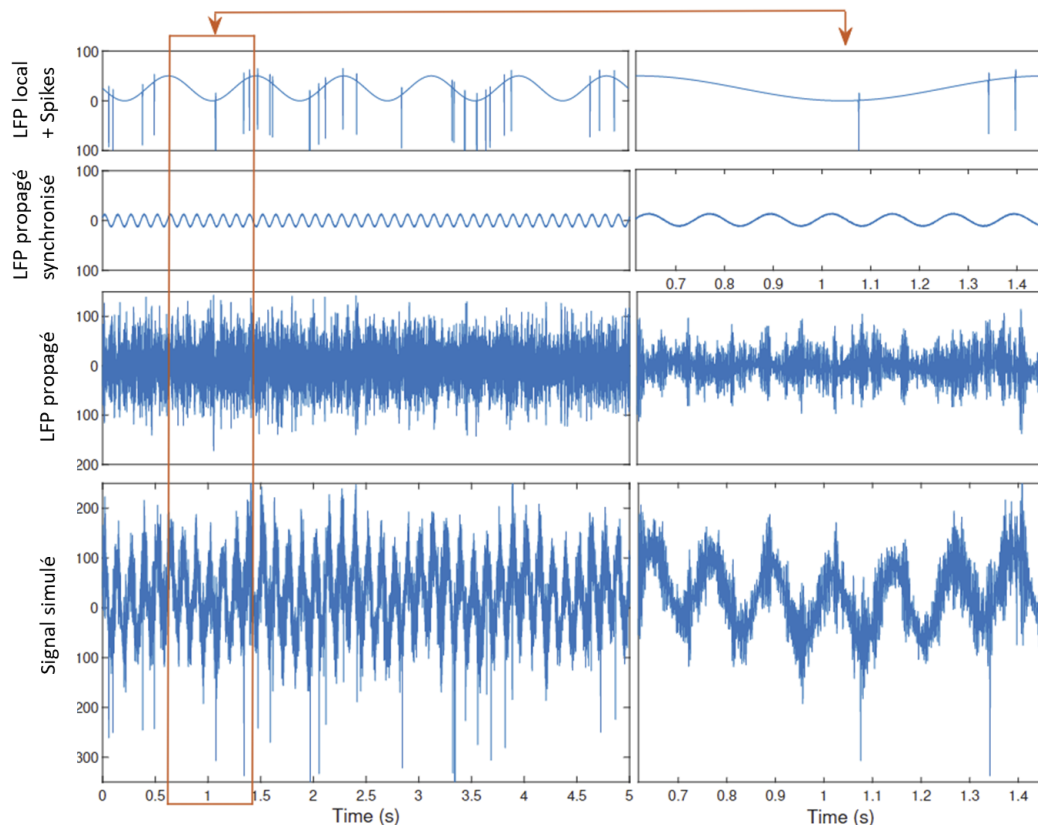


FIGURE 4.2 – Exemple d’enregistrement de microélectrode simulée et de ses composants (avec un zoom dans le panneau de droite). Première ligne : réponse LFP aux stimuli à 1.2 Hz superposée à un train de spikes synchronisé $s + x_{local}$ (4.3). Deuxième ligne : LFP propagé synchronisé avec un stimulus vu par les microélectrodes et la référence. Troisième ligne : LFP propagé (x_{prop}) décorrélé des 8 électrodes de mesure, vu avec des gains différents entre les électrodes de mesure et celle de référence. La dernière ligne illustre l’enregistrement de microélectrode simulé x obtenu en combinant les trois premières lignes et l’activité basse fréquence de la microélectrode.

4.3.3 Avantages de l’élimination du LFP propagé

Analyse du LFP local

L’objectif fondamental derrière l’enregistrement de ces signaux électrophysiologiques est l’étude des mécanismes dans le cerveau humain. L’étude des relations entre le LFP et les potentiels d’action neuronaux à l’échelle locale des microélectrodes est très riche d’informations pour les études neuroscientifiques. Il est donc primordial de séparer correctement ces activités (équation 4.3) en préservant toutes les formes d’activités (hautes et basses fréquences). L’élimination du signal propagé des enregistrements des microélectrodes permet d’obtenir une vision plus locale de l’activité neuronale (LFP

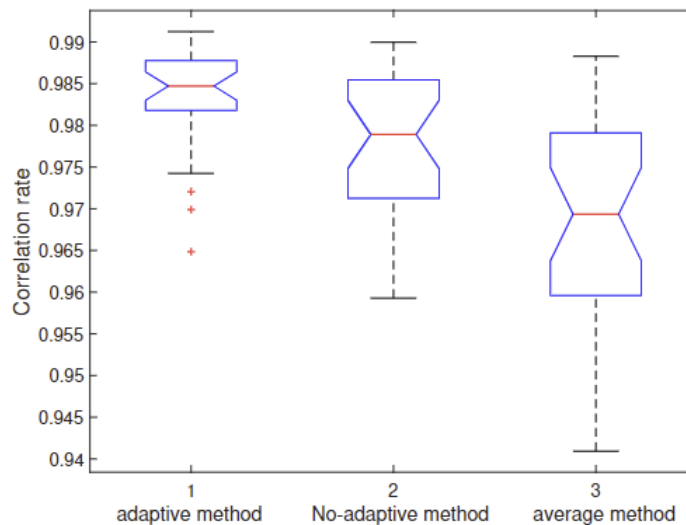


FIGURE 4.3 – Coefficients de corrélation entre la référence simulée et les références estimées à l'aide de la méthode RLS adaptative (1), de la méthode ZR classique (2) et de la référence moyenne (3), sur 50 simulations.

synaptique + potentiels d'action) autour de chaque microélectrode, qui n'est donc plus corrompue par une activité neuronale distante moins susceptible d'être liée à l'activité de stimulation locale. Cette procédure permet d'évaluer la synchronie entre le LFP local et l'activité de stimulation, ou une réponse cohérente du LFP à un stimulus donné. L'objectif de cette section est d'illustrer le fait que l'activité du LFP propagé (considéré ici comme la référence) contamine le LFP local tel qu'il est perçu par une électrode donnée, et peut masquer ou rendre difficile l'identification de telles relations.

L'un des objectifs neuroscientifiques des travaux de l'équipe dans laquelle cette thèse est menée est l'étude des mécanismes de reconnaissance des visages chez l'homme avec la stimulation visuelle périodique rapide (FPVS). Dans l'un des paradigmes clés de la FPVS, des photographies de visages sont présentées à une fréquence de 1.2 Hz parmi des images montrant divers objets vivants et non vivants à 6 Hz [134] (voir chapitre 2 section 2.3. Cette stimulation entraîne une réponse neuronale générique dans le cortex visuel à 6 Hz et une réponse à 1.2 Hz de la part de populations de neurones répondant de manière sélective (c'est-à-dire différentielle) aux visages. Lors de l'enregistrement d'une région corticale sélective pour les visages, telle que le gyrus fusiforme moyen latéral, il est donc probable que l'activité neuronale locale s'exprime à 1.2 Hz, tandis que l'activité neuronale distante à 6 Hz soit principalement captée par l'électrode de référence. Pour ce faire, nous considérons le signal d'une microélectrode sur lequel une réponse de sélectivité faciale à 1.2 Hz a été simulée. À partir de l'appari-

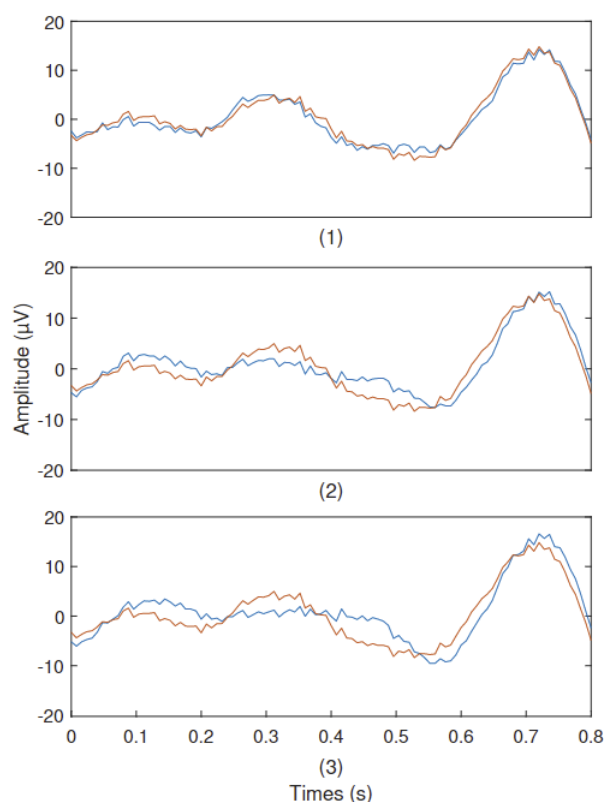


FIGURE 4.4 – Exemple de référence simulée (orange) et ses estimations (bleu) en utilisant la méthode RLS adaptative (1), la méthode ZR (2) et la référence moyenne (3).

tion du stimulus, des fenêtres de 200 millisecondes succédant à chaque déclenchement peuvent être sélectionnées et font l'objet d'une moyenne temporelle, et un modèle LFP moyen (potentiel évoqué), synchronisé avec les stimuli, devrait émerger (*OTA, Oddball Triggered Average* par analogie avec la STA définie dans le chapitre 2).

On remarque immédiatement sur la figure 4.5 qu'une fréquence parasite apparaît lorsque la moyenne déclenchée par de tels stimuli est appliquée au signal brut. Cette activité de 6 Hz provenant du LFP propagé est un multiple de la fréquence de stimulation de 1.2Hz, ce qui perturbe l'identification du modèle local. Une fois la référence supprimée, cette fréquence n'apparaît plus et le signal résultant est très proche de celui attendu.

Détection de spikes

La détection des potentiels d'action est une condition préalable à l'analyse de l'activité des neurones situés autour de l'électrode. Cette tâche difficile, si elle n'est pas effectuée avec suffisamment de soin, peut conduire à des erreurs d'interprétation concernant le rôle de la structure implantée. L'élimination de la référence dont les

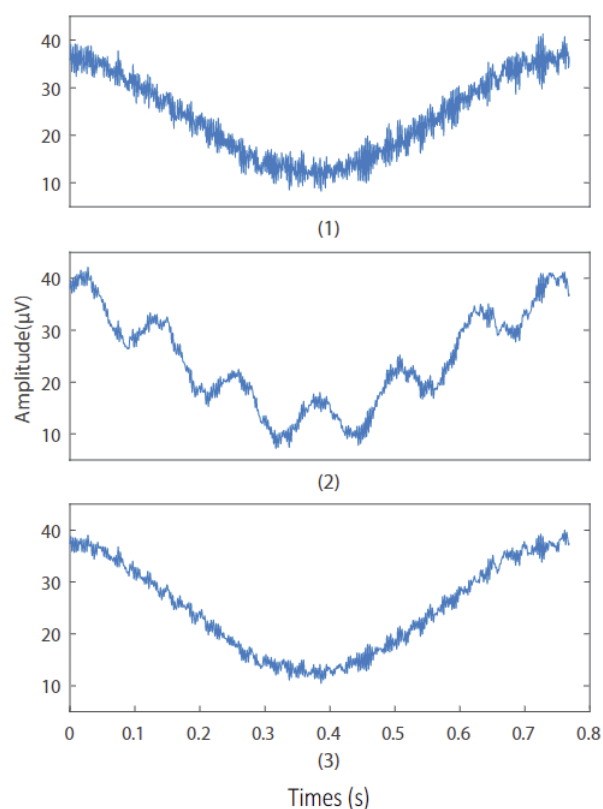


FIGURE 4.5 – LFP local simulé (1), LFP brut simulé (2) et LFP reréférencé (3) (même fenêtre temporelle que la colonne de droite de la figure 4.2)

fréquences chevauchent celles des potentiels d'action devrait permettre d'améliorer leur détection, ainsi que leur classification. Dans cette section, nous nous concentrons sur l'influence du reréférencement sur la précision de la tâche de détection. Nous considérons ici la méthode classique de détection consistant en un filtre passe-bande entre 300 Hz et 3000 Hz qui supprime les basses fréquences communément attribuées au LFP. Ensuite, un calcul de seuil dépendant du MAD (*Median absolute deviation*) est utilisé pour détecter les pics de potentiel d'action sur le signal [116] (comme expliqué en détails dans le chapitre 1 section 2.4).

Comme décrit ci-dessus, des trains de spikes simulés ont été ajoutés sur 5 des 8 canaux de microélectrodes. Plusieurs simulations ont été effectuées, avec différentes amplitudes de spikes et donc différents rapports d'amplitude entre les potentiels d'action et le LFP. Ces amplitudes ont été fixées de manière à atteindre un rapport spikes/ LFP, défini comme l'amplitude maximale du spike divisée par la déviation standard du signal sans spike de la microélectrode. Ce rapport, qu'on peut interpréter comme un SNR, est compris entre 3 et 7 (au delà de 7 la détection est parfaite donc ce n'est pas nécessaire de l'étudier, et avant un rapport de 3, la méthode de détection ne détecte pas de pics).

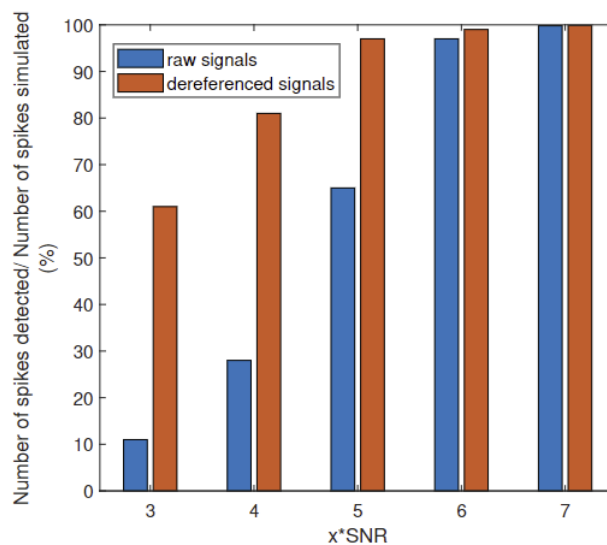


FIGURE 4.6 – Pourcentage de spikes détectés sur le signal brut (bleu) et le signal référencé (orange).

Nous comparons le résultat de la détection sur les données brutes et sur les données reréférencées avec la méthode adaptative de *Zero-Reference* (pour cette tâche, aucune différence significative n'est signalée entre la méthode adaptative et la méthode non adaptative). Les graphiques à barres de la figure 4.6 fournissent un résumé des résultats de la détection, à savoir le pourcentage de spikes détectés avec et sans reréférencement, pour différentes amplitudes du potentiel d'action à détecter (différents SNR). Il convient de noter que le nombre de faux positifs est inférieur à 1% des spikes détectés dans toutes les simulations, il sera donc négligé dans cette étude. Le pourcentage de spikes détectés est systématiquement plus élevé sur le signal reréférencé par rapport au signal brut, quelle que soit l'amplitude des spikes. Il est clair que plus l'amplitude des spikes est faible par rapport au bruit de fond (LFP dans notre cas), plus l'influence du reréférencement pour la détection des spikes sera intéressante. Lorsque le rapport des amplitudes tombe à 3, seuls 10% environ des spikes sont détectés sur le signal brut, tandis que plus de 60% sont récupérés sur le signal reréférencé. Cela souligne l'importance d'extraire l'activité locale du signal propagé (de référence) pour une détection précise des spikes, en particulier pour la détection des spikes de faible amplitude, c'est-à-dire l'activité provenant de neurones qui ne se trouvent pas à proximité immédiate de l'électrode.

Élimination d'artefacts et effets sur le spike-sorting

Dans cette section, nous évaluons les résultats du reréférencement sur une fenêtre de 2 minutes provenant d'un enregistrement de microélectrodes Behnke-Fried (électrodes présentées en détails chapitre 1 section 1.2.3), contenant 8 canaux échantillonnés à 32 kHz, et enregistré dans l'hippocampe humain antérieur d'un patient épileptique. Ces enregistrements ont été fournis dans le cadre d'un challenge méthodologique de la conférence *The Single Units and Human iEEG Meeting* (SUsHi) en 2020. L'effet du reréférencement a été évalué en termes de réduction des artefacts présents sur les signaux, sans altérer l'information contenue dans les signaux (spikes / LFP).

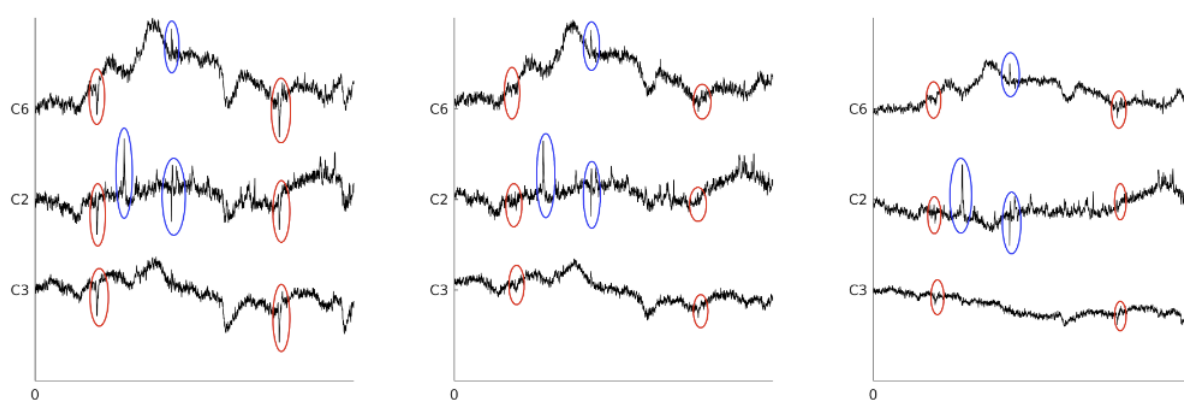


FIGURE 4.7 – Exemple de reréférencement. À gauche : signaux bruts (référence commune), au milieu : signaux reréférencés *Zero-Reference*, à droite : signaux reréférencés avec la méthode de référence moyenne. Les artefacts sont entourés en rouge, les spikes en bleu.

La Figure 4.7 présente 130 ms d'enregistrement sur 3 canaux. Les artefacts sont entourés en rouge (ils sont considérés comme des artefacts parce qu'ils sont présents sur tous les canaux au même instant et ont une forme distincte de celle d'un spike). Le reréférencement par AZR et la référence moyenne élimine ces artefacts, sans supprimer les spikes neuronaux (entourés en bleu). Cependant, on peut noter que la référence moyenne déforme l'activité basse fréquence du signal (courbes les plus à droite, figure 4.7), ce qui n'est pas le cas avec la AZR. En outre, les formes des spikes (obtenues ici après avoir appliqué notre premier algorithme temporel de classification et extraction des spikes [75] inspiré de [162] comme vu au chapitre 3) sont préservées par la méthode AZR alors qu'elles sont déformées par la référence moyenne (Figure 4.8, courbes le plus à droite et au milieu).

Le reréférencement a très peu d'effet sur la classification des potentiels d'action, si ce n'est l'élimination des artefacts communs à plusieurs canaux. L'objectif du reréfé-

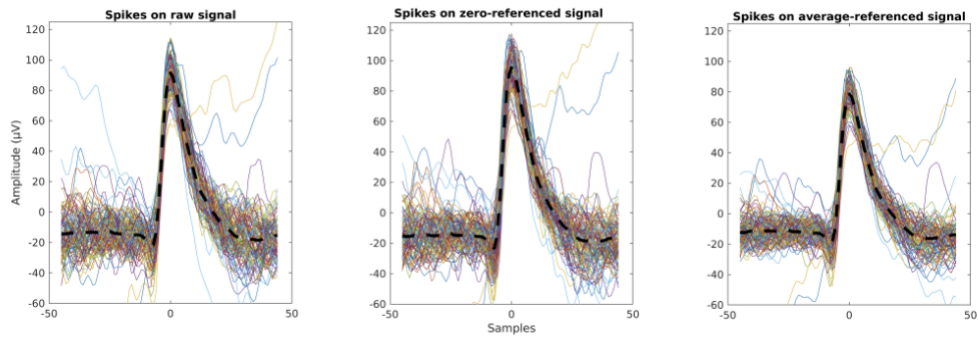


FIGURE 4.8 – Spikes extraits superposés d’une seule unité (même ordre que la figure précédente). À gauche : signaux bruts (référence commune), au milieu : signaux reréférencés *Adaptative Zero-Reference*, à droite : signaux reréférencés avec la méthode de référence moyenne.

rencement est davantage axé sur la séparation des composantes de basse fréquence afin d’optimiser l’étude des relations.

4.4 Conclusion

La séparation des composantes dans le cas particulier des microélectrodes de Behnke-Fried est importante pour l’analyse de l’activité de la région implantée, en particulier pour comprendre les relations entre les différents contributeurs à ces enregistrements. Nous développons dans ce chapitre une méthode adaptative d’estimation de référence qui permet de séparer l’activité locale proche des électrodes, constituée des potentiels d’action neuronaux et des LFP locaux, d’une activité LFP propagée provenant de structures éloignées.

L’utilisation d’un tel reréférencement comme pré-traitement des signaux microélectrodes permet une meilleure analyse de l’activité très locale autour de chaque microélectrode, composée du LFP local ainsi que de l’activité des neurones proches. Tout d’abord, la détection des spikes est améliorée, en particulier pour les spikes de faible amplitude, c’est-à-dire produits par des neurones à distance moyenne. Il serait alors possible avec de telles méthodes d’élargir la vision de la microélectrode en identifiant les potentiels d’action des neurones cachés par le bruit, ou pour lesquels les formes sont impossibles à distinguer (connu sous le nom de *Multi-Units [116]*).

Nous montrons également que l’élimination du LFP propagé clarifie l’analyse du LFP local, par exemple en révélant d’éventuels schémas particuliers apparaissant dans l’activité de la structure locale par rapport à un stimulus donné. Nous pensons qu’une telle séparation permettra une évaluation plus précise des relations entre les

spikes détectés et le LFP local, mais aussi des relations possibles avec les activités du LFP propagé distant.

La séparation de la référence du reste du signal permettra également d'étudier les relations inter-échelles entre la SEEG et les microélectrodes. En effet, en raison de sa taille, le potentiel vu par l'électrode de référence peut être comparable à celui d'une macroélectrode SEEG, et peut donc être considéré comme un macro-capteur situé dans la région implantée. Il sera alors possible de séparer l'activité de la population des structures plus éloignées en comparant le signal de référence avec le signal SEEG du contact le plus proche, puis en divisant le LFP en trois parties : le LFP local, le LFP de la population implantée et l'activité LFP propagée des structures éloignées. Ces aspects sont pris en compte et développés dans le chapitre suivant de cette thèse.

5

Séparation en composantes communes multi-échelles

Sommaire

5.1	Introduction	89
5.1.1	Modèle	90
5.1.2	Méthode de séparation de signaux	93
5.1.3	Pipeline de séparation des composants pour les microélec- trodes BF	97
5.2	Résultats	103
5.2.1	Construction des simulations	103
5.2.2	Critères d'évaluation et méthodes testées	104
5.2.3	Résultats	104
5.3	Discussion	107

5.1 Introduction

Il est important de re-mentionner ici que nous considérons dans ce travail le cas particulier des microélectrodes Behnke-Fried (fabriquées par AdTech et l'un des rares dispositifs de microélectrodes certifiés pour les enregistrements invasifs du cerveau humain), qui sont des macro-micro électrodes hybrides, avec neuf micro-fils déployés dans le cerveau à l'extrémité d'une macro-électrode SEEG (voir chapitre 1 section 1.2.3). Ce type particulier de microélectrode implique des choix spécifiques en matière de traitement des signaux : (1) en raison de leur configuration spatiale, il n'y a pas de neurones communs entre les huit signaux enregistrés, les spikes seront donc traités individuellement sur chaque signal (voir chapitre 3) et (2) le potentiel de référence, présent dans tous les signaux des microélectrodes disponibles par construction, intègre les signaux provenant de populations neuronales plus importantes (développé dans le chapitre précédent et dans ce chapitre).

Une fois toutes activités de spikes proéminentes séparées, l'activité LFP restante, prédominante basse fréquence, est encore un mélange de plusieurs composantes, en raison de la conduction du volume cérébral et de la méthodologie d'enregistrement [67]. [51] [91]. En particulier, nous proposons dans ce travail de distinguer trois types d'activités LFP mixés pour obtenir un modèle complet des enregistrements observés sur nos microélectrodes. La première apparaît principalement à travers le potentiel de référence et est essentiellement due à des activités propagées à distance, communes à tous les signaux enregistrés (comme présentée au chapitre 4). Par rapport au chapitre précédent, nous introduisons dans ce chapitre un possible deuxième type de composante, constituée d'activités proches, communes à plusieurs microélectrodes mais distinctes des activités propagées à distance, vraisemblablement générées par des populations neuronales synchronisées dans la zone implantée. Enfin, la troisième composante est une activité réellement locale (spikes-éliminés) spécifique à chaque microélectrode, probablement due à des synapses proches et à des oscillations membranaires sous-seuil.

En résumé, nous développons dans ce nouveau chapitre un cadre méthodologique pour séparer et analyser les signaux des microélectrodes Behnke-Fried. Nous

proposons alors une pipeline de méthodologie de séparation des signaux consistant en une extraction et une classification des spikes et une séparation des composantes LFP. Les différentes versions du modèle et pipeline seront ensuite évalués dans la section 5.2 sur des signaux simulés et dans le dernier chapitre de cette thèse sur des signaux réels.

