

Titre: Analyse et identification des paramètres des stimuli appliquées à
Title: l'excitation du cortex visuel primaire

Auteur: Charles Robillard
Author:

Date: 2008

Type: Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

Référence: Robillard, C. (2008). Analyse et identification des paramètres des stimuli
Citation: appliquées à l'excitation du cortex visuel primaire [Mémoire de maîtrise, École
Polytechnique de Montréal]. PolyPublie. <https://publications.polymtl.ca/8118/>

 **Document en libre accès dans PolyPublie**
Open Access document in PolyPublie

URL de PolyPublie: <https://publications.polymtl.ca/8118/>
PolyPublie URL:

**Directeurs de
recherche:** Mohamad Sawan
Advisors:

Programme: Génie biomédical
Program:

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ANALYSE ET IDENTIFICATION DES PARAMÈTRES DES STIMULI APPLIQUÉES À
L'EXCITATION DU CORTEX VISUEL PRIMAIRE

CHARLES ROBILLARD
INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

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

AVRIL 2008

© Charles Robillard, 2008

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé :

ANALYSE ET IDENTIFICATION DES PARAMÈTRES DES STIMULI APPLIQUÉES À
L'EXCITATION DU CORTEX VISUEL PRIMAIRE

présenté par : ROBILLARD, Charles

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

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

M. SAVARD, Pierre, Ph. D., Président

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

M. LESAGE, Frédéric, Ph. D., Membre

« *Les parcours sinueux sont ceux qui atteignent les sommets.* »

—— Jean-Charles Ducoulombier

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de recherche, M. Mohamad Sawan, professeur à l'École Polytechnique de Montréal, pour cette grande opportunité qu'a été que de travailler sur un projet fascinant et stimulant. Des remerciements tout spéciaux sont adressés à Messieurs Pierre Savard et Frédéric Lesage, aussi professeurs à l'École Polytechnique de Montréal, pour avoir accepté de participer au jury d'examen de ce mémoire. Je tiens aussi à remercier M. Ted Carnevale, concepteur du logiciel NEURON, dont l'aide a été extrêmement précieuse.

J'offre ensuite mes remerciements à mes collègues qui ont su m'apporter de l'aide technique, lors des difficultés rencontrées, ainsi que joie et support dans les moments plus sombres. Ces pensées vont particulièrement à tous ceux qui sont passés (ou qui y sont encore) par le local M-5306. Des amitiés irremplaçables ce sont créées et je vous en remercie tous.

Enfin, je tiens à remercier mes parents pour leur appui. Je tiens à souligner le support de mon amie Josiane Lafleur tout au long de mon périple universitaire. Je voudrais finalement remercier Myriam Perron, ainsi que les enfants, pour toute la joie qu'ils m'apportent pendant ce moment déterminante de mon existence.

RÉSUMÉ

Le projet Cortivision, de l'équipe de neurotechnologies Polystim, cherche à mettre au point un implant visuel dont les stimulateurs seront implantés au niveau de l'aire corticale primaire. L'équipe s'attaque à des défis de taille de manière à atteindre son objectif qui est de rendre la vision à des patients dont celle-ci est déficiente. Le système effectue la capture de la scène, la transforme et envoie ensuite les patrons de stimulation générés à la partie implantable de l'implant via un lien RF transcrânien. Finalement, des stimulateurs délivrent l'énergie aux tissus via des matrices de microélectrodes.

La consommation énergétique de la partie implantée de la prothèse visuelle est critique, en raison de la faible quantité de puissance disponible et du haut taux de parallélisme des sites d'excitations. De plus, les tissus nerveux sollicités ne doivent pas être endommagés. Une méthodologie a été établie, de manière à diminuer l'énergie requise à la création d'une réaction physiologique dans les tissus, tout en minimisant les effets nocifs des stimuli.

En prémisses, la demande énergétique telle qu'elle serait vue par un stimulateur, ainsi qu'une méthode d'identification du potentiel nocif d'un stimulus ont été établies.

Ces deux dernières sont fonction d'une même variable, le courant de stimulation. C'est ce courant, ainsi que ses paramètres, qui varieront de manière à minimiser les critères cités (énergie et potentiel nocif), et ce, pour des courants liminaires. La paramétrisation est exécutée en trois phases distinctes de représentation mathématique des tissus :

- Phase analytique : modélisation RC de la membrane cytoplasmique permettant d'établir des équations mathématiques pour l'intensité du courant de seuil d'activation en fonction de la durée de l'impulsion.
- Phase active : modélisation Hodgkin-Huxley de la membrane cytoplasmique permettant d'établir l'effet de la variation des conductances ioniques sur le courant de seuil d'activation en fonction de la durée de l'impulsion.
- Passe biomorphique : modélisation biomorphique de la 4^e couche du cortex visuel primaire humain de façon à obtenir des résultats réalistes du courant de seuil d'activation en fonction de la durée de l'impulsion. Ce réseau de neurones a été réalisé sous l'environnement NEURON et permet l'expérimentation d'une multitude de paramètres.

Les stimuli paramétrisés sont alors mis à l'essai par rapport aux critères d'analyses préalablement énoncés.

Les résultats obtenus permettent d'annoncer quelles variables doivent être contrôlées, et comment elles doivent l'être, lors de la génération des courants de stimulation. L'énergie requise pour engendrer une réponse physiologique se retrouve

maintenant réduite, de même que les effets nocifs associés aux signaux excitateurs. Plus spécifiquement, la forme du stimulus est grandement explorée dans ce travail puisqu'il influence directement la réponse neuronale. De plus, l'utilisation d'électrodes bipolaires, dans le cadre d'un implant visuel, est critiquée. Enfin, l'aspect névralgique, de la connaissance de l'impédance des électrodes et de l'interface électrode-tissus, de manière à réduire l'énergie requise par les stimulateurs, est présenté.

ABSTRACT

The Polystim neurotechnologies laboratory team is working on a project called Cortivision that aims at developing a visual implant. The stimulators of this prosthesis are to be implanted in the primary visual cortex. The path leading to the higher objective of restoring vision to people suffering from sight problems is lined with challenges. The function of the system consists of capturing the scene, processing it and then sending it via a transcranial radiofrequency link to the implanted module. Finally, energy is delivered to the tissues by the stimulators which feed it through microelectrode matrices.

The power consumption of the implantable system is a critical issue since the amount of available energy is small and the stimulation sites are highly parallelized. Furthermore, brain tissue damage must be avoided. A methodology was established in order to minimize the energy required to trigger a physiological response in tissues altogether while reducing the destructive aspects of stimuli.

At first, the energy requirements are established based on the stimulator and an identification of potentially harmful reaction method. These are functions of the same variable, which is the stimulation current. It is this current and its parameters that can

be varied in order to minimize both criteria (energy and harmful reactions). Threshold currents as functions of the pulse width can be obtained in three phases.

- Analytical phase: RC model of the cytoplasmic membrane that leads to writing the mathematical expressions of strength-duration curves.
- Active phase: Hodgkin-Huxley representation of the cytoplasmic membrane in order to obtain the effect of the ionic conductance deviation on strength-duration curves.
- Biomorphic phase: 4th layer of the human visual cortex model leading to realistic results of strength-duration curves. This neuron network is written in the NEURON environment and allows multiple parameter sweep experimentations.

Analyses were then made with respect to the energy and safety criterion. All parameter sweeps were then put to the test. Obtained results show which variable is to be controlled and how it should be managed during the generation of stimulation currents. The energy required to create a physiological response now decreases altogether with safer stimulation. Particular emphasis was put on the exploration of waveforms in this work because of their strong influence on the neural excitation ability of a stimulus. Also, bipolar electrode usage in a visual implant is criticized. Finally, electrode and electrode-tissue impedances are delved into since they are a vital part of energy efficient and safe stimulation.

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements	v
Résumé	vi
Abstract.....	ix
Table des matières.....	xi
Liste des Figures.....	xv
Liste des Tableaux.....	xviii
Liste des Annexes.....	xix
Introduction	1
Chapitre 1 : Modélisation des tissus nerveux et de l'interface électrode-tissus	4
1.1 Introduction	4
1.2 Notions de physiologie et de bioélectricité	5
1.2.1 Le neurone	5
1.2.2 Le système visuel.....	6
1.2.3 Cellules du cortex.....	8
1.2.4 Le cortex visuel et son architecture cellulaire.....	9
1.2.5 Le potentiel d'action	11
1.3 La modélisation des tissus nerveux.....	14
1.3.1 Modélisation de la membrane cytoplasmique.....	14
1.3.2 Modèle du câble.....	17
1.3.3 Modélisation de synapse.....	18

1.4	Potentiel extracellulaire.....	19
1.5	Électrodes et impédance électrode-tissus (IÉT).....	19
1.5.1	Réactions électrochimiques	20
1.5.2	Modélisation de l'IÉT.....	24
1.5.3	Valeurs des paramètres de l'IÉT.....	26
1.6	Conclusion.....	27
Chapitre 2 : Restauration de la vision et les implants visuels		28
2.1	Introduction	28
2.2	Les handicapés visuels	29
2.3	Vision fonctionnelle partielle	29
2.4	Les solutions biologiques	30
2.4.1	Grefe de cellules souches.....	30
2.4.2	Grefe rétinienne.....	31
2.5	Les implants visuels.....	32
2.5.1	Les phosphènes	32
2.5.2	Implants rétiniens	32
2.5.3	Implants et stimulation du nerf optique	35
2.5.4	Implants corticaux.....	36
2.5.5	L'implant intra-cortical de Cortivision	42
2.6	La modélisation biomorphique corticale	44
2.6.1	Les neurones du néocortex de Mainen.....	45
2.6.2	Utilisation du modèle de Mainen pour l'enregistrement extracellulaire.....	46
2.6.3	Réseau de neurones de grande envergure d'Anderson.....	47
2.7	Conclusion.....	47
Chapitre 3 : Stimulation des tissus nerveux.....		49
3.1	Introduction	49

3.2	Particularité de l'implant visuel	50
3.3	Stimulation électrique.....	50
3.3.1	Courant.....	51
3.3.2	Tension.....	52
3.3.3	Capacités commutées	53
3.4	Paramètres de l'onde de stimulation.....	54
3.4.1	Stimulation monophasique vs biphasique	54
3.4.2	Interphase de la stimulation biphasique.....	56
3.4.3	Train d'impulsions	56
3.4.4	Stimulation monopolaire vs bipolaire	59
3.4.5	Forme d'onde	60
3.4.6	Courbe de l'intensité en fonction de la durée.....	61
3.5	Stimulation et impédance électrode-tissus	63
3.6	Réduction supplémentaire d'énergie	63
3.6.1	Compensation de la partie imaginaire de l'électrode	63
3.6.2	Stimulation adaptative.....	65
3.7	Conclusion.....	65
Chapitre 4 : Procédure d'évaluation des paramètres de stimulation		67
4.1	Introduction	67
4.2	Courbe Intensité-Durée	68
4.2.1	Fonctions analytiques.....	68
4.2.2	Analyse du modèle de simulation simplifié (HH)	69
4.2.3	Modèle biomorphique	71
4.3	Calcul énergétique	81
4.4	Calcul de la concentration de produits réduits.....	84
4.5	Conclusion.....	86

Chapitre 5 : Résultats de modélisation et de simulation	87
5.1 Introduction	87
5.2 Résultats analytiques	87
5.2.1 Seuil de stimulation.....	88
5.2.2 Consommation énergétique	89
5.2.3 Concentration de produits réduits.....	90
5.3 Résultats en modèle simplifié (HH).....	91
5.3.1 Seuil de stimulation.....	92
5.3.2 Énergie dans la membrane.....	93
5.3.3 Puissance consommée	94
5.3.4 Concentration de produits réduits.....	95
5.4 Résultats en modèle biomorphique.....	96
5.4.1 Étude d'un réseau à faible densité.....	96
5.4.2 Étude d'un réseau à haute densité	110
5.5 Conclusion.....	114
Conclusion.....	116
Références	119

LISTE DES FIGURES

Figure 1-1 : Physiologie du Neurone	5
Figure 1-2 : Sections du système visuel	7
Figure 1-3 : Types principaux de cellules du cortex	8
Figure 1-4 : Organisation en colonne du cortex.....	10
Figure 1-5 : Sommaire des liaisons corticales	11
Figure 1-6 : Étapes du potentiel d'action.....	12
Figure 1-7 : Propagation du potentiel d'action.....	14
Figure 1-8 : Obtention du modèle passif	16
Figure 1-9 : Modèle passif vs modèle actif	17
Figure 1-10 : Modèle du câble	18
Figure 1-11 : Représentation de la couche électrique	22
Figure 1-12 : Modélisation de l'IÉT	24
Figure 2-1 : Site d'implantation pour la prothèse sub-rétinienne	33
Figure 2-2 : Architecture de l'implant épi-rétinien	34
Figure 2-3 : Site Phosphène par site d'excitation pour l'implant du nerf optique.....	36
Figure 2-4 : Architecture typique d'un implant cortical.....	37
Figure 2-5 : Matrice d'électrodes de l'Université de l'Utah.....	39
Figure 2-6 : Implant cortical de Troyk et al	40
Figure 2-7 : Saccade de l'œil du primate en fonction des stimuli corticaux et visuels	41
Figure 2-8 : Électrodes à plusieurs sites de stimulation.....	42

Figure 2-9 : Schéma bloc de l'implant intra-corticale de Cortivision	44
Figure 3-1 : Capacité commutée	53
Figure 3-2 : Caractéristique d'une onde de stimulation	55
Figure 3-3 : Train d'impulsion et période de stimulation	57
Figure 3-4 : Courant d'inversion et importance dans la sécurité de la stimulation	58
Figure 3-5 : Caractéristique d'une courbe intensité-courant d'un stimulus carré.....	62
Figure 3-6 : Ligne de transmission	64
Figure 4-1 : Modélisation HH avec électrodes	70
Figure 4-2 : Couche multiple du réseau	72
Figure 4-3 : Soma du réseau à nombre faible de neurone	74
Figure 4-4 : Neurones pyramidal et stellaire.....	77
Figure 4-5 : Modélisation des électrodes.....	78
Figure 4-6 : Modèle de calcul de l'énergie totale dissipée par la source.....	82
Figure 5-1 : Courbes d'intensité durée analytiques	88
Figure 5-2 : Courbes de consommation énergétique analytiques	89
Figure 5-3 : Courbes de la concentration de produits réduits analytiques.....	90
Figure 5-4 : Courbes du produit énergie X concentration de produits réduits analytiques	91
Figure 5-5 : Courbes d'intensité durée pour la modélisation HH	92
Figure 5-6 : Courbes de l'énergie dissipée dans la membrane pour la modélisation HH	93
Figure 5-7 : Courbes de la consommation énergétique pour la modélisation HH.....	94
Figure 5-8 : Courbes de la concentration de produits réduits pour la modélisation HH	95
Figure 5-9 : Courbes d'intensité durée pour la modélisation de V1	99
Figure 5-10 : Courbes de la consommation énergétique pour la modélisation de V1	99
Figure 5-11 : Courbes de la concentration de produits réduits pour la modélisation de V1	102
Figure 5-12 : Courbes du produit énergie X concentration de produits réduits pour la modélisation de V1	103

Figure 5-13 : Courbes présentant les effets de la stimulation biphasique	106
Figure 5-14 : Courbes permettant d'établir le stimulus de courant inverse.....	108
Figure 5-15 : Courbes permettant d'établir l'effet de l'utilisation de trains sur le seuil d'activation	109
Figure 5-16 : Excitation monopolaire à courant liminaire	111
Figure 5-17 : Excitation binopolaire à courant liminaire; espacement de 3,2 mm	112
Figure 5-18 : Excitation binopolaire à 10X du courant liminaire.....	112
Figure 5-19 : Excitation binopolaire à 10X du courant liminaire; espacement de 3,2 mm	113
Figure 5-20 : Seuil d'activation en fonction de l'espacement entre les électrodes pour la stimulation bipolaire.....	114

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1-1 : Propriétés des neurones du cortex	9
Tableau 1-2 : Sommaire des couches du cortex visuel	10
Tableau 1-3 : Variation des paramètres de l'IÉT pour électrodes à menottes	26
Tableau 3-1 : Efficacité énergétique des différents types de stimulateurs	52
Tableau 3-2 : Formes d'onde de stimulation étudiées	62
Tableau 5-1 : Caractéristiques du réseau de faible densité : neurones.....	97
Tableau 5-2 : Caractéristiques du réseau de faible densité : connexions.....	97
Tableau 5-3 : Caractéristiques du réseau de faible densité : réseau	97
Tableau 5-4 : Constantes de temps de bases et corrigés pour les fonctions de nature exponentielles croissantes.....	100
Tableau 5-5 : Synthèse du gain (%) par rapport à l'onde rectangulaire	104
Tableau 5-6 : Caractéristiques du réseau de haute densité : neurones	110
Tableau 5-7 : Caractéristiques du réseau de haute densité : connexions	110
Tableau 5-8 : Caractéristiques du réseau de haute densité : réseau.....	110

LISTE DES ANNEXES

Annexe A : Stimulation extracellulaire.....	127
Annexe B : Script Maple pour l'obtention des résultats analytiques.....	131
Annexe C : Script Matlab et modèle Simulink pour l'obtention des résultats du modèle HH.....	134
Annexe D : Le logiciel de modélisation et de simulation NEURON.....	138
Annexe E : Script de génération d'un réseau de neurone biomorphique	141
Annexe F : Script de simulation d'un réseau de neurone biomorphique	148
Annexe G : Calculs et affichage des résultats du modèle biomorphique	157

INTRODUCTION

Dans l'histoire, les connaissances du domaine qu'est l'électrophysiologie remontent à l'antiquité. C'est au 18^e siècle que les travaux des italiens Galvani et Volta permettent de scinder cette science, de celle plus générale qu'est la physiologie, en démontrant que les nerfs et les muscles répondent à des stimuli électriques. Les stimulateurs électriques, permettant de pallier à un déficit chez un patient, sont basés sur ces travaux. Le premier stimulateur cardiaque implantable a été mis sur le marché en 1958. Depuis, les chercheurs tentent de guérir plusieurs handicaps par le biais de l'excitation électrique des tissus. En outre, les déficits du système visuel pourraient, dans un avenir rapproché, être palliés.

Les handicapés visuels représentent environ 45 millions de personnes à travers le monde, et leur venir en aide est le but commun d'une multitude de chercheurs. Une abondance d'options s'offre aux scientifiques, quant à l'endroit où doit être positionné l'implant bionique, pour résoudre ce problème. Le projet Cortivision, développé à l'intérieur de l'équipe Polystim situé à l'École Polytechnique de Montréal, vise à créer un implant visuel à stimulation intracorticale.

La première partie du projet permet de faire l'acquisition et le traitement, afin d'en extraire les éléments clés, d'une scène en temps réel par le biais d'un capteur d'image et d'une série de systèmes de transformations en cascades. Les patrons de stimulation sont envoyés, par lien radiofréquence, à un implant miniaturisé situé à l'intérieur de la boîte crânienne, qui permet la génération de l'image à percevoir par le biais d'une stimulation électrique. Le lien homme-machine est assuré par des matrices d'électrodes, surmontées par leurs stimulateurs dédiés, qui sont parsemés sur le cortex visuel du patient. Chacun des composants est relié au chef-lieu de l'implant par le biais de liens flexibles.

Ce mémoire porte sur l'analyse et l'identification des paramètres des stimuli appliquées à l'excitation du cortex visuel primaire. L'implant visuel nécessite un haut taux de parallélisme de manière à générer une image cohérente. Ce besoin génère une complication au niveau de la consommation énergétique qui peut devenir élevée face à l'énergie disponible. L'ambition de ce projet est de réduire, à l'aide de la forme du stimulus, la demande énergétique des stimulateurs tout en gardant en prime importance le facteur de sécurité.

Ce mémoire est composé de cinq chapitres. Le Chapitre 1 permettra l'approfondissement des connaissances sur la modélisation des systèmes physiologiques tels que la membrane cytoplasmique et le cortex visuel, ainsi que sur l'interface électrode-tissus. Des concepts de base en physiologie et en électrochimie

seront présentés et permettront une meilleure compréhension des modèles mathématiques et électriques qui y seront introduits.

Le Chapitre 2 portera sur la restauration de la vision, sur les implants visuels et sur la modélisation biomorphique du cerveau. Le problème en tant que tel y sera abordé et les différentes avenues étudiées seront mises à l'avant plan. Une attention toute particulière sera portée sur les implants intracorticaux.

Le Chapitre 3 communiquera la théorie sur la stimulation des tissus nerveux. Toutes les caractéristiques des stimuli seront relatées, de sorte à exprimer les possibilités qui s'offrent aux chercheurs qui tentent d'identifier la forme du stimulus à préconiser pour l'excitation nerveuse. Le critère demeure la réduction de la consommation énergétique.

Les procédures d'évaluation des paramètres de stimulation seront rapportées au Chapitre 4. Ces méthodologies sont décomposées en trois parties en fonction de la modélisation utilisée : analytique, Hodgkin-Huxley et du cortex visuel primaire. Dans le premier cas, le logiciel Maple a été utilisé. Dans le second, il s'agit de Matlab, et finalement, le logiciel NEURON permet d'obtenir les données relatives au dernier modèle. Enfin, les caractères énergivores et sécuritaires des stimuli seront exprimés.

Le Chapitre 5 informera le lecteur des résultats obtenus pour les différentes simulations. Une analyse y sera complétée et ce pour les différents modèles. Ce chapitre est le cœur et l'âme de notre travail puisqu'il permet d'identifier les paramètres du stimulus à privilégier.

CHAPITRE 1

MODÉLISATION DES TISSUS NERVEUX ET DE L'INTERFACE ÉLECTRODE-TISSUS

1.1 Introduction

Le premier chapitre de ce travail expose les bases théoriques et les outils qui permettront de vérifier les hypothèses concernant la stimulation des tissus nerveux et qui seront présentées dans les chapitres subséquents.

La première partie traite de physiologie, il y sera présenté les fondements biologiques importants à l'analyse de la stimulation des tissus, plus spécifiquement de l'aire corticale primaire.

Ces piliers permettront ensuite d'expliquer la modélisation mathématique et électrique des tissus nerveux du cortex visuel.

Enfin, le restant de l'impédance vu par les stimulateurs sera pris en compte et la modélisation de l'interface électrode-tissus sera établie. Ces considérations sont primordiales dans la réduction de la consommation énergétique ainsi que dans la sécurité de la stimulation neuronale.

1.2 Notions de physiologie et de bioélectricité

Afin de stimuler de façon appropriée les cellules du cortex visuel primaire (V1), il est important de bien connaître la physiologie de cette région. Toutes ces connaissances permettront de générer un modèle mathématique du cortex visuel.

1.2.1 Le neurone

Le neurone, Figure 1-1, est composé de trois parties principales : les dendrites, le soma et l'axone [Marieb 1999]. Les dendrites sont les extrémités réceptrices de la cellule neuronale, elles captent les signaux chimiques provenant des neurones situés en amont et les transmettent sous la forme d'un signal électrique. La forme de ces éléments de la cellule nerveuse est essentiellement celle d'un arbre.

Le corps cellulaire nommé soma traite l'information reçue des dendrites en combinant les messages reçus de ses différentes dendrites. Lorsque le message est

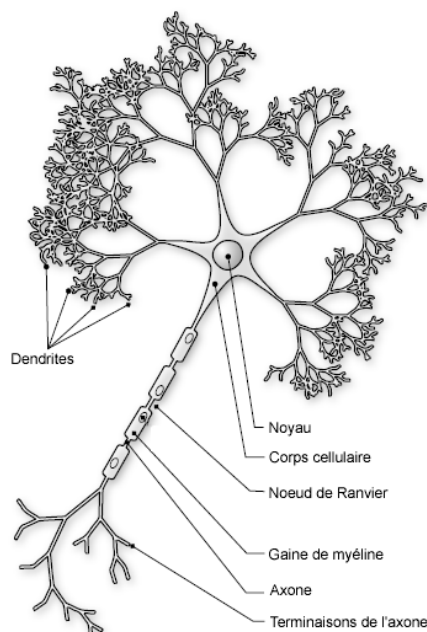


Figure 1-1 : Physiologie du Neurone [Rougier 2007]

suffisamment fort, le soma produit un potentiel d'action qu'il transmet via son axone.

L'axone est la ligne de transmission du neurone, à son extrémité l'axone se sépare en différentes branches qui se terminent par des boutons synaptiques. Ceux-ci transforment le signal électrique en signal chimique par la libération, majoritairement, d'ion calcium. L'axone est dit myélinisé lorsqu'une couche de tissus adipeux recouvre l'axone en le séparant en plusieurs parties. La fonction de cette couche de myéline est l'augmentation de la rapidité de la transmission électrique car les échanges ioniques ne se produisent qu'au nœud de myéline, aussi appelé nœud de Ranvier. Les axones du cortex ne sont pas myélinisés.

Il existe deux types de synapses, des synapses de type électrique (*gap junction*), qui sont beaucoup plus rapides, mais moins flexibles, que les synapses de type chimique qui utilisent des neurotransmetteurs. Par contre, la grande majorité des synapses sont de nature chimique.

1.2.2 Le système visuel

Le voyage de l'information visuelle débute au niveau de l'œil lorsque les cellules photo-réceptrices de la rétine détectent de la lumière [Marieb 1999]. Ces cellules sont séparées en deux catégories. Les premières, les bâtonnets, ont un seuil d'excitation faible et ne détectent pas la couleur. De plus, la définition des images captées par ce type de photorécepteurs n'est pas très élevée. Les secondes, les cônes, permettent la visualisation de la couleur et rendent les images plus claires. Par contre, comme les

cônes possèdent un seuil d'activation élevé, il est impossible de voir en couleur dans la pénombre.

L'anatomie du système visuel est présentée à la Figure 1-2. Le signal visuel passe alors au travers de plusieurs couches de cellules au niveau de la rétine qui établissent un premier traitement de l'information, puis se dirige vers le nerf optique. La plupart des axones du nerf optique se dirigent vers l'hémisphère opposé à l'œil d'où origine le signal, mais une partie se dirige vers le même côté, et cette redirection est effectuée au niveau de chiasme optique, les nerfs optiques devenant alors les tractus optiques. Ces derniers aboutissent au niveau du corps géniculé du thalamus où ils y font synapse avec des neurones dont les axones constituent la radiation optique; celle-ci s'étend

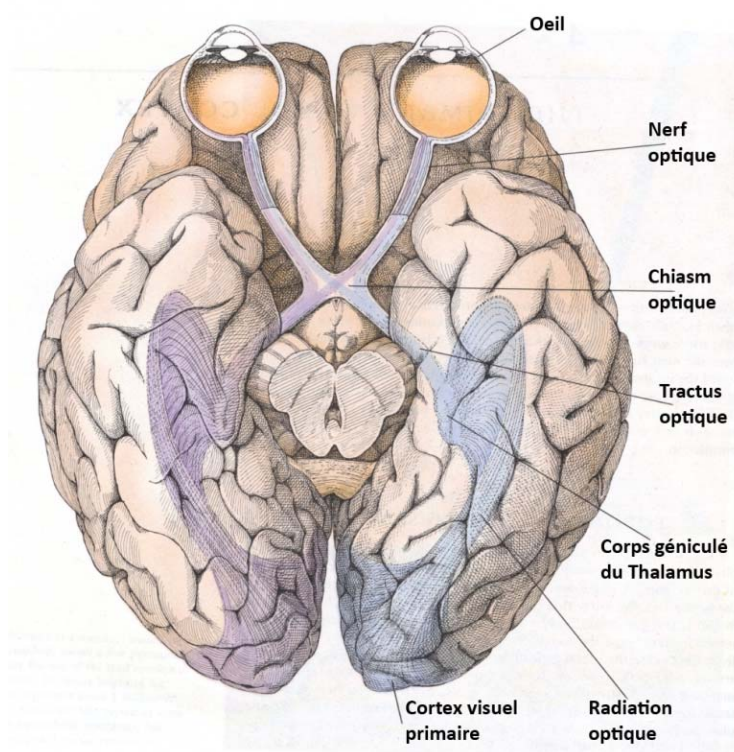


Figure 1-2 : Sections du système visuel [Hubel 1995]

finalement jusqu'à l'aire visuelle primaire, dans le lobe occipital du cortex cérébral.

