

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

MODÉLISATION DE LA RÉPONSE DU CORTEX VISUEL SUITE À  
UNE STIMULATION ÉLECTRIQUE

JEAN-SÉBASTIEN PY  
DÉPARTEMENT DE GÉNIE ÉLECTRIQUE  
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION  
DU DIPLÔME DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES  
(GÉNIE ÉLECTRIQUE)

FEVRIER 2004



National Library  
of Canada

Bibliothèque nationale  
du Canada

Acquisitions and  
Bibliographic Services

Acquisitions et  
services bibliographiques

395 Wellington Street  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

395, rue Wellington  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

*Your file   Votre référence*

*ISBN: 0-612-91965-X*

*Our file   Notre référence*

*ISBN: 0-612-91965-X*

The author has granted a non-exclusive licence allowing the National Library of Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of this thesis in microform, paper or electronic formats.

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque nationale du Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de cette thèse sous la forme de microfiche/film, de reproduction sur papier ou sur format électronique.

The author retains ownership of the copyright in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

---

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this dissertation.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de ce manuscrit.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the dissertation.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

**Canada**

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL  
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé :

MODÉLISATION DE LA RÉPONSE DU CORTEX VISUEL SUITE À  
UNE STIMULATION ÉLECTRIQUE

présenté par : PY Jean-Sébastien

en vue de l'obtention du diplôme de : Maîtrise ès sciences appliquées

a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

M. BRAULT Jean-Jules, Ph.D., président

M. LEPORÉ Franco, Ph.D., membre

M. SAWAN Mohamad, Ph.D., membre et directeur de recherche

*A Pucca...*

## REMERCIEMENTS

Je voudrais remercier mon directeur de recherche, monsieur M. Sawan, qui a su me proposer ce projet, croire en moi et me guider au cours de ces années. Je remercie monsieur J.J. Brault, dont l'ouverture d'esprit inspire à toujours chercher des solutions nouvelles. Je remercie monsieur F. Leporé, dont l'aide décisive me permet aujourd'hui de vous proposer ce mémoire. Je les remercie aussi d'avoir accepté de participer à l'examen de ce mémoire. Je remercie tous ceux qui m'ont aidé au cours de mes travaux. Monsieur A.Chapman, qui m'a accepté dans son laboratoire dans le simple but d'aider un étudiant qui en avait besoin. Monsieur R. Gulrajani, récemment décédé, qui m'a prodigué des conseils et des intuitions précieuses. Monsieur S. Molotchnikov qui m'a proposé son aide, et son équipe pour leur accueil chaleureux. Je les remercie tous pour la générosité de leur aide et pour leur ouverture d'esprit, qui représentent pour moi la beauté essentielle de la recherche. Je remercie le CRSNG\* pour son support financier.

Merci à tous ceux qui ont contribué dans l'ombre. L'oubli passera peut-être, mais ce mémoire contient leur influence. Merci à mon père pour son aide et ses encouragements constants. Merci aux amis parce qu'ils sont mon oxygène.

Merci à tout et tous ceux qui font que la vie d'un étudiant à Montréal est superbe.

\*CRSNG : Conseil de Recherche en Sciences Naturelles et en Génie du Canada.

## RÉSUMÉ

L'équipe Cortivision du laboratoire de neurotechnologies PolySTIM cherche à mettre au point un stimulateur visuel cortical entièrement implantable. Il s'agit d'une matrice d'électrodes, insérée à 1mm de profondeur et couplée à un stimulateur versatile. Les difficultés sont considérables. Sur le plan technologique, il faut que la matrice soit biocompatible pour être implantée définitivement, et que le stimulateur soit suffisamment miniaturisé pour être implanté sous la surface du crâne. Enfin, on veut se débarrasser des liens filaires avec l'extérieur. D'autre part, la mise en place des essais, chez le primate puis sur l'homme, est difficile pour des raisons d'éthique, de coûts et de délais.

Mettre en place une modélisation des effets électriques de la stimulation sur le tissu cortical permettrait d'aider à la mise en œuvre de l'implant. Il serait ainsi possible de prévoir certains effets, de se passer de certains tests ou de mieux cibler les besoins technologiques du prototype. De plus, cette simulation permettrait de faire un pas de plus vers une validation théorique de nos méthodes et de nos choix.

Nous voulons donc modéliser la couche 4 du cortex visuel V1 par un très grand réseau de neurones biologiquement réalistes. Leurs paramètres internes devront être conformes à la littérature. Ce réseau, couplé à une modélisation des interactions entre électrodes et tissu, permettra de modéliser la réaction du cortex à des stimulations électriques directes. L'échelle de grandeur de notre tissu simulé doit être suffisante pour couvrir plusieurs électrodes de stimulation.

Nous avons développé une simulation sous NEURON. Ce logiciel permet d'effectuer une grande versatilité d'échelle. La précision de la description microscopique de chaque neurone, ainsi la taille des réseaux est en principe illimitée. Nous avons développé un certain nombre d'outils nécessaires. Tout d'abord un générateur de scripts fournit notre réseau de neurones en suivant des règles d'auto-organisation biologiquement réalistes. Nous avons ensuite développé des outils d'interprétation et d'analyse appelés SPIKES et MAPS. Le premier émule l'utilisation d'électrodes de lecture, le second est une carte

permettant de visualiser l'activité du cerveau. Tous ces outils disposent d'une interface graphique et restent configurables en vue des futures adaptations.

Les informations permettant de régler le comportement de notre tissu simulé sont insuffisantes. D'abord, la description de l'anatomie et de la physiologie corticale est incomplète. Ensuite, la modélisation implique des simplifications rendant certains paramètres biologiquement irréalistes. Nous voulons aussi vérifier que notre modèle saura s'adapter aux premiers résultats d'expérimentations chez l'homme. Nous avons estimé nécessaire et intéressant de mettre en place des expériences biologiques simples.

Ces expériences ont eu lieu chez le rat au Center for Studies in Behavioral Neurobiology, Department of Psychology, Concordia University. L'expérience consiste en une électrode de stimulation et une série d'électrodes de mesure écartées radialement du point de stimulation. Un certain nombre de paramètres ont été testés, comme l'intensité de stimulation, la fréquence et la quantité de pulses envoyés. L'interprétation de ces résultats expérimentaux donne un certain nombre de caractéristiques microscopiques intéressantes (délais synaptiques, vitesse de transmission dans l'axone) compatibles avec la littérature, et des comportements plus généraux (extension spatiale et temporelle de la réaction, fréquences tolérées, fréquence de fatigue).

Nous avons ensuite introduit ces paramètres dans notre modèle, et des modifications plus profondes ont été nécessaires pour rendre compte des comportements généraux (fatigue à haute fréquence en particulier). Nous avons tenu à utiliser des modèles de neurones et de synapses les plus simples possibles afin d'aider à la rapidité de notre simulation. Finalement, nous démontrons la faisabilité de l'adaptation et la possibilité de rendre compte des phénomènes observés.

## ABSTRACT

The Cortivision team from PolySTIM neurotechnologies laboratory aims at developing a fully-implanted cortical visual stimulator. It consists of a matrix of electrodes, implanted 1mm deep and coupled to a versatile stimulator. There are major difficulties. On a technological level, the matrix has to be biocompatible to be chronically implanted. Moreover, the stimulator must also be miniaturized enough to be implanted beneath the skull. Last, we want to get rid of any transcranial wiring. However, testing on primates and human subjects still meets a lot of difficulties, on account of ethical issues, costs, and delays.

A modelization of the cortical tissue's reaction to electrical stimulation would seem helpful to ensure furthering the development of the implant. Giving us a working alternative to live testing, it would then be possible to predict several effects and assess the technological needs of our prototype. Such simulation would ensure a great leap towards validation our theories, methods and choices.

Our wish is thus to elaborate a model of the layer 4 of the visual cortex V1 using a large-scale network of biologically realistic neurons. Their internal parameters will be conforming to literature. This network, coupled to a model of the interactions between the electrodes and the tissue, will lead to a model the cortex' reactions to direct electrical stimulation. The scale of our simulation must be large enough to cover several stimulating electrodes.

Our simulation was developed using NEURON. This software allows a great versatility of scale. The precision, in the description of each neuron, as well as the size of the network, is virtually unlimited. We have developed several necessary tools. First we devised a script generator that builds our neural network using biologically realistic rules of auto-organization. Then we developed tools for interpretation and analysis named SPIKES and MAPS. The first one emulates the utilization of electrodes, whereas the second one maps the activity. Those tools feature a graphic user interface and are highly configurable in view of future adaptations.

Information used to tune the behavior of our simulated tissue is imprecise. Not only are the anatomical and physiological descriptions of the cortex incomplete, but also modelizing implies several simplifications that render some biological parameters unrealistic. We also wish to verify our model's adaptability to any upcoming human experimentation results. Hence, we found it necessary and interesting to set simple biological experiments.

Those experiments have been performed on rats, at the Center for Studies in Behavioural Neurobiology, Department of Psychology, Concordia University. The procedure consisted of a stimulating electrode, from which several reading electrodes were radially inserted. Several parameters have been tested, such as the stimulation intensity, the frequency, and the number of pulses sent. Interpretation of the results gave several interesting microscopic parameters (synaptic delays, transmission speed along the axon) that are compatible with the literature, and more general behaviors (spatial and temporal extension, tolerated frequencies, fatiguing frequency).

We then introduced those parameters in our model, and more in-depth modifications were necessary to take into account general behaviors (high-frequency exhaustion in particular). We insisted on using the simplest possible models of neuron and synapses to increase the speed of our simulation. Finally, we demonstrated the feasibility of the fitting and the possibility to model the observed reactions.

## TABLE DES MATIÈRES

|                                                                                       |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>REMERCIEMENTS.....</b>                                                             | <b>IV</b>   |
| <b>RÉSUMÉ.....</b>                                                                    | <b>VI</b>   |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                                                 | <b>VIII</b> |
| <b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>                                                       | <b>X</b>    |
| <b>LISTE DES FIGURES.....</b>                                                         | <b>XVI</b>  |
| <b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>                                                       | <b>XIX</b>  |
| <b>LISTE DES EQUATIONS .....</b>                                                      | <b>XX</b>   |
| <b>INTRODUCTION.....</b>                                                              | <b>1</b>    |
| <b>CHAPITRE I – CONSTITUTION DU SYSTÈME VISUEL : MÉCANISME DE L’INNERVATION .....</b> | <b>4</b>    |
| <b>1.1 Le neurone .....</b>                                                           | <b>4</b>    |
| 1.1.1 Généralités .....                                                               | 4           |
| 1.1.2 Mécanismes membranaires.....                                                    | 5           |
| <b>1.2 Les liaisons synaptiques.....</b>                                              | <b>9</b>    |
| <b>1.3 Organisation du cortex visuel V1 .....</b>                                     | <b>11</b>   |
| 1.3.1 Considérations anatomiques .....                                                | 11          |
| 1.3.2 Chemin de l’information visuelle .....                                          | 13          |
| 1.3.3 Organisation en colonnes.....                                                   | 14          |
| 1.3.4 Organisation en couches .....                                                   | 15          |

|                                                                                                 |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>CHAPITRE II - SURVOL DES TRAVAUX DE RECHERCHE DÉDIÉS À LA RÉCUPÉRATION DE LA VISION.....</b> | <b>18</b> |
| <b>2.1 Les non-voyants.....</b>                                                                 | <b>18</b> |
| <b>2.2 Les pistes d'aides technologiques .....</b>                                              | <b>18</b> |
| 2.2.1 Détourner un canal sensoriel.....                                                         | 18        |
| 2.2.2 Les implants électroniques.....                                                           | 19        |
| 2.2.2.1 Implant rétinien .....                                                                  | 20        |
| 2.2.2.2 Stimulateur de nerf optique.....                                                        | 21        |
| 2.2.2.3 Stimulateur cortical .....                                                              | 21        |
| <b>2.3 Présentation des stimulateurs corticaux .....</b>                                        | <b>22</b> |
| 2.3.1 Phosphènes.....                                                                           | 22        |
| 2.3.2 Restitution d'une image simplifiée .....                                                  | 24        |
| <b>2.4 Principes communs aux stimulateurs corticaux.....</b>                                    | <b>24</b> |
| <b>2.5 Travaux de l'équipe Dobelle .....</b>                                                    | <b>26</b> |
| <b>2.6 Travaux sur les implants en profondeur .....</b>                                         | <b>27</b> |
| 2.6.1 Normann et son équipe .....                                                               | 27        |
| 2.6.2 Troyk et son équipe.....                                                                  | 29        |
| 2.6.3 Sawan et l'équipe PolySTIM .....                                                          | 30        |
| <b>CHAPITRE III – SIMULATIONS NEURONALES .....</b>                                              | <b>33</b> |
| <b>3.1 Généralités .....</b>                                                                    | <b>33</b> |
| <b>3.2 Les réseaux de neurones.....</b>                                                         | <b>34</b> |
| <b>3.3 Simulation neuronale à précision microscopique .....</b>                                 | <b>36</b> |
| 3.3.1 Éléments finis.....                                                                       | 36        |

|            |                                                         |           |
|------------|---------------------------------------------------------|-----------|
| 3.3.2      | Outils disponibles.....                                 | 37        |
| 3.3.3      | Choix de l'outil adapté.....                            | 37        |
| <b>3.4</b> | <b>Le logiciel NEURON.....</b>                          | <b>38</b> |
| 3.4.1      | Présentation.....                                       | 38        |
| 3.4.2      | Principe .....                                          | 39        |
| 3.4.3      | Erreurs de NEURON .....                                 | 41        |
| 3.4.4      | Compartimentation en sections et segments .....         | 41        |
| 3.4.5      | Méthodes d'intégration .....                            | 43        |
| 3.4.6      | Les neurones artificiels .....                          | 44        |
| 3.4.7      | Les communications synaptiques .....                    | 46        |
| 3.4.8      | Environnement de programmation. ....                    | 47        |
|            | <b>CHAPITRE IV - MODÉLISATION.....</b>                  | <b>49</b> |
| <b>4.1</b> | <b>Échelle considérée .....</b>                         | <b>49</b> |
| <b>4.2</b> | <b>Environnement de simulation.....</b>                 | <b>50</b> |
| 4.2.1      | Architecture classique de NEURON .....                  | 50        |
| 4.2.2      | Limites de l'architecture classique.....                | 51        |
| 4.2.3      | Architecture assistée .....                             | 51        |
| <b>4.3</b> | <b>Générateur de réseau.....</b>                        | <b>52</b> |
| <b>4.4</b> | <b>Modélisation des électrodes de stimulation. ....</b> | <b>54</b> |
| <b>4.5</b> | <b>Outils d'interprétation et d'analyse .....</b>       | <b>57</b> |
| 4.5.1      | SPIKES .....                                            | 58        |
| 4.5.1.1    | Spécifications .....                                    | 58        |

|                                                        |                                                         |           |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------|
| 4.5.1.2                                                | Modélisation des électrodes de lecture .....            | 59        |
| 4.5.1.3                                                | Implémentation .....                                    | 61        |
| 4.5.2                                                  | MAPS.....                                               | 61        |
| 4.5.2.1                                                | Imagerie de l'activité cérébrale.....                   | 61        |
| 4.5.2.2                                                | Lissages et résolution.....                             | 62        |
| <b>4.6</b>                                             | <b>Prototype d'expérience .....</b>                     | <b>64</b> |
| 4.6.1                                                  | Résultats de SPIKES.....                                | 65        |
| 4.6.1.1                                                | Comportement amorti .....                               | 65        |
| 4.6.1.2                                                | Comportement auto-entretenu .....                       | 67        |
| 4.6.1.3                                                | Comportements limites .....                             | 67        |
| 4.6.2                                                  | Résultats de MAPS .....                                 | 69        |
| <b>CHAPITRE V - EXPÉRIENCES CHEZ LES ANIMAUX .....</b> |                                                         | <b>71</b> |
| <b>5.1</b>                                             | <b>Motivations .....</b>                                | <b>71</b> |
| <b>5.2</b>                                             | <b>Nécessité de la collaboration .....</b>              | <b>71</b> |
| <b>5.3</b>                                             | <b>Choix de l'animal .....</b>                          | <b>72</b> |
| <b>5.4</b>                                             | <b>Contraintes à priori et choix de protocole .....</b> | <b>73</b> |
| 5.4.1                                                  | Contrainte d'électrode.....                             | 73        |
| 5.4.2                                                  | Contrainte mécanique du cortex .....                    | 74        |
| 5.4.3                                                  | Contrainte propre au rat .....                          | 75        |
| 5.4.4                                                  | Contraintes matérielles.....                            | 76        |
| 5.4.5                                                  | Résumé du choix de protocole.....                       | 76        |
| <b>5.5</b>                                             | <b>Protocole détaillé.....</b>                          | <b>77</b> |

|                    |                                                          |           |
|--------------------|----------------------------------------------------------|-----------|
| 5.5.1              | Préparation du rat .....                                 | 77        |
| 5.5.2              | Appareil stéréotaxique .....                             | 78        |
| 5.5.3              | Chirurgie .....                                          | 80        |
| 5.5.4              | Installation de l'électrode de stimulation .....         | 82        |
| 5.5.5              | Installation des électrodes de lecture .....             | 84        |
| 5.5.6              | Enregistrements.....                                     | 86        |
| <b>5.6</b>         | <b>Paramètres testés et résultats.....</b>               | <b>87</b> |
| 5.6.1              | Paramètres de la stimulation .....                       | 87        |
| 5.6.2              | Paramètres de la lecture .....                           | 87        |
| 5.6.3              | Résultats du protocole P1.....                           | 88        |
| 5.6.4              | Résultats du protocole P2 en enregistrement E1.....      | 88        |
| 5.6.5              | Résultats du protocole P2 en enregistrement E2.....      | 92        |
| 5.6.5.1            | Influence de N.....                                      | 92        |
| 5.6.5.2            | Influence de F .....                                     | 93        |
| 5.6.6              | Résultats communs aux enregistrement E1 et E2 .....      | 95        |
| 5.6.6.1            | Profondeur.....                                          | 95        |
| 5.6.6.2            | Amplitude de la stimulation.....                         | 96        |
| <b>CHAPITRE VI</b> | <b>– ADAPTATION DU MODÈLE.....</b>                       | <b>98</b> |
| <b>6.1</b>         | <b>Simplification et démonstration de principes.....</b> | <b>98</b> |
| <b>6.2</b>         | <b>Milieu excessivement excitateurs.....</b>             | <b>98</b> |
| 6.2.1              | Milieu excessivement exciteur fort (MEEF).....           | 99        |
| 6.2.2              | Milieu excessivement exciteur faible (MEEf) .....        | 99        |

|            |                                                                |            |
|------------|----------------------------------------------------------------|------------|
| <b>6.3</b> | <b>Quelques modélisations-prototypes.....</b>                  | <b>101</b> |
| 6.3.1      | Transmission parfaite de signal lors d'une stimulation .....   | 101        |
| 6.3.2      | Transmission avec délai de bouton synaptique.....              | 103        |
| 6.3.3      | Électrode de lecture.....                                      | 105        |
| 6.3.4      | Forme de la stimulation .....                                  | 106        |
| 6.3.5      | Période réfractaire .....                                      | 108        |
| <b>6.4</b> | <b>Amortissement de la réponse neuronale .....</b>             | <b>110</b> |
| 6.4.1      | Milieu exclusivement excitateur .....                          | 111        |
| 6.4.2      | Milieu mixte.....                                              | 113        |
| 6.4.3      | Rétroaction des neurones inhibiteurs sur les excitateurs ..... | 117        |
| 6.4.3.1    | Condition de saturation.....                                   | 118        |
| 6.4.3.2    | Réponse à un pulse.....                                        | 121        |
| 6.4.3.3    | Réponse à un train de pulses.....                              | 121        |
|            | <b>CONCLUSION .....</b>                                        | <b>125</b> |
|            | <b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>                                      | <b>128</b> |

## LISTE DES FIGURES

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1.1 Représentation typique d'un neurone .....                    | 4  |
| Figure 1.2 Membrane et pompe ionique .....                              | 6  |
| Figure 1.3 Stimulations sous-seuil et intégration.....                  | 7  |
| Figure 1.4 Le potentiel d'action et les canaux ioniques .....           | 8  |
| Figure 1.5 Propagation du potentiel d'action .....                      | 9  |
| Figure 1.6 Transmission synaptique typique .....                        | 10 |
| Figure 1.7 Organisation en aires du cortex visuel.....                  | 12 |
| Figure 1.8 Principaux types de neurones de V1 .....                     | 12 |
| Figure 1.9 De l'œil au cortex visuel.....                               | 13 |
| Figure 1.10 Chemin visuel à partir de V1 chez le macaque .....          | 14 |
| Figure 1.11 Module cortical de $2 \times 2 \text{ mm}^2$ .....          | 15 |
| Figure 1.12 Organisation du cortex primaire V1 en couches .....         | 17 |
| Figure 2.1 Implants et circuits de la vision .....                      | 19 |
| Figure 2.2 Schéma de la rétine.....                                     | 20 |
| Figure 2.3 Paramètres essentiels de la stimulation .....                | 23 |
| Figure 2.4 Reconstitution "fil de fer" d'une image .....                | 25 |
| Figure 2.5 Exemple d'architecture d'implant visuel.....                 | 26 |
| Figure 2.6 Matrice d'électrodes utilisée par Normann et son équipe..... | 28 |
| Figure 2.7 Insertion de petits groupes d'électrodes.....                | 30 |
| Figure 2.8 Insertion des matrices d'électrodes .....                    | 31 |
| Figure 3.1 Géométrie neuronale et équation du câble .....               | 40 |
| Figure 3.2 Neurone biologique subdivisé en sections logiques.....       | 42 |
| Figure 3.3 Section divisée en 2 compartiments. ....                     | 43 |
| Figure 3.4 Neurones artificiels.....                                    | 44 |
| Figure 3.5 Fonctionnement de Intfire1. ....                             | 45 |
| Figure 4.1 Architecture classique de NEURON .....                       | 50 |
| Figure 4.2 Notre architecture .....                                     | 52 |

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 4.3 Influence de l'électrode de stimulation sur l'entourage proche .....  | 56 |
| Figure 4.4 Influence de l'électrode de stimulation sur l'entourage éloigné ..... | 57 |
| Figure 4.5 Électrode de mesure. L'électrode de lecture virtuelle fait la.....    | 60 |
| Figure 4.6 Lissage spatial . .....                                               | 63 |
| Figure 4.7 Schéma de principe de la simulation .....                             | 65 |
| Figure 4.8 Affichage SPIKES, cas de base.....                                    | 66 |
| Figure 4.9 Simulation déséquilibrée, régime auto-entretenu .....                 | 67 |
| Figure 4.10 Mise en évidence de la persistance temporelle.....                   | 68 |
| Figure 4.11 Avant la stimulation. ....                                           | 69 |
| Figure 5.1 Appareil stéréotaxique.....                                           | 78 |
| Figure 5.2 Maintien de la tête du rat .....                                      | 79 |
| Figure 5.3 Points de repères des os du crâne du rat. ....                        | 80 |
| Figure 5.4 Insertion des électrodes de référence.....                            | 81 |
| Figure 5.5 Ablation de l'os au-dessus de V1 .....                                | 81 |
| Figure 5.6 Électrode de stimulation.....                                         | 82 |
| Figure 5.7 Forme d'un pulse .....                                                | 83 |
| Figure 5.8 Train de pulse .....                                                  | 83 |
| Figure 5.9 Emplacement de l'électrode de stimulation .....                       | 84 |
| Figure 5.10 Protocole P2.....                                                    | 85 |
| Figure 5.11 Différentes longueurs d'électrodes.....                              | 85 |
| Figure 5.12 Réponse typique P2, E1.....                                          | 89 |
| Figure 5.13 Extension spatial.....                                               | 90 |
| Figure 5.14 Délai des maxima .....                                               | 91 |
| Figure 5.15 Extension temporelle de la réponse .....                             | 91 |
| Figure 5.16 Invariance de l'extension temporelle .....                           | 92 |
| Figure 5.17 Augmentation des réponses aux stimulations.....                      | 93 |
| Figure 5.18 Réaction à faible fréquence .....                                    | 93 |
| Figure 5.19 Réaction à haute fréquence.....                                      | 94 |
| Figure 5.20 Fréquence modérée, fatigue modérée.....                              | 95 |

|                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 5.21 Déterminer de la profondeur optimale. ....                                  | 96  |
| Figure 6.1 Transmission de la réponse du milieu .....                                   | 102 |
| Figure 6.2 Chemins de connectivité.....                                                 | 104 |
| Figure 6.3 Électrode de mesure ponctuelle ou élargie. ....                              | 106 |
| Figure 6.4 Électrode de forme quelconque .....                                          | 106 |
| Figure 6.5 Stimulation sous-seuil .....                                                 | 107 |
| Figure 6.6 Stimulation au-dessus du seuil. ....                                         | 108 |
| Figure 6.7 Période réfractaire infinie .....                                            | 109 |
| Figure 6.8 Période réfractaire finie .....                                              | 110 |
| Figure 6.9 Représentation spatio-temporelle de l'évolution de la réaction .....         | 112 |
| Figure 6.10 Amplification par décalage temporel de l'excitation et de l'inhibition..... | 114 |
| Figure 6.11 Réaction typique .....                                                      | 115 |
| Figure 6.12 Représentation typique de l'état interne m d'un neurone.....                | 116 |
| Figure 6.13 Rétroaction inhibitrice .....                                               | 117 |
| Figure 6.14 Boucle de rétro-propagation .....                                           | 122 |

## LISTE DES TABLEAUX

|                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 5.1 Expériences effectuées. ....                                          | 86 |
| Tableau 5.2 Position des électrodes. ....                                         | 87 |
| Tableau 5.3 Bilan de valeurs pour une stimulation à 600 $\mu$ A chez le rat. .... | 97 |

## LISTE DES EQUATIONS

|                                                                                       |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Équation 3.1 Équation du câble .....                                                  | 39  |
| Équation 3.2 Simplification de l'équation du câble en équations du premier ordre..... | 40  |
| Équation 6.1 Loi de connectivité totale .....                                         | 99  |
| Équation 6.2 Loi de connectivité. ....                                                | 100 |
| Équation 6.3 Condition de bonne connectivité.....                                     | 100 |
| Équation 6.4 Condition de connectivité totale.....                                    | 100 |
| Équation 6.5 Loi de poids excessifs.....                                              | 100 |
| Équation 6.6 Loi des délais selon $v$ .....                                           | 101 |
| Équation 6.7 Loi de transmission de la réaction du milieu.....                        | 102 |
| Équation 6.8 Transmission avec délai synaptique .....                                 | 103 |
| Équation 6.9 Transmission sans délai synaptique .....                                 | 104 |
| Équation 6.10 Avec délai de bouton synaptique.....                                    | 104 |
| Équation 6.11 Temps du pic de réponse de l'électrode de lecture ponctuelle.....       | 105 |
| Équation 6.12 Électrode de mesure rectangulaire.....                                  | 105 |
| Équation 6.13 Loi des délais et des poids d'un milieu exclusivement excitateur.....   | 111 |
| Équation 6.14 Délais et poids d'un milieu mixte.....                                  | 113 |
| Équation 6.15 Règles de connectivité avec boucle de rétroaction.....                  | 118 |
| Équation 6.16 Fréquence de saturation des neurones excitateurs.....                   | 118 |
| Équation 6.17 Nombre d'excitations pour une émission.....                             | 119 |
| Équation 6.18 Fréquence d'émission vers les neurones inhibiteurs.....                 | 119 |
| Équation 6.19 Fréquence de saturation pour des neurones inhibiteurs.....              | 119 |
| Équation 6.20 Fréquence d'émission du neurone inhibiteur.....                         | 119 |
| Équation 6.21 Fréquence d'émission de rétro-propagation inhibitrice. ....             | 119 |
| Équation 6.22 Poids excitateurs reçus par un neurone excitateur.....                  | 119 |
| Équation 6.23 Excitation totale.....                                                  | 120 |
| Équation 6.24 Inhibition totale. ....                                                 | 120 |
| Équation 6.25 Condition de sortie de saturation.....                                  | 120 |

|                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Équation 6.26 Exemple de condition suffisante. ....                          | 120 |
| Équation 6.27 Exemple de condition suffisante. ....                          | 120 |
| Équation 6.28 Majoration du nombre de PA vers le neurone inhibiteur. ....    | 122 |
| Équation 6.29 Majoration 1 du nombre de PA vers le neurone exciteur. ....    | 122 |
| Équation 6.30 Majoration 2 du nombre de PA vers le neurone exciteur. ....    | 122 |
| Équation 6.31 Inhibition maximale.....                                       | 122 |
| Équation 6.32 Majoration de l'inhibition.....                                | 123 |
| Équation 6.33 Condition sur les délais de la rétro-propagation.....          | 123 |
| Équation 6.34 Condition suffisantes faisant tendre $\text{Inh}$ vers 0. .... | 123 |
| Équation 6.35 L'inhibition tend vers 0.....                                  | 123 |
| Équation 6.36 Condition suffisante assurant la stabilité.....                | 123 |

## INTRODUCTION

Depuis des dizaines d'années, de nombreux travaux ont montré que la stimulation directe du cortex visuel primaire permet à un patient de percevoir une « tache » lumineuse. Ces « taches » sont appelées des phosphènes. Il existe un lien direct entre la position de la stimulation et la position d'apparition du phosphène, mais cette correspondance varie d'un patient à un autre. Des études consécutives ont permis de maîtriser les paramètres optimaux permettant d'obtenir des phosphènes. Il est donc possible d'obtenir des phosphènes multiples, de bonne qualité et de maîtriser l'endroit de leur apparition.

De ceci découle l'idée d'un stimulateur visuel cortical. Le principe est de remplacer l'œil par une caméra, de simplifier les images perçues, puis de stimuler des tissus par le biais d'électrodes implantées afin de restaurer une forme simplifiée de vision. Des premiers résultats ont été obtenus avec le stimulateur de surface de l'équipe Dobelle. Cependant, une stimulation en profondeur permet d'obtenir une meilleure densité de phosphènes pour des courants plus faibles, et semble donc une meilleure solution.

Ce mémoire étudie la mise en place d'un simulateur des réactions du cortex visuel à une stimulation électrique. Il servira à terme au développement de l'implant optique par l'équipe PolySTIM.

Le premier chapitre est une description physiologique et anatomique de l'innervation du cortex visuel primaire V1. On étudie tout d'abord des notions assez générales comme le fonctionnement des neurones, le phénomène des potentiels d'action et le fonctionnement des synapses. Le reste du chapitre décrit les chemins de l'information visuelle, puis l'organisation du cortex visuel en colonnes et en couches. Ce chapitre est important pour une bonne compréhension de ce que nous allons modéliser par la suite. Un lecteur familiarisé avec les concepts de base des fonctionnements neuronaux pourra se passer de sa lecture.

Le deuxième chapitre est un survol des travaux de recherche dédiés à la récupération de la vision. Nous commençons par évoquer la question de la cécité, puis les différentes aides technologiques qui ont été proposées. Dans cette continuité, et grâce au phénomène

des phosphènes, nous montrons en quoi la réalisation d'un stimulateur cortical est envisageable. La section 2.3 en décrit les principes. Les parties suivantes présentent les travaux des équipes scientifiques les plus influentes. Enfin, nous présentons notre équipe et son projet. On pourra se focaliser sur les sections 2.3.1 (phosphènes), 2.4 (présentation de l'implant cortical), et 2.6.3 (présentation de PolySTIM).

Le troisième chapitre traite des simulations neuronales. Nous y décrivons tout ce qui est regroupé sous l'appellation de « réseaux de neurones ». D'un côté, ces réseaux sont des concepts mathématiques puissants et relativement abstraits. De l'autre, il s'agit de la mise en réseau de neurones biologiques. Nous voyons où se place notre future simulation. On y présentera aussi des techniques permettant d'accélérer la simulation de très grands réseaux de neurones. Nous expliquons ensuite la méthode des éléments finis, que notre modèle utilisera. Nous précisons ensuite les motivations ayant mené au choix du logiciel NEURON. Nous finissons par une description des neurones et des synapses simplifiées que nous allons utiliser. Un lecteur qui n'est pas familier avec les notions citées pourra se concentrer sur les sections 3.2 (réseaux de neurones), 3.4.1 (présentation de NEURON), 3.4.6 et 3.4.7 (neurones artificiels et communications synaptiques). Un lecteur plus exigeant sera intéressé par l'aspect mathématique de NEURON et pourra consulter les sections 3.4.5 (méthodes d'intégration) et 3.4.3 (évaluation des erreurs).

Le quatrième chapitre concerne toute la modélisation de notre tissu neuronal. Nous évoquons d'abord la question importante du choix de notre niveau de précision. Étant donné la grandeur de notre réseau de neurones, nous mettons en place une aide à la rédaction de nos scripts descriptifs. Ce générateur de script, régi par des règles « biologiques » contient toute la modélisation de notre tissu neuronal. Nous étudions ensuite la modélisation des électrodes de stimulation. Nous présentons ensuite nos outils d'interprétation et d'analyse des résultats. En particulier, l'outil SPIKES permettra l'émulation d'expériences biologiques. Nous finissons par des prototypes de simulation permettant de tester le comportement de notre architecture. Les sections dont la lecture est indispensable sont 4.3 (générateur de réseau) et 4.5.1 (outil SPIKES).

Le cinquième chapitre introduit la nécessité d'expériences chez les animaux, afin d'adapter le comportement de notre modèle. Nous montrons en quoi notre choix de protocole est dirigé par un certain nombre de contraintes pratiques. Nous décrivons en détail les protocoles de chirurgie et d'enregistrement chez le rat puis décrivons nos résultats. On pourra s'attarder sur les sections 5.6.4 et 5.6.5 où se concentrent les résultats les plus importants (extension spatiale, temporelle et influence de la fréquence en particulier). Un bilan de nos observations est repris sous forme de tableau au 5.6.6.2.

Le dernier chapitre étudie l'adaptation de notre modèle. Nous cherchons à imposer une architecture de simulation la plus rapide possible. Se focaliser sur des composants simples (neurones artificiels et axones) est donc essentiel. Dans cette optique d'économie de moyens, nous cherchons à atteindre une compréhension poussée de nos paramètres essentiels. Nous voulons en même temps vérifier qu'ils sont suffisants, c'est à dire qu'ils permettent de modéliser tous les comportements observés. Nous introduisons le concept de milieu excessivement excitateur, qui nous permettra de nous focaliser sur des comportements sans amortissement (la réponse du milieu ne diminue pas). Nous mettrons ainsi en évidence des comportements typiques et des influences essentielles de paramètres. Nous introduisons enfin différents types de milieux amortis, puis expliquons les « limites » des milieux exclusivement excitateurs et mixtes. Nous finissons par l'étude d'un milieu à boucle de rétroaction où nous confirmons la possibilité d'adaptation par des arguments mathématiques.

## CHAPITRE I – CONSTITUTION DU SYSTÈME VISUEL : MÉCANISME DE L'INNERVATION

### 1.1 Le neurone

#### 1.1.1 Généralités

Le cortex est un ensemble de neurones mis en réseau. Les échanges s'y font par des moyens électriques et chimiques. Nous allons ici décrire succinctement la physiologie d'un neurone typique. Ces considérations seront utiles à la compréhension de notre futur modèle.

Les neurones sont composés de trois parties principales (figure 1.1) : les dendrites, le soma et l'axone. En résumé, les dendrites reçoivent l'information, le soma la traite, et l'axone la transmet vers d'autres neurones.

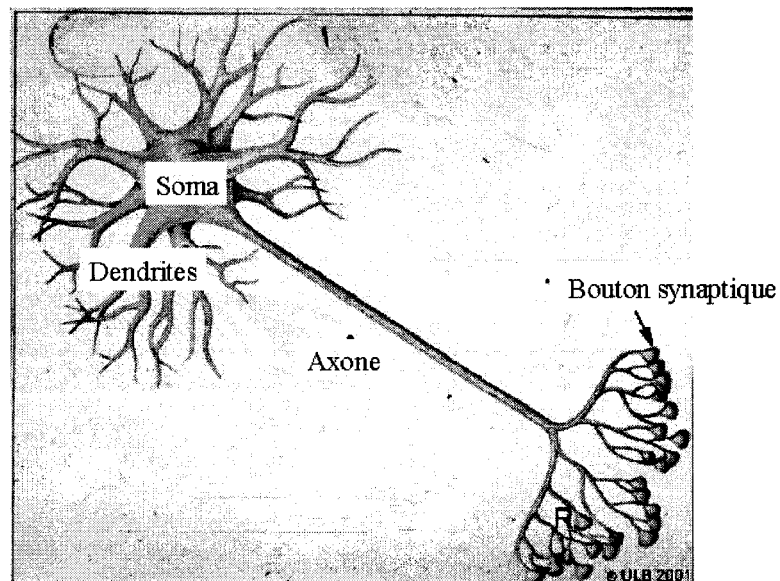


*Figure 1.1 Représentation typique d'un neurone (tiré de [43])*

Plus précisément :

- Les dendrites peuvent être comparées à des racines qui collectent l'information électrique provenant des autres neurones et la conduisent au soma. Les arbres dendritiques peuvent être plus ou moins touffus, voir recouverts d'épines afin d'augmenter la possibilité de réception de messages synaptiques provenant d'autres neurones. Le nombre d'arbres est variable.
- Le soma combine les informations reçues et déclenche éventuellement (cf. 1.1.2) un événement électrique au début de l'axone. On appelle cet événement un potentiel d'action.
- L'axone conduit ce potentiel d'action vers son extrémité. Cette extrémité se sépare en branches qui sont reliées à d'autres neurones par des synapses (cf. 1.2). L'axone est myélinisé : il est recouvert de cellules de Schwann qui s'enroulent autour de son axe, formant ainsi une couche isolante. Le potentiel d'action va sauter d'un espace non-myélinisé (Nœud de Ranvier) au suivant, ce qui augmente considérablement sa vitesse de transmission (de l'ordre du m/s). Cette transmission se fera sans amortissement (cf. 1.1.2). La distance de transmission pourra ainsi varier de 100µm à 1m le long de l'axone [46].

### **1.1.2 Mécanismes membranaires**

Le fonctionnement d'un neurone dépend directement des mécanismes régissant le comportement électrique de la membrane. La membrane cellulaire est constituée d'une double couche de molécules lipidiques. Au repos deux phénomènes s'opposent (figure 1.2) :

- La membrane percée de canaux ioniques, permet une diffusion ionique limitée qui tend à équilibrer les concentrations ioniques extérieures et intérieures.
- Des pompes ioniques créent un déséquilibre de concentration d'ions entre le milieu intérieur et extérieur. Il s'agit principalement des ions Sodium  $\text{Na}^+$  et Potassium  $\text{K}^+$ . Par exemple certains canaux sortiront trois ions  $\text{Na}^+$  pour l'entrée

de deux ions  $K^+$ . Le potentiel transmembranaire de repos est d'environ  $-70\text{mV}$  (par convention, le potentiel extérieur est 0).

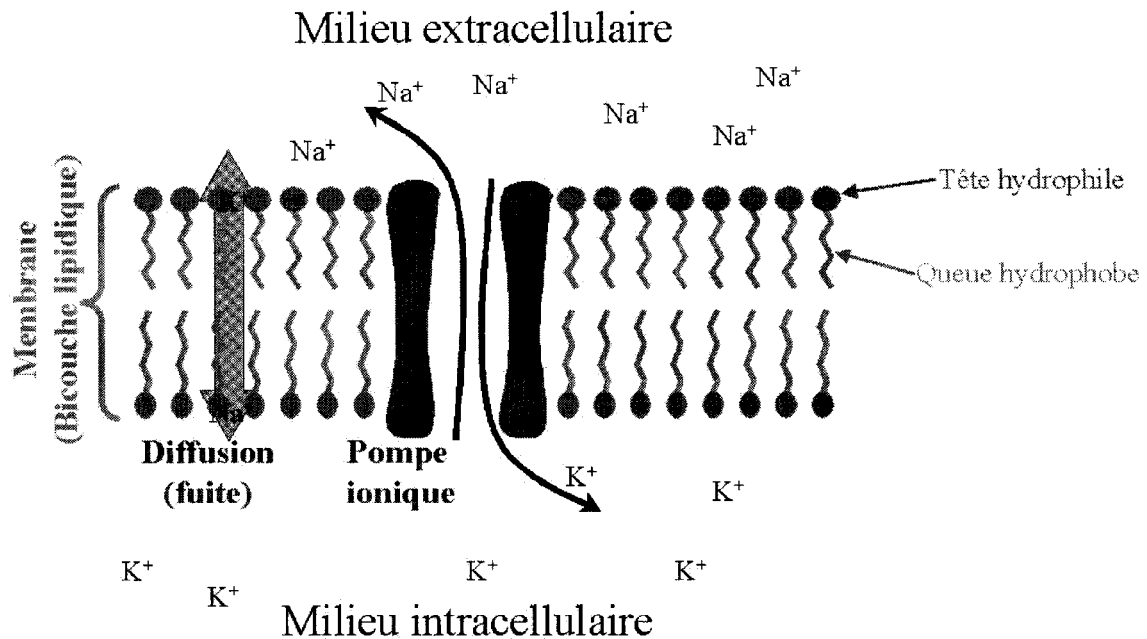


**Figure 1.2 Membrane et pompe ionique.**

Les diffusions à travers la membrane et les canaux ioniques sont résumées par la double flèche. Les molécules constituant la membrane (majoritairement des phospholipides) se composent d'une tête hydrophile et d'une grande queue hydrophobe. Les pompes ioniques sont des molécules incrustées dans la membrane maintenant un déséquilibre entre l'intérieur et l'extérieur.