5.1.1 Modèle

Nous partons à nouveau du modèle additif tel que défini par Zanos *et al.* [162] représentant la mesure d'une électrode i , y_i comprenant les PA s_i , le LFP x_i :

$$y_i = s_i + x_i \quad (5.1)$$

Dans le chapitre précédent, qui reprend lui-même une étude précédente [65], nous avons pris en compte la configuration particulière des microélectrodes de type behnke-Fried (voir chapitre 1 section 1.2.3) au modèle 5.1. En résumé, chaque signal de microélectrode y_i , peut être ré-écrit à partir du modèle général (5.1) en décomposant la partie LFP x en plusieurs contributions :

$$y_i = s_i + x_{i,local} + x_{prop} - r \quad (5.2)$$

avec $x_{i,local}$ l'activité synaptique locale observée par la microélectrode i , x_{prop} le champ électrique propagé à partir de sources macroscopiques distantes capturé avec la même magnitude par chacun des huit contacts de microélectrodes (car proches les uns des autres relativement à la distance des sources macroscopiques éloignées) et r le potentiel de l'électrode de référence, qui capture lui-même la même activité propagée à partir de sources distantes, mais avec un gain différent. En particulier, x_{prop} et r peuvent être spécifiés comme suit :

$$x_{prop} = \sum_{l=1}^{N_v} \beta_{0,l} v_l \quad (5.3)$$

$$r = \mu \sum_{l=1}^{N_v} \beta_{0,l} v_l \quad (5.4)$$

modélisant le fait que les activités propagées sont composées d'activités v_l provenant de N_v sources macroscopiques ayant un impact sur les mesures microscopiques avec des coefficients de propagation $\beta_{0,l}$ (dépendant de la distance entre la source et

l'endroit d'implantation des micro-électrodes), et μ étant un facteur d'échelle modélisant la différence d'amplitude entre les activités propagées telles que perçues par les microélectrodes de mesure et la référence. L'équation (5.2) devient alors :

$$\mathbf{y}_i = \mathbf{s}_i + \mathbf{x}_{i,local} + (1 - \mu)\mathbf{x}_{prop} \quad (5.5)$$

ou encore, si on se limite à la partie LFP :

$$\mathbf{x}_i = \mathbf{x}_{i,local} + (1 - \mu)\mathbf{x}_{prop} \quad (5.6)$$

Sous l'hypothèse forte que les activités lointaines regroupées dans \mathbf{x}_{prop} sont indépendantes (ou au moins orthogonales) des activités locales \mathbf{s}_i et $\mathbf{x}_{i,local}$, nous avons proposé dans le chapitre précédent et dans [65] d'aborder le problème de la séparation du LFP en deux composantes (locale et propagée), en utilisant la technique de re-référencement [121, 120].

Nous proposons ici une mise à jour de ce modèle qui introduit une nouvelle composante additive et modélise plus précisément les signaux réels observés. Cette composante modélise les activités synaptiques synchronisées de la population neuronale entourant les contacts des microélectrodes (c'est-à-dire les activités globales de la population neuronale dans laquelle les électrodes sont implantées). Cette composante contribue éventuellement avec des coefficients différents sur les différentes microélectrodes (les sources correspondantes étant plus proches de certaines d'entre elles). Nous le notons $\mathbf{x}_{i,pop}$, modélisé ainsi comme un mélange de sources locales avec des gains spécifiques pour chaque microélectrode i (contrairement à \mathbf{x}_{prop} , qui est un mélange de sources lointaines vues, chacune, avec la même amplitude sur tous les capteurs). En supposant N_c le nombre de sources proches, on peut écrire :

$$\mathbf{x}_{i,pop} = \sum_{k=1}^{N_c} \alpha_{i,k} \mathbf{c}_k \quad (5.7)$$

avec $\alpha_{i,k}$ représentant les gains relatifs de ces activités proches \mathbf{c}_k sur la micro-électrode i .

L'introduction de ce nouvel ensemble de sources proches a également un impact sur le potentiel de référence. En effet, les activités proches \mathbf{c}_k seront également vues par l'électrode de référence, avec des gains $\gamma_{0,k}$ dépendant de la position des sources par rapport à l'électrode de référence (indice 0) et de l'impédance de cette électrode.

En d'autres termes, le potentiel de référence \mathbf{r} écrit :

$$\mathbf{r} = \mu \sum_l^{N_v} \beta_{0,l} \mathbf{v}_l + \sum_k^{N_c} \gamma_{0,k} \mathbf{c}_k \quad (5.8)$$

et ainsi :

$$\begin{aligned} \mathbf{y}_i &= \mathbf{s}_i + \mathbf{x}_{i,local} + \mathbf{x}_{i,pop} + \mathbf{x}_{prop} - \mathbf{r} \\ &= \mathbf{s}_i + \mathbf{x}_{i,local} + \sum_{k=1}^{N_c} (\alpha_{i,k} - \gamma_{0,k}) \mathbf{c}_k + (1 - \mu) \sum_{l=1}^{N_v} \beta_{0,l} \mathbf{v}_l \end{aligned} \quad (5.9)$$

Cette dernière expression (5.9) sépare le potentiel mesuré par un contact micro i en plusieurs composantes identifiées : le train de spike \mathbf{s}_i , présent uniquement sur cette électrode ; les activités locales non spike (local LFP) $\mathbf{x}_{i,local}$ également présentes uniquement sur i ; le mélange de sources LFP proches \mathbf{c}_k affectant différemment chaque capteur micro mais présentes sur plusieurs d'entre elles, ainsi que sur la micro-électrode de référence ; et enfin le mélange de sources LFP lointaines \mathbf{v}_l présentes chacune avec la même amplitude sur tous les contacts (et avec un gain supplémentaire sur celle de référence).

Rappelons que l'un des objectifs de cette thèse est de séparer les différents contributeurs aux enregistrements de microélectrodes. Une première possibilité (voir chapitre 4) [65] est d'utiliser la technique de reréférencement mentionnée précédemment. Cela permettrait ainsi de séparer la contribution des sources lointaines \mathbf{v}_l , sous l'hypothèse qu'elles ne sont pas corrélées avec les autres activités. Si cette hypothèse est justifiée en ce qui concerne les activités locales \mathbf{s}_i et $\mathbf{x}_{i,local}$, elle l'est beaucoup moins pour les sources de population \mathbf{c}_k . Ce problème peut être partiellement résolu en utilisant une contrainte moins restrictive : au lieu de rechercher un signal de référence présent de manière égale dans tous les enregistrements micro, on peut s'appuyer sur les mesures simultanées de SEEG et estimer les activités qui sont communes entre SEEG et microélectrodes afin d'identifier les activités \mathbf{v}_l et \mathbf{c}_k .

En effet, les sources \mathbf{v}_l se propageant à grande distance par conduction volumique, elles devraient être présentes sur les deux modalités, micro et macro. D'autre part, les activités LFP synchrones locales \mathbf{c}_k peuvent également être perçues par certains capteurs SEEG très proches (comme nous l'avons supposé, elles peuvent être perçues par la microélectrode de référence, qui enregistre des signaux de même nature que les contacts SEEG). Cela implique que nous pourrions avoir besoin de considérer séparément les capteurs SEEG proches (impactés à la fois par les activités

\mathbf{c}_k et \mathbf{v}_l) et ceux qui sont plus éloignés des microélectrodes (impactés par les activités \mathbf{v}_l). Au vue de ces considérations, nous modéliserions les signaux enregistrés par les capteurs de la SEEG comme suit :

$$\begin{aligned}\mathbf{w}_j &= \sum_{k=1}^{N_c} \gamma_{j,k} \mathbf{c}_k + \sum_{l=1}^{N_v} \beta_{j,l} \mathbf{v}_l \\ \mathbf{w}_p &= \sum_{l=1}^{N_l} \beta_{p,l} \mathbf{v}_l\end{aligned}\quad (5.10)$$

où le premier ensemble de signaux (\mathbf{w}_j) modélise les électrodes SEEG proches qui voient également les activités \mathbf{c}_k , tandis que le second ensemble (\mathbf{w}_p) ne modélise que les activités lointaines. Il est important de noter que le nombre de sources lointaines \mathbf{v}_l mélangées dans les signaux SEEG lointains \mathbf{w}_p est potentiellement plus grand que celui présent sur les SEEG proches, la référence et les signaux micro. Autrement dit, $N_l > N_v$ dans (5.10).

Notons que les coefficients de β (ainsi que α, μ et γ dans les équations précédentes) dépendent du modèle de propagation, qui peut aller de simples modèles homogènes isotropes pour les microélectrodes à des modèles numériquement détaillés (e.g. par méthodes à éléments finis) pour les mesures SEEG macroscopiques. Cependant, comme notre objectif ici n'est pas d'estimer la position des sources (LFP) ($\mathbf{x}_{local,i}$, \mathbf{c}_k ou \mathbf{v}_l) mais de séparer leurs contributions sur les électrodes de mesure, les valeurs réelles de ces coefficients de propagation ne sont pas nécessaires. Au lieu d'utiliser les modèles physiques de propagation utilisés dans les approches de type problème inverse, nous utiliserons plutôt des approches statistiques. En effet, l'estimation de ces activités communes (entre deux ou plusieurs ensembles de données) peut être réalisée par des techniques d'ACC (analyse de corrélation canonique), en particulier par la méthode d'ACC approximative récemment proposée, appelée CSSD (*common/specific subspace decomposition*) [122], ainsi que par des méthodes plus génériques comme l'IVA (*independent vector analysis*) [1]. Ces méthodes, présentées dans leur forme d'origine dans le chapitre 2 section 2.1.4, seront brièvement rappelées et adaptées au problème traité ici dans la section suivante(5.1.2).

5.1.2 Méthode de séparation de signaux

La section précédente a proposé un modèle de mélange pour les signaux des microélectrodes, comprenant les spikes générés par les neurones voisins et les LFP

généralisés par des sources plus ou moins distantes du site d'enregistrement. La séparation du train de spike du LFP est un problème distinct abordé au chapitre 2 et constitue la première brique de notre pipeline d'analyse. Comme présenté dans le chapitre dédié, cet algorithme est entièrement automatisé et optimisé pour nos jeux de données, et produit d'un côté les classes de spikes s détectés et séparés du LFP par l'algorithme, et de l'autre côté le LFP x nettoyé des spikes détectés et classés.

Composantes du LFP

Tout au long de ce paragraphe, nous nous concentrons uniquement sur la partie LFP x des signaux, en supposant les potentiels d'action préalablement extraits. D'après les développements présentés dans la sous-section précédente, les microélectrodes fournissent des informations mixtes/redondantes à différentes échelles et offrent une diversité de mesures des phénomènes observés. Cela conduit à l'utilisation de méthodes de séparation des sources telles que l'ACC et l'ICA, avec leurs extensions : CSSD et IVA [1, 122]. La méthodologie de reréférencement telle qu'appliquée jusqu'à présent et dont une version adaptative a été proposée dans le chapitre précédent, est à éviter ici puisque l'électrode de référence est au milieu des électrodes de mesure, l'hypothèse de référence à l'infini n'étant ainsi pas vérifiée. La méthode proposée dans ce chapitre permet d'éviter d'avoir à formuler cette hypothèse.

Nous commençons notre développement en rappelant les modèles multicanaux classiques, en utilisant les conventions employées dans la littérature sur la séparation des sources/ICA. Un ensemble de données X consiste en une matrice $M \times N$, où chaque ligne représente un signal LFP enregistré par une électrode (M étant donc le nombre de signaux) et chaque colonne un point temporel (N étant le nombre d'échantillons temporels). Tout au long du document, nous supposons que le nombre d'échantillons N est beaucoup plus grand que le nombre de canaux M , quelle que soit la modalité d'enregistrement (SEEG ou micro-fils), de sorte que les matrices de covariance des échantillons sont des estimations des covariances réelles.

CSSD (Commun/Specific Subspace Decomposition)

L'une des méthodes les plus simples utilisées pour séparer les données multicanaux en plusieurs composantes ou sources est le blanchiment spatial, qui permet d'obtenir une base orthogonale pour le sous-espace des données (un sous-espace de dimension M dans \mathbb{R}^N). Cela implique une transformation linéaire de la matrice

de données produisant la base :

$$\mathbf{Z} = \mathbf{D}^{-1/2} \mathbf{U}^T \mathbf{X} \quad (5.11)$$

avec \mathbf{D} et \mathbf{U} , respectivement, la matrice diagonale des valeurs propres et la matrice des vecteurs propres obtenue par décomposition des valeurs propres de la matrice de covariance/diffusion des données $\Phi = \mathbf{X}\mathbf{X}^T = \mathbf{U}\mathbf{D}\mathbf{U}^T$. Les techniques d'analyse en composantes indépendantes ajoutent une transformation supplémentaire (une rotation) afin d'aller au-delà de l'orthogonalité (décorrélation) et de renforcer l'indépendance statistique.

Lorsque deux ensembles de données ou plus sont disponibles, un choix différent peut être fait : au lieu de faire tourner chaque base \mathbf{Z} de chaque ensemble de données séparément pour estimer des composantes maximalelement indépendantes (au sein de l'ensemble courant), on peut trouver des rotations qui font tourner les bases des différentes ensembles de données l'une sur l'autre, maximisant ainsi les corrélations entre les différents ensembles de données tout en renforçant la décorrélation entre les composantes de chacun des ensembles de données pris séparément. Appliquée à deux ensembles de données, cette technique est connue sous le nom d'ACC. Une version qui permet d'estimer un sous-espace commun approximatif (ses vecteurs de base communs) des deux ensembles de données a été proposée récemment dans [122]. Dans l'hypothèse de deux ensembles de signaux \mathbf{X}_1 et \mathbf{X}_2 (avec un nombre potentiellement différent de signaux dans chacun d'eux), la matrice des données empilées peut être écrite :

$$\begin{aligned} \begin{bmatrix} \mathbf{X}_1 \\ \mathbf{X}_2 \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} \mathbf{X}_{1c} \\ \mathbf{X}_{2c} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \mathbf{X}_{1s} \\ \mathbf{X}_{2s} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{A}_{1c} \\ \mathbf{A}_{2c} \end{bmatrix} \mathbf{V}_c + \begin{bmatrix} \mathbf{X}_{1s} \\ \mathbf{X}_{2s} \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} \mathbf{A}_{1c} & \mathbf{A}_{1s} & \mathbf{0} \\ \mathbf{A}_{2c} & \mathbf{0} & \mathbf{A}_{2s} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{V}_c \\ \mathbf{V}_{1s} \\ \mathbf{V}_{2s} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{A}_{1c} & \mathbf{A}_{1s} & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{A}_{2c} & \mathbf{A}_{2s} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{V}_c \\ \mathbf{V}_{1s} \\ \mathbf{V}_c \\ \mathbf{V}_{2s} \end{bmatrix} \quad (5.12) \end{aligned}$$

Dans l'équation précédente, \mathbf{X}_{ic} et \mathbf{X}_{is} représentent les parties communes et spécifiques de l'ensemble de données i , la partie commune étant reconstruite à partir d'un même ensemble de vecteurs de base \mathbf{V}_c , tandis que les parties spécifiques ont chacune un ensemble différent de vecteurs de base \mathbf{V}_{is} ¹. Nous insistons ici sur le fait

1. \mathbf{X}_{ic} peuvent être considérées comme des approximations de faible rang (données par le nombre de composantes communes, *i.e.* lignes de \mathbf{V}_c) de l'ensemble de données respectif \mathbf{X}_i .

que ces vecteurs de base V (sources dans le langage des algorithmes de séparation aveugle des sources) n'ont pas nécessairement de signification biologique, car les matrices A ne sont pas de véritables matrices de gains de champ électromagnétique (lead-field). Néanmoins, la première étape de la CSSD est d'estimer les "sources" V à partir des mesures en estimant les inverses des matrices de mélange A . En outre, une fois les sources et les mélanges estimés, l'objectif final est de reconstruire X_c et X_s , qui représentent des activités communes ou spécifiques telles qu'elles sont perçues par les électrodes respectives des ensembles de données d'origine. Par exemple, dans notre application, les deux ensembles de données pourraient être les microélectrodes et les électrodes SEEG, la partie commune étant les composantes non locales du LFP (x_{prop} et/ou x_{pop} , en fonction des mesures SEEG choisies).

IVA-G (Independent Vector Analysis Gaussian)

Une approche différente est proposée par IVA [1]. Lorsqu'elle est appliquée à seulement 2 ensembles de données comme la CSSD ci-dessus, on peut écrire (comme on l'a vu aussi dans le chapitre 2) une expression assez similaire à (5.12) :

$$\begin{bmatrix} X_1 \\ X_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A_1 & 0 \\ 0 & A_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} V_1 \\ V_2 \end{bmatrix} \quad (5.13)$$

où les matrices A_i et V_i regroupent respectivement les coefficients de mélange et les sources normalisées, rangées de telle sorte que les corrélations (information mutuelle dans le cas général de l'IVA) entre les lignes ayant le même index dans les matrices V_i soient maximales.

Mais la caractéristique la plus importante de l'IVA est qu'elle permet de traiter plusieurs ensembles de données simultanément (c'est-à-dire plus de deux, à condition toutefois que le nombre de signaux dans chaque ensemble de données soit le même ; notons que cette condition n'est pas nécessaire pour la CSSD). L'équation (5.13) s'étend ensuite à un plus grand nombre d'ensembles de données, comme le montre la figure 2.2. Les soi-disant groupes de SCV sont alors des sources corrélées au sein de chaque SCV et décorrélées entre les SCV. Pour être plus précis, comme la description ci-dessus n'implique que des statistiques de second ordre, elle se limite à une version plus simple de l'IVA appelée IVA-G (pour les sources gaussiennes). Cette approche est étroitement liée à l'ACC multiple (en fait, si l'on choisit de travailler sur des signaux blanchis, après avoir appliqué (2.7), elles sont strictement équivalentes) [70, 1]. La description de l'IVA générale (qui est basée sur l'estimation des taux d'entropie / information mutuelle pour

des fonctions de densité de probabilité génériques) dépasse le cadre de cette thèse, dans lequel nous nous concentrons sur la CSSD et l'IVA-G.

Enfin, nous mentionnons que l'objectif est également de reconstruire les composantes communes et spécifiques des différents ensembles de données. Contrairement à la CSSD, les parties communes n'appartiendront pas strictement au même sous-espace (généré par une base V_c), mais elles auront toujours des corrélations élevées.

Une question importante reste la définition de ce que l'on entend par "partie commune". On peut choisir un certain seuil de corrélation minimale, ou un nombre fixe de vecteurs de base communs, ou déterminer la dimension par une estimation du rang du modèle (rapport des valeurs propres par exemple). Ce choix de l'utilisateur est discuté, ainsi que d'autres paramètres, dans la section suivante, où nous proposons un pipeline pour la séparation des signaux enregistrés dans l'application neuroscientifique qui nous intéresse.

Pour formaliser et unifier les notations, nous rappelons que l'AZR est une application linéaire qui prend en entrée un jeu de données X et fournit en sortie la référence commune et les données réréférencées : $(r, X_0) = AZR(X)$. La CSSD prend en entrée deux jeux de données X_1 et X_2 et fournit en sortie 4 jeux de données (une partie commune et une partie spécifique pour chaque) $(X_{1c}, X_{2c}, X_{1s}, X_{2s}) = CSSD(X_1, X_2)$, avec X_{1c} et X_{2c} linéairement dépendantes (issus de sources communes V_c) et X_{1s} et X_{2s} leur complément spécifique à chacun des jeux de données initiaux. Enfin, l'IVA décompose N jeux de données de la même taille (nombre de signaux) M en N jeux de M sources, tel que les sources des différents jeux ayant le même indice soient maximalelement corrélées (dépendantes) entre elles. Ces sources corrélées peuvent par la suite être reprojétées sur les capteurs pour reconstruire des signaux "communs" (quasi linéairement dépendants) de deux ou plusieurs jeux de données. Comme noté ci-dessus, la dimension de l'espace commun (nombre de vecteurs dans V_c pour la CSSD, nombre de sources "suffisamment" corrélées en IVA) reste un paramètre à déterminer, soit de manière automatique ou fixé par l'utilisateur.

5.1.3 Pipeline de séparation des composants pour les microélectrodes BF

Le but de ce paragraphe est de présenter une pipeline pour le traitement des signaux des microélectrodes et de spécifier les paramètres utilisateur qui doivent être choisis et/ou adaptés pour nos enregistrements multi-échelles spécifiques (microélectrodes et enregistrements SEEG). Nous supposerons que les signaux disponibles

proviennent de microélectrodes et d'électrodes SEEG simultanées, et que ces dernières peuvent être séparées en deux ensembles, l'un proche des microélectrodes et l'autre loin d'eux. Nous supposons également que les signaux suivent le modèle décrit dans les équations (5.9) et (5.10) : certaines composantes se propagent dans tout le volume de la tête et apparaissent sur tous les ensembles de signaux (elles appartiennent à un espace couvert par les vecteurs v_l), d'autres composantes sont générées par des sources proches des microélectrodes et ne sont vues que par celles-ci et les capteurs SEEG proches (elles appartiennent à un espace couvert par les vecteurs c_k), tandis que d'autres ne sont perçues que par les microélectrodes et sont soit des trains de spikes s_i soit des LFP locaux $x_{i,local}$ (notez que ces composantes LFP locaux ne sont pas nécessairement spécifiques à l'électrode à laquelle elles appartiennent - elles peuvent être corrélées entre elles, mais elles ne sont pas perçues par les capteurs SEEG proches). L'objectif final est de décomposer les signaux des microélectrodes x_i dans quatre composantes : les trains de spikes s_i (qui peut être séparé en plusieurs classes par *spike sorting*), les activités locales propres à chaque microélectrode $x_{i,local}$, les activités synchrones de la population autour des microélectrodes $x_{i,pop}$ et l'activité propagée par conduction volumique et provenant du reste du cerveau x_{prop} (5.9).

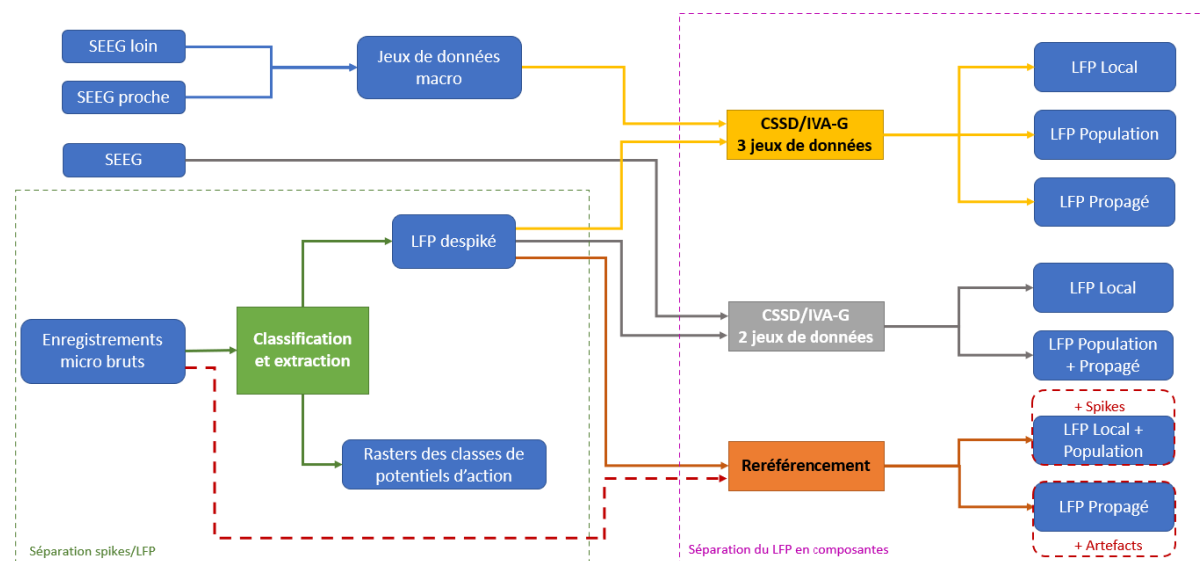


FIGURE 5.1 – Pipeline optimisée pour les microélectrodes de Behnke-Fried.

Les composantes obtenues à la fin de la pipeline de décomposition sont dans les équations de notre modèle : le LFP local pour le x_{local} , le LFP population pour le x_{pop} et le LFP propagé pour le x_{prop} .

La première étape du traitement des données consiste à séparer les potentiels d'action du LFP et à les classer par despiking/spike-sorting. Nous avons choisi

de procéder d'abord à cette séparation, car la séparation entre les différents types de LFP se fait ensuite à basse fréquence (autrement dit après filtrage passe-bas et sous-échantillonnage des signaux micro, qui conduisent à la perte de l'information sur les spikes).

La première chose à faire est donc de détecter les potentiels d'action à partir des données brutes (les 8 signaux de microélectrodes y_i). Comme dans [100, 126], la détection des potentiels d'action se fait par filtrage passe-bande du signal brut dans la bande [300-3000]Hz (filtre Butterworth du quatrième ordre) suivi d'un seuillage basé sur l'amplitude. La valeur seuil est calculée par un seuillage robuste en fonction de l'écart absolu médian [116, 32] (décrit section 2.4). Afin d'éviter la détection de pointes multiples ou d'effets de bord, plusieurs pics sont détectés sur une fenêtre de 3 ms (durée d'un potentiel d'action), uniquement si les pics suivants se distinguent suffisamment (amplitude au moins supérieure à la moitié de l'amplitude du plus grand pic). L'algorithme de classification des spikes est automatique, comme décrit dans le chapitre 3. Il renvoie en sortie les différentes classes de potentiels d'action et leur raster (suite binaire, 1 si le maximum d'un spike, 0 sinon), ainsi que le LFP despiké.

Après la séparation entre les classes d'unités uniques, les unités multiples et les LFP despikés, l'étape suivante est la séparation des différents composants présents dans le LFP. Nous allons donc ensuite filtrer et ré-échantillonner les données des micro électrodes pour obtenir le même nombre d'échantillons temporels et la même fréquence d'échantillonnage que les données des macro électrodes (nous passons de 30 kHz à 2 kHz)². Pour ne pas alourdir les notations, on considère par la suite que X (les signaux de microélectrodes) sont ceux en sortie de l'algorithmes de despiking (*i.e.* le LFP sans résidu de spikes).

Par la suite, pour séparer les différents contributeurs du LFP, trois choix sont possibles. Le premier est l'utilisation du reréférencement avec la méthode *Adaptive Zero Reference* (AZR) comme vue et illustrée au chapitre 4. La deuxième méthode est l'utilisation de la CSSD/IVA-G à deux jeux de données (microélectrodes et SEEG). La dernière option est l'utilisation de la CSSD ou de l'IVA-G sur trois jeux de données (micro-électrodes, SEEG proche et SEEG lointaine). Si l'IVA-G est par nature capable de gérer plusieurs jeux de données, la CSSD est limitée à deux et doit être appliquée par paire. En revanche, l'IVA nécessite des données ayant la même dimension (même nombre de

2. Les signaux LFP étant à basse fréquence, leur sous-échantillonnage à 2kHz n'altère pas l'information qu'ils contiennent. En revanche, le suréchantillonnage des signaux SEEG jusqu'à une fréquence de 30 000 Hz, même avec des méthodes d'interpolation, entraîne l'ajout de bruit à haute fréquence et augmente considérablement le temps de calcul.

signaux), donc un prétraitement est nécessaire, comme il sera expliqué plus tard.