L'aire visuelle primaire reçoit les stimuli visuels représentant la forme, les mouvements et la couleur de l'information visuelle et la redirige vers l'aire visuelle associative. Cette dernière reçoit également des signaux en provenance du thalamus. La fonction de la région associative est de mettre les expériences visuelles présentes et passées en relation afin de permettre la reconnaissance des stimuli visuels.

1.2.3 Cellules du cortex

Les cellules corticales peuvent être majoritairement regroupées en deux groupes, les cellules pyramidales et les interneurons stellaires (Figure 1-3). L'axone de l'un projette à longue distance alors que l'autre possède une faible portée [Nicholls, et al. 2001]. Les dénominations ont été octroyées en raison de leurs apparences, les premières ayant des dendrites et un axone dont les formes sont de forme pyramidale;

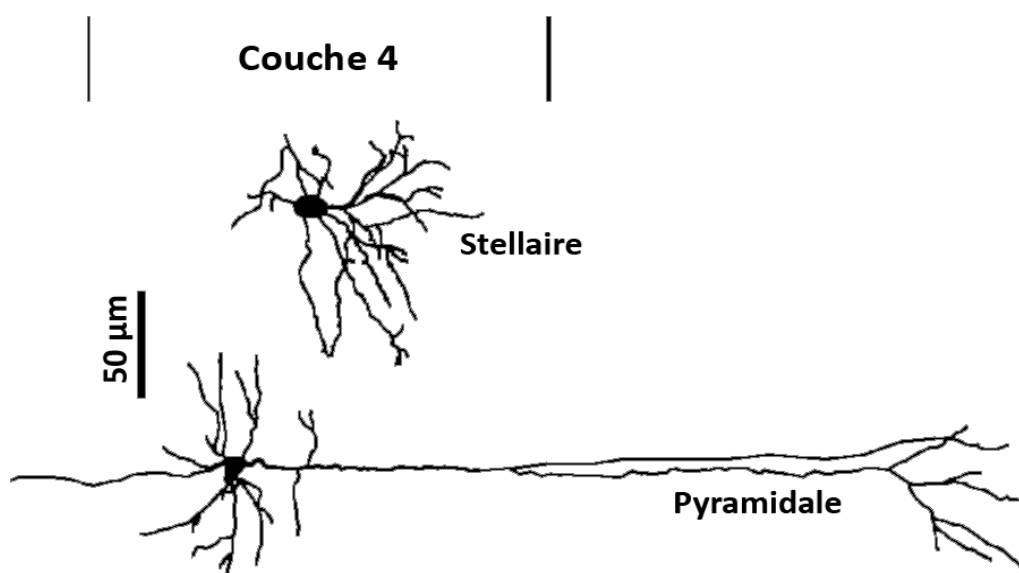


Figure 1-3 : Types principaux de cellules du cortex (Adapté de [Cowan et Stricker 2004])

les secondes des dendrites et un axone leur donnant l'apparence d'une étoile. Le neurotransmetteur des cellules pyramidales est le glutamate, ce qui fait d'elles des cellules excitatrices, alors que les interneurons peuvent être soit excitateurs soit inhibiteurs.

Les principales propriétés des deux types de neurones sont présentées dans le Tableau 1-1 [Liley et Wright 1994]. Il est possible d'identifier quelques caractéristiques importantes au niveau de la composition cellulaire corticale, la première étant qu'il y a un nombre nettement supérieur de cellules pyramidales par rapport aux interneurons.

1.2.4 *Le cortex visuel et son architecture cellulaire*

Le cortex visuel est organisé en six couches et en colonnes dont les principaux types de neurones sont ceux identifiés à la section précédente.

Les différentes colonnes réagissent d'une manière sélective à diverses directions

Tableau 1-1 : Propriétés des neurones du cortex

Quantité	Description	Valeur
r_{ax}	Rayon d'un axone (μm)	0,15
r_d	Rayon d'une dendrite (μm)	0,45
ρ	Densité cellulaire (mm^{-3})	9×10^4
ρ_p	Densité relative de cellules pyramidales	0,85
ρ_s	Densité relative de cellules stellaires	0,15
L_{Ds}	Longueur des dendrites / cellules stellaires (mm)	2,16
L_{Dp}	Longueur totale des dendrites / cellules pyramidales (mm)	3,08
L_{As}	Longueur des axones / cellules stellaires (mm)	20
L_{Ap}	Longueur totale des axones / cellules pyramidales (mm)	20
D_s	Délai synaptique moyen (ms)	1,0
N_{sA}	Nombre de synapses par axone	4000-16000
S_{ss}	Densité relative de synapses stellaire-stellaire	0,13
S_{sp}	Densité relative de synapses stellaire-pyramidale	0,2
S_{ps}	Densité relative de synapses pyramidale-stellaire	0,39
S_{pp}	Densité relative de synapses pyramidale-pyramidale	0,28

de mouvement [Nicholls, et al. 2001]. Les colonnes correspondent tangentiellement, en alternance, aux directions gauche et droite alors qu'orthogonalement, elles coïncident avec les directions verticales, obliques et horizontales. La Figure 1-4 explique ces propos.

Le Tableau 1-2 présente la description des différentes couches de l'aire visuelle primaire. L'information importante est que la plupart des liens afférents aboutissent à

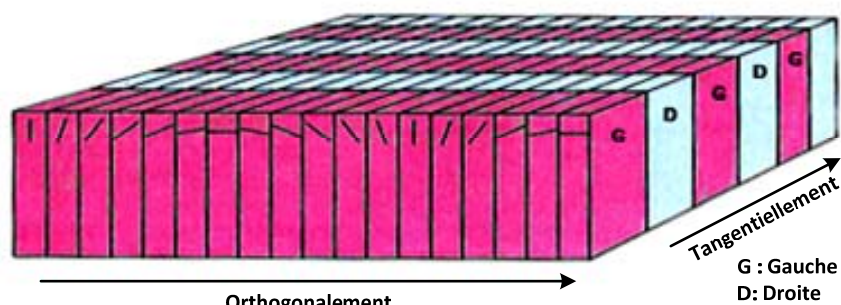


Figure 1-4 : Organisation en colonne du cortex (Adapté de [Schmolesky 2000])

Tableau 1-2 : Sommaire des couches du cortex visuel (Adapté de [Py 2004])

Couche	Description
1	Couche moléculaire : Surface du cortex. Majoritairement composée d'axones, elle reçoit un rétrocontrôle, non-relié à la vision.
2	Couche granuleuse externe : Connectivité élevée et poids synaptique faible avec inhibition forte. Elle projette vers les couches voisines, la 5 ^e couche et l'extérieur.
3	Couche des cellules pyramidales moyennes : Partie profonde, 3B reçoit un influx de la sous-couche 4C. Elle projette vers les couches voisines, la couche 5 et l'extérieur.
4A	Contient des cellules stellaires de petites tailles. 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 α et projette majoritairement vers l'extérieur.
4C α , 4C β	Reçoivent respectivement les radiations optiques provenant des voies parvocellulaires et magnocellulaires issues du corps genouillé latéral. Elles projettent majoritairement vers les couches 2 et 4B.
5	Couche des grandes cellules pyramidales : Trois types de cellules pyramidales sont présentes, avec des fonctions différentes. Connectivité faible mais avec poids synaptiques forts. Le premier type de cellules reçoit l'information des couches 2 et 4B, et y re-projette. 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 : Reçoit l'information du corps genouillé latéral et de la couche 5. Elle projette vers le corps genouillé latéral et les aires 2 et 4B.

la 4^e couche du cortex visuel primaire (V1) et les liaisons efférentes se dirigent soit vers d'autres couches de V1, vers une autre région corticale ou vers d'autres structures du cerveau [Nicholls, et al. 2001]. Le sommaire des liaisons du cortex visuel primaire est donné à la Figure 1-5.

1.2.5 Le potentiel d'action

Le potentiel d'action (PA) est le mode de communication des cellules entre elles, il s'agit d'une brève inversion du potentiel de la membrane de la cellule excitable. La génération d'un potentiel d'action se déroule en quatre étapes. Les différentes étapes pour une cellule possédant deux types de canaux ioniques, soit sodium et potassium, seront évoquées [Marieb 1999]. La Figure 1-6 aide la compréhension du texte de la section 1.2.5.

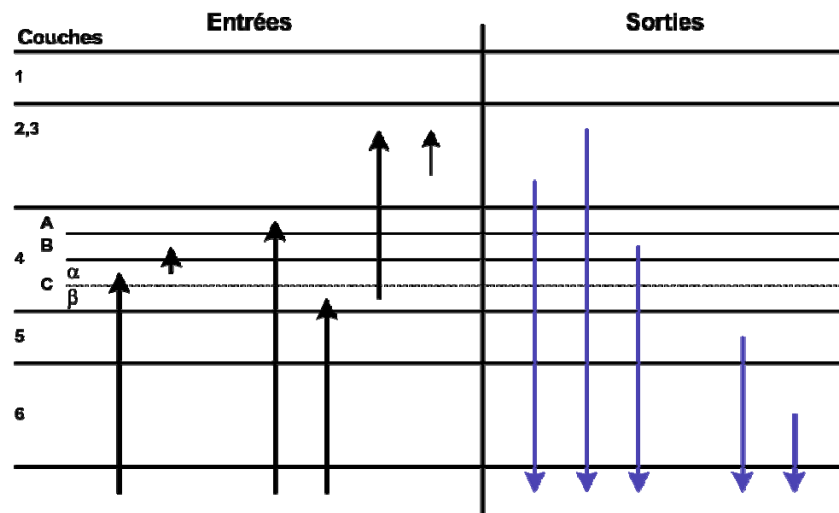


Figure 1-5 : Sommaire des liaisons corticales

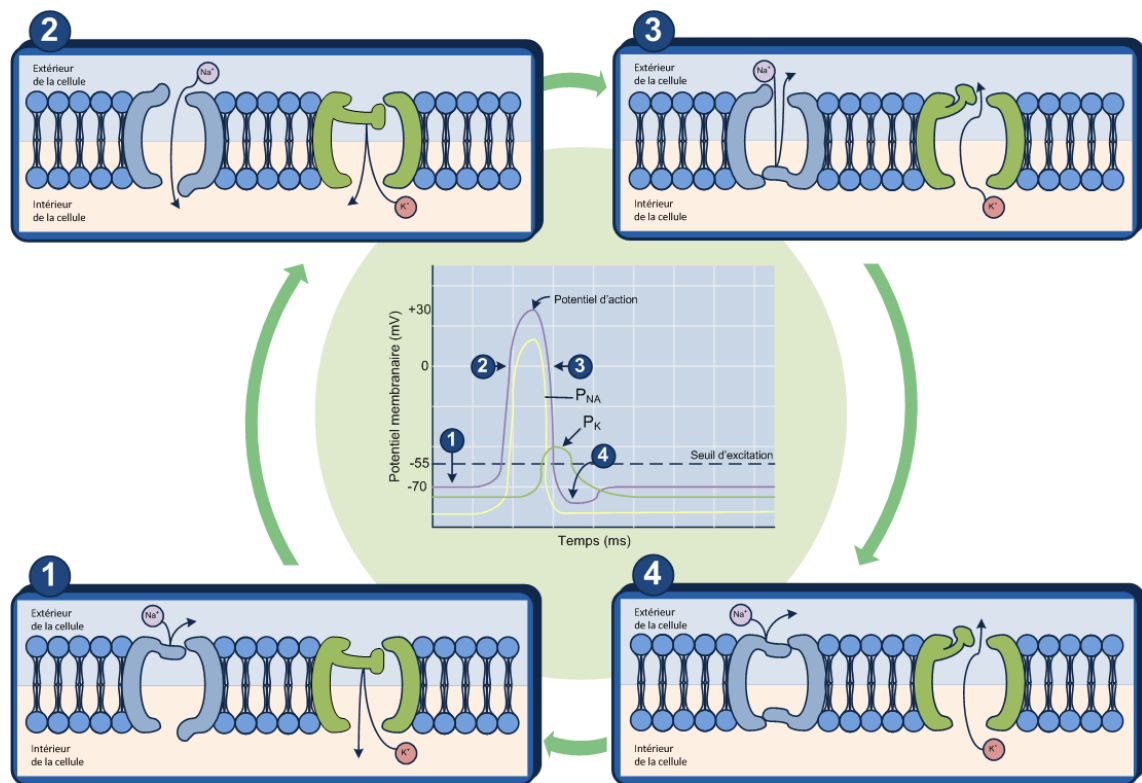


Figure 1-6 : Étapes du potentiel d'action

1.2.5.1 Mécanisme physiologique de déclenchement d'un potentiel d'action

Étape ① : état de repos. La presque totalité des canaux ioniques tension-dépendants sont fermés. Une petite quantité d'ions potassium sort de la cellule alors qu'une quantité infime d'ions sodium entre dans cette dernière. Essentiellement, une déflexion du potentiel de la membrane est possible, mais tout en restant un potentiel gradué (absence de PA).

Étape ② : dépolarisation. Lorsqu'un potentiel gradué est suffisant pour se rendre à la zone gâchette de l'axone, l'ouverture des canaux sodium est observée et la membrane se dépolarise, phénomène causé par l'afflux de sodium à l'intérieur de la

cellule. Lorsque le potentiel atteint le seuil d'excitation, le mécanisme de dépolarisation se produit de lui-même, un PA est généré. Lorsque le potentiel de la membrane devient positif, la perméabilité au sodium commence à décroître jusqu'à devenir nulle, la courbe de dépolarisation s'arrête donc net puis baisse abruptement.

Étape ③ : Repolarisation. À mesure que l'entrée de sodium diminue, les canaux potassium s'ouvrent, laissant des ions potassium diffuser à l'extérieur de la cellule, ce qui entraîne une baisse du potentiel intracellulaire et une chute du potentiel de la membrane. Le potentiel de la cellule retourne vers le potentiel de repos.

Étape ④ : Hyperpolarisation. Les canaux potassium réagissent lentement à la dépolarisation, ce qui a pour effet que la perméabilité aux ions potassium se prolonge un peu plus que le temps requis pour rétablir la polarisation initiale. Le potentiel de la membrane devient plus négatif que le potentiel de repos et il est impossible d'exciter la cellule. Cette phase est aussi appelée période réfractaire.

1.2.5.2 Propagation des potentiels d'actions

Lors d'un potentiel d'action, des espèces ioniques positives se déplacent latéralement des zones extracellulaires situées près de l'endroit excité vers celui-ci, et au niveau de l'axoplasme, un flux d'ions positifs se propage latéralement de la zone excitée vers les endroits à proximité [Marieb 1999]. Un circuit est créé tel qu'illustré à la Figure 1-7.

La période réfractaire sert à ce que le potentiel d'action ne se dirige que dans une seule direction. La propagation du potentiel d'action est aussi appelée influx nerveux.

1.3 La modélisation des tissus nerveux

La section précédente traitait des notions essentielles de physiologie qui peuvent permettre de créer des modèles mathématiques et électriques biomorphiques, ces derniers seront maintenant présentés.

1.3.1 Modélisation de la membrane cytoplasmique

La modélisation de la membrane cellulaire remonte à un bon moment. Au départ, celle-ci a été vue de façon passive, c'est-à-dire que tous les paramètres étaient considérés comme pseudo-constants. Ces hypothèses avaient été faites non pas pour simplifier le problème, mais parce qu'il était impossible d'exprimer mathématiquement

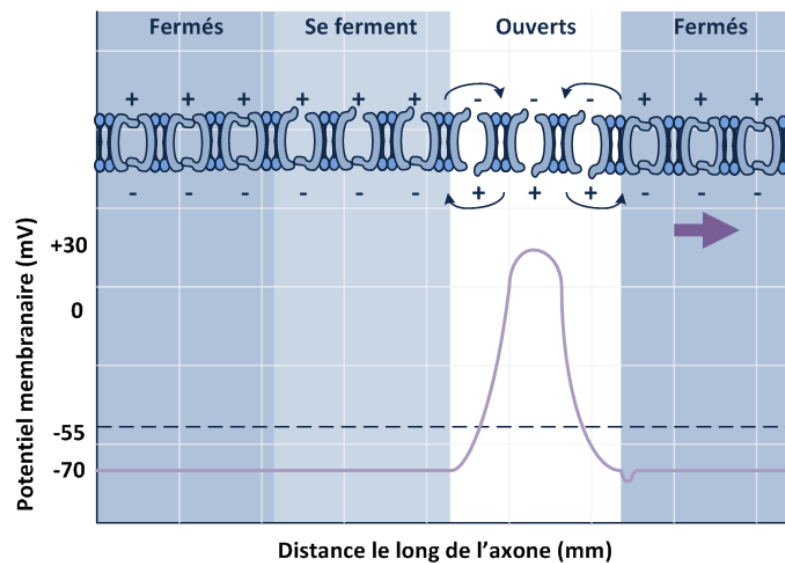


Figure 1-7 : Propagation du potentiel d'action

et électriquement tous les processus qui se déroulaient au niveau de la membrane. Hodgkin et Huxley, en 1952, permirent d'établir un modèle réaliste de la membrane cytoplasmique, aussi dénommé modèle actif. Ces deux représentations sont présentées plus bas.

1.3.1.1 Modèle Passif

La membrane cellulaire est composée d'une couche lipidique bi-moléculaire contenant des protéines, de part et d'autre se retrouve un liquide, soit le cytoplasme à l'intérieur de la cellule et le liquide interstitiel à l'extérieur (Figure 1-8). Il s'établit donc un plan non conducteur séparant deux plans conducteurs, la définition même d'un condensateur [Gulrajani 1998].

Comme exposé précédemment, le contrôle des flux ioniques est fait par le biais de canaux plus ou moins perméables à leurs ions spécifiques et ce, en fonction du potentiel de la membrane. Néanmoins, ces canaux peuvent être modélisés par une conductance électrique.

Enfin, puisque les concentrations des différentes espèces ioniques sont différentes à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule, il est possible, par la loi de Nernst, de calculer la différence de potentiel qui en résulte. Cette différence de potentiel peut être vue comme une source de tension DC.

Le modèle passif de la membrane est alors facilement obtenu.

1.3.1.2 Modèle actif (Hodgkin-Huxley)

Ce modèle a été élaboré lors d'expérimentation sur un axone géant de calmar, les espèces ioniques en cause sont le potassium et le sodium [Gulrajani 1998]. La grande différence entre le modèle passif et le modèle actif se situe au niveau de la conductance des canaux ioniques. Comme cette dernière varie en fonction de l'ouverture et de la fermeture des différents canaux, le principe de base est de séparer en branches parallèles chacune des conductances des catégories de canaux ioniques et d'affecter à chaque branche le potentiel d'équilibre des différents ions. Une branche a été ajoutée pour inclure les courants de fuite. Le tout est présenté à la Figure 1-9.

La variation du potentiel membranaire peut alors être exprimée comme étant une fonction de la somme des courants ioniques et courants de stimulation. Hodgkin et Huxley ont démontré qu'il y avait deux types de portes dans les canaux sodium, les portes d'activation et d'inactivation. La variable qui représente la probabilité que l'une des trois portes d'activation du sodium soit ouverte est donnée par m , et celle qui symbolise la probabilité que la porte d'inactivation au sodium soit fermée, par h . De la

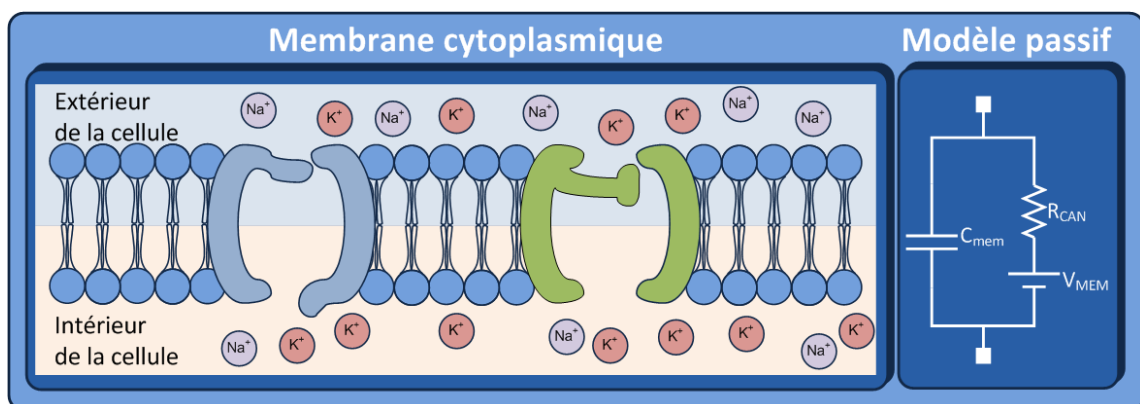


Figure 1-8 : Obtention du modèle passif

même façon, la variable qui reproduit la probabilité d'activation d'une des quatre portes potassium est symbolisée par la variable n . Les quantités α_x et β_x ($x = m, n, h$) sont fonction du potentiel membranaire et sont données ci-dessous avec le reste des équations du modèle Hodgkin-Huxley (équations (1-1) à (1-3)).

$$C_{mem} \frac{dV_m}{dt} = [i_{stim} - i_{Na} - i_K - i_L] \quad (1-1)$$

$$\begin{cases} i_K = G_K n^4 (V_m - E_K) \\ i_{Na} = G_{Na} h m^3 (V_m - E_{Na}) \\ i_L = G_L (V_m - E_L) \end{cases} \quad (1-2)$$

$$\frac{d(m,n,h)}{dt} = [-(\alpha_{(m,n,h)} - \beta_{(m,n,h)})(m, n, h) - \alpha_{m,n,h}]k \quad (1-3)$$

La stimulation du modèle permet de visualiser un potentiel d'action.

1.3.2 Modèle du câble

La modélisation de la membrane cytoplasmique représente un point singulier de la membrane mais ne reproduit pas les phénomènes qui se dérouleraient sur un axone complet lors de l'influx nerveux. Pour ce faire, il s'agit de comparer l'axone ou les dendrites à un câble, tel qu'exposé à la Figure 1-10 [Gulrajani 1998]. En se déplaçant

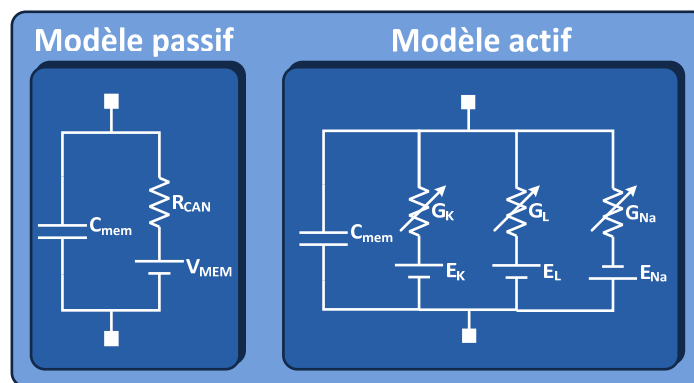


Figure 1-9 : Modèle passif vs modèle actif

latéralement à la surface du câble d'une distance ∂z , il est possible de voir une multitude de points singuliers représentant la membrane cytoplasmique séparée par la résistance du liquide interstitiel à l'extérieur et du cytoplasme à l'intérieur de la cellule. Les résistances sont des fractions des résistivités totales définies sur la longueur z .

En utilisant la modélisation du câble, il est possible d'exprimer mathématiquement les phénomènes électriques se déroulant autant dans un neurone complet (dendrites, soma et axone) que dans un réseau complexe.

1.3.3 Modélisation de synapse

Les connexions synaptiques peuvent être modélisées de façon complexe, mais dans le cas du présent projet, la simplicité a été privilégiée. Lorsqu'un potentiel d'action atteint un bouton synaptique, le courant ionique produit décroît exponentiellement avec le temps. Voir l'équation (1-4).

$$i_{syn} = P e^{-\frac{t}{\tau}} (V_{syn} - e) \quad (1-4)$$

Où P est le poids synaptique, τ la constante de temps et e le potentiel inverse.

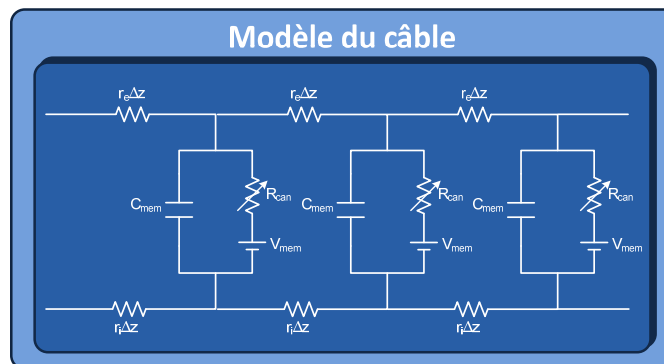


Figure 1-10 : Modèle du câble

1.4 Potentiel extracellulaire

Bien que les électrodes pénètrent l'aire corticale primaire, elles ne transpercent que rarement les neurones et elles demeurent en dehors de la cellule. La stimulation et/ou la lecture sont extracellulaires et les potentiels créent des champs électriques. Le milieu est considéré isotrope et purement résistif, ce qui simplifie énormément les calculs. Ainsi, le potentiel généré à un point (x,y,z) par une somme de n sources de courant situées en des points $1i$ et un retour de courant de n sources aux points $2i$ (stimulation bipolaire) est donné par l'équation (1-5).

$$V_e = \frac{\rho}{4\pi} \sum_{i=1}^n \left(\frac{1}{\sqrt{(x-x_{e1_i})^2 + (y-y_{e1_i})^2 + (z-z_{e1_i})^2}} - \frac{1}{\sqrt{(x-x_{e2_i})^2 + (y-y_{e2_i})^2 + (z-z_{e2_i})^2}} \right) \frac{i_{stim}}{n} \quad (1-5)$$

Où ρ est la résistivité du milieu, (x,y,z) sont les coordonnées où le potentiel est calculé, les $(x,y,z)_e$ sont les coordonnées des sources et i_{stim} est le courant circulant dans les électrodes.

1.5 Électrodes et impédance électrode-tissus (IÉT)

Dans le domaine de la stimulation neuronale, un aspect a longtemps été mis de côté, c'est-à-dire l'énergie qui est dépensée dans les électrodes et l'interface électrode-tissus. De plus, la plupart des réactions se produisant à cette interface permettent de comprendre comment une stimulation peut devenir nocive. Pour ces

deux raisons, l'IÉT doit prendre une importance majeure dans l'analyse des critères de paramètres de stimulation.