Les canaux ioniques, permettant le passage des ions dans la direction opposée à celle imposée par le fonctionnement des pompes ioniques, sont commandés par divers stimuli :

- des messagers intracellulaires ( $Ca^{++}$ , par exemple)
- des modifications du potentiel transmembranaire (arrivée d'un potentiel d'action, par exemple)
- des messagers extracellulaires (neurotransmetteurs, cf. 1.2)

Si le potentiel transmembranaire se rapproche de zéro, on dit que la membrane subit une dépolarisation. Si le potentiel reste inférieur au seuil d'excitation (autour de  $-40\text{mV}$ ), la

pompe ionique restaurera graduellement l'équilibre de repos ( $-70\text{mV}$ ). En haut de la figure 1.3 est représentée une stimulation générique. En bas le potentiel membranaire. Les traits pointillés représentent les niveaux d'équilibre ( $-70\text{mV}$ ) et de seuil ( $-40\text{mV}$ ).

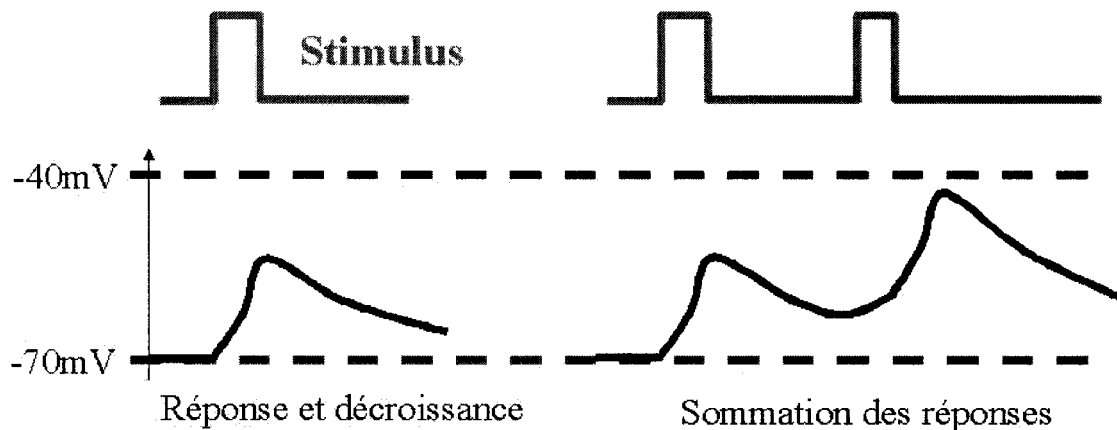


**Figure 1.3 Stimulation sous-seuil et intégration.**

Si la dépolarisation atteint le seuil, un potentiel d'action se déclenche. Ses étapes sont les suivantes (figure 1.4) :

- (1) Les canaux à  $\text{Na}^+$  dépendent du voltage. Au-dessus du seuil, ils s'ouvrent et les ions  $\text{Na}^+$  entrent par diffusion et pression électrostatique. Le potentiel transmembranaire augmente brusquement de  $-70$  à  $40\text{mV}$ .
- (2) Les canaux à  $\text{K}^+$  s'ouvrent.
- (3) Le niveau maximal (pic) est atteint en environ  $1\text{ms}$ . Les canaux à  $\text{Na}^+$  se ferment et entrent en période réfractaire.
- (4) Les canaux à  $\text{K}^+$  sont ouverts et l'intérieur de la cellule est chargé positivement. La sortie des ions  $\text{K}^+$  contribue à ramener le potentiel membranaire vers une valeur normale.
- (5) Les canaux à  $\text{K}^+$  se ferment.
- (6) Le potentiel transmembranaire retourne sous sa valeur d'équilibre (hyperpolarisation) en environ  $2\text{ms}$ . La membrane est alors quasiment insensible à toute autre stimulation (période réfractaire).

(7) Par action des pompes à ions, l'état revient à la normale. La membrane sort de sa période réfractaire.

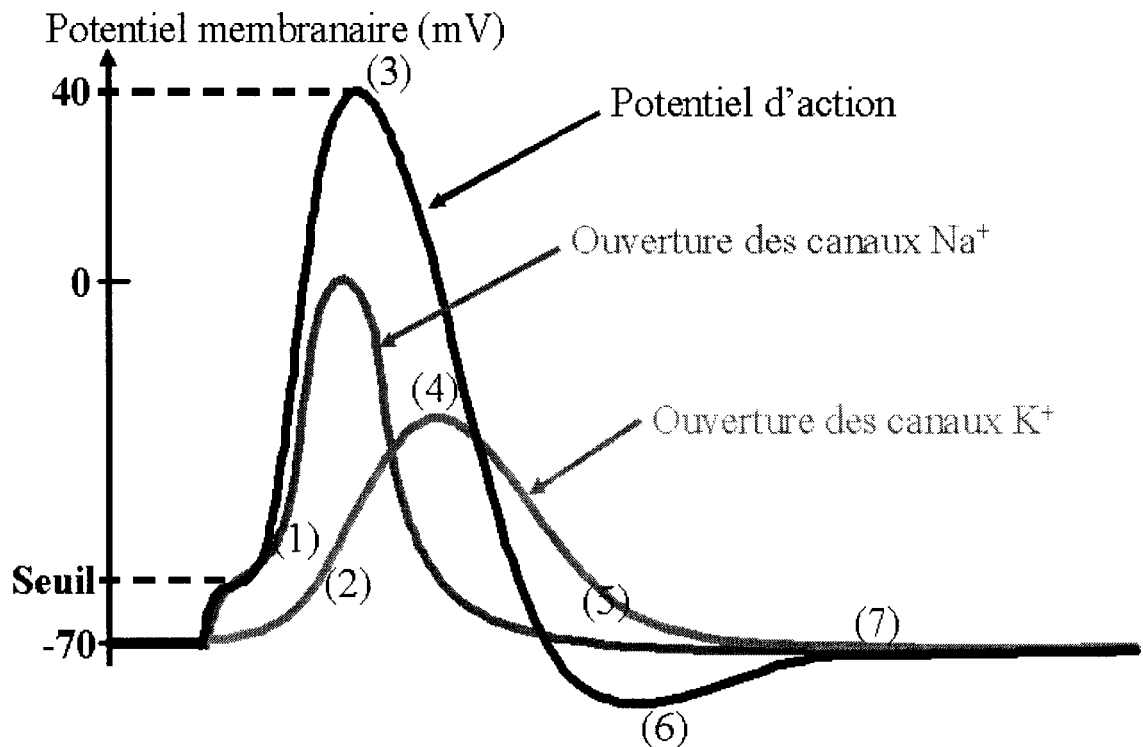


*Figure 1.4 Le potentiel d'action et les canaux ioniques : les numéros suivent l'explication précédente.*

Le potentiel d'action ainsi créé modifie le potentiel transmembranaire de son voisinage, qui déclenchera ainsi un autre potentiel d'action. Ainsi, la transmission se propage le long des dendrites et des axones. L'existence d'une période réfractaire permet au signal de se propager dans une seule direction, puisqu'il lui est impossible de rebrousser chemin.

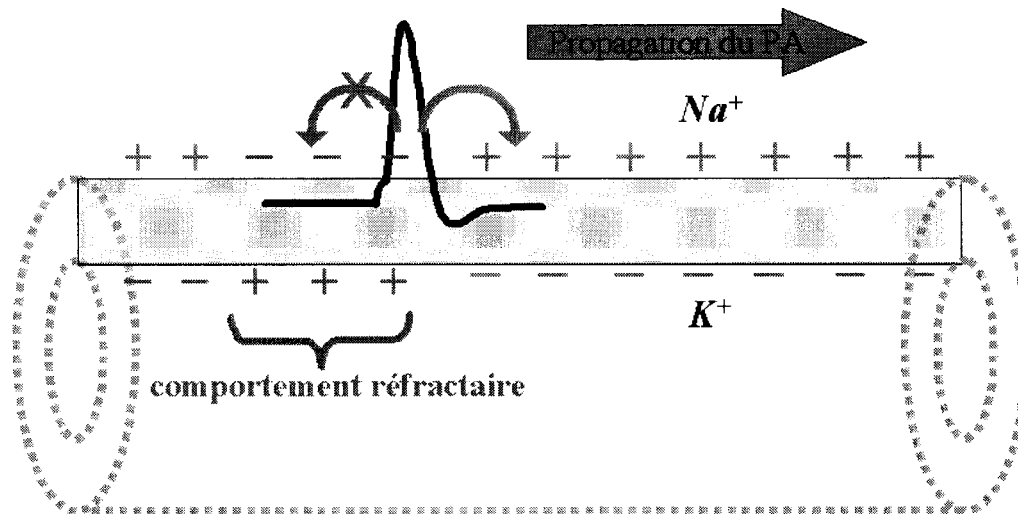


*Figure 1.5 Propagation du potentiel d'action.*

## 1.2 Les liaisons synaptiques

L'extrémité d'un axone se ramifie en de nombreuses extrémités. Chacune se lie à des neurones-cibles par l'intermédiaire d'une synapse. Ces synapses peuvent se fixer sur toutes les parties d'un neurone (y compris une autre synapse), mais agissent en général sur les dendrites et le soma.

La source de la synapse est appelée bouton synaptique. Elle reçoit l'information électrique de l'axone et déclenche l'émission de vésicules contenant des molécules chimiques spécifiques. Cette évacuation est nommée exocytose, et les molécules sont des neurotransmetteurs. Le type de neurotransmetteur est spécifique du neurone-source. Le bouton synaptique a ainsi effectué une traduction chimique du message nerveux pré-synaptique (figure 1.6).

Les neurotransmetteurs sont alors déversés dans la fente synaptique et atteignent les récepteurs de la membrane du neurone-cible. Ils vont alors modifier les conductivités des canaux ioniques, entraînant ainsi une modification du potentiel membranaire. Par exemple un récepteur à GABA-B va recevoir le neurotransmetteur GABA, ce qui entraîne une entrée des ions  $\text{Cl}^-$  [44]. Si l'effet est une dépolarisation, on parle alors

d'excitation (neurone excitateur et synapse excitatrice). Dans le cas d'une hyperpolarisation, le neurone-cible est moins susceptible d'émettre un potentiel d'action, et on parle d'inhibition (neurone inhibiteur et synapse inhibitrice).

Le délai total de la transmission synaptique est de l'ordre de quelques millisecondes. En général, les inhibitions auront lieu au niveau du soma et les excitations au niveau des dendrites.

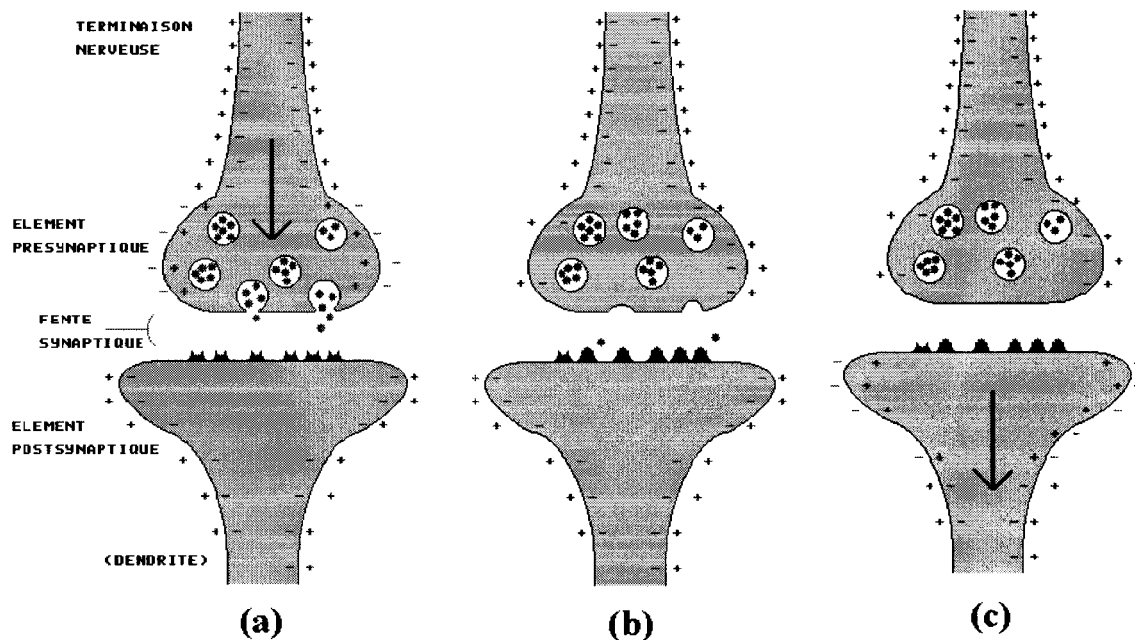


**Figure 1.6 Transmission synaptique typique (tiré de [38]) : (a) arrivée du potentiel d'action et libération des neurotransmetteurs; (b) les neurotransmetteurs se lient aux récepteurs membranaires; (c) en cas de dépolarisation suffisante, émission d'un potentiel d'action.**

Les synapses ont, selon échelles de temps différentes, un certain nombre de processus de régulation et d'adaptation. Par exemple :

- Régulation à court terme : des récepteurs pré-synaptiques sont sensibles aux neurotransmetteurs reçus. Un rétrocontrôle négatif va permettre de limiter la quantité de neurotransmetteurs relâchés.
- Régulation à long terme : en cas d'excès chronique de débit synaptiques, les récepteurs post-synaptiques ont tendance à se détruire, rendant la membrane post-synaptique moins sensible. Un exemple frappant est celui de l'accoutumance aux

psychotropes. L'administration chronique de certains psychotropes (morphine par exemple) entraîne une augmentation des débits synaptiques au sein des zones responsables du plaisir. À long terme, la quantité de récepteurs post-synaptiques diminue. Si la prise de psychotrope est interrompue, les débits se stabilisent à des niveaux faibles. L'individu souffre alors d'un phénomène de manque.

- **Régulation à moyen terme :** Lorsque la fréquence d'arrivée des potentiels d'action est trop importante, la libération de neurotransmetteurs est limitée par le délai de fabrication des vésicules au niveau pré-synaptique. Il s'agit d'une dépression de la sensibilité synaptique. Au contraire, d'autres régulations à moyen terme font état d'une facilitation synaptique.

Ces régulations introduisent le concept de synapse dynamique, parfois utilisé dans des modélisations des circuits neuronaux.

## 1.3 Organisation du cortex visuel V1

### 1.3.1 Considérations anatomiques

Le cortex est la couche superficielle grise et plissée du cerveau, profonde de quelques millimètres, et se subdivisant en plusieurs régions spécialisées, sensorielles en particulier (figure 1.7). Le cortex visuel V1 est situé dans la zone occipitale et est très développé chez l'homme. Sa densité en neurones est importante (jusqu'à  $10^6/\text{mm}^3$ ) et la connectivité synaptique de chaque neurone est grande (jusqu'à  $10^4/\text{neurones}$ ). On sépare les neurones en deux classes principales (figure 1.8) [45] :

- **Les cellules pyramidales** sont majoritaires. Elles ont des gros somas coniques, des dendrites regroupées en deux types d'arborescence (basales et apicales) et un axone pouvant se projeter vers d'autres aires corticales. Leur neurotransmetteur est le glutamate (effet excitateur).

- **Les interneurones** ont des petits somas cylindriques. Ils se divisent en deux classes : les neurones stellaires épineux qui sont excitateurs, et neurones non-pyramidaux lisses qui sont inhibiteurs (neurotransmetteur GABA). Cette catégorie se subdivise encore. En général, les interneurones sont impliqués dans des connexions plus courtes et latérales. Les connexions latérales des interneurones excitateurs sont plus courtes que celles des inhibiteurs.

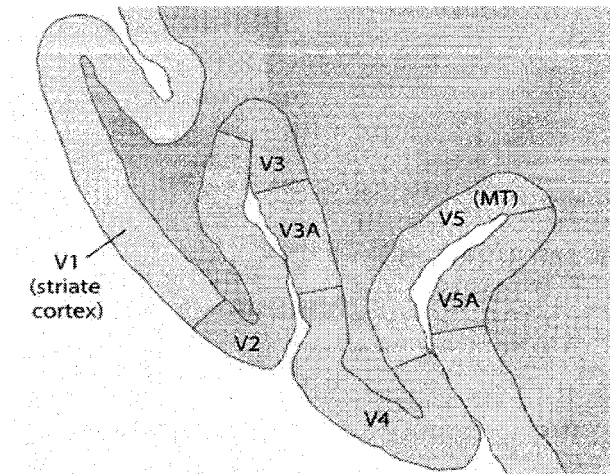


**Figure 1.7 Organisation en aires du cortex visuel.**

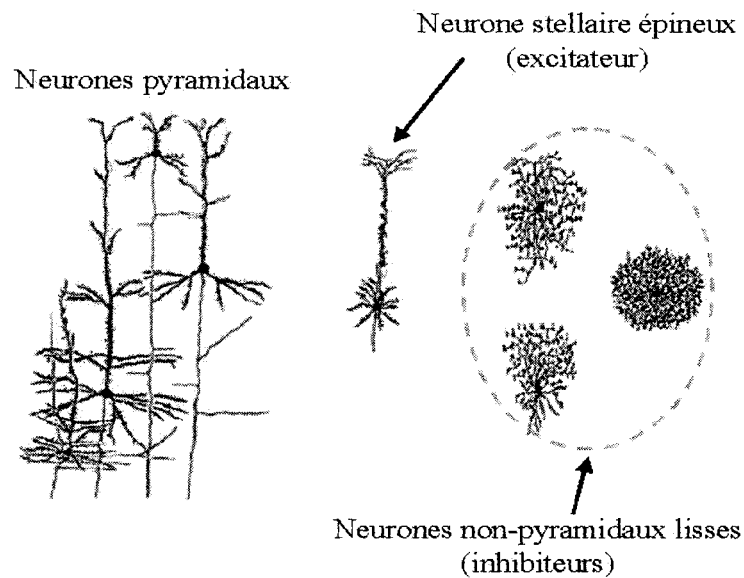


**Figure 1.8 Principaux types de neurones de V1 (tiré de [50]).**

### 1.3.2 Chemin de l'information visuelle

L'information visuelle est captée par l'œil, puis acheminée par le nerf optique jusqu'au chiasma optique. Il s'agit de l'endroit, à la jonction des deux hémisphères, où certaines fibres acheminant l'information se croisent. L'information suit ensuite le tractus optique jusqu'au corps genouillé latéral du thalamus. Elle est alors envoyée vers le cortex optique primaire V1 (figure 1.9).

Il est à noter que le traitement de l'information, avant le corps genouillé latéral, est considéré comme parallèle. Les cellules distinctes de la rétine (séparable par leur taille et leur morphologie) guident l'information vers différentes couches du corps genouillé latéral. A partir du cortex visuel V1, l'information sera combinée.

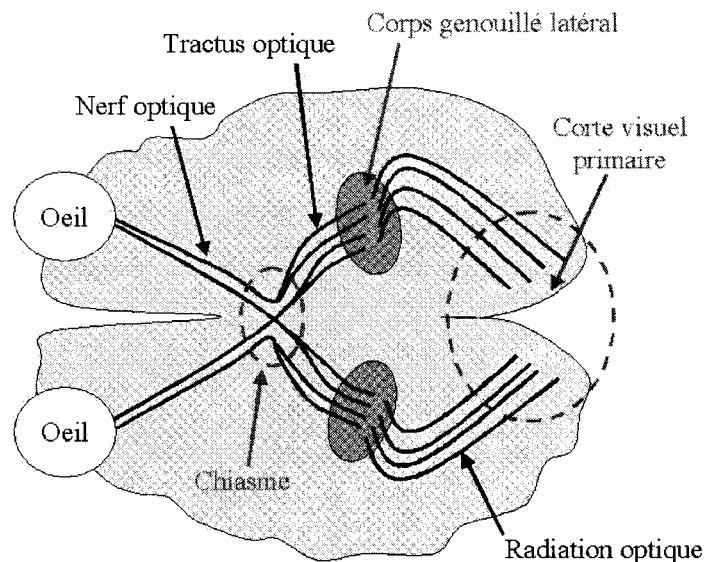


**Figure 1.9 De l'œil au cortex visuel.**

A partir de V1, on peut séparer plus de trente aires visuelles secondaires au niveau du lobe occipital, dans des parties du lobe pariétal et des lobes frontaux. Ces aires sont identifiées par des arguments physiologiques et anatomiques. Elles se distinguent par des fonctions physiologiques différentes (certains neurones sont spécialisés dans la perception de la direction, par exemple), par des architectures différentes (taille de cellule, densité, arborescence, répartition en couches), par leur connectivité (mise en

évidence par des traceurs et des rétro-traceurs) et par la topographie des réponses visuelles au sein des couches de V1 (figure 1.10).

Deux grands courants principaux sont ensuite dirigés vers les lobes pariétaux et temporaux, où on peut mettre en évidence des fonctions visuelles plus complexes telles que l'attention et l'orientation spatiale (pariétaux) et la reconnaissance (temporaux).

Finalement, V1 est donc une recombinaison du traitement parallèle du signal visuel. De manière simplifiée, il est à la charnière de la perception et du traitement de l'information visuelle.

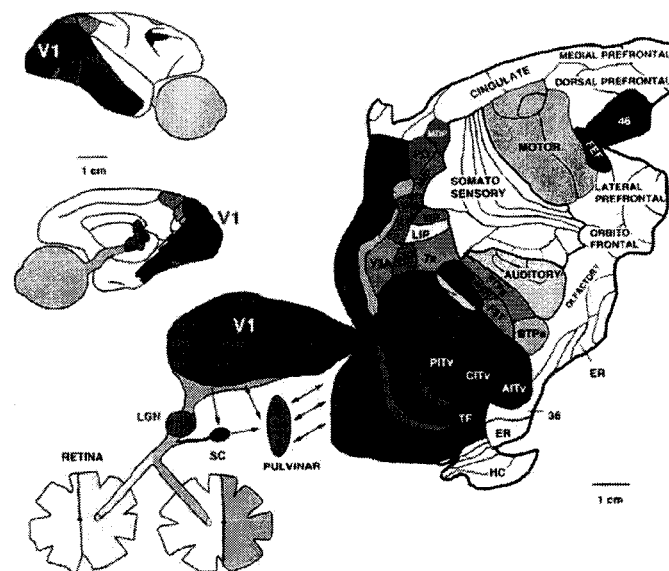


**Figure 1.10** *Chemin visuel à partir de V1 chez le macaque (tiré de [50]). Les aires sont représentées dépliées pour plus de lisibilité. Toutes les aires colorées réagissent à une stimulation visuelle.*

### 1.3.3 Organisation en colonnes

V1 suit une architecture en colonne. Les colonnes réagissent de manière sélective à une direction de stimulation (barre en mouvement, par exemple), avec une dominance oculaire contrôlée par l'œil gauche ou droit (figure 1.11).

Selon une certaine direction, se déplacer tangentiellement à la surface du cortex permet de passer d'une dominance gauche, à droite, puis gauche et ainsi de suite. Dans la

direction orthogonale (toujours tangentielle à la surface du cortex), on passe de la direction privilégiée horizontale, à la diagonale, puis la verticale, puis diagonale et ainsi de suite. Au centre de chaque colonne, des petites régions surnommées « blobs » serviront à la détection de couleurs. Pour plus de détails, on peut se référer aux travaux de Hubel et Wiesel [21] [22].

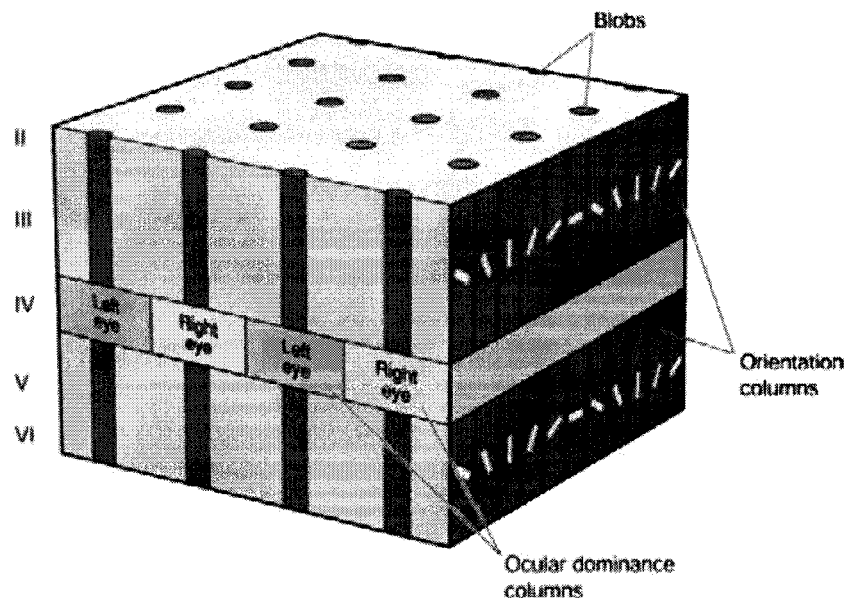


*Figure 1.11 Module cortical de  $2 \times 2 \text{ mm}^2$  (tiré de [47]).*

### 1.3.4 Organisation en couches

V1 est organisé en couches, qui se différencient par leur morphologie et leur rôle. Des connexions peuvent avoir lieu entre neurones de même couche (interneurones en particulier), entre couches d'une même aire ou même vers une autre aire (neurones pyramidaux en particulier). Nous allons ici donner une description rapide des couches du cortex V1, ainsi que leur connectivité de couche à couche. Ces résultats sont issus des travaux de Callaway [5], et sont simplifiées dans ce qui suit :

- (1) **Couche moléculaire**, située en surface du cortex, sous la dura. Elle se compose majoritairement d'axones. Elle reçoit un influx de rétrocontrôle, non-spécifique à la vision.
- (2) **Couche granuleuse externe** des petites cellules pyramidales. La connectivité est élevée, les poids synaptiques sont faibles et l'inhibition est en général forte. La connectivité décroît au fil des couches suivantes. Elle projette vers les couches voisines, la couche 5 et vers l'extérieur.
- (3) **Couche des cellules pyramidales moyennes**. Sa partie profonde 3B reçoit un influx important de la sous-couche 4C. Elle projette vers les couches voisines, la couche 5 et vers l'extérieur.
- (4) **Couche granuleuse interne**. Elle est subdivisée en plusieurs sous-couches :
  - 4A contient des cellules stellaires de petite taille. L'extension de ses dendrites permet de recevoir l'information des couches voisines.
  - 4B contient peu de neurones et reçoit un fort influx de 4C $\alpha$  et projette majoritairement vers l'extérieur.
  - 4C $\alpha$  et 4C $\beta$  reçoivent respectivement les radiations optiques provenant des voies parvocellulaires et magnocellulaires issues du corps genouillé latéral. Elles projettent majoritairement vers les couches 2-4B

La couche 4 est donc la couche d'entrée de l'information visuelle.
- (5) **Couche des grandes cellules pyramidales**. Au moins trois types de cellules pyramidales sont présents, avec des fonctions différentes. La connectivité y est faible mais les poids synaptiques plus forts. Le premier type de cellules reçoit majoritairement l'information des couches 2-4B, et y re-projette. Elle reçoit aussi des influx de 4C. Le second type projette latéralement, et parfois vers 6. Le troisième projette vers la couche 1.
- (6) **Couche des cellules amorphes**. Elle reçoit l'information du corps genouillé latéral et de la couche 5 (elle y loge ses arbres dendritiques denses). Elle projette vers le corps genouillé latéral et les aires 2-4B. Cette aire est en réalité extrêmement compliquée, contenant en particulier de nombreux types de neurones.

On se perdrait presque à essayer de comprendre toutes les connexions inter-couches. On retiendra en idées essentielles que la couche 4C est l'entrée du système visuel et que les couches sont connectées de façon complexe. Différentes techniques de coloration permettent de mettre en évidence les différences morphologiques des neurones impliqués, ainsi que les liaisons inter-couches (figure 1.12a). On peut remarquer (figure 1.12a) l'arrivée des radiations optiques au niveau de la couche 4 (coloration des axones). Callaway a aussi proposé un modèle simplifié des connexions inter-couches (figure 1.12b). Les traits gras et les grands cercles montrent le cheminement direct depuis le corps genouillé latéral vers les aires supérieures. Les traits pointillés et fins montrent des liaisons plus faibles, impliquées dans des processus de rétrocontrôle et de régulation

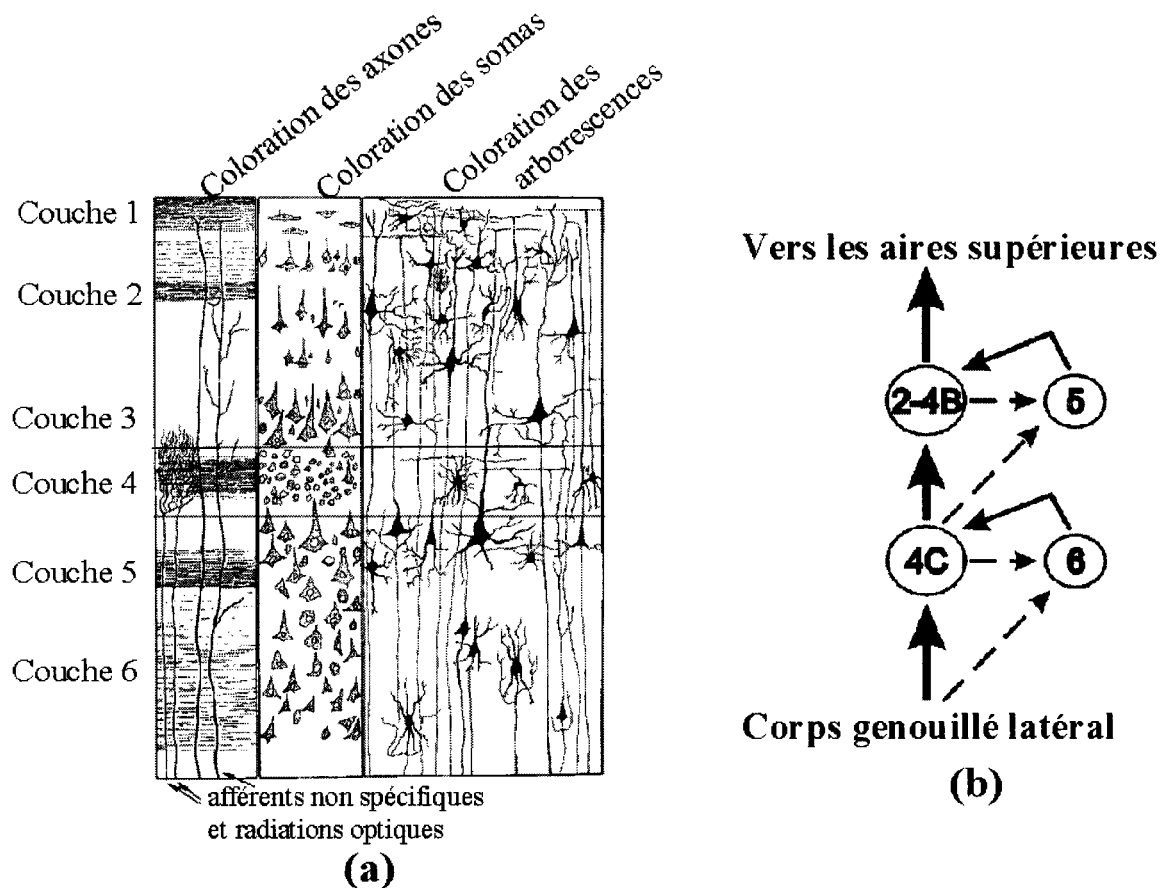


**Figure 1.12 Organisation du cortex primaire V1 en couches : (a) vue en coupe; (b) modèle de connectivité inter-couches (tiré de [49]).**

## **CHAPITRE II - SURVOL DES TRAVAUX DE RECHERCHE DÉDIÉS À LA RÉCUPÉRATION DE LA VISION**

### **2.1 Les non-voyants**

Selon Statistique Canada, rien qu'au Québec, plus de 100,000 personnes sont handicapées de la vue. A travers le monde, le chiffre atteint 45 millions de personnes [56]. En proportion, ceci représente 0.1 à 0.2% de la population des pays industrialisés, et 1 à 3% de la population des pays du Tiers-Monde. Or, même au sein d'une province industrialisée telle que Québec, la majorité vit sous le seuil de pauvreté et ne dispose donc pas des moyens financiers ou des capacités nécessaires à l'utilisation de systèmes permettant de palier à leur handicap. Permettre aux non-voyants de récupérer une vision partielle, ou de se débrouiller dans leur vie quotidienne a longtemps intéressé les chercheurs et les personnes concernées. Les aides médicales à domicile et le recours aux animaux (chiens) représentent des coûts considérables et ne sont que des aides.

### **2.2 Les pistes d'aides technologiques**

#### **2.2.1 Détourner un canal sensoriel**

Certains outils ont été développés afin d'être des aides à la navigation. Des espoirs ont par exemple été dirigés vers le sonar. L'aveugle devine la distance des objets et leurs mouvements par une traduction de l'information en des stimuli sonores. Un projet plus récent est celui du stimulateur tactile. Il est vrai que les personnes aveugles peuvent parfois étonner par la rapidité avec laquelle elles sont capables de lire par leurs doigts. Utiliser ce canal du toucher à l'aide de gants de stimulation tactiles pour remplacer le

canal visuel est une idée prometteuse. Ces méthodes ont ceci en commun qu'elles acheminent l'information visuelle par un autre canal, court-circuitant ainsi la partie biologique non-fonctionnelle.

### 2.2.2 Les implants électroniques

Les stimulateurs implantés remontent à des dizaines d'années, avec l'exemple célèbre de l'implant cardiaque. En général, ces implants envoient des stimulations électriques à un endroit du système nerveux. On pourra ainsi chercher à rétablir une fonction défectueuse chez le patient. Il pourra s'agir de fonctions motrices ou métaboliques (mouvements d'un membre paralysé, aide à la miction), ou de la restauration d'un canal sensoriel déficient (surdité, c c t ).

Un non-voyant a en général une partie de son canal visuel endommagée. Il peut s'agir des cellules rétiniennes, du nerf optique, ou du cortex visuel. On peut chercher à corriger la dysfonction à l'endroit même, ou en aval. Il existe trois types d'implants visuels : l'implant rétinien, le stimulateur de nerf optique et l'implant cortical. Ils interviennent à un endroit diff rent du cheminement de l'information visuelle.

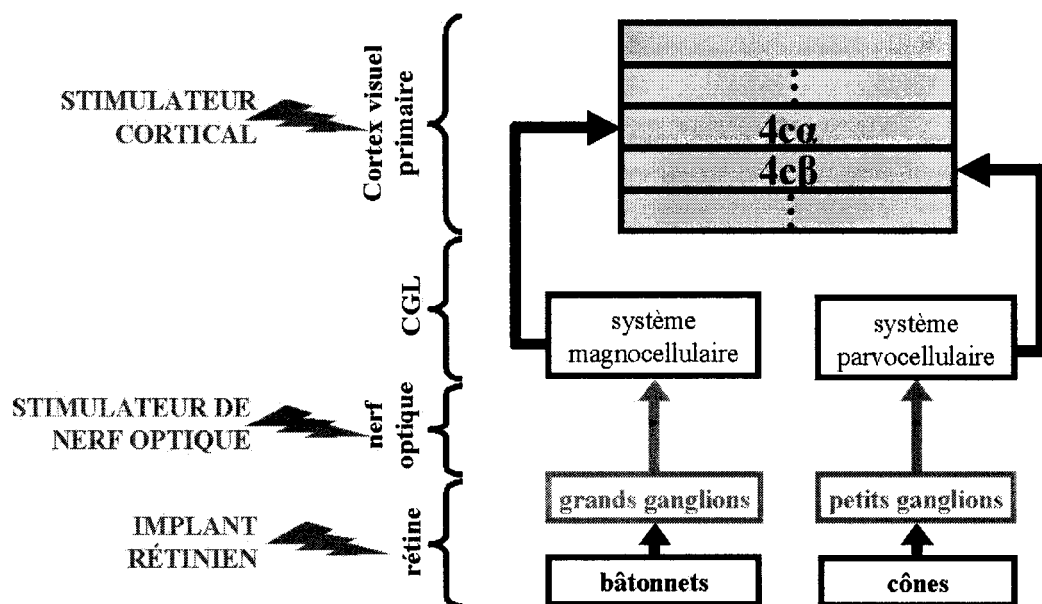


*Figure 2.1 Implants et circuits de la vision.*

La figure 2.1 présente un schéma simplifié du trajet de l'information visuelle (à droite) ainsi que les zones respectivement stimulées par les différents implants (à gauche).

### 2.2.2.1 Implant rétinien

Il envoie directement des stimulations électriques au niveau de la surface de la rétine [63] [62] [64] [59]. L'implant stimulera les cellules bipolaires et/ou les cellules ganglionnaires (figure 2.2). Il présente un certain nombre d'avantages :

- Les difficultés d'accès chirurgical et de rejet sont moindres.
- La correspondance cartographique entre la partie de l'image à représenter et l'endroit à stimuler est connue.
- Les connaissances sur les cellules de la rétine sont particulièrement bonnes.

Son principal inconvénient est le fait qu'il corresponde à une stimulation du début du système visuel. Toute déficience impliquant des parties en aval ne pourra être traitée. En particulier, il nécessite les cellules ganglionnaires et est inadapté au traitement des glaucomes. On remarque en effet dans la figure 2.2 que les cellules ganglionnaires sont la dernière étape avant l'envoi de l'information vers le cerveau.

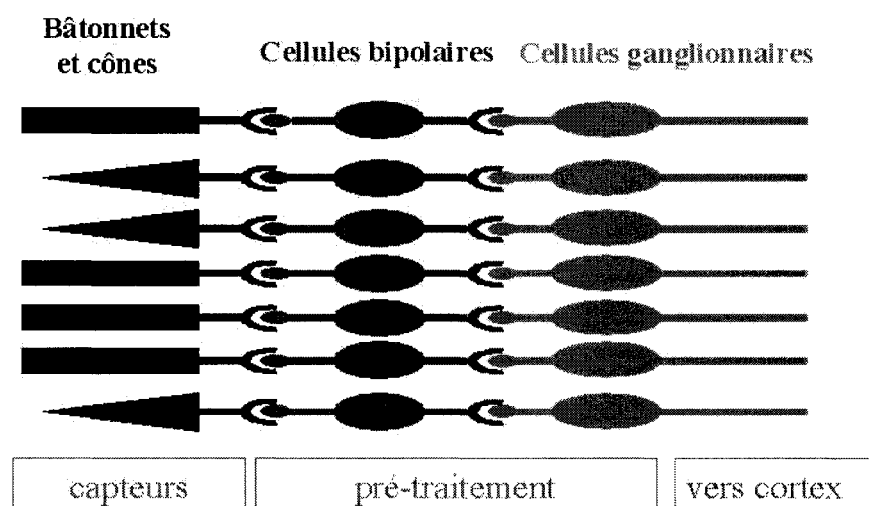


*Figure 2.2 Schéma de la rétine.*

### **2.2.2.2 Stimulateur de nerf optique**

Le nerf optique rassemble, en 3mm de diamètre, environ un million de fibres nerveuses. L'implant est en général constitué d'une électrode cylindrique qui entoure le nerf optique et est capable de stimulations sélectives [61]. Son avantage principal est de pouvoir être utilisé pour la majorité des causes de cécité. Cet implant est assez peu suivi en raison de deux désavantages majeurs :

- Le nombre de stimulations possible est trop limité.
- Les nerfs issus de la rétine sont enchevêtrés au niveau du nerf optique. On a donc perdu la correspondance cartographique entre l'image et le nerf à stimuler.

L'espoir de pouvoir récupérer une forme de vision par cette technique est donc limité.

### **2.2.2.3 Stimulateur cortical**

L'idée est de stimuler directement le cortex visuel. Les avantages sont importants :

- Ce type d'implants concerne tous les types de cécité, à condition que le cortex visuel soit intact.
- On a la possibilité d'implanter de nombreuses électrodes, ce qui nous permet d'espérer une reconstitution fidèle de l'image.

Ses désavantages sont :

- L'information visuelle a été prétraitée par certaines aires du cortex. On a donc en particulier perdu la correspondance cartographique directe entre l'image et le point à stimuler.
- Une difficulté opératoire un peu plus grande.

De plus, on ne connaît pas encore toutes les conséquences, positives ou négatives, de la plasticité cérébrale. C'est au court de la petite enfance que le cortex sensoriel s'organise en différentes aires. En cas de cécité de naissance, l'aire dédiée au cortex visuel est recrutée pour d'autres tâches, en particulier pour l'audition. Il n'est donc pas évident que la stimulation de ce qu'aurait du être le cortex visuel permette de générer des phosphènes

(cf. 2.3.1). Cette remarque est valable pour les autres types d'implants. Cependant, des études récentes ont montré que la plasticité du cerveau restait valide à l'âge adulte. Ainsi, des sujets privés temporairement de la vue ont, après plusieurs jours, montré des réponses du cortex visuel suite à des stimulations auditives. Il reste donc ainsi la possibilité d'un entraînement, mais la question reste obscure.

## **2.3 Présentation des stimulateurs corticaux**

### **2.3.1 Phosphènes**

Un phosphène est l'évocation mentale d'un point lumineux. Tous les implants visuels tentent de restaurer une vision partielle en générant ces points lumineux.

Les premiers phosphènes obtenus par stimulation corticale datent de 1929 et des travaux de Foester [15]. Il s'agissait de stimulation à la surface du scalp. Depuis, de nombreuses études ont permis d'augmenter notre maîtrise du phénomène. On est en particulier passé à des stimulations de la surface du cortex, diminuant ainsi l'échelle des stimulations électriques, et augmentant la qualité des phosphènes. On retiendra les noms de Brindley et Lewin, ainsi que Dobelle et Mladejovsky [11][12][13]. Enfin les recherches ont évolué vers des stimulations intra-corticales, dont les premières tentatives furent réalisées par Barlett et Doty chez le macaque [3]. L'amélioration de la stabilité des phosphènes, et la diminution d'échelle des stimulations nécessaires sont considérables. En particulier, l'échelle des stimulations nécessaires passe du mA au  $\mu$ A.