Les trois approches sont décrites ci-dessous et schématisées dans la figure 5.1.

1. La méthode AZR appliquée sur les signaux de microélectrodes ($(\mathbf{r}, \mathbf{X}_0) = \text{AZR}(\mathbf{X})$) permet de séparer une activité commune et avec le même gain suivant le modèle de l'équation 5.2. Cela suppose par ailleurs que cette activité soit décorrélée de celle propre aux microélectrodes. Par conséquent, l'activité qui sera classée comme référence \mathbf{r} sera assimilable à \mathbf{x}_{prop} (activité des sources éloignées propagées), alors que les $\mathbf{X}_0 = \{\mathbf{x}_{i,0}\}$ seront simplement les données LFP sans cette composante \mathbf{x}_{prop} , donc un mélange de $\mathbf{x}_{i,local}$ et $\mathbf{x}_{i,pop}$ (*i.e.* c_k). Si jamais il existe des activités communes à toutes les micro-électrodes mais avec des gains différents (des sources proches c_k visibles sur toutes les microélectrodes), voir modèle (5.9), elle seront partiellement distordues car une partie sera incluse en \mathbf{r} (et donc \mathbf{x}_{prop} sera également distordu).
2. Nous pouvons appliquer l'algorithme de la CSSD ou l'IVA-G sur les 8 LFP despikés en sortie de l'algorithme de despiking, filtrées et sous-échantillonnées (\mathbf{X}) et sur les données SEEG acquises en parallèle, toute les électrodes comprises $\mathbf{W} : (\mathbf{X}_c, \mathbf{W}_c, \mathbf{X}_s, \mathbf{W}_s) = \text{CSSD}(\mathbf{X}, \mathbf{W})$. Les composantes communes seraient un mélange de \mathbf{x}_{pop} (c_k) et \mathbf{x}_{prop} (v_l), alors que \mathbf{X}_s seraient les composantes spécifiques des microélectrodes, c'est à dire $\mathbf{x}_{i,local}$ (et \mathbf{W}_s les signaux visibles sur les électrodes SEEG (lointaines) mais pas sur les microélectrodes. Afin de trouver les composantes communes entre nos deux jeux de données, la dimension du sous-espace commun est un paramètre ajustable, difficile à paramétrer *a priori* (il peut être automatisé en utilisant le rapport des valeurs propres, comme décrit dans le chapitre 2 et dans [122]). Pour l'utilisation de l'IVA-G, une étape supplémentaire apparaît, car les différents ensembles de données doivent avoir la même dimension spatiale M . Pour ce faire, les ensembles de données comportant trop d'électrodes (*a priori* les SEEG \mathbf{W} subissent une ACP (analyse en composantes principales) à partir de laquelle nous sélectionnons les M premières composantes. Le choix du nombre de composantes (sources) qui seront utilisées pour reconstruire l'espace (les signaux) commun(s) et les signaux spécifiques d'intérêt $\mathbf{x}_{i,local}$ reste un paramètre utilisateur, qu'on peut choisir en analysant les valeurs des corrélations des sources (corrélogrammes).

Comme mentionné ci-dessus, nous obtenons finalement :

- l'activité LFP commune, constituée essentiellement du LFP propagé \mathbf{x}_{prop} mais aussi potentiellement par le LFP de la population autour des micro-

électrodes \mathbf{x}_{pop} , à condition qu'il soit suffisamment puissant pour qu'il soit vu au moins sur quelques électrodes SEEG proches (5.9),

- les activités spécifiques de chaque microélectrode $\mathbf{x}_{i,local}$, obtenues par la soustraction de l'activité commune estimée précédemment du LFP despike \mathbf{x}_i

3. Les coordonnées des contacts SEEG étant connues, il est possible de séparer l'ensemble des données SEEG en plusieurs sous-ensembles en fonction de leur distance par rapport au contact situé à côté des microélectrodes. Nous obtenons alors trois ensembles de données : les microélectrodes, les contacts SEEG proches et les contacts SEEG éloignés. Ces trois jeux de données, si ils sont séparables, respecteront la modélisation proposée dans (5.9) et (5.10), avec les SEEG proches constituant la transition entre les micros et les SEEG lointains (ces deux derniers jeux de données ont *a priori* chacun leurs composantes spécifiques et des composants en commun partagés avec les SEEG proches). La séparation souhaitée pour estimer les composantes \mathbf{x}_{prop} , $\mathbf{x}_{i,pop}$ et $\mathbf{x}_{i,local}$ des microélectrodes (5.9) peut être réalisée à l'aide d'applications successives de la CSSD, agencées de différentes manières, ou en utilisant l'IVA.

Pour la CSSD, nous proposons le raisonnement suivant : afin de faciliter le paramétrage et notamment la dimension de l'espace commun, il est préférable d'appliquer d'abord une CSSD entre les microélectrodes \mathbf{X} et les SEEG lointains \mathbf{W}_p : $(\mathbf{X}_c, \mathbf{W}_{pc}, \mathbf{X}_s, \mathbf{W}_{ps}) = \text{CSSD}(\mathbf{X}, \mathbf{W}_p)$. En effet, à cause des positions rapprochées des microélectrodes, les sources lointaines \mathbf{v}_l se projettent de la même manière sur toutes les microélectrodes, et donc la dimension du sous-espace commun \mathbf{X}_c est égale à 1 (on a un seul vecteur \mathbf{V}_c dans (5.11)). Cette composante est équivalente à la partie \mathbf{x}_{prop} introduite à travers la référence \mathbf{r} dans les signaux micro.

Une fois \mathbf{x}_{prop} déterminé, la partie spécifique des microélectrodes ($\mathbf{X}_s = \{\mathbf{x}_{i,s}\}$) peut être récupérée aussi par soustraction, et elle sera un mélange entre les activités locales $\mathbf{x}_{i,local}$ et les activités de la population $\mathbf{x}_{i,pop}$, qui est supposé ne pas se propager jusqu'aux électrodes SEEG lointains et être potentiellement vue différemment par chaque microélectrode.

La séparation qu'il reste à faire est celle entre $\mathbf{x}_{i,local}$ et $\mathbf{x}_{i,pop}$, sachant que les composantes $\mathbf{x}_{i,pop}$ sont issues des sources \mathbf{c}_k visibles aussi par les SEEG proches \mathbf{W}_j . Il est possible de l'obtenir en appliquant directement une CSSD sur le \mathbf{X}_s obtenu précédemment et \mathbf{W}_j : $(\mathbf{X}_{sc}, \mathbf{W}_{jc}, \mathbf{X}_{ss}, \mathbf{W}_{js}) = \text{CSSD}(\mathbf{X}_s, \mathbf{W}_j)$. Dans ce contexte, la partie spécifique de \mathbf{X}_s (\mathbf{X}_{ss}) regroupera les activités locales propre

à chaque micro $\mathbf{x}_{i,local}$, alors que la partie commune \mathbf{X}_{sc} sera l'activité de la population $\mathbf{x}_{i,pop}$.

Pour la méthode des ensembles de données multiples utilisant l'IVA-G, nous utilisons les M composantes principales issues des différentes ACP pour chaque jeu de données en entrée de l'algorithme (M étant donc le minimum parmi les dimensions des espaces des 3 jeux de données, notés \mathbf{X} , \mathbf{W}_j et \mathbf{W}_p pour les signaux micro, SEEG proches et SEEG lointains respectivement). En sortie de l'IVA, les M différentes sources de nos 3 ensembles de données (\mathbf{V}_x , \mathbf{V}_{wj} et \mathbf{V}_{wp}) sont triées en fonction de leur corrélation entre elles. Pour chaque jeu de sources, l'IVA fournit les matrices de mélange correspondantes \mathbf{A}_x , \mathbf{A}_{wj} et \mathbf{A}_{wp} tels que, par exemple, $\mathbf{X} = \mathbf{A}_x \mathbf{V}_x$.

Les sources corrélées (dont la corrélation dépasse un certain seuil fixé par l'utilisateur) seront considérées comme communes entre 2 ou plusieurs jeux de données, et elles seront utilisées pour reconstruire les parties communes de ces différents jeux de données (les parties spécifiques étant obtenues par différence). Plus précisément, dans notre application, \mathbf{x}_{prop} sera obtenu en reconstruisant la partie des signaux micro correspondante à la source (ou aux sources) dans \mathbf{V}_x fortement corrélées avec des sources de \mathbf{V}_{wj} et \mathbf{V}_{wp} . S'il n'y a pas de source fortement corrélée avec des sources présentes à la fois dans \mathbf{V}_{wj} et \mathbf{V}_{wp} , on choisira comme sources de \mathbf{x}_{prop} celle ou celles corrélées entre \mathbf{V}_x et \mathbf{V}_{wp} (*i.e.* entre les jeux de données micro et SEEG lointains, selon la même logique que celle utilisée pour la CSSD). Dans le modèle génératif des équations (5.9) et (5.10), ces sources correspondent aux sources \mathbf{v}_l .

De même, la ou les sources fortement corrélées entre \mathbf{V}_x et \mathbf{V}_{wj} (micro et SEEG proches, correspondant donc à c_k), seront utilisées pour reconstruire l'activité correspondante à \mathbf{x}_{pop} .

Finalement, on reconstruit $\mathbf{x}_{loc} = \mathbf{x} - \mathbf{x}_{pop} - \mathbf{x}_{prop}$. Pour synthétiser, cet algorithme prend en entrée les trois jeux de données : \mathbf{X} , \mathbf{W}_j et \mathbf{W}_p et sort les trois composantes des microélectrodes $\mathbf{x}_{i,local}$, $\mathbf{x}_{i,pop}$ et \mathbf{x}_{prop} avec un paramètre pour fixer la corrélation seuil entre deux sources de deux jeux de données : $(\mathbf{x}_{prop}, \mathbf{x}_{i,pop}, \mathbf{x}_{i,local}) = IVA_{pipeline}(\mathbf{X}, \mathbf{W}_j, \mathbf{W}_p, seuil)$ (voir pseudo code disponible en annexe).

Le choix de l'une ou l'autre méthode entre la CSSD et l'IVA-G sera discuté dans la section discussion de ce chapitre.

5.2 Résultats

5.2.1 Construction des simulations

Pour évaluer les méthodes de séparation, nous simulons donc d'abord un ensemble d'enregistrements micro-macro simultanés, en utilisant la méthode décrite ci-dessous, basée sur les équations (5.8), (5.9) et (5.10). Leur construction vise également à se rapprocher des données réelles observées.

Pour simuler les enregistrements microélectrodes, nous créons $M_x = 8$ canaux de signaux mesurés \mathbf{x}_j . Ces signaux sont construits conformément à l'équation du modèle (5.9), de la section précédente, en ajoutant différents types d'activités. La première composante de chaque micro-électrode $\mathbf{x}_{i,local}$ est simulée simplement comme un bruit blanc gaussien, représentant les activités locales potentielles telles qu'elles sont perçues par chacune des microélectrodes.

Afin de simuler \mathbf{x}_{pop} , nous simulons un mélange de N_c sources \mathbf{c}_k reproduisant des fréquences réalistes telles qu'observées en électrophysiologie réelle (rythmes cérébraux physiologiques typiques thêta, alpha, bêta et gamma, choisis aléatoirement). Ces sources sont obtenues en filtrant des bruits blancs gaussiens dans l'une de ces bandes, puis projetées sur le $M_x = 8$ microélectrodes avec une matrice aléatoire $\mathbf{A}_c(M_x \times N_c)$. Les sources \mathbf{c}_k sont également projetées de la même manière sur les électrodes SEEG proches \mathbf{W}_j , à l'aide d'une matrice aléatoire ($M_j \times N_c$, avec M_j le nombre de signaux dans le jeu de données SEEG proches).

Nous simulons également un nombre N_l de sources lointaines \mathbf{v}_l qui vont se projeter essentiellement sur les électrodes SEEG lointains \mathbf{W}_p , en nombre de M_p . Les sources \mathbf{v}_l sont obtenues de la même manière que les \mathbf{c}_k , en filtrant du bruit blanc gaussien. Elles sont projetées sur les électrodes SEEG lointains à travers une matrice aléatoire $\mathbf{A}_p(M_p \times N_l)$. Une partie de ces signaux ($N_v < N_l$) seront aussi projetés sur les SEEG proches à travers une matrice $\mathbf{A}_{cp}(M_j \times N_v)$.

Le signal de référence \mathbf{r} des microélectrodes est généré comme l'un des signaux SEEG proches : on projette avec des coefficients aléatoires un mélange des N_v sources lointaines et N_c sources proches \mathbf{c}_k .

Dans nos simulations, nous avons choisi $M_x = 8$ microélectrodes, $M_j = 10$ électrodes SEEG proches et $M_p = 20$ électrodes SEEG lointains. Le nombre de sources macroscopiques proches \mathbf{c}_k a été fixé à $N_c = 2$, alors que le nombre de sources lointaines \mathbf{v}_l a été fixé à $N_l = 20$, dont $N_v = M_j - N_c$ visibles sur les électrodes SEEG proches et l'électrode de référence.

5.2.2 Critères d'évaluation et méthodes testées

Pour évaluer les performances des différentes branches de la pipeline en simulation, nous allons utiliser les corrélations entre les versions simulées et estimées des différentes composantes séparées du LFP : \mathbf{x}_{local} , \mathbf{x}_{pop} et \mathbf{x}_{prop} . Nous disposons de M_x signaux dans chacun de ces ensembles de signaux, donc nous allons moyenner les 8 coefficients de corrélation pour chaque ensemble. Cent simulations ont été réalisées (signaux $\mathbf{x}_{i,local}$, \mathbf{c}_k , \mathbf{v}_l , leur bande de fréquence, ainsi que les matrices de mélange \mathbf{A}_c , \mathbf{A}_p et \mathbf{A}_{cp} sont générés aléatoirement à chaque simulation) et les résultats ont été moyennés également (et leur écart-type calculé).

Nous avons également évalué les méthodes utilisant un seul jeu de données (AZR) ou deux jeux de données (CSSD et IVA-G entre microélectrodes et l'ensemble des électrodes SEEG), car elles fournissent des informations partielles sur les trois composantes ou leur mélange. En effet, par exemple, la méthode AZR ne peut pas permettre de séparer le \mathbf{x}_{local} du \mathbf{x}_{pop} , mais elle peut évaluer leur mélange ainsi que \mathbf{x}_{prop} .

5.2.3 Résultats

Utilisation de la pipeline à trois jeux de données

Dans cette section, on a séparé les signaux SEEG en deux jeux de données ; \mathbf{W}_j et \mathbf{W}_p , respectivement SEEG proche et SEEG lointaines. Le troisième jeu de données est bien sûr celui qu'on cherche à séparer, à savoir les données micro X. On compare les performances entre les deux algorithmes CSSD et IVA-G, sur les mêmes entrées. Les résultats sont présentés dans la figure 5.2.

Les corrélogrammes indiquent que la séparation se fait proprement avec peu de débordement d'une activité dans l'autre pour les deux algorithmes. La CSSD sépare mieux le \mathbf{x}_{pop} du \mathbf{x}_{prop} car elle procède de manière séquentielle entre les différents jeux de données. A noté que avec la configuration de simulation que nous avons choisi, l'IVA n'arrive parfois pas à détecter de \mathbf{x}_{prop} (dans 46% des cas), elle trouve cependant des sources très corrélées entre les deux jeux de données SEEG. Il est fortement probable que cela vienne de la réduction de l'espace des \mathbf{W}_p à l'espace le plus petit entre M_j et M_x en fonction des simulations, alors que l'espace des sources lointaines $M_p = 20$ est constant. Dans les cas où cette composante est identifiée, son estimation est très bonne.

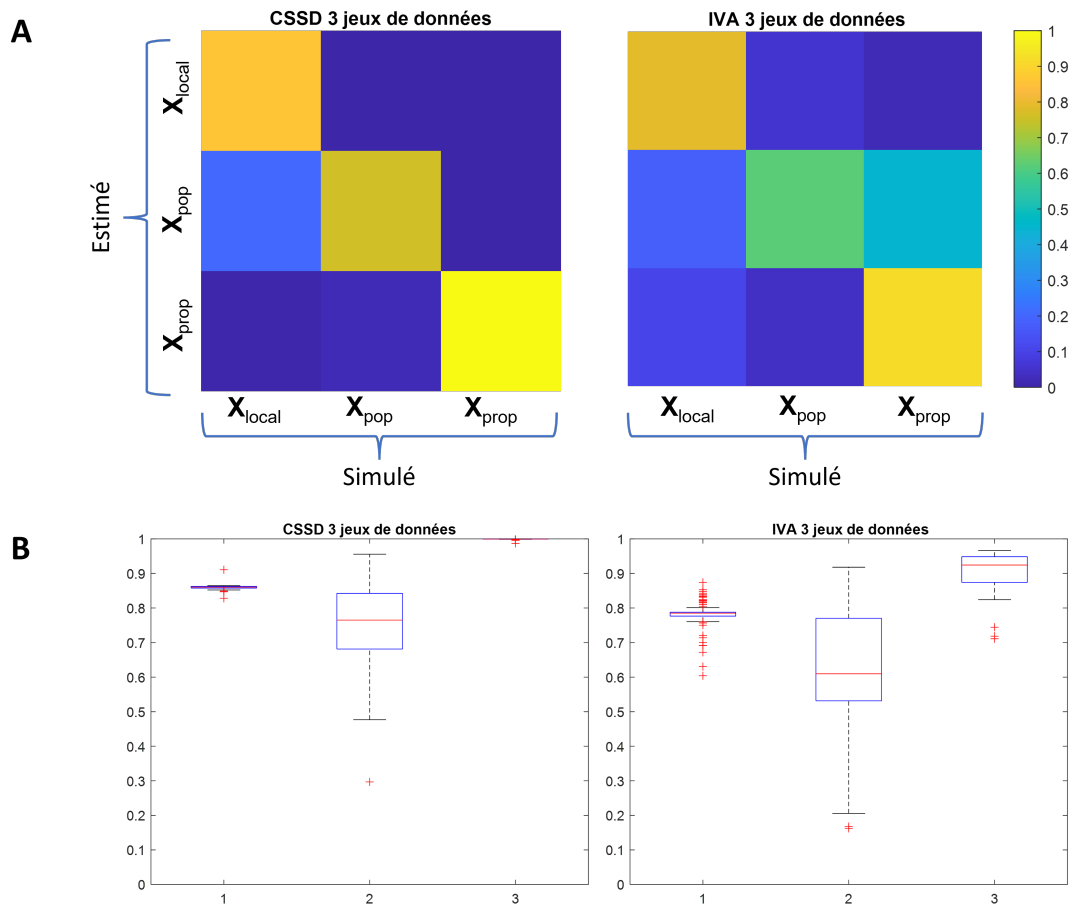


FIGURE 5.2 – Résultats de séparation en simulation sur la pipeline à trois jeux de données. **A**- les corrélogrammes entre les différentes composantes estimées et simulées. **B**- Diagramme en boîte représentant la corrélation entre : (1) \hat{x}_{local} et x_{local} (2) \hat{x}_{pop} et x_{pop} et (3) \hat{x}_{prop} et x_{prop} , permettant de visualiser la distribution autour des coefficients de corrélation dont la moyenne est donnée par les diagonales des matrices de corrélation du **A**.

Utilisation de la pipeline à deux jeux de données et de la méthode AZR

Pour cette deuxième utilisation, nous ne séparons pas la SEEG en électrodes proches et lointaines. Les entrées des deux algorithmes (CSSD et IVA-G) sont identiques : X et W . En sortie des algorithmes, on obtient les composantes suivantes : X_c , W_c , X_s , W_s qui représentent les parties spécifiques et communes aux deux jeux de données, identifiées en fonction de leur corrélation entre jeux de données. Les résultats sont présentés sur la figure 5.3, où on voit bien que l'estimation du local dans les deux cas est très bonne, l'estimation de la composante commune est aussi élevée quand on corrèle avec la somme des activités $x_{pop} + x_{prop}$, qui sont donc communes aux deux jeux de données. Cependant, la CSSD laisse un peu d'activité commune dans \hat{x}_{local} , tandis que l'IVA estime mieux la partie commune et moins bien la partie \hat{x}_{local} que la

CSSD. Mais dans les deux cas les résultats sont satisfaisant avec une variance des résultats d'estimation de \hat{x}_{local} assez faible.

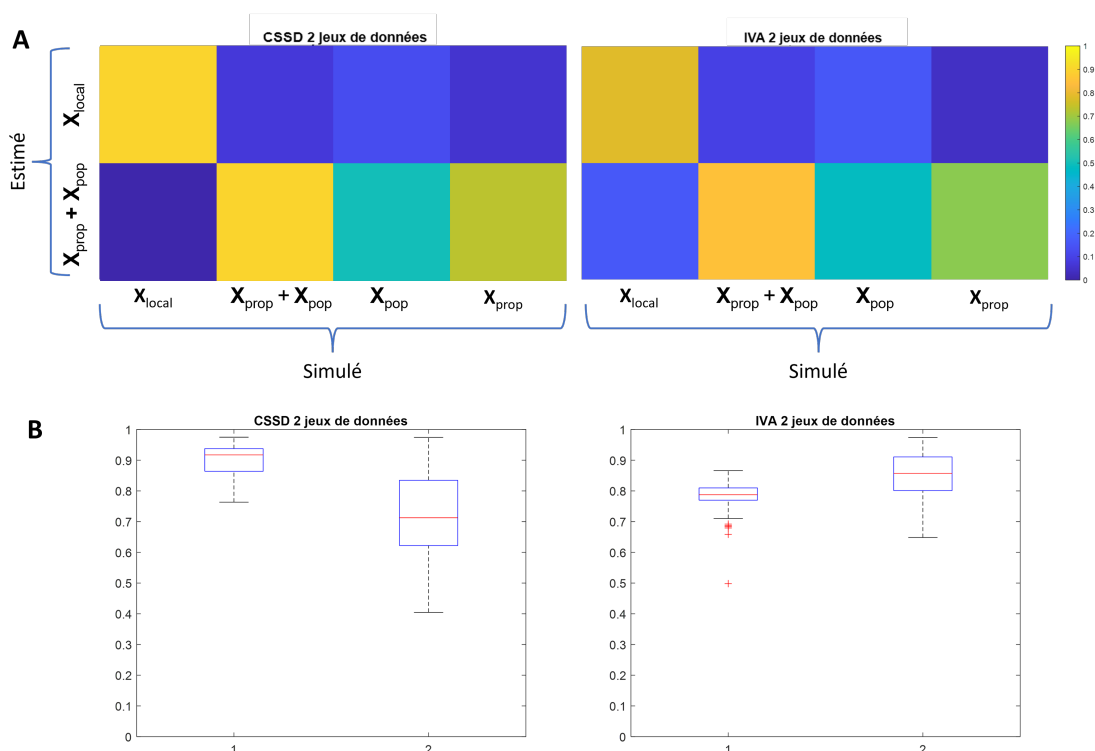


FIGURE 5.3 – Résultats de séparation en simulation sur la pipeline à 2 jeux de données avec la CSSD et l'IVA.

A- les corrélogrammes entre les différentes composantes estimées et simulées et les attendus du modèle. **B**- Diagramme en boîte représentant la corrélation entre : (1) \hat{x}_{local} et x_{local} et (2) $\hat{x}_{pop} + \hat{x}_{prop}$ et $x_{pop} + x_{prop}$.

La méthode AZR est aussi effectuée sur les mêmes simulations, en considérant en entrée \mathbf{X} et en obtenant en sortie \hat{r} la référence estimée et $\hat{\mathbf{X}}_0$, les signaux sans leur partie commune. Les résultats de l'AZR sont illustrés dans la figure 5.4. L'utilisation de la méthode de reréférencement AZR va elle aussi permettre une bonne estimation de x_{prop} correspondant à \hat{r} en sortie d'algorithme. De la même manière, l'estimation de $x_{local} + x_{pop}$ à travers $\hat{\mathbf{X}}_0$ est très bonne. Mais cette dernière composante est un parfait mélange de $x_{local} + x_{pop}$, et l'AZR ne permet pas de séparer ces deux composantes car les sources d'activités proches qui composent le x_{pop} (*i.e.* c_k) n'ont pas le même gain sur chaque microélectrode.

Le choix de l'une ou l'autre de ces méthodes appartient à l'utilisateur en fonction des informations qu'il a en sa possession (positionnement des électrodes macro) et des activités qu'il souhaite identifier.

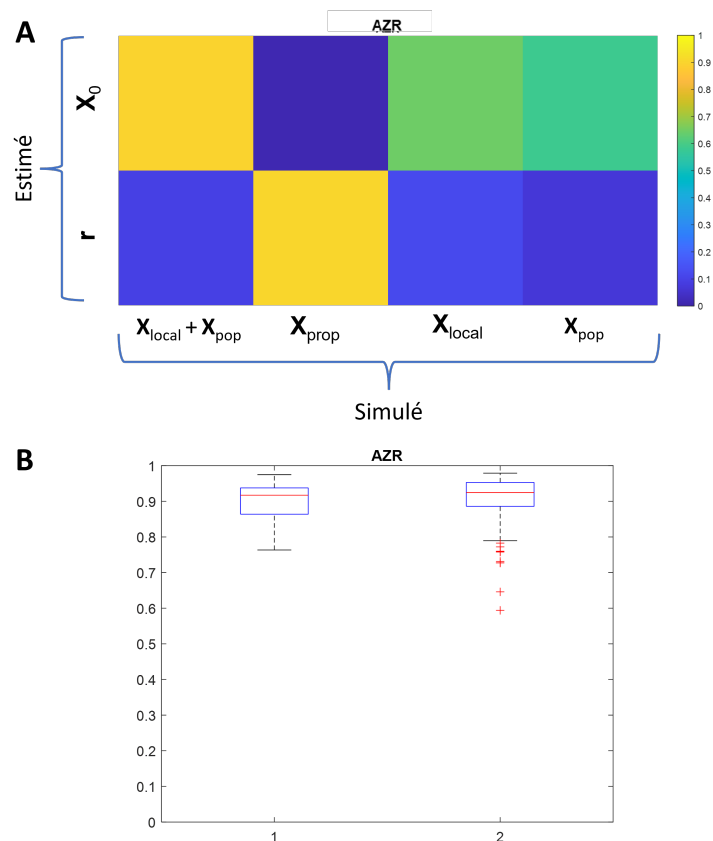


FIGURE 5.4 – Résultats de séparation en simulation avec la méthode AZR. **A**- les corrélogrammes entre les différentes composantes estimées et simulées et les attendus du modèle. **B**- Diagramme en boîte représentant la corrélation entre : (1) \hat{x}_0 et $x_{local} + x_{pop}$ et (2) \hat{r} et x_{prop} .