1.5.1 Réactions électrochimiques

L'électrochimie s'intéresse aux processus et facteurs qui affectent le transport de charges au travers d'une interface entre des phases chimiques, comme un électrolyte et un conducteur métallique. Au niveau de l'électrode, le transport de charges se fait par le mouvement des électrons tandis qu'au niveau de l'électrolyte, il s'agit d'un mouvement ionique. Ainsi, par convention, la direction de propagation du courant électrique dans l'électrode se fera dans le sens inverse du mouvement des ions positifs de l'électrolyte (tissus nerveux).

La cellule électrochimique, définie comme étant deux électrodes métalliques plongées dans une solution ionique, est fort semblable au système mis en cause lors de la stimulation de tissus nerveux. Les phénomènes qui s'y déroulent sont aussi les mêmes.

1.5.1.1 Potentiel d'électrode

Lorsqu'un métal est plongé dans un électrolyte, il se crée une différence de potentiel entre le métal et la solution. Cette différence de potentiel, appelée potentiel d'électrode, est due au fait que les charges ioniques de l'électrode sont différentes de celle de la solution. Le potentiel d'électrode peut-être calculé par l'équation de Nernst, (équations (1-6) et (1-7)) [Dudal 2001].

$$E_{cell} = E_{cell}^0 - \left(\frac{RT}{nF}\right) \ln(Q) \quad (1-6)$$

Où R est la constante des gaz parfaits, T la température (K), n le nombre de moles d'électrons échangés et F la constante de Faraday. Pour une réaction $aA + bB \leftrightarrow cC + dD$.

$$Q = \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b} \quad (1-7)$$

1.5.1.2 Transfert de masse

Dans un électrolyte, le transfert de masse se produit par le biais de trois phénomènes : la diffusion, la migration et la convection [Bard et Faulkner 2001]. Les deux premiers sont dus à des gradients de concentration et de potentiel, alors que le troisième est relié au déséquilibre des forces dans la solution.

Plus spécifiquement, la diffusion est un mouvement d'espèces ioniques sous l'influence d'un gradient de concentration [Laaziri 2005]. La diffusion est un phénomène microscopique, c'est-à-dire qu'il se produit à petite échelle et essentiellement près de l'électrode. La migration est aussi un mouvement d'espèces ioniques, mais cette fois-ci dû à un champ électrique. Ce phénomène est macroscopique et se déroule souvent entre la cathode et l'anode. Finalement, la convection est un mouvement causé par un transport hydrodynamique. Le transfert de masse est régi par l'équation (1-8).

$$J_i(x) = -D_i \frac{\partial C_i(x)}{\partial x} - \frac{z_i F}{RT} D_i C_i \frac{\partial \varphi(x)}{\partial x} + C_i v(x) \quad (1-8)$$

Où R est la constante des gaz parfaits, T la température (K), F la constante de Faraday. $J_i(x)$ est le flux d'ions i à une distance x de la surface. D_i est le coefficient de diffusion, C_i la concentration, $v(x)$ est la vitesse et φ est le potentiel.

1.5.1.3 Double couche électrique

La double couche électrique, montrée à la Figure 1-11, se produit directement à l'interface entre l'électrode et l'électrolyte [Bard et Faulkner 2001]. Du côté de la surface de l'électrode il existe une distribution de charges négatives (électrons). Au niveau de la solution, se retrouve la double couche en fait constituée de deux plans moléculaires. Près de l'électrode, la *couche interne*, aussi appelée *couche compacte*, de *Helmholtz* ou de *Stern*, est constituée de molécules solvants et de molécules

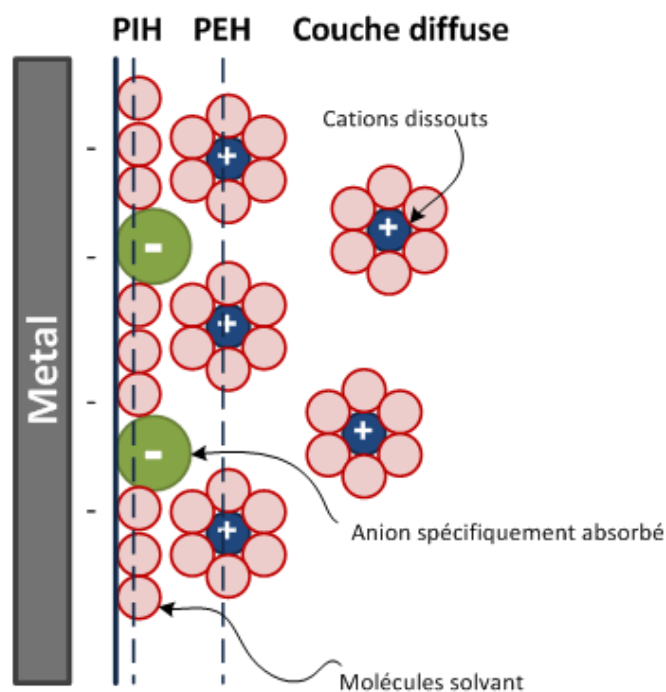


Figure 1-11 : Représentation de la double couche électrique

spécifiquement absorbées.

La seconde couche est dite *diffuse* et est formée d'ions non-spécifiquement absorbés. L'épaisseur de la deuxième couche est fonction de la concentration ionique dans la solution. L'impédance de la double couche est donnée à l'équation (1-9).

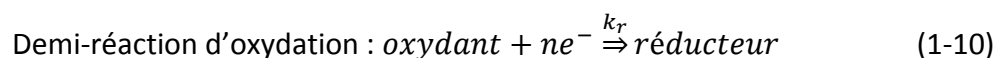
$$Z_{CPA} = \left(\frac{1}{sC_{dl}} \right)^{\beta} \quad (1-9)$$

Où C_{dl} est la capacité de double couche, β est la déviation. Cette équation est dans le domaine de Laplace, ainsi la variable est s .

1.5.1.4 Transfert de charge

Lorsqu'un courant électrique passant dans les électrodes est suffisant, une partie de celui-ci se propage sous cette forme dans la solution ionique [Laaziri 2005]. Puisqu'il n'y a pas d'électrons libres dans l'électrolyte, ceux-ci doivent provenir de l'électrode. Ainsi, des électrons se dissocient des molécules composant l'électrode, il se produit donc un phénomène d'oxydoréduction.

L'oxydoréduction est une réaction chimique lors de laquelle les substances en présence modifient leur degré d'oxydation. Les demi-réactions d'oxydation et de réduction sont données aux équations (1-10) et (1-11) [Dudal 2001]. Soit les réactions suivantes :



La résistance de transfert de charge :

$$R_{CT} = \frac{RT}{nFJ_0} \quad (1-12)$$

Où $k_{r,0}$ sont les variations de vitesse de réaction, n le nombre d'électrons échangés, J_0 densité de courant à l'équilibre.

1.5.2 Modélisation de l'ITÉT

La section 1.5.1 a servi à établir les bases théoriques des phénomènes se déroulant à l'ITÉT. Il est possible de transposer ces informations de façon à obtenir une expression mathématique pour l'impédance de l'ITÉT. La représentation retenue a été énoncée par un membre de l'équipe Polystim, dont le projet actuel est issu, et permet de bien expliquer tous les processus mis en cause à l'interface [Laaziri 2005]. Toutes les impédances sont mises en parallèle car elles peuvent se produire de façon indépendante (Figure 1-12).

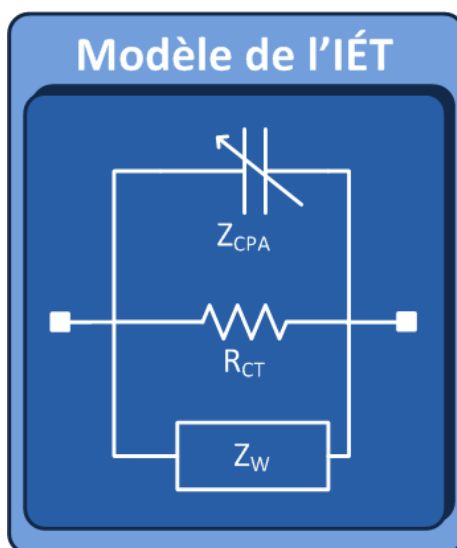


Figure 1-12 : Modélisation de l'ITÉT

En premier lieu, le paramètre Z_{CPA} est reconnaissable car il fut présenté à la section portant sur la notion de double couche électrique. Il s'agit d'une branche capacitive, C_{DL} étant la capacité de double couche, où les réactions faradiques sont présentes lorsque β est différent de 1.

Ensuite, la résistance de transfert de charge (R_{CT}) modélise le fait qu'un électron quitte l'électrode et se propage dans la solution, il s'agit donc d'une réaction purement faradique. Puisqu'un électron fuit dans l'électrolyte, il y a donc présence d'un véritable courant électrique lorsque cette réaction se produit.

Finalement, l'impédance de Warburg symbolise la variation de la concentration ionique autour des électrodes, il s'agit du phénomène de diffusion qui a été préalablement expliqué. L'analyse de l'équation permet de comprendre qu'il s'agit d'une impédance dont la phase est de $\pi/4$, ce qui signifie qu'elle est mi-capacitive, mi-faradique (équations (1-13) et (1-14)).

$$Z_W = \sqrt{\frac{2}{s}} \sigma \quad (1-13)$$

$$\sigma = \frac{RT}{n^2 F^2 S \sqrt{2}} \left(\frac{1}{C_R \sqrt{D_R}} - \frac{1}{C_O \sqrt{D_O}} \right) \quad (1-14)$$

Où S est la surface de l'électrode, $C_{R,O}$ et $D_{R,O}$ les concentrations et coefficients de diffusion des réducteurs et oxydants. Cette équation est dans le domaine de Laplace, ainsi la variable est s .

1.5.3 Valeurs des paramètres de l'IÉT

Il a été démontré qu'une évolution dans la valeur des paramètres de l'IÉT se produit en fonction du courant la traversant. Cette information est capitale puisqu'elle permet d'évaluer la proportion de courant se propageant dans les branches faradiques et capacitives et de tendre vers l'idéal, soit une interface purement capacitive.

1.5.3.1 Variation des paramètres

Les valeurs obtenues par [Laaziri 2005] sont valides pour des électrodes à menottes dédiées à un implant urinaire. Elles sont présentées ici afin de démontrer l'évolution qui a été observée dans ce cas (Tableau 1-3). Comme soupçonné, plus l'intensité du courant traversant l'interface est élevée, plus les réactions faradiques se produisent.

1.5.3.2 Valeurs des paramètres pour une matrice d'électrode

Une étape importante serait de déterminer ces paramètres pour une matrice d'électrodes. Malheureusement, aucune n'était disponible pour ces tests lors de la rédaction du mémoire.

Tableau 1-3 : Variation des paramètres de l'IÉT pour électrodes à menottes

Composant	R_{el} (k Ω)	R_{CT} (k Ω)	σ ($\Omega/s^{1/2}$)	C_{dl} (nF)	β
	10	2,09	602,2	731,3	0,95
I_{stim} (μA)	50	2,9	185,6	603	0,95
	500	3,479	36,12	44369	415,2
Erreur (%)	± 10	± 15	± 13	± 14	± 11

1.6 Conclusion

Ce premier chapitre a permis d'introduire les notions de base relatives à la stimulation des tissus nerveux. En premier lieu, les concepts d'anatomie reliés au projet ont été introduits. Par la suite, la théorie électrique des tissus nerveux a été citée, soit l'évocation des potentiels d'actions.

En accord avec ce dernier principe, la modélisation mathématique des phénomènes ioniques et électriques a pu être amenée sous deux formes basiques, le modèle passif et le modèle Hodgkin-Huxley. Une représentation mathématique pour un neurone complet a alors été introduite, soit les modèles du câble et de synapses.

Enfin, l'interface électrode-tissus et sa modélisation électrique a été énoncée. Le chapitre suivant présentera la problématique dans son ensemble et les différentes avenues qui sont étudiées de par le monde pour la combler.

CHAPITRE 2

RESTAURATION DE LA VISION ET LES IMPLANTS VISUELS

2.1 Introduction

Des cinq sens que possède l'être humain, la vision est l'un des plus importants pour assurer son autonomie lors des tâches quotidiennes. Plusieurs aides existent pour faciliter la vie des patients atteints d'un handicap visuel, mais aucune solution n'existe pour donner ou restituer la vue aux aveugles. Sachant cela, plusieurs équipes de recherche se sont lancées sur le sentier amenant à un objectif commun, remplacer le système visuel déficient.

Au préalable, la présentation des handicaps visuels et de la vision fonctionnelle sera faite. Puis les différentes pistes de solution seront énoncées en deux groupes, soit les solutions de type biologique qui regroupent les greffes de cellules souches et rétiniennes, ainsi que les pistes de nature électronique qui consistent en trois types d'implants; soit les implants rétiniens, du nerf optique et corticaux. En terminant, la solution adoptée par l'équipe Cortivision, dont fait partie l'auteur de ce texte, sera présentée. Enfin, la modélisation biomorphique corticale, nécessaire à ce projet, sera citée.

2.2 Les handicapés visuels

Au Québec seulement, plus de cent mille personnes vivent avec un handicap visuel plus ou moins sévère, ce qui constitue une prévalence d'environ 1,3%. Il s'agit donc d'un problème de santé important dans notre société et dont la présence est accrue dans les pays moins fortunés. En effet, dans le monde, le nombre de patients atteints d'un grave problème de la vue est estimé à environ 45 millions de personnes. Il s'avère donc important de développer des outils permettant d'augmenter l'autonomie des personnes handicapées. Depuis un certain nombre d'années, des aides existent, telles que des animaux dressés pour certaines tâches. Le développement de l'électronique pourrait apporter une solution novatrice via la discipline qu'est la bionique, dans le cas présent, il s'agit d'un implant visuel intracortical.

2.3 Vision fonctionnelle partielle

La vision fonctionnelle est celle qui permet de réaliser les tâches de la vie quotidienne de façon adéquate. Bien que la solution de nature bionique octroiera aux personnes non-voyantes l'espoir de retrouver une vue partielle leur permettant de retrouver une autonomie fonctionnelle, celle-ci demeurera primitive au niveau de la résolution visuelle et il n'est pas encore envisageable de gérer les couleurs ou peut-être même l'intensité de gris.

Ainsi, le nombre de points lumineux, aussi appelés phosphènes et qui seront expliqués plus en détail à la section 2.5.1, est limité par le nombre de sites de

stimulation, lui-même restreint par le nombre d'électrodes et l'énergie disponible à l'implant. Afin de déterminer la résolution minimale requise pour recouvrir une vision fonctionnelle, l'équipe de Normann a effectué des études sur plusieurs sujets [Cha et Normann, 1992a, Cha et Normann, 1992b, Cha et Normann 1992c]. À l'aide d'une pixellisation du champ visuel, ils ont établi qu'avec une résolution de 25 par 25 pixels monochromes, la vision obtenue correspondait à une acuité visuelle homologue à 20/30, sur l'échelle de Snellen, lorsque les pixels sont suffisamment près l'un de l'autre. Ce résultat représente le meilleur aboutissement théorique réalisable à l'aide d'une matrice d'électrodes de 25 par 25. De plus, ces résultats sont pour une image monochrome composée de plusieurs tons de gris, ce qui vient appuyer l'argument que ces données représentent un maximum théorique. L'importance de ces propos est de bien identifier la nuance entre la vue qui sera générée via le dispositif bionique et la vue d'un voyant sans handicap.

Il existe aussi des solutions qui ne sont pas de nature artificielle et qui visent aussi à restituer la vision aux personnes souffrant d'un handicap visuel, les pistes de solutions biologiques.

2.4 Les solutions biologiques

2.4.1 Greffe de cellules souches

Depuis quelques années, les greffes de cellules souches reviennent souvent dans l'actualité. Bien que beaucoup de débats demeurent quant à leurs utilisations, les

applications possibles permettraient de soigner plusieurs pathologies, y compris les handicaps visuels. Plusieurs groupes de recherche travaillent sur l'utilisation de ces cellules afin de restaurer la rétine. Peu de résultats intéressants sont sortis sur la place publique, une variante intéressante à tout de même été évoquée dans la célèbre revue *Nature*, soit une greffe rétinienne [Reh 2006].

2.4.2 Greffe rétinienne

L'histoire de la greffe rétinienne remonte à un bon moment. En effet, la première greffe réussie date des années 1920, alors qu'un don de rétine d'une salamandre normale avait donné la vue à une salamandre des cavernes (espèce aveugle). Dans les années 1950, la première greffe sur un mammifère a été réussie alors qu'un rat adulte a reçu une rétine de raton. Le rat ne retrouva pas la vision, mais ce dernier survécut à l'opération.

Plusieurs expériences furent réalisées sans grand succès jusqu'à l'année dernière, soit en 2006, lorsque des chercheurs britanniques ont réussi à greffer, un à un, des neurones visuels de la rétine chez des souris aveugles qui ont retrouvé une vision partielle [Reh 2006]. Pour ce faire, ils ont utilisés des cellules rétinienne de souriceaux plutôt que des cellules souches car ils ont pu démontrer que les cellules postnatales étaient plus efficaces pour produire les cellules à remplacer. Les résultats obtenus sont encourageants mais vont générer d'importants débats éthiques.

2.5 Les implants visuels

Un certain nombre d'approches sont basées sur la stimulation électrique de tissus nerveux. Deux méthodes sont basées sur la stimulation des éléments périphériques du système visuel et la dernière est appuyée sur l'excitation de la zone visuelle du cortex. En prologue, le phénomène de phosphène est présenté.

2.5.1 Les phosphènes

Comme présenté à la section 2.3, un phosphène est un point lumineux apparaissant dans le champ visuel suite à une stimulation mécanique, électrique ou magnétique. Les premiers phosphènes obtenus par une excitation de nature électrique corticale datent de 1929 par la stimulation à la surface du scalp [Foerster 1929]. Plusieurs avenues sont maintenant possibles, soit d'exécuter une stimulation au niveau de régions périphériques du système visuel, soit de la rétine et du nerf optique ou au niveau du cortex directement, que ce soit extra ou intracortical.

2.5.2 Implants rétinien

Deux variantes existent pour cette alternative d'implant visuel en fonction de l'endroit de stimulation, soit en dessous ou bien sur le dessus de la rétine. Dans le premier cas, la terminologie désigne les implants sub-rétiens et dans le second les implants épi-rétiens. L'inconvénient de ces deux techniques est qu'ils sont situés au début du système visuel et que toutes les pathologies affectant une région subséquente ne pourront pas être traitées de cette façon.

2.5.2.1 Sub-rétiniens

Aussi appelée la rétine de silicone (*silicon retina*), ce dispositif indépendant vise à ne remplacer que les photorécepteurs de la rétine dans les cas de dégénérescence rétinienne ou de rétinite pigmentaire. Des cellules électroniques photosensibles captent la lumière et chacune stimule, sans amplification préalable, les tissus se trouvant à proximité d'une électrode dédiée au capteur [Chow 2001]. Plusieurs avantages existent dans l'utilisation de cette méthode, soit qu'aucune source d'énergie externe n'est requise, qu'aucun traitement d'image n'est nécessaire, que le mouvement naturel des yeux est utilisé, et finalement, que tous les traitements biologiques des signaux visuels sont utilisés.

L'équipe d'*Optobionics*, voir Figure 2-1, sont les principaux maîtres d'œuvre de cette technologie dont le principal désavantage réside dans le fait que l'amplitude des courants engendrés par l'énergie photonique ne soit pas suffisante à la génération de phosphènes aux sites de stimulation [Weiland et Humayun 2003].

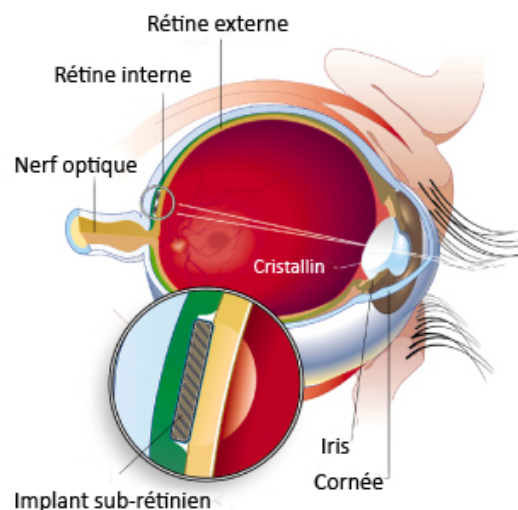


Figure 2-1 : Site d'implantation pour la prothèse sub-rétinienne

En ce qui concerne les tests, cette solution est avancée au niveau clinique puisqu'elle est sous évaluation depuis juin 2000 [Chow 2001, Chader 2005]. Plusieurs patients connaissent une augmentation de la qualité de la vision et celle-ci ne se limite pas aux zones implantées. Par contre, une partie des patients dont la vision s'était améliorée ont constaté une baisse de cette amélioration au fil des ans. L'efficacité de l'approche reste à être démontrée à long terme.

2.5.2.2 Épi-réiniens

Les pathologies visées par cette approche sont les mêmes que pour celles de la section précédente. Néanmoins, les similarités s'arrêtent là. Il s'agit d'un système plus complexe composé de trois parties distinctes, soit une partie d'acquisition et de traitement de l'image, un module de transmission utilisant les radiofréquences (RF) et finalement un stimulateur implanté (Figure 2-2). Cette architecture de systèmes est la même pour les différents types d'implants qui seront présentés aux sections 2.5.3 et 2.5.4 suivantes.

Les principaux avantages de cette option sont que la correspondance entre les

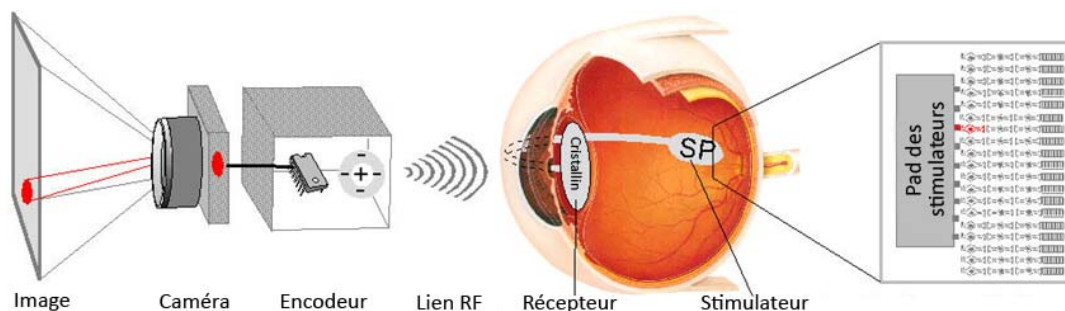


Figure 2-2 : Architecture de l'implant épi-réinien [Projekt Retina Implant]

sites de stimulation et l'endroit de l'image où se produit le phosphène est aisé, et que tous les traitements naturels du système visuel sont utilisés.

L'équipe de l'entreprise *Second sight* a débuté les tests cliniques en 2002, et ce sur six patients, et les résultats montrent une amélioration de la vision fonctionnelle [Second Sight]. Peu de détails sont disponibles concernant ces expériences. Plusieurs autres équipes de recherche ont pour objectif de réaliser un implant épi-rétinien [Wyatt et Rizzo 1996, Humayun, et al. 1999].

2.5.3 Implants et stimulation du nerf optique

Une équipe de l'université Catholique de Louvain en Belgique s'intéresse à la stimulation du nerf optique possédant un diamètre de 3 mm et étant composé de million de fibres nerveuses pour restaurer la vision [Veraart, et al. 1998, Veraart, et al. 2003].

Cette technique présente un avantage de taille, qui est de pouvoir générer plus de phosphènes dans le champ visuel qu'il y a de sites de stimulation : un sujet humain a pu décrire 64 phosphènes générés à l'aide de quatre électrodes seulement. Malheureusement, la correspondance cartographique entre le site de stimulation et l'image obtenue devient très laborieuse. La Figure 2-3 représente cette caractéristique.

L'architecture du système est globalement semblable à celle présentée à la Figure 2-2.

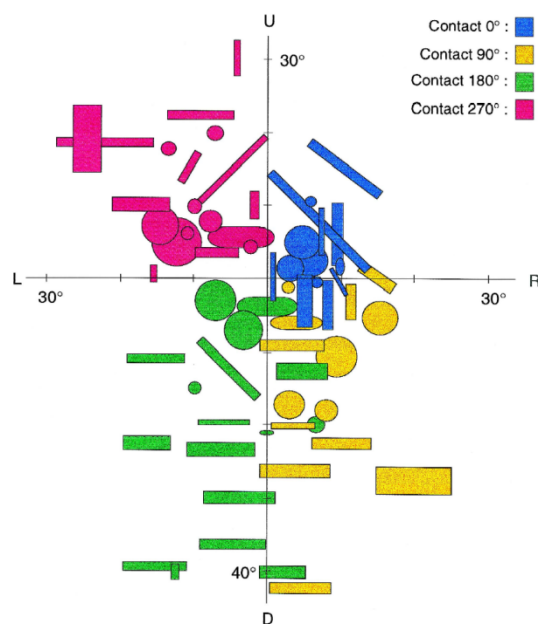


Figure 2-3 : Site Phosphène par site d'excitation pour l'implant du nerf optique [Veraart, et al. 1998]

2.5.4 *Implants corticaux*

Il y a maintenant près de 40 ans, Brindley a été le premier à démontrer que la stimulation corticale pouvait restaurer une vision fonctionnelle [Brindley et Levin 1968]. Depuis lors, cette avenue a été étudiée. Comme pour les implants rétiniens, il existe deux variantes de système pour les implants corticaux, soit ceux utilisant des électrodes de surface (extra-corticaux) et les autres utilisant des électrodes pénétrant à l'intérieur du cortex (intra-corticaux). Cette approche est la plus versatile au niveau des pathologies visées puisqu'elle vise à remplacer tout le système visuel périphérique.

L'architecture des systèmes est globalement semblable à celle présentée à la Figure 2-2 et sera maintenant expliquée dans les détails. La première partie du système sert à capter la scène et à en faire le traitement, elle est constituée d'un capteur d'images souvent composé d'une caméra et d'un module de traitement qui permet

d'extraire l'information importante de la scène et de la transformer en patron de stimulation, soit quels courants sont associés à quelles électrodes. Il est possible, par des méthodes diverses connues sous les noms de stéréoscopie passive et active, de générer des images stéréoscopiques, ce qui pourrait permettre aux patients de percevoir la profondeur [Doljanu 2007].

Ces données sont alors envoyées par le biais d'une antenne RF ou de fils percutanés qui fournissent à la fois l'énergie et les informations à la partie implantée au niveau du cortex. Sur le plan énergétique, la partie implantée est donc tributaire de la partie externe. Finalement, le dernier composant est composé de l'électronique des stimulateurs ainsi que des électrodes sur lesquels ils reposent et qui permettent de faire le lien avec les tissus nerveux du cortex visuel, c'est cette partie qui sera vue dans les prochaines sections du présent chapitre.