Au cours des années 90, Hambrecht et son équipe ont étudié la génération de phosphènes par stimulation intra-corticale chez l'homme. Leurs travaux ont permis d'obtenir une bonne connaissance des paramètres permettant des stimulations optimales, et ont confirmé l'espoir qu'on pouvait mettre dans la mise au point d'un implant optique cortical.

Voici le résumé de leurs principaux choix et conclusions :

- On utilisera des stimulations biphasiques (la première impulsion est anodique). Retirer la charge injectée permet d'éviter la lésion des tissus.
- Pour séparer les phosphènes, les électrodes de stimulation doivent être espacées d'au moins  $400\mu\text{m}$ . Pour des espacements de moins de  $250\mu\text{m}$ , les phosphènes seront superposés.
- La charge totale injectée semble être le facteur déterminant de l'apparition d'un phosphène.
- Le seuil d'apparition des phosphènes peut être inférieur à  $2\mu\text{A}$ . Pour des intensités de l'ordre de  $20\mu\text{A}$ , on obtient une bonne stabilité de l'affichage.
- Pour un affichage optimal, les stimuli doivent être à durée variable ( $50\text{-}500\mu\text{s}$ ) et à fréquence variable ( $20, 300\text{Hz}$ ) [2][33], et la durée de la phase d'injection de charge doit dépasser  $400\mu\text{s}$

La figure 2.3 reprend les paramètres essentiels déterminant l'apparition et la qualité d'un phosphène. En particulier la partie ombrée, représentant la charge totale injectée, est le paramètre critique d'apparition du phosphène.

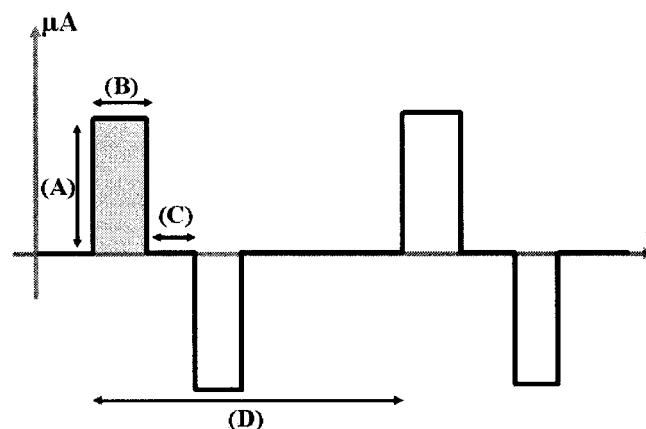


**Figure 2.3 Paramètres essentiels de la stimulation : (A) l'amplitude, (B) la durée d'injection, (C) le délai inter-phases, (D) la période inter-pulses.**

Concernant la forme des phosphènes, ils sont en général ellipsoïdaux, mais certaines expériences particulières ont donné des traits. L'implantation intra-corticale d'électrodes a permis d'obtenir les plus petits phosphènes. Pour fixer les idées, ces phosphènes peuvent être comparés à un grain de riz lumineux placé à une longueur de bras. Leur

couleur n'est pas bien maîtrisée, mais on a observé des teintes s'échelonnant de l'orange au blanc.

### **2.3.2 Restitution d'une image simplifiée**

Puisque la génération de phosphènes est bien maîtrisée, il semble envisageable de reconstituer une vision partielle à l'aide de plusieurs phosphènes. Il reste la question du choix du nombre d'électrodes. En 1992, Horch et Normann ont étudié la question de la compréhension d'une scène au travers d'un filtre simplifiant l'image [7][6][8]. Une scène, filmée par caméra, est projetée sur un écran. Celui-ci est masqué par un filtre de trous, ayant pour effet de transformer la scène originale en image pixélisée. Le nombre d'orifices est variable, ainsi que leurs espacements. On étudiait alors la capacité du sujet à comprendre cette image. On retient deux conclusions :

- La compréhension est améliorée par l'augmentation des contrastes [25].
- Une image de 25x25 pixels permet de rétablir une vision de 20/30.

On peut noter que les sujets étudiés avaient la possibilité de mouvement de globe oculaire afin de balayer la scène, alors que dans le cas d'un stimulateur cortical, la projection est fixe.

## **2.4 Principes communs aux stimulateurs corticaux**

Les systèmes sont en général composés de deux parties : externe et interne, reliées par un canal de transmission.

La partie externe est un capteur d'images, relié à une unité de traitement du signal. Le capteur d'image est en général constitué d'une caméra miniaturisée qui peut être fixée sur une paire de lunettes. Le traitement du signal se fait par un ordinateur que l'utilisateur

portera à la taille ou mettra dans sa poche. Ce dernier effectue un traitement de l'image afin de la simplifier en conservant un maximum d'informations importantes. Il s'agira par exemple d'une détection de contour des objets de la scène (figure 2.4). On obtient ainsi une reconstitution en « fil de fer » de notre scène et un bon contraste, ce qui facilite l'interprétation.

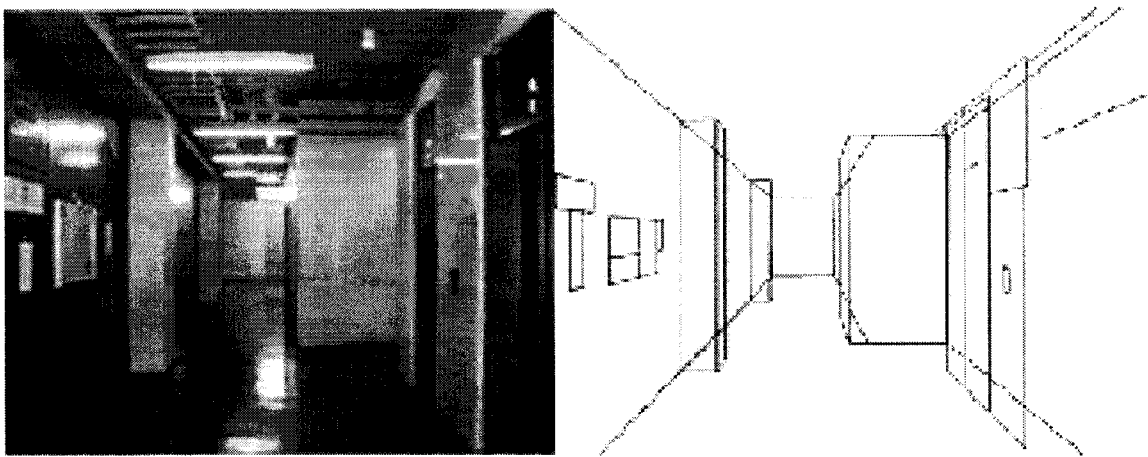


**Figure 2.4 Reconstitution "fil de fer" d'une image (tiré de [35]).**  
*A gauche, l'image originale; à droite, la version traitée.*

Pour augmenter l'information perçue, il est toujours possible de coupler la caméra avec d'autres capteurs. On peut penser à rajouter un sonar ou une deuxième caméra pour obtenir un sens de la profondeur ou même une vision stéréoscopique. Il n'y a pas de limite de principe dans le type et la quantité de capteurs à utiliser, et on peut donc considérer que le problème n'est pas essentiel dans une phase de recherche et le repousser à plus tard. Extraire l'information essentielle d'une image est un problème épineux bien connu de l'intelligence artificielle. De nombreuses techniques telles que la reconnaissance des contours, la segmentation et l'analyse en composantes principales sont utilisées. Dans le cas de l'implant cortical visuel, l'extraction du sens est renvoyée vers le patient implanté.

Le processeur fera ensuite le lien avec les électrodes à stimuler, et ces ordres seront transmis vers le module interne. La transmission des ordres peut se faire par un lien transcutané ou percutané. Le désavantage de la transmission percutanée est le risque

accru d'infection. Notre équipe cherche à développer un implant sans fil (transcutané), recevant de l'extérieur ses informations et son alimentation.

Enfin, la partie interne stimule le cortex. Dans le cas d'une liaison sans fil, cette partie concentrera le bloc d'alimentation, le contrôleur et les générateurs de stimulation. En général, les caractéristiques de chaque électrode, et en particulier les intensités des stimulations, sont réglées séparément.

## 2.5 Travaux de l'équipe Dobelle

L'équipe de Dobelle cherche à mettre au point un implant visuel cortical utilisant des électrodes de surface (figure 2.5).

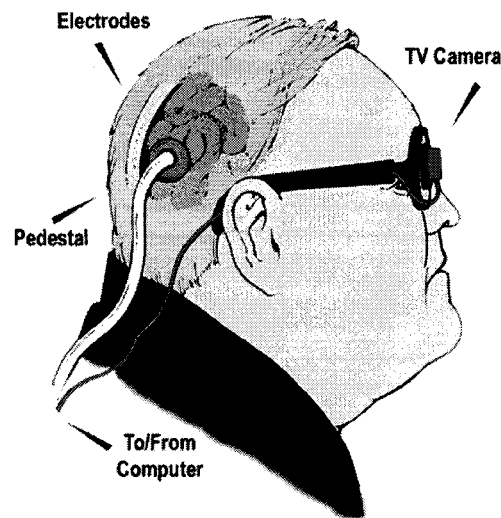


*Figure 2.5 Exemple d'architecture d'implant visuel (tiré de [39]).*

En 2002, plusieurs patients ont reçu un implant de 68 électrodes de surface et les résultats semblent, d'après les faits relatés dans la presse, encourageants. Certains patients auraient recouvré une vision partielle. Par exemple, Jens un américain de 39 ans aveugle depuis 20 ans, aurait réussi à conduire une voiture dans une zone de stationnement [24].

Néanmoins, ce type d'implants présente des désavantages majeurs :

- La résolution reste faible. Le nombre d'électrodes implantées est inférieur aux 25x25 qui permettraient de récupérer une vision confortable. De plus, une partie de ces électrodes ne génère pas de phosphènes. On ne sait donc pas si on est en présence d'une vision restaurée, ou d'une aide à la navigation (permettant juste au patient de se déplacer).
- Les électrodes de surface nécessitent de fortes stimulations (de l'ordre du mA).
- En conséquence, les connexions entre les modules externes et internes doivent être percutanées, ce qui augmente les risques d'infection.

Dans les premières publications, les patients ne semblaient pas pouvoir utiliser leur appareillage de façon trop intensive sous risque de déclencher une crise d'épilepsie. Ce problème, qui pourrait être lié aux hautes intensités de stimulation nécessaires, sera peut-être résolu par l'entraînement.

## **2.6 Travaux sur les implants en profondeur**

Avec l'espoir de dépasser les limites précédentes, plusieurs laboratoires travaillent sur le développement d'une matrice d'électrodes implantable en profondeur. En particulier, le National Institute for Health finance depuis plus de 30 ans de nombreux projets aidant au développement d'un implant de microélectrodes stimulant le cortex visuel. Nous allons ici présenter les projets d'implants sous-corticaux les plus avancés.

### **2.6.1 Normann et son équipe**

Normann dirige le Johan A. Moran Eye Center, University of Utah. Son but est de réaliser un implant visuel s'appuyant sur une matrice d'électrodes implantées à une profondeur comprise entre 1.5 et 2mm sous la surface du cortex visuel. Typiquement, il s'agit d'une matrice 10x10 dont le substrat est le silicium. Ce matériau permet de profiter de la maîtrise des constructions par procédés lithographiques et une bonne intégration de

circuits électroniques. Les électrodes sont longues de 1.5mm et sont espacées de 400 $\mu$ m. Leurs pointes, recouvertes de platine pour faciliter l'injection de charges, sont fines (quelques  $\mu$ m), ce qui permet une stimulation précise. Le reste est recouvert de nitrure de silicium de 2 microns d'épaisseur permettant l'isolation et une bonne biocompatibilité. Les modules externes et internes sont reliés par fil, mais évolution vers la technologie sans-fil est envisagée.

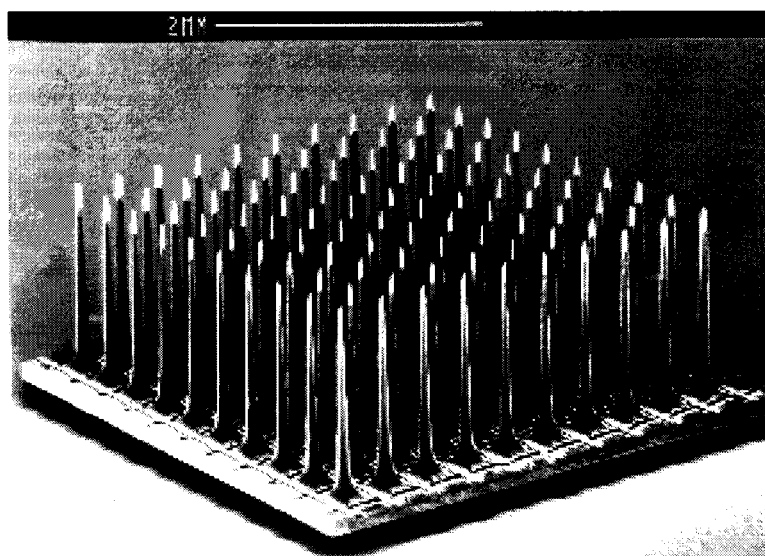


*Figure 2.6 Matrice d'électrodes utilisée par Normann et son équipe (tiré de [40])*

Un des apports importants de Normann et son équipe sont les travaux sur la biocompatibilité des matériaux utilisés [14][58]. Il faut en particulier éviter le problème d'encapsulation des électrodes, le tissu cortical ayant tendance à entourer les électrodes d'un tissu conjonctif isolant, ce qui rend l'implant inefficace. Le type d'électrodes décrit a été implanté chroniquement dans un cortex de chat et testé sur une durée de 6 mois [34].

Un autre progrès a été le perfectionnement des techniques d'insertion de l'implant. Lors de cette opération chirurgicale majeure, il était difficile d'implanter une si grande densité d'électrodes sans faire subir au cortex des contraintes mécaniques dommageables. Le

cerveau a des propriétés viscoélastiques particulières, le rendant beaucoup plus rigides lorsque les électrodes sont insérées à très haute vitesse. L'équipe a donc mis au point un pistolet à inertie permettant d'injecter à très haute vitesse l'implant [32], limitant ainsi les saignements. Une fois la matrice implantée, la densité d'électrodes maintient une bonne adhérence.

Normann espère augmenter la qualité et la quantité de phosphènes, jusqu'à éventuellement obtenir une continuité d'affichage de l'image.

## **2.6.2 Troyk et son équipe**

Troyk dirige le Laboratory of Neuroprosthetic Research, Illinois Institute of Technology. Leur projet actuel consiste en un stimulateur à 1024 canaux, composé de quatre modules de 256 canaux [60]. Chacun de ces modules peut être séparé en quatre sous-modules de 64 canaux indépendants. L'alimentation électrique ainsi que les informations concernant la stimulation sont transmises sans fil. Les stimulations sont configurables en forme et en délais, ce qui permet entre-autre de stimuler les 1024 sites simultanément. La fréquence de rafraîchissement de l'affichage peut atteindre 60Hz. Les électrodes implantées sont séparées en petits groupes de dimension proche de 2mm (figure 2.7). Leur insertion se fait encore à haute vitesse.

Ce projet est couplé avec le développement d'une matrice d'électrode de construction particulière. Dedicée aux stimulations comme aux enregistrements, elle permet de disposer de plusieurs sites actifs sur une même électrode. Elle est constituée de fils conducteurs minces et isolés, déposés sur un substrat de silicium.

Troyk pense qu'une tentative de reconstitution d'image considérant les phosphènes comme des pixels n'aboutira pas à de bons résultats. Il est en quelque sort nécessaire de parler le langage du cortex, pour pouvoir le stimuler. Il espère que ses expériences à base de matrices d'électrodes de lecture permettront de progresser sur le sujet.

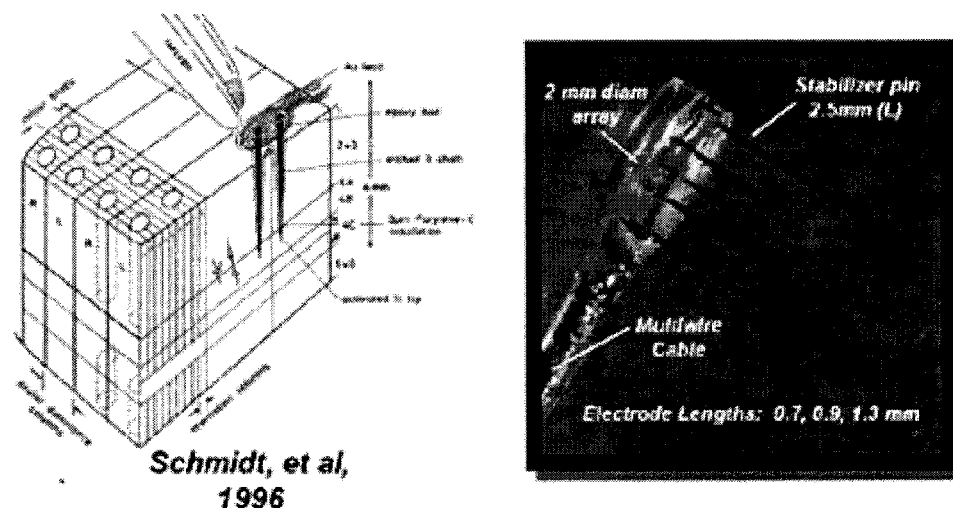


*Figure 2.7 Insertion de petits groupes d'électrodes (tiré de [42])*

### 2.6.3 Sawan et l'équipe PolySTIM

Il s'agit de l'équipe dans laquelle les travaux présentés dans ce mémoire ont été effectués. Les objectifs se rapprochent des sections précédentes, avec une attention toute particulière sur la mise en pratique des dernières avancées en microélectronique.

Le projet initial [41] consistait en l'utilisation d'une matrice d'électrodes de 25x25, couplée à un générateur de stimulations très versatile. Les caractéristiques de la matrice d'électrodes sont différentes de celles de Normann (cf. 2.6.1) puisque basées sur des matériaux biocompatibles (plutôt que du silicium) :

- Électrodes monopolaires fines (pointes de l'ordre du  $\mu\text{m}$ ) dont la pointe est active, et le reste isolé par un dépôt de diélectrique.
- Espacement de l'ordre de  $400\mu\text{m}$  permettant une bonne séparabilité des phosphènes.
- Insertion à une profondeur de 1mm (figure 2.8) permettant une stimulation de la couche 4 du cortex visuel V1.

Le projet a désormais évolué vers l'insertion d'un groupe de matrices plus petites, permettant la répartition des électrodes sur une plus grande surface, tout en suivant mieux la courbure du cortex.

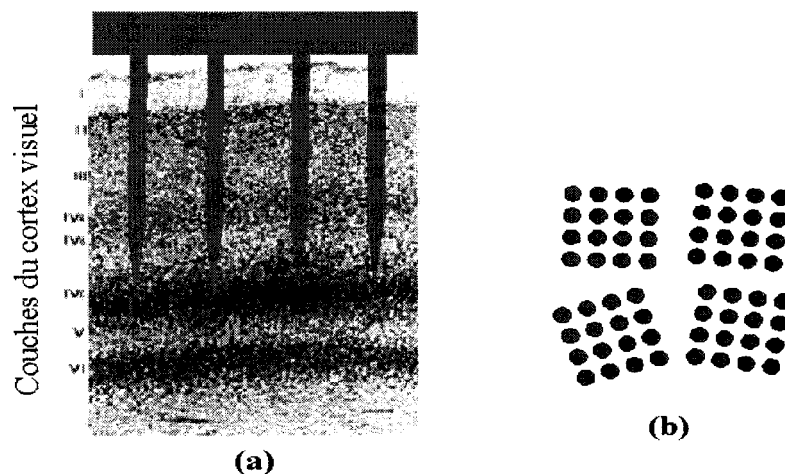


**Figure 2.8 Insertion des matrices d'électrodes : (a) vue en coupe, l'insertion d'une matrice d'électrode dans la couche 4 du cortex visuel primaire VI; (b) vu de dessus, l'insertion de plusieurs sous-matrices 4x4.**

Le stimulateur est implanté (au dos de la matrice d'électrodes). Le lien entre la partie extérieure (perception et traitement de l'image) et intérieure (stimulation) se fait par une transmission en fréquence radio [9]. L'alimentation se fait par lien inductif. A chaque cycle du module interne (fréquence de l'ordre du kHz), un certain nombre d'électrodes pourra stimuler le milieu, avec des caractéristiques indépendantes. L'accent a été mis sur la versatilité du stimulateur, qui sera dédié à une stimulation biphasique adaptée à une génération efficace de phosphènes (cf. 2.3.1).

Le processeur devra aussi prendre en compte un des soucis majeurs de l'implant, qui sera la répartition des stimulations. Ceci pour plusieurs raisons :

- L'espacement choisi est à la limite de la séparabilité des phosphènes (cf.2.3.1). Pour éviter l'interaction, on peut chercher à ne pas stimuler des électrodes voisines.
- Il faut répartir la dépense de puissance de l'implant, qui reçoit une quantité limitée d'énergie par son lien inductif.
- Le stimulateur ne peut techniquement pas stimuler toutes les électrodes en même temps.
- On ne veut pas stimuler le cerveau de façon trop agressive, pour des problèmes de fatigue en particulier [4].



## **CHAPITRE III – SIMULATIONS NEURONALES**

### **3.1 Généralités**

Avec le développement des ordinateurs, les ingénieurs et les mathématiciens ont trouvé une aide considérable. L'ordinateur a permis entre autre de systématiser un grand nombre d'opérations et ainsi d'aider au développement des simulations, en particulier par la méthode des éléments finis. La simulation numérique est devenue une composante à part entière de la méthode scientifique, au même titre que ses deux composantes classiques : la théorie et l'expérience. Par ailleurs, l'expérimentation représente souvent des coûts considérables (en argent et en temps) et parfois des difficultés d'ordre éthique. Ainsi, simuler numériquement permet de mieux déterminer les nécessités de la mise au point d'une application ou d'un prototype, et d'éviter le problème éthique.

Étant donné la complexité du système neuronal humain, il semble plus réaliste de prévoir des comportements par une simulation numérique que d'espérer résoudre explicitement une série d'équations complexes. Encore faudrait-il que le problème ait une solution explicite. Mais pour mettre en place une simulation, il faut avant tout un modèle. Ce problème est complexe pour deux principales raisons :

- La physiologie et la morphologie du cortex ne sont pas parfaitement connues. On ne connaît donc pas parfaitement ce que l'on cherche à modéliser.
- La quantité de paramètres dont il est possible de tenir compte est énorme. Il est donc nécessaire de simplifier considérablement le système pour pouvoir l'implémenter et effectuer des simulations en un temps raisonnable.

Il n'est donc pas évident à priori que les simplifications permettront d'obtenir des résultats pertinents. Notre but est de créer un modèle réaliste mais versatile. Les degrés de libertés pourront servir à son adaptation lors des expériences. Ces expériences seront créées spécialement pour cette adaptation de notre modèle, ou seront entreprises dans le cadre des essais du prototype d'implant cortical visuel de l'équipe PolySTIM.

## 3.2 Les réseaux de neurones

Le terme de réseau de neurones est issu du monde biologique et désigne une notion mathématique plus générale. Il désigne une mise en réseau de petites entités mathématiques, régies par des règles simples, et reliées par des liaisons impliquant des poids et des délais. La ressemblance avec des neurones reliés par liaisons synaptiques leur vaut cette appellation générique (cf. 2). Le terme s'étend donc du monde de la biologie à celui des mathématiques, en passant par ce qui nous intéresse dans ce chapitre : la simulation.

Les propriétés mathématiques de ces réseaux sont étudiées et développées depuis des dizaines d'années, et largement disponibles dans la littérature. Leur caractéristique la plus spectaculaire est leur puissance d'apprentissage malgré des règles d'apprentissage pouvant être très simples. Ces apprentissages peuvent être supervisés ou non-supervisés. Les réseaux sont alors capables de décision, de régression et peuvent sous certaines conditions être des approximateurs universels.

Les mathématiques des réseaux neuronaux ont donc tiré avantage de l'observation biologique et poussé leur perfectionnement. En retour, les sciences cognitives ont profité de ces avancées théoriques permettant désormais de donner aux simulations neuronales des caractéristiques calculatoires poussées et biologiques. Les réseaux neuronaux biologiques et mathématiques partagent les possibilités suivantes :

- auto-organisation : un réseau de neurones va spontanément s'organiser depuis un état désorganisé. On peut tracer un parallèle avec le développement et les capacités d'apprentissage du cortex humain.
- traitement en temps réel : le cortex est capable de s'adapter et de calculer selon des échelles de temps biologiques.
- traitement immédiat : le cortex est capable de donner des réponses immédiates à des entrées, sans nécessité d'adaptation ou d'apprentissage.

- traitement parallèle : Le cortex est capable de prendre en charge plusieurs tâches simultanément. Il n'a pas à être spécialisé.

Des algorithmes peuvent prendre en charge des réseaux de neurones récurrents (comportant des boucles de connexion fermées), ce qui est conforme à la réalité biologique. Ils peuvent subir des auto-organisations non-supervisées (Kohonen), en particulier par des processus Hebbiens (renforcement des liaisons synchrones)[37]. Plus récemment, des algorithmes de Machines à État Liquide (Maas) ont rendu les adaptations plus dynamiques. Ces techniques sont biologiquement particulièrement réalistes.

Les simulations à base de réseaux neuronaux biologiquement réalistes servent en général à simuler des réponses corticales à des stimuli extérieurs. Par exemple, on simule la réaction de certains neurones du cortex visuel en réponse à des stimuli extérieurs comme des barres en mouvement, ou des taches lumineuses. De nombreuses publications de divers laboratoires sont disponibles sur Internet. Notons que la simulation d'une réponse à une stimulation électrique directe n'a pas, à notre connaissance, été traitée.

Certains neurones ont leur sorties régies par des règles de probabilité, d'autres par des règles déterministes internes. Certaines règles agissent sur l'émission individuelle d'événements en sortie (NEURON cf.3.3), d'autres sur la fréquence d'émission.

Chercher à simuler des grands réseaux de neurones est plus récent. De nombreuses publications concernent la mise en place d'outils adaptés. Ces grands réseaux peuvent exiger des temps de calcul considérables [57]. Des études cherchent donc à mettre en place des techniques permettant d'accélérer les simulations

- Suppression des liaisons synaptiques faibles : en général le réseau subira une auto-organisation Hebbienne et les connexions synaptiques devenant faibles seront supprimées.
- Simulation conduite par événement : La simulation saute les pas temporels inutiles [27]. Cette méthode est utilisée par NEURON (cf. 3.3). Les résultats ne seront bons que dans le cas de réseau à faible activité.
- Neurones et synapses génériques : il s'agit de remplacer un groupe de neurones par un seul neurone représentant leur comportement moyen [30]. De même pour

les synapses. Cette méthode donne des mauvais résultats en cas de transitions brusques [16] ou de synchronisation [1].

- Étude par densité de population : Tous les comportements neuronaux ne seront pas suivis individuellement. On observe plutôt l'évolution spatio-temporelle de populations identiques [29].
- Éviter la plasticité synaptique. Cette dernière augmente la capacité comportementale du réseau, mais le ralentit considérablement [28].
- Changer d'échelle : Certains outils cherchent à modéliser des comportements plus généraux, en s'écartant largement d'une modélisation biologique microscopique [48].

### **3.3 Simulation neuronale à précision microscopique**

#### **3.3.1 Éléments finis**

La méthode des éléments finis est un outil de discrétisation. Il consiste en un découpage d'un système à étudier en un ensemble de parties qui, sous certaines conditions, seront régies par des lois plus simples. On obtient ainsi une simplification des calculs au prix d'une augmentation du nombre de parties à considérer. Tout d'abord, même s'il est possible de déterminer un ensemble de lois régissant un phénomène, il est en général impossible de les résoudre dans un cas complexe. On doit en général se contenter de cas prototypes, qui sont des simplifications exagérées. La simulation numérique couplée à la méthode des éléments finis permet d'obtenir des solutions théoriques approximées. L'exactitude mathématique est perdue, mais le résultat est possible. Il existe même des exemples où le calcul a permis de remarquer des phénomènes échappant aux expérimentateurs.

### 3.3.2 Outils disponibles

Il existe de nombreux outils visant à effectuer des simulations nerveuses ou neuronales. Leur nombre est à la fois le reflet du succès des méthodes de simulations, et des différentes possibilités de modélisation envisageables. On peut par exemple considérer une modélisation fine prenant en compte tous les phénomènes d'échanges ioniques des parois nerveuses. Elle sera par exemple utile à l'étude des phénomènes de propagation au niveau d'une dendrite. On peut par contre considérer une modélisation grossière résumant chaque neurone par une entité mathématique simple. Ces neurones simplifiés pourront alors être mis en réseau et servir à l'étude du calcul neuronal.

Nous pouvons citer un certain nombre d'outils [54] :

- SYNOD est un programme visant à simuler des réseaux de neurones biologiquement réalistes.
- L-Neuron est un projet cherchant à atteindre la ressemblance anatomique parfaite entre un neurone et son modèle.
- EONS est un système de modélisation des multiples couches d'organisation neuronale.
- Genesis, permet la représentation précise de cellules uniques, et de grands réseaux de neurones utilisant des composants neuronaux abstraits.
- NEURON, permet aussi de simuler des neurones uniques et des réseaux de neurones.
- Maxsim, NEOSIM, NeuronC, Nodus, NSL, PLEXUS, SONN, Surf-Hippo, XNBC sont d'autres exemples d'outils.

### 3.3.3 Choix de l'outil adapté

Ne connaissant pas à priori le degré de simplification que notre étude autorise, nous devons utiliser un outil permettant une modélisation fine. Nous avons aussi besoin de mettre en place de très grands réseaux. Peu d'outils sont capables d'être versatiles à ce

point. En particulier, la mise en réseau est un souci plus récent. Certains outils en sont incapables et d'autres imposent des limites de taille.

Nous avons choisi le logiciel NEURON pour son absolue versatilité, et pour d'autres avantages que nous allons énumérer.

### **3.4 Le logiciel NEURON**

#### **3.4.1 Présentation**

Pour des raisons techniques que nous allons préciser plus loin, le logiciel NEURON nous permet une précision quasi-infinie au niveau microscopique, mais est aussi capable de simuler des grands réseaux neuronaux. Cependant d'autres arguments ont pesé en faveur de ce choix.

Historiquement, ce logiciel a été développé par les précurseurs de la simulation neurale au cours des années 70. Depuis, le logiciel a été en amélioration constante. Il a été utilisé avec succès puisqu'il est à l'origine de nombreuses publications (plus de 300 sont répertoriées sur le site WEB de Yale [53]).

Aujourd'hui, il est supporté à la fois par les universités de Duke [36] et de Yale [51]. Des courriels gardent les utilisateurs au courant des évolutions constantes du logiciel, des problèmes rencontrés et des solutions. Des ouvrages et des CD-ROM dédiés sont disponibles. Aussi, des tutoriaux sont disponibles sur le WEB et des cours de faculté sont désormais proposés.

Enfin, ce logiciel, originalement développé sous UNIX est disponible sous MacOS et MSWindows et fonctionne aussi bien sur des ordinateurs de début de gamme que sur des stations de travail. NEURON est téléchargeable gratuitement sur Internet.

### 3.4.2 Principe

NEURON est un environnement de simulation permettant de développer des modèles de neurones ou des réseaux de neurones. Il est tout particulièrement recommandé pour des problèmes où la géométrie, les propriétés de câble de la cellule et les propriétés physico-chimiques de la membrane jouent un rôle important [26]. Il a été développé en cherchant à rendre l'implémentation d'un modèle conceptuel aussi précise que possible.

Les informations au sein du système nerveux correspondent à un ensemble de signaux chimiques et électriques entre les neurones et le milieu extérieur. Ces signaux sont des fonctions continues du temps et de l'espace qui sont régies par des équations de diffusion (échanges chimiques) et par les équations du câble (échanges électriques). Utiliser l'équation du câble pour simuler les comportements électriques des neurones remonte à loin. On peut en trouver des justifications précises dans la littérature [31].

L'équation du câble décrit la relation entre les courants et les voltages dans un câble unidimensionnel :

$$\frac{\partial V}{\partial t} + I(V, t) = \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \quad (3.1)$$

où  $t$  représente le temps,  $I$  le courant,  $V$  la tension et  $x$  l'abscisse.

Cette équation est du second ordre, et donc difficile à résoudre. On prendra en compte la géométrie du neurone en combinant plusieurs de ces équations avec des conditions aux limites adéquates (figure 3.1).

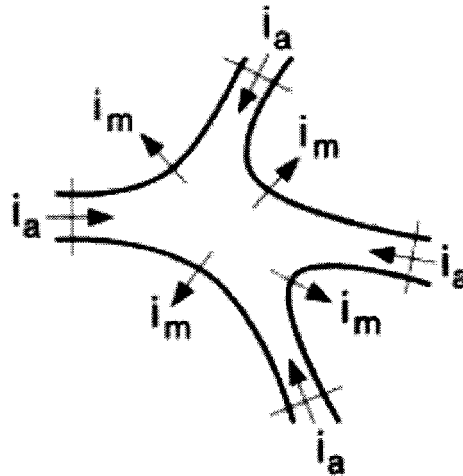


**Figure 3.1 Géométrie neuronale et équation du câble :  $i_m$  représente le courant de fuite membranaire;  $i_a$  est le courant axial**

Le principe de la simulation sous NEURON est de discrétiser le temps et l'espace, afin d'approximer des équations différentielles par un ensemble d'équations algébriques pouvant être résolues numériquement (intégration numérique, cf. 3.4.5). On peut remplacer le terme de discrétisation par compartimentation. La simulation se résume alors à calculer des valeurs en un nombre fini de points (nœuds) et en un nombre fini d'instant. La discrétisation spatiale transforme l'équation (3.1) en un ensemble d'équations différentielles du premier ordre :

$$c_j \frac{dv_j}{dt} + i_{ion_j} = \sum_k \frac{v_k - v_j}{r_{jk}} \quad (3.2)$$

où  $i$  est l'indice d'une section et  $k$  celui des sections qui lui sont reliées.

Cette équation correspond à la loi de Kirchhoff (loi des nœuds), affirmant que la fuite membranaire du compartiment  $j$  est la somme algébrique des courants axiaux entrant dans le compartiment. Le courant membranaire  $i_m$ , donné par l'équation (3.1) est la somme des courants ioniques et capacitifs.  $C_j$  représente la capacité membranaire du compartiment. Le courant ionique représente la somme de tous les courants à travers les canaux ioniques. A droite, on retrouve les courants axiaux entrant dans la section de

câble. Concernant les conventions de signe, les courants membranaires sortants sont comptés positivement, ainsi que les courants axiaux entrants.

### 3.4.3 Erreurs de NEURON

L'équation 3.2 contient deux approximations. Tout d'abord, le courant axial est déduit de la chute de courant entre les centres de deux compartiments consécutifs. Ensuite, le courant membranaire se résume par sa valeur au centre du compartiment. Si les compartiments sont de tailles égales, on peut utiliser les séries de Taylor pour montrer que ces approximations ont des erreurs proportionnelles au carré de la longueur du compartiment [19]. Il est souvent peu pratique d'utiliser des compartiments de longueur égale. On pourrait penser obtenir des précisions du premier ordre en utilisant des tailles de compartiment variable. Cependant, les expérimentations continuent à montrer des diminutions de l'erreur de l'ordre du carré de la réduction d'échelle. Une règle empirique est de dire que l'erreur est proportionnelle au carré de la longueur du compartiment le plus long [26].

Quand au voltage, on peut considérer qu'il est le même en tout point du compartiment, ou plutôt considérer qu'il varie linéairement entre les centres des compartiments. En fait, puisque NEURON utilise une méthode d'intégration numérique du second ordre, et que les compartiments utilisés sont des approximations linéaires du système continu, une précision du second ordre est obtenue entre tous les points par une interpolation linéaire [20].

### 3.4.4 Compartimentation en sections et segments

La compartimentation est un principe commun aux logiciels cherchant à modéliser des neurones biologiques. Une des particularités intéressantes de NEURON est de simplifier le problème de la compartimentation en proposant à l'utilisateur de positionner et de

connecter des sections. Chacune de ces sections pourrait être comprise comme une unité logique. Il s'agira par exemple d'une branche d'un arbre dendritique, d'un nœud de Ranvier, d'une portion d'axone myélinisée, du soma. On précise ensuite l'ensemble des mécanismes régissant cette section (Hodgkin Huxley, par exemple).

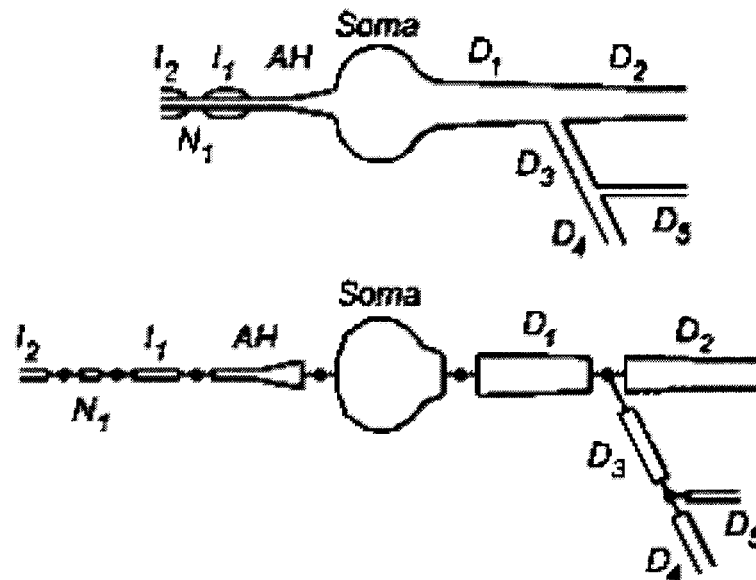


**Figure 3.2** Neurone biologique subdivisé en sections logiques :  $D_i$  représente des sections de dendrites;  $N_i$  des nœuds de Ranvier;  $I_i$  des sections myélinisées ;  $AH$  le cône axonique.

Chacune des sections pourra ensuite être divisée en un certain nombre de compartiments, appelés segments. Toutes les positions spatiales seront normalisées par rapport à la longueur de la section. On peut donc librement changer le nombre de segments pour obtenir un bon rapport entre résultat et temps de calcul. On pourra ainsi augmenter la compartimentation pour une vérification particulière d'un résultat. Les caractéristiques géométriques de chacune des sections seront ensuite précisées et assignées au centre du compartiment, ou nœud. NEURON s'occupera de calculer les paramètres tels que la résistance axiale et le diamètre moyen. Il en déduira le circuit électrique équivalent, et les équations du câble associées.

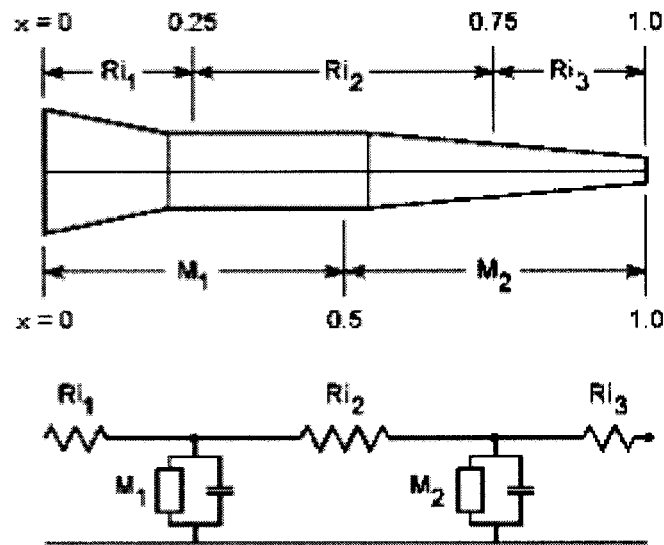


*Figure 3.3 Section divisée en 2 compartiments.*

Dans la figure 3.3, le circuit équivalent a deux nœuds. Les résistances axiales sont calculées par intégration de la résistance cytoplasmique.

### 3.4.5 Méthodes d'intégration

Il est possible de choisir entre plusieurs méthodes d'intégration. Le choix de la méthode est fonction de la précision, de la rapidité, de la stabilité qu'on recherche. Nous utiliserons une intégration à saut de temps fixe pour la facilité de traitement des résultats. Il existe deux méthodes utilisant des sauts de temps fixes : la méthode d'Euler inverse et une variante de Crank-Nicholson (CN) [55].

La méthode d'Euler inverse est celle par défaut. Elle est précise à l'ordre 1 selon le temps, stable, et donne en général de bons résultats, même pour de grands pas temporels. Elle permet en particulier de trouver l'état d'équilibre d'un segment linéaire (passif) en une seule étape. Elle converge rapidement vers l'état d'équilibre pour des modèles non-linéaires.

La variante de CN permet une précision d'ordre 2 et converge rapidement pour des modèles non-linéaires. Le coût du calcul est comparable à celui de la méthode d'Euler inverse mais le temps total de calcul est diminué car, pour un degré de précision donné,

les pas temporels sont plus petits. La restriction est que la variante de CN peut osciller dans certains cas (pas temporel trop élevé, par exemple).

Enfin, dans le cas de neurones artificiels mis en réseau, il est recommandé d'utiliser CVODE, une méthode utilisant des pas temporels variables qui mène à des meilleures précisions pour un temps de calcul donné. Mais comme nous l'avons dit, nous préférons utiliser une méthode à pas temporel fixe, pour une question de simplicité d'interprétation des calculs.