5.3 Discussion

Nous avons présenté dans ce chapitre une nouvelle pipeline permettant de séparer les différentes activités des microélectrodes. Cette pipeline s’inspire du modèle complexifié également décrit dans la première partie. Au vu des résultats obtenus en simulation, nous pouvons dire que le processus de séparation est efficace, sous réserve que le modèle proposé est en accord avec les données.

Chaque branche de la pipeline, avec ou sans contrainte forte de construction des jeux de données, permet d’isoler 1, 2 ou toutes les composantes des LFP issues de microélectrodes. L’utilisation de trois jeux de données spatialement séparés permet de séparer chacune des composantes basses fréquences x_{local} , x_{pop} et x_{prop} soit en utilisant successivement des méthodes qui décomposent deux jeux de données (CSSD), soit avec des méthodes plus génériques qui décomposent plusieurs jeux de

données simultanément (IVA).

La CSSD présente plusieurs avantages par rapport à la méthode IVA-G, elle est plus rapide car elle ne nécessite pas d'initialisation et d'optimisation avec sélection de l'initialisation la plus performante (gain de temps de calcul) ; les ensembles de données ont la possibilité d'avoir un nombre différent de canaux, seul l'échantillonnage temporel doit être le même. Les inconvénients principaux sont la dépendance des résultats de l'ordre dans lequel on applique la méthode, ainsi qu'une possible influence de la manière dont on sépare les données SEEG en proches et lointaines ; cependant, dans tous les cas (y compris quand on ne définit pas bien les électrodes SEEG), on peut affirmer que les activités locales $x_{i,local}$ sont bien spécifiques à chaque microélectrode et ne sont pas redondantes avec les enregistrements SEEG.

L'IVA a l'avantage de prendre facilement et rapidement en compte d'autres ensembles de données, par exemple en ajoutant une autre microélectrode dans le même lobe cérébral. Alors que la méthode CSSD nécessite de faire toutes les combinaisons possibles entre tous les ensembles de données, ce qui entraîne une croissance rapide du nombre de CSSD à effectuer et donc du temps de calcul et de mémoire nécessaire. En revanche, comme tous les jeux de données doivent avoir le même nombre de canaux, il est possible que la réduction de la dimension qui sera appliquée par ACP aux jeux de données ayant un grand nombre d'électrodes dénature ces signaux et élimine en partie les sources communes avec les autres ensembles.

Dans le prochain chapitre, dernier de ce travail de thèse, on analyse les différentes étapes et sorties de cette pipeline sur des données réelles.

6

Analyse de signaux réels et application à la reconnaissance faciale

Sommaire

6.1	Séparation et synchronisation multi-échelles sur données réelles FPVS	112
6.1.1	Acquisition et pré-traitement	112
6.1.2	Méthodologie d'analyse	113
6.2	Comparaison entre paradigmes FPVS chez l'Homme	127
6.2.1	Région sélective aux visages : FACELOC VS HOUSELOC . .	128
6.2.2	Discrimination de l'identité, un processus plus complexe? . .	130
6.2.3	Effet d'inversion lors du processus de discrimination de l'identité	132
6.3	Conclusion	134

L'un des objectifs des travaux présentés dans cette thèse est de contribuer à mieux comprendre les mécanismes cérébraux de la cognition, en particulier de la reconnaissance faciale, la catégorisation sémantique, le langage et la mémoire. Ces travaux bénéficient de la participation des collègues neuroscientifiques et neurologues qui travaillent au sein de l'unité d'épilepsie du CHRU-Nancy. C'est dans ce contexte que se place l'étude des données réelles de cette thèse : les signaux ont été enregistrés pour des raisons cliniques sur des patients épileptiques implantés avec des électrodes SEEG et microélectrodes lors de leur évaluation pré-chirurgicale. Les patients ont également participé à l'étude sur la reconnaissance faciale chez l'Homme (étude (REUNIE, trial N° 2015-A01951-48, ClinicalTrials.gov identifier NCT02877576) approuvée par le comité d'éthique local (CPP East III, N°16.02.01)) à l'aide du protocole FPVS (stimulation visuelle périodique rapide, chapitre 2 section 2.3.2).

Les études classiques des réponses à ce type de protocoles se font généralement à l'échelle macroscopique à partir de données EEG et SEEG, mais développer ces études à l'échelle cellulaire en utilisant des mesures issues de microélectrodes apporterait des connaissances fondamentales sur les processus en jeu. En outre, l'utilisation simultanée de signaux à l'échelle micro et macroscopique permet d'affiner cette étude et de prendre en compte les effets de la propagation volumique (le signal enregistré par une électrode ne provient pas uniquement d'une population locale mais est la somme des contributions de plusieurs populations plus ou moins éloignées). Afin de trouver l'origine de ces activités neuronales, une analyse multi-échelle sur des signaux enregistrés par des microélectrodes et électrodes SEEG a été réalisée lors de cette thèse. La méthodologie développée lors des chapitres précédents permet de séparer les signaux en plusieurs composantes : les potentiels d'action et le LFP local, issus de l'activité des différents neurones proches des microélectrodes, le LFP de la population implantée par l'ensemble des microélectrodes (qui restent tous dans un volume relativement faible), puis le LFP propagé par conduction volumique et généré par des populations neuronales lointaines. Nous appliquons dans ce chapitre les outils développés dans les chapitres précédents à l'étude sur signaux réels obtenus à partir d'électrodes SEEG et de microélectrodes implantées chez des patients du CHRU de Nancy, stimulés visuellement tel que décrit dans le chapitre 1, section 1.2.3.

Comme souvent quand on analyse des données réelles, la vérité de terrain n'est

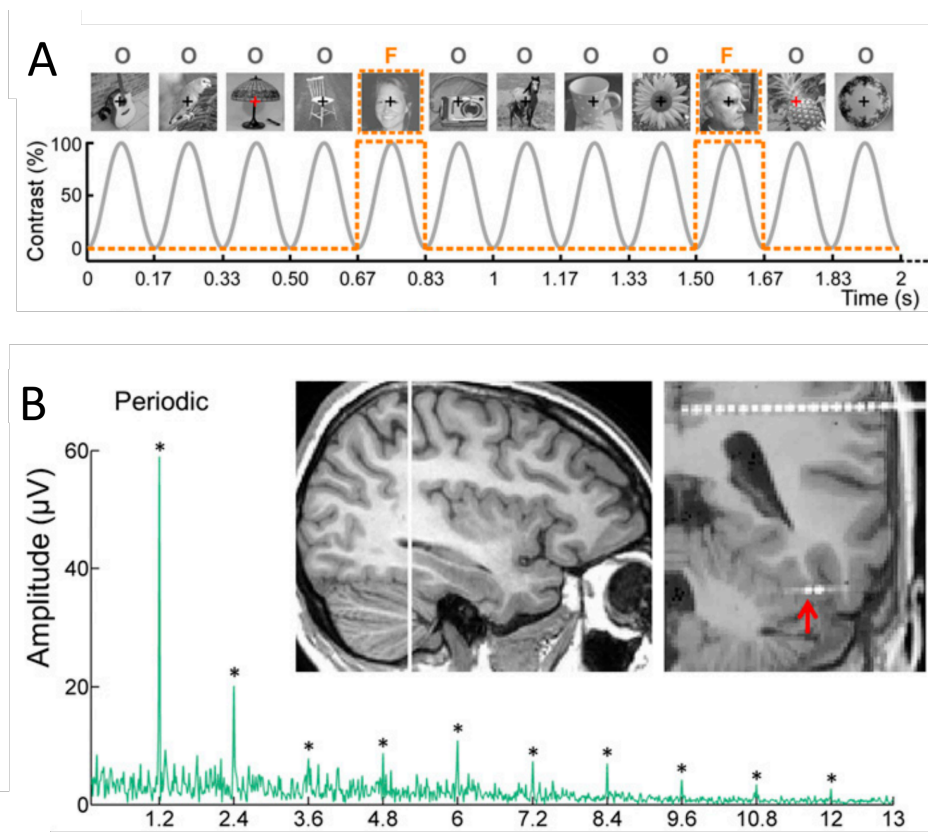


FIGURE 6.1 – Stimulation visuelle périodique rapide (image issue de [62]) A. Une stimulation visuelle visage à une fréquence donnée va engendrer une réponse visible en SEEG à la même fréquence. (Protocole *Faceloc*) B. Réponse fréquentielle en SEEG à la fréquence fondamentale à 1.2Hz et ses harmoniques, issues de l'allure de la réponse temporelle et la localisation dans le gyrus fusiforme moyen de l'électrode SEEG qui répond.

pas disponible et il est difficile de valider les sorties (différentes classes de spikes et de LFP) proposées par la pipeline développée précédemment. Une manière indirecte de les valider est de les interpréter en fonction du protocole cognitif utilisé : est-ce que les différents signaux sont cohérents entre eux et avec la stimulation cognitive propre au protocole FPVS appliqué à la reconnaissance des visages ? Ce chapitre ne propose pas une analyse exhaustive des données issues de la pipeline précédente dans le contexte FPVS, cette analyse dépasse le cadre plus méthodologique de cette thèse. Néanmoins, nous allons présenter quelques exemples des neurones et des composantes LFP pour lesquels nous allons évaluer et quantifier leur synchronie (entre eux ou avec la stimulation cognitive) et leur potentiels liens causaux. Nous n'avons pas l'ambition, dans ce chapitre, d'utiliser l'ensemble des outils de mesure de synchronisation/ connectivité introduits dans le chapitre 2, mais les premiers résultats que nous allons montrer ouvrent des perspectives qui méritent d'être explorées dans des travaux futurs.

Le chapitre est structuré en deux parties : dans la première, nous allons évaluer l'effet des outils introduits dans cette thèse sur des signaux acquis sur un patient du CHU de Nancy pendant un protocole FPVS-FACELOC. Dans la deuxième partie, nous allons présenter des résultats préliminaires obtenus sur plusieurs patients et protocoles FPVS, mais uniquement en terme d'activité à l'échelle microscopique (spikes).

6.1 Séparation et synchronisation multi-échelles sur données réelles FPVS

6.1.1 Acquisition et pré-traitement

L'acquisition des données brutes se fait sur en utilisant un système d'acquisition dédié à l'acquisition de signaux cérébraux (BlackRock) à travers des électrodes Behnke-Fried dont les caractéristiques sont rappelées au chapitre 1, section 1.2.3. Les segments de données correspondant aux séquences de stimulation (de longueurs variables en fonction du protocole sélectionné) ont d'abord été extraits des fichiers bruts et recoupés pour extraire un nombre entier de cycles de oddball et exclure les deux secondes au début et à la fin des segments, correspondant à l'augmentation et à la diminution progressives du contraste de l'image. Les électrodes utilisées sont affectées par la fréquence d'oscillation du courant alternatif en France (50 Hz). Un filtre Notch, qui est un filtre coupe-bande très sélectif, est utilisé pour éliminer le contenu de la fréquence à 50 Hz et ses harmoniques.

Le patient étudié dans cette première section est un homme de 23 ans, souffrant d'une épilepsie temporale mésiale implanté avec plusieurs électrodes SEEG. Pour les micro-macro électrodes hybrides, le placement a été déterminé exclusivement par des critères cliniques [37]. Les signaux de chaque microélectrode ont été amplifiés (gain 10 000), échantillonnés numériquement à 30 kHz et filtrés par passe-bande entre 0,3 Hz et 7,5 kHz. Pour les macro-contacts, les localisations spatiales ont été déterminées sur la base des scans de tomographie assistée par ordinateur post-implantation et des scans IRM 1,5 T préimplantatoires [54]. Nos résultats sont basés sur des enregistrements de microélectrodes situés dans le gyrus fusiforme moyen (voir figure 6.1). Chez ces sujets, des enregistrements EEG simultanés ont été réalisés à l'aide de macro-électrodes avec une surface de contact individuelle de 6,5 mm² et une fréquence d'échantillonnage de 2kHz. Pour des détails concernant la procédure d'implantation, voir [63]. Le paradigme utilisé est de type oddball, protocole FPVS-FACELOC, dans lequel des images naturelles

sont présentées à une fréquence de 6Hz, une image sur 5 étant un visage (1.2Hz). Les images sont en niveaux de gris. Une séquence dure 68 secondes, soit 408 images (base stimuli) dont 60 visages (oddball).

6.1.2 Méthodologie d'analyse

La pipeline que nous avons proposé, sépare les signaux fournis par les micro-électrodes y_i en plusieurs composantes. Une première séparation est effectuée entre les potentiels d'action s_i et le LFP x_i . Les deux composantes sont à leur tour séparées en classes de spikes (provenant de différents neurones) et en types de LFP (local, population, propagé). Sachant que le nombre de microélectrodes implantées dans la structure d'intérêt est *a priori* égal à 8 et que sur chaque signal on peut en principe identifier plusieurs neurones, le nombre de combinaisons possibles est très grand et il est au delà de l'objectif de cette thèse d'étudier l'ensemble de ces composantes et leur relations. Par ailleurs, les méthodes de séparation/ *spike sorting* et d'évaluation des relations est grand aussi, ce qui augmente encore les possibilités d'analyse.

Nous allons donc nous focaliser sur quelques aspects seulement. Parmi les différentes options de la pipeline présentées au chapitre précédent (5), nous nous intéressons à la partie présentée en sur-brillance dans la figure 6.2. Par ailleurs, comme les résultats entre l'IVA et la CSSD étaient (en simulation) sensiblement les mêmes, les analyses seront effectuées par CSSD, car moins coûteuses en calcul et en temps.

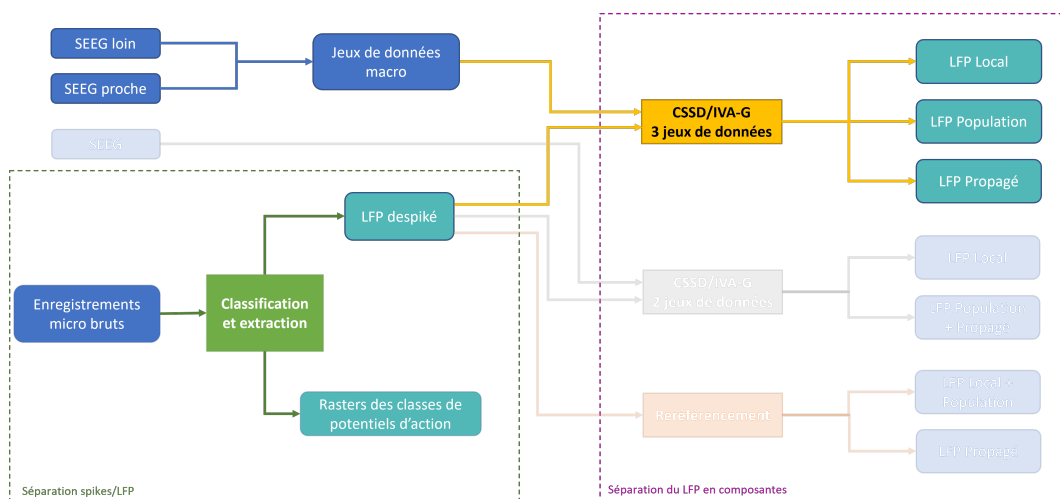


FIGURE 6.2

Spikes et LFP despiké

Comme noté ci-dessus, la première décomposition possible des signaux de microélectrodes y_i est entre le train de spikes s_i et le LFP x_i . Si classiquement cette séparation se fait par simple filtrage (souvent à 300Hz), nous avons montré en simulation que l'algorithme proposé est capable d'extraire les spikes du LFP en préservant mieux leurs caractéristiques, notamment dans la bande de fréquence haute du LFP (gamma / haut-gamma), où le risque de superposition est grand. L'effet de cette séparation peut-être très important car, par exemple, le fait d'observer une modification du contenu fréquentiel du LFP (*e.g.* une augmentation de l'activité dans la bande gamma) lors de la présentation du oddball (stimulus visage dans notre cas) peut-être interprété comme due à l'activité prédominante synaptique (LFP) ou comme un résidu de spikes restant malgré le filtrage utilisé pour obtenir le LFP.

Pour illustrer cet effet, nous présentons dans la figure 6.3 les spectrogrammes en ondelettes moyennées (synchronisées par rapport à la présentation du oddball), que nous appellerons par la suite W-OTA (*Wavelet Oddball Triggered Average*). Les trois figures, de gauche à droite, présentent la W-OTA d'un signal brut y_i , sa version despiké par l'algorithme Bayésien introduit dans le chapitre 3 et celle du signal filtré passe bas.

La courbe superposée en noir (unités arbitraires) est la moyenne synchronisée par rapport au oddball du taux de décharge des neurones, toute classe confondue (pour le détail du *spike sorting*, voir ci-dessous). Le taux de décharge est simplement obtenu en convoluant le train de spikes binarisé (le raster) avec une fenêtre rectangulaire de 20 ms (il indique donc le nombre de neurones qui émettent des potentiels d'action par fenêtre glissante de 20 ms). Nous allons appeler par la suite ce type de moyennage (sur n'importe quel signal temporel) l'OTA (*Oddball Triggered Average*). Appliqué au taux de décharge, l'OTA s'interprète comme une version lissée de la PSTH (voir chapitre 2).

On peut clairement observer dans la figure 6.3 que le despiking atténue fortement les spikes, situés dans des fréquences hautes, principalement au delà de 150 Hz (les motifs rouges apparaissant en haute-fréquence aux alentours de 0.3 seconde, quand le taux de décharge est à son maximum également). Le filtrage passe-bas les annule également, mais en revanche il préserve une activité importante dans le haut-gamma et même dans le bas gamma en deçà de 80 Hz, alors que l'algorithme proposé semble éliminer les résidus des spikes dans ces bandes. La question de la présence d'une activité gamma dans le LFP synchrone avec la présentation du oddball reste à être discutée mais semble peu significative au regard des puissances observées dans cette bande après élimination des spikes par notre méthode. Les

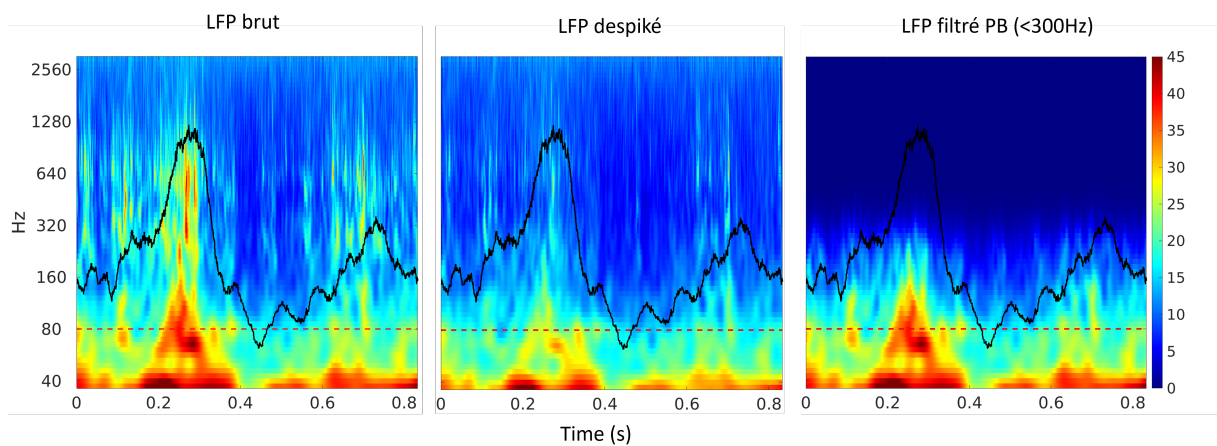


FIGURE 6.3 – W-OTA de trois versions d’un signal de microélectrode : enregistrement brut, déspiké et filtre passe-bas. La courbe en noir (sans unités) est l’OTA du taux de décharge de l’ensemble de neurones détectés sur cette microélectrode. La ligne rouge discontinue matérialise une frontière entre bas et haut gamma.

puissances résiduelles qui restent visibles après filtrage passe-bas semblent bien provoquées par l’activité des spikes.

spike sorting

La méthode de *spike sorting*/ despiking développée au chapitre 3 fournit en sortie les spikes s_i et leur classification (*spike sorting*). Sur l’exemple que nous traitons dans cette section, les résultats du *spike sorting* sont présentés synthétiquement dans le tableau 6.1.

Canal	1	2	3	4	5	6	7	8
Nb spikes détectés	472	531	1251	2294	1289	125	1564	260
Nb de classes	1/2	3/2	3/1	3/2	3/2	1/1	3/1	0/2
Nb de classes qui répondent	0	2/2	2/1	0/1	2/2	1/0	1/1	0
Nb de spikes qui répondent	0	291/203	743/372	0/343	374/759	71/0	195/823	0

TABLE 6.1 – Tableau récapitulatif des résultats de la classification des potentiels d'action sur le cas d'étude réel (SU/MU). Le nombre de spikes par classe est donné dans les figures 6.4 et 6.5.

L'exemple d'une analyse de classes en sortie de l'algorithme est présenté sur deux canaux (2 et 3). La forme des spikes est observée en visualisant l'ensemble des spikes appartenant à chacune des classes en superposition, ainsi que la moyenne et l'écart-type des classes (en pointillés rouges et noirs respectivement) (voir premières lignes des figures 6.4 et 6.5).

Les histogrammes des intervalles inter-spikes ont été inspectés pour chaque classe afin de vérifier les violations de la période réfractaire d'activation des neurones. Un test statistique multivarié de Hotelling (valeur $p < 0,01$) a été appliqué afin de vérifier que les classes produites par l'algorithme sont bien significativement différentes. Une visualisation par superposition des spikes de plusieurs classes peut également être employée afin de vérifier que les caractéristiques temporelles des deux classes sont bien différentes (comme sur la figure 6.6). Les classes avec un effectif fort (nombre de spikes par fenêtre de oddball supérieur à 10), une amplitude faible (pic de la moyenne de la classe inférieur à 6 fois la MAD) et une grande variance de classe ont été labélisées multi-units (MU) et elles contiennent probablement des neurones impossibles à distinguer [119]. Dans le tableau 6.1 ils apparaissent en deuxième position pour chaque microélectrode, en première position étant les neurones individuels (single-units, SU). Dans les figures 6.4 et 6.5, les MU apparaissent à droite (les deux dernières colonnes pour le canal 2 et la dernière pour le canal 3).

La dernière ligne des figures 6.4 et 6.5 illustre l'OTA des taux de décharge des différents neurones, alors que la deuxième ligne représente le spectre de ce taux de décharge. Comme on peut le voir, surtout sur les spectres mais également sur les

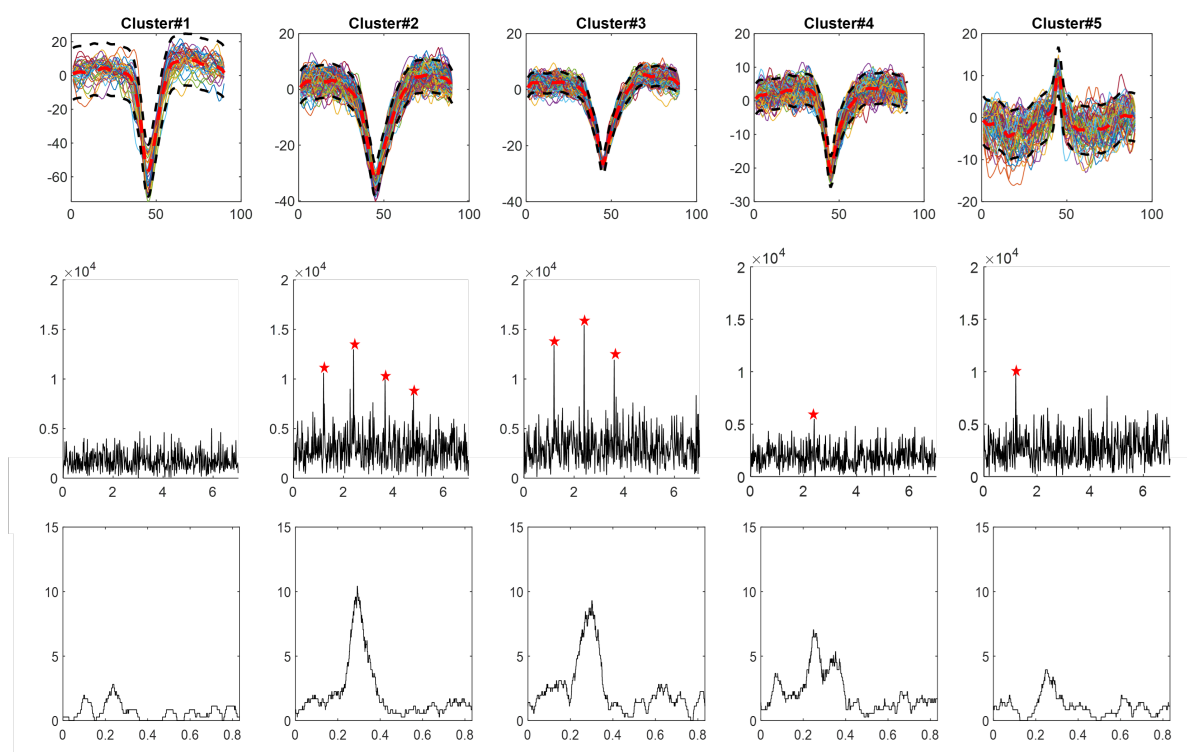


FIGURE 6.4 – Résultats de l’algorithme de classification sur le canal 2. Les classes 1 à 5 ont respectivement : 37, 123, 168, 135 et 68 spikes. Sur la première ligne, les formes des classes de spikes. Deuxième ligne et troisième lignes, la FFT (en fonction de la fréquence) et l’OTA du taux de décharge des classes (nombre de spikes par seconde en fonction du temps).