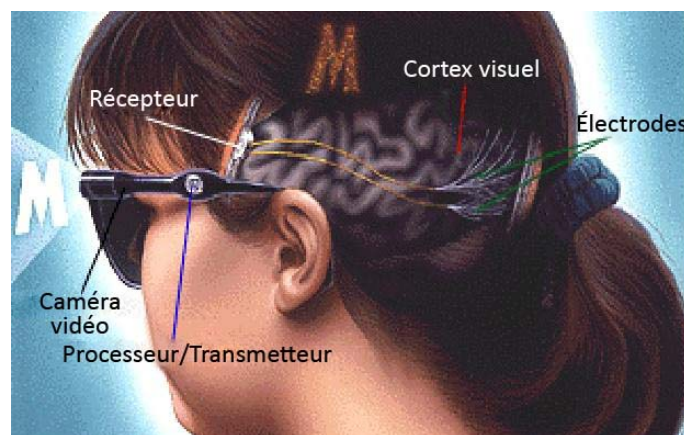


Figure 2-4 : Architecture typique d'un implant cortical

2.5.4.1 Extra-corticaux

Bien que cette approche soit plus facile à concevoir que son homologue, il n'en demeure pas moins que plusieurs inconvénients font rapidement surface. En premier lieu, la distance minimale entre deux électrodes pour que des phosphènes distincts soient détectés est d'environ 3 mm, ce qui a pour résultat une faible résolution spatiale. De plus, comme les électrodes sont à une distance assez importante de la zone visée, les courants de stimulation requis peuvent devenir assez importants, il n'est pas rare d'utiliser des intensités de courant de l'ordre de la dizaine de milliampère [Dobelle et Mladejovsky 1974, Dobelle Institute 2003].

Il a été démontré par Dobelle, un des précurseurs de cette technique, et ce chez un de ses patients, que les courants de cette ampleur pouvaient stimuler des foyers épileptiques sensibles et donc générer des crises [Kotler 2002]. Cet effet secondaire peu enviable explique le peu d'attention portée par la communauté scientifique face à cette approche. Néanmoins, plusieurs expérimentations chez l'humain ont permis de démontrer clairement qu'il est possible d'augmenter la qualité de la vision fonctionnelle.

2.5.4.2 Intra-corticaux

Un nombre important d'équipes de recherche ont pour mission de produire un prototype d'implant intra-cortical, outre le laboratoire de neurotechnologies Polystim, les principaux acteurs seront présentés.

2.5.4.2.1 *L'équipe de Normann à l'Université de l'Utah*

Normann a été le chef de file dans le développement des matrices d'électrodes avec une matrice de 10 par 10 électrodes dédiée à un implant visuel et qui est montrée à la Figure 2-5 [Normann s.d.]. Plus spécifiquement, les électrodes ont une longueur de 1,5 mm et sont espacées de 400 μm . Elles sont montées sur un substrat de silicium et les pointes sont recouvertes d'une couche de platine pour faciliter l'injection de charges. Le grand apport de Normann et de son équipe réside dans ces électrodes et dans leur biocompatibilité [Horch, et al. 1993]. Aucune publication récente n'émane de ce laboratoire au sujet de leurs avancées sur le développement d'un implant visuel.

2.5.4.2.2 *L'équipe de Troyk à l'institut de technologies de l'Illinois*

Le projet de Troyk et son équipe, le plus imposant quant au nombre de membres et son état d'avancement, consiste en un stimulateur à 1024 canaux séparés en 4 modules de 256 canaux d'une dimension d'environ $3,3 \times 3,3 \times 0,6 \text{ mm}^3$. La Figure 2-6 présente les explications concernant cet implant. Chacun des modules peut être

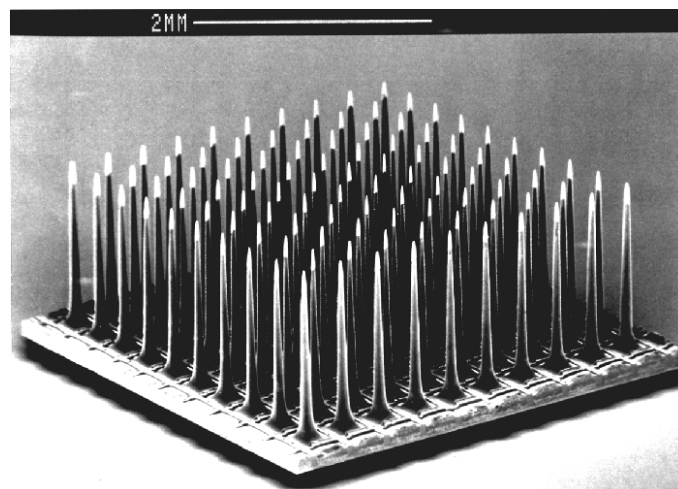


Figure 2-5 : Matrice d'électrodes de l'Université de l'Utah

subdivisé en 64 canaux indépendants [Agnew, et al. 2002, Troyk s.d.]. Un sous-module de 64 canaux est composé de 3 parties distinctes, la première est composée d'une antenne permettant de démoduler les informations transmises ainsi que d'alimenter le sous-module en énergie. La partie suivante permet de décoder et de traiter l'information reçue et finalement la troisième partie reçoit les données du second module et transmet les courants de stimulation aux tissus via les électrodes. Ce dernier composant du module de stimulation de 64 canaux est constitué de 8 parties comportant 8 électrodes et stimulateurs chacune.

Les expériences précliniques de l'équipe incluent l'utilisation d'un système de test

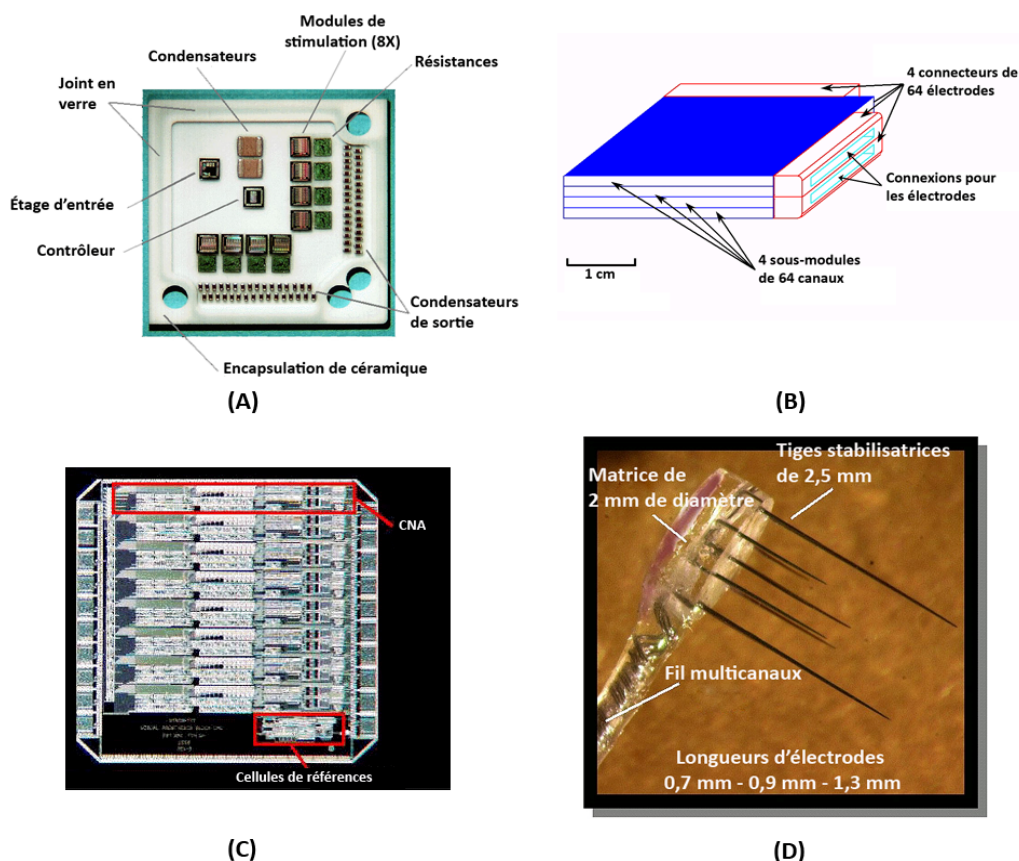


Figure 2-6 : Implant cortical de Troyk et al. (A) Module de stimulation de 8 électrodes (B) Implant de 256 canaux (C) Stimulateur 1 canal (D) Électrodes

animal, soit un macaque [Bradley, et al. 2005]. Un système à 152 électrodes fonctionnelles et à connexions percutanées a été implanté à ce dernier. L'objectif visé est de démontrer qu'il est possible de diriger l'attention d'un sujet à un point du champ visuel en stimulant le cortex visuel à l'endroit correspondant. Les résultats sont observés en regardant la saccade des yeux vers les coordonnées prévues par l'emplacement des électrodes et les résultats attendus ont été observés. Les résultats de l'équipe sont présentés à la Figure 2-7.

Après cinq mois d'expérimentation, une infection causée par le lien percutané a nécessité une opération d'urgence. Suite au rétablissement de l'animal, une baisse significative dans la performance de la tâche à réaliser a été remarquée. La diminution de la performance est probablement due à l'infection, mais les conclusions ne sont toujours pas vérifiées. D'autres équipes ont effectué des tests similaires sur les macaques [Tehovnik, et al. 2005, Bartlett, et al. 2005].

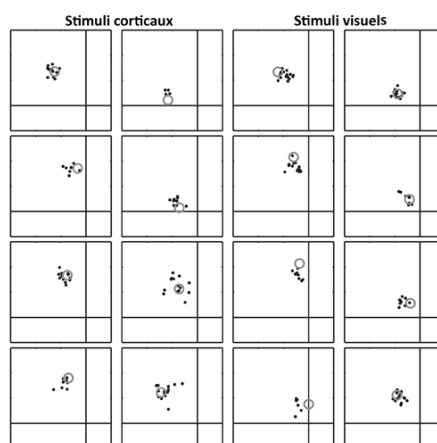


Figure 2-7 : Saccade de l'œil du primate en fonction des stimuli corticaux et visuels

2.5.4.2.3 *L'équipe de Wise à l'Université du Michigan*

Le stimulateur proposé par Wise et son équipe est constitué de sorte que les électrodes sont construites sur le substrat dont sont issus les circuits électroniques. De plus, les électrodes sont de taille variable et constituées de plusieurs sites de stimulation tout au long de leur verticale, ce qui a pour résultat que la stimulation se produit à des profondeurs différentes en fonction de l'électrode.

Le groupe projette un implant à 1024 sites de connexions établies sur 256 électrodes (4 sites de stimulation par électrodes sur une matrice de 16 par 16, voir la Figure 2-8) [Ghovanloo, et al. 2003]. Ces électrodes à sites de stimulation multiples représentent la percée principale fournie par le groupe.

2.5.5 *L'implant intra-cortical de Cortivision*

Il s'agit du projet dans lequel le présent travail s'insère. L'architecture du système est sensiblement la même que celle présentée dans les sections précédentes avec une

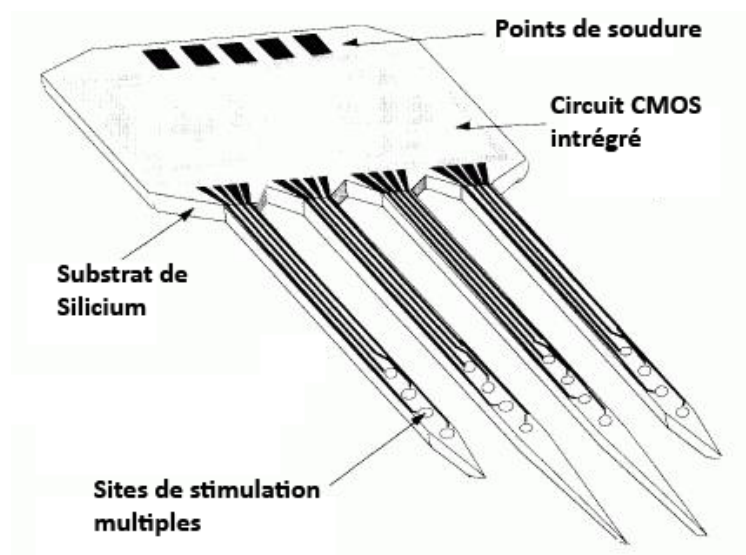


Figure 2-8 : Électrodes à plusieurs sites de stimulation

approche orientée vers la microélectronique. Le groupe utilise une matrice de microélectrodes de type monopolaire et biocompatible. L'espacement entre les électrodes est de l'ordre de 400 μm puisqu'il s'agit de l'espacement minimal pour que les phosphènes ne se chevauchent pas. La longueur de chacune des électrodes est d'environ 1,3 mm afin d'atteindre la 4^e couche du cortex visuel primaire, c'est à cette couche que tous les liens afférents aboutissent du système visuel périphérique et c'est pour cette raison que le site visé a été établi. Les détails sur le sujet ont été fournis au chapitre précédent. La matrice est constituée d'acier inoxydable et les pointes sont recouvertes d'une mince couche de platine afin d'augmenter l'injection de charge tout en diminuant l'impédance de l'électrode.

Comme présenté à la Figure 2-9, les stimulateurs sont composés de plusieurs regroupements de 16 électrodes reliés entre eux par un substrat flexible. Ce choix a été fait afin d'augmenter la zone pouvant être couverte par l'implant tout en suivant la courbure du cortex. Les matrices de 16 électrodes sont séparées en 4 canaux qui peuvent être stimulés simultanément où une seule électrode par canal peut être utilisée à la fois. Tous les sites ne peuvent donc pas être stimulés en même temps. Afin de réduire la puissance maximale totale consommée, un algorithme de tri est utilisé (*opposite sum sort*) afin d'ordonner la stimulation de chacun des canaux [Coulombe, et al. 2005].

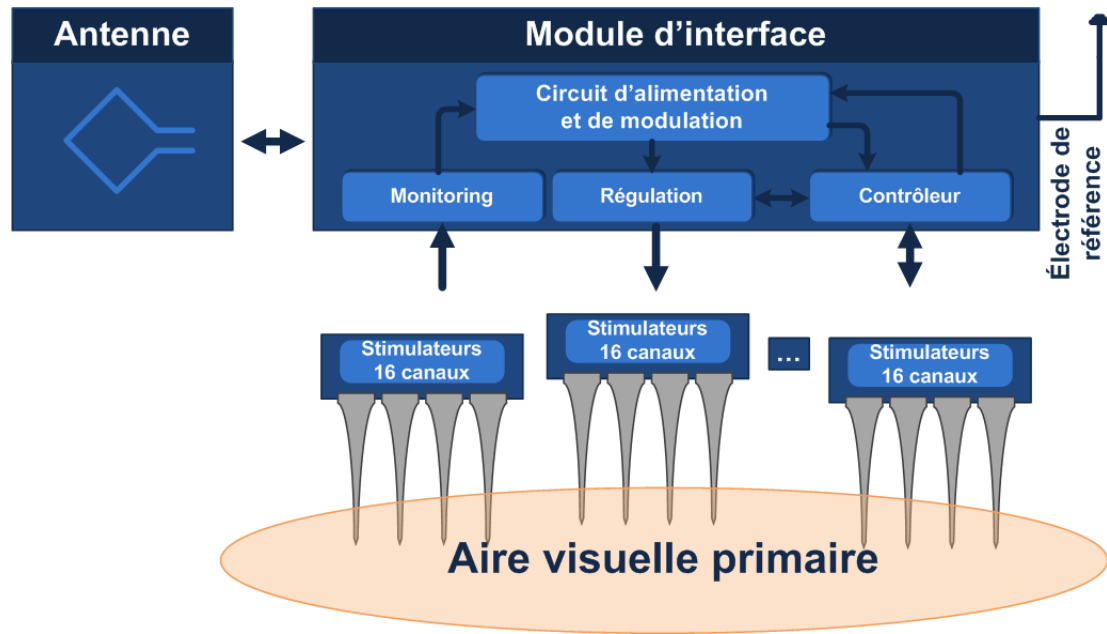


Figure 2-9 : Schéma bloc de l'implant intra-cortical de Cortivision

Afin de réduire le seuil d'excitation des cellules nerveuses corticales, une méthode dite de stimulation dynamique a été proposée [Coulombe, et al. 2005]. Il s'agit de fixer le potentiel de liquide interstitiel au potentiel V_{DD} , ce qui aura pour effet d'augmenter la différence de potentiel lors de la stimulation. Le résultat est une meilleure réponse des cellules corticales et une réduction de l'intensité du courant requis.

2.6 La modélisation biomorphique corticale

Les principaux acteurs dans le domaine de la recherche ayant pour objectif la création d'un implant visuel viennent d'être introduits. Ces équipes se sont penchées sur l'élaboration d'un système complet et fonctionnel, mais peu de résultats ont été

amenés concernant le choix de la forme des stimuli adaptés aux stimulateurs à haut parallélisme. De plus, les résultats théoriques tels qu'obtenus par Jezernik [Jezernik et Morari 2005], et étudiés en profondeur au troisième chapitre, n'ont pas été vérifiés, ni dans un modèle complexe, ni en test *in vivo*, mais seulement dans un modèle actif des tissus nerveux [Robillard, et al. 2006].

Les expériences chez les animaux étant onéreuses, un modèle biomorphique du cortex visuel serait nécessaire à l'établissement d'une procédure de tests achevée. La modélisation biomorphique de la 4^e couche du cortex visuel réalisée dans le cadre de ce travail sera présentée au quatrième chapitre; une revue de littérature des modèles corticaux, ou de cellules corticales biomorphiques, sera présentée dans cette partie de l'ouvrage. Il est à noter que la base de données du logiciel NEURON est une mine d'or quant à la recherche de modèles [Morse 2007].

2.6.1 Les neurones du néocortex de Mainen

Ce modèle a été construit de manière à déterminer l'influence de la structure des dendrites sur le patron de déclenchement de PA dans les cellules néocorticales [Mainen et Sejnowski 1996]. Quatre neurones de différents types, dont la structure provient de cellules biologiques, ont été reconstruits; neurones pyramidal et stellaire de la 3^e couche, neurone stellaire épineux (*spiny*) de la 4^e couche et neurone pyramidal de la 5^e couche.

La complexité de ce modèle réside dans les types de canaux ioniques présents dans les cellules artificielles; canaux potassium-dépendants rapides et lents, canaux sodium-dépendants et finalement canaux calcium-dépendants. C'est la présence de tous ces types de canaux qui permet la génération d'impulsions de façon répétitive (*spiking*).

Bien que la complexité des cellules soit intéressante, ce modèle ne convient pas à notre projet puisqu'il ne permet de simuler qu'un seul neurone à la fois, alors que les réactions constructives et destructives des liaisons synaptiques nous intéressent. De plus, un facteur important demeure la stimulation extracellulaire et elle est absente de cette modélisation. Les différents canaux ioniques peuvent par contre être utilisés.

2.6.2 Utilisation du modèle de Mainen pour l'enregistrement extracellulaire

Un exemple de réutilisation de modèle existant est celui de Gold, qui approfondit le travail de Mainen, afin d'élaborer une méthode d'enregistrement extracellulaire permettant d'obtenir les paramètres des compartiments du modèle du câble pour un neurone biologique [Gold, et al. 2007]. Les canaux ioniques ont été conservés ainsi que la structure des cellules. Ce travail n'est valide que pour un neurone et non pas pour un réseau de neurone. Néanmoins, l'enregistrement extracellulaire étudié ici permet de constater le fonctionnement des mécanismes de stimulation et d'enregistrement accomplis hors de la cellule. Un exemple accessible sur le site officiel du logiciel NEURON permet aussi d'étudier ces mécanismes [Carnevale 2007].

2.6.3 Réseau de neurones de grande envergure d'Anderson

Le modèle consiste en une région corticale réaliste d'environ 800 mm par 800 mm et inclut sept différentes classes de neurones, organisées par leur couche corticale, par leurs propriétés excitatrices ou inhibitrices ainsi que par leurs caractéristiques électrophysiologiques [Anderson, et al. 2007]. Ce réseau a été élaboré afin d'étudier l'effet d'une stimulation externe sur la propagation et l'évolution d'une activité épileptique imminente. Il s'agit d'un effort pour explorer l'espace des paramètres de stimulation, afin de découvrir des avenues thérapeutiques pouvant soulager les patients souffrant d'épilepsie. La dynamique cellulaire est gérée par le modèle HH et les axones ne sont constitués que d'un seul compartiment. Les cellules neuronales sont au nombre de 1440 avec un total de 5760 connexions synaptiques.

Plutôt que d'utiliser le logiciel NEURON, cette modélisation a été programmée dans le langage informatique C. Il s'agit d'un travail semblable à celui réalisé dans le cadre de ce projet de maîtrise mais où aucun aspect stochastique n'a été tenu en compte. Par ailleurs, le point faible est la modélisation axonale qui ne comporte qu'un seul compartiment; l'effet de la géométrie des axones n'est pas tenu en compte alors qu'elle pourrait avoir un effet important.

2.7 Conclusion

Ce chapitre a introduit la problématique entourant la création d'un implant visuel ainsi que les principaux acteurs œuvrant dans le domaine. Une attention particulière a

été apportée pour établir l'état d'avancement et les contributions de chacun des groupes.

Ensuite, il a été convenu qu'une méthode d'identification appropriée des variables entourant la stimulation des tissus nerveux, de manière à réduire l'énergie requise à l'excitation neuronale, passait par la création d'un modèle de grande envergure et réaliste du cortex visuel primaire. Pour ce faire, plusieurs classes de cellules doivent être représentées, tout aussi bien au niveau électrophysiologique que dans leur géométrie dendritique et axonale.

Un modèle basé sur le logiciel NEURON est à privilégier par rapport à un modèle produit en un langage de programmation informatique puisqu'il permet de simplifier l'approche du problème. Un modèle purement mathématique est à exclure vu la complexité de la tâche à accomplir.

Maintenant que les modalités d'analyse sont connues, les connaissances de base par rapport à la stimulation électrique doivent être introduites de manière à bien connaître les différentes variables des stimuli d'excitation.

CHAPITRE 3

STIMULATION DES TISSUS NERVEUX

3.1 Introduction

Le corps de ce travail porte sur l'analyse des paramètres pouvant servir à réduire l'énergie requise par l'électronique de sortie du système implanté d'une prothèse visuelle, soit par les stimulateurs. Deux approches existent, la première tend à réduire la puissance consommée directement par l'électronique des stimulateurs et la seconde tend à réduire l'énergie requise en sortie, soit celle dissipée dans la charge des stimulateurs. La deuxième vision est plus intéressante car elle permet des gains substantiellement plus importants. Afin de réduire l'énergie dissipée à la sortie de l'implant, il est important d'étudier les principes de base de la stimulation des tissus nerveux, objet principal de ce chapitre. La première étape est d'introduire les notions particulières à l'implant visuel, ensuite la stimulation électrique en générale sera exposée avant de discuter des différents paramètres des stimuli. Enfin, les électrodes seront prises en compte et des techniques de compensation seront aussi introduites.

3.2 Particularité de l'implant visuel

Comme il a été constaté dans le second chapitre, un nombre minimal de sites de stimulation est requis pour pouvoir restituer une vision partielle à un patient dont la vue est déficiente. Cette contrainte impose un nombre de stimulateurs élevé et, par le fait même, une consommation énergétique importante. Cette dernière est fonction du nombre de sites d'excitation, et par rapport à une autre application bionique requérant la stimulation des tissus nerveux, la demande en puissance est nettement supérieure. En somme, l'analyse de l'excitation neuronale appliquée à un implant visuel entraîne des considérations relativement à la consommation énergétique de même qu'à la taille des stimulateurs intégrés.

3.3 Stimulation électrique

Dans le cadre de ce travail, le concept désigne l'utilisation d'un courant ou d'une tension de nature électrique afin de générer une réponse physiologique dans les tissus d'un organisme vivant. Des avantages et des inconvénients sont reliés aux trois différents types de stimulation : courant, tension et charges électriques manipulées par des capacités commutées. Les méthodes seront présentées dans les prochaines sections. L'utilisation de capacités commutées est très récente et les attentes élevées n'ont pas pu être dûment vérifiées.

3.3.1 Courant

Lorsqu'un courant est utilisé, il s'agit de la stimulation électrique en courant des tissus. C'est le mode le plus employé car il présente un avantage certain sur l'utilisation d'une tension. Cet avantage provient du fait que l'impédance de la charge est en constante évolution. La charge désigne ici les électrodes, les interfaces électrode-tissus (IÉT) ainsi que les tissus eux-mêmes. Ainsi, l'emploi d'un courant permet d'assurer un contrôle précis de la quantité de charge, intégrale du courant dans le temps, qui sera déplacée ou injectée par l'onde d'excitation peu importe l'impédance de la charge [Merrill, et al. 2005]. L'usage d'un courant est forcément plus effectif et sécuritaire en raison de cette caractéristique. L'emploi des capacités commutées tend à des résultats semblables mais est peu utilisé pour le moment dans la stimulation des tissus nerveux.

La grande faiblesse de la technique de stimulation en courant réside dans sa maigre efficacité énergétique lorsque le courant est délivré dans une charge à impédance complexe, telle que les électrodes et les tissus nerveux. Les travaux de [Simpson et Ghovanloo 2007] ont permis de démontrer cet aspect en comparant l'efficacité énergétique des trois techniques (Tableau 3-1). L'utilisation d'un courant est nettement moins efficace énergétiquement qu'une stimulation en tension.

De plus, les stimulateurs à courant contrôlé ont des architectures qui peuvent devenir souvent assez complexes comparativement à ceux utilisés pour la stimulation

en tension contrôlée [Ghovanloo 2006, Merrill, et al. 2005]. Il s'agit d'un inconvénient important dans le cas d'un implant visuel intracortical où l'espace est limité.

3.3.2 Tension

La stimulation en tension permet d'observer l'inverse de la stimulation en courant, soit une sécurité faible pour une efficacité énergétique accrue [Ghovanloo 2006, Merrill, et al. 2005, Kelly 2003]. Le faible taux de sécurité provient, comme déjà expliqué, de l'évolution de l'impédance de la charge dans le temps. Ainsi, avec une stimulation en tension, le courant circulant dans la charge et la quantité de charge déplacée et injectée ne sont plus contrôlés. Un courant important pourrait alors circuler dans les tissus et des dommages pourraient être occasionnés. Pour cette raison, la stimulation en tension contrôlée doit être effectuée tout en observant le courant injecté dans les tissus neuronaux.

L'efficacité énergétique accrue de la stimulation en tension par rapport à celle en courant provient, en partie, du fait que la composante réactive de la charge est utilisée pour stocker de l'énergie et qu'une fraction est réutilisée lors de la seconde phase du

Tableau 3-1 : Efficacité énergétique des différents types de stimulateurs [Simpson et Ghovanloo 2007]

Paramètre	Résultats de mesures		
	Tension	Courant	Capacités commutées
Charge (C)	1,89E-6	1,48E-6	1,87E-6
Énergie sortie (J)	1,09E-6	0,64E-6	1,52E-6
Puissance sortie (W)	0,13E-3	8,02E-5	0,19E-3
Énergie entrée (J)	1,19E-6	0,99E-6	1,57E-6
Puissance entrée (W)	0,14E-3	0,12E-3	0,24E-3
Efficacité (%)	92	65	77

Résultats de mesures dans une charge RC. L'énergie et la puissance en entrée dénotent ce qui est fourni aux stimulateurs alors que les valeurs en sortie donnent ce qui est généré pour la stimulation des tissus. L'efficacité est le rapport entre la puissance en sortie et la puissance disponible.

stimulus, soit le courant inverse [Kelly 2003].