Pour une étude plus précise des performances des différentes méthodes d'intégration, on peut se reporter aux documents disponibles sur le site WEB de NEURON [52].

### 3.4.6 Les neurones artificiels

Un des nouveaux aspects de NEURON est sa capacité à mettre des neurones en réseau. Si nécessaire, les neurones peuvent être biologiquement réalistes, comme décrit ci-dessus. Cependant, pour des raisons de rapidité de calcul, des modèles de neurones artificiels ont été spécialement créés. La figure 3.4 présente un schéma générique d'un neurone artificiel mis en réseau.  $F$ , représentant la fonction interne du soma, détermine l'émission de potentiels d'action.

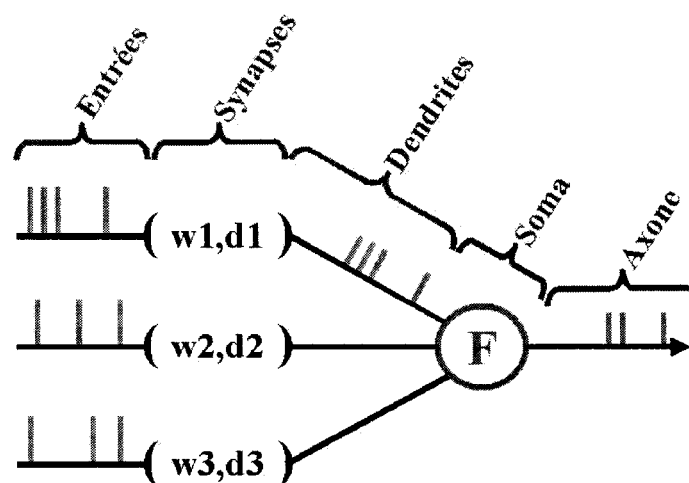


*Figure 3.4 Neurones artificiels :  $w$  et  $d$  représentent les poids et délais synaptiques;  $F$  est la fonction interne du soma.*

Pour ces neurones au comportement très simple, il est en effet possible d'éviter de simuler les périodes de temps au cours desquelles aucun événement n'a lieu. On pourrait dire que la simulation accélère en sautant d'un événement à l'autre. Trois classes de neurones artificiels ont été implémentées. Pour plus de détails, on peut se reporter à [26]:

- **Neurone artificiel Intfire1** : La plus simple est le IntFire1. Il s'agit d'un modèle intégrateur avec fuite qui reçoit chaque événement comme une fonction delta pondérée. Ainsi, lorsque le neurone reçoit une entrée, son potentiel membranaire  $m$  augmente d'une valeur  $w$ , puis diminue exponentiellement vers 0 avec une constante de temps  $\tau_m$ .

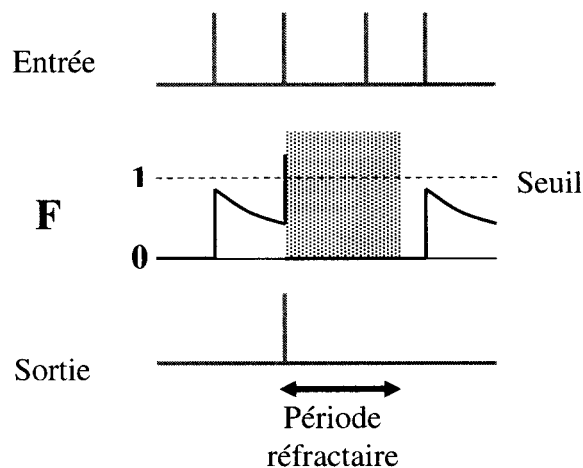


*Figure 3.5 Fonctionnement de Intfire1.*

La figure 3.5 illustre le comportement de Intfire1. Le neurone reçoit consécutivement deux entrées : la première est sous-seuil. La deuxième entraîne l'émission d'un potentiel d'action. Le neurone entre alors en période réfractaire.

- **Neurone artificiel Intfire2** : Un peu plus réaliste, le IntFire2 prend en compte le courant du réseau synaptique. Ainsi, lorsque la cellule reçoit un événement, son courant synaptique  $i$  augmente d'un échelon égal au poids synaptique  $w$ . Ensuite, le courant  $i$  décroît exponentiellement vers une valeur limite  $i_b$  avec une constante de temps  $\tau_s$  avec

$\tau_s > \tau_m$ . Ainsi, une entrée entraîne un changement graduel du potentiel membranaire  $m$ . Le pic n'est atteint qu'après un délai et le fait que la cellule émette un potentiel d'action n'annule pas tous les effets d'une activation synaptique préalable. La fréquence d'émission est de l'ordre de  $i/\tau_m$  si  $i \gg 1$  et que  $\tau_s \gg \tau_m$ . Intfire2 permet d'émuler une grande gamme de relations entre des patterns d'entrée et des fréquences d'émission en sortie. Cependant, il traite les excitations et les inhibitions de la même manière. Or, les cinétiques d'excitations et d'inhibition diffèrent (l'excitation est en général plus rapide). Ceci a donc conduit à la création du modèle Infire4.

- **Neurone artificiel Intfire4** : Infire4 est la combinaison d'un système d'excitation et d'inhibition séparés. Un événement excitateur reçu provoque un saut immédiat du courant synaptique  $e$ , qui décroît exponentiellement vers 0 avec une constante de temps  $\tau_e$ . Ainsi, l'excitation suit un processus qui est identique à Intfire2 avec  $i_b = 0$ . Par contre, un événement inhibiteur sera régi par une cinétique double, ou bi-exponentielle. Suite à l'événement, un courant  $i_1$  subit un saut négatif égal au poids de l'inhibition, et évolue par une exponentielle décroissante. Ce résultat  $i_2$  est lui-même régi par une loi exponentielle avec une constante de temps plus élevée. On a ainsi une augmentation (négative) lente, suivie d'une décroissance encore plus lente.

### 3.4.7 Les communications synaptiques

Voici quelques considérations sur les communications synaptiques permettant de mieux comprendre la modélisation simplifiée qu'on en fera sous NEURON. Si on retourne au principe des communications synaptiques, un signal électrique pré-synaptique déclenche la libération de neurotransmetteurs qui modifient l'équilibre physico-chimique de la cellule post-synaptique. Le comportement de cette dernière sera alors régi par des équations différentielles ou des lois cinétiques [10].

Ce qui a déclenché une réaction post-synaptique est la génération d'un potentiel d'action au niveau du soma de la cellule pré-synaptique. Ce potentiel d'action étant un phénomène standard dont le délai de transmission le long de l'axone est fixe (pour une cellule donnée), et en considérant que la transmission synaptique ne représente qu'un délai standard supplémentaire, tout semble se résumer à un événement pré-synaptique et un délai. Ainsi, considérer des événements cellulaires permet de faire une économie de calcul en résumant tous les boutons synaptiques d'une cellule à un seul événement et des délais. De plus, un faisceau de synapses régies par le même type de mécanisme atteignant une cellule peut être résumé par un seul mécanisme.

Finalement, NEURON a compartimenté et résumé le problème de la transmission synaptique pour une bonne efficacité. Tout se résume à des événements (pré-synaptiques) et des synapses (délais et effets post-synaptiques). Rappelons que cette simplification est une aide, et non une limitation puisque la flexibilité de NEURON laisse, si nécessaire, une liberté totale de modélisation.

### **3.4.8 Environnement de programmation.**

NEURON fonctionne par scripts. La programmation, à l'image des outils de programmation modernes tels que le C++ (NEURON est issu du C), est orientée objet. On ne reviendra pas ici sur l'intérêt de cette méthode. Un des efforts récents de NEURON a été de développer une interface graphique (GUI) la plus complète possible. Beaucoup de fonctions pratiques y sont présentes et il s'agit d'une bonne première approche du logiciel. On est cependant assez rapidement limité en liberté et en complexité, et retourner aux scripts est nécessaire. Cependant, les fonctions utiles de l'interface graphique peuvent encore être appelées. De plus, créer sa propre interface graphique est facilement réalisable. Il est donc possible et avantageux de combiner les deux aspects.

Nous rappelons que NEURON peut atteindre des degrés de précision illimités. Une des raisons est que la modélisation géométrique peut être raffinée sans limite en augmentant

le nombre de sections utilisées. On pourrait ainsi dire que cette géométrie discontinue est mathématiquement adhérente à la géométrie continue réelle. L'autre aspect est qu'il est possible d'assigner n'importe quel mécanisme aux sections considérées. Ainsi, outre le grand nombre de mécanismes déjà implémentés (tels que Hodgkin Huxley), l'utilisateur peut au besoin en rajouter. Il lui suffit d'écrire un texte descriptif de ce nouveau mécanisme dans NMODL, un langage de programmation dont la syntaxe permettant d'exprimer des équations algébriques non-linéaires, des équations différentielles et des réactions cinétiques ressemblent à notre représentation mathématique classique. Le fichier est ensuite converti en C par un programme s'occupant de détails comme des équilibres d'équations ioniques. Ce fichier de sortie est désormais compatible avec les méthodes d'intégration de NEURON. Il est ensuite compilé pour augmenter la vitesse de calcul. On peut ainsi intégrer de nouveaux mécanismes en restant au niveau des concepts, et en laissant les difficultés de programmation à des outils efficaces. Ainsi, avec une précision géométrique infinie et une liberté totale des mécanismes, NEURON peut atteindre tous les degrés de précision.

## CHAPITRE IV - MODÉLISATION

### 4.1 Échelle considérée

La question principale de la modélisation est celle de la complexité, directement liée au degré de précision. On pourrait aussi parler d'échelle d'observation. Le choix de cette échelle est directement lié au type de phénomènes que nous comptons observer. On s'intéresse aux phosphènes. Il s'agit du résultat d'une stimulation d'un ensemble de neurones. Nous voulons en particulier étudier la réponse électrique du milieu. Cependant, l'étude de la séparabilité des phosphènes nous donne une échelle spatiale des réponses électriques évoquées. Elle est de quelques centaines de microns. On peut donc considérer que notre échelle d'observation est de cet ordre. Nous ne nous intéressons pas au comportement électrique de parties aussi petites que des axones, mais nous considérons une réponse électrique plus globale. Notre modélisation pourrait être qualifiée de macroscopique.

Une échelle microscopique consisterait à construire une modélisation réaliste de chacun des neurones de notre grand réseau. Cette précision serait géométrique et au niveau des mécanismes de chacun des compartiments. Ce type de simulation biologiquement réaliste a déjà été considéré et représente un travail considérable. De plus, les puissances de calcul nécessaires limitent déjà la précision choisie. Choisir une échelle de modélisation microscopique consisterait en la mise en réseau de ce type de modélisation. Outre l'impossibilité calculatoire qui en résulterait, on prendrait en compte une grande quantité de paramètres inconnus. Nous obtiendrions un trop grand degré de liberté et nos prises en compte seraient probablement irréalistes. L'échelle macroscopique correspond à un certain nombre de choix simplificateurs qui pourront être remis en question en cas de besoin.

## 4.2 Environnement de simulation

### 4.2.1 Architecture classique de NEURON

Classiquement, NEURON utilise un script descriptif du milieu qu'il cherche à modéliser (Figure 4.1). Le script est la description totale de la modélisation par l'utilisateur. Le script est un condensé des informations nécessaires mais sa taille sera proportionnelle à la quantité d'information prise en compte. Ce script est ensuite lu par NEURON qui effectuera la simulation et affichera les résultats recherchés. Pour une description biologiquement réaliste d'un neurone, il est classique d'avoir des scripts de plusieurs centaines de lignes.

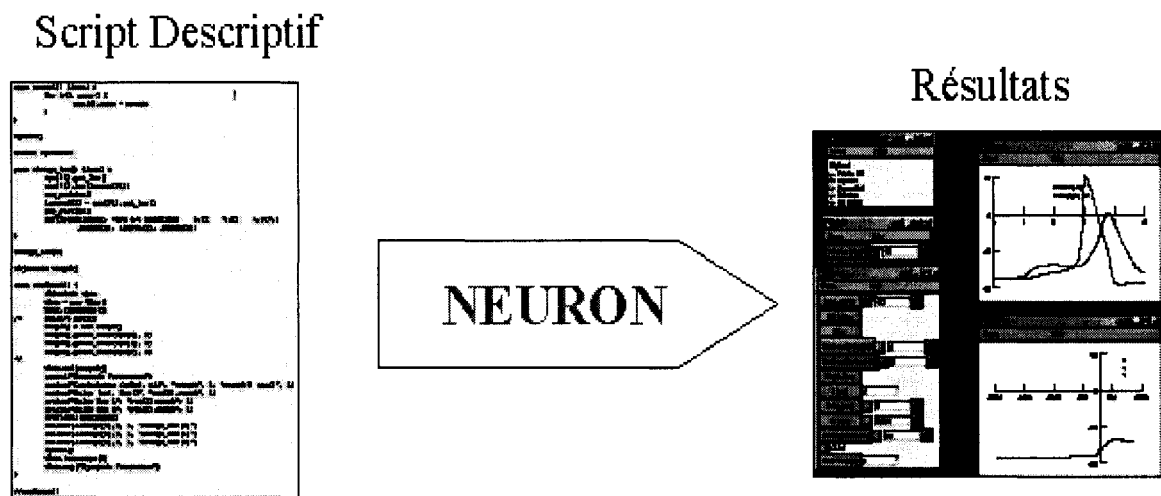


*Figure 4.1 Architecture classique de NEURON.*

On peut noter que la phase de chargement, c'est à dire celle pendant laquelle le script est lu par le logiciel est en général négligeable face au temps nécessaire à la simulation.

### 4.2.2 Limites de l'architecture classique

Il est relativement nouveau de considérer des mises en réseau de neurones. Il est encore plus inhabituel de mettre en place des grands réseaux. Rappelons ici un certain nombre de nos contraintes :

- Puisque nous cherchons à simuler les effets de la stimulation corticale, notre échelle spatiale de simulation doit au moins être de l'ordre de l'écartement entre les électrodes. Ce dernier étant de plusieurs centaines de microns, on peut considérer que les volumes simulés seront de l'ordre du  $\text{mm}^3$ .
- Même si la densité précise de neurones dans la couche 4 de la section corticale V1 n'est pas parfaitement connue, on peut considérer qu'elle est proche de  $5 \cdot 10^4$  neurones/ $\text{mm}^3$  [23]. Bien sûr cette densité représente un chiffre indicatif global, incluant en particulier les différents types de neurones, excitateurs ou inhibiteurs.
- Chaque neurone est impliqué dans un grand nombre de liaisons synaptiques. Les études sont encore incomplètes et les estimations du nombre moyen de liaisons par neurone varient. On estime toutefois qu'il se situe vers  $4 \cdot 10^3$  liaisons/neurone.
- Enfin, la description de chaque neurone peut être infiniment précise. On note  $N_p$  le nombre moyen de paramètres décrivant un neurone. Pour fixer les idées, ce nombre se situe environ entre 10 et plusieurs milliers.

Ainsi, le volume d'information nécessaire à la description d'un réseau de neurone occupant un  $\text{mm}^3$  est de l'ordre de  $N_p \cdot 10^8$ . On mélange tous les types d'information, que ce soit des dimensions, des paramètres de mécanisme, des liaisons synaptiques etc. Pour l'expérimentateur, espérer créer à la main un script descriptif d'une telle ampleur n'est pas réaliste. Il faudrait  $N_p$  années de travail à une dactylo professionnelle.

### 4.2.3 Architecture assistée

Nous avons cherché à développer une aide à la rédaction de script. Ce programme remplace le travail de composition de l'expérimentateur en créant des scripts descriptifs raisonnables et réalistes. Par raisonnable, nous voulons dire réalisables d'un point de vue de la puissance de calcul. Par réaliste, nous voulons dire proche de la réalité biologique. Dans cette nouvelle architecture, le travail de modélisation a été transposé à réaliser un générateur de script intelligent. Ce générateur devra suivre des lois les plus biologiques possibles, et il serait intéressant qu'il reste aisément configurable.

Une fois le script généré, il sera classiquement lu par NEURON qui effectuera alors la simulation. Ce générateur de script a d'abord été réalisé sous C++, mais tout langage de programmation classique convient. Pour des raisons pratiques et d'homogénéité, sa version finale a été développée sous NEURON. Elle dispose d'une interface graphique dynamique, permettant de modifier et de sauvegarder tous les paramètres critiques.

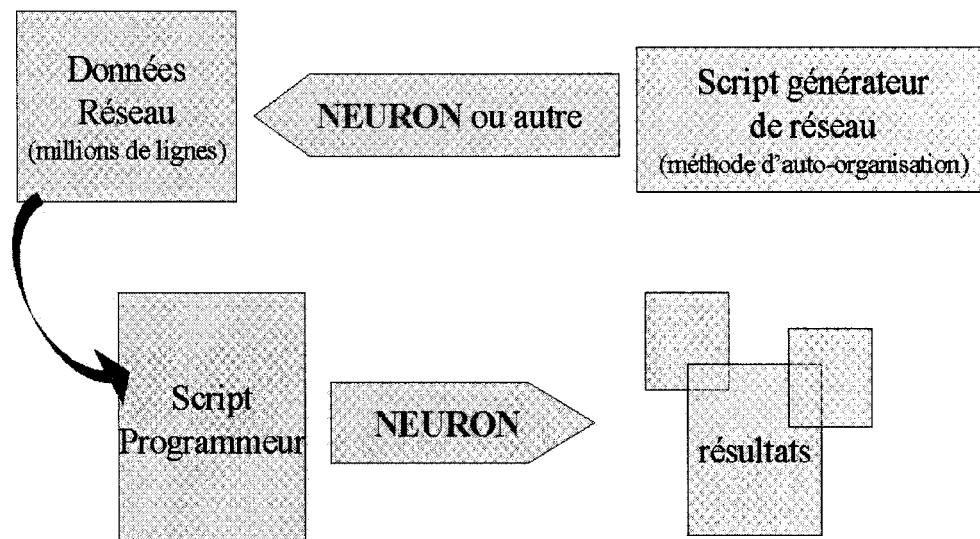


**Figure 4.2** Notre architecture : le réseau créé par le générateur de script est interprété puis simulé par NEURON.

### 4.3 Générateur de réseau

On peut résumer un milieu cortical, et en particulier la couche 4 du cortex visuel de la sorte : différents types de neurones sont reliés entre eux par des synapses. Voici exactement ce que devra effectuer le générateur de réseau. Il va créer en ensemble de neurones et les relier ensemble.

Quel genre de neurones va être généré ? Nous allons séparer les neurones en deux grandes familles : celle des inhibiteurs et celle des excitateurs. Pour chacune de ces familles, il y aura un modèle, c'est à dire un neurone dont les caractéristiques peuvent être considérées comme représentatives des valeurs moyennes biologiques. Chaque neurone sera alors généré conformément à ce modèle et ses caractéristiques respecteront une distribution probabiliste autour de cette valeur moyenne. Par souci de ne pas compliquer à l'excès le modèle, directement relié à la rapidité de calcul, nos modèles utiliseront des neurones artificiels. En l'occurrence, nous utiliserons des Intfire1 (détaillés dans la section 3.4.6).

**Comment placer ces neurones ?** Ces neurones sont créés et placés afin de respecter des densités imposées par l'expérimentateur, qui seront bien sûr proches de celles d'un cortex visuel humain. Nous pourrions imposer celui d'un cortex visuel d'animal, à des fins expérimentales. Ils seront placés aléatoirement en respectant une distance minimale de séparation de neurone à neurone. Cette distance minimale permet d'imposer un non-chevauchement des neurones, quel que soit leur type.

**Comment relier les neurones ?** Chaque neurone, en fonction de sa catégorie, considèrera la distance à chacun de ses voisins. La probabilité de se lier à ses voisins sera une distribution de la distance. Nous avons testé une distribution triangulaire, imposant une distance maximale à partir de laquelle aucune liaison synaptique n'était possible. Puis nous avons retenu le cas selon lequel la probabilité diminue asymptotiquement avec la distance, afin de laisser la possibilité des liaisons à grande distance.

**Comment régler les synapses ?** Chaque synapse aura deux paramètres principaux : un délai et un poids. Le délai est le temps nécessaire à ce que le potentiel d'action déclenché par le neurone ait fini de traverser la synapse. Le délai de transmission le long de l'axone

est proportionnel à la distance parcourue au cœur de l'axone, et donc fonction de la distance inter-neuronale. A ce délai s'ajoute celui de la transmission synaptique. Ainsi, le délai sera la somme d'une valeur aléatoirement choisie autour d'une valeur proportionnelle à la distance, et d'une valeur représentant le délai synaptique biologique. En d'autres termes, il sera distribué autour d'un délai proportionnel à la distance inter-neuronale et augmentée d'un délai synaptique biologique. Quant au poids, il semble logique de ne pas le faire varier en fonction de la distance. En effet, il n'y a pas de décroissance du signal en fonction de la distance car le signal est entretenu le long de l'axone. Il n'y a pas non plus de loi impliquant une décroissance de la puissance des boutons synaptiques avec la distance par rapport au soma. Nous avons donc choisi de la faire aléatoirement varier entre des valeurs minimales et maximales.

#### **4.4 Modélisation des électrodes de stimulation.**

Il était nécessaire de mettre en place un premier modèle d'électrode de stimulation afin d'effectuer les premiers tests. Ces modèles ont été raffinés depuis les tests chez les animaux que nous considérerons ensuite. Néanmoins, des principes de base sont restés, et ce sont eux que nous présentons ici.

Les électrodes que nous considérons sont monopolaires. Leurs pointes respectives sont les parties actives. On pourrait penser que leur influence sur leur voisinage est à symétrie sphérique. Cependant les études anatomiques des neurones de la couche 4 du cortex visuel V1 montrent une asymétrie au niveau des transmissions inter-neuronales. L'organisation en couches du cortex visuel et des connectivités de couche à couche impose une plus grande distance d'influence dans la direction orthogonale à la couche que dans le plan. Ainsi, il peut être meilleur de considérer que nos zones d'influence de stimulation sont elliptiques, allongées dans le sens orthogonal.

Or, nous nous intéressons tout particulièrement aux effets dans le plan, car c'est dans le plan que les électrodes pourraient interagir. Nous pouvons alors raisonnablement procéder à la simplification consistant à considérer que le milieu simulé est stimulé en

deux dimensions. On assigne donc à l'électrode de stimulation une zone d'influence cylindrique (axe selon l'orthogonale à la couche). Ainsi, dans les descriptions suivantes, distance signifie distance radiale, c'est à dire la projection sur le plan du vecteur allant de la pointe de l'électrode au point considéré. Cette simplification est contestable, mais les résultats des tests et expériences ne la contredisent pas.

L'électrode de stimulation est le générateur du train d'onde qui va se transmettre dans le milieu. Il semble naturel de penser que l'électrode de stimulation implique une réaction dans le voisinage. Cette stimulation peut agir directement au niveau des axones ou du soma. Dans les deux cas, une stimulation suffisante déclenche un potentiel d'action au niveau de l'axone qui se transmet jusqu'aux boutons synaptiques.

Pour modéliser ces électrodes de stimulation, nous avons considéré deux zones : le voisinage proche et le voisinage lointain.

- Le voisinage proche est composé de neurones et d'axones qui seront certainement stimulés par l'électrode de stimulation (figure 4.3). Ces parties peuvent être « clampées » à l'électrode de stimulation, ce qui signifie qu'elles seront stimulées du fait qu'elles suivent exactement le signal émis. On peut sinon considérer que leur probabilité d'émettre est proche ou égale à 1. Enfin, on peut considérer qu'elles reçoivent un signal de stimulation dépassant leur seuil d'excitabilité.
- Par contre, le voisinage lointain subira une influence différente. On peut naturellement penser que l'influence de la stimulation décroît avec la distance (figure 4.4). À priori, la forme de cette influence reste notre choix et son influence est moindre. Il pourrait tout de même s'agir d'une augmentation de la probabilité d'émettre, ou d'une facilitation à la stimulation. Les expériences chez les animaux nous donnerons des indices supplémentaires sur le choix de forme de cette influence.

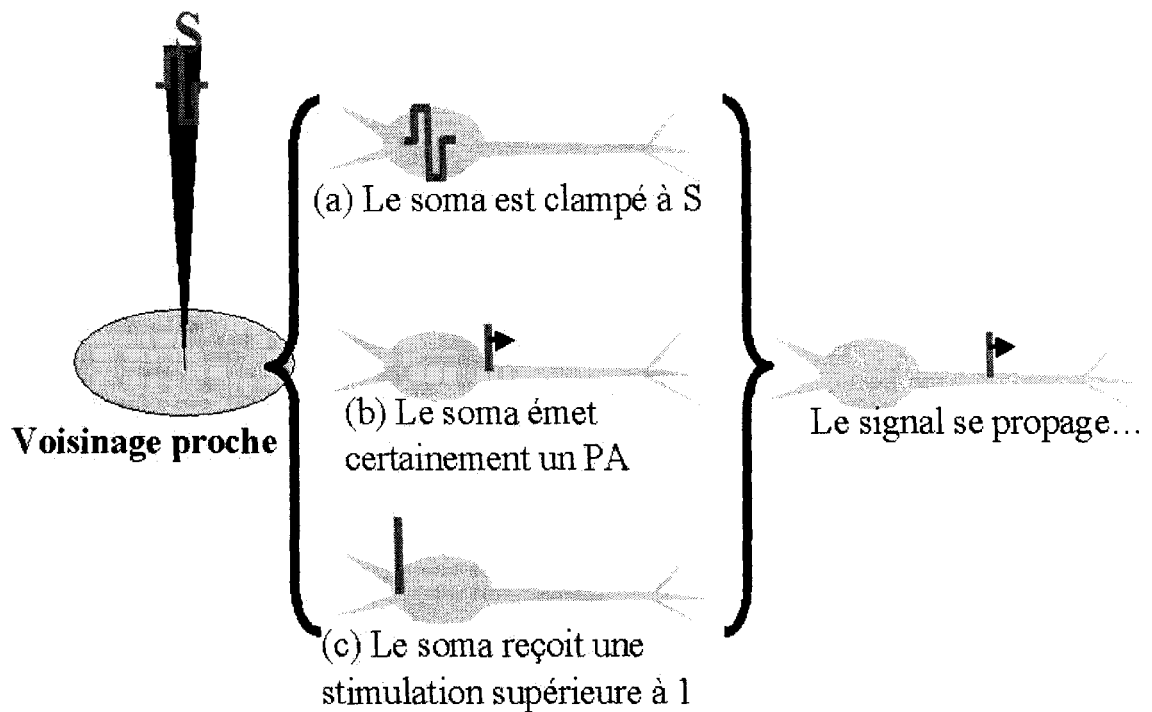


**Figure 4.3 Influence de l'électrode de stimulation sur l'entourage proche : (a) le soma clampé à S entraîne l'émission d'un PA; (b) le soma a une probabilité proche de 1 d'émettre un PA; (c) le soma reçoit un signal déclenchant l'émission d'un PA.**

La transmission de la stimulation électrique au sein du milieu extracellulaire implique un délai de stimulation (ou d'influence) des différents neurones. Cependant, étant donné la faible résistance du liquide extracellulaire, on peut raisonnablement penser que ces délais seront négligeables face aux délais de communication inter-neuronaux. Et ce sont ces délais qui détermineront l'échelle de temps d'évolution de notre simulation. Ainsi, toutes ces stimulations neuronales, proches ou lointaines, seront faites en synchronisation avec le signal envoyé par l'électrode.

Comme pour la modélisation du milieu neuronal, ce modèle pourra être affiné en cas de besoin.

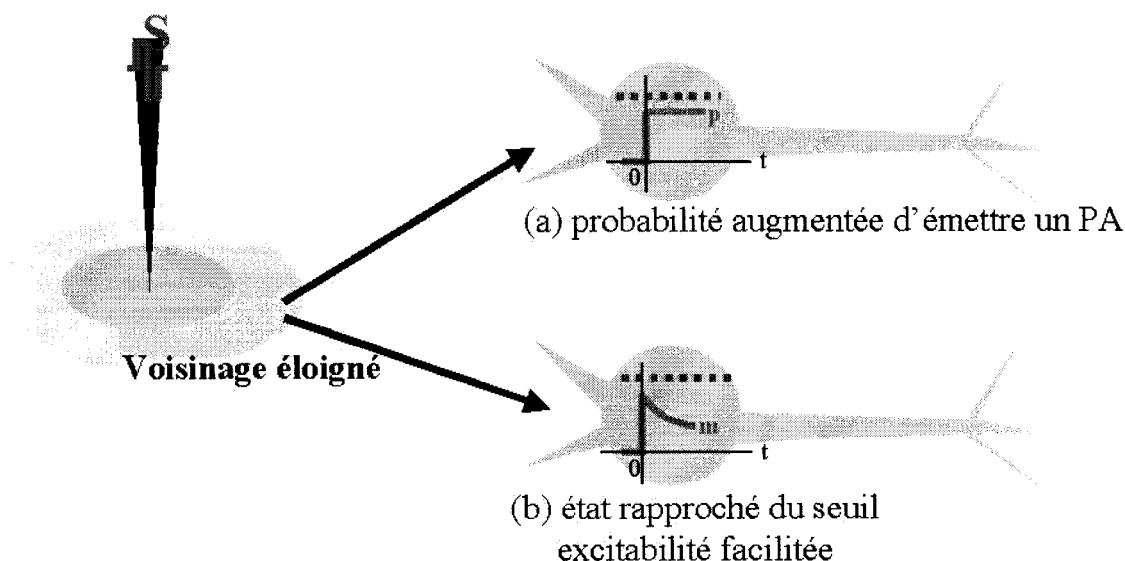


**Figure 4.4** Influence de l'électrode de stimulation sur l'entourage éloigné : (a) la probabilité d'émettre un PA est augmentée d'une valeur inférieure à 1 décroissant avec la distance à l'électrode; (b) l'état du neurone *Intfire1* est augmenté d'une valeur sous-seuil décroissant avec la distance à l'électrode. Dans les deux cas, l'excitabilité est augmentée.

## 4.5 Outils d'interprétation et d'analyse

NEURON nous donne accès aux valeurs des nœuds de chacun des compartiments de la simulation et donc, par extension, aux valeurs de tout point du système. Il s'agit notamment des tensions en chacun de ces points. Cependant, étant donné l'échelle que nous considérons, le gigantesque nombre d'information rend les résultats difficilement interprétables. Nous avons donc besoin d'outils d'analyse pour nous permettre d'obtenir une vision plus globale du système. De plus, lorsque nous chercherons à adapter notre système, les informations nous parviendront sous la forme de résultats d'expériences d'électrophysiologie. Mettre au point des outils d'interprétation, et faire que ces outils ressemblent à des techniques de mesure existantes nous permettront à la fois de mieux comprendre le comportement, et de nous rapprocher des approches classiques. Nous avons développé deux outils nommés SPIKES et MAPS.

## 4.5.1 SPIKES

### 4.5.1.1 Spécifications

Cet outil cherche à émuler des électrodes de mesures insérées dans le cortex visuel. Les mesures électriques directes sont utilisées depuis longtemps dans les expériences d'électrophysiologie.

Les électrodes les plus simples permettent l'enregistrement de l'activité d'un très grand nombre de synapses, car elles donnent accès aux évolutions du potentiel du milieu extracellulaire, directement reliées aux polarisations post-synaptiques. En effet, lorsqu'un neurone exciteur stimule un autre neurone par l'intermédiaire d'un bouton synaptique, il déclenche une dépolarisation de la membrane post-synaptique par l'activation des canaux ioniques. Cette dépolarisation correspond à une augmentation des charges positives à l'intérieur de la membrane post-synaptique, et donc à une diminution de ces charges dans le milieu extracellulaire. Le potentiel de ce milieu est enregistré par l'électrode, indiquant en conséquence l'activité du milieu. Précisons que ce raisonnement concernant les neurones excitateurs se transpose pour les neurones inhibiteurs, à la différence que leur activité implique une augmentation du potentiel extracellulaire. Des électrodes simples et grossières permettent l'enregistrement de ce potentiel extracellulaire, et donc de l'activité de très nombreux neurones. Ces enregistrements seront appelés mesures de masse.

Les améliorations de la précision des électrodes, d'amplification de signaux très faibles et des manipulations chirurgicales ont permis d'atteindre des hautes précisions de mesure. Les électrodes sont désormais capables d'enregistrer l'activité d'un seul neurone. Cette précision approche ce à quoi nous avons aisément et directement accès avec NEURON.

On voit comment, paradoxalement, les expérimentateurs ont cherché à améliorer la précision de leurs mesures en diminuant l'échelle de lecture des électrodes de mesures, alors que nous cherchons au contraire à être capable de nous écarter de la précision microscopique de NEURON (à laquelle nous avons directement accès) pour obtenir des

observations plus générales, mieux adaptées à la compréhension de notre système et aux échelles spatiales que nous observons. Nous voulons être capables d'observer l'activité de notre milieu à toutes les échelles, pour en particulier les comparer avec les mesures biologiques.

#### **4.5.1.2 Modélisation des électrodes de lecture**

L'idée est d'effectuer une somme pondérée des signaux d'activité des neurones au voisinage de l'électrode. Ce voisinage est défini par un rayon  $R$ , représentant l'acuité de l'électrode. Pour des rayons élevés, l'électrode fera des enregistrements de masse. Au contraire, pour un rayon faible, l'électrode enregistrera l'activité de quelques, ou même d'un seul neurone.

Il est naturel de penser que l'électrode de mesure reçoit une mesure pondérée de l'activité des différents neurones l'entourant. Que cette activité se traduise par une dépolarisation du milieu extracellulaire (enregistrement de masse), ou par une augmentation du potentiel interne d'un neurone, ou par d'autres effets parallèles de l'activité importe peu. En effet, ces outils ne sont que des indices de l'activité. Ils ne sont qu'une compilation des informations issues de la simulation et n'influent pas sur l'activité du milieu. On voit en quoi la précision de la modélisation de l'électrode de lecture diffère de celle de l'électrode de stimulation, cette dernière influençant directement les réactions du milieu. Ainsi, nous choisirons d'utiliser des électrodes de lecture virtuelles qui effectuent une somme pondérée de l'émission de potentiels d'action des neurones d'un certain voisinage. On pourrait également s'intéresser à une somme pondérée de l'état interne des neurones Intfire1 utilisés, ou se concentrer sur les activités synaptiques, plutôt que sur les somas.

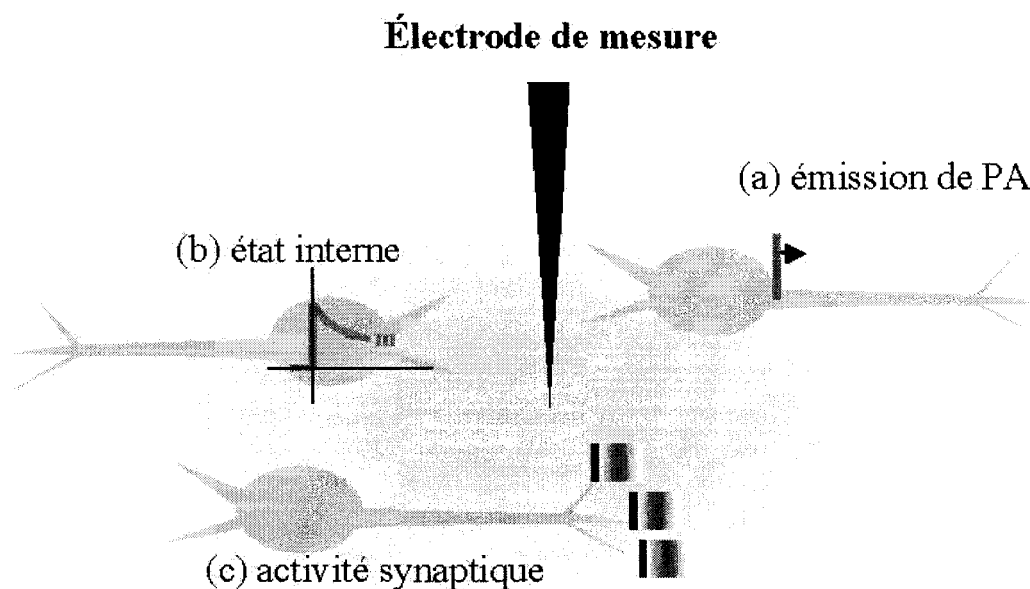


**Figure 4.5 Électrode de mesure.** *L'électrode de lecture virtuelle fait la somme pondérée d'un des paramètres suivants : (a) les PA émis par le soma; (b) l'état interne de notre neurone Intfire1; (c) l'activité des synapses.*

Concernant cette pondération, il est naturel de choisir une décroissance avec la distance. On peut par exemple proposer une pondération de forme gaussienne, centrée sur l'électrode. Cependant, cette pondération non-nulle pour tous les neurones de notre simulation entraîne une augmentation importante de nos temps de calcul. En effet, prendre en compte tous les neurones implique l'enregistrement de toutes leurs activités. Ces enregistrements nécessitent de grandes ressources informatiques, et en particulier beaucoup de mémoire vive. Le temps d'enregistrement et d'affichage peuvent alors excéder le temps de simulation. Pour conserver des temps de calcul raisonnables, il est donc préférable d'effectuer une pondération spatialement limitée, par exemple triangulaire. De plus, on comprend que prendre en compte les influences lointaines avec une très petite pondération n'apporte pas grand chose à nos résultats. Des tests le confirment.

Enfin, considérant le fait que le signal lu par l'électrode passe par un préamplificateur puis un amplificateur, et que ces derniers ont des vitesses de croissance et de

décroissance limitée, un lissage matériel aura lieu lors d'expériences in-vivo. On peut donc chercher, par souci de réalisme ou pour augmenter la lisibilité, à implémenter un lissage (cf. partie suivante).

#### **4.5.1.3 Implémentation**

Lors de la simulation, tous les temps auxquels les décharges ont lieu sont enregistrés. Pour un pas temporel de notre simulation, on fait la somme des pondérations des neurones ayant déchargés au voisinage de l'électrode. Comme décrit dans la partie précédente, cette pondération dépendra de la distance à l'électrode de lecture (pondération triangulaire, par exemple). L'affichage SPIKES sera l'évolution temporelle de cette somme.

La fréquence d'échantillonnage de notre simulation est de 40kHz. Pour augmenter la lisibilité de nos résultats, on ajoute la possibilité d'effectuer un lissage temporel correspondant à une diminution artificielle de notre fréquence d'échantillonnage. En d'autres mots, on élargit la taille des fenêtres temporelles.

SPIKES permet de positionner autant d'électrodes de lecture qu'on le souhaite, configurables indépendamment. Tous les paramètres sont gérés dynamiquement à l'aide d'une interface graphique. Pour une meilleure compréhension, SPIKES affiche aussi les stimulations.

### **4.5.2 MAPS**

#### **4.5.2.1 Imagerie de l'activité cérébrale**

L'imagerie cérébrale remonte à de nombreuses années. Avec la découverte de la résonance magnétique nucléaire (RMN), les scientifiques ont exploré la structure spatiale du cerveau. D'autres techniques telles que l'électroencéphalogramme (EEG) mesurent les

modifications de l'activité électrique en différents points de la surface du crâne. Ces techniques ont de hautes résolutions temporelles (de l'ordre de la milliseconde), ce qui leur permet de suivre les rapides évolutions de l'activité. Le problème est le problème inverse, c'est à dire celui consistant à déduire de ces mesures ponctuelles l'activité de tout le cortex. Plus récemment, des techniques telles que l'IRM fonctionnelle (IRMf) utilisent les modifications du débit sanguin pour afficher l'activité. La résolution spatiale atteint le millimètre, mais on est loin de pouvoir suivre les évolutions du cerveau en temps réel, car la résolution temporelle est de l'ordre de la seconde. Pour plus d'information sur ces différentes techniques d'imagerie, on peut consulter [18].

Nous nous sommes inspirés de ces techniques d'imagerie pour l'outil MAPS, en nous débarrassant des limitations citées. MAPS présente l'activité des neurones de notre milieu, avec des résolutions spatiale et temporelle configurables. Plus précisément, on s'intéressera à l'activité d'une coupe 2D de notre milieu, selon le plan défini par les pointes des électrodes de stimulation. L'activité sera classiquement traduite en code de couleur.

#### **4.5.2.2 Lissages et résolution**

La précision temporelle de notre simulation est de 0.025ms, et la résolution spatiale est illimitée (affichage de chacun des neurones). Cependant, utiliser ces échelles spatiales et temporelles serait exigeant du point de vue de la puissance de calcul requise. De plus, trop de précision rendrait l'activité difficilement lisible. Notre affichage ressemblerait à un nuage de pixels, chacun représentant un neurone, clignotant avec l'activité. Pour ces raisons, nous avons introduit des techniques de lissage spatial et temporel.

Le lissage temporel consiste simplement à élargir les fenêtres d'échantillonnage temporel. La technique est donc la même que pour notre affichage SPIKES.

Le lissage spatial consiste à séparer l'espace à représenter en un ensemble de parallélépipèdes. Dans le plan de la couche, il s'agit d'un carré, et nous considérons toute l'épaisseur. Ces portions feront la somme de l'activité de tous les neurones qu'elles

contiennent. Ces portions ont à la fois un rôle de lissage et de segmentation accélérant le calcul. Ces rectangles suivent un principe proche de nos électrodes de mesure : chaque rectangle affichera une couleur représentant la somme des neurones contenus ayant déchargé. L'échelle part du bleu pour une absence de neurones actifs et tend vers le rouge lorsque l'activité augmente.

Les expériences nous ont montré qu'il pouvait être intéressant d'augmenter la lisibilité par lissage en gardant une résolution d'affichage élevée. Nous avons donc implémenté un lissage spatial légèrement différent d'une simple juxtaposition des fenêtres d'échantillonnage spatial. A chaque carré de notre affichage correspondra une fenêtre d'échantillonnage élargie. En d'autres termes, les fenêtres d'échantillonnage se recouvrent (figure 4.6).