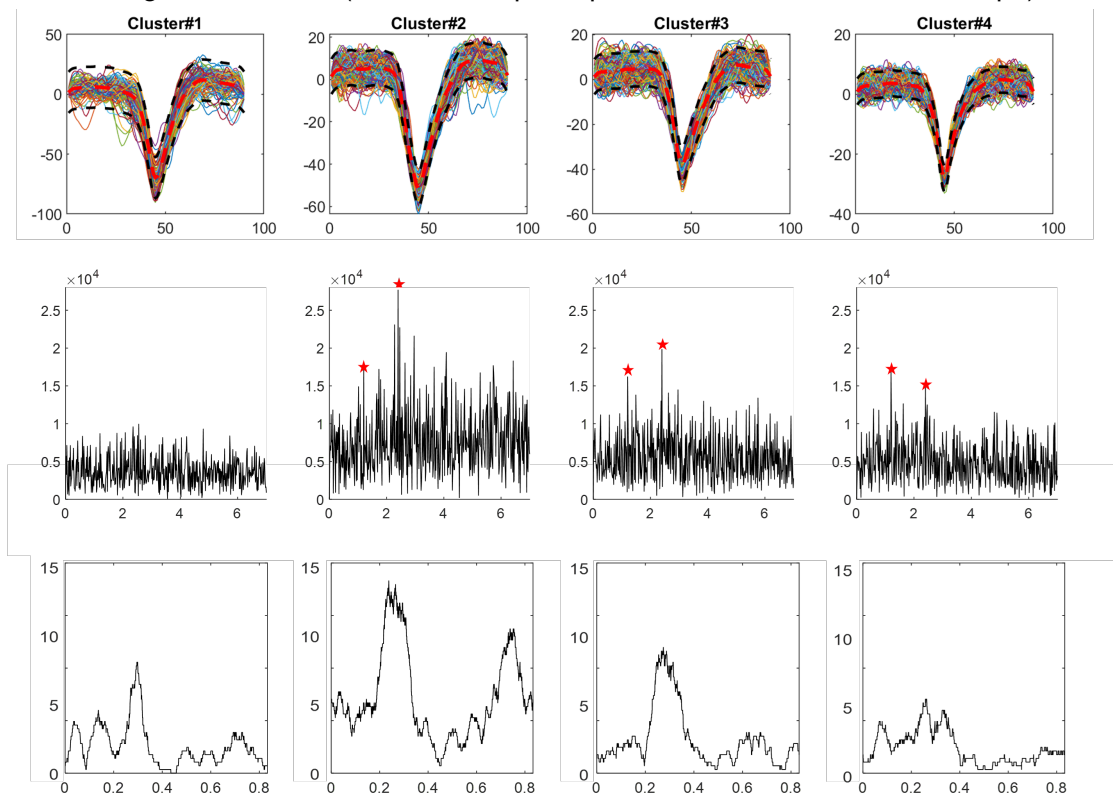


FIGURE 6.5 – Résultats de l’algorithme de classification sur le canal 3. Les classes 1 à 4 ont respectivement : 136, 384, 359 et 372 spikes. Sur la première ligne, les formes des classes de spikes. Deuxième ligne et troisième lignes, la FFT et l’OTA du taux de décharge des classes (nombre de spikes par seconde en fonction du temps).

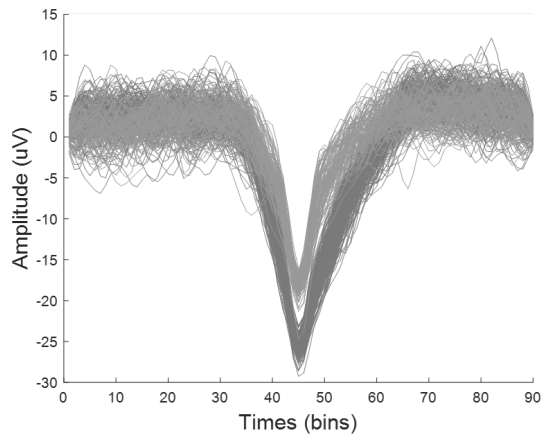


FIGURE 6.6 – Superposition des spikes de deux classes (les classes #3 et #4 du canal 2) afin de vérifier qu’il s’agit de deux classes différentes.

OTA, certains trains de spikes répondent au protocole FPVS (leurs taux de décharge présentent des pics à la fréquence du oddball et ses harmoniques). Ces neurones (SU ou MU) et leurs classes sont considérés comme répondant au protocole. Nous nous focalisons par la suite sur les SU qui répondent à la fréquence du oddball, notamment les neurones 2 et 3 des deux canaux analysés ici. Pour ces neurones, vu qu’ils sont tous synchronisés sur cette fréquence, le problème de leur synchronisation entre eux ne se pose pas : ils répondent tous à 1.2Hz. Cependant, les latences de leurs réponses peuvent être différentes. Nous pouvons explorer ces latences/retards/déphasages de différentes manières. Nous illustrons ici une analyse basée sur la PLV (voir chapitre 2). Cette technique associe à chaque spike la phase instantanée d’un signal continu, habituellement le LFP ou le LFP filtré dans une bande de fréquence d’intérêt. Nous choisissons ici une technique légèrement détournée de la PLV : le signal analogique considéré est la fréquence d’apparition du oddball, autrement dit un sinus à 1.2Hz. Les résultats sont présentés dans la figure 6.7, qui montrent des histogrammes par intervalles de 20°. Le trait rouge indique la phase médiane, et sa longueur représente la longueur du vecteur résultant des vecteurs unitaires orientés selon la phase reportée pour chaque spike. Pour valider ces PLVs, on utilise le test d’uniformité de Rayleigh sur la non-uniformité de la distribution des points sur un cercle. Pour les 4 neurones analysés, l’hypothèse de distribution uniforme a été rejetée (p -values inférieures à 10^{-3} dans tous les cas). Une fois les PLV et les médianes validées, nous avons évalué si elles sont différentes entre les 4 neurones en utilisant un test de Wilcoxon. Ces tests valident l’hypothèse H_0 (médianes égales) pour les neurones appartenant au même canal, ce qui indique que ces neurones ne sont probablement pas décalés dans le

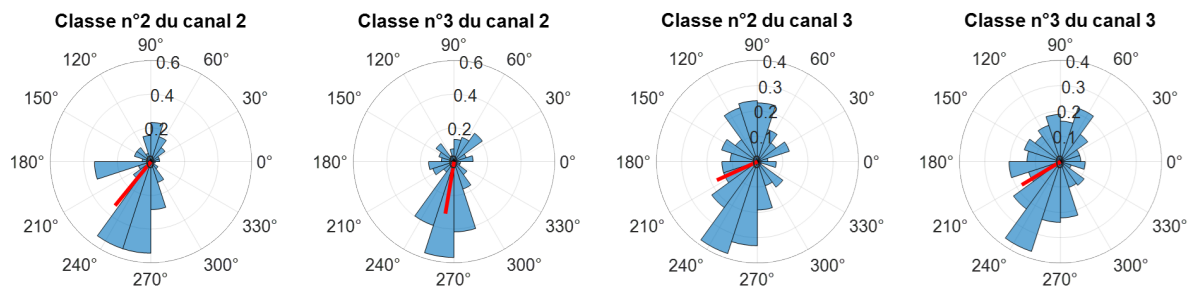


FIGURE 6.7 – Phase instantanée du signal de référence (sinusoïdal à 1.2Hz) à chaque instant de spike de deux classes de deux électrodes enregistrées simultanément durant un protocole oddball

temps de manière systématique (p-values de 0.46 et 0.77 pour les SU des canaux 2 et 3 respectivement). En revanche, les phases médianes des SU du canal 3 sont significativement différentes de celles du canal 2 (p-value maximale à 0.0017) avec un écart de 20° ce qui correspond à un délai de 40ms environ.

Une autre manière d'évaluer les réponses de ces neurones est à travers les OTA de leur taux de décharge, plus particulièrement les latences des OTA respectives. Cette analyse est faite dans le paragraphe suivant, car les OTA des taux de décharge étant des signaux analogiques, nous pouvons les évaluer ensemble avec les OTA des composantes du LFP séparées par la pipeline.

Le LFP et ses composantes

Le signal LFP vu par les microélectrodes est un signal approximativement de la même nature que le signaux enregistrés par les électrodes SEEG (le rapport des surfaces entre l'électrode de référence en micro et une électrode SEEG est approximativement de 1/10, alors qu'il est de plus de 1/10000 pour les microélectrodes de mesure). Par ailleurs, les électrodes SEEG enregistrent à leur tour des réponses significatives aux protocoles qui nous intéressent, dans la pipeline que nous proposons, nous les utilisons pour décomposer les signaux micro en plusieurs composantes. Nous présentons donc, dans la figure 6.8, l'implantation des électrodes SEEG pour le patient que nous étudions.

La première question que nous pouvons nous poser est si les LFPs des microélectrodes x_i (et/ ou leur composantes) répondent au stimulus FPVS comme observé sur certaines électrodes SEEG (en rouge dans la figure 6.8), tout en observant que l'électrode SEEG la plus proche des microélectrodes (F'1) ne répond pas. Les figures 6.9 et 6.10 illustrent la réponse des LFPs despikés x_i (et de leur composantes) au oddball, en temporel et en fréquentiel respectivement, sur tous les canaux des micro-

électrodes. La figure 6.9 représente l'OTA pour chacune des quatre composantes : LFP despiké, x_{local} , x_{pop} et x_{prop} en superposition. La figure 6.10 représente les spectres de ces signaux, l'un en dessous de l'autre.

Un premier constat est que, sans aucune décomposition, les LFP despikés x_i répondent sur tous les canaux mais pas avec la même puissance (amplitude des pics ou du potentiel évoqué). Les canaux 1 et 8 par exemple ne contiennent pas une grande puissance de signal (à noter que ce sont également des canaux avec peu de spikes et sans réponse au oddball de leur taux de décharge). Cette observation laisse penser que les pics des spectres de ces deux canaux à la fréquence du oddball sont plutôt dus à la propagation par conduction volumique qu'à une activité locale. Il est donc utile de chercher à décomposer les LFPs en leur composantes locales ($x_{i,local}$) et leur composantes propagées, communes avec une partie ou une autre des électrodes SEEG macroscopiques (x_{prop} et $x_{i,pop}$).

Nous avons choisi d'utiliser la séparation basée sur trois jeux de données (microélectrodes, SEEG proches et SEEG lointains), séparation la plus complète de la pipeline et utilisable sur nos données réelles car nous disposons des coordonnées des électrodes SEEG. On sépare donc les contacts SEEG en deux groupes de données par rapport à leur distance avec le contact macroscopique le plus proche du site où sont déployés les microélectrodes. Cela nous donne un jeu de données SEEG proche (en noir dans la figure 6.8) contenant 26 signaux situés à moins de 3 cm des micros et un jeu de données SEEG lointaine (en bleu foncé) avec les canaux situés à plus de 6 cm des micros (32 signaux). Nous allons séparer le x_{prop} visibles sur toutes les micros et la SEEG lointaine, du x_{pop} vu par les microélectrodes avec des gains différents et la SEEG proche pour extraire finalement le x_{local} spécifique à chaque contact microélectrode selon l'équation 5.9.

L'interprétation de ces résultats préliminaires est difficile. Il se trouve que le x_{prop} , qui est le même sur tout les canaux par définition (au gain prêt) répond au oddball. Selon les hypothèses du modèle que nous avons proposé, l'activité propagée est issue de sources lointaines des micro-électrodes (à une distance par rapport à laquelle les distances entre microélectrodes sont négligeables) et que donc son gain devrait être le même sur toutes les microélectrodes. Les résultats ne confirment pas clairement cette hypothèse : même si les amplitudes de x_{prop} sur les 8 canaux sont comparables sur la figure 6.10, elles ne sont pas identiques. Plusieurs explications existent : il est possible que les impédances des microélectrodes ne soient pas strictement les mêmes (découpage/ isolation différents) ; il est également possible que le partage entre les électrodes SEEG proches et lointaines ne soit pas exact, respectivement que des

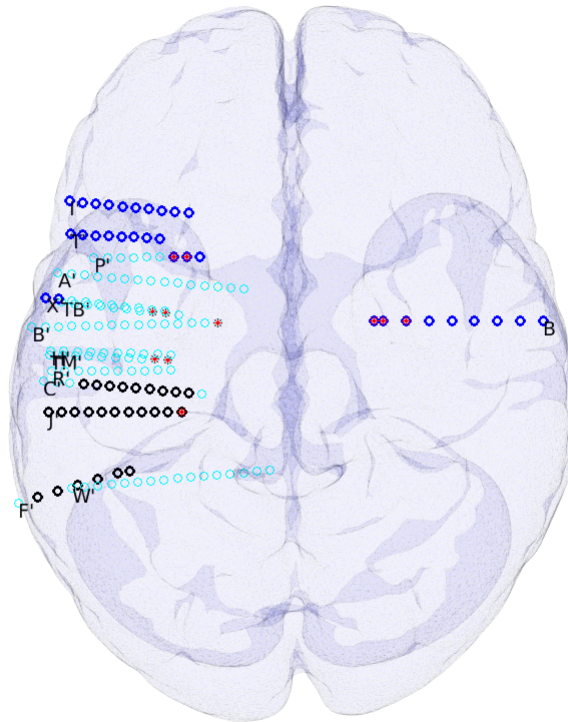


FIGURE 6.8 – Implantation des électrodes SEEG. Les microélectrodes sont déployées au bout de la macroélectrode F'. Les macroélectrodes sont nommées en fonction de la région cérébrale ciblée et les contacts sont numérotés en fonction de leur profondeur (par exemple, F'1 est le contact le plus profond de l'électrode F', qui vise le gyrus fusiforme gauche). En noir, les électrodes SEEG proches, en bleu foncé les lointaines, en bleu clair les non utilisées. L'astérisque rouge indique les électrodes SEEG qui répondent à la stimulation oddball (pics avec un z-score > 3).

sources vues par les électrodes SEEG lointaines soient suffisamment proches pour que leur projections sur les microélectrodes ne soient pas strictement les mêmes. Par ailleurs, des sources oscillatoires à la même fréquence peuvent se combiner pour donner sur les électrodes des activités à la même fréquence mais à des phases différentes [127]. Il est possible donc que cette séparation de x_{prop} ne soit pas parfaite et qu'il soit plus proche ou mélangé à ce que nous avons appelé x_{pop} , c'est à dire des activités visibles à la fois par la SEEG et les micros avec des gains différents. En ce sens, $x_{i,pop}$ et x_{prop} ensemble représentent l'activité LFP visible à la fois sur les microélectrodes et macroélectrodes SEEG.

En revanche, les composantes $x_{i,local}$ sont *a priori* spécifiques aux microélectrodes. Sur les canaux 2 et 3, sur lesquels nous avons observé les réponses des neurones

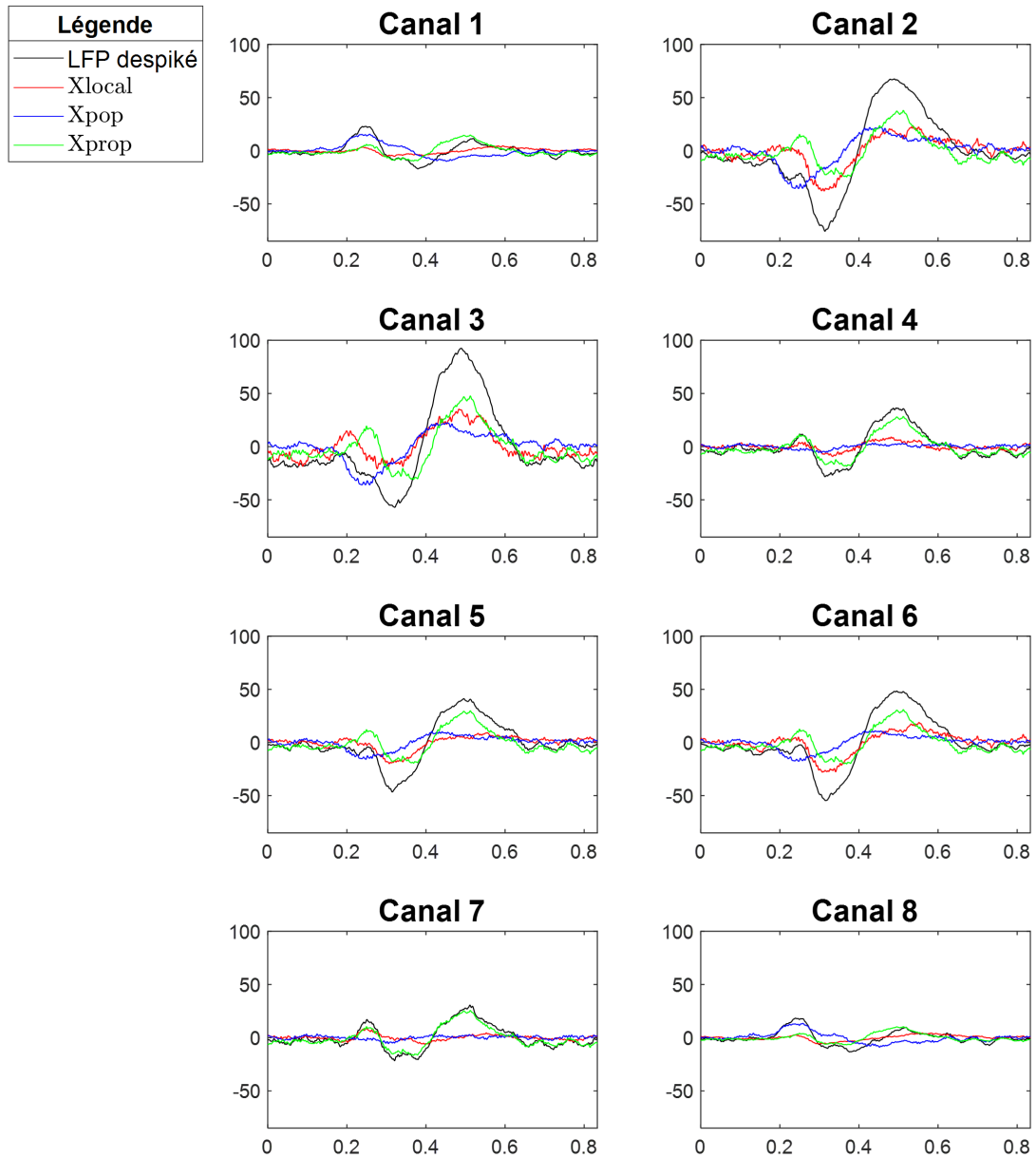


FIGURE 6.9 – Superposition de la OTA des composantes séparées du LFP sur chaque canal (amplitude en μV en fonction du temps).

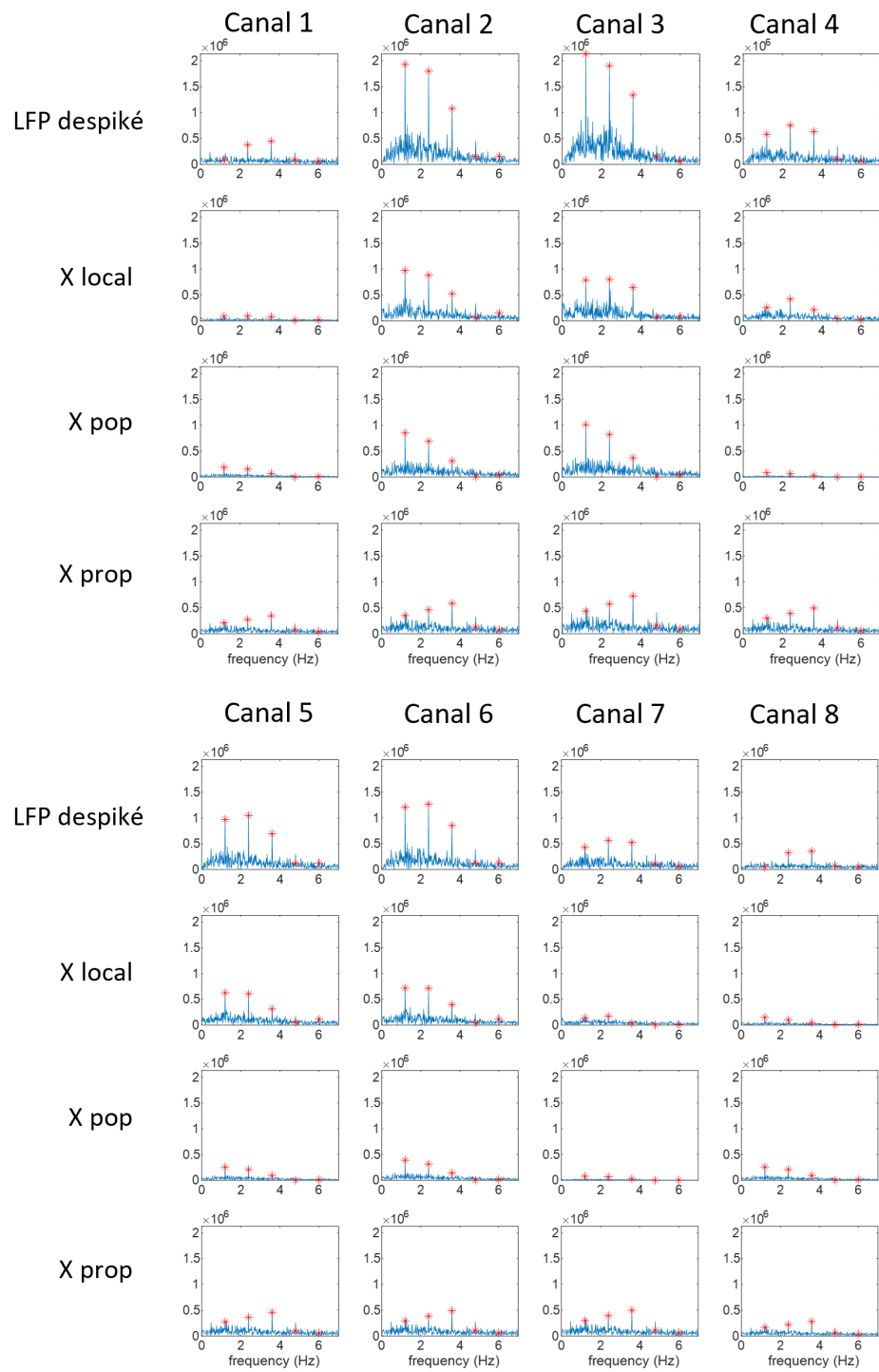


FIGURE 6.10 – Superposition de la FFT des composantes séparées du LFP sur chaque canal.

uniques, les 2 LFP locaux répondent au oddball, alors qu'il n'y a plus d'activité synchrone en LFP sur les microélectrodes 1, 7 et 8 et elle est fortement diminuée sur le canal 4. En absence de vérité de terrain, nous allons analyser ces LFP répondant au protocole (et donc *a priori* corrélées avec un éventuel déphasage/ latence) à la lumière de leurs relations avec le protocole et avec le taux de décharge des neurones individuels. Nous allons pour cela observer les matrices de cross-corrélation et les latences résultantes dans le prochain paragraphe.

Analyses des relations entre les composantes en sortie de pipeline

La figure 6.11 présente les OTA des différentes composantes LFP (despiké, x_{local} , x_{pop} et x_{prop}) superposées par canal, sur le canal 2 (en haut) et le canal 3 (au milieu), puis sur la dernière ligne, la superposition des OTA du taux de décharge des classes de SU de ces deux canaux (sommés). Rappelons que les taux de décharge des SU d'un même canal sont en phase, mais que ceux des SU entre ses deux canaux sont déphasés, c'est pourquoi, apparaissent en pointillés les instants de maximum du taux de décharge des SU de chaque canal.

Une première mesure simple de relation entre des signaux continus est l'inter-corrélation, calculée pour différents décalages temporels. Si elle est suffisamment grande (en valeur absolue), le décalage positif ou négatif du pic de corrélation dans le temps nous informe sur le retard entre les deux signaux analysés. Les résultats des inter-corrélations sont présentés dans les tableaux 6.2 et 6.3. Nous avons cherché à regarder le maximum de corrélation le plus proche entre le firing rate et les LFP : en effet, le firing rate est toujours positif par définition mais les LFP sont eux de moyenne nulle et leur signe dépend de la géométrie de la source par rapport à l'électrode plus que du degré d'activation de la source en question. Dans notre cas, les corrélations sont négatives car le taux de décharge s'accroît sur la pente descendante du LFP.