Comme l'architecture d'un stimulateur à tension contrôlée est simple, l'espace utilisé sur un dé de silicium serait aussi limité en comparaison à un stimulateur utilisant des courants [Ghovanloo 2006].

3.3.3 Capacités commutées

Cette option, introduite récemment, semble le meilleur compromis avec les deux autres cas [Ghovanloo 2006]. En somme, la sécurité et le contrôle de la stimulation sont respectés tout en possédant une efficacité énergétique se situant entre les stimulations en courant et en tension. Une capacité commutée est un condensateur cerné par des commutateurs en aval et en amont, qui permettent la charge et la décharge contrôlée de ce dernier (Figure 3-1). Ainsi, il est possible d'y stocker de l'énergie et de la décharger dans les tissus nerveux à un moment ultérieur. De plus, le design d'un stimulateur à capacités commutées peut être simple.

Même si les résultats traitant de cette application des capacités commutées semblent encourageants, des travaux futurs pourront confirmer ou discréditer cette

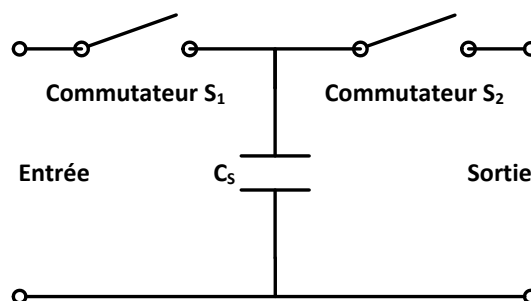


Figure 3-1 : Capacité commutée

option. Malgré que les capacités commutées soient particulièrement intéressantes, la suite du travail traitera de l'utilisation de la stimulation à courants contrôlés.

3.4 Paramètres de l'onde de stimulation

La compréhension de l'effet des différents paramètres de l'onde de stimulation est primordiale à l'établissement des critères optimaux de stimulation des tissus nerveux.

3.4.1 Stimulation monophasique vs biphasique

La stimulation monophasique est une impulsion de courant d'une amplitude et d'une durée prédéterminées, I_{0m} et T_{0m} , suivie par l'absence d'un courant jusqu'à l'impulsion suivante. Une impulsion de courant d'amplitude et de durée déterminées (I_{0b} , T_{0b}) suivie par une seconde impulsion d'amplitude inverse et de durée prédéfinies (I_{1b} , T_{1b}), avec le couple (I_{0b} , T_{0b}) pouvant être différents du couple (I_{1b} , T_{1b}), est définie comme étant une stimulation biphasique. Les Figures 3-2 (A) et (B) montrent les deux cas. Lorsque l'intégrale de l'impulsion excitante sur la durée est exactement l'inverse de celle de courant inverse, la stimulation est dite balancée en charge, sinon elle est dite non-balancée. La différence est visible sur les Figures 3-2 (B) et (C). Autre définition importante, lorsque l'amplitude du courant de stimulation fourni à l'électrode de stimulation est négative, celui-ci est dit courant cathodique, alors qu'il est nommé courant anodique lorsqu'elle est positive. Les seuils d'excitation de cellules pour une stimulation cathodique sont moins élevés que pour la stimulation anodique,

la raison étant que le premier dépolarise directement la membrane des tissus alors que le second l'hyperpolarise. Il peut alors se produire un blocage anodique, soit la génération d'un potentiel d'action par l'abaissement du potentiel de seuil dû à une hyperpolarisation excessive [Merrill, et al. 2005, Rubinstein, et al. 2001].

L'avantage de la stimulation monophasique est simple; le seuil d'activation des tissus, soit l'amplitude du courant de l'impulsion excitatrice pour une durée donnée, est inférieur au seuil obtenu lors de l'emploi de la stimulation biphasique. Ceci peut être expliqué par le fait que la deuxième phase de l'onde biphasique tend à contrer l'effet de la première [Rubinstein, et al. 2001].

Malheureusement, la stimulation monophasique présente un désavantage notable, soit qu'elle n'est pas du tout sécuritaire [Merrill, et al. 2005]. En effet,

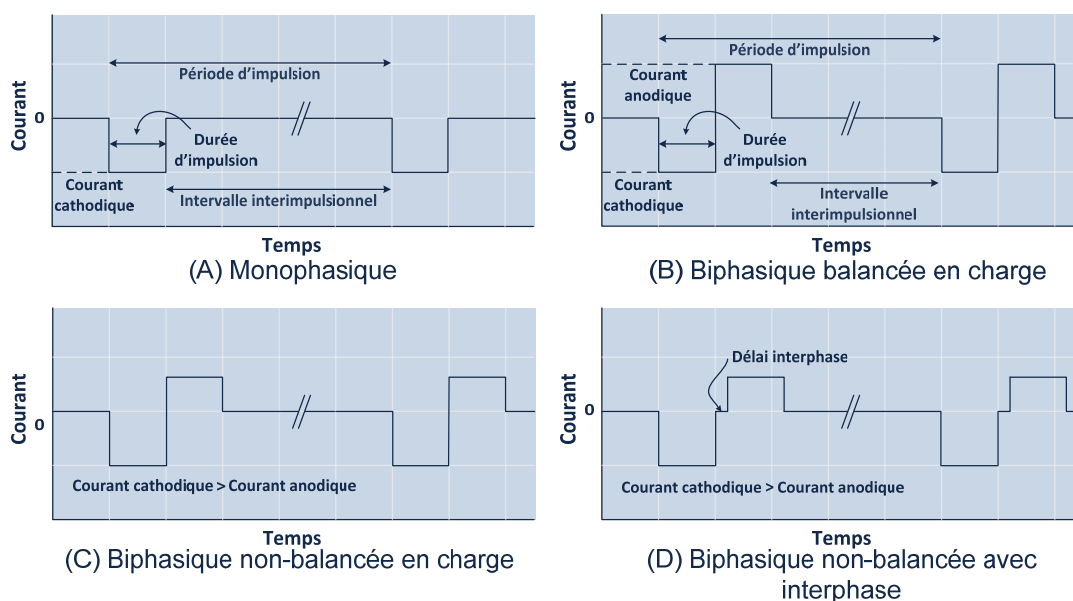


Figure 3-2 : Caractéristique d'une onde de stimulation

l'objectif de la deuxième phase de la stimulation biphasique est de contrer le déplacement et l'injection des charges qui se sont produites lors de la phase d'excitation, cette phase sera appelée l'inversion de courant.

3.4.2 Interphase de la stimulation biphasique

Les deux phases de la stimulation biphasique peuvent être séparées par un délai nommé interphase (Figure 3-2 (D)). Plus cette durée est longue, plus le seuil d'excitation tend vers celui d'une stimulation monophasique. Par contre, si le délai d'interphase est trop élevé, il sera impossible de contrer un transfert de charge car la molécule dissoute aura migré loin de l'électrode de stimulation [Merrill, et al. 2005]. Ainsi, il est impossible de réduire le seuil d'excitation d'une stimulation biphasique à celui d'une stimulation monophasique sans avoir un effet néfaste sur les tissus nerveux. Par contre, cette avenue demeure beaucoup plus sécuritaire que la stimulation monophasique. Une étude approfondie en fonction des ondes excitatrice et d'inversion de courant permettent de choisir la durée optimale.

3.4.3 Train d'impulsions

Un train d'impulsions désigne un regroupement d'impulsions qui sont répétés plusieurs fois selon une fréquence d'impulsion (Figure 3-3). Ce concept est à différencier de la fréquence de stimulation, qui désigne la répétition des trains dans le temps. Les trains servent à augmenter la réponse des tissus à une excitation de façon à générer une série de potentiel d'action ou à assurer une réponse nerveuse face à un

stimulus qui serait subliminaire avec une seule impulsion. Il se produit alors que le signal communiqué aux neurones environnant l'électrode de stimulation est plus puissant.

3.4.3.1 Train et potentiel d'électrode

Lors d'une phase excitatrice, l'électrode de travail est connectée au stimulateur et un courant la traverse, puis ce point est déconnecté et retourne en circuit ouvert. Il reste alors une accumulation de charges dans la capacité de double couche. L'électrode se décharge alors dans l'interface. Les explications qui suivent sont renforcées par la Figure 3-4.

S'il s'agit d'une stimulation cathodique monophasique, le potentiel de l'électrode devient alors plus négatif. Avec la répétition du stimulus, le potentiel devient de plus en plus négatif et les réactions deviennent de plus en plus irréversibles (Merrill, et al. 2005).

La stimulation biphasique permet de ramener le potentiel de l'électrode vers le

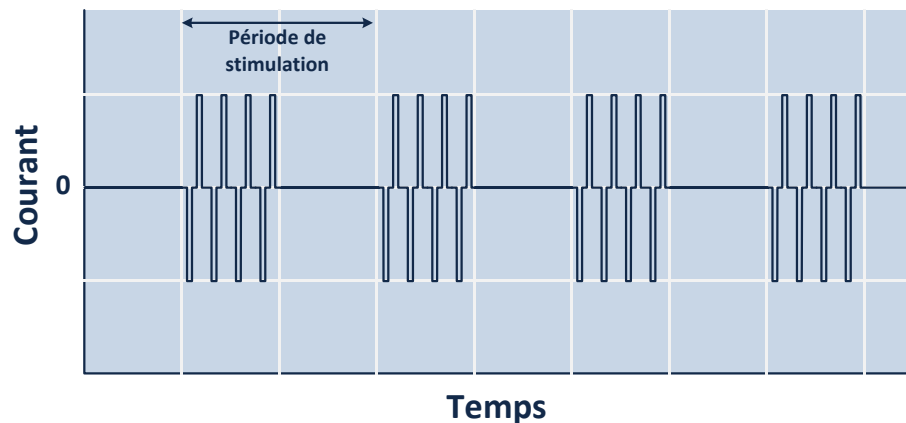


Figure 3-3 : Train d'impulsions et période de stimulation

potentiel d'électrode (équilibre) et de réduire ou faire disparaître les réactions irréversibles. Comme une partie seulement du courant cathodique de la phase excitatrice a servi à charger la partie capacitive de l'IÉT, une partie seulement du courant est requis afin de ramener l'électrode au potentiel d'électrode. Quatre cas de figure peuvent être observés et séparés en deux groupes déjà définis, soit les stimulations balancées et non-balancées en charge.

Lors d'une stimulation du premier type (monophasique), un courant supérieur à celui requis pour décharger la partie capacitive de l'IÉT est employé, ce qui a pour conséquence qu'au fil des stimulations, le potentiel de l'électrode deviendra de plus en plus positif et qu'avec le temps, la stimulation entrera dans un mode irréversible.

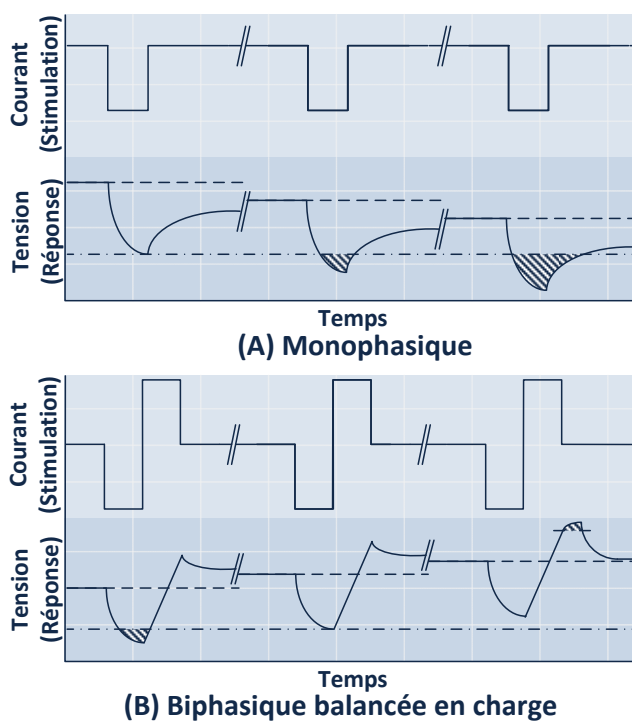


Figure 3-4 : Courant d'inversion et importance dans la sécurité de la stimulation

Pour les stimulations du second type (biphasique), trois différents événements peuvent se produire, selon que le courant soit insuffisant, juste suffisant ou trop important pour ramener la tension au potentiel d'électrode. En somme, pour une stimulation parfaitement sécuritaire, le but est de rapporter en tout temps la tension de l'électrode de travail à son potentiel de repos. Pour ce faire, il importe que le courant de la phase de courant inverse soit en mesure de décharger la partie capacitive de l'IÉT.

3.4.4 Stimulation monopolaire vs bipolaire

Cette caractéristique est relative à la configuration des électrodes et non pas aux stimulateurs, plus spécifiquement à la différence dans la surface de contact de l'électrode de stimulation et de l'électrode de retour de courant. Une stimulation est dite monopolaire lorsque les impédances de l'électrode de retour sont fortement inférieures à celles de l'électrode de stimulation. Ceci est possible lorsque la première électrode possède une surface de contact beaucoup plus grande que celle de la deuxième. L'effet excitant à l'électrode de retour peut alors être négligé car la densité des courants ioniques circulant près de cette dernière lors de la stimulation est faible. En somme, lors d'une stimulation monopolaire, seuls les tissus entourant l'électrode de stimulation reçoivent un signal suffisamment fort pour que des potentiels d'action soient générés.

Lors de la stimulation bipolaire, les impédances de l'électrode de stimulation et

celles de retour de courant sont du même ordre de grandeur. Ainsi les densités de courants ioniques générés par la stimulation électrique sont aussi du même ordre de grandeur, mais d'amplitude inverse. Comme il est possible de produire des potentiels d'action par dépolarisation et par hyperpolarisation, mais avec des seuils différents, une activité neuronale résultante pourrait être observée près des deux électrodes.

Dans le cas d'un implant visuel, les phosphènes ne doivent être générés qu'à un endroit précis, soit à l'électrode de stimulation. Pour cette raison, une stimulation monopolaire est à privilégier.

3.4.5 Forme d'onde

En considérant la consommation énergétique de l'étage de sortie d'un système implanté, une caractéristique importante reste à étudier, soit la forme de l'onde qui servira à l'excitation des tissus et celle qui servira à l'inversion de courant. Il a été démontré qu'un choix judicieux de la forme d'onde permet théoriquement de réduire de façon significative l'énergie qui sera employée à la génération d'une réponse dans les tissus nerveux [Sahin et Tie 2007, Jezernik et Morari 2005]. Il est facile d'effectuer une analyse de base de la réponse des tissus à une excitation en utilisant le modèle passif, en supposant que le potentiel de la membrane doit passer du potentiel de repos au potentiel de seuil. Il s'agit d'une méthode similaire à celle utilisée par Jezernik pour établir que l'onde énergétiquement optimale pour la stimulation des tissus nerveux est l'exponentielle croissante [Jezernik et Morari 2005].

La méthode traditionnelle impose d'utiliser une impulsion rectangulaire en courant. L'avantage de cette méthode réside dans la simplicité de la conception de stimulateurs ainsi que dans la facilité du contrôle de la quantité de charge déplacée et injectée lors de la stimulation. De plus, une multitude d'études *in vivo* ont été réalisées en utilisant ce type de stimulation [Kanda, et al. 2000, Rubinstein, et al. 2001].

Tous les types de formes d'onde peuvent être utilisés, la difficulté du choix réside dans le compromis à faire entre sécurité, efficacité et consommation énergétique. Aussi, la simplicité dans l'architecture des stimulateurs doit être prise en compte, et ce surtout dans l'élaboration de l'étage de sortie d'un implant visuel.

Dans ce mémoire, une attention particulière a été portée à l'élaboration d'une méthode de test afin de pouvoir comparer l'efficacité et la consommation énergétique en fonction de plusieurs types d'ondes, soit la rectangulaire, les demie et quart de période d'une sinusoïde, les exponentielles croissante et décroissante, la sinusoïde hyperbolique, la reconstruction d'une fonction à partir d'une somme de sinusoïde tel que stipulé par le théorème de Fourier, les linéaire croissante et décroissante, et finalement, la gaussienne (Tableau 3-2). Toute forme arbitraire pourrait aussi être vérifiée par cette approche.

3.4.6 Courbe de l'intensité en fonction de la durée

Cette courbe est utilisée dans la littérature pour exprimer le courant de seuil en fonction de la durée d'un stimulus électrique [Gulrajani 1998, Rubinstein, et al. 2001,

Sahin et Tie 2007, Jezernik et Morari 2005]. Deux informations peuvent en être extraites, le courant de rhéobase et la chronaxie, tel que démontré à la Figure 3-5.

Le courant de rhéobase est le courant minimum devant circuler dans les tissus nerveux pour que des potentiels d'actions soient générés, et ce peut importe la durée de l'impulsion. La chronaxie représente la durée de stimulation associée à un courant de deux fois le courant de rhéobase. Comme la courbe est associée à un stimulus rectangulaire, la chronaxie désigne la durée de la stimulation qui, lorsque associée à

Tableau 3-2 : Formes d'onde de stimulation étudiées

N ^o	Nom	Expression
1	Rectangulaire (Rect)	$I_0 [u(t) - u_{-T_0}(t)]$
2	Sinusoïde (½ période) (½Sin)	$I_0 \sin\left(\frac{\pi}{T_0}t\right) [u(t) - u_{-T_0}(t)]$
3	Sinusoïde (¼ période) (¼Sin)	$I_0 \sin\left(\frac{\pi}{2T_0}t\right) [u(t) - u_{-T_0}(t)]$
4	Exponentielle croissante (ExpC)	$I_0 e^{t/\tau} [u(t) - u_{-T_0}(t)]$
5	Exponentielle décroissante (ExpD)	$I_0 e^{-t/\tau} [u(t) - u_{-T_0}(t)]$
6	1er & 2e harmoniques de l'onde rectangulaire (Four)	$I_0 \left(\sin\left(\frac{\pi}{T_0}t\right) + \frac{1}{3} \sin\left(\frac{3\pi}{T_0}t\right) \right) [u(t) - u_{-T_0}(t)]$
7	Sinusoïde hyperbolique (Sinh)	$I_0 \sinh\left(\frac{t}{\tau}\right) [u(t) - u_{-T_0}(t)]$
8	Linéaire croissante (LinC)	$I_0 t [u(t) - u_{-T_0}(t)]$
9	Linéaire décroissante (LinD)	$I_0 (t - T_0) [u(t) - u_{-T_0}(t)]$
10	Gaussienne (Gauss)	$I_0 e^{-\left(\frac{t-T_0}{T_0}\right)^2} [u(t) - u_{-T_0}(t)]$

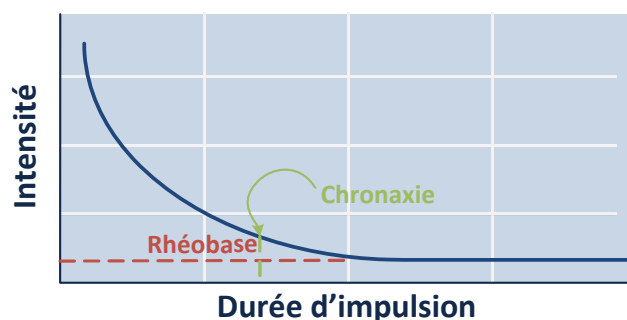


Figure 3-5 : Caractéristique d'une courbe intensité-courant d'un stimulus carré

son courant de seuil, est optimale au point de vue énergétique.

3.5 Stimulation et impédance électrode-tissus

Une notion primordiale est la charge telle que vue par l'électronique de stimulation. En effet, les tissus nerveux ne représentent qu'une fraction de cette dernière, il faut aussi tenir compte de l'impédance des électrodes et des interfaces électrode-tissus. En fait, selon des données physiologiques [Ulinski, et al. 1999], la fraction d'énergie qui sera dépensée dans les tissus en comparaison avec celle qui sera utilisée dans les électrodes est minime. De plus, la majorité des processus à tenir en compte pour la sécurité de la stimulation peuvent être prédits par l'analyse de l'IÉT [Merrill, et al. 2005]. En somme, dans la stimulation des tissus nerveux, IÉT constitue un domaine d'analyse tout aussi important que les cellules nerveuses elles-mêmes [Laaziri 2005].

3.6 Réduction supplémentaire d'énergie

Des techniques pouvant être utilisées afin de réduire les seuils d'excitation des tissus ont été vues, et par conséquent l'énergie requise à la génération de potentiels d'action peut être diminuée. D'autres méthodes peuvent aussi être utilisées afin de tenir compte de l'évolution de l'impédance de la charge tout au long de la durée de vie de l'implant, ce qui permettra d'en augmenter l'efficacité énergétique.

3.6.1 Compensation de la partie imaginaire de l'électrode

Dans la théorie des lignes de transmission, un critère est émis concernant le

transfert optimal d'énergie à une charge au travers un lien d'impédance connue. Le principe impose d'annuler la composante réactive du système et d'obtenir une résistance de charge égale à la résistance de la ligne de transmission. Le rendement est alors de 0,5. La Figure 3-6 représente cette option qui peut être appliquée, en partie, à la stimulation des tissus nerveux afin d'optimiser le transfert d'énergie entre les électrodes et les tissus nerveux en annulant l'énergie réactive et en la transférant en énergie résistive.

Pour obtenir un transfert énergétique maximal, les conditions suivantes doivent être remplies.

$$R_C = R_L + R_S \quad (3-1)$$

$$X_C = -(X_L + X_S) \quad (3-2)$$

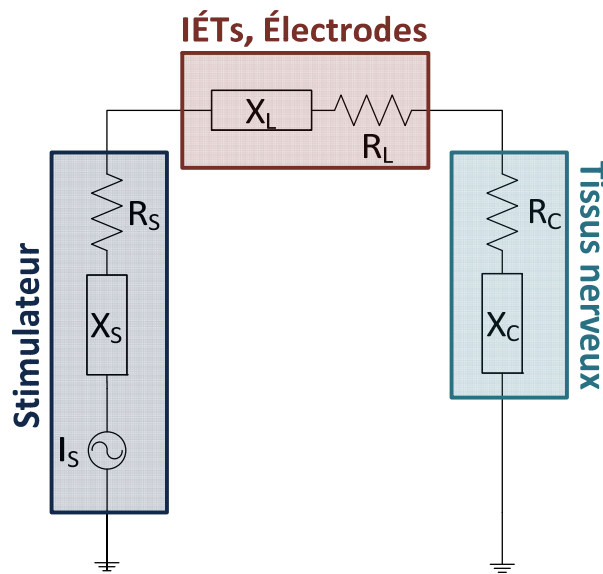


Figure 3-6 : Ligne de transmission

Comme la partie réactive de l'impédance des tissus tend à être nulle et qu'au niveau de l'électrode cette impédance est fortement capacitive, la compensation du stimulateur devrait être de nature inductive. Pour cette raison, cette technique est difficilement utilisable dans le cas d'un implant visuel pour cause de manque d'espace, les inductances utilisant une grande zone sur un dé. De plus, pour remplir le critère résistif, une résistance négative devrait être utilisée, ce qui pose aussi certains problèmes au niveau de l'espace. En somme, cette technique produit une augmentation importante de la taille des stimulateurs.

3.6.2 Stimulation adaptative

La compensation d'électrode permettrait d'adapter la stimulation à l'impédance de l'électrode et de l'interface électrode-tissus à un moment donné. La stimulation adaptative permettrait, elle, d'augmenter l'efficacité de la technique en effectuant le « monitoring » de l'impédance globale de la charge, et ce, en modifiant l'impédance afin que la stimulation soit toujours adéquate tout au long de la durée de vie de l'implant. La déviation de l'impédance de la charge des stimulateurs influence directement l'intensité des courants des stimuli, et cette correction permettrait d'assurer une efficacité de l'électronique de sortie tout au long de la durée de vie de l'appareil.

3.7 Conclusion

La théorie de base traitant de la stimulation électrique a été présentée dans ce

chapitre. Les divers types de stimulateurs (courant, tension et capacités commutées) ont été évoqués et les paramètres permettant une excitation effective, ainsi que leurs utilisations, ont été exposés. Finalement, deux éléments à adjoindre aux stimulateurs afin d'augmenter le transfert énergétique ont été proposées.

La suite du travail traitera des procédures permettant d'évaluer l'efficacité énergétique et la sécurité des stimuli en fonction des paramètres présentés dans le présent chapitre.

CHAPITRE 4

PROCÉDURE D'ÉVALUATION DES PARAMÈTRES DE STIMULATION

4.1 Introduction

Le Chapitre 3 exposait les principes de base concernant la stimulation des tissus nerveux, des notions importantes sur les paramètres des stimuli ainsi que des hypothèses sur la réduction de la consommation énergétique.

Le Chapitre 4 propose la méthodologie de vérification et d'analyse des préceptes dévoilés au chapitre précédent. La procédure complète a pour objectif d'identifier la forme d'onde et les paramètres de stimulation qui permettent d'obtenir une sécurité maximale et un rendement énergétique optimal.

L'étape initiale servira à obtenir les courbes de l'intensité en fonction de la durée d'impulsion pour les différentes formes d'onde introduites. Les courbes obtenues serviront à déterminer l'intensité du courant de seuil, et ainsi, à vérifier quelle est l'énergie minimale requise à la génération de potentiel d'action. L'énergie dépensée par l'électronique ne fait pas partie de nos préoccupations car il est possible, avec celle utilisée présentement (miroirs de courant), de générer plusieurs formes d'onde par reconstruction. De plus, elles permettront de calculer la concentration de produits

réduits (CPR) par la réaction d'oxydoréduction qui découlent du passage d'un courant de stimulation au travers de l'interface électrode-tissus. Subséquemment, les courbes permettront de conclure de l'efficacité énergétique et de la sécurité des stimuli.

4.2 *Courbe Intensité-Durée*

La courbe Intensité-Durée (CID) fait partie des éléments très révélateurs de l'efficacité d'un stimulus. Comme elle permet d'identifier les niveaux de courant requis à la sollicitation de PA, il s'agit d'un élément essentiel à notre investigation. Trois versions seront obtenues, la première sera analytique, soit en obtenant une expression mathématique de l'excitation d'un modèle passif de la membrane cytoplasmique. Une modélisation de la membrane de type HH [Robillard, et al. 2006] constituera la seconde option, alors que la dernière sera obtenue à l'aide du logiciel NEURON. Ce dernier consiste en un modèle complexe des tissus nerveux, soit d'un réseau biomorphe de la 4^e couche du cortex visuel primaire.