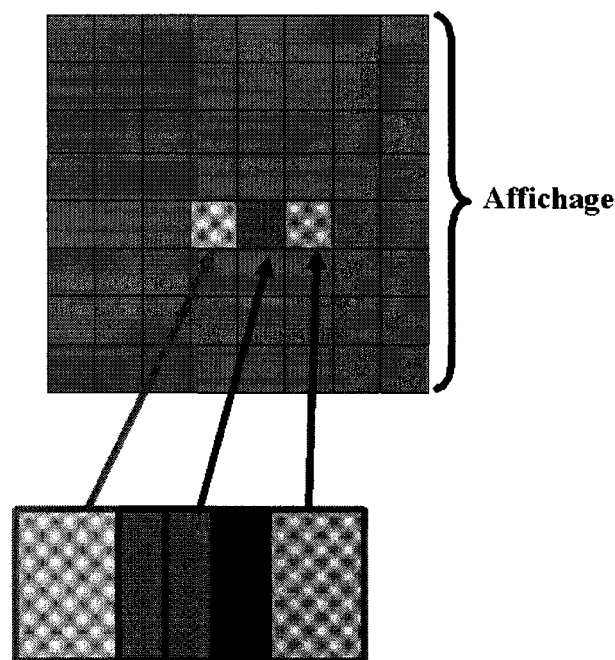


**Figure 4.6 Lissage spatial : les fenêtre d'échantillonnage spatial de l'activité des neurones se recouvrent.**

Ce n'est que grâce à ces lissages que notre affichage devient lisible. En particulier, si une des deux résolutions restait était trop fine, il n'y aurait probablement jamais de fenêtre spatio-temporelle dans laquelle plus de un neurone émettrait. Chaque carré d'affichage

passerait donc d'états d'activité nulle, à des états d'activité unicellulaire. Nos niveaux d'activité ne pourraient donc prendre que deux valeurs.

MAPS affichera en vert les stimulations et l'utilisateur obtiendra un film retraçant l'évolution temporelle de l'activité avant, pendant et après la stimulation. MAPS dispose d'une interface graphique permettant d'ajuster les différents paramètres, et qui s'intègre à l'interface générale de la simulation.

## 4.6 Prototype d'expérience

Dans le cadre de la mise en oeuvre de l'implant visuel, on s'intéresse tout particulièrement aux questions d'échelles de réaction, spatiales et temporelles. Nous avons donc mis en place un prototype de stimulation permettant d'obtenir des paramètres simples. Une des contraintes de cette simulation était de la rendre vérifiable lors d'une expérimentation simple chez l'animal. Avant toute vérification biologique, il était aussi nécessaire de mettre à l'essai notre système, et de tenter de modifier quelques paramètres critiques. La simplicité permet de vérifier la consistance. La simplicité et le réalisme permettent de vérifier la validité chez l'animal et d'adapter un certain nombre de paramètres libres.

L'expérience consiste à générer un réseau de neurones, à placer une électrode de stimulation et une série d'électrodes de mesure. Ces électrodes sont radialement écartées de l'électrode de stimulation (figure 4.7). Notre électrode de stimulation envoie une série d'impulsions électriques au cortex visuel.

Bien qu'on utilise des valeurs typiques de densité de neurones et de paramètres de stimulations, il reste un paramètre important et inconnu : les poids synaptiques. Il ne s'agit pas du seul paramètre à ajuster. Prenons par exemple les délais synaptiques : ils influencent la vitesse d'expansion de la réaction du milieu. Cependant, la modifier ne change pas la consistance des résultats. Le paramètre peut être considéré comme un paramètre d'échelle. Par contre, les valeurs entre lesquelles les poids synaptiques évoluent donnent des comportements du système totalement différents.

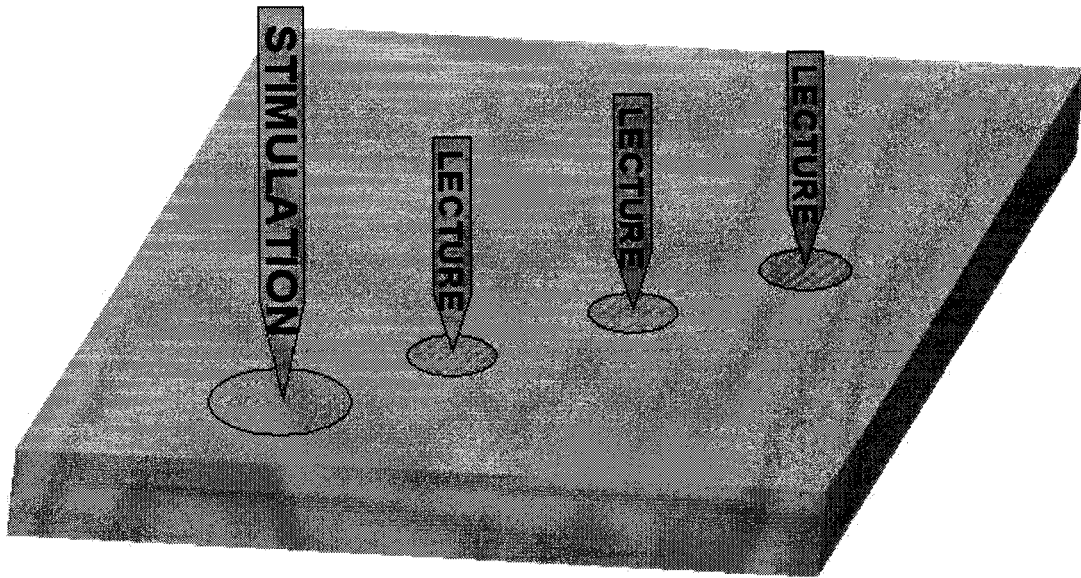


*Figure 4.7 Schéma de principe de la simulation.*

#### **4.6.1 Résultats de SPIKES**

L'expérience précédente est une application directe de l'affichage SPIKES, puisqu'elle utilise une série d'électrodes de mesure multicellulaires (mesure de champ).

Rappelons que les poids synaptiques des neurones excitateurs et inhibiteurs sont compris entre des valeurs minimales et maximales. Lorsque nous dirons que nous augmentons la valeur relative des poids des neurones excitateurs, ça signifie que nous augmentons les valeurs minimales et maximales des poids des liaisons synaptiques des neurones excitateurs, ou que nous diminuons celles des neurones inhibiteurs, ou les deux à la fois. Nous allons observer trois types de comportements, détaillés dans les sections suivantes.

##### **4.6.1.1 Comportement amorti**

Lorsque la valeur relative des neurones excitateurs est faible par rapport à celle des neurones inhibiteurs, le système réagit de façon temporaire aux stimulations du milieu. Lorsque cette valeur est très faible, le système est considérablement amorti, et les réactions du système sont faibles ou absentes.

Lorsque cette valeur augmente, on passe par un comportement classique consistant.

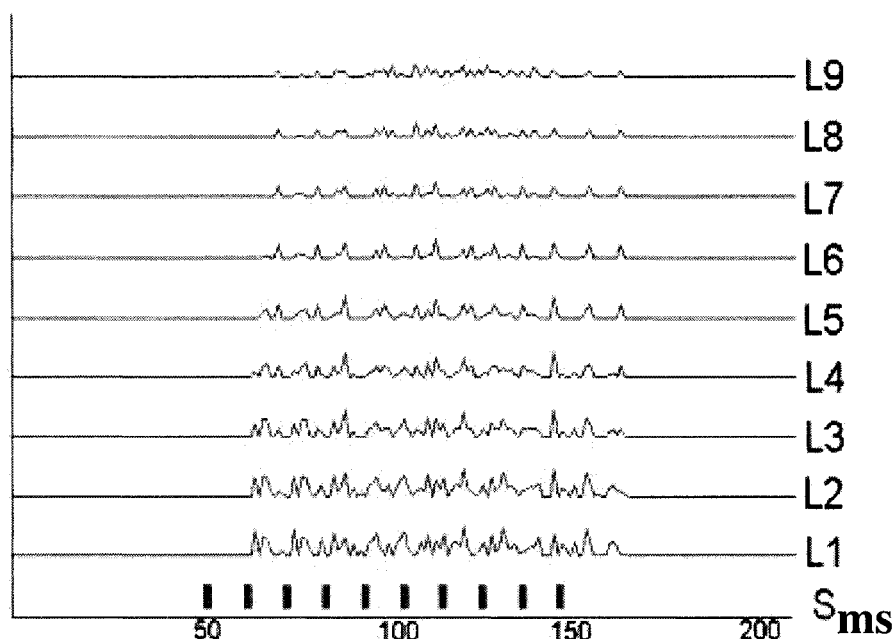


**Figure 4.8 Affichage SPIKES, cas de base : les traits régulièrement espacés en bas de la figure symbolisent les stimulations du milieu par l'électrode (S). L1-L9 représentent les électrodes de lecture, de la plus proche à la plus éloignée.**

Lorsque la stimulation débute, le milieu ne réagit pas immédiatement. Il y a un délai à la réaction des électrodes de lecture, et donc aux réactions du milieu. Plus l'électrode est éloignée, plus ce délai est important, ce qui correspond bien à une conception classique de délai de transmission de l'information (ici, la réaction à la stimulation).

Enfin, la réaction du cortex se prolonge même après la fin des stimulations. On parle de réaction OFF. Ainsi, le cortex prend un certain temps à revenir à une absence d'activité. Si on augmente le poids relatif des neurones excitateurs, ce délai de réaction OFF augmente.

#### 4.6.1.2 Comportement auto-entretenu

Lorsque la valeur relative des poids des neurones excitateurs dépasse une certaine limite, le comportement change radicalement. On retrouve encore les délais à la réaction du milieu, mais la réaction du système ne connaît plus de limitation spatiale et temporelle. L'excès d'efficacité des neurones excitateurs étend la réaction à tout le système qui devient auto-entretenu. La réaction atteint une valeur de saturation égale en tout point, et cette valeur ne décroît plus.

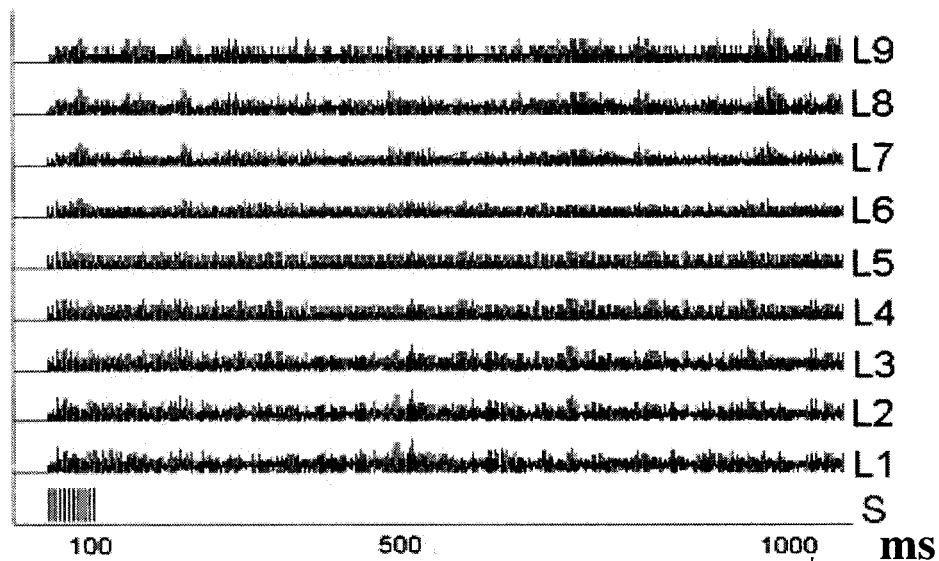


*Figure 4.9 Simulation déséquilibrée, régime auto-entretenu*

#### 4.6.1.3 Comportements limites

Lorsque les valeurs relatives des neurones excitateurs et inhibiteurs sont équilibrées, c'est à dire lorsqu'on se rapproche de la limite séparant le comportement amorti et auto-entretenu, on observe un certain nombre de comportements intéressants. Tout d'abord, il est possible de prolonger librement le temps de la réponse OFF du système. Plus on se rapproche de la limite, plus cette réponse est longue. Le comportement du système tend donc uniformément vers un comportement entretenu.

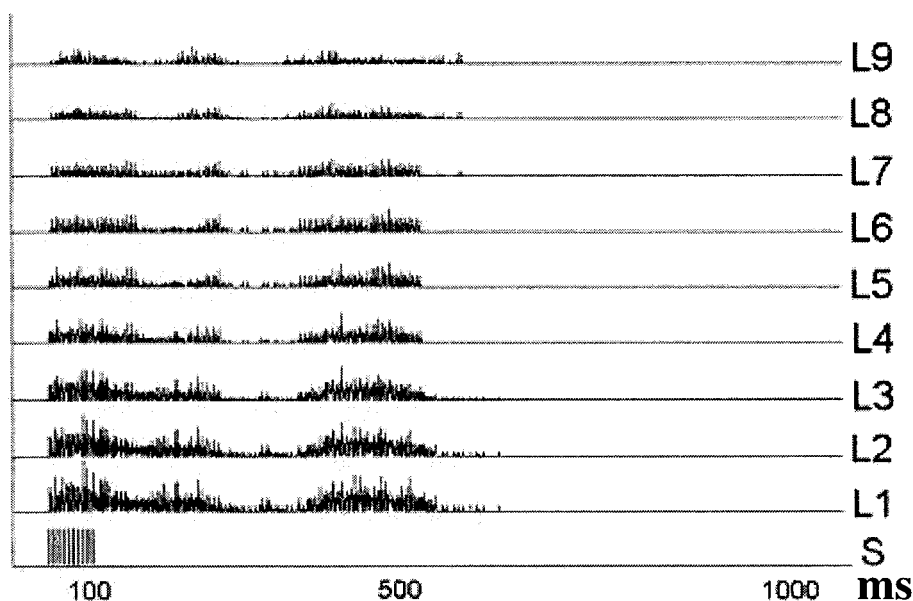


*Figure 4.10 Mise en évidence de la persistance temporelle*

Un détail intéressant est que, lorsqu'on est très proche de la limite, l'amplitude des réactions subit des oscillations. Ces oscillations sont synchrones pour toutes les électrodes, donc à priori au sein de tout le système, et ont lieu à une fréquence définie. Or, cette fréquence semble propre au milieu neuronal simulé, car elle ne semble avoir aucun lien avec la fréquence de stimulation (ou ses harmoniques, par exemple). Il est assez étrange d'obtenir une oscillation spontanée, alors que notre système n'était pas défini à priori pour avoir ce genre de comportement. De plus, il est intéressant de constater que cette fréquence a une fréquence de l'ordre de 10Hz, qui est proche des paramètres de stimulation permettant d'obtenir des phosphènes, et de l'ordre des fréquences d'ondes obtenues par électroencéphalogramme. Cette fréquence d'oscillation semble donc intrinsèque et biologiquement réaliste. On peut tout de même fournir une hypothèse expliquant ces oscillations. Il pourrait s'agir d'une conséquence de l'uniformité relative des périodes réfractaires des neurones du milieu. Après avoir subi une stimulation, les neurones se retrouvent synchronisés du fait qu'ils sortent de leur période réfractaire environ simultanément.

### 4.6.2 Résultats de MAPS

MAPS donne une version filmée de ce que l'affichage SPIKES montrait. Pour un comportement classique ou amorti, on résume la vidéo de MAPS par les quatre étapes de la figure 4.11.

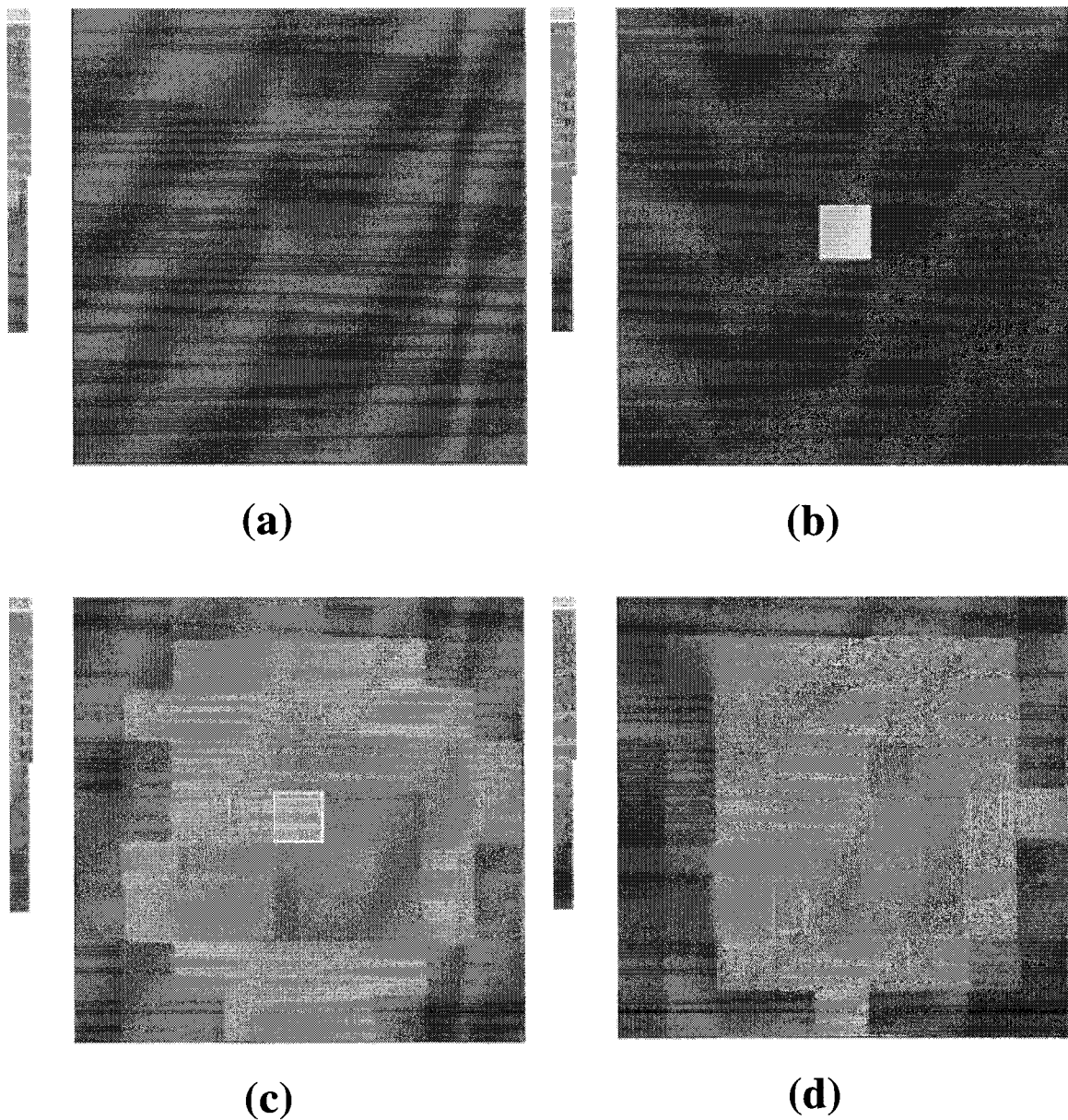


**Figure 4.11** Avant la stimulation : (a) avant stimulation; (b) début de la stimulation; (c) réaction progressive du milieu; (d) fin de stimulation et persistance de réaction.

Avant la stimulation, le milieu est au repos (symbolisé par une couleur bleue). Il est à noter que la stimulation est représentée en vert (au centre des figures 4.11b et 4.11c). Au début de la stimulation, le milieu ne réagit pas encore. Nous sommes dans une période de délai d'activation. Ensuite, le milieu réagit de façon graduelle jusqu'à atteindre un maximum, symbolisé par une couleur rouge. On observe aussi l'extension spatiale limitée de la réaction du milieu, et le fait que les couleurs les plus rouges soient atteintes plus près de la stimulation. Enfin, la réaction persiste lorsque la stimulation a cessé, puis s'éteint. La réaction peut être comparée à une vague de couleur rouge, générée au niveau de la stimulation. Pour le comportement saturé, ou auto-entretenu, la réaction s'étend au système entier qui atteint un régime de saturation symbolisé par la couleur verte (qui signifie hors-échelle). Pour des comportements limites, on observe le prolongement temporel de la réponse. De façon générale, MAPS nous a aussi permis de mieux observer la relative symétrie de la réaction, et la répartition spatiale de l'amplitude de la réponse.

## **CHAPITRE V - EXPÉRIENCES CHEZ LES ANIMAUX**

### **5.1 Motivations**

Il est difficile ou impossible de trouver tous nos paramètres utiles dans la littérature. Ceci est aussi en raison du fait que, même si des paramètres physiologiques étaient disponibles, ils seraient inadaptés après l'étape de modélisation. En effet, nous choisissons une échelle d'observation macroscopique, ce qui entraîne de fortes simplifications. Ainsi, nos paramètres deviennent moins physiologiques et plus virtuels. Ils sont le résumé de plusieurs phénomènes interagissant de façon compliquée. Par exemple, les poids synaptiques sont normalisés et servent à des communications entre des neurones artificiels. De plus, pour diminuer notre complexité, il est intéressant de diminuer la connectivité de chaque neurone en rendant chacune des connexions restantes plus forte. Ces connexions fortes résument ainsi l'influence de plusieurs boutons.

Il est donc à peu près impossible d'obtenir une estimation correcte étant donné la série d'informations lacunaires dont nous disposons. Il est donc préférable, et peut être indispensable de chercher à adapter nos paramètres par des expériences correctement choisies chez l'animal. De plus, lorsque notre stimulateur visuel sera implanté et testé chez les macaques puis les hommes, notre méthode d'adaptation du modèle nous servira d'exemple. En particulier, il faut dès à présent vérifier que nous ne rencontrons pas de problème majeur nous obligeant à remettre en question toute notre architecture de simulation.

### **5.2 Nécessité de la collaboration**

Notre laboratoire de microélectronique n'est pas adapté aux expériences que nous voulons réaliser. Les laboratoires susceptibles d'effectuer des expériences chez l'animal

sont ceux de biologie, d'électrophysiologie et de psychologie physiologique. Nous avons donc cherché à tisser des liens avec eux. Ce qui nous relie à eux est le fait que notre implant visuel et d'autres implants électroniques soient adaptés à une utilisation chez l'homme et l'animal. Ils pourraient ainsi profiter de notre technologie actuelle ou future, et nous pourrions profiter de leurs compétences, expériences et infrastructures. Nous avons contacté plusieurs laboratoires, cherchant des conseils et des collaborations :

- Professeur Franco Leporé, du GRENEC (Groupe de Recherche en Neuropsychologie et Cognition) rattaché au département de psychologie de l'université de Montréal.
- Professeur Stéphane Molotchnikov, du département de Sciences Biologiques de l'université de Montréal.
- Professeur Andrew Chapman, du Centre d'Études en Neurobiologie Comportementale (CSBN), rattaché au département de psychologie de l'université de Concordia.

Ces collaborations nous ont été utiles pour différentes raisons. Concernant les expériences chez l'animal en particulier, la majorité du travail s'est fait avec le professeur A. Chapman.

### **5.3 Choix de l'animal**

Dans le domaine des sciences cognitives, des animaux classiquement utilisés sont les rats, les chats et les primates :

- Les rats ont l'avantage de ne pas coûter cher à l'achat et à l'élevage. Ils se développent rapidement, ce qui permet par exemple d'étudier la plasticité de leur développement en cas de handicaps de naissance. Leur morphologie a été scrupuleusement étudiée. De plus les protocoles chirurgicaux sont simples.
- Les chats ont l'avantage d'avoir un cortex visuel très développé, ce qui en fait des cobayes particulièrement intéressants pour l'étude de la vision. Leur coût est supérieur à celui des rats, et leur protocole chirurgical est plus compliqué.

- Les primates sont l'étape précédant l'expérimentation humaine. Leur ressemblance morphologique et leur relative intelligence en font des sujets d'études idéaux. Cependant, leurs coûts d'achat et d'entretien sont considérables. En particulier, ils nécessitent des dresseurs.

Dans le cadre du développement de l'implant visuel, il serait idéal de toujours travailler avec des primates. Le coût est le premier argument nous en empêchant. On peut ensuite avancer des arguments de simplicité, d'éthique, et de logique d'économie expérimentale. De plus, nous avons cherché à mettre en place une expérience simple permettant d'obtenir une première adaptation, même grossière, de notre modèle. On peut donc espérer que les résultats provenant de l'expérience chez le rat suffiront à respecter un certain ordre de grandeur. Si ceci s'avère faux, la pertinence des méthodes sera tout de même testée, et il sera toujours possible de modifier nos paramètres plus tard, à la lumière des résultats des expériences qui auront lieu avec les primates, dans le cadre des essais du prototype d'implant visuel.

## **5.4 Contraintes à priori et choix de protocole**

Nous cherchons à effectuer sur le rat notre prototype d'expérience (cf. 4.6). Il s'agit de stimuler la couche 4 du cortex visuel V1 à l'aide d'une électrode, et d'observer les réponses de masse d'un ensemble d'électrodes de mesure radialement écartées du lieu de stimulation. Il serait intéressant de pouvoir placer le plus d'électrodes possible dans le cortex visuel, afin de récupérer un maximum d'information. Nous devons cependant respecter plusieurs contraintes. Elles proviennent des électrodes utilisées, du cortex en général, du rat, du matériel disponible.

### **5.4.1 Contrainte d'électrode**

Nous avons expliqué que les électrodes les plus précises permettent de mesurer l'activité d'un seul neurone. Cependant, afin d'obtenir ce type d'enregistrement, on insère

l'électrode à l'aide d'un micromanipulateur en observant continuellement la réponse enregistrée. Dans cette situation, le but est d'obtenir une réponse, et la profondeur à laquelle on se situe devient secondaire. Il est donc difficile d'imposer une profondeur fixe, et donc d'être sûr de la couche du cortex visuel dans laquelle on est situé. De plus, obtenir un enregistrement demande du doigté et donc du temps. Or, la durée de vie d'un rat opéré est de l'ordre du jour. Un expérimentateur peut donc, au prix de nombreux efforts, espérer obtenir quelques dizaines d'enregistrements de cellules avec un rat. Or, nous recherchons un comportement macroscopique des réactions du cortex visuel du rat. Il faudrait de nombreuses mesures unicellulaires pour obtenir une idée claire du comportement global. L'évolution des réactions du rat avec son état d'anesthésie, l'augmentation du nombre de lésions avec le nombre d'insertion d'électrodes, ou le changement d'échelle en cas de changement de rat rendrait la consistance des résultats contestables.

Il semble donc à la fois plus simple, plus rapide et plus consistant du point de vue de la méthode, d'utiliser des électrodes plus grossières (enregistrement de masse). Elles effectuent naturellement un traitement de l'information vers un comportement plus global, que nous aurions fait par l'analyse d'un grand ensemble de mesures par microélectrodes.

#### **5.4.2 Contrainte mécanique du cortex**

Le cortex est un organe fragile, facilement pénétrable par des électrodes. Cependant, il est entouré d'une couche plus rigide, appelée dura. Les électrodes sont insérées à l'aide de micromanipulateurs, permettant de connaître précisément leur position. Cependant, il s'agit de leur position sans contrainte, et la dura et le cortex lui-même imposent des contraintes mécaniques. Il est vrai que des électrodes de mesure de masse, plus grossières, permettent en général de profiter d'une rigidité accrue. Cependant, il est impossible d'imposer une absence de contrainte. Une façon d'améliorer le protocole expérimental est d'enlever ou de percer la dura aux points d'insertion. On pourrait aussi

penser à raccourcir la distance entre les mâchoires du micromanipulateur et les pointes des électrodes. Mais ceci encombrerait le champ visuel de l'expérimentateur, ce qui est à exclure. Sinon, on pourrait penser à prendre le problème à l'envers et à chercher à contrôler la position des électrodes de mesure à posteriori. Il est en effet possible d'imposer une surcharge électrique à une électrode insérée afin que la pointe brûle son entourage. Il est ensuite possible d'effectuer une dissection des tissus afin de repérer la tache noire laissée, et de déduire la position précise de l'électrode. Cependant, cette solution est techniquement difficile, et on choisit d'espérer que la rigidité mécanique de l'électrode suffira à assurer une marge d'erreur faible sur la position de la pointe.

Du point de vue de la lésion des tissus, nous avons vu que le choix des électrodes de mesure de masse permettait de limiter le nombre d'insertion, et donc probablement les lésions. Il serait aussi probablement meilleur d'insérer les électrodes de mesure séquentiellement depuis le site le plus éloigné en se rapprochant, afin d'éviter que la réaction du cortex passe par des endroits lésés, avant d'atteindre l'électrode. Il serait même probablement meilleur de ne pas suivre une ligne d'approche du site de stimulation, mais de répartir les lésions en utilisant tout le plan plutôt qu'une ligne. On pourrait par exemple se rapprocher en spirale, ou de façon aléatoire. Pour des soucis de simplicité, nous ne tiendrons pas compte de ces précautions et nous nous limitons à des déplacements en ligne droite (cf. 5.6.2).

### **5.4.3 Contrainte propre au rat**

Le rat a un cortex visuel plus petit que celui du chat, du primate ou de l'homme. Pour chaque hémisphère, il a l'apparence d'une bande allongée selon l'axe du crâne. Cette bande est en particulier trop fine pour permettre l'approche aléatoire ou en spirale suggérée ci-dessus. De plus, le fait même que cette aire soit géométriquement allongée suggère une absence d'invariance selon la direction d'approche. La meilleure solution est donc probablement de se rapprocher de l'électrode de stimulation en restant au milieu de la bande. Étant donné que la surface du cortex visuel est aussi courbée, il serait

probablement meilleur de se déplacer à profondeur constante, et non pas à hauteur d'électrode constante (figure 5.11).

#### **5.4.4 Contraintes matérielles**

Le fait que les électrodes de stimulation et de mesure soient maintenues par des micromanipulateurs impose une contrainte d'encombrement : il est difficile d'en utiliser plus de deux. Il n'est donc pas possible de positionner simplement plusieurs électrodes de mesure. De plus, on ne connaît pas parfaitement la position de l'une par rapport à l'autre. Ceci rajoute à l'incertitude sur la position de l'électrode de lecture par rapport à l'électrode de stimulation, en plus de celle inhérente aux contraintes matérielles imposées par la matière neuronale. Nous avons donc deux solutions que nous avons testées. Déplacer l'électrode de lecture de site en site, ou insérer en une fois un ensemble d'électrodes maintenues par un seul manipulateur.

Dans notre protocole expérimental, nous stimulons le cortex électriquement. La décharge électrique que subit le milieu sature alors les amplificateurs des électrodes de lecture. Une fois saturés, ces amplificateurs ont besoin d'un certain délai afin de revenir à des niveaux de mesure utiles. On prévoit donc une difficulté à l'enregistrement des premiers moments successifs à la stimulation.

#### **5.4.5 Résumé du choix de protocole**

Le rat choisi sera opéré afin de rendre son cortex visuel accessible, et la dura sera percée aux points d'insertion des électrodes. A l'aide d'un micromanipulateur, nous insérerons alors une électrode de stimulation à une extrémité de la bande que représente son cortex visuel V1. Nous insérerons alors une électrode de lecture de masse, toujours dans V1, à une distance variable de l'électrode de stimulation, et nous effectuerons l'acquisition de la mesure suite à des stimulations. Pour obtenir plusieurs points de lecture, nous tenterons

de déplacer le point d'insertion de l'électrode de mesure (protocole P1), ou nous essayerons d'insérer simultanément un ensemble d'électrodes de mesure (protocole P2).

## **5.5 Protocole détaillé**

### **5.5.1 Préparation du rat**

Il existe plusieurs façons d'anesthésier le rat. Certains laboratoires utilisent de façon combinée des anesthésiants, des paralytiques et des produits agissant sur la détente musculaire. Dans tous les cas, le but est de maintenir le rat immobile afin de faciliter sa manipulation, d'empêcher sa souffrance et pour rendre la réponse étudiée la plus naturelle possible. Il faut bien sûr le maintenir en vie et utiliser des produits à diffusion suffisamment lente pour ne pas avoir à effectuer des injections trop fréquentes. De plus, utiliser des produits à action lente permet d'assurer une bonne stabilité temporelle du taux de produit. On espère ainsi obtenir une certaine continuité des réactions du rat durant le laps de temps que durera une ou un ensemble de mesures. Notons que les produits utilisés auront une influence sur les mesures d'activité cérébrale. Ceci pourrait être un problème pour certains types d'expériences, mais par pour nous étant donné la relative imprécision que nous nous permettons.

Dans nos expériences, nous utiliserons des injections d'uréthane, qui se démarque par la longueur de son efficacité qui peut atteindre plusieurs heures. Afin d'anesthésier le rat, la posologie de ce produit est de 1.5g/kg. Pour fixer les idées, un rat typique pèsera environ 300g. Pour de l'uréthane dosé à 1.5g/10mL, on injectera au rat une dose de départ de 3mL de produit. L'injection du produit se fera au niveau du péritoine, afin d'obtenir une diffusion lente. L'anesthésie du rat sera renouvelée lorsque ce dernier montrera des signes de réveil. Classiquement, on pince fortement une des pattes arrière. Si le rat replie sa patte, on effectue une nouvelle injection correspondant à la moitié de la dose de départ.

Il est aussi nécessaire de surveiller la température du rat, qui doit rester aux alentours de 36°C. On utilise une sonde de température anale, et on maintient la température du rat par la chaleur dégagée par une lampe (environ 100W) placée à côté.

### 5.5.2 Appareil stéréotaxique

Cet appareil nous sert à maintenir la tête du rat absolument immobile. Le modèle que nous utilisons est un appareil stéréotaxique en U, équipé de deux micromanipulateurs mécaniques (figure 5.1).

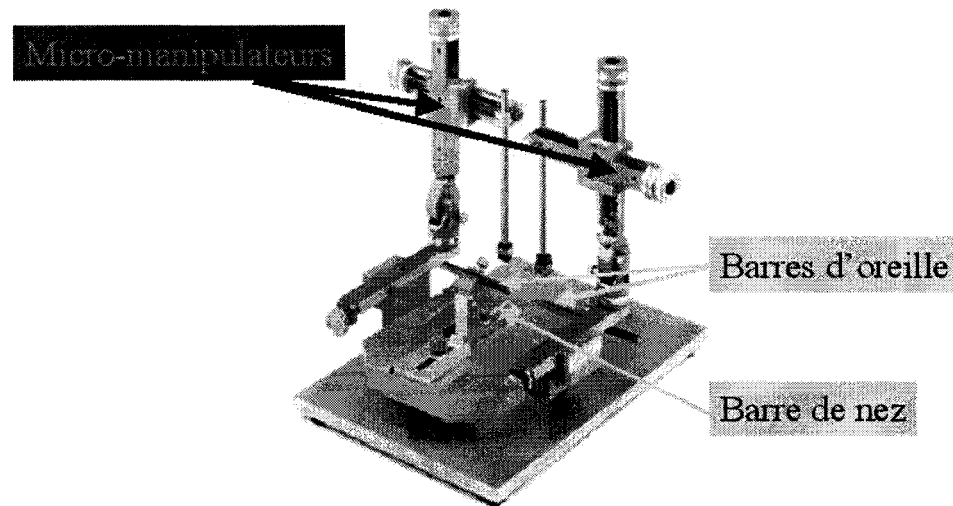


**Figure 5.1 Appareil stéréotaxique : ce modèle «en U» dispose de deux micromanipulateurs. Les barres maintiennent la tête du rat.**

La tête du rat est maintenue par trois points. Deux barres à l'extrémité pointue, appelées barres d'oreille, viennent se loger dans le méat auditif, au voisinage des oreilles. Une troisième barre, appelée barre de nez, vient maintenir la mâchoire. Le rat est centré et mis à niveau. On recouvre éventuellement ses yeux par une huile minérale pour éviter le dessèchement.

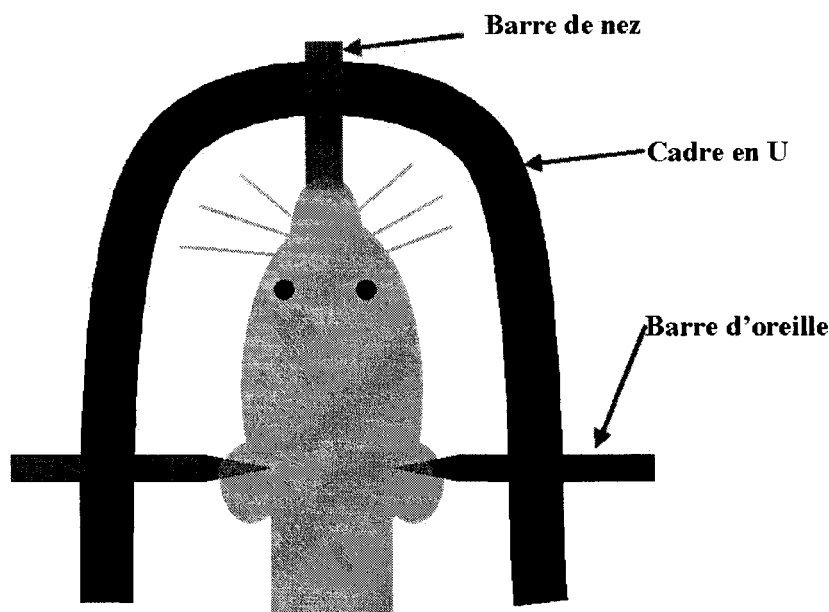


*Figure 5.2 Maintien de la tête du rat.*

La forme en U permet un accès aisé au sommet du crâne (figure 5.2). Les micromanipulateurs peuvent même être enlevés pour faciliter l'accès pendant la préparation. Ces micromanipulateurs porteront ensuite les électrodes nécessaires. Une tient l'électrode de stimulation et restera donc immobile, tandis que l'autre tient et déplace l'électrode de mesure. Ces micromanipulateurs mécaniques permettent des précisions de position de l'ordre du dixième de millimètre.

Habituellement, les atlas stéréotaxiques donnent les coordonnées relativement à la position du bregma. Le bregma est un point aisément repérable de la surface de l'os du crâne (figure 5.3). Il est à la jonction entre la suture sagittale séparant les deux pariétaux, et la suture transversale frontopariétale.

Ce point nous permettra de repérer la position du cortex visuel V1, et donc de déterminer la position de nos électrodes. Il nous servira aussi de point commun pour étalonner nos deux micromanipulateurs : nous repérerons leurs coordonnées lorsque leurs électrodes respectives seront au-dessus de ce point.

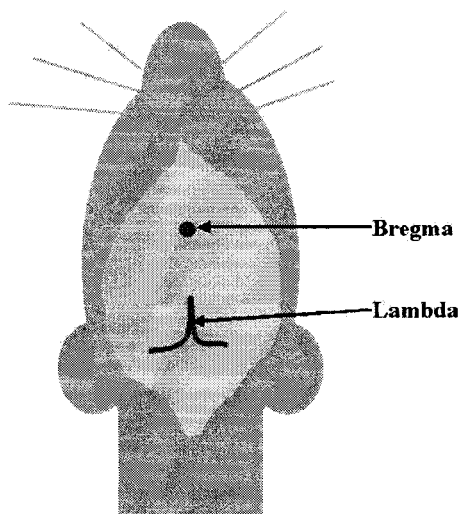


*Figure 5.3 Points de repères des os du crâne du rat.*

### 5.5.3 Chirurgie

On commence par mettre à nu la peau à la surface du crâne du rat, en coupant les poils à l'aide d'une tondeuse électrique, puis en finissant à l'aide de petits ciseaux. On peut également utiliser une crème épilatoire. Ensuite, on incise longitudinalement la peau à la surface du crâne à l'aide d'un scalpel. On écarte alors chacun des côtés. La surface de l'os du crâne est recouverte de tissu conjonctif (périoste), qu'on déchire et écarte. On utilise des pinces (hémostat) pour écarter la peau, et garder le champ opératoire libre. Le tissu conjonctif détruit et la surface de l'os mis à nu saignent légèrement. On peut attendre que la coagulation ait lieu naturellement, ou utiliser une cire à os pour boucher les cavités saignantes. Puis, on fore à l'aide d'une perceuse à main deux trous à travers l'os. Ils seront placés en position latérale et frontale par rapport au bregma. Leur position précise n'est pas importante. Dans ces trous, on visse deux vis reliées à des fils de cuivre (figure 5.4). Ces électrodes serviront de référence électrique aux électrodes de mesure. On découpe ensuite l'os par fraisage afin de mettre à nu les deux zones du cerveau qui nous intéressent (figure 5.5). Le cerveau ainsi mis à nu est très fragile car très vascularisée. Il est donc nécessaire de percer l'os avec le plus grand soin. On retire ensuite cette partie à l'aide de la pointe d'une seringue.

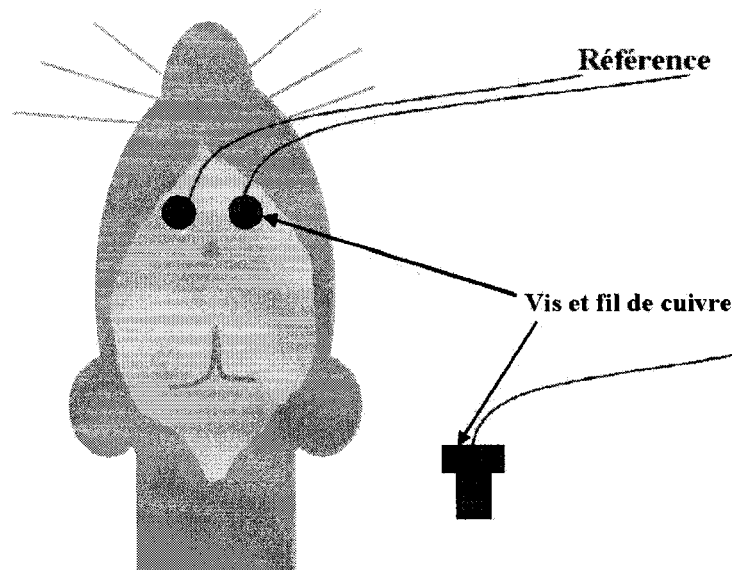


**Figure 5.4 Insertion des électrodes de référence.**

On a alors accès au cortex visuel, recouvert de la dura. Il est difficile d'éviter tout saignement. Si le cerveau saigne, on éponge délicatement le sang en attendant que la coagulation arrête l'hémorragie. On peut ensuite utiliser du tissu hémostatique afin de maîtriser les éventuels saignements résiduels. On garde la surface mise à nu propre et humide en utilisant une goutte d'huile neutre.