Il apparaît sur la figure 6.11 que les x_{local} des deux canaux ne sont pas en phase, et quand nous regardons sur les tables 6.4 et 6.5 on s'aperçoit que le déphasage entre le taux de décharge et son x_{local} associé est bien le même sur les deux canaux, le x_{local} semble donc être une activité très liée aux spikes présents sur le canal. Comme les taux de décharge, $x_{2,local}$ et $x_{3,local}$ sont donc déphasés, ce qui fait diminuer leur corrélation même si les deux répondent à la fréquence de oddball (voir corrélogramme dans la figure 6.12). Par ailleurs, sur la même figure, on peut observer que les LFPs despikés des deux canaux sont assez fortement corrélés, mais que cette corrélation est due à l'activité commune avec le SEEG, vraisemblablement propagée. Ces activités

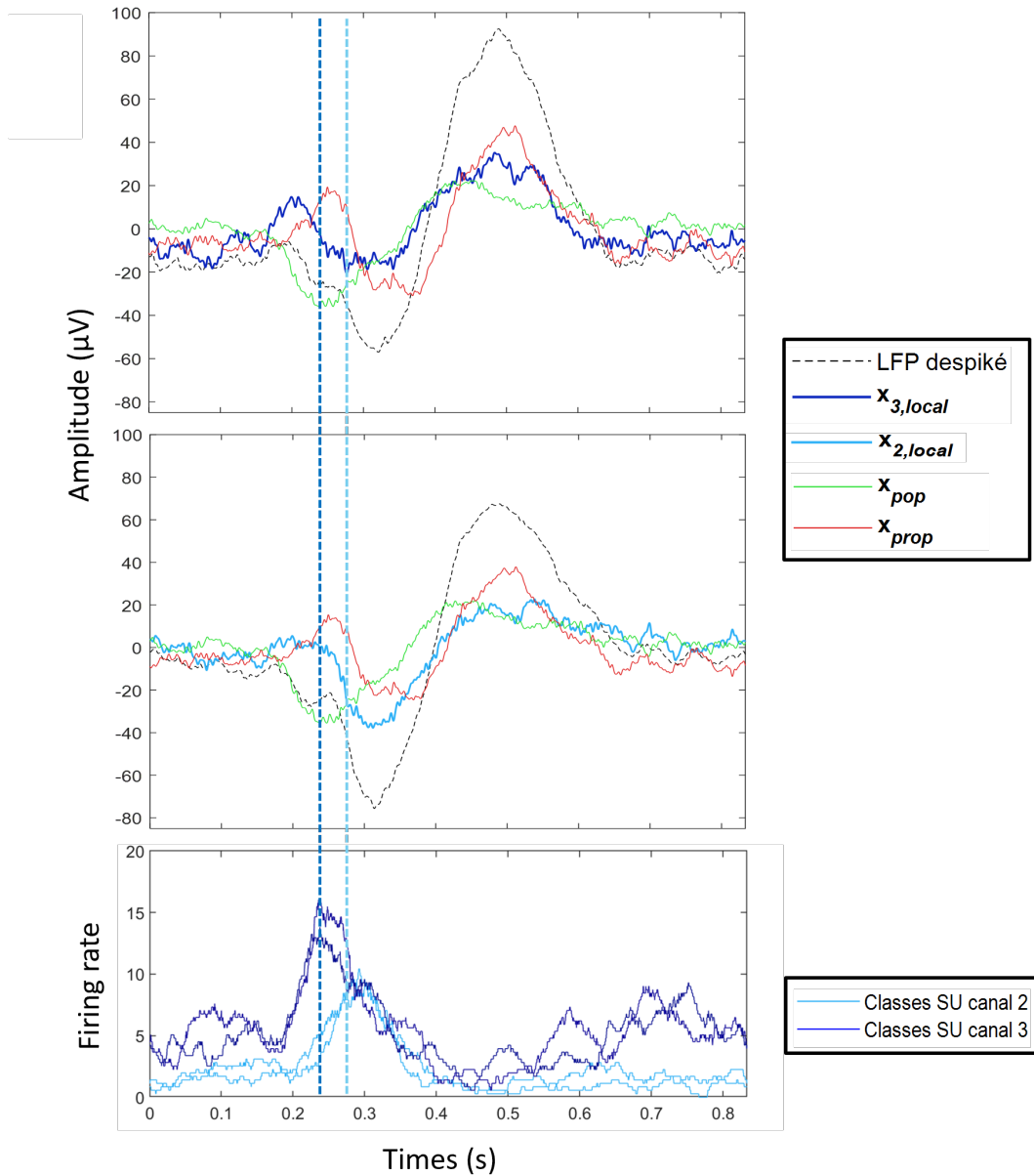


FIGURE 6.11 – OTA des différentes composantes séparées après la pipeline sur deux canaux (nombre de spikes par secondes en fonction du temps), comparé au firing rate des SU de ces mêmes classes. En pointillés bleu ciel, le maximum de firing rate des SU du canal 2 et en pointillés bleu foncé, le maximum de firing rate des SU du canal 3. Les SU d'un même canal étant en phase d'après la PLV 6.7.

propagées ($x_{i,pop}$ et x_{prop}) sont bien sûr fortement corrélées entre elles.

Max(xcorr)	Firing rate (canal 2)	x_2	$x_{2,local}$	$x_{2,pop}$	x_{prop}
Firing rate (SU)	1,00	-0,79	-0,90	-0,89	-0,63
LFP despiké	-0,79	1,00	0,91	0,90	0,83
$x_{2,local}$	-0,90	0,91	1,00	0,93	0,72
$x_{2,pop}$	-0,89	0,90	0,93	1,00	0,64
x_{prop}	-0,63	0,83	0,72	0,64	1,00

TABLE 6.2 – Tableau des corrélations maximales négatives entre les signaux (OTA) du canal 2.

Max(xcorr)	Firing rate (canal 3)	x_3	$x_{3,local}$	$x_{3,pop}$	x_{prop}
Firing rate (SU)	1,00	-0,46	-0,39	-0,5572	-0,45
LFP despiké	-0,46	1,00	0,91	0,78	0,89
$x_{3,local}$	-0,39	0,91	1,00	0,64	0,89
$x_{3,pop}$	-0,56	0,78	0,64	1,00	0,64
x_{prop}	-0,45	0,89	0,89	0,64	1,00

TABLE 6.3 – Tableau des corrélations maximales négatives entre les signaux (OTA) du canal 3.

Latence	Firing rate	LFP despiké	$x_{2,local}$	$x_{2,pop}$	x_{prop}
Firing rate (SU)	0,000	-0,027	-0,035	0,031	-0,055
LFP despiké	0,027	0,000	-0,006	0,047	-0,014
$x_{2,local}$	0,035	0,006	0,000	0,066	-0,019
$x_{2,pop}$	-0,031	-0,047	-0,066	0,000	-0,075
x_{prop}	0,055	0,014	0,019	0,075	0,000

TABLE 6.4 – Tableau des latences entre le maximum de corrélation entre les signaux (OTA) du canal 2.

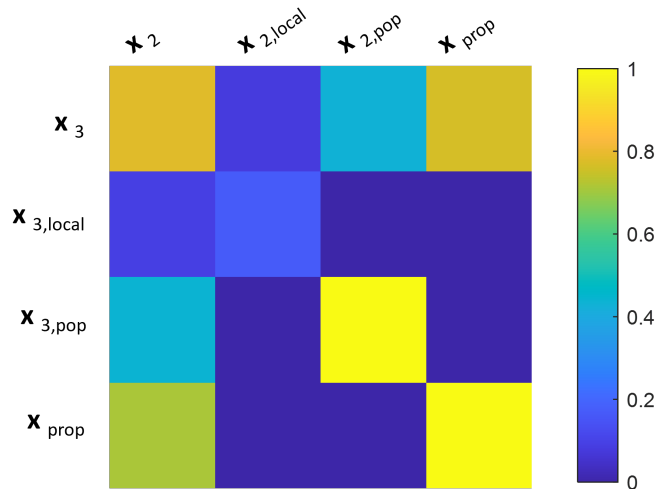


FIGURE 6.12 – Corrélogramme des corrélations entre les différentes composantes LFP de deux canaux (#2 et #3) micro.

Latence	Firing rate	LFP despiké	$x_{3,local}$	$x_{3,pop}$	x_{prop}
Firing rate (SU)	0,000	-0,028	-0,034	0,009	-0,071
LFP despiké	0,028	0,000	0,006	0,037	-0,018
$x_{3,local}$	0,034	-0,006	0,000	0,036	-0,035
$x_{3,pop}$	-0,009	-0,037	-0,036	0,000	-0,076
x_{prop}	0,071	0,018	0,035	0,076	0,000

TABLE 6.5 – Tableau des latences entre le maximum de corrélation entre les signaux (OTA) du canal 3.

6.2 Comparaison entre paradigmes FPVS chez l'Homme

Nous avons enregistré les réponses des activités des SU, MU et LFP à des protocoles de différentes catégories (visages humains parmi des objets, *FaceLoc*, maisons parmi des objets, *HouseLoc*, et visages inconnus parmi un visage inconnu répété, IDEDIS, figure 6.13) et dans plusieurs régions du cortex cérébral, comme l'hippocampe ou encore le gyrus fusiforme. Outre la comparaison des différentes composantes d'un signal sur un même enregistrement, il est aussi possible de comparer les réponses à deux protocoles de stimulations ayant un oddball différent. Comparons dans un premier

temps le protocole *Faceloc* et son équivalent avec les maisons (*Houseloc*). L'objectif de comparaison entre ces deux protocoles est de montrer que les réponses obtenues avec le protocole *Faceloc* sont bien spécifiques aux visages et non au changement d'images. Ainsi, si nous n'obtenons pas de réponse au protocole avec des maisons, c'est une preuve que nous nous trouvons dans une région face-selective. Dans un second temps, nous comparerons des réponses entre *Faceloc* et IDEDIS, le but de cette étude est de montrer que ces deux tâches ne sont pas les mêmes d'un point de vue processus cérébral. Dans cette partie, les données utilisées proviennent de 5 patients, 4 femmes et 1 homme entre 23 et 42 ans. Tous souffrent d'une épilepsie temporelle médiane et possèdent une électrode dans le fusiforme moyen (hémisphère gauche ou droite).

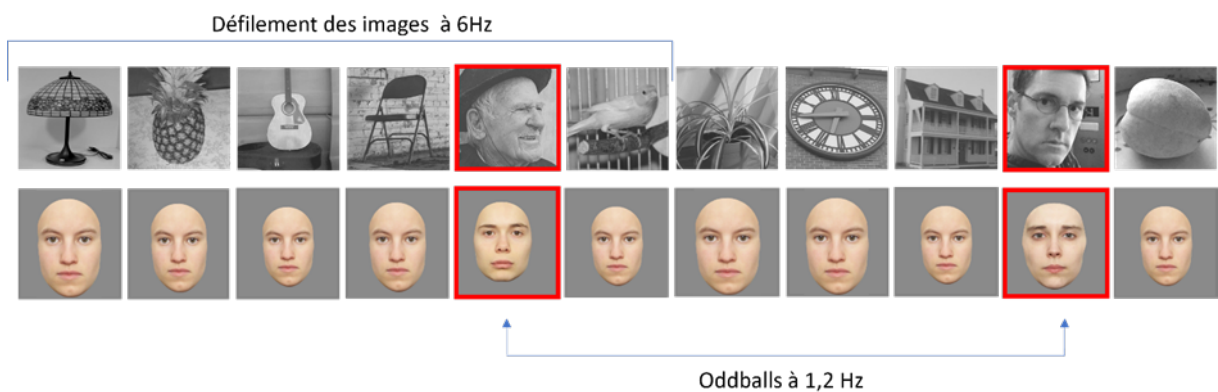


FIGURE 6.13 – Protocoles oddballs étudiés, en haut le protocole de sélection aux visages (*Faceloc*) et en bas le protocole de discrimination de l'identité (*IDEDIS*).

6.2.1 Région sélective aux visages : FACELOC VS HOUSELOC

Une première approche a été faite par R. Quiroga en analysant les réponses neuronales à la présentation de stimuli visuels isolés face à des visages célèbres ou familiers [119]. Dans notre étude, nous cherchons à mettre en lumière la sélectivité des visages et son temps de réponse dans une région particulière : le gyrus fusiforme. Nous utilisons le premier protocole de la figure 6.13, *Faceloc*. Pour observer les réponses neuronales à ce protocole, nous observons les réponses fréquentielles et temporelles des spikes détectés. L'étude inclut les 5 patients, pour un total de 36 séquences de 70 secondes de protocole ; la partie fréquentielle synthétise les patients sans les distinguer tandis que sur le plan temporel une distinction est faite entre les patients pour lesquels le nombre de neurones décroît face au stimulus et ceux pour qui le nombre de neurones augmente à la présentation du visage. Pour l'étude de *Houseloc*, seuls 3 des 5 patients

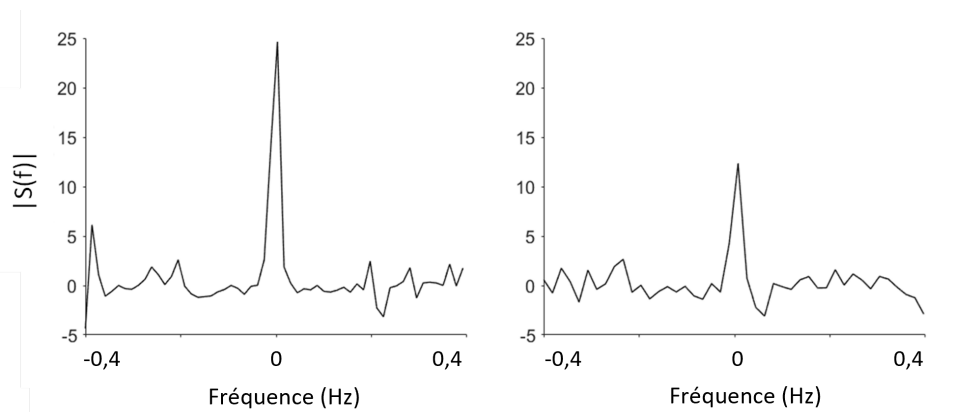


FIGURE 6.14 – *Faceloc* : Moyenne des Z-score sur tous les contacts contenant la somme de la FFT tronquée autour de chaque pic proéminent à la fréquence de l'oddball (1.2Hz et des harmoniques jusqu'à 4.8 Hz) à gauche et de la fréquence de base (6 Hz à 30 Hz) à droite.

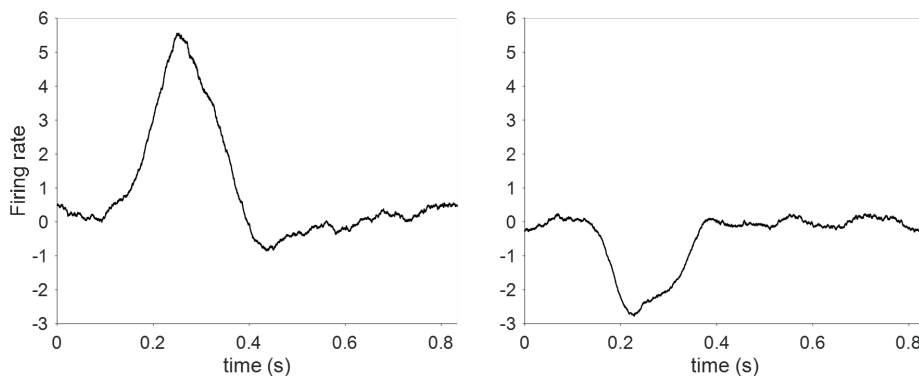


FIGURE 6.15 – *Faceloc* : Firing Rate SUA + MUA, moyenne sur 5 patients, 3 avec une hausse des neurones à gauche et 2 avec une baisse du nombre de neurones à droite, sur l'électrode dans le gyrus fusiforme.

ont été testés car ce protocole est arrivé plus tardivement dans notre étude. Nous enregistrons donc 8 protocoles de 70 secondes dans la même région (gyrus fusiforme moyen). La figure 6.14 présente les résultats fréquentiels.

Nous avons enregistré sur le protocole *Faceloc*, un total de 312 classes (216 SUA + 96 MUA) dont 151 classes répondent à l'oddball (48%) et 50 répondent aussi à la base (16%). Les réponses fréquentielles à l'oddball comme à la base sont significatives sur le protocole *Faceloc*. En comparaison, *Houseloc* ne présente pas une réponse aux maisons significative ($Z\text{-score} < 1.5$ sur la figure 6.16) mais conserve une réponse significative à la base (bien que plus faible). Cette observation confirme que cette région est sensible à la présentation de visages en particulier. En comparaison, ces mêmes patients ont été implantés dans l'hippocampe, et il n'en ressort aucune réponse visible, en temporel comme en fréquentiel sur le paradigme *Faceloc*. L'analyse temporelle figure

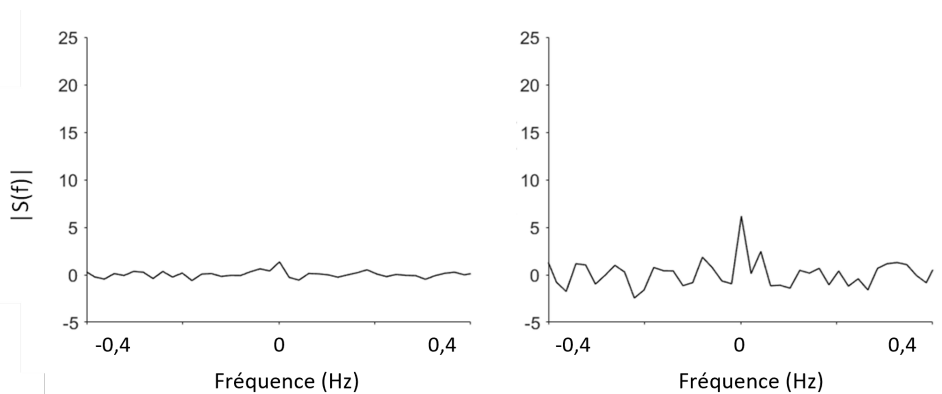


FIGURE 6.16 –]

Houseloc : Moyenne des Z-score sur tous les contacts contenant la somme de la FFT tronquée autour de chaque pic proéminent à la fréquence de l'oddball (1.2 Hz et des harmoniques jusqu'à 4.8 Hz) à gauche et de la fréquence de base (6 Hz à 30 Hz) à droite.

6.15 nous permet de voir qu'il y a une modulation de l'activité neuronale, à la suite de l'apparition d'un visage, sur le firing rate. Cette modulation peut se traduire par une hausse du nombre de spikes mais aussi chez certains patients par une baisse de ce nombre (conforme avec les enregistrement IRM fonctionnels). La variation en hausse de nombre de spike est plus importante que lors de la baisse de celui-ci. Le temps de réponse des différentes classes à ce protocole se situe autour de 120-140 ms après l'apparition de l'oddball visage pour un extremum d'activité (maximum ou minimum) autour de 240 ms. En conclusion, le protocole de stimulation FPVS module l'activité des neurones et la synchronise, modulation visible en EEG, SEEG mais également à l'échelle cellulaire (microélectrodes).

6.2.2 Discrimination de l'identité, un processus plus complexe ?

La capacité à identifier rapidement les visages familiers ou non familiers de ses congénères est une fonction importante chez les êtres vivants, en particulier dans l'espèce humaine décrite depuis longtemps comme un animal social. Ici, nous avons étudié notre groupe de 5 patients avec un paradigme FPVS pour mesurer objectivement cette fonction avec des enregistrements neuronaux. Cela a permis d'observer des réponses neuronales de haut niveau d'individuation des visages. Des résultats en EEG/SEEG ont permis de construire une carte des réponses neuronales à ce paradigme ; réponses qui sont à la fois distribuées et anatomiquement confinées à une bande de cortex allant du gyrus occipital inférieur droit tout le long du gyrus fusiforme latéral. Fait important, les

réponses d'individuation des visages sont limitées antérieurement au gyrus fusiforme antérieur bilatéral, avec une quasi-absence de réponses significatives dans le pôle temporal pourtant largement échantillonné [60]. Cette cartographie à grande échelle fournit des preuves originales que l'individuation des visages est soutenue par une population distribuée, mais anatomiquement limitée, de neurones.

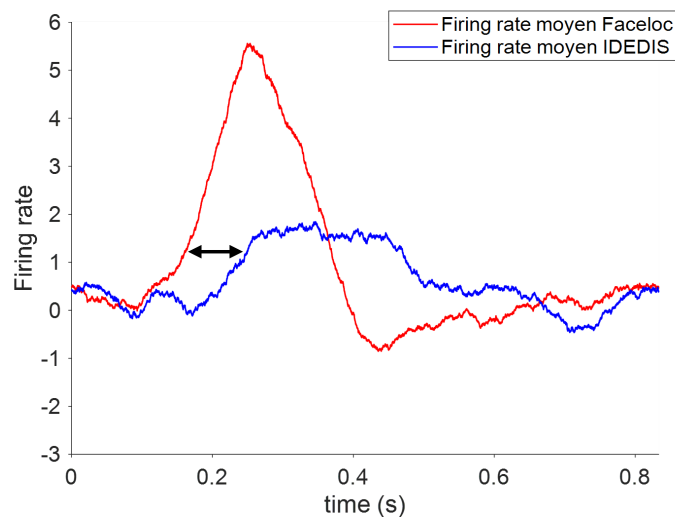


FIGURE 6.17 – Firing Rate SUA + MUA, moyenne sur 5 patients sur IDEDIS (bleu) et *Faceloc* (rouge) sur l'électrode F dans le gyrus fusiforme.

Nous enregistrons pour notre étude à l'échelle cellulaire 20 séquences de 70 secondes de paradigme IDEDIS (figure 6.13). En synthèse, 120 classes de neurones sont détectées (98 SUA + 22 MUA) et 42 classes (35%) répondent au oddball (visage différent) du protocole. Nous observons aussi en comparant les firing rate des classes détectées sur chaque protocole, que le temps de réponse des neurones est plus long de 80 ms en moyenne sur IDEDIS (voir figure 6.17). Le nombre de réponses neuronales est moindre et de moins bonne qualité, ceci est visible sur l'analyse fréquentielle (figure 6.18) en comparant l'amplitude des pics fréquentiels à l'oddball. De plus, le nombre de classes détectées et répondant au protocole IDEDIS par rapport aux réponses sur le protocole *Faceloc*, pourtant enregistré chez les mêmes patients, les mêmes jours ; montre que le processus de discrimination de l'identité est plus complexe que le fait de localiser un visage parmi des objets.

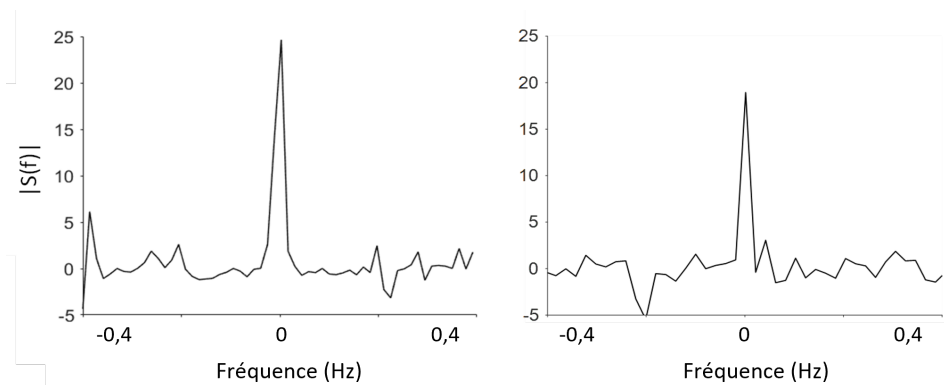


FIGURE 6.18 –]

Moyenne des Z-score sur tous les contacts contenant la somme de la FFT tronquée autour de chaque pic proéminent à la fréquence de l'oddball (1.2 Hz et des harmoniques jusqu'à 4.8 Hz) à gauche sur *Faceloc* et sur IDEDIS à droite.

6.2.3 Effet d'inversion lors du processus de discrimination de l'identité

Dans ces mêmes études EEG/ SEEG sont décrits le moment et la durée de la réponse cérébrale à l'individuation des visages, mais aussi à l'effet d'inversion : la réponse est significativement différente aux visages à l'endroit par rapport aux visages inversés, reflétant alors des processus de discrimination des visages qui vont au-delà des différences physiques visibles. D'un point de vue théorique, cet effet est important car il démontre que le gyrus fusiforme individualise les visages, au-delà des différences de caractéristiques physiques (dans chacun des protocoles, les différences entre les visages individuels sont les mêmes pour les visages à l'endroit et inversés). Cet effet ne peut être démontré dans les données sur les stimuli isolés. De plus, les singes sont peu aptes à individualiser les visages, et ne montrent pas systématiquement d'effet d'inversion [146, 133] : ce type d'étude ne peut être pertinent chez les singes. Dans notre étude à l'échelle microscopique, 20 séquences de 70 secondes de paradigme IDEDIS (figure 6.13) ont été présentées à l'endroit et autant à l'envers. En synthèse, 120 classes de neurones sont détectées (SUA + MUA) et 42 classes (35%) répondent au oddball (visage différent) du protocole ; sur ses 42 classes qui répondent, 15 classes ne répondent qu'aux visages à l'endroit (36%), 11 aux visages à l'envers (26%) et 16 répondent aux deux protocoles (38%).

En moyenne sur la totalité des classes, la réponse fréquentielle aux visages à l'endroit est plus forte que celle aux visages à l'envers (voir figure 6.19). Mais les choses sont plus complexes et variables en réalité. L'un de nos patient répond plus à l'envers

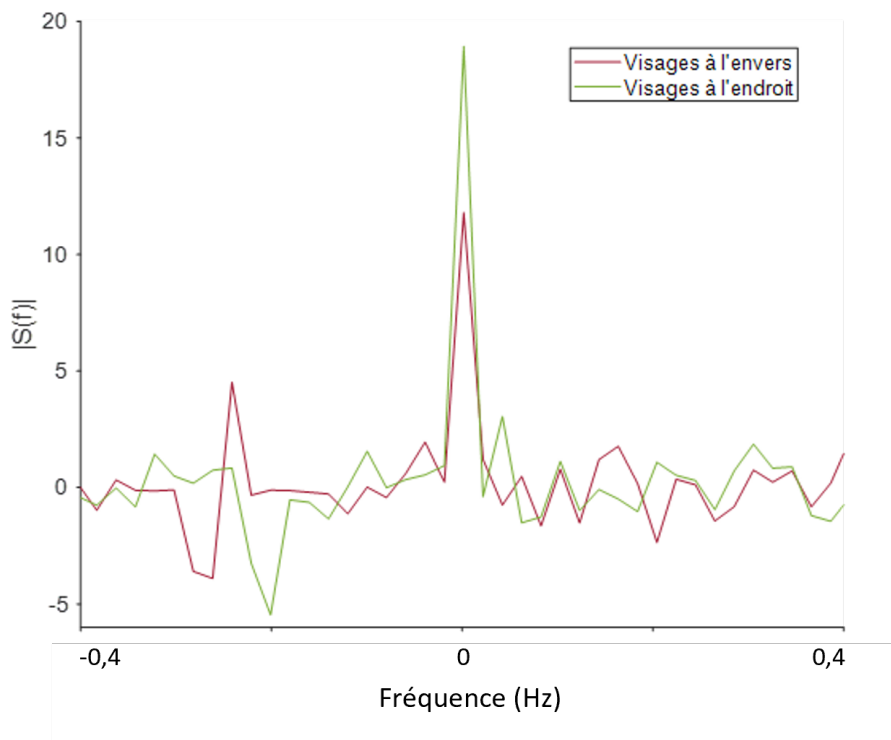


FIGURE 6.19 –]

Moyenne des Z-score sur tous les contacts contenant la somme de la FFT tronquée autour de chaque pic proéminent à la fréquence de l'oddball (1.2 Hz et des harmoniques jusqu'à 4.8 Hz) en vert sur les visages à l'endroit et en rouge sur les visages à l'envers.

qu'à l'endroit et un autre patient n'a pas de modulation visible entre les deux protocoles. Au sein même d'un patient, certaines classes répondent à l'endroit et d'autres à l'envers. Cela rejoint la variabilité sur l'activation ou la désactivation des neurones de la même région chez plusieurs patients face au protocole *Face/oc* de localisation d'un visage. Cette grande variabilité des réponses à l'échelle cellulaire rend complexe la compréhension des processus mis en jeu dans ces exercices cognitifs. Il apparaît en observant les scans crâniens et les IRM fonctionnelles que les microélectrodes sont parfois déployées trop profondément dans le cerveau ou alors trop proches d'une autre région qui ne répond pas de la même manière à nos protocoles (par exemple région qui répond à la base de présentation des images, ce qui induit un 6Hz sur nos enregistrements ou une réponse à des protocoles à l'envers). La difficulté à maîtriser précisément la zone d'implantation des microélectrodes rend compliqué le fait de cibler une région ciblée profonde et peu volumineuse comme un sillon temporal supérieur.