4.2.1 *Fonctions analytiques*

Il s'agit d'une méthode similaire à celle utilisée à maintes reprises dans la littérature mais qui est étendue ici à plusieurs types de formes d'onde. Le point de départ est le modèle passif de la membrane cytoplasmique, tel que vu au 1^{er} chapitre, où la fonction de transfert est calculée à l'aide de la Figure 1-9 (équation (4-1)), dans lequel un courant de stimulation i_{stim} (équation (4-2)) circule et où s'ensuit une variation de potentiel entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule (v_m), de l'ordre de la

différence entre la tension de seuil et la tension de repos (v_{diff}), et ce en un temps T_0 . En utilisant le domaine de Laplace, il est possible d'en obtenir les expressions analytiques des CID (équation (4-3)).

$$i_{stim}(t) = I_0 i_{stim_0}(t) \quad (4-1)$$

$$Z_{mem}(s) = \frac{R_{CAN}}{R_{CAN}C_{MEM}s+1} \quad (4-2)$$

$$I_0(T_0) = \frac{v_{diff}}{L^{-1}\{I_{stim_0}(s)Z_{mem}(s)\}|_{t=T_0}} \quad (4-3)$$

où I_0 représente le coefficient du Tableau 3-2 et $i_{stim_0}(t)$ est la fonction d'onde normalisée, aussi visible dans ce même tableau. R_{CAN} et C_{MEM} sont respectivement la résistance des canaux ioniques et la capacité membranaire alors que s est la variable dans le domaine de Laplace. Enfin, v_{diff} est la tension de seuil à laquelle on a soustrait le potentiel membranaire de repos et T_0 est la durée de l'impulsion excitatrice.

4.2.2 Analyse du modèle de simulation simplifié (HH)

Les solutions analytiques permettent de visualiser les tendances que prendront les résultats. Dans le cas du modèle HH, la cible est l'étude des comportements des stimuli lorsque les déviations des résistances membranaires sont tenues en compte.

4.2.2.1 Construction d'un modèle (HH)

Le travail effectué utilise les différentes équations citées dans la section traitant du modèle HH, et les implémente sous MATLAB Simulink. Le modèle ainsi obtenu respecte les spécifications du modèle proposé par Hodgkin et Huxley, les courants sont

en nanoampères et l'échelle de temps est en millisecondes. Une conversion d'unités doit être faite pour que les résultats soient utilisés avec des modules fonctionnant sous d'autres unités. Globalement, la modélisation comporte deux points de membranes cytoplasmiques, les résistances intra et extracellulaire ainsi que les interfaces électrodes-tissus. Comme il s'agit d'une stimulation monopolaire, la seconde électrode peut être négligée tel que démontré à la Figure 4-1.

4.2.2.2 Méthodologie de simulation du modèle simplifié (HH)

Une procédure de convergence itérative est utilisée afin d'estimer la valeur du seuil de déclenchement d'un PA au niveau du modèle HH. Un potentiel d'action est détecté lorsque le potentiel de la membrane devient positif lors d'une simulation. L'intensité du stimulus est incrémenté graduellement jusqu'à la détection de la réaction voulue, la valeur de l'incrément de courant est alors divisé par deux et la

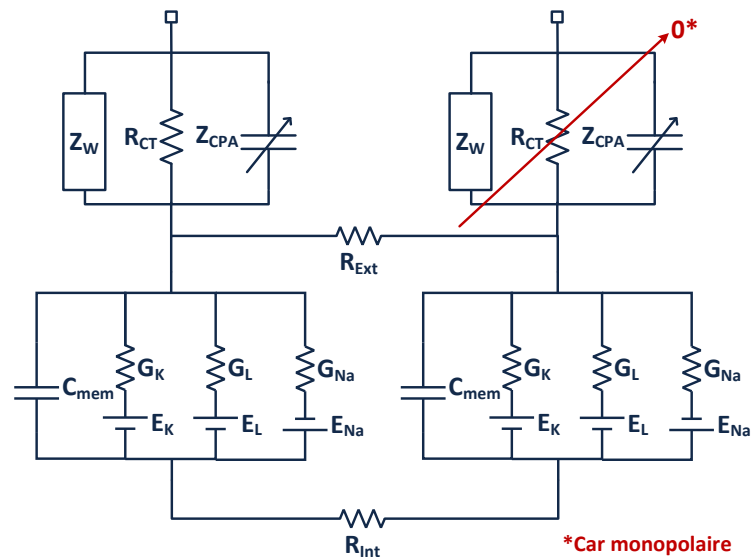


Figure 4-1 : Modélisation HH avec électrodes

nouvelle valeur du courant de départ est le dernier courant n'ayant pas généré d'effet. Ce procédé est répété jusqu'à ce que le critère d'arrêt soit rencontré, c'est-à-dire que la précision exigée soit atteinte. La méthode est répétée pour un nombre fini de durées d'impulsion et pour les différentes formes d'onde. Seule l'excitation du type monophasique est étudiée par cette méthode.

L'effet de la variation des conductances ioniques sur les seuils peut être étudiée par l'analyse des courants en modèle HH, la modélisation biomorphique de la 4^e couche de V1 permet des expérimentations plus poussées qui mèneront à des résultats intéressants car plus près de la réalité.

4.2.3 Modèle biomorphique

Cette modélisation est réalisée en deux phases, l'étape initiale permet de générer l'architecture du réseau, c'est-à-dire les informations sur les neurones, les connexions synaptiques et les électrodes à partir du logiciel Matlab. La phase ultérieure emploie les données de la première partie et recrée un modèle biomorphique du cortex visuel, à l'aide du logiciel NEURON, et l'inclut dans un environnement comportant un banc d'essai évolué.

4.2.3.1 Construction d'un réseau de neurone artificiel

La construction d'un réseau de neurone permet de vérifier plusieurs facteurs mis de côté avec les deux premières méthodes, soit l'effet de la distance entre l'électrode et les neurones, la réaction d'un groupe de cellules, les conséquences constructives et

destructives des liaisons synaptiques et le comportement de la géométrie et du positionnement des électrodes sur l'efficacité de la stimulation. Aussi, un point essentiel pourra être vérifié pour l'onde exponentielle croissante, soit l'ajustement de la constante de temps (τ) qui est primordiale à son rendement énergétique.

- *Génération d'un réseau biomorphe*

Le réseau correspond à la 4^e couche du cortex visuel et les liens afférents et efférents sont présents. Les premiers pré-excitent le réseau de neurone de la seconde couche alors que les seconds permettent de visualiser les réponses nerveuses, tant excitatrices qu'inhibitrices. En somme, le réseau de neurone généré par Matlab est composé de trois couches de cellules artificielles inter-reliées remplissant chacune un des rôles décrits plus haut (Figure 4-2).

- *Les neurones artificiels du réseau*

Les cellules nerveuses peuvent être des deux types présentés au Chapitre 1, soit

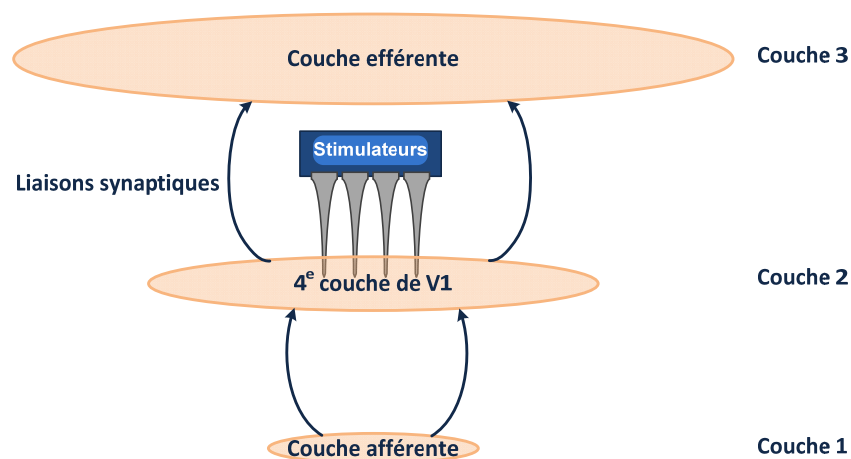


Figure 4-2 : Couche multiple du réseau biomorphe

pyramidale ou stellaire, et avoir une fonction excitatrice ou inhibitrice. Les probabilités d'appartenir à l'un ou à l'autre des groupes suivent une loi uniforme où les seuils sont définis dans le Tableau 1-1. Enfin, un neurone est donc défini par sa position géométrique, son type et sa fonction. Le nombre de neurones constituant les différentes couches augmente avec le numéro de la couche de sorte qu'un maximum de connexions efférentes soit présent. Les équations (4-4) à (4-7) suivantes donnent le nombre de soma composant les différentes couches, où le nombre de neurones de la n^e couche (N_n), suit une loi normale fonction du nombre de neurones composant la 1^{ère} couche (N_0).

$$N_n \sim N(\mu_n, \sigma_n) \quad (4-4)$$

$$\mu_n = N_0 \alpha^{n-1} \quad (4-5)$$

$$\sigma_n = (\mu_n - 1)/3 \quad (4-6)$$

$$\alpha = \log_{N_0} \left[\frac{\text{Densité volumique} \times (1 - N_0)}{1 - N_0^n} \right] \quad (4-7)$$

où $N(\cdot)$ est la loi normale de moyenne μ_n et d'écart-type σ_n . La Figure 4-3 présente un réseau simple de soma obtenu à l'aide de cette méthode.

- *Les connexions entre les neurones du réseau*

La probabilité qu'une connexion entre deux neurones existe dépend de leurs couches respectives ainsi que de la distance les séparant. Comme deux types de neurones forts différents sont présents, les lois régissant leurs connexions varient. Dans le cas des cellules pyramidales, le père doit nécessairement être situé sur une couche

inférieure à celle du fils, alors que pour les cellules stellaires, le père et le fils doivent partager la même couche.

La probabilité d'une connexion ($P[Conn_{i,j}]$) entre deux somas (i et j) séparés par une distance ($d_{i,j}$) est exprimée à l'aide de la fonction de répartition ($\Phi(\cdot)$) de la loi normale et est fonction de l'écart-type de la position des neurones de la 1^{ère} couche (σ_0), du numéro de couche n et du type de neurone, soit pyramidal (p) ou stellaire (s) (équation (4-8)).

$$P[Conn_{i,j}] = 1 - \Phi\left(\frac{d_{i,j}}{(\sigma_0)_{p,s}^{10/\sqrt{n}}}\right) \quad (4-8)$$

Les connexions synaptiques sont caractérisées par deux attributs, soit les poids et délais synaptiques fonctions du type de neurones, soit stellaire (s) ou pyramidal (p). Le poids synaptique, ou gain synaptique (G_{SYN}), est une fonction stochastique suivant une

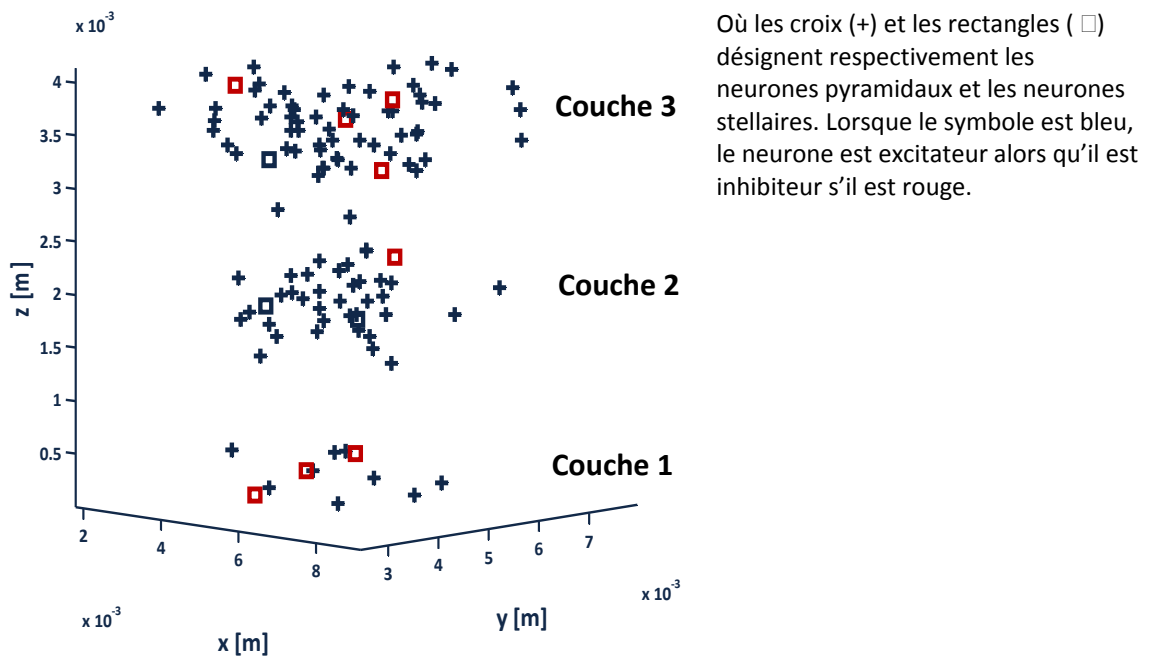


Figure 4-3 : Soma du réseau à nombre faible de neurones

loi gaussienne ($N(\cdot)$) (moyenne (μ_G) et écart type (σ_G) spécifique au gain synaptique) normalisée par le nombre de liens efférents (N_{CONN}) (équation (4-9)).

$$G_{SYN} \sim (N(\mu_G, \sigma_G) / N_{CONN})_{s,p} \quad (4-9)$$

Le délai synaptique (D_{SYN}) est constitué d'une composante constante (D_0) commune à toutes les synapses et d'une composante fonction de la longueur de la synapse (L_{SYN}) ainsi que de la vitesse de propagation (v_p) (équation (4-10)).

$$D_{SYN} = (D_0 + L_{SYN}v_p)_{s,p} \quad (4-10)$$

Les données relatives à la structure du réseau sont générées et ensuite enregistrées dans un fichier de type texte.

- *Génération des axones biomorphiques*

Afin de rendre le réseau plus réaliste, les axones doivent être transformés en compartiments axonaux. Pour ce faire, un algorithme récursif a été implémenté. La fonction reçoit en entrée la position du point d'origine de l'axone et un tableau comportant la liste de positions des somas des neurones à atteindre. Il s'agit d'un algorithme par agglomération. Le nombre de centroïdes est calculé en fonction de la distance moyenne (d_{moy}) entre le point de départ ($(x, y, z)_{cent}$) et de tous les i points d'arrivée ($(x, y, z)_i$) (équation (4-11)). Ensuite, la position des centroïdes est calculée à l'aide d'une fonction probabiliste uniforme. Les i points d'arrivés sont regroupés en agglomération selon leurs distances r_i avec les divers centroïdes (équation (4-12)).

$$d_{moy} = \sum_{n=1}^i [(x, y, z)_{cent} - (x, y, z)_n] \quad (4-11)$$

$$r_i = \sqrt{d_{x_i}^2 + d_{y_i}^2 + d_{z_i}^2} \quad (4-12)$$

où $d_{x,y,z}$ sont les distances entre le centroïde et le point i selon les axes x , y et z .

Un compartiment est créé à partir du point de départ, dans la direction formée par le vecteur passant par le point de départ et le centroïde, mais de la longueur définie préalablement. Les coordonnées d'arrivée d'un compartiment ($x_{a_i}, y_{a_i}, z_{a_i}$) sont fonction de la longueur constante du compartiment (l_c), du point de départ ($x_{d_i}, y_{d_i}, z_{d_i}$) et des angles (θ , ϕ) dont le premier est l'angle selon les axes x et y et le second selon l'axe z . Enfin, une composante probabiliste est ajoutée aux angles suivant une loi uniforme ($U(\cdot)$), (équations (4-13) à (4-17)).

$$x_{a_i} = x_{d_i} + l_c \cos(\theta_i + U(\sigma_\theta)) \sin(\phi_i + U(\sigma_\phi)) \quad (4-13)$$

$$y_{a_i} = y_{d_i} + l_c \sin(\theta_i + U(\sigma_\theta)) \sin(\phi_i + U(\sigma_\phi)) \quad (4-14)$$

$$z_{a_i} = z_{d_i} + l_c \cos(\phi_i + U(\sigma_\phi)) \quad (4-15)$$

$$\theta_i = \begin{cases} \pi + \tan^{-1} \left| \frac{d_{y_i}}{d_{x_i}} \right|, & d_{x_i} < 0 \cap d_{y_i} < 0 \\ \pi - \tan^{-1} \left| \frac{d_{y_i}}{d_{x_i}} \right|, & d_{x_i} < 0 \cap d_{y_i} \geq 0 \\ 2\pi - \tan^{-1} \left| \frac{d_{y_i}}{d_{x_i}} \right|, & d_{x_i} \geq 0 \cap d_{y_i} < 0 \\ \tan^{-1} \left| \frac{d_{y_i}}{d_{x_i}} \right|, & d_{x_i} \geq 0 \cap d_{y_i} \geq 0 \end{cases} \quad (4-16)$$

$$\phi_i = \begin{cases} \pi - \cos^{-1} \left| \frac{d_{z_i}}{r_i} \right|, & d_{z_i} < 0 \\ \cos^{-1} \left| \frac{d_{z_i}}{r_i} \right|, & d_{z_i} \geq 0 \end{cases} \quad (4-17)$$

Cette fonction se réappelle d'elle-même jusqu'à ce que tous les points d'arrivée aient été rejoints. Des exemples de compartiments axonaux générés sont donnés à la Figure 4-4. Les données sur les compartiments sont enregistrées dans un fichier texte.

- *Enregistrement des données du réseau*

Le dernier module utilise les données créées par les deux premiers et les regroupe de façon à simplifier la génération du modèle, sous le logiciel en amont, soit NEURON. Les regroupements produits sont spécifiés pour les somas, les connexions synaptiques et les compartiments. Aussi, les données sur les électrodes sont produites, la section suivante en donne tous les détails. Le tout est enregistré dans des fichiers de type texte.

- *Création des électrodes de stimulation et/ou de lecture*

Dans plusieurs des travaux portant sur des modèles d'envergure, l'électrode est

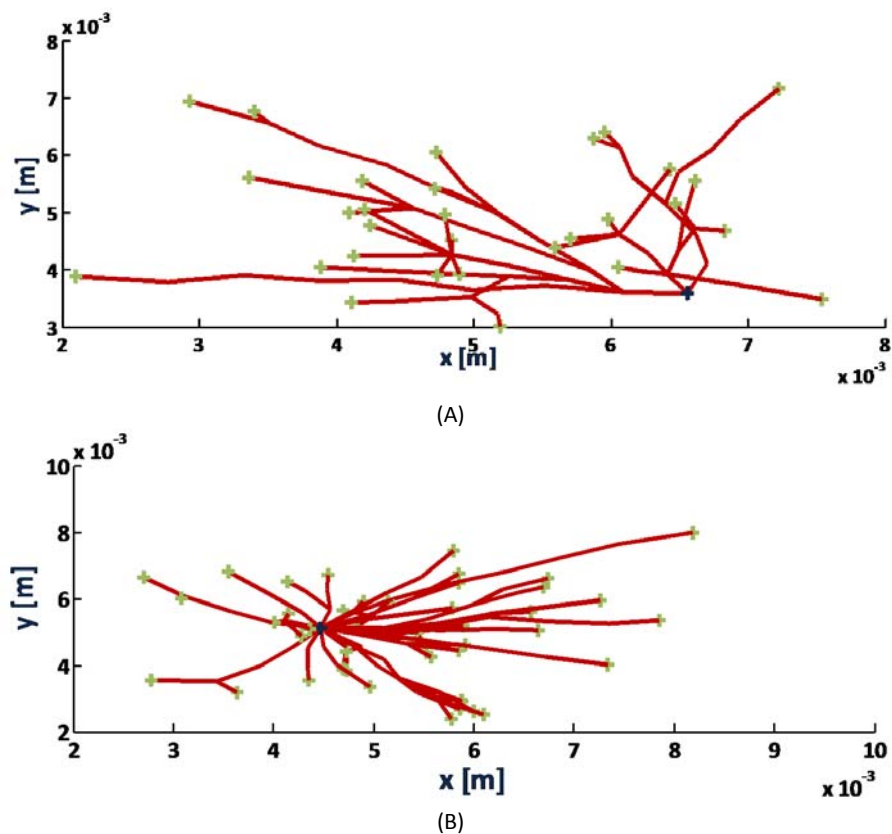


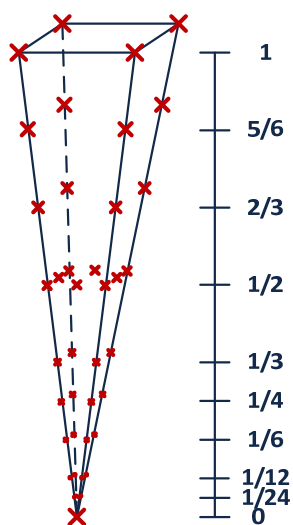
Figure 4-4 : Neurones pyramidal (A) et stellaire (B).

La croix (+) bleu représente le soma de départ et les croix (+) vertes les i points d'arrivée.

souvent considérée comme étant un point ponctuel dans l'espace. À l'échelle des cellules nerveuses, cette hypothèse est fautive, car la pointe dénudée de l'électrode est grande comparativement à la taille des somas. Une modélisation plus adéquate est présentée dans ce travail. L'électrode est vue comme une somme de points ponctuels distribués de façon à ce que la densité des courants à certains endroits soit plus importante afin de mimer l'effet de bord. La Figure 4-5 montre les sources telles qu'elles sont distribuées pour fin de modélisation.

- *Le logiciel NEURON*

Le logiciel NEURON est un environnement de simulation développé pour la modélisation de neurones, simples ou complexes, ainsi que de réseaux de neurones aussi simples ou complexes. Il a été écrit conjointement par des chercheurs de deux universités, Duke et Yale.



L'effet de coin entraîne une concentration du courant sur les bords et vers la pointe de l'électrode. La répartition du courant est telle que :

- ~10% présente sur les faces
- ~90% sur les coins et pointes

Parmi les 90% de courant concentré sur les bords, une majorité de celui-ci est regroupé vers la pointe.

- ~43% de la pointe au tiers de l'électrode
- ~57% du tiers à la fin de la partie dénudée

Cette représentation est totalement arbitraire mais tend à mimer le comportement d'une électrode réelle. Des points pourraient être ajoutés pour plus de ressemblance.

Figure 4-5 : Modélisation des électrodes

L'Annexe D présente dans les détails le fonctionnement du logiciel et l'Annexe F montre les détails des fichiers de simulations de l'auteur. Pour le moment, il suffit de mentionner que c'est sur cet environnement de simulation qu'une partie importante du travail a été réalisée.

4.2.3.2 Méthodologie de simulation du réseau

Le réseau construit précédemment est chargé dans l'environnement de travail par un script dédié. L'électrode étant composée d'une sommation de sources ponctuelles, le potentiel extracellulaire créé par le courant qui y circule est calculé à l'aide de l'équation (1-5) du premier chapitre.

Plusieurs options sont disponibles, soit de déterminer les paramètres du réseau, c'est-à-dire d'en obtenir le courant de rhéobase et la constante de temps, d'effectuer une simulation singulière pouvant vérifier tous les paramètres ayant été expliqués au Chapitre 3, et d'obtenir les CID en fonction de ces mêmes paramètres. Il est aussi possible d'analyser l'effet de la variation des paramètres spécifiques à la stimulation biphasique, aux trains d'impulsions ainsi que d'étudier les conséquences de l'espacement des électrodes lors de la stimulation bipolaire.

- *Paramètres du réseau*

En se reportant aux équations décrivant les diverses formes d'onde, il apparaît que la relation donnant l'exponentielle croissante possède une différence importante, soit qu'il y a deux variables, l'amplitude et la constante de temps. Il devient important

de trouver une méthode pour identifier cette dernière. La constante de temps peut être obtenue à l'aide de la CID de l'onde rectangulaire. En utilisant la formule la décrivant, il suffit de trouver le courant de rhéobase ainsi qu'un seul autre point de la courbe pour obtenir l'information désirée à l'aide de l'équation (4-18). La constante de temps du réseau (τ) est fonction du couple d'Intensité-Durée (I_0, T_0) et du courant de rhéobase (I_{RH}) qui doit être mesuré de façon expérimentale.

$$\tau = T_0 / \ln(I_0 / (I_0 + I_{RH})) \quad (4-18)$$

- *Simulation singulière*

À l'aide de l'interface usager, il est possible de spécifier les paramètres d'une simulation et d'en effectuer le test complet. Cette fonction peut être utilisée pour les simulations de grande envergure où un seul ensemble de paramètres doit être éprouvé, par exemple pour visualiser l'effet de la stimulation bipolaire sur un réseau de très grande densité.

- *Courbes d'Intensité-Durée*

Il s'agit d'une fonction qui lance une simulation de longue durée qui aboutit à l'obtention des CID pour chacune des formes d'onde étudiées (Tableau 3-2). L'algorithme est sensiblement le même que celui présenté à la section 4.2.2.2. Dépendamment de la complexité du réseau de neurones généré, cette simulation peut s'étendre de quelques heures à plusieurs semaines.

- *Analyse des paramètres de la stimulation biphasique*

Cette procédure permet d'engendrer deux CID distinctes, la première a trait à la durée du délai d'interphase et la seconde est fonction du ratio d'amplitude ou de la durée des deux phases de manière à obtenir une stimulation balancée en charge. Seul le stimulus rectangulaire est étudié par cette méthode.

- *Analyse des paramètres des trains d'impulsions*

Les trains d'impulsions se caractérisent par le nombre de répétitions pendant la durée correspondant à la période de stimulation. L'examen réalisé ici permet d'établir les seuils d'activation en fonction du nombre de répétitions du stimulus. Les stimulations biphasique et monophasique sont observées.

- *Analyse de l'espacement des électrodes lors de la stimulation bipolaire*

Lors de la stimulation bipolaire, l'espacement entre les électrodes devient important car les champs reliés à chacune de ces dernières s'additionnent. La courbe des seuils d'excitation en fonction de cet espacement est obtenue par cette procédure.

4.3 *Calcul énergétique*

L'impédance telle que vue par la source a été abordée préalablement. Il est à noter qu'aucune solution temporelle analytique n'est disponible en ce qui concerne l'impédance de l'interface électrode-tissus [Laaziri 2005].

Il est donc impossible d'obtenir une équation quantifiant l'énergie fournie par la source lors de la stimulation, une méthode numérique doit donc être envisagée. Cette

méthode implique l'utilisation de Matlab Simulink pour créer un modèle adéquat de la charge des stimulateurs. Le modèle reconstruit est présenté à la Figure 4-6.

L'énergie totale vue par la source (E_{TOT}) est l'intégrale du courant de stimulation (i_{stim}) multiplié par la somme des tensions, soit celles aux bornes des tissus (v_{tiss}) et des électrodes (v_{E1} , v_{E2}) (équations (4-19) et (4-20)). Comme la stimulation est de type monopolaire, la tension aux bornes de l'électrode de retour ($v_{E2}(t)$) est considérée comme étant nulle.

$$E_{TOT}(t) = \int_0^{T_0} i_{stim}(t) [v_{tiss}(t) + v_{E1}(t) + v_{E2}(t)] dt \quad (4-19)$$

$$E_{TOT}(t) = \int_0^{T_0} P_{TOT}(t) dt = L^{-1} \left\{ \frac{1}{s} P_{TOT}(s) \right\} = L^{-1} \left\{ \frac{I_{stim}(s)^2}{s} Z_{TOT}(s) \right\} =$$

$$L^{-1} \left\{ \frac{I_{stim}(s)^2}{s} \right\} * L^{-1} \{ Z_{TOT}(s) \} \quad (4-20)$$

où P_{TOT} est la puissance totale, $L^{-1}\{\cdot\}$ est la transformée de Laplace inverse, s est la variable dans le domaine de Laplace et Z_{TOT} est l'impédance vue par la source.