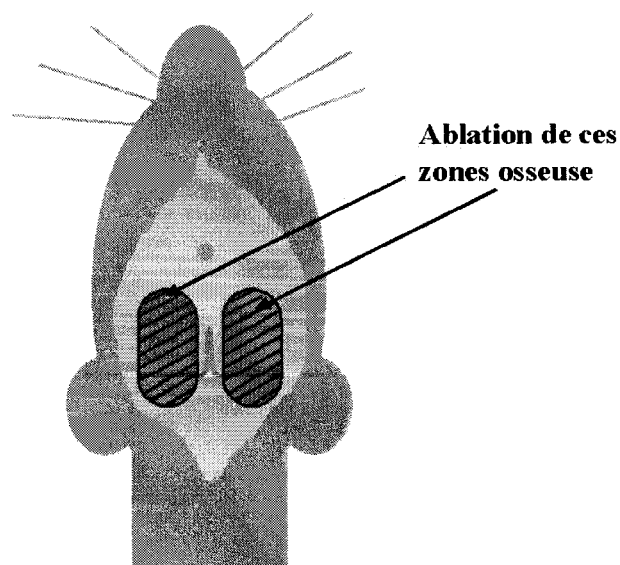


**Figure 5.5 Ablation de l'os au-dessus de VI.**

### 5.5.4 Installation de l'électrode de stimulation

L'électrode de stimulation utilisée consiste en deux fils d'acier inoxydables recouverts d'un isolant et torsadés ensemble (figure 5.6). Le fait que les brins soient torsadés évite de générer des champs électromagnétiques. L'extrémité de ces brins est espacée de 0.5mm environ. On stimule ainsi la zone située entre les extrémités sans accumulation de charge. Cette électrode est tenue par un micromanipulateur et est étalonnée au bregma. Le stimulateur génère des courants constants biphasiques sous forme de pulses isolés, périodiques, ou des trains de pulse. On appellera pulse l'ensemble des 3 phases suivantes (figure 5.7) : un signal rectangulaire positif pendant 0.1ms, retour à zéro pendant 0.1ms, puis signal rectangulaire négatif pendant 0.1ms.

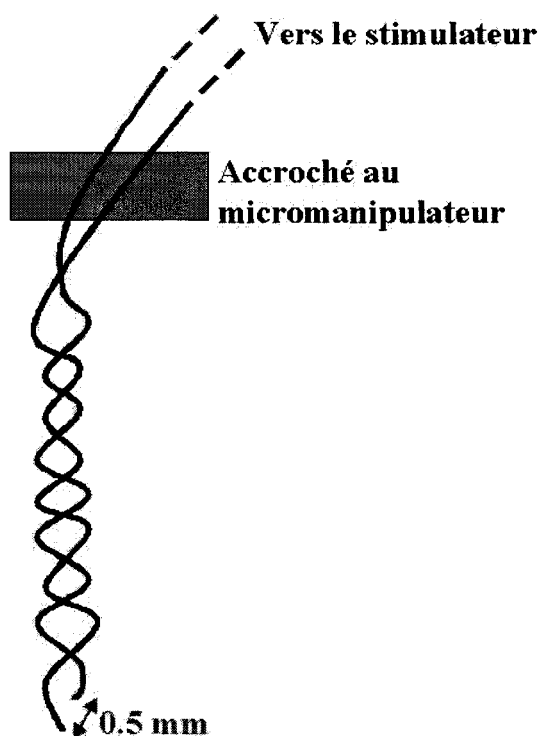


*Figure 5.6 Électrode de stimulation.*

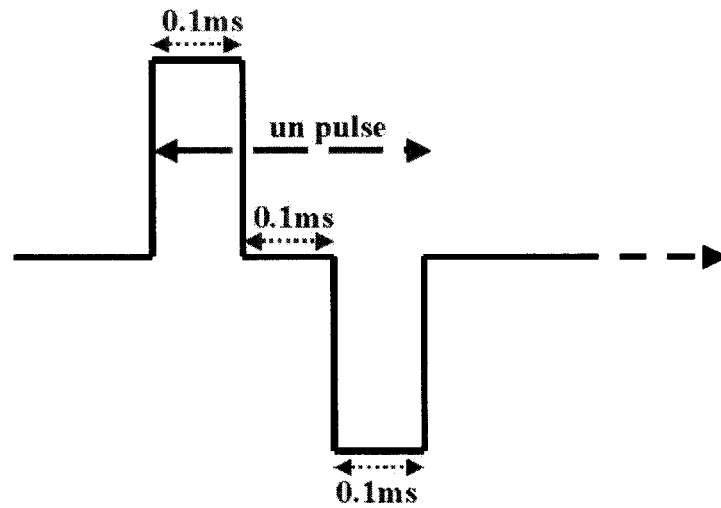


*Figure 5.7 Forme d'un pulse*

En stimulation, lorsque nous parlerons de trains de  $N$  pulses à une fréquence  $F$ , ceci signifie que les pulses seront déclenchés selon une fréquence  $F$ , et que le nombre total de pulses sera de  $N$  (figure 5.8).

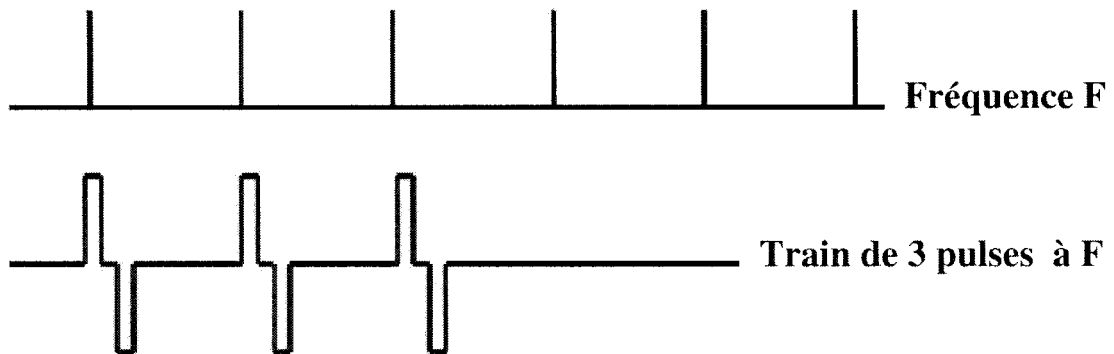


*Figure 5.8 Train de pulse*

L'électrode de stimulation est insérée 3.6mm en latéral et -8.3mm en postérieur par rapport au bregma (figure 5.9).

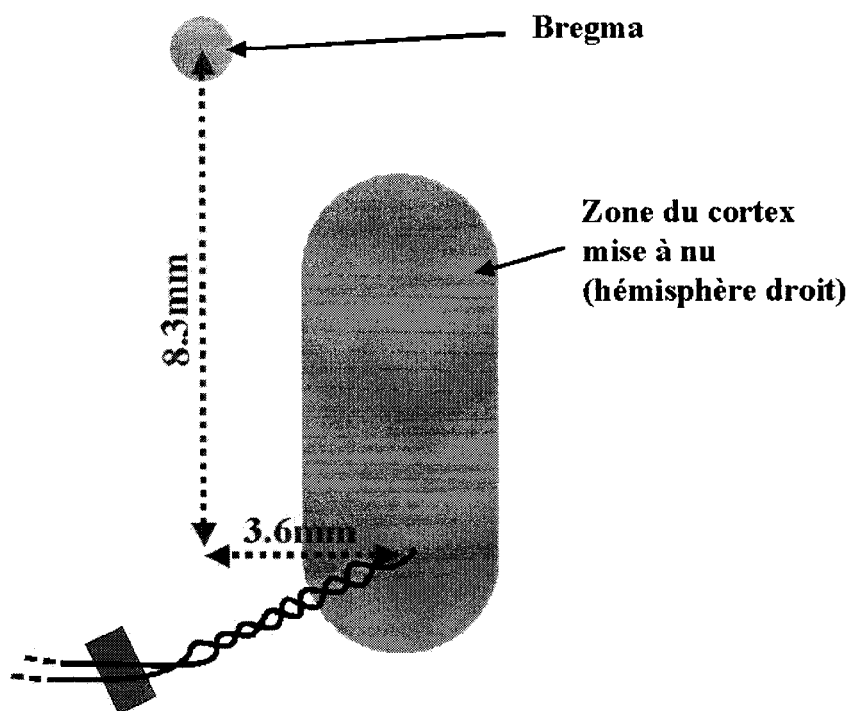


*Figure 5.9 Emplacement de l'électrode de stimulation*

### 5.5.5 Installation des électrodes de lecture

L'électrode (protocole P1), ou l'ensemble d'électrodes (protocole P2) sont maintenues par le second micromanipulateur.

Le protocole P1 consiste à insérer une seule électrode, puis de la déplacer d'un site de mesure au suivant. Cette électrode est de type monopolaire et fabriquée en tungstène. Sa pointe fait environ  $50\mu\text{m}$  de diamètre et sa résistance est de l'ordre de  $0.5\text{M}\Omega$ . Les déplacements se feront avec un pas spatial d'environ  $0.5\text{mm}$ . Les déplacements par rapport à l'électrode de stimulation ne seront pas parfaitement radiaux, mais suivront la forme du cortex visuel V1.

Le protocole P2 consiste à insérer un peigne d'électrodes, afin d'éviter tout déplacement (figure 5.10). Les positions des électrodes seront environ semblables à celles du protocole P1.

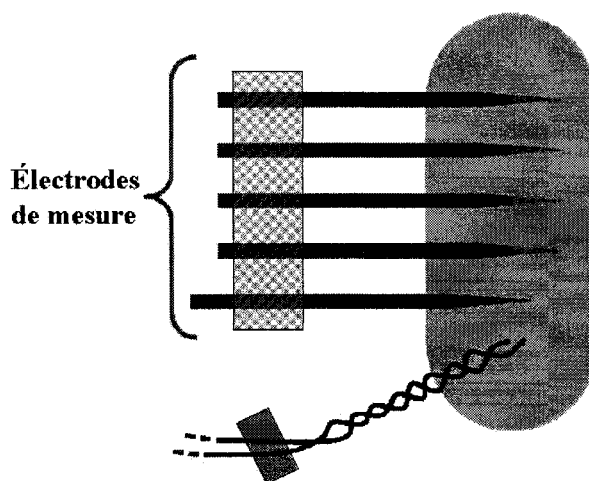


*Figure 5.10 Protocole P2 : insertion d'un peigne d'électrodes.*

Les électrodes de mesure sont constituées d'un fil d'acier inoxydable recouvert d'un verni isolant. Elles sont maintenues ensemble à leur base par une pâte époxy. Leur souplesse nous permet d'ajuster leur position conformément au tableau 5.1 (cf. section 5.6.2), et même d'ajuster leurs profondeurs d'insertion relatives. En effet, la surface de V1 étant courbée, les pointes des électrodes doivent être à des hauteurs différentes afin que les électrodes soient enfoncées environ à la même profondeur, et donc à priori dans la même couche (figure 5.11).

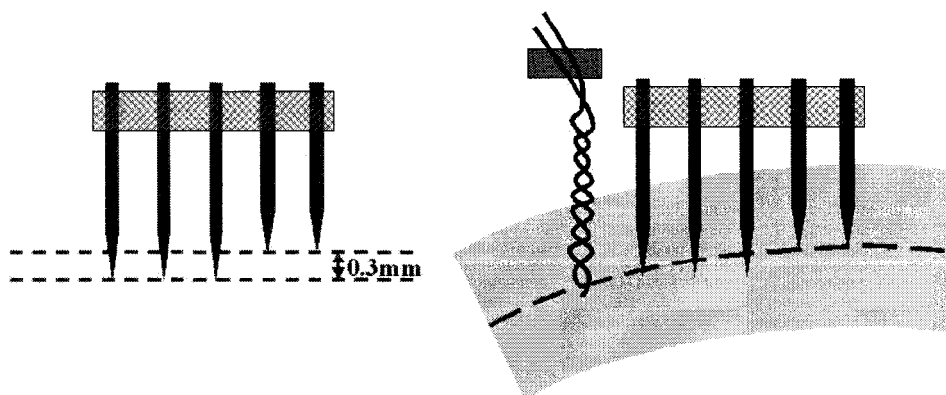


*Figure 5.11 Différentes longueurs d'électrodes : on peut ainsi insérer les électrodes à profondeur constante.*

### 5.5.6 Enregistrements

Les signaux lus par les électrodes de mesures passent par un préamplificateur puis un amplificateur. Le facteur d'amplification total est de 1000. Ce signal est ensuite enregistré à l'aide d'une carte d'acquisition dont la fréquence d'échantillonnage non-partagée est de 10 kHz.

Pour chacun des protocoles de mesure décrits, on utilise deux types d'enregistrements standards :

- L'enregistrement E1 consiste à effectuer l'enregistrement de plusieurs électrodes, alors que le milieu sera stimulé une seule fois, avec une intensité variable. L'acquisition dure 100ms et on commence l'enregistrement 10ms avant le début de la stimulation. On teste différentes intensités de stimulation. Pour chaque intensité, on effectue un cycle de 10 enregistrements.
- L'enregistrement E2 consiste à effectuer l'enregistrement, alors que le milieu sera stimulé par un train de signaux. L'acquisition dure 400ms et on commence l'enregistrement 10ms avant la stimulation. On effectue le processus 10 fois.

Nous avons effectué les combinaisons de protocoles et d'enregistrement suivants :

***Tableau 5.1 Expériences effectuées.***

|          |                                                                                                                          |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P1 et E1 | une électrode de mesure déplacée sur 5 points de mesure.<br>un pulse, différentes intensités<br>10 acquisitions de 100ms |
| P2 et E2 | peigne d'électrodes<br>un pulse, différentes intensités<br>10 acquisitions de 100ms                                      |
| P2 et E2 | peigne d'électrodes<br>train de pulses<br>10 acquisitions de 400ms                                                       |

Les enregistrements et protocoles sont effectués sur les deux hémisphères du rat. Il subit ensuite une injection euthanasique. L'expérience au complet dure environ 8 heures.

## 5.6 Paramètres testés et résultats

Pour certains des paramètres décrits, nous parlerons de paramètres testés et de plage intéressante. La plage intéressante est une sous-partie des paramètres testés. Il s'agit des valeurs pour lesquelles les variations du paramètre influencent significativement les résultats.

### 5.6.1 Paramètres de la stimulation

Les deux extrémités de la double électrode de stimulation sont respectivement à 0.8 et 1.3mm de profondeur. Les intensités testées vont de 100 à 800 $\mu$ A, par pas de 100 $\mu$ A. Les fréquences testées vont de 1 à 600Hz. Notre plage intéressante est entre 10 et 200Hz.

### 5.6.2 Paramètres de la lecture

Les profondeurs d'électrodes testées vont 0 à 1.5mm. Notre plage intéressante est entre 0.4 et 1.2mm. Les positions des électrodes, par rapport au bregma, sont répertoriées dans le tableau suivant :

**Tableau 5.2 Position des électrodes.**

| Électrode          | S   | R1  | R2  | R3  | R4  | R5  |
|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Latéral (en mm)    | 3.6 | 4.0 | 4.5 | 4.5 | 4.5 | 4.5 |
| Postérieur (en mm) | 8.3 | 7.8 | 7.3 | 6.8 | 6.3 | 5.8 |

Dans le tableau précédant, S est l'électrode de stimulation. R1-R5 sont les électrodes de lecture. Il s'agit des positions de l'unique électrode dans le protocole P1, et des positions approximatives des 5 électrodes dans le protocole P2.

### **5.6.3 Résultats du protocole P1**

Le protocole P1 n'a été réalisé qu'une seule fois avec un enregistrement de type E1. Il est difficile voire impossible d'analyser les mesures. Si on observe en général une réponse clairement déclenchée par la stimulation, les amplitudes relatives des différentes réponses ne semblent suivre aucune logique. Quelles que soient les profondeurs et les distances testées, la comparaison des formes de réponse n'apporte aucune information. Parfois, la réponse est totalement absente.

La présence de réponses d'une amplitude correcte et d'une forme classique nous permettent de ne pas mettre en cause le matériel, et en particulier l'électrode de mesure. On peut donc émettre l'hypothèse que le problème provient du cortex du rat. Différentes considérations nous ont conduit à penser que le problème venait de l'agression que subit le cerveau du rat à l'insertion de l'électrode.

Nous avons donc essayé de systématiquement percer la dura avant insertion de l'électrode, et d'attendre plusieurs minutes avant d'effectuer la mesure. Mais les résultats demeuraient instables, probablement signe que le délai d'attente devait être important.

Nous avons donc décidé d'abandonner le protocole P1 et de nous concentrer sur le P2. Ce dernier consistant en l'insertion d'un peigne d'électrodes ne fait subir de contraintes qu'une seule fois pour l'ensemble des cinq points d'enregistrement. Après la première insertion, puis lors des quelques changements de profondeur, on impose un délai de repos du cortex supérieur à 15 minutes. Les économies de temps et d'effort sont considérables.

### **5.6.4 Résultats du protocole P2 en enregistrement E1**

La qualité des résultats est désormais bonne, ce qui nous pousse à penser que le problème précédent venait effectivement du délai de repos insuffisant imposé au cortex après le traumatisme de l'insertion. On observe des bonnes réponses pour toutes les électrodes, pour toutes les mesures. En particulier, l'évolution des réponses d'une électrode à l'autre pourrait être qualifiée de « continue » pour tous les paramètres caractéristiques que nous testons.

Chaque électrode réagit de la même façon aux stimulations : la réponse lue par l'électrode augmente en intensité pour atteindre un maximum. Le maximum atteint sera plus élevé pour une électrode plus rapprochée (figure 5.12).

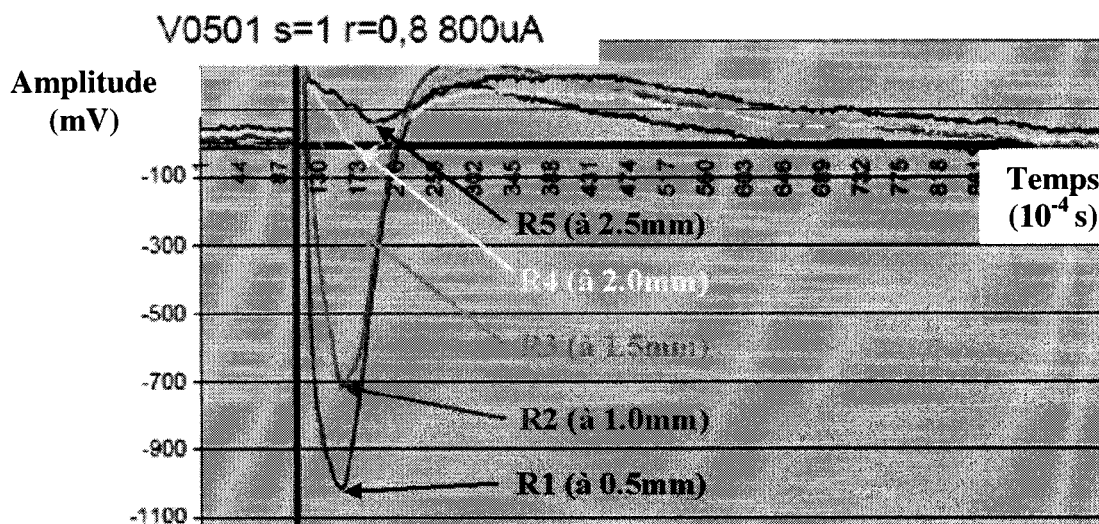


**Figure 5.12 Réponse typique P2, E1 : on remarque en particulier l'évolution de l'amplitude maximale de la réponse.**

La distance à partir de laquelle la réponse est proche de zéro peut être considérée comme l'extension spatiale de la réponse. Dans nos expériences, on observe que la disparition de la réponse a lieu entre la troisième et la quatrième électrode, soit entre 2.0 et 2.5mm (figure 5.13). L'échelle de la zone excitée est donc de l'ordre du mm.

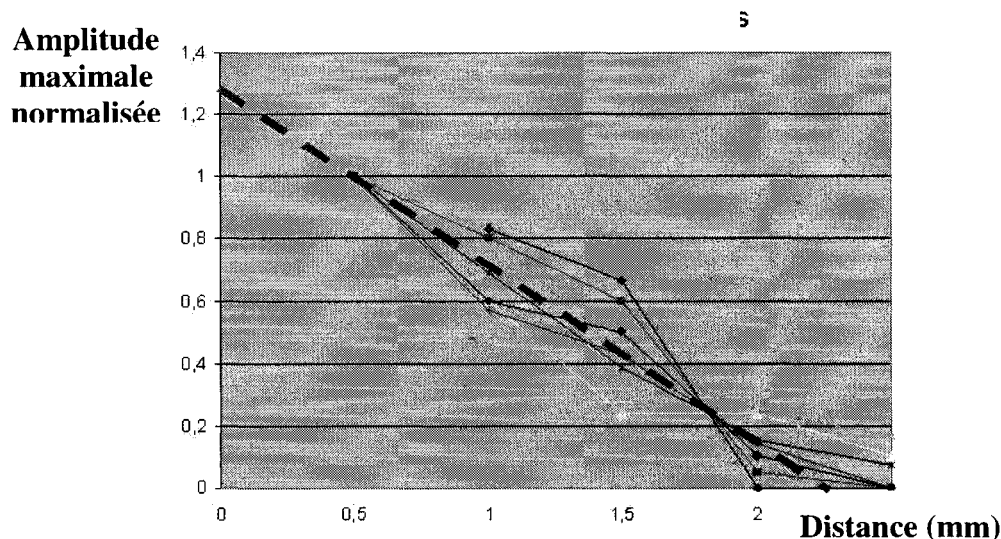


**Figure 5.13 Extension spatiale :** on considère différentes expériences, différents paramètres et différents rats. On vérifie la décroissance des amplitudes des réponses, qu'on normalise avec l'amplitude de la réponse à 0.5mm (R1). On peut raisonnablement considérer que la décroissance est linéaire avec la distance. La ligne pointillée est la courbe d'interpolation linéaire.

Ces résultats sont en accord avec le fait que des phosphènes séparés ne peuvent être obtenus que pour des écartements d'électrodes de l'ordre de 0.4mm, ce qui constitue un indice que l'échelle spatiale de la réaction à une stimulation est aussi de l'ordre du mm.

Les maxima sont décalés temporellement. Plus l'électrode est proche, plus ce maximum sera atteint tôt. La figure 5.14 montre que, même en changeant des paramètres comme la profondeur de lecture ou l'intensité de la stimulation, on observe une évolution linéaire des délais. La pente de la courbe d'extrapolation linéaire nous donne une vitesse de déplacement des maxima de 0.5m/s (à 0.1m/s près). Cet ordre de grandeur est conforme à la vitesse de transmission des potentiels d'action le long d'un axone.

Le délai à l'origine (figure 5.14) représente le temps nécessaire à une transmission synaptique. Il est de 4ms (à 1ms près), ce qui est conforme aux ordres de grandeurs classiques de transmission synaptique.

L'extension temporelle de la réponse est indépendante de tous les paramètres, et est donc une caractéristique du milieu. Elle est d'environ 23ms (à 5ms près) pour des paramètres typiques (figure 5.15).

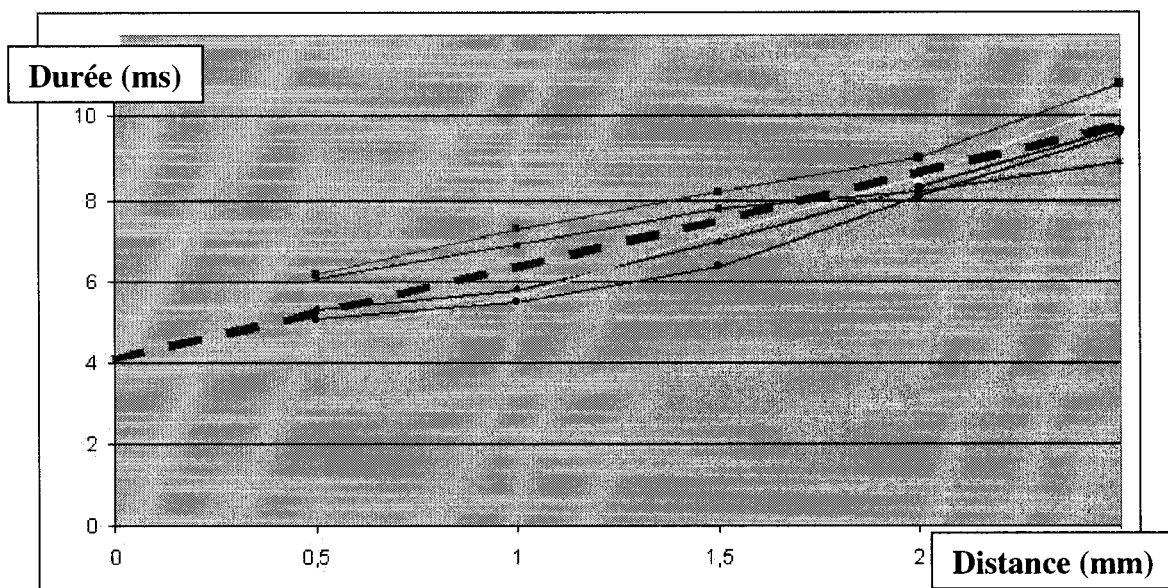


**Figure 5.14 Délai des maxima :** cette figure représente les temps auxquels les maxima sont atteints en fonction de la distance à la stimulation. R1 et R5 correspondent respectivement aux distances de 0.5 et 2.5mm. A chaque série correspondent une profondeur de lecture et une intensité de stimulation différente. En ligne pointillée, la courbe d'extrapolation linéaire.

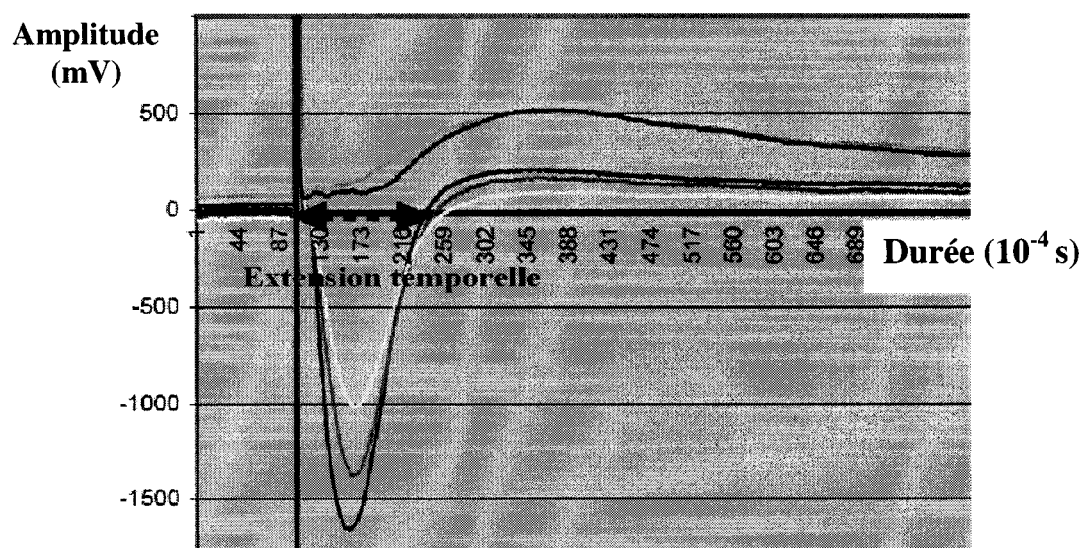


**Figure 5.15 Extension temporelle de la réponse.**

A titre d'illustration la figure 5.16 montre une accumulation de 75 mesures à des intensités, profondeurs et distances différentes. On voit se dessiner la relative invariance de l'extension temporelle.

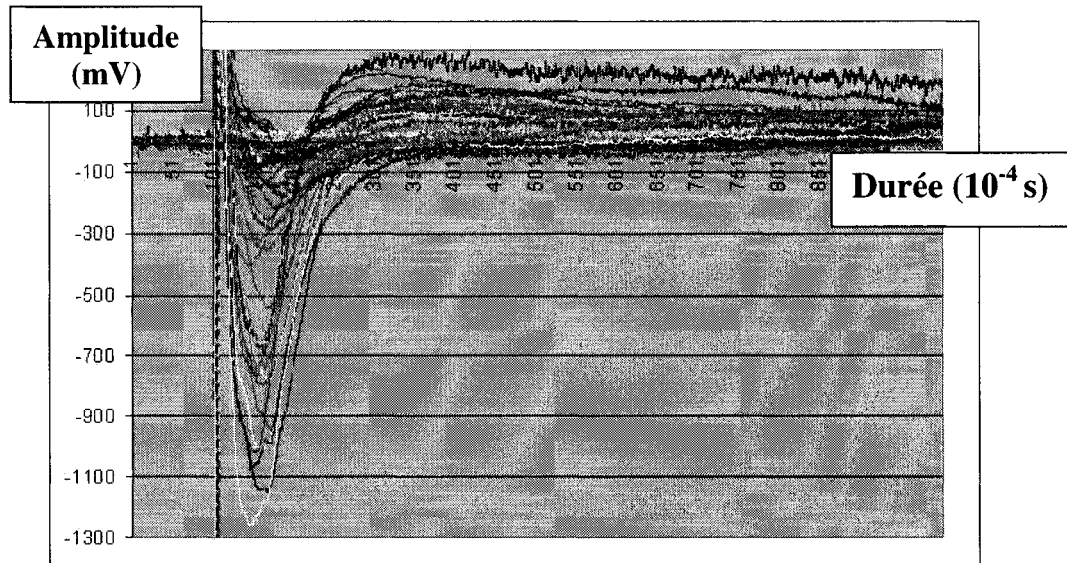


*Figure 5.16 Invariance de l'extension temporelle.*

### 5.6.5 Résultats du protocole P2 en enregistrement E2

Cette expérience devrait déterminer les différences entre les stimulations uniques et multiples. A la place d'envoyer un seul pulse, nous envoyons un train de N pulses à une fréquence F. Nous cherchons à déterminer l'influence de N et F. On se place dans des conditions de bonne réponse, c'est à dire à courte distance (0.5mm), et pour une profondeur d'insertion de 1mm.

#### 5.6.5.1 Influence de N

L'intensité de la stimulation est un facteur important concernant l'influence de N. Si on se place en faible intensité de stimulation, le maximum atteint sera légèrement supérieur si on envoie N pulses plutôt qu'un seul (figure 5.17).

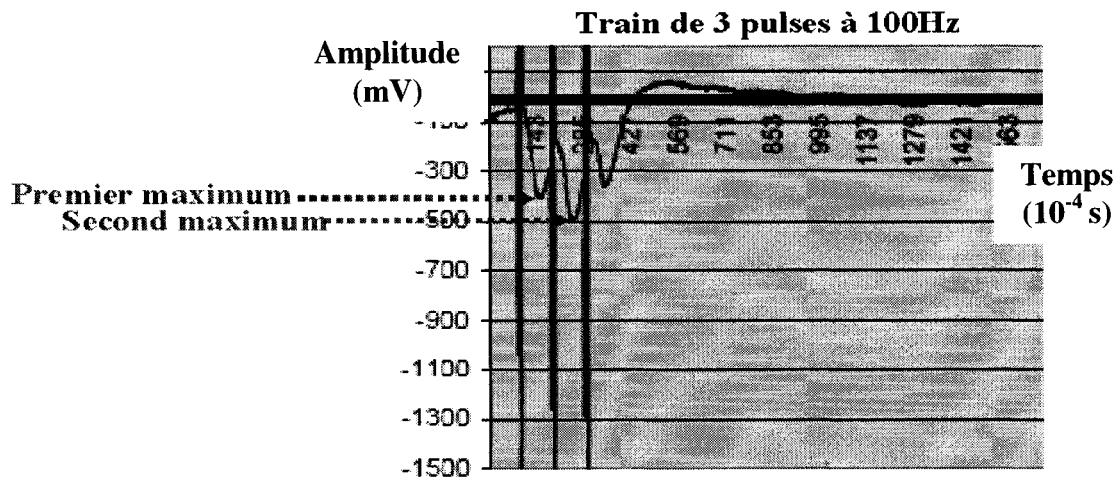


**Figure 5.17 Augmentation des réponses aux stimulations.**  
*On fait une multiple stimulation à haute fréquence (100Hz) et faible intensité.*

On remarque cette différence sur la figure 5.17 dans le cas particulier d'une faible stimulation. Le phénomène est moins visible pour des intensités plus fortes. Cependant, on peut conserver comme règle simplificatrice générale que le maximum atteint est le même pour un pulse ou un train de pulses.

### 5.6.5.2 Influence de F

A faible fréquence (moins de 10Hz), les réponses sont des répétitions de la réponse à un pulse (figure 5.18). Les réponses peuvent être qualifiées de périodiques de fréquence F.

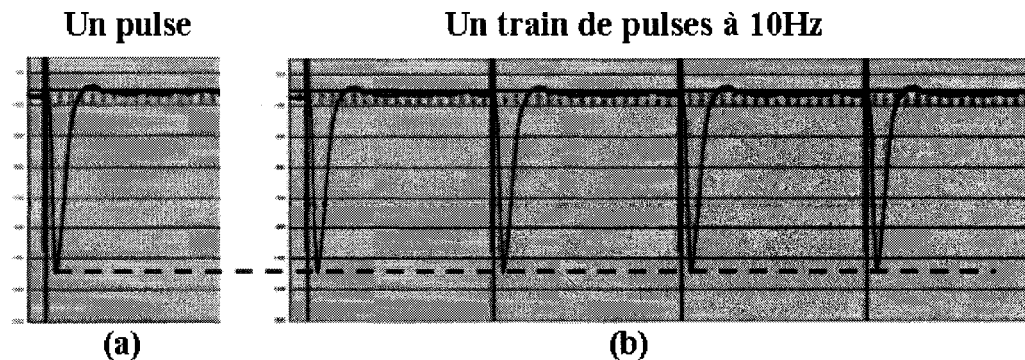


**Figure 5.18 Réaction à faible fréquence :** (a) réaction à un pulse; (b) réaction à un train de pulses à 10Hz.

A haute fréquence (plus de 100Hz), le système semble subir une fatigue qui empêche les réponses d'atteindre leur niveau normal.

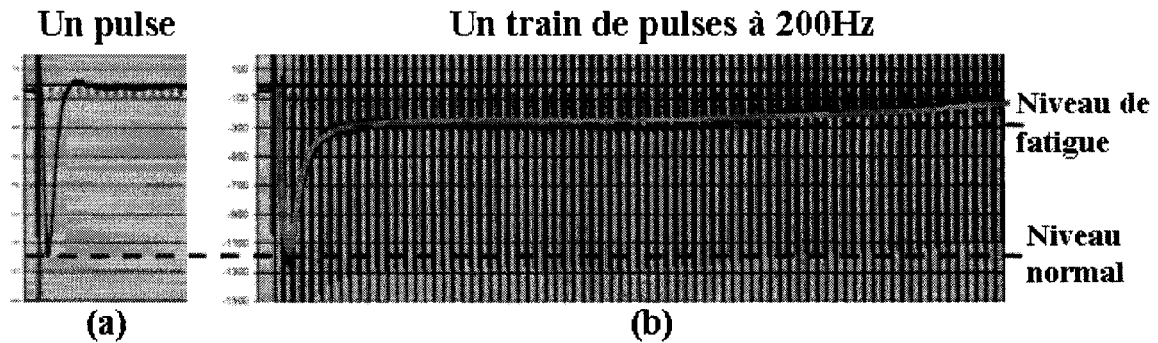


**Figure 5.19 Réaction à haute fréquence : (a) réaction à un pulse; (b) réaction à un train de pulses à 200Hz.**

On note que la courbe de réponse atteint environ le même maximum que la courbe de référence (réponse à un pulse). On peut aussi remarquer que ce maximum est atteint pour environ le même délai que dans le cas à un pulse. Après avoir atteint ce maximum, le niveau de réponse du milieu (continuellement stimulé) diminue jusqu'à atteindre un niveau d'équilibre de fatigue. Le niveau de fatigue ne dépendra pas de la fréquence de stimulation et semble donc être une caractéristique intrinsèque du milieu. Le temps de décroissance de la réponse vers le niveau de fatigue est supérieur, mais de l'ordre de grandeur du temps de décroissance de la réponse à un pulse, c'est à dire de quelques dizaines de millisecondes.

A plus long terme (quelques dixièmes de secondes), un niveau type de fatigue semble atteint puisque le niveau de réponse diminue encore vers 0.

Pour résumer et comparer au cas à un pulse : si la fréquence est élevée (plus de 100Hz), le milieu atteint son maximum aussi vite. Le maximum est le même et dépend de l'intensité de la stimulation. La réponse décroît en un temps supérieur mais comparable pour atteindre un niveau de fatigue. Ce niveau est indépendant de la fréquence.

Si on recherche la limite entre les régimes de basse et de haute fréquence, elle se situe entre 20 et 50Hz. La figure 5.20 montre le cas de  $N=8$  à 33Hz. Pour ces valeurs, la réponse est environ périodique et le phénomène de fatigue n'est que léger.

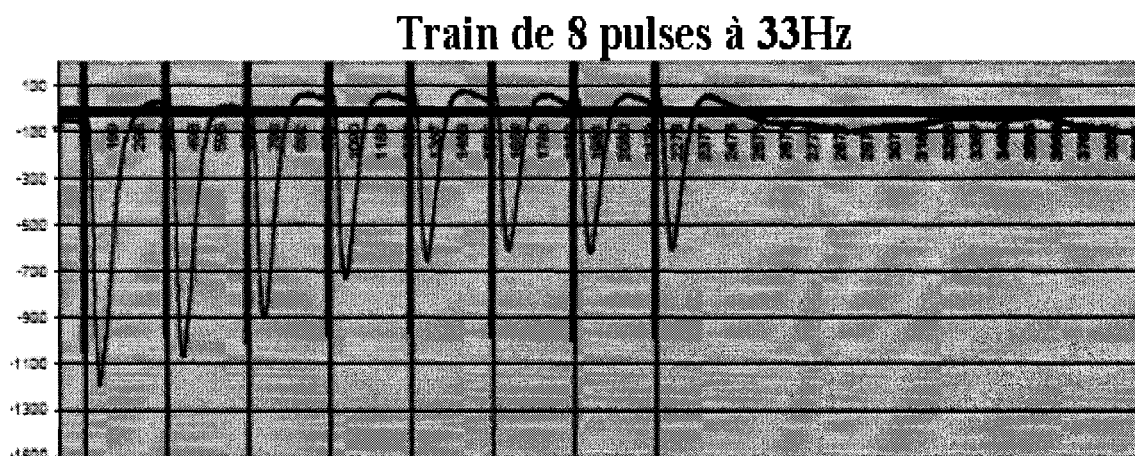


*Figure 5.20 Fréquence modérée, fatigue modérée.*

## 5.6.6 Résultats communs aux enregistrements E1 et E2

### 5.6.6.1 Profondeur

Nous avons testé plusieurs profondeurs, et même effectué des stimulations et des mesures en surface sans même percer la dura (figure 5.21). On cherchait à la fois à obtenir des mesures de bonne amplitude et un comportement caractéristique. On est intéressé par les comportements en profondeur puisque nos électrodes seront implantées chez l'homme à une profondeur d'environ 1mm.

Pour une stimulation donnée, on observe un maximum d'amplitude de réponse pour une profondeur de 1mm. Pour cette profondeur optimale, on a une bonne décroissance des maxima avec la distance des électrodes. On pourrait se réjouir d'observer que la profondeur de meilleure réponse correspond à la profondeur d'implantation des électrodes chez l'homme : ceci découle probablement du fait que cette profondeur soit proche de la profondeur d'insertion de l'électrode de stimulation.

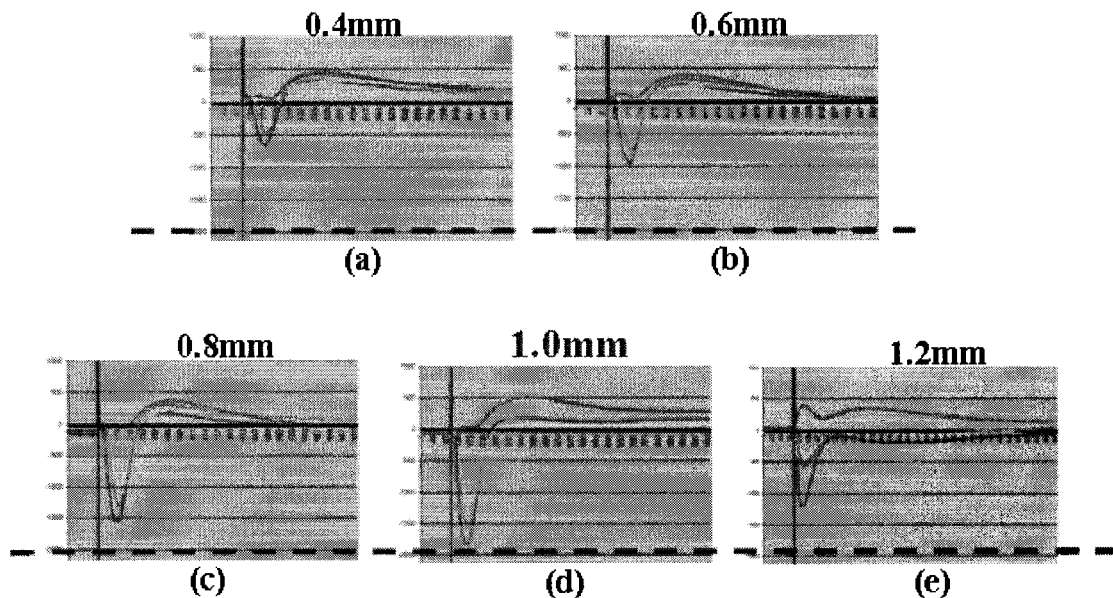


**Figure 5.21** Déterminer de la profondeur optimale : (a) 0.4mm; (b) 0.6mm; (c) 0.8mm; (d) 1.0mm; (e) 1.2mm. L'intensité de la stimulation est de 600 $\mu$ A.