6.3 Conclusion

La méthode de spike sorting de la pipeline semble être très performante sur des signaux réels. La partie despiking est notamment très intéressante dans le contexte de l'étude des activités dans les haute fréquences du LFP (exemple des gammas). La classification des spikes nous offre la possibilité d'étudier le taux de décharge de classes différentes au sein des différents canaux, à noter que le taux de décharge se synchronise sur le oddball de la stimulation avec des latences différentes entre les classes de différents canaux. Cela signifie que des populations de neurones répondent ensemble à un stimulus autour d'un microcontact et non des neurones uniques et indépendants. Quant aux composantes du LFP, il est intéressant de voir que les microélectrodes répondent en LFP (sur plusieurs composantes et canaux) sans que le contact macro le plus proche ne réponde également. Il est possible que cette activité soit propagée mais que l'instrumentation ou l'impédance différente entre micro et macro-électrodes empêche la visualisation de cette activité sur les deux échelles. Cependant, l'activité locale est présente uniquement sur les microélectrodes et elle est fortement corrélée avec le taux de décharges des populations de neurones proches capté par ces microélectrodes, ce qui confirme la caractéristique locale de cette composante $x_{i,local}$. Afin, d'éventuellement mieux comprendre la séparation entre l'activité propagée et de population sur des données réelles, il pourrait être intéressant d'observer l'impact de l'inversion de certaines étapes de notre pipeline en commençant par extraire le $x_{i,local}$ puis les deux autres composantes parmi les activités communes entre les microélectrodes et les électrodes SEEG.

Les résultats que nous obtenons en utilisant des visages parmi des objets démontrent que les cellules que nous avons enregistrées dans le gyrus fusiforme humain sont largement sélectives aux stimuli de type visage. Ces neurones répondent-ils à des caractéristiques faciales discrètes ou à des visages entiers intacts ? Réagissent-ils au corps humain ou à une partie de celui-ci ? Il semblerait que la configuration spatiale du visage (inversé les yeux et la bouche par exemple) n'ai pas d'impact sur la qualité des réponses neuronale. Dans l'étude de Decramer *et al.* en 2021 [26], la plupart des neurones uniques et des sites MUA (d'un patient unique) n'ont pas répondu davantage au visage intact par rapport au même visage flouté (dans lequel les éléments du visage occupaient la même position dans le champ visuel). Le même phénomène a été observé au niveau du LFP. Ces données démontrent que les neurones de visage dans le gyrus fusiforme humain ne sont pas seulement pilotés par des visages intacts avec leurs caractéristiques faciales, en effet la configuration des traits du visage, en

particulier les distances entre les traits, est considérée comme porteuse d'informations diagnostiques essentielles à la reconnaissance des visages [22]). Ces observations sont cohérentes avec un rôle de détection des visages dans cette région. De nouvelles études sont en cours dans notre équipe afin de tester les patients, en SEEG notamment, sur des protocoles avec des membres du corps humains (bras, jambes etc. . .) ou encore avec des protocoles jouant sur la paréidolie (le fait de voir un visage sur un objet [81]), afin d'affiner nos connaissances sur le processus de reconnaissance faciale chez l'Homme. Les résultats observés pour le processus de discrimination de l'identité chez l'Homme sont, en conclusion, très variables. Il est évident que le processus de discrimination est plus complexe que celui de localisation d'un visage. En effet, les neurones sont moins nombreux à répondre, et la réponse est moins forte, de moins bonne qualité. La difficulté d'implantation et le coût des microélectrodes Behnke-Fried nous amène à réfléchir à un changement d'électrodes dans le futur. Un test sur des électrodes tétrodes (DIXI Medical, France), comme à Toulouse [30], sera effectué dans les prochains mois. L'avantage de ces électrodes, outre leur coût, est la possibilité de contrôler plus précisément le déploiement des électrodes dans le cerveau. Il est en effet possible de régler l'angle entre la microélectrode et la macroélectrode associée, ainsi que la longueur de la microélectrode, le tout permet d'avoir des positions relatives des électrodes entre elles et ainsi d'avoir accès à la position de chaque électrode. Chez les nouveaux patients testés cette dernière année, un nouveau type de protocole à vu le jour : une alternance aléatoire de séquences de 70 secondes de *Faceloc* ou de IDEDIS (endroit ou envers), allant de paire avec la volonté d'inclure plus de patients dans l'étude sur la discrimination des visages. L'objectif est de déterminer si un même neurone ou une même classe de neurone répondent aux deux protocoles, afin de vérifier la différence de temps de réponse et du nombre de spikes après stimulation sur la même classe. D'autres protocoles FPVS sont aussi en cours d'analyse en multi-échelle, notamment des protocoles faisant appel à la mémoire en utilisant les visages de personnalités (comme les présidents ou des acteurs célèbres) ou encore des protocoles n'ayant aucun lien direct avec des visages comme les protocoles de langages et de catégorisation sémantiques (Sémantiques Word [154]).

Conclusion générale

Ces dernières années, la recherche clinique en neurosciences autour des enregistrements à l'échelle cellulaire issues de microélectrodes est en pleine expansion, portée notamment par les améliorations technologiques des dispositifs d'enregistrement et de l'avancée des recherches en traitement de l'information et du signal. L'étude du cerveau humain à cette échelle combinée avec d'autres modalités d'électrophysiologie et d'imagerie ouvre la porte à une compréhension plus fine des processus à l'oeuvre dans le cerveau humain, qu'il soit sain ou pathologique. L'information brute acquise sur les électrodes micro restent toutefois un mélange de plusieurs contributions d'activités de différentes natures et échelles, et des outils d'analyse sont nécessaires afin de pouvoir exploiter cette richesse d'informations. L'objectif de cette thèse est de contribuer au développement de ces outils, en proposant des méthodes capables de décomposer les signaux dans le but de pouvoir en analyser les composantes constitutives ainsi que leurs relations. Nous nous plaçons ici dans le contexte des électrodes micros de type Behnke-Fried implantée dans le cerveau humain, et les outils développés sont ainsi dédiés à ce type de mesure.

Notre stratégie d'identification des différentes activités mesurées par les micro-électrodes s'appuie d'abord sur l'origine des courants extracellulaires telle que décrite dans la littérature (et en particulier par Buzsáki *et al.* en 2012 [17]), mais s'est également construite sur l'observation de données réelles enregistrées dans le service d'épileptologie du CHRU de Nancy. Plusieurs modèles de mélanges de signaux plus ou moins complexes ont ainsi pu être élaborés et décrits dans ce manuscrit, et des méthodes de séparation adaptées ont été développées afin de dissocier les différentes contributions s'ajoutant au signal. Le modèle le plus complet que nous proposons voit ainsi s'ajouter l'activité des neurones proches dont les potentiels extracellulaires sont vus par les électrodes à l'activité des populations synaptiques (Local Field Potential ou LFP), cette dernière pouvant elle même être décomposée en trois principaux types de contributeurs en fonction de la distance des générateurs par rapport au site d'enregistrement : une activité propre visible uniquement par chaque électrode micro individuellement, une ou plusieurs activités de la population implantée et de populations voisines vue par plusieurs électrodes micro (avec des coefficients de propagation différents sur chaque micro), et une activité propagée provenant de population lointaine et impactant de la même manière chacune des électrodes.

La première étape de notre chaîne de traitement (ou pipeline) présentée dans le chapitre 3 permet la séparation des spikes et du LFP ainsi que la classification des différents spikes en classes. L'algorithme produit ainsi les classes de spikes provenant d'un ou plusieurs neurones (SU-MU), cette classification étant menée dans l'espace des ondelettes offrant un meilleur pouvoir discriminant entre classes. Cette étape est primordiale pour identifier et isoler les activités provenant directement des neurones proches de l'électrode, cette information à l'échelle cellulaire faisant la singularité des enregistrements de microélectrodes. La particularité de notre méthode est de fournir, en parallèle du clustering, une estimée de la partie LFP du signal dénuée des spikes préalablement détectés, tout en conservant les informations basses fréquences précieuses pour l'analyse ultérieure de cette composante. L'algorithme a été comparé en simulation avec d'autres algorithmes de la littérature récents à la fois sur le versant classification et séparation spike/LFP. Le gain en performance de classification est indéniable et l'extraction des spikes du signal LFP montrent aussi de meilleurs résultats en terme d'élimination des résidus et de préservation des basses fréquences. Cette méthode a fait l'objet d'une publication dans le *Journal of Neural Engineering* [77].

Le signal LFP contient lui aussi des informations d'intérêts, mais reste plus difficile à analyser que les potentiels d'action car il résulte d'un mélange de contributions provenant de différentes populations de synapses entourant les électrodes. Il s'agit donc de séparer ces différentes contributions. Un premier modèle de mélange des signaux LFP de microélectrodes est présenté dans le chapitre 4 et s'intéresse en particulier à la suppression du potentiel de référence par rapport auquel les électrodes micro sont enregistrées. En effet, après étude de la physique des électrodes, il apparaît nécessaire d'effectuer un re-référencement de nos données afin d'éliminer l'activité propagée mesurée par l'électrode de référence, dans ce contexte particulier où les positions relatives des capteurs ne sont pas connues et où les méthodes s'appuyant sur des modèles de propagation ne peuvent être appliquées. Nous proposons dans ce chapitre d'adapter une méthode statistique dite de *Zero-reference* permettant d'extraire la composante commune des microélectrodes et assimiler à la mesure de référence. Cette méthode suppose que les signaux étudiés sont stationnaires dans la fenêtre d'étude, ce qui n'est pas le cas des signaux issus de microélectrodes lorsque les fenêtres de temps considérées deviennent trop longues. Ainsi, une version adaptative de la méthode a été développée s'appuyant sur l'algorithme *Recursive Least Square* (RLS) afin de calculer la référence à chaque instant de manière itérative. Cette méthode, baptisée AZR pour *Adaptive Zero-Reference*, permet de séparer la référence des basses fréquences locales mais aussi de supprimer des artefacts communs en préservant les

basses fréquences du signal contrairement à d'autres méthodes de reréférencement de la littérature. Cette méthode a fait l'objet d'une publication lors d'un challenge organisé par l'université de Leicester dans le cadre du workshop Sushi [66] (annulé pour cause de covid-19), challenge pour lequel nous avons remporté le premier prix. Elle a également été publiée dans la conférence Biosignal 2021 [65].

La principale faiblesse de la méthode de reréférencement présentée ci-dessus est l'hypothèse de décorrélation des activités de référence avec celles des électrodes de mesures, sachant que l'électrode de référence se trouve parmi les électrodes de mesures et est donc impactée, du moins en partie, par les mêmes sources. Ce modèle n'étant pas parfaitement adapté à notre dispositif d'enregistrement, nous proposons dans le chapitre 5 un autre modèle de mesure alternatif, plus complet mais aussi plus complexe, qui intègre également l'information mesurée simultanément sur les électrodes SEEG. A partir de ce second modèle multi-échelles, nous séparons les signaux de microélectrodes en différentes composantes, à savoir les potentiels d'action, le LFP local propre à chaque microélectrode, le LFP propagé provenant de populations lointaines et qui se répercutent de la même manière sur les microélectrodes, et enfin le LFP dû à l'activité de populations locales captées par celles-ci avec des gains variables. Les mesures SEEG sont exploitées en les dissociant en deux groupes : un groupe d'électrodes lointaines sur lesquels ne sont visibles que les activités propagées, et un groupe d'électrodes proche du site d'implantation micro sur lesquels les activités LFP dites proches sont également visibles. En exploitant les redondances et différences entre ces trois groupes de mesures (micro, SEEG proches et SEEG lointaines), nous montrons qu'il est possible à partir de méthodes d'identification de composantes communes (CSSD et IVA) d'identifier chacune des composantes LFP considérées dans le modèle. De plus, le problème de la référence existant toujours, on décompose la référence ainsi que la SEEG comme une somme d'activités propagées et de population. Nous démontrons en simulation les bonnes performances de ces méthodes, avec un avantage pour l'application en cascade de la méthode CSSD qui permet de prendre en compte des *a priori* sur le mélange de sources.

Cette pipeline de décomposition est ensuite testée sur des données réelles collectées par notre équipe dans le chapitre 6. Après avoir montré les bénéfices de la séparation des composantes des signaux microélectrodes sur l'analyse de leur relations, nous consacrons une section à l'application directe de ces recherches à l'analyse des réponses neuronales à des stimuli FPVS de reconnaissance faciale. L'analyse des classes de spikes identifiées permet d'étudier la réponse spécifique d'un ou plusieurs neurones face à un stimulus visuel, quand la SEEG ou l'EEG ne parvient

qu'à fournir une somme de réponses neuronales difficiles à localiser. Nous comparons en particulier les réponses de différentes classes chez 5 patients à des protocoles FPVS ciblant différentes fonctions cognitives chez l'humain : la sélectivité des visages parmi des objets (*Face/oc*), son équivalent avec des maisons (*House/oc*), et enfin la discrimination de l'identité à travers un visage (IDEDIS). Dans un premier temps, nous vérifions l'application de la FPVS à l'échelle des microélectrode. Puis, dans un deuxième temps, nous comparons les réponses neuronales aux différents protocoles (en terme de synchronisation avec le stimulus, du nombres de spikes et de la latence de la réponse).

Perspectives. Parmi les perspectives futures de ce travail vient la mesure de la connectivité entre nos composantes, encore trop peu exploitée dans le cadre de cette thèse. En effet, pour ce travail nous avons utiliser les outils rapides et simples que sont la corrélation et la cross-corrélation pour évaluer la synchronie et le déphasage de nos signaux. Les méthodes d'analyse des séries temporelles multivariées telles que la fonction de transfert directe ou la cohérence partielle dirigée sont autant de pistes afin de mettre à jour non seulement des relations, mais aussi des causalités entre les composantes identifiées. Il serait notamment très informatif de détecter une notion de causalité entre une ou plusieurs de nos composantes LFP et les rasters des classes de neurones répondant au stimulation FPVS.

Une autre voie est celle de l'observation de nouvelles composantes, notamment entre les oscillations gamma captées par les microélectrodes et celles enregistrées par les électrodes macroscopique SEEG, afin de déterminer leur lien avec les potentiels d'actions neuronaux et la variation du taux de décharges des neurones. En effet la question de l'origine des activités gamma, conséquence directe ou non des contributions des potentiels d'action au signal reste encore à ce jour une question ouverte à laquelle nos méthodes pourraient permettre d'apporter de nouveaux éléments de réponse.

Enfin, les protocoles FPVS utilisés jusqu'à présent ont essentiellement été pensé dans le cadre de mesures SEEG et EEG de scalp des activités évoquées. L'implantation de microélectrodes nous ont invité à repenser et modifier ces protocoles pour les adapter aux questionnements induits par ces mesures. Ainsi depuis peu, nous enregistrons différents protocoles à la suite, sur quelques minutes, afin de pouvoir observer la réponse d'une classe de neurones aux différents protocoles, dans le but de savoir si un même neurone décharge avec la même dynamique, en alternant par exemple des protocoles impliquant des visages et des maisons. L'analyse de ces enregistrements restent encore à être menée et pourrait permettre d'évaluer la spécificité des réponses de certaines régions en fonction des stimuli.

Prochainement, notre laboratoire sera membre d'une étude multi-centres concernant un nouveau type de microélectrodes hybrides, à savoir les tétrodes de DIXI (mentionnées dans le chapitre introductif à l'électrophysiologie). Il sera donc possible pour nous d'adapter et de tester nos algorithmes et méthodologies sur ce type d'électrodes, possédant leurs propres spécificités. Il faudra alors introduire de nouvelles contraintes dans nos modèles, en particulier concernant l'algorithme de classification qui suppose que l'activité d'un neurone unique ne peut être vu par plusieurs électrodes, hypothèse qui devra être remise en question dans le cadre de l'utilisation de ces mesures.

Bibliographie

Références

- [1] Tulay ADALI, Matthew ANDERSON et Geng-Shen FU. « Diversity in Independent Component and Vector Analyses : Identifiability, algorithms, and applications in medical imaging ». In : *IEEE Signal Processing Magazine* 31.3 (2014), p. 18-33.
- [2] T.W. ANDERSON. *An Introduction to Multivariate Statistical Analysis*. Probability and Statistics Series. Wiley, 1958.
- [3] Laura ASTOLFI et al. « Assessing cortical functional connectivity by partial directed coherence : simulations and application to real data ». In : *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 53.9 (2006), p. 1802-1812.
- [4] Rossion B et al. « Hemispheric asymmetries for whole-based and part-based face processing in the human fusiform gyrus. » In : *Journal of Cognitive Neuroscience* 12 (sept. 2000), p. 793-802.
- [5] Luiz A BACCALÁ et Koichi SAMESHIMA. « Partial directed coherence : a new concept in neural structure determination ». In : *Biological cybernetics* 84.6 (2001), p. 463-474.
- [6] Luiz A BACCALÁ, Daniel Y TAKAHASHI et Koichi SAMESHIMA. « Directed transfer function : Unified asymptotic theory and some of its implications ». In : *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 63.12 (2016), p. 2450-2460.
- [7] Luiz A BACCALÁ et al. « Unified asymptotic theory for all partial directed coherence forms ». In : *Philosophical Transactions of the Royal Society A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 371.1997 (2013), p. 20120158.
- [8] Shlomo BENTIN et al. « Electrophysiological studies of face perception in humans ». In : *Journal of cognitive neuroscience* 8.6 (1996), p. 551-565.
- [9] O BERTRAND, F PERRIN et J PERNIER. « A theoretical justification of the average reference in topographic evoked potential studies ». In : *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 62.6 (1985), p. 462-464.
- [10] C. M. BISHOP. « Pattern recognition and machine learning. » In : *Springer* (2006).

- [11] Marcelo BLATT, Shai WISEMAN et Eytan DOMANY. « Superparamagnetic clustering of data ». In : *Physical review letters* 76.18 (1996), p. 3251.
- [12] Matthew J BROOKES, Mark William WOOLRICH et Gareth R BARNES. « Measuring functional connectivity in MEG : a multivariate approach insensitive to linear source leakage ». In : *Neuroimage* 63.2 (2012), p. 910-920.
- [13] Andreas BRUNS et al. « Amplitude envelope correlation detects coupling among incoherent brain signals ». In : *Neuroreport* 11.7 (2000), p. 1509-1514.
- [14] Alessio P BUCCINO et al. « SpikeInterface, a unified framework for spike sorting ». In : *eLife* 9 (2020). Sous la dir. de Laura L COLGIN, Sonja GRÜN et Fabian KLOOSTERMAN, e61834.
- [15] Daniel P. BUXHOEVEDEN et Manuel F. CASANOVA. « The minicolumn hypothesis in neuroscience ». In : *Brain* 125.5 (mai 2002), p. 935-951. eprint : <https://academic.oup.com/brain/article-pdf/125/5/935/17865020/1250935.pdf>.
- [16] G. BUZSÁKI et A. DRAGUHN. « Neuronal oscillations in cortical networks. » In : *Science* (2004).
- [17] György BUZSÁKI, Costas A. ANASTASSIOU et Christof KOCH. « The origin of extracellular fields and currents - EEG, ECoG, LFP and spikes ». In : *Nature Reviews, Neuroscience* 13 (2012), p. 407-420.
- [18] György BUZSÁKI. « Hippocampal sharp wave-ripple : A cognitive biomarker for episodic memory and planning ». In : *Hippocampus* 25.10 (2015), p. 1073-1188.
- [19] L. A. CAMUÑAS-MESA et R. Q. QUIROGA. « A detailed and fast model of extracellular recordings ». In : *Neural computation* 25 (2013), p. 1191-1212.
- [20] Luis A. CAMUÑAS-MESA et Rodrigo Quian QUIROGA. « A Detailed and Fast Model of Extracellular Recordings ». In : *Neural Computation* 25 (2013), p. 1191-1212.
- [21] Joseph J CAPOWSKI. « The spike program : a computer system for analysis of neurophysiological action potentials ». In : *Computer Technology in Neuroscience* (1976), p. 237-51.
- [22] Le CHANG et Doris Y. TSAO. « The Code for Facial Identity in the Primate Brain ». In : *Cell* 169.6 (2017), 1013-1028.e14.
- [23] Fernando J. CHAURE, Hernan G. REY et Rodrigo QUIAN QUIROGA. « A novel and fully automatic spike-sorting implementation with variable number of features ». In : *Journal of Neurophysiology* 120.4 (2018). PMID : 29995603, p. 1859-1871. eprint : <https://doi.org/10.1152/jn.00339.2018>.
- [24] Jason E. CHUNG et al. « A Fully Automated Approach to Spike Sorting ». English (US). In : *Neuron* 95.6 (sept. 2017), 1381-1394.e6.

- [25] S. V. DAVID, N. MALAVAL et S. A. SHAMMA. « Decoupling action potential bias from cortical local field potentials. » In : *Computational intelligence and neuroscience* (2010).
- [26] Thomas DECRAMER et al. « Single-Unit Recordings Reveal the Selectivity of a Human Face Area ». In : *Journal of Neuroscience* 41.45 (2021), p. 9340-9349. eprint : <https://www.jneurosci.org/content/41/45/9340.full.pdf>.
- [27] Jean DELAY. « L'électricité cérébrale ». In : (1973).
- [28] Jean DELAY. *Les ondes cérébrales et la psychologie*. 1942.
- [29] John E. DESMEDT, Vincent CHALKLIN et Claude TOMBERG. « Emulation of somatosensory evoked potential (SEP) components with the 3-shell head model and the problem of 'ghost potential fields' when using an average reference in brain mapping ». In : *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 77.4 (1990), p. 243-258.
- [30] Elodie DESPOUY et al. « Recording local field potential and neuronal activity with tetrodes in epileptic patients ». In : *Journal of neuroscience methods* 341 (2020), p. 108759.
- [31] J. DIEN. « Issues in the application of the average reference : review, critiques and recommendations ». In : *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers* 30.1 (1998), p. 34-43.
- [32] D. DONOHO et I. JOHNSTONE. « Ideal spatial adaptation via wavelet shrinkage ». In : *Biometrika* 81 (1994), p. 425-455.
- [33] Richard O DUDA, Peter E HART et David G STORK. *Pattern classification and scene analysis*. T. 3. Wiley New York, 1973.
- [34] Gaute T EINEVOLL et al. « Modelling and analysis of local field potentials for studying the function of cortical circuits ». In : *Nat Rev Neurosci* 14.11 (2013), p. 770-785. arXiv : [NIHMS150003](https://arxiv.org/abs/150003).
- [35] E. ELEFThERIOU et D. FALCONER. « Tracking properties and steady-state performance of RLS adaptive filter algorithms ». In : *IEEE Transactions on Acoustics, Speech, and Signal Processing* 34.5 (1986), p. 1097-1110.
- [36] P. ELLAWAY. « Cumulative sum technique and its application to the analysis of peristimulus time histograms. » In : *Electroencephalography and clinical neurophysiology* (1978), p. 302-304.
- [37] Itzhak FRIED, Katherine A MACDONALD et Charles L WILSON. « Single Neuron Activity in Human Hippocampus and Amygdala during Recognition of Faces and Objects ». In : *Neuron* 18.5 (1997), p. 753-765.

- [38] Pascal FRIES et al. « Modulation of Oscillatory Neuronal Synchronization by Selective Visual Attention ». In : *Science* 291.5508 (2001), p. 1560-1563. eprint : <http://science.sciencemag.org/content/291/5508/1560.full.pdf>.
- [39] Samuel GARCIA et Christophe POUZAT. « Tridesclous (logiciel) ». In : ().
- [40] John GEWEKE. « Measurement of linear dependence and feedback between multiple time series ». In : *Journal of the American statistical association* 77.378 (1982), p. 304-313.
- [41] John F GEWEKE. « Measures of conditional linear dependence and feedback between time series ». In : *Journal of the American Statistical Association* 79.388 (1984), p. 907-915.
- [42] Edward C. GILMORE et Karl HERRUP. « Cortical development : Layers of complexity ». In : *Current Biology* 7.4 (1997), R231-R234.
- [43] EM GLASER et WB MARKS. « On-line separation of interleaved neuronal pulse sequences ». In : *Data acquisition and processing in biology and medicine*. Elsevier, 1968, p. 137-156.
- [44] Clive WJ GRANGER. « Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods ». In : *Econometrica : journal of the Econometric Society* (1969), p. 424-438.
- [45] Charles M GRAY et al. « Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties ». In : *Nature* 338.6213 (1989), p. 334-337.
- [46] M. GUENOT et J. ISNARD. « Épilepsie et insula ». In : *Neurochirurgie* 54.3 (2008). Traitements chirurgicaux de l'épilepsie, p. 374-381.
- [47] Marc GUÉNOT et al. « SEEG-guided RF Thermocoagulation of Epileptic Foci : Feasibility, Safety, and Preliminary Results ». In : *Epilepsia* 45.11 (2004), p. 1368-1374.
- [48] Kenneth D HARRIS et al. « Accuracy of tetrode spike separation as determined by simultaneous intracellular and extracellular measurements ». In : *Journal of neurophysiology* 84.1 (2000), p. 401-414.
- [49] John A HARTIGAN. *Clustering algorithms*. John Wiley & Sons, Inc., 1975.
- [50] Bin HE et al. « Electrophysiological brain connectivity : theory and implementation ». In : *IEEE transactions on biomedical engineering* 66.7 (2019), p. 2115-2137.
- [51] Oscar HERRERAS. « Local Field Potentials : Myths and Misunderstandings ». In : *Frontiers in Neural Circuits* 10 (2016).