La partie de l'expression traitant du courant de stimulation peut être obtenue, mais l'inversion de l'expression dans le domaine de Laplace de l'impédance de l'IÉT

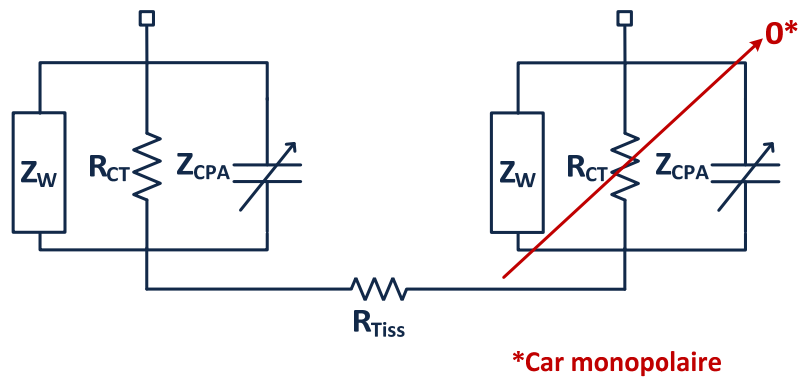


Figure 4-6 : Modèle de calcul de l'énergie totale dissipée par la source

(Z_{IET}) et des tissus (R_{el}) pose un problème plus important. Pour fin d'analyse théorique, il est possible d'obtenir une expression analytique en considérant l'impédance de double couche comme étant purement capacitive; déviation de phase nulle ($\beta = 1$) (équation (4-21)).

$$L^{-1}\{Z_{TOT}(s)\} = L^{-1}\{Z_{IET}(s) + R_{el}\} = L^{-1}\{Z_{CPA} // Z_W // R_{CT} + R_{el}\} \quad (4-21)$$

où Z_{CPA} est l'impédance de double couche, Z_W est l'impédance de Warburg et R_{CT} est la résistance de transfert de charge. Encore une fois concentrons notre travail sur une partie de l'expression (équations (4-22) et (4-23)).

$$L^{-1}\{Z_{CPA} // Z_W // R_{CT}\} = L^{-1}\left\{\frac{1/C_{dl}}{s + \sqrt{s} / \sqrt{2\sigma C_{dl}} + 1/R_{ct}C_{dl}}\right\} = L^{-1}\left\{\frac{K_1}{s + K_2\sqrt{s} + K_3}\right\}$$

$$= L^{-1}\left\{\frac{K_1A}{\sqrt{s-p_1}} + \frac{K_1B}{\sqrt{s-p_2}}\right\} \quad (4-22)$$

$$p_{1,2} = \frac{-K_2 \pm \sqrt{K_2^2 - 4K_3}}{2}; A = -B; B = \frac{1}{p_2 - p_1} \quad (4-23)$$

Enfin, il est possible d'obtenir l'expression temporelle de l'impédance totale.

$$Z_{TOT}(t) = K_1 \left[\left(A \left(\frac{1}{\sqrt{\pi t}} + p_1 e^{p_1^2 t} \operatorname{erfc}(-p_1 \sqrt{t}) \right) \right) + \left(B \left(\frac{1}{\sqrt{\pi t}} + p_2 e^{p_2^2 t} \operatorname{erfc}(-p_2 \sqrt{t}) \right) \right) \right] + R_{el} \delta(t) \quad (4-24)$$

où $erfc(\cdot)$ est la fonction d'erreur complémentaire et $\delta(t)$ est l'impulsion de Dirac. L'énergie peut alors être exprimée comme étant la convolution de deux fonctions dans le domaine temporel (équation (4-25)).

$$E_{TOT}(t) = \int_0^{T_0} L^{-1} \left\{ \frac{I_{stim}(s)^2}{s} \right\} \Big|_{t=\tau} Z_{TOT}(t - \tau) d\tau \quad (4-25)$$

En utilisant les résultats obtenus sur NEURON, il est possible de visualiser l'énergie liminaire requise en fonction de la durée de l'impulsion. L'énergie liminaire est celle fournie par un stimulateur dont le courant est tout juste suffisant à la génération de PA dans les tissus, soit le courant de seuil.

4.4 *Calcul de la concentration de produits réduits*

La concentration de produits réduits est une quantification des réactions faradiques qui se sont produites lors du passage du courant de stimulation. Cette évaluation sert deux desseins, soit l'augmentation de la sécurité, et par le fait même, la diminution de l'énergie consommée. L'équation décrivant la CPR est non-linéaire, en raison notamment des non-linéarités du courant faradique. Le calcul doit nécessairement être réalisé numériquement car la solution temporelle analytique est complexe et requiert trop de temps de calcul. La méthodologie de calcul est donc effectuée en deux étapes : la première permet de transformer le courant de stimulation en courant faradique à l'aide d'un diviseur de courant selon l'impédance de l'interface électrode-tissus, et la deuxième détermine la variation de concentration de produits réduits $C_R(t)$.

Le calcul de la concentration de produits réduits dépend du courant faradique (i_f), du nombre d'électrons (n) échangés lors de la réaction, de la constante de Faraday (F), de l'aire dénudée de l'électrode (A) et de la constante de diffusion des réducteurs (D_R) (équation (4-26)). Le courant faradique dépend des impédances de l'interface électrode-tissus (équation (4-27)).

$$C_R(t) = \int_0^{T_0} \frac{i_f(\tau)}{nFA\sqrt{D_R}\sqrt{\pi(t-\tau)}} d\tau \quad (4-26)$$

$$i_f(t) = L^{-1} \left\{ \frac{1}{1+[R_{CT} // Z_W(s)] / Z_{CPA}(s)} I_{stim}(s) \right\} \quad (4-27)$$

Comme il n'existe pas toujours de solution analytique pour le courant faradique, il impose d'obtenir la concentration de produits réduits par une suite de convolutions. La solution obtenue est complexe (équations (4-28) à (4-32)).

$$C_R(t) = h_f(t) * (i_{stim}(t) * h_{cr}(t)) \quad (4-28)$$

$$h_f(t) = L^{-1} \left\{ \frac{A_1 K_4}{\sqrt{s-p_3}} + \frac{B_1 K_4}{\sqrt{s-p_4}} + \frac{A_2 K_7}{\sqrt{s-p_5}} + \frac{B_2 K_7}{\sqrt{s-p_6}} \right\} \quad (4-29)$$

$$p_{3,4,5,6} = \frac{-K_{5;8} \pm \sqrt{K_{5;8}^2 - 4K_{6;9}}}{2} ; A_1 = -B_1 ; B_1 = \frac{1}{p_4 - p_3} ;$$

$$A_2 = 1 - B_2 ; B_2 = \frac{p_5}{p_6 - p_5} \quad (4-30)$$

$$K_4 = K_6 = K_9 = 1/R_{CT}C_{dl} ; K_5 = K_7 = K_8 = 1/\sqrt{2}\sigma C_{dl} \quad (4-31)$$

$$h_{cr}(t) = \frac{1}{nFA\sqrt{D_R}\sqrt{\pi t}} \quad (4-32)$$

où les pôles 3 et 4 sont reliés à la résolution de la première équation quadratique, avec les constantes K_5 et K_6 , alors que les pôles 5 et 6 sont obtenus par la seconde

équation quadratique, avec les constantes K_7 et K_8 . Plus la CPR de la phase excitatrice du stimulus est faible, plus la stimulation sera dite sécuritaire, car un courant plus faible circule alors dans la branche faradique. De plus, comme l'effet à contrer provient de ce dernier courant, il est certain que l'inversion de courant demandera moins d'énergie à la source.

4.5 *Conclusion*

L'énoncé de la procédure accédant à l'obtention des résultats, dont l'analyse amènera les conclusions sur la nature énergivore et sécuritaire des paramètres de stimulation, a été réalisé. Les CID sont calculées à l'aide de trois modélisations différentes, ces dernières ont été formulées et la méthodologie pour les obtenir a été annoncée. Le tout a été émis en fonction de bases mathématiques éprouvées.

Le Chapitre 5 suivant apportera les résultats de simulations obtenus lors de l'utilisation des modèles définis dans le présent chapitre.

CHAPITRE 5

RÉSULTATS DE MODÉLISATION ET DE SIMULATION

5.1 Introduction

Nous avons présenté dans les Chapitres 3 et 4 les concepts de base concernant la stimulation des tissus nerveux ainsi que les techniques utilisées, afin d'obtenir une approximation des courants de seuils, de la consommation énergétique ainsi que de la sécurité d'un stimulus. Ce chapitre présente les résultats obtenus lors d'une multitude de simulations et ce pour valider les divers concepts.

La section 5.2 présentera les informations obtenues par la résolution analytique des équations représentant une membrane passive et l'IÉT alors que la section 5.3 traitera du modèle HH. La partie centrale du travail est constituée par la section 5.4 où l'aboutissement aux résultats, réalisé à l'aide de la modélisation de la 4^e couche du cortex visuel primaire humain, est présenté.

5.2 Résultats analytiques

L'approche analytique présentée au chapitre précédent sert à obtenir une approximation du comportement du système dynamique qu'est la membrane cytoplasmique. Il a aussi été convenu que des expressions analytiques, pour une

capacité de double couche parfaitement réactive, pouvaient permettre l'obtention de l'allure générale qu'auront les courbes de l'énergie et de la concentration de produits réduits. Ces figures ont été obtenues à l'aide du Logiciel Maple.

5.2.1 Seuil de stimulation

Les CID des différentes sortes d'impulsions sont obtenues par l'équation (4-3) et les résultats sont présentés à la Figure 5-1. Les résultats exposés démontrent la valeur maximale atteinte par l'impulsion, en fonction de sa durée, afin qu'une modélisation passive de la membrane cytoplasmique passe d'un potentiel de départ à un potentiel donné. La durée de l'impulsion des résultats varie entre 0,01 et 8 ms. L'énergie fournie par une source de courant doit être calculée avant toute discussion.

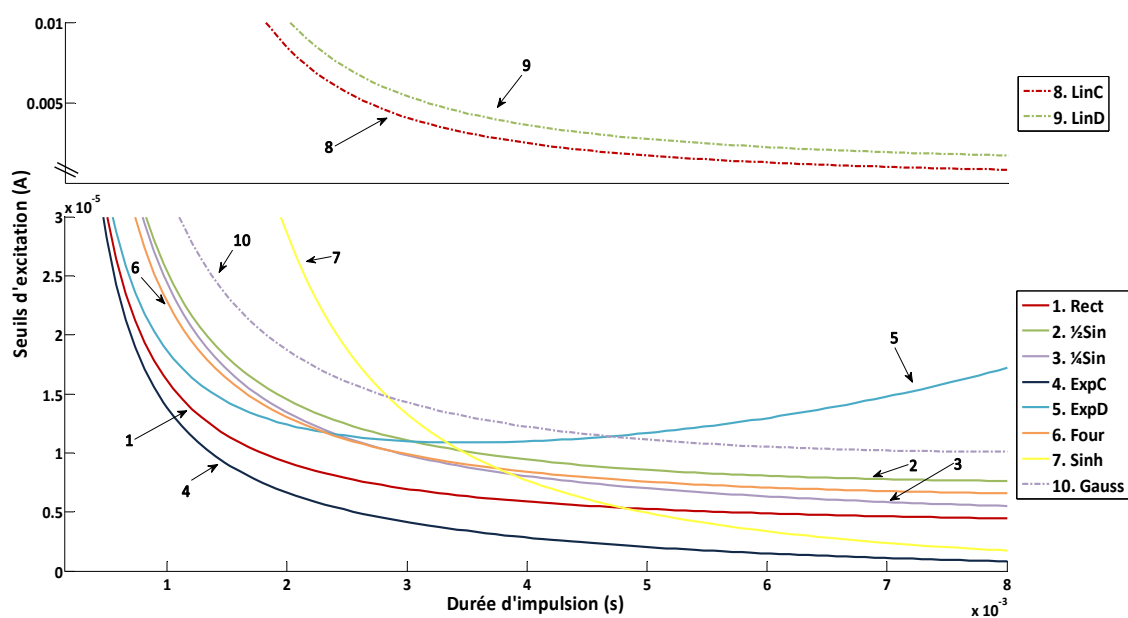


Figure 5-1 : Courbes d'Intensité-Durée analytiques

5.2.2 Consommation énergétique

Les fonctions d'énergie obtenues peuvent être comparées entre elles, mais il faut signifier qu'il s'agit d'ordre de grandeur puisque les constantes membranaires ne sont peut-être pas adaptées au cortex visuel [Ulinski, et al. 1999]. Les courbes de l'énergie sont présentées et ce pour des durées d'impulsion s'échelonnant de 0,01 à 8 ms, (Figure 5-2). La première constatation est que, malgré que les travaux de Jezernik démontrent que la forme d'impulsion à privilégier soit l'exponentielle croissante, le quart d'onde de sinusoïde, la fonction linéaire croissante ainsi que la sinusoïde harmonique semblent être plus efficaces, dans une partie de notre intervalle d'analyse, au point de vue énergétique.

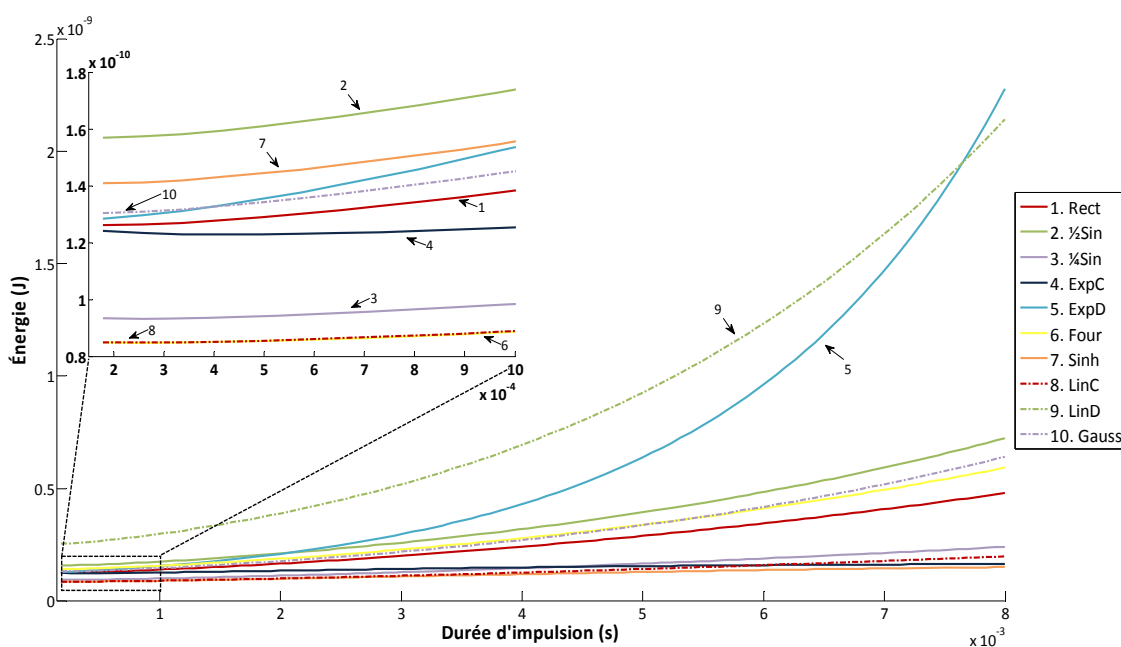


Figure 5-2 : Courbes de consommation énergétique analytiques

5.2.3 Concentration de produits réduits

Les courbes de la concentration de produits réduits permettent de spéculer sur la nature sécuritaire du stimulus. Elles ont été obtenues pour des valeurs de durée d'impulsion s'échelonnant de 0,01 à 8 ms, (Figure 5-3). Il est intéressant de noter que les stimuli nécessitant le moins d'énergie créent en moyenne plus de produits réduits lors du signal excitateur. Le stimulus qui se distingue du lot est la fonction gaussienne qui permet de réduire d'environ 43% la modification de concentration des produits potentiellement néfastes.

Afin de faciliter la compréhension des résultats, il convient de présenter les données de manière à superposer les Figures 5-2 et 5-3. Le but du travail est de minimiser la consommation énergétique ainsi que la concentration de produits réduits.

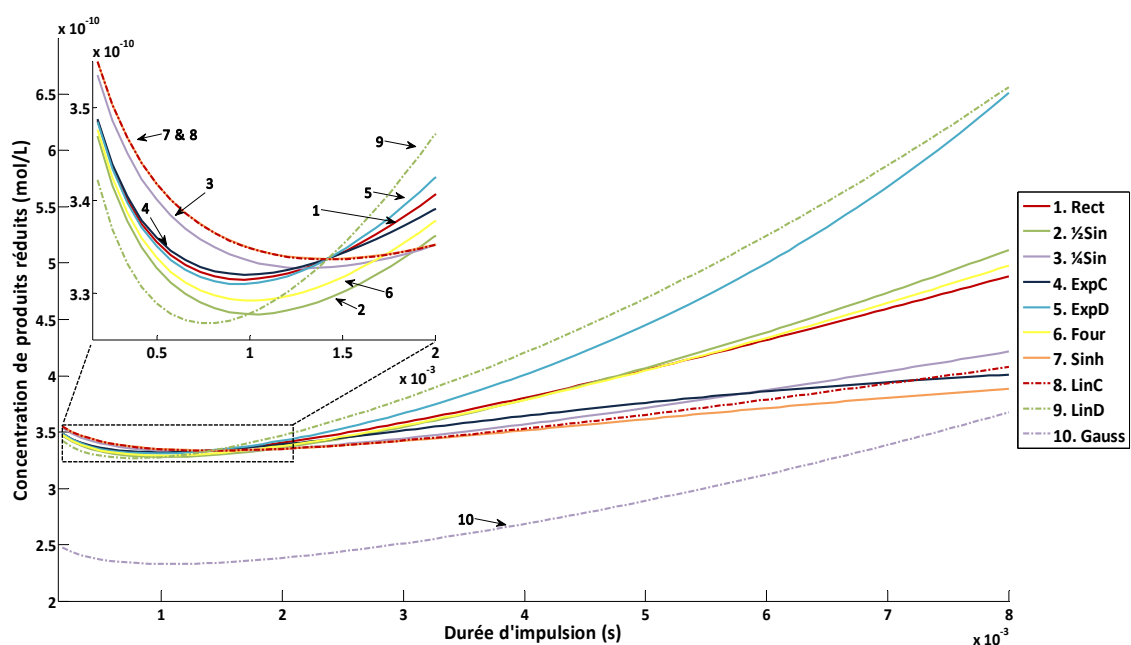


Figure 5-3 : Courbes de la concentration de produits réduits analytiques

Afin d'être significatif, une multiplication est utilisée et les résultats sont présentés à la Figure 5-4. Suite à cette manipulation, il convient d'ajouter dans la liste de stimuli se démarquant la fonction gaussienne. De plus, la courbe permet de déterminer la durée d'impulsion à privilégier en fonction de la forme d'onde grâce à la présence de minima. Pour résumer, les fonctions suivantes méritent d'avoir toute notre attention lors des étapes subséquentes : linéaire croissante, quart de période de sinusoïde, sinusoïde hyperbolique et gaussienne.

5.3 Résultats en modèle simplifié (HH)

Ces données ont été obtenues à l'aide du logiciel Matlab à partir d'un nombre limité de formes d'onde. De plus, il est à noter que les paramètres utilisés dans la modélisation Hodgkin-Huxley sont les constantes de base pour l'axone géant de

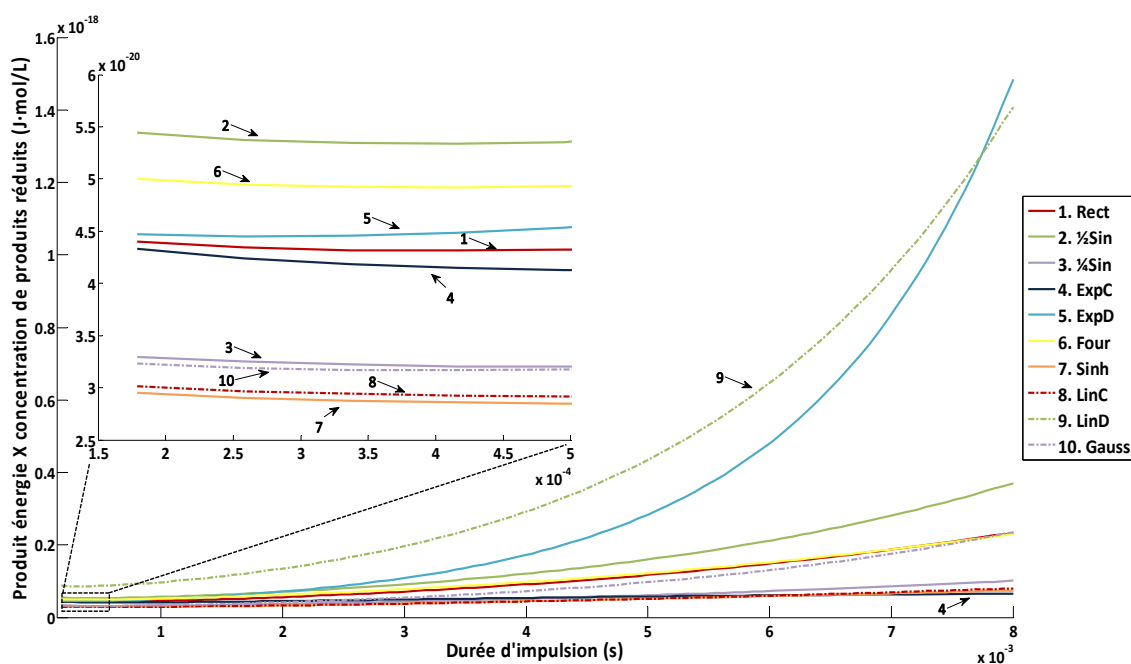


Figure 5-4 : Courbes du produit énergie X concentration de produits réduits analytiques

calmar. Pour cette raison, la constante de temps est modifiée par rapport à l'approche analytique et seules les allures de courbes doivent être prises en compte.

5.3.1 *Seuil de stimulation*

Les résultats de la Figure 5-5 sont présentés pour des durées d'impulsion variant entre 0 et 25 ms. L'amplitude du courant atteint par les deux fonctions de type exponentiel (exponentielle croissante et sinusöïde hyperbolique) est très élevée par rapport aux autres stimuli. Les seuils représentent encore une fois la valeur maximale atteinte par les fonctions excitatrices, soit les différents coefficients I_0 des stimuli. En somme, il convient de noter que les résultats diffèrent énormément par rapport à ceux obtenus par la méthode analytique. Ces modifications proviennent des déviations de conductances ioniques en fonction du potentiel membranaire représentées par le

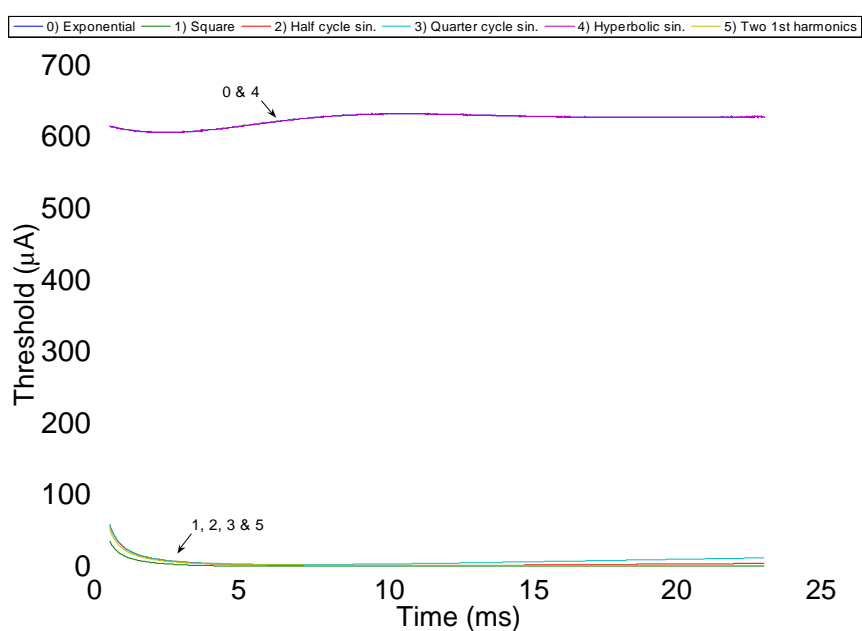


Figure 5-5 : Courbes d'intensité durée pour la modélisation HH

modèle Hodgkin-Huxley et des valeurs de constantes utilisées.

5.3.2 Énergie dans la membrane

Les résultats de Jezernik reposaient sur ce calcul, plutôt que sur la consommation énergétique telle que vue par l'implant. Ces courbes ont été réalisées de façon à pouvoir comparer les résultats du présent travail avec ceux obtenus par le groupe de recherche suisse [Jezernik et Morari 2005]. Cette confrontation des résultats a permis de constater qu'ils étaient pratiquement identiques. Les courbes de la Figure 5-6 présentent un ratio en ordonnées, soit l'énergie dissipée dans la membrane pour un stimulus donné divisé par l'énergie calculée pour l'exponentielle croissante. En abscisse, les durées d'impulsion s'échelonnent entre 0 et 25 ms. Les résultats tranchent légèrement par rapport aux courbes analytiques, dans le sens où, pour des durées

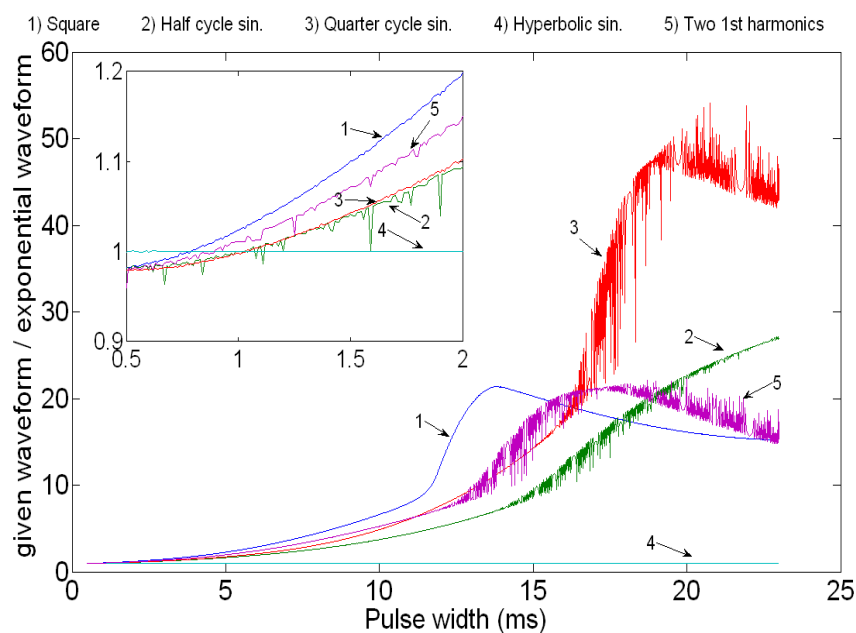


Figure 5-6 : Courbes de l'énergie dissipée dans la membrane pour la modélisation HH

d'impulsion très courtes, toutes les formes d'onde font meilleure figure que le stimulus exponentiel croissant. Par contre, les fonctions exponentielles croissantes prennent largement le dessus pour des impulsions plus longues. Une comparaison entre deux puissances consommées par un canal de l'implant est plus significative. Les résultats de cette comparaison sont disponibles dans la section qui suit.