### 5.6.6.2 Amplitude de la stimulation

Nous avons testé des amplitudes de stimulation allant de 100 à 800  $\mu$ A. Nous observons le fait que l'amplitude et la forme des réponses sont meilleures pour une stimulation plus importante, avec une tendance à évoluer asymptotiquement lorsque la stimulation devient importante. Cependant, tous les autres paramètres, et en particulier l'extension spatiale et temporelle restent inchangés. Supposons qu'on puisse transposer ce résultat chez l'homme. Si une faible amplitude de stimulation est suffisante pour déclencher un phosphène, on peut penser qu'il n'y aura aucun intérêt à utiliser une amplitude de stimulation plus importante. En effet, étant donné l'invariance de tous les autres paramètres, aucun effet plus intéressant qu'une génération de phosphène standard n'est à espérer.

Nos expériences chez le rat montrent que, pour la profondeur optimale de 1mm, la réaction du milieu est bien lisible à partir de 200 $\mu$ A. Dans le cas de nos expériences et analyses, nous sommes intéressés d'obtenir une réponse forte, pour rendre les paramètres

plus lisibles. Nous utiliserons en général les résultats issus d'une stimulation à  $600\mu\text{A}$ , résumés dans le tableau 5.3.

**Tableau 5.3 Bilan de valeurs pour une stimulation à  $600\mu\text{A}$  chez le rat.**

|                                                          |                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vitesse de propagation des maxima                        | 0.5m/s                                                                                                                                 |
| Temps de transmission synaptique                         | 4ms                                                                                                                                    |
| Extension spatiale                                       | 2.2mm                                                                                                                                  |
| Extension temporelle                                     | 23ms                                                                                                                                   |
| Profondeur de meilleure réponse                          | 1mm (niveau de l'électrode de stimulation)                                                                                             |
| Amplitude minimale de stimulation pour une bonne réponse | $200\mu\text{A}$                                                                                                                       |
| Amplitude de stimulation pour une forte réponse          | $600\mu\text{A}$                                                                                                                       |
| Fatigue et fréquence                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- aucune sous 10Hz</li> <li>- limite vers 30Hz</li> <li>- fatigue au-dessus de 100Hz</li> </ul> |

## **CHAPITRE VI – ADAPTATION DU MODÈLE**

### **6.1 Simplification et démonstration de principes.**

Il n'est pas vraiment possible de séparer les influences de tous nos paramètres. Par exemple, la modélisation de l'électrode de stimulation influencera la réponse globale du système. Il y a pourtant quelques principes de base dont nous allons expliquer l'influence. Les neurones sont séparés en deux catégories (excitateurs et inhibiteurs) et sont interconnectés. En simplifiant, les neurones excitateurs ont tendance à faire réagir le milieu tandis que les neurones inhibiteurs tendent à la calmer. Les liaisons inter-neurones impliquent des distances et des transmissions synaptiques, donc des délais. Ces liens et ces délais permettent la propagation spatiale de l'information selon une vitesse. Par contre, la nature des liaisons et les poids synaptiques associés décideront de l'amortissement et de l'étalement de la réaction avec la transmission. On parlera de milieu excessivement exciteur lorsque la réaction ne sera pas amortie avec sa transmission, voire amplifiée. Les délais auront plutôt tendance à influencer l'étalement temporel.

A titre d'exemple, et pour mieux saisir les principes, nous allons exagérer les simplifications de notre modélisation. Trop de simplicité imposera des limites, mais nous observerons plus clairement l'influence de certains paramètres.

### **6.2 Milieu excessivement excitateurs.**

Un milieu excessivement exciteur est un milieu au sein duquel l'influence des neurones excitateurs est telle que la réaction du milieu tend à se maintenir ou à s'amplifier. Rester dans un tel milieu permet de ne pas considérer le problème de l'amortissement, afin de se

concentrer sur d'autres principes. Nous allons donner une version forte et faible de ce milieu.

### 6.2.1 Milieu excessivement excitateur fort (MEEF)

Ce milieu se caractérise par les conditions suivantes :

- (1) Constitué exclusivement de neurones excitateurs.
- (2) Tout neurone est relié à tous ses voisins.
- (3) Les poids synaptiques sont supérieurs à un.

La condition (2) correspond à une loi de connectivité totale, qui s'écrit encore :

$$dist(i, j) \leq R \Rightarrow p_{liaison}(i, j) = 1 \quad (6.1)$$

où  $i$  représente le neurone source,  $j$  le neurone cible,  $dist(i, j)$  est la distance séparant  $i$  et  $j$ ,  $R$  est une limite de distance de voisinage, et  $p_{liaison}(i, j)$  est la probabilité de connexion de  $i$  vers  $j$ .

Cette relation peut se simplifier avec  $R$  infini, signifiant juste que tout neurone est relié à tous les autres neurones. Mais imposer cette notion de voisinage ( $R$  fini) nous sera utile.

La condition (3) implique que tout signal reçu sera suffisant pour déclencher une émission d'un potentiel d'action, à condition que le neurone ne soit pas en période réfractaire (cf. 3.4.6). L'existence de cette période réfractaire permet aussi d'assurer que le milieu atteindra une saturation où la fréquence d'émission du milieu reste limitée

### 6.2.2 Milieu excessivement excitateur faible (MEEf)

Ce milieu est une variante du MEEF. Il se caractérise par les conditions suivantes :

- (1) Constitué de neurones excitateurs et inhibiteurs.
- (2) Les neurones sont reliés à au moins un de leurs voisins.
- (3) Chaque neurone reçoit beaucoup plus de poids excitateurs qu'inhibiteurs.

La condition (2) est une loi de connectivité totale permettant de n'avoir aucun neurone « orphelin » (i.e. sans connexion en entrée). Elle s'exprime généralement par le fait que, si un neurone cible est situé dans un certain voisinage d'un neurone-source, la probabilité de liaison est non-nulle. Cette loi de connectivité s'écrit :

$$dist(i, j) \leq R \Rightarrow p_{liaison}(i, j) > 0 \quad (6.2)$$

où  $R$  infini permettra les connexions à très grande distance. Les paramètres  $R$  et  $p_{liaison}$  sont choisis de façon à ce que :

$$\forall i, \sum_j p_{liaison}(i, j) \gg 0 \quad (6.3)$$

On pourrait chercher à imposer la condition de connectivité totale suivante :

$$\forall i, \exists j \text{ tel que } i \text{ est relié à } j \quad (6.4)$$

mais cette condition est difficile à imposer au sein de notre architecture de simulation. On cherchera donc à l'imposer de façon empirique. La condition (3) s'écrit encore :

$$\forall i, \sum_{j \text{ excitateurs}} w_{ij} - \sum_{j \text{ inhibiteurs}} w_{ij} \gg 1 \quad (6.5)$$

où  $w_{ij}$  représente le poids de la liaison synaptique entre  $i$  et  $j$ . Le choix de valeur 1 est motivé par le fait que 1 correspond au déclenchement d'un potentiel d'action (hors période réfractaire).

Choisir un milieu excessivement excitateurs permet de se concentrer sur la vitesse de transmission du signal, et sur la modélisation des électrodes. Par la suite, nous considérerons beaucoup de milieux excessivement excitateurs. Un milieu excessivement excitateur fort permet la précision mathématique de nos affirmations. Un milieu excitateur faible suffit très généralement à obtenir les mêmes résultats et est beaucoup plus proche de notre modélisation finale.

## 6.3 Quelques modélisations-prototypes

Pour les premiers prototypes, on utilisera un réseau de neurones à une dimension, pour faciliter la lisibilité. Les neurones sont donc disposés de façon quasiment continue le long d'un axe, et sont reliés de façon excessivement excitatrice.

Pour que les résultats suivants restent vrais, on rajoute sans explication une condition de voisinage proche :  $R$  tend vers 0 avec toutes les autres conditions restant vraies. Ceci nous permettra d'éviter certains problèmes, juste après la stimulation, au moment du début de la réaction du milieu.

### 6.3.1 Transmission parfaite de signal lors d'une stimulation

Il s'agit de la mise en place d'un réseau de neurones capable de propager un signal sans amortissement ou déformation (d'où l'appellation « parfaite »). Ceci est un premier pas pour comprendre la réaction du milieu neuronal à une stimulation électrique.

Hypothèses :

- (1) La stimulation est ponctuelle
- (2) Les délais synaptiques sont proportionnels à la distance
- (3) Milieu excessivement excitateur (cf. 6.2)
- (4) Les neurones sont de types Intfire1
- (5) La période réfractaire est infinie

L'hypothèse (2) signifie que, lorsque deux neurones sont reliés ensemble, le délai synaptique est choisi afin que l'impulsion se propage à une vitesse  $v$ . Le délai est donc proportionnel à la distance, et le délai de transmission au niveau du bouton synaptique est ignoré. La loi du délai synaptique est :

$$d_{i,j} = \frac{\text{dist}(i, j)}{v} \quad (6.6)$$

Où  $d_{ij}$  est le délai synaptique entre  $i$  et  $j$  et  $v$  est la vitesse de transmission du signal. Dans ce type de milieu, une stimulation ponctuelle (hypothèse (1)) entraîne une réaction qui se propage le long du milieu à une vitesse  $v$  (figure 6.1) :

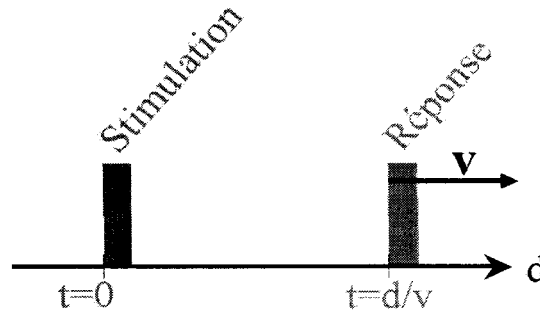


**Figure 6.1** Transmission de la réponse du milieu :  $t$  est le temps d'observation et  $d$  la distance à l'origine. En  $t=0$ , la stimulation a lieu à l'origine.

Dans la figure 6.1, la stimulation a lieu à l'origine en  $t=0$ . La réaction du milieu se transmet selon la loi :

$$t = \frac{d}{v} \quad (6.7)$$

Où  $t$  représente le temps et  $d$  la distance à la stimulation.

Les hypothèses (4) et (5) imposent que les neurones soient de type Intfire1 et de période réfractaire infinie. Ainsi, tout neurone excité entre, après émission d'une réponse, dans une période réfractaire. Ceci permet au signal de ne pas rebrousser chemin. On reviendra sur la possibilité de modifier l'hypothèse (5) dans la section 6.3.5.

Finalement, notre système à délais proportionnels à la distance permet une transmission parfaite du signal ponctuel, sans étalement. Remarquons qu'au signal que nous venons de considérer, qui se transmet selon l'axe positif, correspond un autre signal se transmettant dans la direction opposée. Cette transmission correspondrait, en un milieu en 3 dimensions, à une transmission d'une réponse sphérique à partir d'un point de stimulation. Cette réponse serait répartie sur la surface d'une sphère (aucun étalement) dont le rayon croîtrait proportionnellement au temps (vitesse de transmission constante).

### 6.3.2 Transmission avec délai de bouton synaptique

Dans cette section, on cherche à augmenter le réalisme biologique en introduisant un délai synaptique supplémentaire : le délai de transmission au niveau du bouton synaptique.

Hypothèses :

- (1) La stimulation est ponctuelle
- (2) Les délais synaptiques sont la somme d'une constante et d'un délai proportionnel à la distance.
- (3) Milieu excessivement excitateur (cf. 6.2)
- (4) Les neurones sont de types Intfire1
- (5) La période réfractaire est infinie

L'hypothèse (2) est plus proche d'une modélisation biologique. En effet, lors d'une communication entre deux neurones, le signal doit parcourir la distance de l'axone, puis traverser le bouton synaptique. Le parcours de l'axone peut être considéré comme étant proportionnel à la distance (cf. 6.1). La traversée du bouton synaptique représente un délai constant (en première approximation). L'équation (6.6) est donc modifiée pour donner l'équation (6.8) :

$$d_{i,j} = \frac{dist(i,j)}{v_A} + d_s \quad (6.8)$$

où  $v_A$  est la vitesse de transmission le long de l'axone et  $d_s$  est la constante de délai de transmission au niveau du bouton synaptique.

Ce type de stimulation produit aussi une réaction qui se transmet le long du milieu. Il est désormais possible d'atteindre un neurone par des chemins de connectivité représentant des délais différents (figure 6.2).

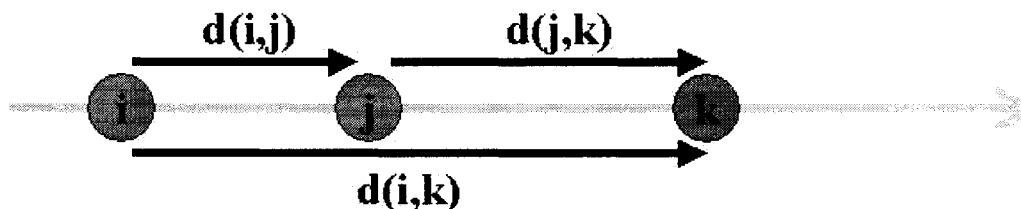


*Figure 6.2 Chemins de connectivité.*

Dans le cas de la transmission selon une vitesse  $v$  (cf. 6.3.1 et équation (6.6)), on peut écrire :

$$\begin{aligned} &\text{sans délai synaptique :} \\ &\text{dist}(i,k) = \text{dist}(i,j) + \text{dist}(j,k) \\ &\text{et } d(i,k) = d(i,j) + d(j,k) \end{aligned} \tag{6.9}$$

Dans le cas de la transmission avec un délai de bouton synaptique (cas présent), et d'après l'équation (6.7), on peut écrire :

$$\begin{aligned} &\text{avec délai de bouton synaptique :} \\ &\text{dist}(i,k) = \text{dist}(i,j) + \text{dist}(j,k) \\ &\text{et } d(i,j) + d(j,k) = d(i,k) + d_s \\ &\text{avec la condition suivante :} \\ &d(i,j) + d(j,k) > d(i,k) \end{aligned} \tag{6.10}$$

On s'attend donc à observer un étalement de la réaction. Cependant, les hypothèses (4) et (5) imposent un comportement particulier. Chaque neurone est seulement capable de recevoir un seul signal. En effet, recevant son premier signal, il déclenche un potentiel d'action (cf. MEEF) et entre en période réfractaire. Le premier signal arrivant est donc le seul qui importe. Ce phénomène tronque donc l'étalement dû au délai, en n'en conservant que la partie la plus avancée. Finalement, on est proche de la transmission sans étalement (cf. 6.3.1). Dans les parties suivantes, par souci de clarté et de séparation des effets, nous choisirons de nous mettre dans le cas de la transmission sans étalement (cf. 6.3.1).

### 6.3.3 Électrode de lecture

Dans cette section, nous considérons l'influence de la modélisation de l'électrode de lecture sur nos mesures.

Hypothèses :

- (1) La stimulation est ponctuelle
- (2) Les délais synaptiques sont proportionnels à la distance
- (3) Le milieu est excessivement excitateur (cf. 6.2)
- (4) Les neurones sont de types Intfire1
- (5) La période réfractaire est infinie

On reprend les mêmes hypothèses qu'en 6.3.1. Elles imposent une transmission « parfaite » (sans amortissement ni déformation) de la réponse à une vitesse  $v$ . Il existe ainsi un lien direct entre la position du neurone et le temps auquel ce dernier émettra un signal, donné par l'équation (6.7)

Si l'électrode effectue une mesure ponctuelle (voisinage infiniment petit), on obtient un pic de réponse au temps  $t$  donné par :

$$t = \frac{d_L}{v} \quad (6.11)$$

où  $L$  représente l'électrode de lecture et  $d_L$  sa distance par rapport à l'électrode de stimulation. Si ce voisinage est élargi, l'électrode mesure un intervalle de temps élargi. Dans le cas d'une électrode de lecture à pondération rectangulaire (équation (6.12)), on obtient une réponse rectangulaire (figure 6.3), donnée par :

$$\begin{aligned} w_{L,i} &= W_L \quad \text{pour } \text{dist}(L,i) < R_L \\ w_{L,i} &= 0 \quad \text{ailleurs} \end{aligned} \quad (6.12)$$

où  $w_{L,i}$  représente la pondération du neurone  $i$ ,  $W_L$  la constante de pondération rectangulaire de  $L$ , et  $R_L$  une distance limite de lecture.

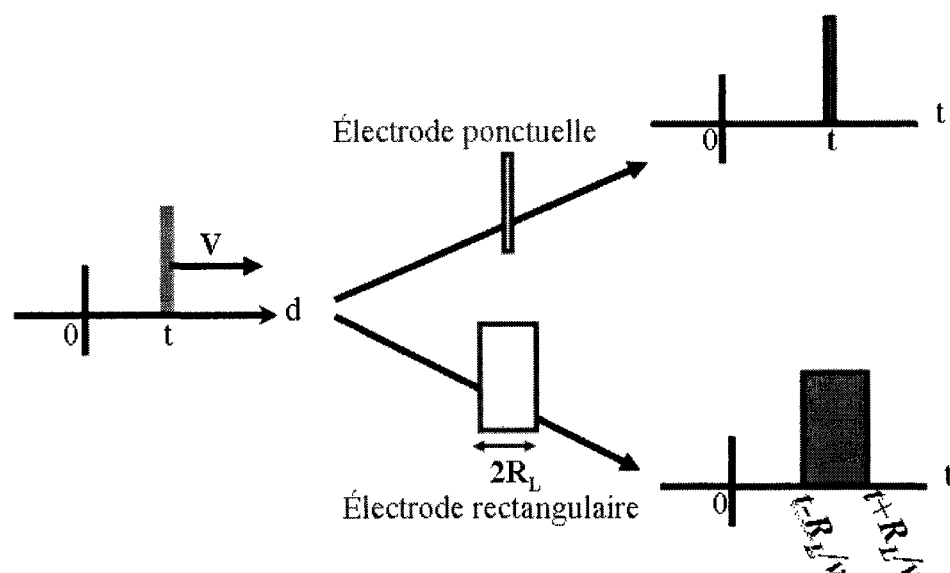


*Figure 6.3 Électrode de mesure ponctuelle ou élargie.*

Enfin, si les pondérations de l'électrode suivent une forme quelconque, le signal enregistré aura le même type de forme (figure 6.4). De façon générale, la répartition spatiale des pondérations de l'électrode fait effet de filtre temporel et d'amplitude.

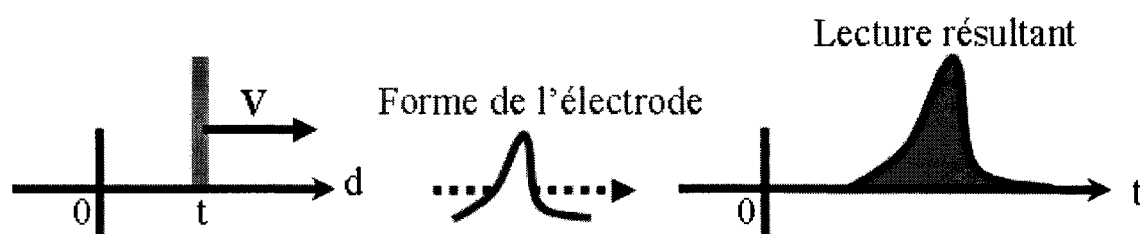


*Figure 6.4 Électrode de forme quelconque*

### 6.3.4 Forme de la stimulation

Nous étudions ici l'influence de la forme de la stimulation du milieu, qui découle directement de notre modélisation des électrodes de stimulation, sur la réaction de notre réseau de neurones.

Hypothèses :

- (1) La stimulation est quelconque
- (2) Les délais synaptiques sont proportionnels à la distance
- (3) Le milieu est excessivement excitateur (cf. 6.2)
- (4) Les neurones sont de types Intfire1
- (5) La période réfractaire est infinie

L'électrode de stimulation génère le train d'onde qui va se transmettre dans le milieu. Nous avons déjà traité des possibilités de modélisation (cf. 4.4). A titre d'exemple, nous choisissons de stimuler tous les neurones d'un certain voisinage de l'électrode avec une intensité d'événements dépendant de leurs distances à l'électrode.

L'intensité et le délai seront les deux caractéristiques critiques des neurones stimulés par l'électrode. Le concept essentiel est que notre stimulation cherche à déclencher une réaction de neurones Intfire1. Il faut donc que la stimulation dépasse un certain niveau (égal à 1) pour que le neurone stimulé émette un signal. Ainsi, pour une stimulation sous-seuil, aucun neurone déclenchera de réponse, et la réponse du milieu s'arrêtera là (figure 6.5). Plus précisément, les neurones sous-stimulés reviendront vers leur niveau nul, et aucune propagation de réaction n'aura lieu.

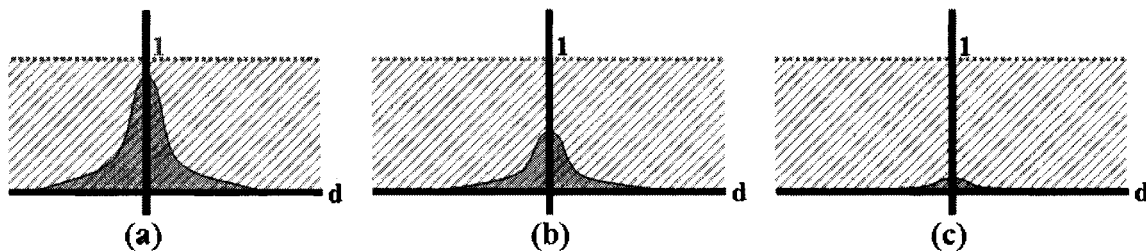


**Figure 6.5 Stimulation sous-seuil : (a) au moment de la stimulation; (b) puis (c) retour vers un niveau de repos**

Pour une stimulation suffisante, les neurones stimulés émettront un signal déclenchant la transmission de la réaction dans le milieu. Par contre, il n'y aura pas de différence entre un neurone stimulé à niveau de seuil (égal à 1) ou au-dessus. Les deux émettront un potentiel d'action le long de leur axone et entreront en période réfractaire. Si on se replace dans les hypothèses habituelles, c'est à dire celles impliquant une transmission « parfaite » (sans étalement ni amortissement), on obtient des effets de la stimulation équivalents à ceux d'une excitation ponctuelle (figure 6.6).

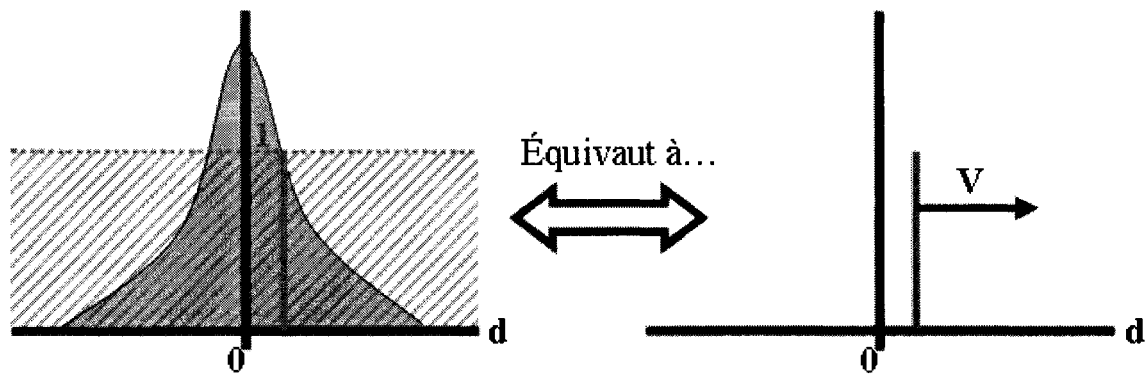


**Figure 6.6** *Stimulation au-dessus du seuil : (a) stimulation quelconque à  $t=0$ ;  
(b) stimulation équivalente à  $t=0$ .*

En effet, tous les neurones dont l'intensité de stimulation est supérieure à un émettent un signal. Parmi ces neurones, ceux qui sont les plus éloignés de l'électrode de stimulation seront les premiers à atteindre les autres neurones du milieu. Lorsque les autres neurones, ceux qui sont proches de l'électrode de mesure, atteignent des neurones cibles, ceux-ci sont déjà en période réfractaire. Toute cette stimulation est donc équivalente à une stimulation ponctuelle à une certaine distance de l'électrode de stimulation. Le phénomène a aussi lieu dans la direction opposée. De façon plus générale, et en repassant à un milieu en 3 dimensions, une stimulation à symétrie sphérique (autour de la pointe de l'électrode) est équivalente à une stimulation d'amplitude unitaire répartie sur une sphère au temps  $t=0$ .

### 6.3.5 Période réfractaire

Dans les sections 6.3.1 à 6.3.4, nous avons imposé des périodes réfractaires infinies par souci de clarté. Cette hypothèse est une simplification excessive qui n'est pas biologiquement réaliste. Dans cette section, nous allons donc imposer des périodes réfractaires finies, ce qui nous permettra de mieux rendre compte des réponses à des stimulations multiples (cf. 6.4).

Hypothèses :

- (1) La stimulation est ponctuelle
- (2) Les délais synaptiques sont proportionnels à la distance
- (3) Le milieu est excessivement excitateur (cf. 6.2)
- (4) Les neurones sont de types Intfire1
- (5) La période réfractaire est **variable**

Une période réfractaire infinie permet, entre autre, d'assurer que la propagation du signal se fait selon une direction. En effet, une fois qu'un neurone a émis un signal, il devient impossible de le stimuler, ce qui empêche tout retour en arrière (figure 6.7).

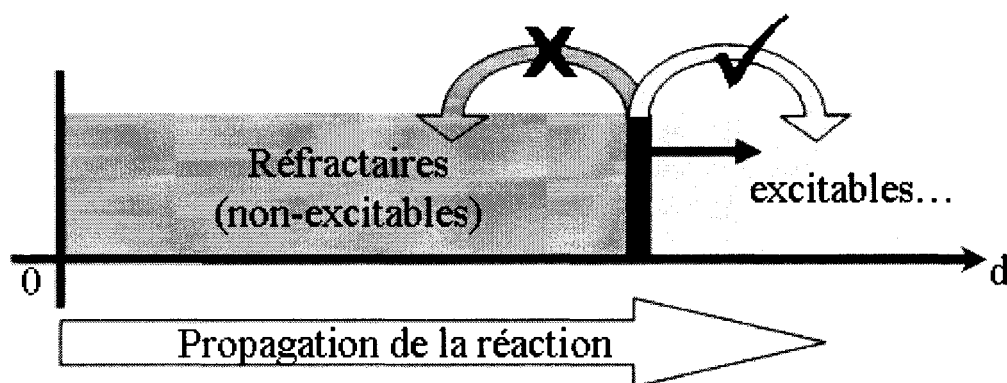


*Figure 6.7 Période réfractaire infinie : la flèche de droite symbolise une propagation possible; la flèche de gauche une propagation impossible.*

Dans la figure 6.7, le trait noir épais représente le front de propagation de notre réaction. À gauche de ce trait, les neurones ont déjà émis et ne sont plus excitables. La réaction ne peut donc se propager que vers la droite, où les neurones sont encore excitables.

Si la période réfractaire devient finie, ce qui est plus conforme à la réalité biologique, un neurone pourra éventuellement être relié à un neurone ayant déjà émis un signal et étant ressorti de sa période réfractaire (figure 6.8). Pour qu'un rebroussement soit possible, il suffit que le voisinage considéré lors de la formation des liaisons entre neurones (cf. 6.2) soit supérieur à la taille de la zone en période réfractaire.

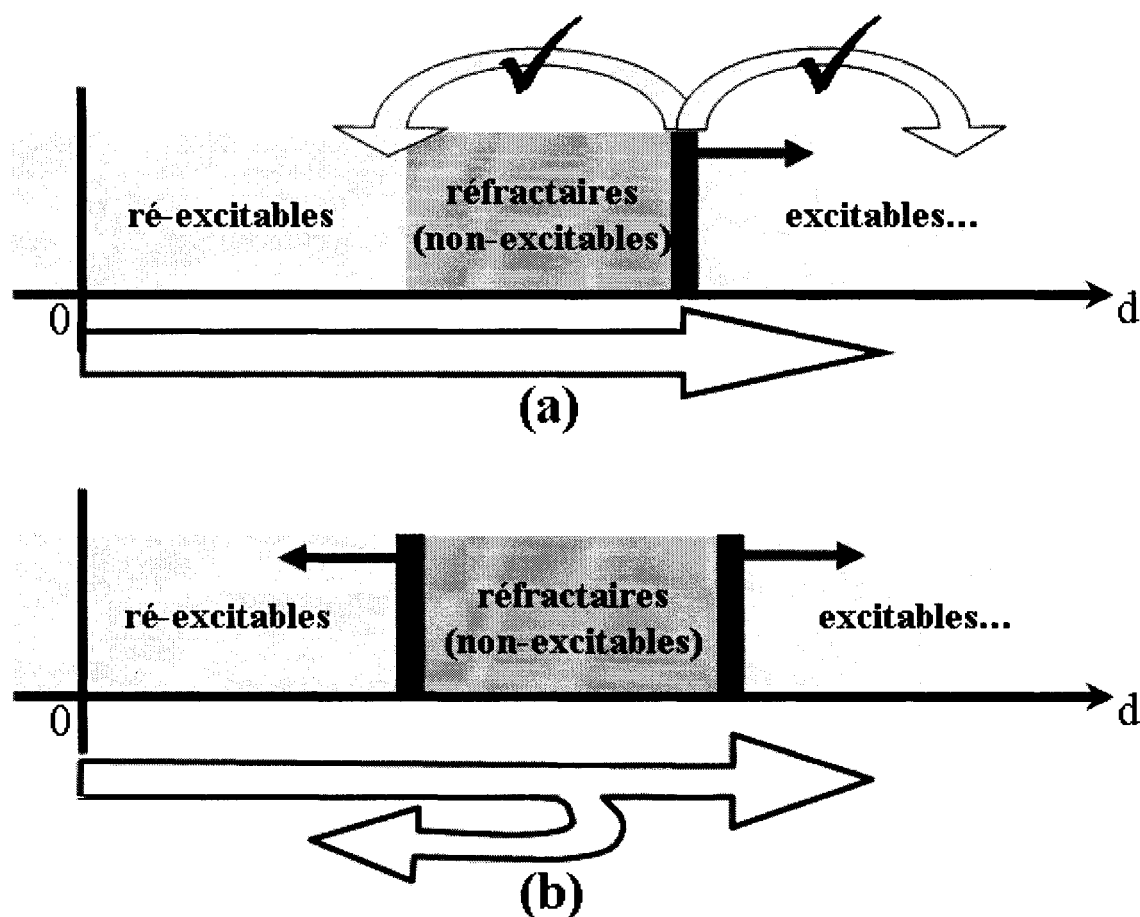


**Figure 6.8** Période réfractaire finie : (a) une liaison inter-neuronale peut « sauter » la zone réfractaire; (b) une propagation en sens contraire est déclenchée.

Ce rebroussement, dans un milieu excessivement excitateur est une cause d'instabilité et de saturation. Utiliser un milieu amorti résout en général le problème, mais il peut être intéressant de vérifier qu'on impose une période réfractaire suffisamment longue.

## 6.4 Amortissement de la réponse neuronale

Nous abordons dans cette section l'étude de l'amortissement de la réponse du milieu à la stimulation. Nous cherchons à obtenir des comportements concordant avec ceux observés au cours des expériences chez le rat (cf. 5.6.5). Nous allons étudier différents types de

connectivités, et différentes valeurs de paramètres. Nous allons encore utiliser des modélisations typiques, afin d'augmenter la lisibilité de nos expériences.

#### 6.4.1 Milieu exclusivement exciteur

Un milieu exclusivement exciteur ne contient que des neurones excitateurs. À part l'hypothèse particulière de connectivité (3), les hypothèses correspondent à une transmission sans déformation ni amortissement (cf. 6.3.1).

Hypothèses :

- (1) La stimulation est ponctuelle
- (2) Les délais synaptiques sont proportionnels à la distance
- (3) Le milieu est **exclusivement exciteur**
- (4) Les neurones sont de types Intfire1
- (5) La période réfractaire est infinie

L'hypothèse (3), définissant les liaisons inter-neuronales et leurs poids est définie par les règles de connectivité suivantes :

$$(a) \quad dist(i, j) \leq R \Rightarrow p_{liaison}(i, j) > 0 \quad (6.13a)$$

$$(b) \quad w_{i,j} = f(dist(i, j)) \quad (6.13b)$$

Où  $w_{i,j}$  représente le poids de la liaison synaptique entre les neurones  $i$  et  $j$ , et  $f$  est la fonction déterminant ce poids.

Il est possible d'augmenter l'activité d'excitation du milieu, par exemple en augmentant la probabilité de liaison entre  $i$  et  $j$  (équation (6.13a)) ou le poids synaptique de la liaison (équation (6.13b)). On peut alors passer d'un régime transitoire à un régime auto-entretenu ou saturé (figure 6.9).

Sur la figure 6.9, le trait vertical à l'origine représente la stimulation du milieu. Les autres traits verticaux (verticaux grisés) symbolisent la réponse spatio-temporelle. Le fait que le signal suive une droite découle de l'hypothèse (2). (6.9a) représente un régime transitoire

où la réponse se transmet mais s'amortit. (6.9b) représente un régime auto-entretenu ou saturé.

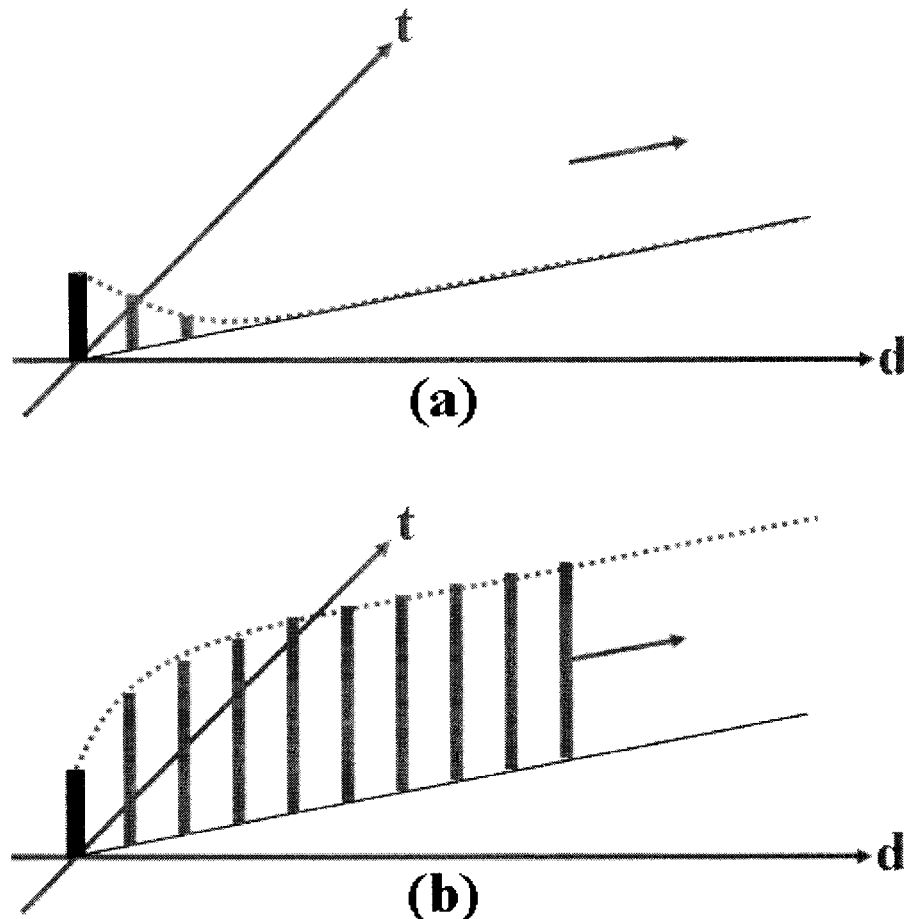


**Figure 6.9 Représentation spatio-temporelle de l'évolution de la réaction : (a) régime transitoire; (b) régime saturé.**

Cette modélisation se démarque par sa simplicité. Il est possible d'obtenir un milieu très stable en imposant des poids synaptiques très faibles, mais la réaction est alors faible. En augmentant les poids synaptiques ou les probabilités de liaison, et en gardant tous les autres paramètres identiques, on se rapproche du régime saturé et on augmente du même coup l'extension spatiale et l'amplitude de la réaction. Cependant, la stimulation devient critique. Augmenter la zone de stimulation (hypothèse (1) modifiée), et/ou effectuer un train de stimulations avec une période réfractaire limitée (hypothèse (5) supprimée)

permet en général de faire passer le milieu dans un régime auto-entretenu. Ce comportement est en désaccord total avec la validation expérimentale (section 5 du chapitre 6).

Un milieu exclusivement excitateur peut donc nous sembler limité car trop instable. Nous allons donc tenter d'utiliser des neurones inhibiteurs pour bloquer la saturation du système en toute situation.

### 6.4.2 Milieu mixte

Nous planifions d'obtenir une amplification du signal, et en même temps une stabilité. Il n'est pas évident que l'amplification représente une réalité biologique, mais elle pourrait être utile à notre système puisqu'elle augmente l'amplitude de la réaction (donc sa lisibilité) et son extension spatiale.

Hypothèses :

- (1) La stimulation est ponctuelle
- (2) Les délais synaptiques sont proportionnels à la distance
- (3) Le milieu est mixte
- (4) Les neurones sont de types Intfire I
- (5) La période réfractaire est finie

Dans l'hypothèse (2) le milieu est appelé mixte car il contient des neurones excitateurs et inhibiteurs. De plus, l'hypothèse (5) n'impose plus des périodes réfractaires infinies. Cette condition nous permettra de considérer le cas des stimulations multiples. On considère donc les deux classes de neurones, régies par des lois de densité différentes. Une fois distribués spatialement, ces neurones se lient avec les règles de connectivité données à l'équation (6.14). L'équation (6.14) est une modification de l'équation (6.13). La condition de connectivité (6.13a et 6.14a) est la même pour les deux catégories de neurones, mais les résultats que nous allons énoncer restent en général valables pour des conditions séparées.

$$dist(i, j) \leq R \Rightarrow p_{liaison}(i, j) > 0 \quad (6.14a)$$

$$w_{i,j} = f_{exc}(dist(i, j)) \quad \text{si } i \text{ est excitateur} \quad (6.14b)$$

$$w_{i,j} = f_{inh}(dist(i, j)) \quad \text{si } i \text{ est inhibiteur} \quad (6.14c)$$

où (6.14b) et (6.14c) choisissent les poids des liaisons synaptiques en fonction de la nature des neurones d'origine. Ces distributions de poids synaptiques permettent en particulier d'imposer des plus forts poids synaptiques aux liaisons partant de neurones inhibiteurs. Si on impose des poids inhibiteurs suffisamment élevés, on observe qu'il est toujours possible de ramener le milieu à un état d'activité nulle. Si les activités d'excitation et d'inhibition suivent le même type de règles temporelles (délais synaptiques, périodes de réfraction...), le milieu se comporte de façon comparable à un milieu exclusivement excitateur (cf. 6.4.1). Par contre, si on modifie ces règles en décalant temporellement la réaction d'inhibition par exemple, on peut alors clairement observer une amplification de la réaction, sans perdre la stabilité (figure 6.10).

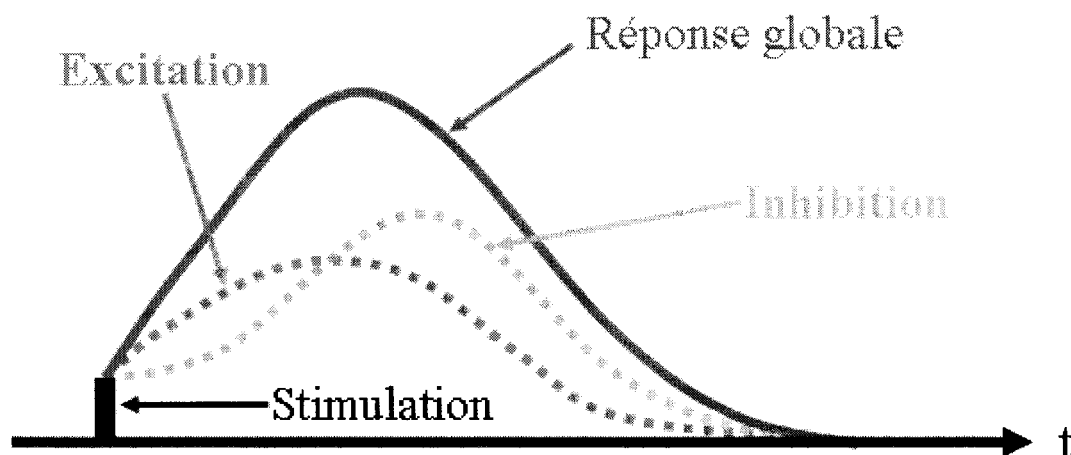


**Figure 6.10 Amplification par décalage temporel de l'excitation et de l'inhibition : Suite à la stimulation, le milieu part en saturation, d'où l'amplification. La saturation est ensuite dépassée donc amortie par l'inhibition.**

On peut alors modifier l'extension spatiale et temporelle de notre réponse. Par exemple, pour augmenter notre extension spatiale, il est possible d'effectuer des connexions à plus grande distance (modifier (6.14a)). Pour augmenter l'extension temporelle, on peut

augmenter les délais synaptiques. Après un certain nombre d'autres ajustements, on obtient finalement une bonne réaction à des stimulations individuelles. En particulier, la stabilité est assurée quelle que soit la forme ou l'intensité de stimulation. De façon générale, le milieu ne peut plus saturer, car même s'il l'était, la forte inhibition bloquerait l'activité des neurones excitateurs. Ce résultat reste vrai pour des trains de pulses et des périodes réfractaires raccourcies.