- [52] Joerg F HIPPE et al. « Large-scale cortical correlation structure of spontaneous oscillatory activity ». In : *Nature neuroscience* 15.6 (2012), p. 884-890.
- [53] Bo HJORTH. « An on-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations ». In : *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 39.5 (1975), p. 526-530.
- [54] Janis HOFMANIS et al. « Automatic depth electrode localization in intracranial space ». Anglais. In : *4th International Conference on Bio-inspired Systems and Signal Processing, Biosignals 2011*. Rome, Italie, jan. 2011.
- [55] S. HU, M. STEAD et G.A. WORRELL. « Automatic identification and removal of scalp reference signal for intracranial EEGs based on Independent Component Analysis ». In : *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 54.9 (2007), p. 1560-1572.
- [56] Sanqing HU, M. STEAD et G.A. WORRELL. « Removal of Scalp Reference Signal and Line Noise for Intracranial EEGs ». In : *Networking, Sensing and Control, 2008. ICNSC 2008. IEEE International Conference on*. Avr. 2008, p. 1486-1491.
- [57] Sanqing HU et al. « Lecture Notes in Computer Science : Advances in Neural Networks ». In : Springer-Verlag, 2007. Chap. The Effect of Recording Reference on EEG : Phase Synchrony and Coherence, p. 1273-1280.
- [58] D. H. HUBEL et T. N. WIESEL. « Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex ». In : *The Journal of Physiology* 160.1 (1962), p. 106-154. eprint : <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1113/jphysiol.1962.sp006837>.
- [59] Eyal HULATA, Ronen SEGEV et Eshel BEN-JACOB. « A method for spike sorting and detection based on wavelet packets and Shannon's mutual information ». In : *Journal of Neuroscience Methods* 117.1 (2002), p. 1-12.
- [60] Corentin JACQUES et al. « The neural basis of rapid unfamiliar face individuation with human intracerebral recordings ». In : *NeuroImage* 221 (2020), p. 117174.
- [61] J. JONAS et al. « Focal electrical intracerebral stimulation of a face-sensitive area causes transient prosopagnosia ». In : *Neuroscience* 222.0 (2012), p. 281-288.
- [62] Jacques JONAS et Bruno ROSSION. « Intracerebral electrical stimulation to understand the neural basis of human face identity recognition ». In : *European Journal of Neuroscience* 54 (avr. 2021).
- [63] Jacques JONAS et al. « A face-selective ventral occipito-temporal map of the human brain with intracerebral potentials ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113.28 (2016), E4088-E4097. eprint : <http://www.pnas.org/content/113/28/E4088.full.pdf>.

- [64] Jacques JONAS et al. « Right hemispheric dominance of visual phenomena evoked by intracerebral stimulation of the human visual cortex ». In : *Human Brain Mapping* (2014), to appear.
- [65] P. JURCZYNSKI et al. « Separating local and propagated contributors to the behnke-fried microelectrode recordings. » In : *14th International Conference on Bio-inspired Systems and Signal Processing, BIOSTEC 2021* (2021).
- [66] P. JURCZYNSKI et al. « Zero-reference montage for Behnke-Fried micro-recordings ». In : *The Single Units and Human iEEG Meeting (SUsHi) 2020* (2020).
- [67] Yoshinao KAJIKAWA et Charles E. SCHROEDER. « How Local Is the Local Field Potential ? » In : *Neuron* 72 (2011).
- [68] Yoshinao KAJIKAWA et Charles E. SCHROEDER. « How Local Is the Local Field Potential ? » In : *Neuron* 72.5 (2011), p. 847-858.
- [69] Marcin Jan KAMINSKI et Katarzyna J BLINOWSKA. « A new method of the description of the information flow in the brain structures ». In : *Biological cybernetics* 65.3 (1991), p. 203-210.
- [70] Jon R KETTENRING. « Canonical analysis of several sets of variables ». In : *Biometrika* 58.3 (1971), p. 433-451.
- [71] Paul Tiesinga KIANOUSH BANAIE BOROUJENI et Thilo WOMELSDORF. « Adaptive spike-artifact removal from local field potentials uncovers prominent beta and gamma band neuronal synchronization ». In : *Journal of neuroscience methods* 330 (2020).
- [72] Seung-Jae KIM et al. « Electrophysiological Mapping of Cat Primary Auditory Cortex with Multielectrode Arrays ». In : *Annals of biomedical engineering* 34 (mars 2006), p. 300-9.
- [73] T. KREUZ et al. « Monitoring spike train synchrony. » In : *JNeurophysiol* (2013).
- [74] Jean-Philippe LACHAUX et al. « Measuring phase synchrony in brain signals ». In : *Human brain mapping* 8.4 (1999), p. 194-208.
- [75] S. LE CAM et al. « A bayesian approach for simultaneous spike extraction and sorting ». In : *9th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering, NER 2019*. San Francisco, USA, 2019, p. 993-996.
- [76] S. LE CAM et al. « SEEG dipole source localization based on an empirical Bayesian approach taking into account forward model uncertainties ». In : *NeuroImage* 153.Supplement C (2017), p. 1-15.
- [77] Steven LE CAM et al. « A Bayesian approach for simultaneous spike/LFP separation and spike sorting ». In : *Journal of Neural Engineering* 20.2 (2023), p. 026027.

- [78] Jin Hyung LEE et al. « YASS : Yet Another Spike Sorter ». In : 30 (2017). Sous la dir. d'I. GUYON et al.
- [79] Katia LEHONGRE et al. « Long-term deep intracerebral microelectrode recordings in patients with drug-resistant epilepsy : Proposed guidelines based on 10-year experience ». In : *NeuroImage* 254 (2022), p. 119116.
- [80] Lutz LEISTRITZ et al. « Time-variant modeling of brain processes ». In : *Proceedings of the IEEE* 104.2 (2015), p. 262-281.
- [81] Arnaud LELEU et Diane REKOW. « L'odeur maternelle aide le nourrisson à catégoriser des objets ressemblant à des visages ». In : *médecine/sciences* 38.6-7 (2022), p. 541-544.
- [82] Szymon ŁĘSKI et al. « Frequency Dependence of Signal Power and Spatial Reach of the Local Field Potential ». In : *PLoS Computational Biology* 9.7 (2013). arXiv : [arXiv:1302.4559v1](https://arxiv.org/abs/1302.4559v1).
- [83] Michael LEWICKI. « A review of methods for spike sorting : The detection and classification of neural action potentials ». In : *Network (Bristol, England)* 9 (déc. 1998), R53-78.
- [84] M.H. LIBENSON. *Practical approach to electroencephalography*. Elsevier Health Sciences, 2012.
- [85] Stefanie LIEBE et al. « Theta coupling between V4 and prefrontal cortex predicts visual short-term memory performance. » In : *Nature Neuroscience* (2012), p. 456-464.
- [86] H. LINDÉN et al. « Modeling the spatial reach of the LFP. » In : *Neuron* (2011), p. 859-872.
- [87] Henrik LINDÉN, Klas H PETERSEN et Gaute T EINEVOLL. « Intrinsic dendritic filtering gives low-pass power spectra of local field potentials ». In : *Journal of computational neuroscience* 29.3 (2010), p. 423-444.
- [88] Joan LIU-SHUANG, Anthony M. NORCIA et Bruno ROSSION. « An objective index of individual face discrimination in the right occipito-temporal cortex by means of fast periodic oddball stimulation ». In : *Neuropsychologia* 52 (2014), p. 57-72.
- [89] N. MADHU et al. « A unified treatment of the reference estimation problem in depth EEG recordings ». In : *Med. Biol. Eng. Comput.* 50.10 (2012), p. 1003-1015.
- [90] S. MALLAT. *A wavelet tour of signal processing*. Academic Press, 1999.
- [91] MARTÍN-VÁZQUEZ et Gonzalo et AL. « Diversity of LFPs Activated in Different Target Regions by a Common CA3 Input. » In : *Cerebral cortex* 26 (2016).

- [92] Aileen MCGONIGAL et al. « Stereoelectroencephalography in presurgical assessment of MRI-negative epilepsy ». In : *Brain* 130.12 (sept. 2007), p. 3169-3183. eprint : <https://academic.oup.com/brain/article-pdf/130/12/3169/799205/awm218.pdf>.
- [93] C.M. MICHEL et al. « EEG source imaging ». In : *Clinical neurophysiology* 115.10 (2004), p. 2195-2222.
- [94] Thomas MILDE et al. « A new Kalman filter approach for the estimation of high-dimensional time-variant multivariate AR models and its application in analysis of laser-evoked brain potentials ». In : *Neuroimage* 50.3 (2010), p. 960-969.
- [95] Ronald MILLECCHIA et Thomas MCINTYRE. « Automatic nerve impulse identification and separation ». In : *Computers and Biomedical Research* 11.5 (1978), p. 459-468.
- [96] U MITZDORF. « Current source-density method and application in cat cerebral cortex : investigation of evoked potentials and EEG phenomena ». In : *Physiological reviews* 65.1 (1985), p. 37-100.
- [97] Eva MÖLLER et al. « Instantaneous multivariate EEG coherence analysis by means of adaptive high-dimensional autoregressive models ». In : *Journal of neuroscience methods* 105.2 (2001), p. 143-158.
- [98] K.L. MOORE et W.J. ROHEN. *Clinically Oriented Anatomy*. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
- [99] Matthew J. NELSON et al. « Review of signal distortion through metal microelectrode recording circuits and filters ». In : *Journal of Neuroscience Methods* 169 (2008), p. 141-157.
- [100] Johannes NIEDIEK et al. « Reliable Analysis of Single-Unit Recordings from the Human Brain under Noisy Conditions : Tracking Neurons over Hours ». In : *PLOS ONE* 11.12 (déc. 2016), p. 1-26.
- [101] Anthony M. NORCIA et al. « The steady-state visual evoked potential in vision research : A review ». In : *Journal of Vision* 15.6 (mai 2015), p. 4-4. eprint : https://arvojournals.org/arvo/content_public/journal/jov/933934/i1534-7362-15-6-4.pdf.
- [102] J. O'KEEFE et J. DOSTROVSKY. « The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat ». In : *Brain Research* 34.1 (1971), p. 171-175.
- [103] George C O'NEILL et al. « Measuring electrophysiological connectivity by power envelope correlation : a technical review on MEG methods ». In : *Physics in Medicine & Biology* 60.21 (2015), R271.

- [104] Franklin F. OFFNER. « The EEG as potential mapping : The value of the average monopolar reference ». In : *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 2.1-4 (1950), p. 213-214.
- [105] M. OKUN, A. NAIM et I. LAMPL. « The subthreshold relation between cortical local field potential and neuronal firing unveiled by intracellular recordings in awake rats. » In : *Journal of Neuroscience* (2010), p. 4440-4448.
- [106] Marius PACHITARIU et al. « Kilosort : realtime spike-sorting for extracellular electrophysiology with hundreds of channels ». In : *BioRxiv* (2016), p. 061481.
- [107] J Matias PALVA, Satu PALVA et Kai KAILA. « Phase synchrony among neuronal oscillations in the human cortex ». In : *Journal of Neuroscience* 25.15 (2005), p. 3962-3972.
- [108] Roberto D. PASCUAL-MARQUI. « Discrete, 3D distributed, linear imaging methods of electric neuronal activity. Part 1 : exact, zero error localization ». In : *arXiv :0710.3341 [math-ph], 2007-October-17, [http ://arxiv.org/pdf/0710.3341](http://arxiv.org/pdf/0710.3341)* (oct. 2007), p. 1-16. arXiv : 0710.3341.
- [109] Carlos PEDREIRA et al. « How many neurons can we see with current spike sorting algorithms ? » In : *Journal of Neuroscience Methods* 211.1 (2012), p. 58-65.
- [110] K. H. PETERSEN et G. T. EINEVOLL. « Amplitude variability and extracellular low-pass filtering of neuronal spikes. » In : *Biophysical journal* (2008), p. 784-802.
- [111] T.W. PICTON et al. « Guidelines for using human event-related potentials to study cognition : Recording standards and publication criteria ». In : *Psychophysiology* 37.2 (2000), p. 127-152. eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/1469-8986.3720127>.
- [112] Jonathan W PILLOW et al. « A model-based spike sorting algorithm for removing correlation artifacts in multi-neuron recordings ». In : *PloS one* 8.5 (2013), e62123.
- [113] Gijs PLOMP et al. « The physiological plausibility of time-varying Granger-causal modeling : normalization and weighting by spectral power ». In : *NeuroImage* 97 (2014), p. 206-216.
- [114] Christophe POUZAT et Antoine CHAFFIOL. « Automatic spike train analysis and report generation. An implementation with R, R2HTML and STAR ». In : *Journal of Neuroscience Methods* 181.1 (2009), p. 119-144.
- [115] Christophe POUZAT, Ofer MAZOR et Gilles LAURENT. « Using noise signature to optimize spike-sorting and to assess neuronal classification quality ». In : *Journal of neuroscience methods* 122.1 (2002), p. 43-57.

- [116] R QUIAN QUIROGA, Z NADASDY et Y BEN-SHAUL. « Unsupervised spike detection and sorting with wavelets and superparamagnetic clustering. » In : *Neural computation* 16.8 (2004), p. 1661-1687.
- [117] R. QUIAN QUIROGA et al. « Performance of different synchronization measures in real data : A case study on electroencephalographic signals. » In : *Phys Rev E* (2002).
- [118] Grassberger P QUIAN QUIROGA R Kreuz T. « Event synchronization : a simple and fast method to measure synchronicity and time delay patterns. » In : *Phys Rev E* (2002).
- [119] R. Quian QUIROGA et al. « Invariant visual representation by single neurons in the human brain ». In : *Nature* (2005).
- [120] R. RANTA et N. MADHU. « Reference Estimation in EEG : Analysis of Equivalent Approaches ». In : *IEEE Signal Processing Letters* 19 (jan. 2012), p. 12-15.
- [121] R. RANTA, R. SALIDO-RUIZ et V. LOUIS-DORR. « Reference estimation in EEG recordings ». In : *32nd Ann. Int. Conf. of the IEEE-EMBS*. Buenos Aires, Argentina, août 2010.
- [122] Radu RANTA et al. « Approximate Canonical Correlation Analysis for common/specific subspace decompositions ». In : *Biomedical Signal Processing and Control* 68 (2021), p. 102780.
- [123] S. RAY. « Challenges in the quantification and interpretation of spike-LFP relationships. » In : *Current opinion in neurobiology* (2015), p. 111-118.
- [124] David REGAN. « Human brain electrophysiology ». In : *Evoked potentials and evoked magnetic fields in science and medicine* (1989).
- [125] David REGAN. « Some characteristics of average steady-state and transient responses evoked by modulated light ». In : *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 20.3 (1966), p. 238-248.
- [126] Hernan Gonzalo REY, Carlos PEDREIRA et Rodrigo Quian QUIROGA. « Past, present and future of spike sorting techniques ». In : *Brain Research Bulletin* 119 (2015), p. 106-117.
- [127] Viviana del ROCÍO HERNÁNDEZ-CASTANÓN, Steven LE CAM et Radu RANTA. « On the localization of oscillatory sources from (S)EEG recordings ». In : (2022), p. 3119-3122.
- [128] Stefano Panzeri RODRIGO QUIAN QUIROGA. « Extracting information from neuronal populations : information theory and decoding approaches. » In : *Nature Reviews Neuroscience* 10 (2009), p. 173.

- [129] Gonzalo M. ROJAS et al. « Study of Resting-State Functional Connectivity Networks Using EEG Electrodes Position As Seed ». In : *Frontiers in Neuroscience* 12 (2018).
- [130] Cyrille ROSSANT et al. « Spike sorting for large, dense electrode arrays ». English. In : *Nat. Neurosci.* 19.4 (mars 2016), p. 634-641.
- [131] Bruno ROSSION et Adriano BOREMANSE. « Robust sensitivity to facial identity in the right human occipito-temporal cortex as revealed by steady-state visual-evoked potentials ». In : *Journal of Vision* 11.2 (fév. 2011), p. 16-16. eprint : https://arvojournals.org/arvo/content_public/journal/jov/933481/jov-11-2-16.pdf.
- [132] Bruno ROSSION, Talia L. RETTER et Joan LIU-SHUANG. « Understanding human individuation of unfamiliar faces with oddball fast periodic visual stimulation and electroencephalography ». In : *European Journal of Neuroscience* 52.10 (2020), p. 4283-4344. eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ejn.14865>.
- [133] Bruno ROSSION et Jessica TAUBERT. « What can we learn about human individual face recognition from experimental studies in monkeys ? » In : *Vision research* 157 (2019), p. 142-158.
- [134] Bruno ROSSION et al. « Fast periodic presentation of natural images reveals a robust face-selective electrophysiological response in the human brain ». In : *Journal of Vision* 15.1 (jan. 2015), p. 18-18. eprint : https://arvojournals.org/arvo/content_public/journal/jov/933689/i1534-7362-15-1-18.pdf.
- [135] M.C.W. van ROSSUM. « A novel spike distance ». In : *Neural Computation* 13.4 (2001), p. 751-763.
- [136] J. H. R. Maunsell S. RAY. « Network Rhythms Influence the Relationship between Spike Triggered Local Field Potential and Functional Connectivity ». In : *The Journal of Neuroscience* (2011), p. 12674-12682.
- [137] Ricardo A. SALIDO-RUIZ et al. « A unified weighted minimum norm solution for the reference inverse problem in EEG ». In : *Computers in Biology and Medicine* 115 (2019), p. 103510.
- [138] R. SCHEFFER-TEIXEIRA et al. « On high-frequency field oscillations (> 100 Hz) and the spectral leakage of spiking activity. » In : *Journal of Neuroscience* (2013), p. 1535-1539.
- [139] S. SCHREIBER et al. « A new correlation-based measure of spike timing reliability ». In : *Neurocomputing* (2003), p. 925-931.

- [140] William SIMON. « The real-time sorting of neuro-electric action potentials in multiple unit studies ». In : *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 18.2 (1965), p. 192-195.
- [141] *Site Web du Centre intégré en neuroimagerie et neurostimulation de Québec*. Centre intégré en neuroimagerie et neurostimulation de Québec. 2022. URL : <http://www.cinq.ulaval.ca/EEG>.
- [142] JP STITT et al. « Multiunit neural spike sorting using a discrete gaussian approximation of bayes classifier ». In : *Preocedding of IEEE 24th Annual Northeast Bioengineering Conference*. 2004, p. 1-6.
- [143] Billstrom STYPULKOWSKI Giftakis. « Development of a large animal model for investigation of deep brain stimulation for epilepsy ». In : *Stereotact Funct Neurosurg* 89.2 (2011), p. 111-122.
- [144] Daniel Y TAKAHASHI, Luiz A BACCALÁ et Koichi SAMESHIMA. « Information theoretic interpretation of frequency domain connectivity measures ». In : *Biological cybernetics* 103 (2010), p. 463-469.
- [145] Takashi TAKEKAWA, Yoshikazu ISOMURA et Tomoki FUKAI. « Accurate spike sorting for multi-unit recordings ». In : *European Journal of Neuroscience* 31.2 (2010), p. 263-272. eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1460-9568.2009.07068.x>.
- [146] Jessica TAUBERT et al. « The impact of stimulus size and orientation on individual face coding in monkey face-selective cortex ». In : *Scientific reports* 8.1 (2018), p. 1-9.
- [147] Emilia TÓTH et al. « Intracranial neuronal ensemble recordings and analysis in epilepsy ». In : *Journal of Neuroscience Methods* 260 (2016), p. 261-269.
- [148] Harry TRAN. « Signatures extracellulaires des potentiels d'action neuronaux : modélisation et analyse ». 2019LORR0125. Thèse de doct. 2019.
- [149] Harry TRAN et al. « Fast simulation of extracellular action potential signatures based on a morphological filtering approximation ». In : *Journal of Computational Neuroscience* 48 (jan. 2020).
- [150] « Une illustration d'une synapse entre deux neurones ». In : (mars 2023). sous license CC BY-NC 4.0.
- [151] Jonathan D VICTOR et Keith P PURPURA. « Metric-space analysis of spike trains : theory, algorithms and application ». In : *Network : Computation in Neural Systems* 8.2 (1997), p. 127-164.

- [152] Jonathan D. VICTOR et Keith P. PURPURA. « Nature and precision of temporal coding in visual cortex : a metric-space analysis. » In : *Journal of neurophysiology* 76 2 (1996), p. 1310-26.
- [153] Martin VINCK et al. « Improved measures of phase-coupling between spikes and the Local Field Potential ». In : *Journal of Computational Neuroscience* 33.1 (oct. 2012), p. 53-75.
- [154] Angelique VOLFART et al. « Implicit, automatic semantic word categorisation in the left occipito-temporal cortex as revealed by fast periodic visual stimulation ». In : *NeuroImage* 238 (2021), p. 118228.
- [155] Norbert WIENER. « What is information theory ». In : *IRE Transactions on Information Theory* 2.2 (1956), p. 48.
- [156] Jasper WOUTERS, Fabian KLOOSTERMAN et Alexander BERTRAND. « Towards online spike sorting for high-density neural probes using discriminative template matching with suppression of interfering spikes* ». In : *Journal of Neural Engineering* 15.5 (2018), p. 056005.
- [157] D. YAO. « A method to standardize a reference of scalp EEG recordings to a point at infinity ». In : *Physiological Measurement* 22 (2001), p. 693-711.
- [158] D. YAO. « High-resolution EEG mapping : an equivalent charge layer approach. » In : *Phy. Med. Biol.* (2003).
- [159] Jun YAO et Julius P.A. DEWALD. « Evaluation of different cortical source localization methods using simulated and experimental EEG data ». In : *NeuroImage* 25 (2005), p. 369-382.
- [160] Pierre YGER et al. « A spike sorting toolbox for up to thousands of electrodes validated with ground truth recordings in vitro and in vivo ». In : *eLife* 7 (2018). Sous la dir. de David KLEINFELD, e34518.
- [161] Stavros ZANOS et al. « Relationships between spike-free local field potentials and spike timing in human temporal cortex ». In : *Journal of Neurophysiology* 107 (2012), p. 1808-1821.
- [162] Theodoros P. ZANOS, Patrick J. MINEAULT et Christopher C. PACK. « Removal of Spurious Correlations Between Spikes and Local Field Potentials ». In : *J Neurophysiology* 105 (2011), p. 474-486.
- [163] HP ZAVERI, RB DUCKROW et S SPENCER. « Concerning the observation of an electrical potential at a distance from an intracranial electrode contact ». In : *Clinical Neurophysiology* 120 (2009), p. 1873-1875.

- [164] Guoxu ZHOU et al. « Linked Component Analysis From Matrices to High-Order Tensors : Applications to Biomedical Data ». In : *Proceedings of the IEEE* 104 (2016), p. 310-331.

Liste des Travaux

Conférences internationales

P. JURCZYNSKI et al. « Zero-reference montage for Behnke-Fried micro-recordings ». In : *The Single Units and Human iEEG Meeting (SUsHi) 2020* (2020).

Conférences internationales à comité de lecture

P. JURCZYNSKI et al. « Separating local and propagated contributors to the behnke-fried microelectrode recordings. » In : *14th International Conference on Bio-inspired Systems and Signal Processing, BIOSTEC 2021* (2021).

Journaux internationaux à comité de lecture

S. LE CAM et al. « A Bayesian approach for simultaneous spike/LFP separation and spike sorting ». In : *Journal of Neural Engineering* (2022).

Étude de relations entre activités aux échelles cellulaires et macroscopiques. Application au système visuel de reconnaissance des visages.

Résumé : Les techniques actuelles permettent l'exploration de l'activité électrique cérébrale à différentes échelles spatiales, comme l'EEG de surface, la SEEG, ou les enregistrements par micro-électrodes. L'EEG/SEEG offrent une vision de l'activité à l'échelle macroscopique, largement dominée par l'activité synaptique des populations de neurones synchronisées, plus ou moins éloignées des électrodes. Au niveau des enregistrements micro, l'activité est un mélange entre les potentiels d'action (PA) des neurones très proches de l'électrode et le LFP (principalement d'origine synaptique) provenant des populations environnantes ainsi que des populations lointaines par propagation volumique. L'identification des différentes contributions qui s'ajoutent pour former le signal de chaque micro-électrode est une condition préalable à l'étude des relations entre ces composantes. Le principal objectif de ce travail est de séparer les différentes contributions dans les signaux enregistrés par les micro-électrodes. Il s'agit dans un premier temps d'extraire et classer les PA visibles (despiking et spike sorting), puis de différencier les activités LFP provenant de régions lointaines de celles provenant de la population environnante. Cette deuxième partie, qui peut être abordé à l'échelle des micro-électrodes uniquement, peut aussi prendre en compte l'étendue spatiale des sources impactant ces mesures micro, en s'appuyant notamment sur les enregistrements SEEG simultanés. Le deuxième objectif est l'étude des composantes (spikes, LFP) identifiées au préalable à l'aide des méthodes introduite dans ce travail de thèse, et de leurs relations intra et inter-échelles. Sur la base des protocoles d'enregistrement employés dans l'équipe, les activités multi-échelles des structures impliquées dans la reconnaissance faciale sont décrites et leurs relations sont analysées, notamment dans le contexte des protocoles visuels rapides périodiques utilisés pour étudier les mécanismes de la reconnaissance des visages chez l'Homme.

Mots clés : Microélectrodes, spike sorting, séparation en composantes, études de relations multi-échelles.

**Study of relationships between activities at cellular and macroscopic scales.
Application to the visual face recognition system.**

Abstract : Current techniques allow the exploration of brain electrical activity at different spatial scales, such as surface EEG, SEEG, or microelectrode recordings. EEG/SEEG offer a view of activity at the macroscopic scale, largely dominated by the synaptic activity of synchronised neuron populations, more or less distant from the electrodes. At the micro level, the activity is a mixture of action potentials (APs) from neurons very close to the electrode and LFPs (mainly of synaptic origin) from surrounding populations as well as from distant populations by volume propagation. The identification of the different contributions that add up to the signal of each microelectrode is a prerequisite to study the relationships between these components. The main objective of this work is to separate the different contributions in the signals recorded by the microelectrodes. The first step is to extract and classify the visible APs (despiking and spike sorting), and then to differentiate the LFP activities coming from distant regions from those coming from the surrounding population. This second part, which can be approached at the microelectrode scale only, can also take into account the spatial extent of the sources impacting these micro measurements, relying in particular on simultaneous SEEG recordings. The second objective is to study the components (spikes, LFP) previously identified using the methods introduced in this thesis, and their intra and inter-scale relationships. Based on the recording protocols used in the team, the multi-scale activities of the structures involved in face recognition are described and their relationships are analysed, especially in the context of the periodic fast visual protocols used to study the mechanisms of face recognition in humans.

Keywords : Microelectrodes, spike sorting, component separation, multi-scale studies.