Cependant, le comportement du milieu n'est pas conforme aux résultats correspondant à des trains de stimulation de haute fréquence (section 6.5 du chapitre 5). On observe, en effet, des absences de réaction du milieu pour des hautes fréquences de stimulation, ce qui est contraire aux expériences (figure 6.11). Les expériences montrent en effet que, même si une fatigue à la réaction est observable, toute stimulation suffisante entraîne une réaction du milieu.

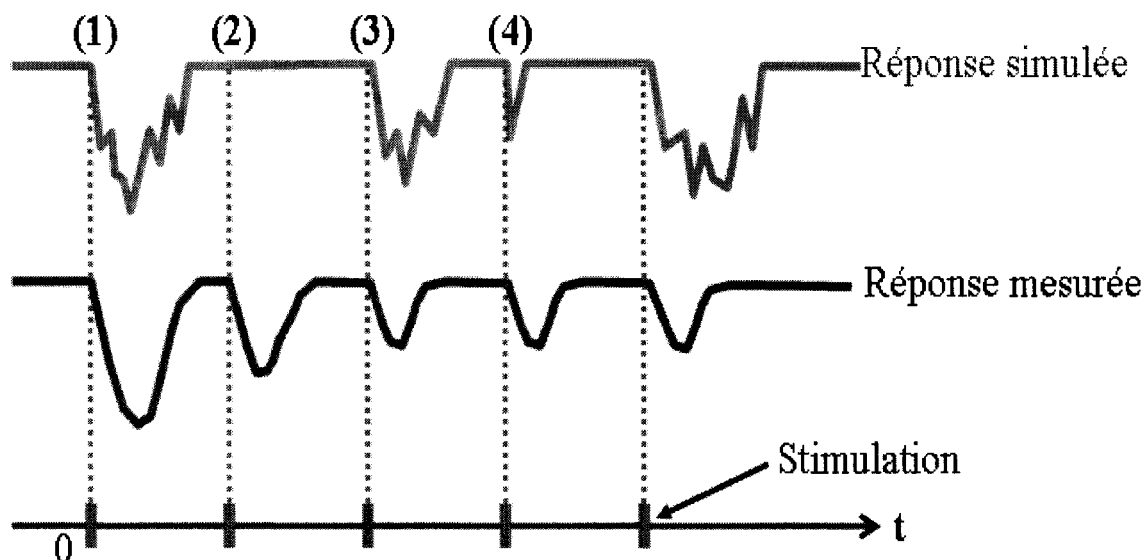


**Figure 6.11** Réaction typique correspondant à une électrode de mesure placée à 0.5mm du site de stimulation et à une fréquence de stimulation de 50Hz : on constate une bonne forme de réponse dans (1), une absence de réponse dans (3), des réponses déformées dans (3) et (4).

L'explication de cet écart entre simulation et expérience provient de l'état interne des neurones. On rappelle que les neurones Intfire1 sont régis par un état interne  $m$  : le

neurone émet lorsque  $m$  atteint 1. Lorsque le poids reçu par le neurone est négatif,  $m$  diminue de cette valeur. Lorsque ce poids est positif,  $m$  augmente. En l'absence de signaux reçus,  $m$  tend exponentiellement vers la valeur nulle.

Lorsque le milieu revient vers une absence d'activité, l'observation des états internes des neurones nous montre que ceux-ci atteignent des valeurs négatives. Augmenter l'influence des neurones inhibiteurs accentue cette tendance. Le milieu entre alors dans une forme de période réfractaire. Il faudra de fortes stimulations, ou attendre un temps suffisamment long pour que les états internes se rapprochent à nouveau de 0 et que le milieu sorte de sa période réfractaire.

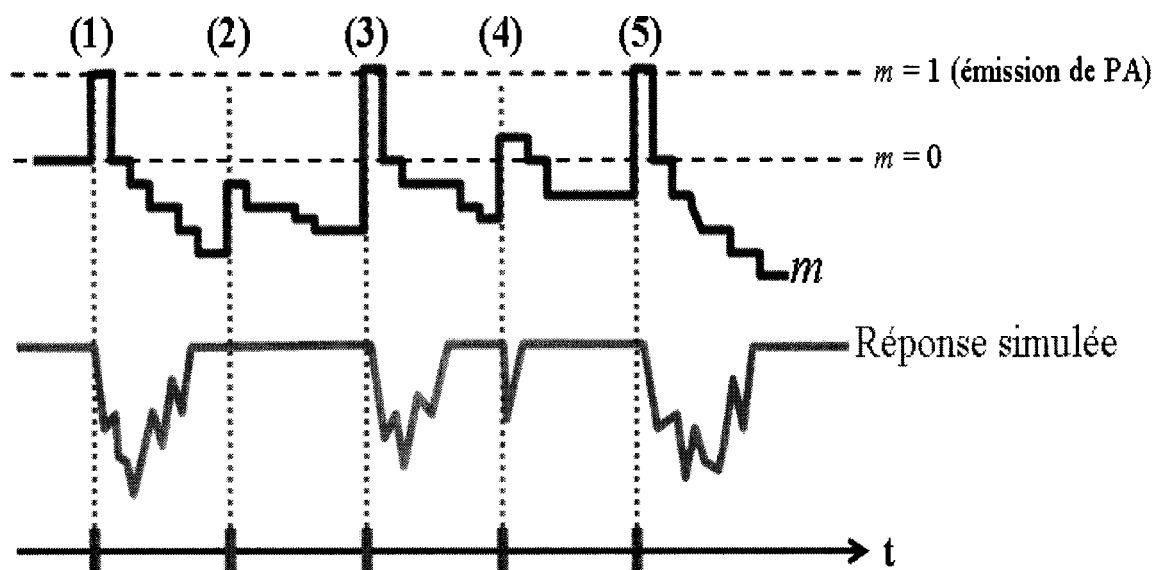


**Figure 6.12** Représentation typique de l'état interne  $m$  d'un neurone.  
 (1), (3) et (5) : le milieu réagit aux stimulation en émettant un PA.  
 (2) et (4) :  $m$  négatif empêche l'émission de PA.

Ce modèle de milieu mixte est un progrès, puisqu'elle permet d'obtenir des bonnes formes de réponse pour des stimulations uniques, et une protection contre les risques de saturation du milieu. Cependant, sa réaction face à des stimulations multiples étant mauvaise, on ne peut pas le valider.

### 6.4.3 Rétroaction des neurones inhibiteurs sur les excitateurs

Le but de notre protocole est d'éviter les périodes « réfractaires » du milieu qu'on a pu observer dans la section précédente. On veut que, après stimulation, le milieu retourne à un état d'équilibre tout en gardant les états internes des neurones proches de 0.

Hypothèses :

- (1) La stimulation est ponctuelle
- (2) Les délais synaptiques sont proportionnels à la distance
- (3) Le milieu est mixte (hypothèse modifiée)
- (4) Les neurones sont de types Intfire1
- (5) La période réfractaire est finie

Les hypothèses sont celles de la section précédente, à la différence de l'hypothèse (3) qui est modifiée dans son détail (figure 6.13 et équation (6.15)). L'idée est d'imposer une boucle de rétroaction inhibitrice sur les neurones excitateurs. Ainsi, les neurones inhibiteurs continueront à éviter une saturation du milieu mais ne pourront plus imposer des états internes trop négatifs aux neurones excitateurs puisque leurs effets inhibiteurs couperont leurs signaux reçus.

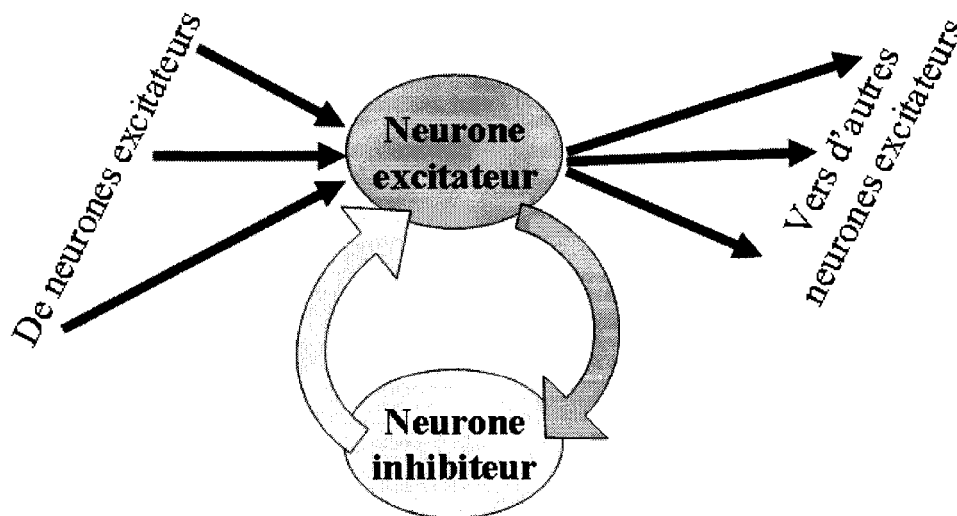


**Figure 6.13 Rétroaction inhibitrice : les flèches courbes montrent la boucle de rétroaction**

Une fois distribués spatialement, les neurones se lient avec les règles de connectivité données par l'équation (6.14).

$$dist(i, j) \leq R \Rightarrow p_{liaison}(i, j) > 0 \quad \forall i, j \text{ excitateurs} \quad (6.15a)$$

$$w_{i,j} = f_{exc}(dist(i, j)) \quad \forall i, j \text{ excitateurs} \quad (6.15b)$$

$$\forall i \text{ excitateur on crée un neurone inhibiteur } k \quad (6.15c)$$

$$k \text{ n'est relié qu'à } i \quad (6.15d)$$

où les règles (a) et (b) relient de façon classique les neurones excitateurs et les règles (c) et (d) définissent la boucle de rétroaction inhibitrice.

Le grand avantage de cette méthode est son caractère local. Contrairement au cas présenté à la section 6.4.2 où les inhibitions étaient distribuées dans un voisinage étendu (à la manière de l'excitation), les inhibitions toucheront directement les neurones ayant émis des potentiels d'action. Le comportement de ce milieu en fonction de l'ensemble de réglages des paramètres disponibles est assez complexe et nous nous limiterons dans le cadre de cette étude à prouver qu'il est possible d'éviter une saturation du milieu tout en supprimant le comportement réfractaire évoqué dans la section 6.4.2.

### 6.4.3.1 Condition de saturation

On se place dans l'hypothèse d'une saturation. En particulier, le réseau de neurones excitateurs sature. Ces derniers émettent environ à la fréquence maximale permise par leur période de réfraction. Cette fréquence maximale d'émission peut être approximée par :

$$F_{sat_e} \approx \frac{1}{Tr_e} \quad (6.16)$$

où  $Tr_e$  représente la période réfractaire des neurones excitateurs. Partant de 0, l'état interne du neurone inhibiteur atteindra le seuil en  $Ne$  émissions du neurone excitateur selon la loi suivante :

$$\begin{aligned}
 Ne &= 1 + \text{int}(1/w_{ei}) && \text{pour } w_{ei} \neq 1 \\
 Ne &= 1 && \text{pour } w_{ei} = 1
 \end{aligned}
 \tag{6.17}$$

ce qui correspond à une fréquence d'émission de signaux du neurone exciteur vers le neurone inhibiteur :

$$Fei = \frac{Fsat_e}{Ne} \tag{6.18}$$

où  $Fsat_e$ , qui est la fréquence de saturation du neurone inhibiteur est donnée par :

$$Fsat_i \approx \frac{1}{Tr_i} \tag{6.19}$$

Finalement, la fréquence d'émission du neurone inhibiteur est proche de :

$$Fsat_i \approx \min(Fsat_i, Fei) \tag{6.20}$$

Avec un poids  $w_{ei}$  faible, on obtient une expression approchée de cette fréquence d'émission de rétro-propagation inhibitrice :

$$Fsat_i \approx \min\left(\frac{1}{Tr_i}, \frac{w_{ei}}{Tr_e}\right) \tag{6.21}$$

Un neurone exciteur sera soumis aux influences excitatrices des autres neurones excitateurs voisins. De fait de la distribution des neurones excitateurs selon les mêmes règles de connectivité (équation (6.14)), la somme des poids reçus par un neurone exciteur est proche de la somme des poids qu'il émet en direction des autres neurones excitateurs. On la représente par la somme des poids de neurones excitateurs vers neurones excitateurs:

$$Poids\ excitateurs = \sum w_{ee} \tag{6.22}$$

Dans un milieu saturé, un neurone exciteur reçoit par unité de temps une excitation totale  $E$  qui peut être exprimée par :

$$E = (\sum w_{ee}) \cdot Fsat_e = \frac{\sum w_{ee}}{Tr_e} \quad (6.23)$$

et une inhibition totale  $I$  égale à :

$$I = w_{ie} \cdot Fsat_i \approx w_{ei} \cdot \min(\frac{1}{Tr_i}, \frac{w_{ei}}{Tr_e}) \quad (6.24)$$

Pour que le milieu retourne vers un état non-saturé, on impose la **condition de stabilité** suivante :

$$I > E \quad (6.25)$$

$$\text{soit } w_{ie} \cdot \min(\frac{1}{Tr_i}, \frac{w_{ei}}{Tr_e}) > \frac{\sum w_{ee}}{Tr_e}$$

Cette condition est toujours réalisable. On peut par exemple imposer :

$$Tr_e \gg 0 \quad (6.26a)$$

$$\sum w_{ee} < w_{ie} \cdot w_{ei} \quad (6.26b)$$

La condition imposée par l'équation (6.25a) nous rapproche du choix limite où  $Tr_e$  tend vers l'infini : tout neurone excitateur ayant émis ne peut plus émettre, ce qui bloque naturellement la saturation mais aussi toute possibilité d'excitation ultérieure. On peut aussi imposer la condition :

$$w_{ie} \gg 0 \quad (6.27a)$$

$$\sum w_{ee} \ll 1 \quad (6.27b)$$

ce qui correspond à un milieu faiblement excitateur, et à une forte rétroaction négative. Cependant, les cas limites sont à rejeter. En cas de période réfractaire trop longue des neurones inhibiteurs (équation (6.26a)), le milieu n'est plus excitable à haute fréquence, et le comportement du système n'est plus conforme aux expériences. De même, si on rend le milieu trop inhibé par le rétrocontrôle (équation (6.27)), on risque le problème des états internes trop négatifs évoqué à la fin de la section 6.4.2.

### 6.4.3.2 Réponse à un pulse

On voit que le choix de la répartition des poids des neurones excitateurs est laissé libre, car seule leur somme importe dans notre condition de stabilité (équation (6.25)). On peut donc choisir d'effectuer des connexions à plus grande distance pour augmenter l'extension spatiale de notre réaction. De même, aucune condition n'est imposée sur nos délais. Augmenter les délais va augmenter l'extension temporelle.

De façon plus générale, modifier nos répartitions de délais et de poids entre neurones excitateurs nous permettra d'imposer la forme de la réponse à un pulse tout en s'assurant que notre milieu ne saturera pas.

### 6.4.3.3 Réponse à un train de pulses

Dans la section 6.4.3, nous avons été confrontés au problème du retour au calme du milieu. Le milieu, sous l'action des neurones inhibiteurs, revenait à une absence d'activité, mais les états internes des différents neurones étaient considérablement négatifs. Le milieu était ainsi dans une forme de période réfractaire, où une seconde stimulation intervenant rapidement ne déclenchait plus de réaction, ce qui est en désaccord avec les expériences présentées à la section 6.5 du chapitre 5. Notre problème est donc celui du retour au calme avec des états internes proches de 0.

Dans le pire des cas, le neurone excitateur est en régime saturé, puis il arrête de recevoir des signaux excitateurs et recevra encore des signaux inhibiteurs. Ces signaux inhibiteurs découlent des signaux encore présents dans la boucle de rétro-propagation (figure 6.15).

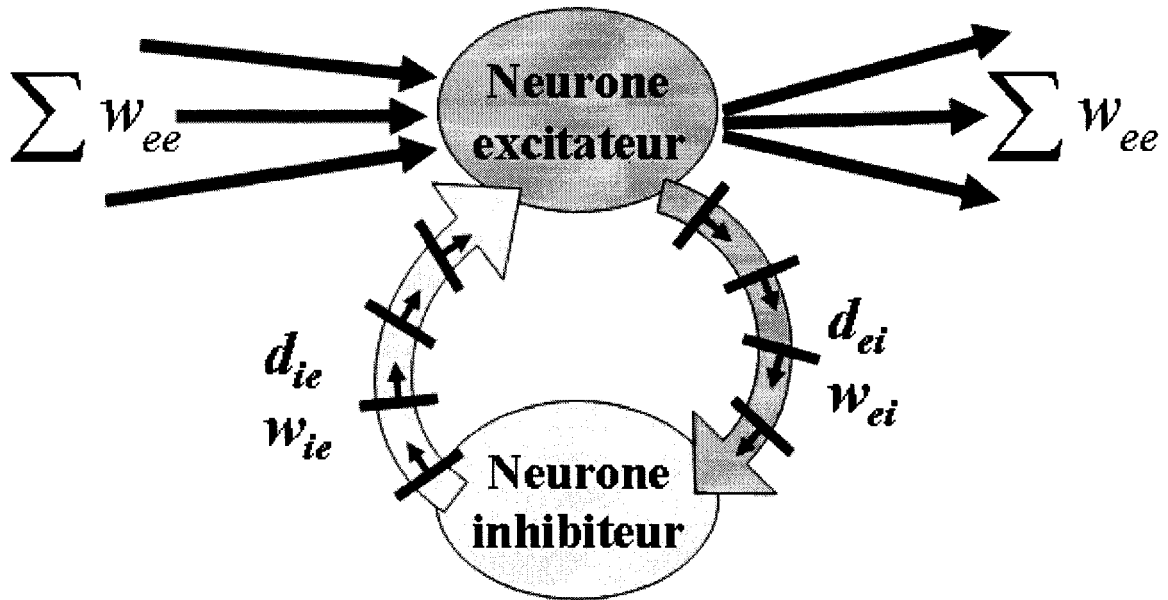


**Figure 6.14** Boucle de rétro-propagation : de nombreux signaux transitent entre les neurones (excitateur et inhibiteur).

Entre le neurone excitateur et inhibiteur, il y a au pire  $PA_{ei}$  potentiels d'action qui vont déclencher  $PA_i$  potentiels d'action chez le neurone inhibiteur.  $PA_{ei}$  et  $PA_i$  sont donnés par les équations :

$$PA_{ei} = Fsat_e \cdot d_{ei} \quad (6.28)$$

$$PA_i = 1 + \text{int}(w_{ei} \cdot Fsat_e \cdot d_{ei}) \quad (6.29)$$

Entre le neurone inhibiteur et le neurone excitateur, il y a au pire  $PA_2$  potentiel d'action :

$$PA_2 = Fsat_i \cdot d_{ie} \quad (6.30)$$

Ces potentiels d'action et ceux précédant entraînent donc au pire une inhibition  $Inh_{max}$  donnée par :

$$Inh_{max} = w_{ie}(1 + \text{int}(w_{ei} Fsat_e \cdot d_{ei})) + Fsat_i \cdot d_{ie} \quad (6.31)$$

Après réécriture, on obtient finalement la majoration de l'inhibition :

$$Inh < w_{ie} \left(1 + \text{int}\left(\frac{w_{ei} \cdot d_{ei}}{Tr_e}\right) + \frac{d_{ie}}{Tr_i}\right) \quad (6.32)$$

Ici, la seule condition imposée aux délais synaptiques de rétro-propagation est :

$$d_{ei} + d_{ie} > Tr_e \quad (6.33)$$

assurant que la rétro-propagation inhibitrice arrive après la période réfractaire du neurone excitateur.

On cherche à vérifier qu'on est capable d'imposer une inhibition résiduelle aussi faible que possible, supprimant ainsi le problème du milieu réfractaire. On peut par exemple imposer les conditions :

$$\frac{w_{ei} \cdot d_{ei}}{Tr_e} \rightarrow 0 \quad \text{et} \quad \frac{d_{ie}}{Tr_i} \rightarrow 0 \quad \text{et} \quad w_{ie} \rightarrow 0 \quad (6.34)$$

L'équation 6.32 donne alors :

$$Inh \rightarrow 0 \quad (6.35)$$

Par ailleurs, si on impose les conditions supplémentaires :

$$\frac{w_{ie} \cdot Tr_e}{w_{ei}} \rightarrow 0 \quad \text{et} \quad \frac{Tr_i}{w_{ie}} \rightarrow 0 \quad (6.36)$$

La condition de stabilité décrite par l'équation (6.25) est toujours respectée.

Les conditions décrites par les équations (6.33), (6.34) et (6.36) sont compatibles. On a ainsi prouvé qu'on était capable d'obtenir un système stable ayant une inhibition résiduelle aussi faible que voulue.

Finalement, le modèle de boucle de rétroaction inhibitrice est un candidat parfait pour l'adaptation. Nous avons prouvé que ce modèle était capable d'allier, sous certaines conditions, une bonne stabilité et la possibilité de réaction à des trains de stimulation. De plus, le respect des conditions précédentes (équations (6.34) (6.35) et (6.36)) est compatible avec une faible période réfractaire des neurones excitateurs. Ainsi, même à très haute fréquence, l'activité des neurones excitateurs n'est pas bridée par leur période

réfractaire. De plus, en ce qui concerne les liaisons entre neurones excitateurs, rien n'est imposé sur la répartition des poids synaptiques (seule leur somme importe) et sur les délais. Il est donc en particulier possible d'imposer nos extensions spatiales et temporelles. De façon plus générale, il est possible d'imposer la forme de nos réponses. En fait, le seul point négatif est le fait qu'une boucle de rétroaction inhibitrice pour chaque neurone excitateur ne soit pas anatomiquement réaliste.

Nous avons montré qu'il était possible d'imposer une inhibition résiduelle aussi petite que désirée, afin en particulier d'éviter le problème de période réfractaire du milieu. Cependant, il est intéressant de mettre à notre avantage le phénomène d'inhibition résiduelle. En effet, les expériences montrent un phénomène de fatigue lors de stimulations à haute fréquence (section 6.5 du chapitre 5). Imposer une inhibition résiduelle non-nulle permet, à la suite d'une première excitation, de rendre le milieu légèrement plus difficilement excitable. Ce phénomène permet de limiter l'amplitude des pics consécutifs. On peut ainsi modéliser le phénomène de fatigue en continuant d'éviter la plasticité synaptique.

## CONCLUSION

Nous avons donc replacé le projet de l'implant optique dans son contexte et expliqué en quoi une simulation pouvait être intéressante. La modélisation, à l'aide du logiciel NEURON a été guidée par un souci de réalisme biologique. Les premiers résultats de simulation montrent des comportements généraux biologiques adéquats (une extension spatiale et temporelle par exemple). Finalement, nous avons effectivement réussi à mettre en place une simulation des réactions du cortex visuel V1 qui est compatible avec les premières expériences chez le rat. Bien sûr, ces expériences ayant aussi servi de méthode d'adaptation, la compatibilité est évidente. Quoi qu'il en soit, notre modèle reste simple et pourtant conserve la possibilité d'être raffiné à l'infini. On peut donc raisonnablement espérer qu'en continuant d'affiner les modèles de neurones (plus de sortes, plus de précision) de synapses (introduire une plasticité synaptique), notre modèle pourra rester compatible avec des futurs résultats expérimentaux.

Cependant, la compatibilité avec les mesures expérimentales n'est pas notre but ultime. Il s'agit d'une étape nécessaire mais pas suffisante. Nous ne voulons pas simplement que notre modèle puisse rendre compte des observations : il s'agirait alors d'une aide à la compréhension des mécanismes. Notre but est plutôt d'obtenir un modèle prévisionnel pouvant aider au développement de notre prototype du système de stimulation corticale implantable. Or, notre expérience nous montre que des configurations de réseaux de neurones grossièrement similaires peuvent donner des résultats très différents pour des variations faibles de certains paramètres (divergence des milieux exclusivement excitateurs par exemple). Ceci nous pousse à donner un crédit limité aux résultats de notre modélisation.

D'autre part, il est vrai que des modèles utilisant des neurones artificiels et des synapses sans plasticité ont suffi à rendre compte des expériences réalisées. Cependant, si le principe de raffinement est théoriquement possible, il l'est moins en pratique. En effet, étant donné la grande taille du réseau de neurones, notre modélisation très simplifiée demande déjà des ressources calculatoires considérables. Raffiner le modèle le rendrait

donc probablement impossible à simuler en des temps raisonnables. On pourrait donc penser utiliser un logiciel dédié aux grands réseaux de neurones, plus rapide mais plus simple, ou conserver la possibilité de raffinement microscopique et limiter la taille des réseaux envisagés en cas de raffinement. Si une machine plus puissante était disponible et permettait de continuer à utiliser un modèle plus raffiné, nous disposerions alors d'une architecture dont la liberté d'échelle est illimitée. La grande adaptabilité du modèle permettrait aussi bien d'incorporer de nouvelles informations microscopiques et macroscopiques, à la lumière de la littérature ou de nouvelles expériences. Nos possibilités d'adaptation aux d'informations disponibles ne dépendraient plus d'un choix d'échelle.

Ces restrictions ne minimisent pas la valeur du travail effectué dans le cadre de ce projet, elles en déterminent seulement la portée. Notre but original était d'obtenir une modélisation axée sur une précision microscopique capable de rendre compte de comportements globaux, tels l'extension spatiale et temporelle de nos réponses, tout en gardant une versatilité complète. Ces buts sont atteints. Si notre équipe poursuit sa quête de modélisation, elle pourra profiter de cet acquis et pousser plus loin le concept :

- Il est possible de continuer à adapter le modèle proposé jusqu'à ce que notre confiance en ses résultats soit bonne. Notre modèle doit passer du statut de « adaptatif » à « prévisionnel ».
- On pourrait se séparer de l'outil NEURON, pour passer à un logiciel plus rapide dans sa prise en charge de grands réseaux, quitte à se débarrasser de la contrainte de précision microscopique.
- On peut envisager de combiner nos résultats avec ceux de Gilson [17], un autre membre de notre équipe. En résumé, ses travaux concernent l'auto-adaptation des tissus corticaux modélisés sous NEURON. On peut donc penser utiliser notre architecture de tissus et ses algorithmes d'apprentissage. Par exemple, après la fabrication de tissus biologiques par notre générateur de réseau, l'algorithme proposé par Gilson pourraient auto-organiser les liaisons synaptiques.

Finalement, le choix stratégique de notre méthode de modélisation « microscopique » reste contestable en pratique, mais assure une bonne maîtrise des phénomènes sous-jacents. Notre travail de modélisation corticale limite sa prétention à être l'introduction d'un secteur utile au sein du laboratoire PolySTIM mais les résultats sont encourageants et les possibilités d'évolution restent clairement ouvertes.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] ABBOTT, L. F. and VAN VREESWIJK, C. (1993). "Asynchronous states in networks of pulse-coupled oscillators." *Physical Review E*, 48 1483-1490.
- [2] BAK, M., GIRVIN, J.P., HAMBRECHT, F.T., KUFTA, C.V., LOEB, G.E. et SCHMIDT, E.M. (1990). "Visual sensations produced by intracortical microstimulation of the human occipital cortex." *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 28, pp. 257-259.
- [3] BARTLETT, J.R. et DOTY, R.W. (1980). "An exploration of the ability of macaques to detect microstimulation of striate cortex, *Acta Neurobio.*" Exp., 40, 713-727.
- [4] BRINDLEY, G. and W. LEWIN (1968). "Short- and long-term stability of cortical electrical phosphenes." *J. Physiol. (London)* 196(2): 479-93.
- [5] CALLAWAY, E. M. (1998). "Local circuits in primary visual cortex of the macaque monkey." *Annu. Rev. Neurosci.* 21 :47-74.
- [6] CHA, K., HORCH, K. et NORMANN, R.A. (1992). "Mobility Performance with a Pixelized Vision System." *Vision Research*, Vol. 32, No. 7, pp. 1367-1372.
- [7] CHA, K., HORCH, K. et NORMANN, R.A. (1992). "Simulation of a Phosphene-Based Visual Field : Visual Acuity in a Pixelized Vision System." *Annals of Biomedical Engineering*, 20, no.4, 439-449.
- [8] CHA, K., K. W. HORCH, et al. (1992). "Reading speed with a pixelized vision system." *J. Opt. Soc. Am. A.* 9(5): 673-7.
- [9] COULOMBE, J. (2000). "Capteur d'images intégré en mode courant et à résolution variable." Mémoire de maîtrise, École Polytechnique de Montréal, Canada.
- [10] DESTEXHE, A., MAINEN, Z.F., and SEJNOWSKI, T.J. (1994) "An efficient method for computing synaptic conductances based on a kinetic model of receptor binding". *Neural Computation*, 6:14-18.

- [11] DOBELLE, W.H. et MLADEJOVSKY, M.G. (1974). "Phosphene produced by electrical stimulation of human occipital cortex and their application to the development of a prosthesis for the blind." *J. Physiol.*, 243, 553-576.
- [12] DOBELLE, W.H., MLADEJOVSKY, M.G. et GIRVIN, J.P. (1974). "Artificial Vision for the blind : electrical stimulation of visual cortex offers hope for a functional prosthesis." *Science*, 183, 440-444.
- [13] DOBELLE, W.H., TURKEL, J., HENDERSON, D.C. et EVANS, J.R. (1979). "Mapping the representation of the visual field by electrical stimulation of human visual cortex." *American Journal of Ophthalmology*, 88, 727-735.
- [14] EDELL, D. J., V. V. TOI, et al. (1992). "Factors influencing the biocompatibility of insertable silicon microshafts in cerebral cortex." *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 39(6): 635-642.
- [15] FOERSTER, O. (1929). "Beiträge zur pathophysiologie der sehbahn und der sehsphäre." *J. Psychol. Neurol.*, 39, 463-485.
- [16] GERSTNER, W. (2000). "Population dynamics of spiking neurons: Fast transients, asynchronous states, and locking." *Neural Computation* 12:43-89.
- [17] GILSON, M. (2003). "Entraînement de réseaux de neurones récurrents à pulses appliqué à la modélisation d'un tissu neurone biologique." Mémoire de Maîtrise, École Polytechnique, Canada.
- [18] GRANDIN, C.B., et G. COSNARD, G. (1999) "La RMN fonctionnelle, une fenêtre ouverte sur le cerveau au travail". *Louvain med.* 118: 141-150, 1999.
- [19] HINES, M.L. and CARNEVALE, N.T. (1997). "The NEURON simulation environment". *Neural Computation* 9:1179-1209.
- [20] HINES, M.L. AND CARNEVALE, N.T. (2001). "NEURON : A tool for neuroscientists." *The Neuroscientist* 7:123-135.
- [21] HUBEL, D. H. and WIESEL, T. N. (1962). "Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex." *Journal of Physiology*, 160:106-154.

- [22] HUBEL, D.H (1988). "Eye, brain, and vision." *Scientific American Library*, New York, 240 pages.
- [23] KERSTEN, D. (1990). "Introduction to Neural Networks, Lecture 1-Introduction", *U. Minn. Psy* 5038.
- [24] KOTLER, S. (2002). "Vision Quest", *Wired Magazine*, 10.09, Sep 2002. Disponible à l'adresse URL :   
<http://www.wired.com/wired/archive/10.09/vision.html>
- [25] LEGGE, G.E. ; PELLI, P.G. ; RUBIN, G.S. (1985). "Psychophysics of reading-I. Normal vision." *Vision Research*. 25, 239-266.
- [26] M.L. HINES and N.T. CARNEVALLE (2002). "The NEURON Simulation Environment" *The Handbook of Brain Theory and Neural Networks*, second edition, The MIT Press. Page consultée le 21 décembre 2003, (En ligne), Adresse URL : <http://www.neuron.yale.edu/neuron/papers/hbttnn2/overviewforhbttnn2e.pdf>
- [27] MARIAN, I., REILLY, R.G., MACKEY, D. "Efficient event-driven simulation of spiking neural networks." Page consultée le 21 décembre 2003, (En ligne), Adresse URL : [http://cortex.cs.may.ie/papers/IM\\_RR\\_DM\\_EventDrivenSim.pdf](http://cortex.cs.may.ie/papers/IM_RR_DM_EventDrivenSim.pdf)
- [28] MATTIA, M. and DEL GIUDICE, P. (2000). "Efficient event-driven simulation of large networks of spiking neurons and dynamical synapses." *Neural Comp.*, 12, 2000, pp. 2305-2329.
- [29] NYKAMP, D. Q., and TRANCHINA, D. (2000). "A population density approach that facilitates large-scale modeling of neural networks: Analysis and an application to orientation tuning." *Journal of Computational Neuroscience*, 8 19-50.
- [30] PINT, D. J., BRUMBERG , J. C., SIMONS, D. J., and ERMENTROUT, G. B. (1996). "A quantitative population model of whisker barrels: Re-examining the Wilson-Cowan equations." *Journal of Computational Neuroscience*, 3(3):247-264.
- [31] RALL, W. (1989). "Cable theory for dendritic neurons." In: *Methods in Neuronal Modeling*, edited by C. KOCH, C, and SEGEV, CAMBRIDGE, I., MA: MIT Press, p. 8-62.

- [32] ROUSCHE, P. J. and R. A. NORMANN (1992). "A method for pneumatically inserting an array of penetrating electrodes into cortical tissue." *Ann. Biomed. Eng.* 20: 413-422.
- [33] SCHMIDT, M., BAK, M., HAMBRECHT, F.T., KUFTA, C.V.O'ROURKE,D.K. et VALLABHANATH, P. (1996). "Feasibility of visual prosthesis for the blind based on intracortical microstimulation of the visual cortex." *Brain*, vol. 28, pp. 507-522.
- [34] SCHMIDT, S., K. HORCH, et al. (1993). "Biocompatibility of silicon-based electrode arrays implanted in feline cortical tissue." *J. Biomed. Mater. Res.* 27: 1393-1399.
- [35] Site de Cyber Robotics Lab. "Virtual robot simulator, Analysis of space structure from a scene image". Page consultée le 14 février 2004, (En ligne), Adresse URL : [http://www.humanoid.rise.waseda.ac.jp/booklet/booklet2000\\_narita.html](http://www.humanoid.rise.waseda.ac.jp/booklet/booklet2000_narita.html)
- [36] Site de Duke consacré à NEURON. Page consultée le 21 décembre 2003, (En ligne), Adresse URL : <http://neuron.duke.edu/>
- [37] Site de International University Bremen (IUB). "Artificial Neural Networks : The Hebbian Rule". Page consultée le 21 décembre 2003, (En ligne), Adresse URL : <http://www.iu-bremen.de/course/c020009/32167/>
- [38] Site de l'académie d'Amiens. "La transmission synaptique". Page consultée le 14 février 2004, (En ligne), Adresse URL : [www.ac-amiens.fr/academie/pedagogie/svt/info/logiciels/animneuro/ptsynapt.htm](http://www.ac-amiens.fr/academie/pedagogie/svt/info/logiciels/animneuro/ptsynapt.htm)
- [39] Site de l'équipe Dobelle. "Artificial Vision for the Blind". Page consultée le 14 février 2004, (En ligne), Adresse URL : <http://www.dobelle.com/>
- [40] Site de l'équipe Normann. "Sight restoration for individuals with profound blindness". Page consultée le 14 février 2004, (En ligne), Adresse URL : <http://insight.med.utah.edu/research/normann/normann.htm>
- [41] Site de l'équipe PolySTIM. "Implant visuel, Introduction". Page consultée le 21 décembre 2003, (En ligne), Adresse URL : <http://www.polystim.polymtl.ca/francais/visuel/visuel%20bak/intrvisu.html>

Plus d'information sur : <http://www.polystim.polymtl.ca>

- [42] Site de l'équipe Troyk. "Intra-cortical Electrodes". Page consultée le 14 février 2004, (En ligne), Adresse URL : <http://neural.iit.edu/technology2.htm>
- [43] Site de l'Université Libre de Bruxelles. "Institut de biologie et de médecine moléculaire (IBMM)". Page consultée le 14 février 2004, (En ligne), Adresse URL : <http://www.ulb.ac.be/ibmm/home.html>
- [44] Site de McGill University. "Le cerveau à tous les niveaux". Page consultée le 14 février 2004, (En ligne), Adresse URL : [http://www.lecerveau.mcgill.ca/flash/index\\_d.html](http://www.lecerveau.mcgill.ca/flash/index_d.html)
- [45] Site de Périastron. "Cryonics and brain anatomy. " Page consultée le 21 décembre 2003, (En ligne), Adresse URL : <http://pweb.jps.net/~cryocoo/periastron/may98/art2.htm>
- [46] Site de Sandhills Community College. "Neuron Structure and Fonction." Page consultée le 21 décembre 2003, (En ligne), Adresse URL : <http://normandy.sandhills.cc.nc.us/psy150/neuron.html>
- [47] Site de The University of Birmingham. "Teaching on Primary Visual Cortex". Page consultée le 14 février 2004, (En ligne), Adresse URL : [http://www.neuroscience.bham.ac.uk/neurophysiology/teaching/pdfs/BMedSci\\_3\\_N3\\_Viz.pdf](http://www.neuroscience.bham.ac.uk/neurophysiology/teaching/pdfs/BMedSci_3_N3_Viz.pdf)
- [48] Site de topographica. Page consultée le 21 décembre 2003, (En ligne), Adresse URL : <http://topographica.org/>
- [49] Site de University of Minnesota. "Veterinary Anatomy". Page consultée le 14 février 2004, (En ligne), Adresse URL : <http://vanat.cvm.umn.edu/>
- [50] Site de Webvision. "The Primary Visual Cortex". Page consultée le 14 février 2004, (En ligne), Adresse URL : <http://webvision.med.utah.edu/VisualCortex.html>
- [51] Site de Yale consacré à NEURON. Page consultée le 21 décembre 2003, (En ligne), Adresse URL : <http://www.neuron.yale.edu/neuron/>
- [52] Site de Yale dédié à NEURON. "Integration methods." Page consultée le 21 décembre 2003, (En ligne), Adresse URL :

<http://www.neuron.yale.edu/neuron/papers/nc97/nc3p3.htm>

- [53] Site de Yale dédié à NEURON. "Research reports that have used NEURON." Page consultée le 21 décembre 2003, (En ligne), Adresse URL : <http://www.neuron.yale.edu/neuron/bib/usednrn.html>
- [54] Site dédié à SNAPP. "SNNAP, a simulator for Neural Networks and Action Potentials." Page consultée le 21 décembre 2003, (En ligne), Adresse URL : <http://snnap.uth.tmc.edu/links.htm>
- [55] Site du Département de Mathématiques (DMA) de l'École Polytechnique Fédérale de Lausanne. "Schéma de Crank-Nicholson". Page consultée le 14 février 2004, (En ligne), Adresse URL : <http://dmawww.epfl.ch/rappaz.mosaic/Support/support/node106.html>
- [56] Site du Quid, version WEB. "Aveugles." Page consultée le 21 décembre 2003, (En ligne), Adresse URL : <http://www.quid.fr/2000/Q004380.htm>
- [57] SOMERS, D. C., NELSON, S. B., and SUR, M. (1995). "An emergent model of orientation selectivity in cat visual cortical simple cells." *Journal of Neuroscience*, 15 5448-5465.
- [58] STENSASS, S. S. and L. J. STENSASS (1978). "Histopathological evaluation of materials implanted in the cerebral cortex." *Acta Neuropathol.* **41**(2): 145-55.
- [59] SUANING, G.J, LOVELL, N.H (octobre 1998). "A 100 Channel Neural Stimulator for Excitation of Retinal Ganglion Cells." *Proceedings IEEE EMBS*, Hong Kong.
- [60] TROYK, P.R. et al. "Intracortical Visual Prosthesis." Page consulté le 13 décembre 2003, (En ligne), Adresse URL : <http://neural.iit.edu/technology.htm>
- [61] VERRART, C., DELBECKE, J. et al. (août 1999). "Selective Stimulation of the Human Optic Nerve." *IFESS'99*, Sandai (Japan).
- [62] WYATT, J.L. et RIZZO, J.F. (1997). "Prospect for a visual Prosthesis." *The Neuroscientist*, no.4, 251-262.
- [63] WYATT, J.L. et RIZZO, J.F. (mai 1996). "Ocular implants for the blind." *IEEE Spectrum*, 33, 47-53.

- [64] YAGI, T., WATANABE, M., UCHIKAWA, Y. ITO, N. et MATSUSHIMA, T. (1998). "A Study on Hybrid Artificial Retina with Cultured Neural Cells and Semiconductor Micro-device." *Proc. Of 1998 IEEE International Joint Conf. On Neural Networks (IJCNN'98)*, 780-783.