5.3.3 Puissance consommée

Les courbes de la Figure 5-7 sont des ratios comparés à la fonction exponentielle croissante pour des durées d'impulsion s'étalant de 0 à 25 ms. Les résultats obtenus diffèrent des valeurs analytiques, mais la fluctuation de la valeur des résistances des canaux expliquent cette déviation. Rappelons que l'allure des courbes est à observer et non pas les valeurs spécifiques, que ce soit en durée d'impulsion ou en seuil

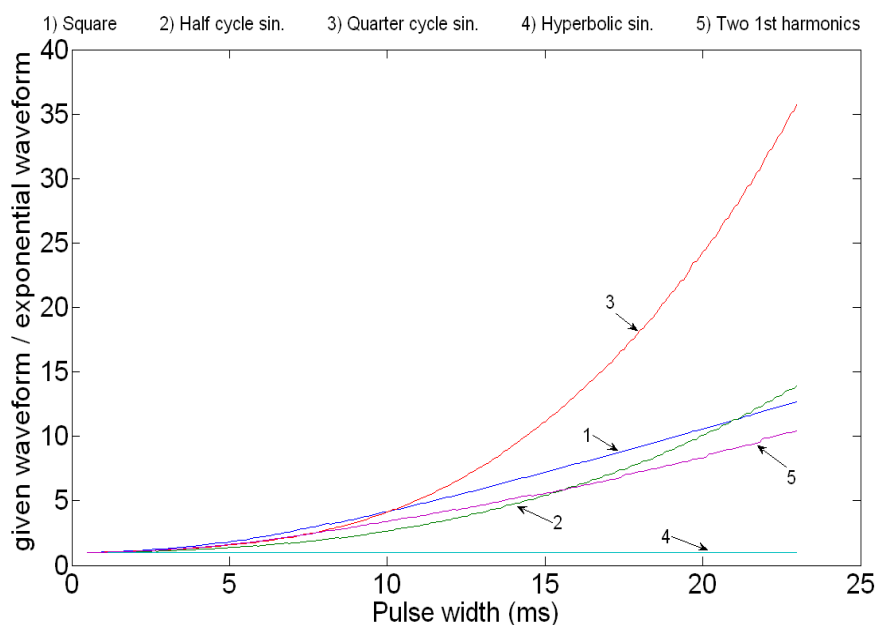


Figure 5-7 : Courbes de la consommation énergétique d'un canal pour la modélisation HH

d'excitation. Selon l'analyse de cette série de stimuli, les résultats prônent l'utilisation de la fonction exponentielle croissante ou de la sinusoïde hyperbolique afin de réduire la consommation énergétique d'un implant.

5.3.4 Concentration de produits réduits

De façon similaire, la Figure 5-8 présentant les différentes valeurs de concentrations de produits réduits par la réaction d'oxydoréduction produite lors de la stimulation diffère de celle obtenue de façon analytique. Encore une fois, la suprématie de l'onde exponentielle croissante est observable dans le cas des résultats en modèle HH. Le tout est donné pour des durées d'impulsion se situant dans l'intervalle 0 à 25 ms.

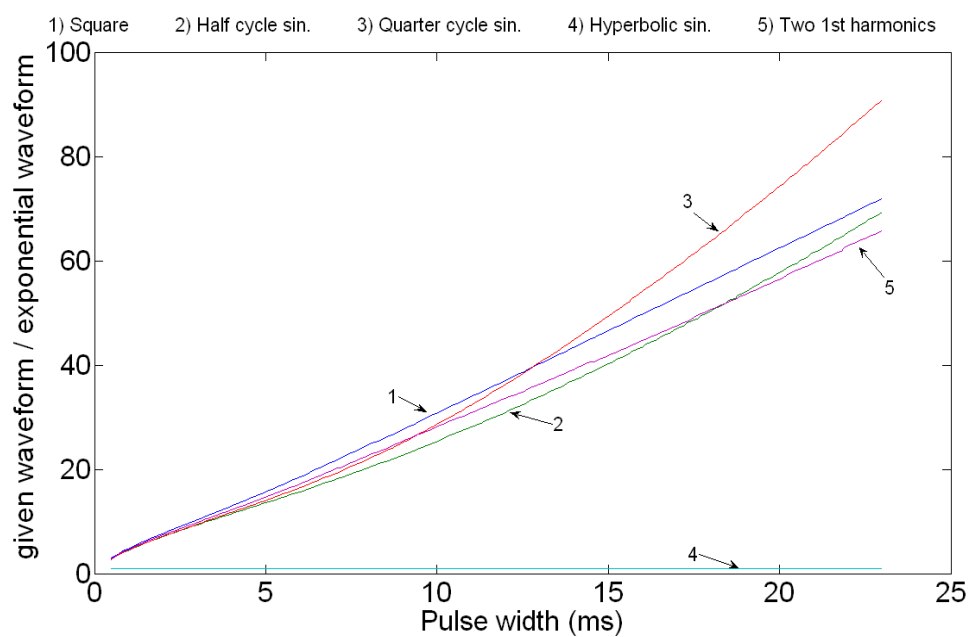


Figure 5-8 : Courbes de la concentration de produits réduits pour la modélisation HH

5.4 *Résultats en modèle biomorphique*

Ces résultats proviennent de l'essentiel du travail de cette maîtrise; ils ont été obtenus à l'aide d'une modélisation simplifiée du cortex visuel primaire. Une stimulation monopolaire et extracellulaire est utilisée. Ce choix est justifié plus loin lors d'une comparaison avec une stimulation bipolaire. Ce second type de stimulation est présumé inadéquat dans le cas d'un implant visuel, puisque l'effet recherché est de générer une réaction à un point précis et que l'endroit où se situe l'électrode de retour de courant ne doit pas être sollicité.

Les courbes ont été produites à l'aide du logiciel Matlab, mais les seuils d'excitation ont été obtenus à l'aide du logiciel Neuron.

5.4.1 *Étude d'un réseau à faible densité*

Ce premier réseau en est un de faible densité cellulaire afin de permettre un grand nombre d'expérimentations (Tableaux 5-1 à 5-3). Il servira à établir les différentes courbes de seuils en fonction des divers stimuli. Ces valeurs de courant d'excitation du réseau permettront ensuite d'évaluer les informations qui nous intéressent, soit l'énergie telle qu'elle est vue par la source, ainsi que la concentration de produits réduits lors de la réaction.

5.4.1.1 **Choix d'une forme d'onde**

Le but principal est l'analyse de la réponse à divers stimuli afin d'identifier lesquels utiliser, en fonction de leurs paramètres spécifiques.

- *Seuil et effet de la complexité du modèle*

Le seuil d'excitation dépend de plusieurs facteurs fonctions de la complexité du modèle utilisé. En effet, la proximité des corps cellulaires et des axones avec l'électrode de stimulation réduit le seuil puisque le champ produit à un point donné est fonction de l'inverse du carré de la distance [Gulrajani 1998]. Aussi, la nature des liaisons synaptiques modifie le seuil puisque certains liens sont excitateurs et d'autres inhibiteurs. En somme, les seuils obtenus peuvent varier en amplitude selon l'architecture du réseau, mais dans la forme, les résultats demeurent comparables. La densité cellulaire utilisée étant inférieure à celle du cortex visuel, l'amplitude des seuils devraient être nettement plus élevée que celle calculée analytiquement. La Figure 5-9

Tableau 5-1 : Caractéristiques du réseau de faible densité : neurones

Couche	Neurones				Total
	Stellaires		Pyramidales		
	Inhibitrices	Excitatrices	Inhibitrices	Excitatrices	
1	1	0	0	5	6
2	3	0	0	10	13
3	3	1	0	37	41
Total	7	1	0	52	60

Tableau 5-2 : Caractéristiques du réseau de faible densité : connexions

Couche	Connexions synaptiques				Total
	Stellaires		Pyramidales		
	Inhibitrices	Excitatrices	Inhibitrices	Excitatrices	
1	3	0	0	31	34
2	26	0	0	218	244
3	50	25	0	0	75
Total	79	25	0	249	353

Tableau 5-3 : Caractéristiques du réseau de faible densité : réseau

Densité cellulaire (cellules/m ³)	Compartiments et somas	Dimension [x,y,z] (m)		
9x10 ¹⁰	2008	0,01	0,01	0,005

procure ces résultats.

L'intervalle de durée d'impulsion étudiée est de 0,02 à 0,5 ms, ce qui est de beaucoup inférieur aux deux autres expérimentations, mais qui s'explique par les valeurs de constantes membranaires. Ces dernières sont assez proches de celles qui seraient observées dans le cortex visuel primaire humain.

Les seuils obtenus semblent suivre les résultats analytiques, mais la différence d'amplitude entre les stimuli linéaires (LinC et LinD) et les autres est supérieure d'un facteur 10 dans ce cas. De plus, les seuils sont nettement plus importants et ce d'un facteur de trois décades, ce qui est expliqué par la faible densité du réseau. La consommation énergétique permettra les premières analyses comparatives significatives.

- *Puissance consommée*

La Figure 5-10, exposant la dépense énergétique telle que vue par la source possède le même intervalle de durée d'impulsion que pour le calcul de seuil, soit de 0,02 à 0,5 ms. Les deux courbes corrigées (Corr sur les figures) sont expliquées plus loin et ne seront pas traitées pour le moment. Elles sont données pour des impulsions allant de 0,05 à 0,5 ms. Comme les courants de seuils étaient supérieurs de trois décades par rapport aux courants analytiques, il faut s'attendre à ce qu'en termes de puissance, il y ait aussi une augmentation.

C'est ce qui est possible d'apprécier sur les courbes. Il est à noter que la sinusoïde hyperbolique demeure la fonction privilégiée pour les impulsions brèves mais que la

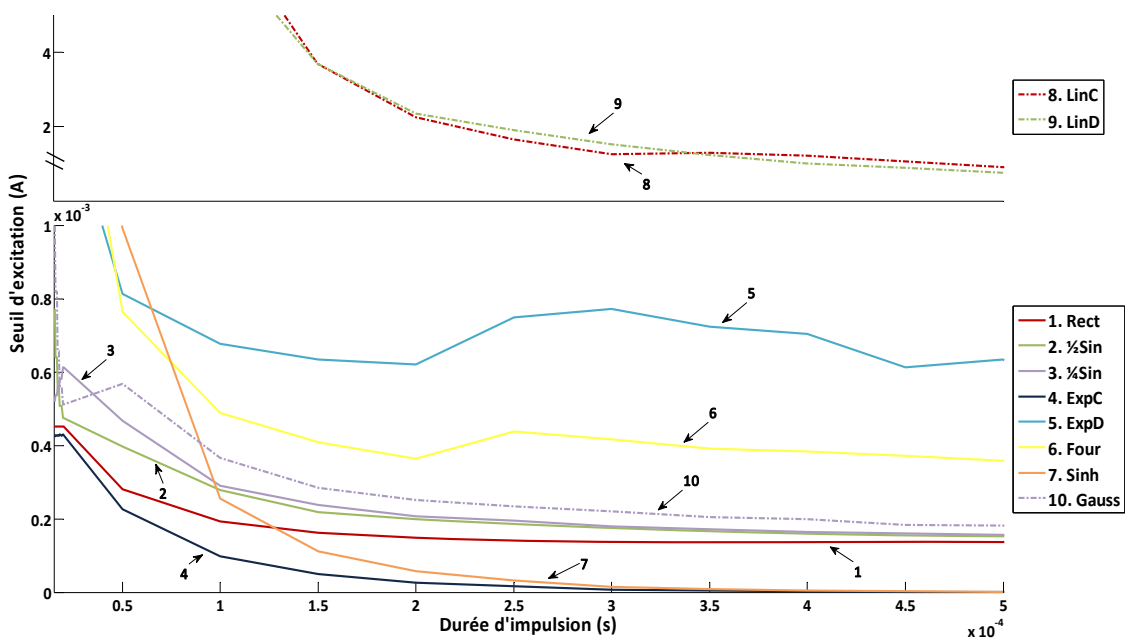


Figure 5-9 : Intensité de seuil pour la modélisation de V1

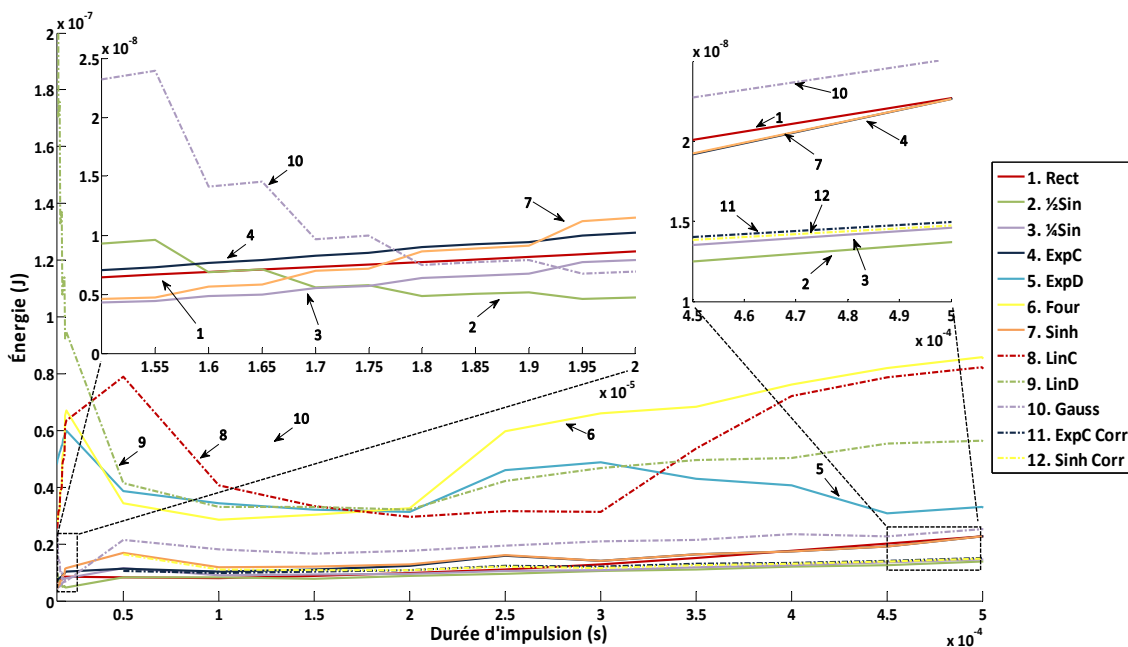


Figure 5-10 : Consommation énergétique pour la modélisation de V1

fonction linéaire croissante en perd le titre conjoint. Pour des impulsions plus longues, les deux sinusoides, la rectangulaire ainsi que l'exponentielle croissante, semblent être de bons choix.

Ces résultats demeurent loin de la base théorique établie par l'équipe suisse, selon laquelle, le stimulus exponentiel croissant serait, sans équivoque, la forme d'onde énergétiquement optimale à la stimulation des tissus. Ceci pourrait s'expliquer par la complexité d'identification des paramètres des tissus à stimuler, soit le courant de rhéobase et la constante de temps du réseau. De plus, comme la conductance membranaire évolue selon le potentiel entre ces bornes, il demeure encore plus difficile d'affirmer que ce précepte soit véridique. Afin de vérifier que le stimulus exponentiel soit bien adapté au réseau étudié, il est implicite qu'une tentative doit être faite afin de vérifier que les paramètres membranaires utilisés pour déterminer les courants de seuils exponentiels soient optimaux.

La première approximation avait été faite à l'aide des résultats de CID de l'onde rectangulaire, les valeurs calculées sont données au Tableau 5-4. Suite à ces résultats, il a été noté que la courbe pour l'onde exponentielle devrait être fonction des paramètres spécifiques à ce stimulus. Ainsi, un calcul a été fait en approximant le courant de rhéobase et en calculant une valeur de constante de temps spécifique au

Tableau 5-4 : Constantes de temps de bases et corrigés pour les fonctions de nature exponentielles croissantes

Paramètres	ExpC (ms)		Sinh (ms)	
	Base	Corrigé	Base	Corrigé
τ	0,07492974	0,2008	0,07492974	4,07749143

stimulus. Les calculs ont montré qu'en plus d'être inexacts, les constantes de temps étaient tout simplement inadaptées. Après deux itérations, une augmentation de l'efficacité énergétique est observable, mais malheureusement non suffisante afin de supplanter les deux fonctions sinusoïdes dans l'intervalle d'étude. Les pentes portent à croire qu'à partir d'un point, la fonction exponentielle croissante ferait meilleure figure avec des valeurs de paramètres corrigées.

La dernière constatation au niveau de l'onde exponentielle croissante, et de sa constante de temps spécifique, laisse croire que des manipulations semblables devraient être réalisées pour les deux autres fonctions de nature exponentielle, soit l'exponentielle décroissante et la sinusoïde hyperbolique. Le second cas est particulièrement intéressant vu les résultats analytiques et en modèle HH. Après une seule itération de correction de la constante de temps, la sinusoïde hyperbolique prend le dessus sur l'exponentielle croissante au niveau énergétique. Plusieurs itérations pourraient être réalisées pour mieux estimer la constante de temps à utiliser pour les fonctions de nature exponentielle, et d'augmenter leurs performances énergétiques. Comme il a été spécifié plus tôt, le critère fondamental demeure la sécurité du stimulus et c'est cet aspect qui est analysé dans la section suivante.

- *Concentration de produits réduits*

Les intervalles étudiés demeurent les mêmes, soit de 0,02 à 0,5 ms pour toutes les fonctions non corrigées et de 0,05 à 0,5 ms pour les deux fonctions corrigées. Les

résultats sont présentés à la Figure 5-11. Face aux calculs analytiques, les données obtenues ici sont différentes dans la mesure où la fonction exponentielle croissante et la sinusoïde hyperbolique, la seconde étant meilleure que la première, font meilleure figure que la gaussienne. De plus, les fonctions corrigées démontrent une probabilité plus forte d'être nocives que leurs consœurs non corrigées.

À l'instar de l'approche analytique, le produit énergie X produits réduits est utilisé afin de comparer les stimuli entre eux (Figure 5-12). Les résultats sont surprenants car avec une analyse à poids égal pour les deux critères, énergie et sécurité, la fonction étant la plus prometteuse est la demi-période de sinusoïde, suivie de la sinusoïde hyperbolique et finalement par l'exponentielle croissante.

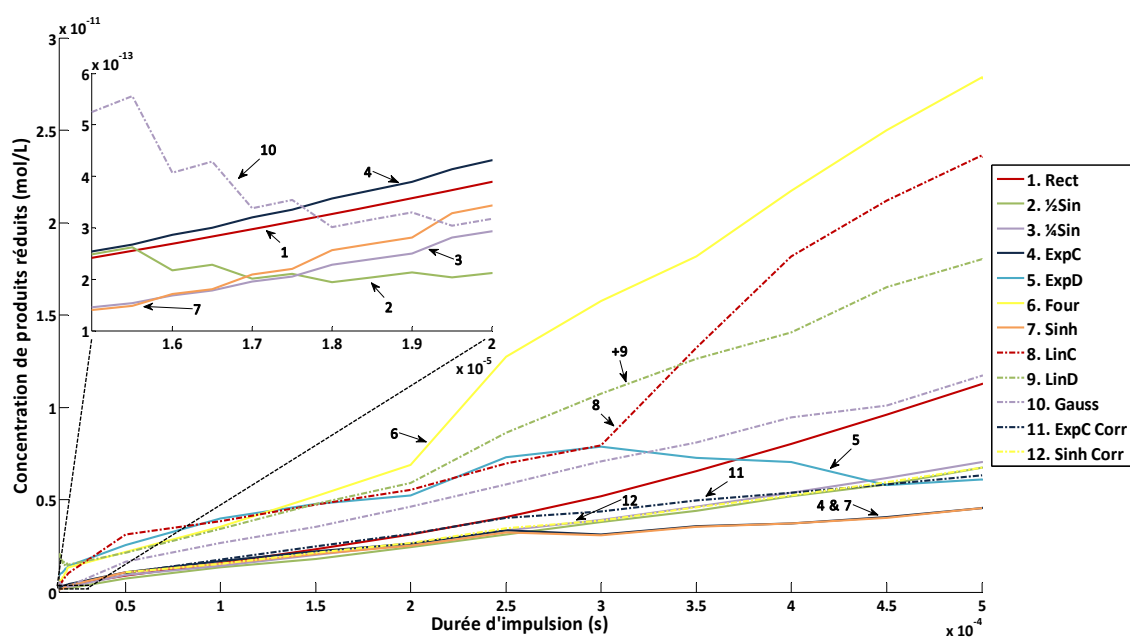


Figure 5-11 : Concentration de produits réduits pour la modélisation de V1

- *Résumé et choix de formes d'onde*

Trois différents types d'analyses ont été proposés, la première permettant de prévoir l'allure des résultats qui allaient être obtenus à l'aide de modélisation active de la membrane cytoplasmique et de V1. La seconde a permis de visualiser quel stimulus est optimal pour dépolariser une seule cellule, et la dernière permet d'énoncer des conclusions qui s'appuient sur une approche près de ce qui aurait pu être obtenu expérimentalement. Lors des tests en modèle biomorphe, les sinusoïdes (demi et quart de période), tout au long de l'intervalle d'analyse, présentent des caractéristiques de faible consommation de puissance et de sécurité accrue.

Par contre, il a été porté à l'attention du lecteur que les formes d'onde de nature exponentielle doivent être ajustées de façon à obtenir des réponses optimales. Bien

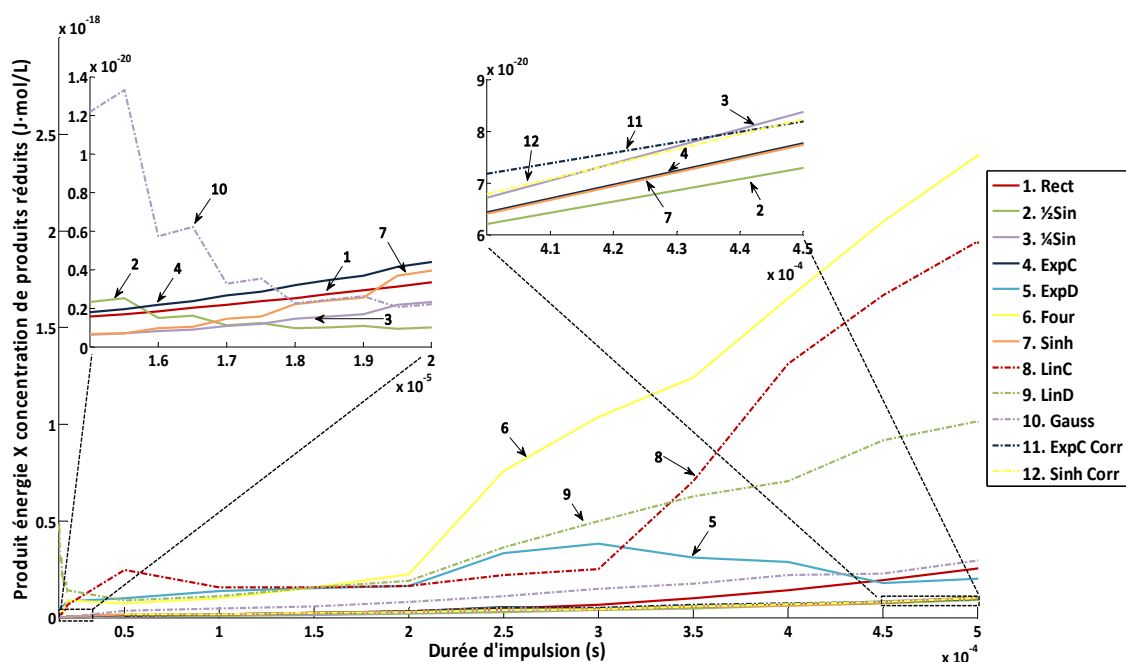


Figure 5-12 : Produit énergie X concentration de produits réduits pour la modélisation de V1

que le travail d'identification n'ait pas été fait complètement, il demeure possible d'ajuster les constantes de temps des stimuli exponentiels, et les résultats HH laissent croire qu'il serait possible que ces fonctions deviennent optimales, du moins pour un intervalle donné de durées d'impulsion.

En résumé, le fait que les stimuli exponentiels soient si compliqués à ajuster limite leurs utilisations. Néanmoins, il en demeure qu'ils devraient faire partie de tout stimulateur adaptatif permettant de générer plusieurs types de stimuli. Sinon, les fonctions sinusoidales, en raison de leur bon rendement, pourraient être à privilégier. Le choix de l'auteur serait, de par leur efficacité à dépolariser une seule cellule (HH) et un groupe de cellules (biomorphique), les ondes exponentielles croissantes (sous condition d'identifier une méthode simple de calcul de la constante de temps spécifique aux tissus). Le Tableau 5-5 synthétise l'avantage d'un stimulus donné par rapport à l'onde rectangulaire et appuie les conclusions tirées ici. Les résultats moyens et maximum en modèle analytique et biomorphique sont fournis.

Tableau 5-5 : Synthèse du gain (%) par rapport à l'onde rectangulaire

Stimulus	Modèle analytique						Modèle biomorphique					
	Énergie		CPR		Énergie X CPR		Énergie		CPR		Énergie X CPR	
	Max	Moy.	Max	Moy.	Max	Moy.	Max	Moy.	Max	Moy.	Max	Moy.
½Sin	-24,3	-34,5	1,3	-0,4	-23,7	-35,2	44,8	16,6	45,4	27,7	69,9	36,3
¼Sin	49,9	39,3	13,7	6,2	56,7	42,7	35,5	15,8	39,6	27,4	59,8	37,1
ExpC	65,9	37,1	17,9	6,0	72,0	39,9	4,4	-15,5	59,6	8,6	59,7	-7,2
ExpD	-1,7	-116,4	0,2	-9,4	-1,7	-147,1	-45,6	-429,7	46,0	-166,4	21,4	-1559,7
Four	-11,6	-16,5	0,8	0,1	-11,3	-16,4	-231,5	-398,7	-119,9	-170,3	-629,1	-1294,7
Sinh	68,7	51,1	20,4	8,2	75,1	54,3	28,7	-12,9	59,6	28,3	59,9	14,3
LinC	58,8	47,2	16,5	7,2	65,6	50,6	-142,9	-389,3	-53,6	-116,2	-273,2	-1022,2
LinD	-101,0	-202,6	2,0	-12,6	-97,3	-248,6	-148,8	-1119,9	-59,9	-283,1	-297,8	-6704,6
Gau	-3,4	-14,9	30,0	28,6	26,6	17,8	19,7	-68,3	18,5	-32,9	34,5	-154,3
ExpC Corr							34,0	2,5	43,9	12,0	63,0	9,8
Sinh Corr							34,9	-5,4	40,5	18,8	61,2	7,6

5.4.1.2 Analyse de paramètres supplémentaires

Le réseau à faible densité cellulaire est aussi utilisé pour caractériser d'autres aspects faisant partie de la stimulation nerveuse des tissus. Ainsi, cette section présente l'analyse de l'effet de l'utilisation de paramètres supplémentaires lors de la stimulation, tels que la stimulation biphasique, la forme du courant inverse ainsi que les trains d'impulsions. L'utilisation d'une configuration bipolaire d'électrodes fait aussi partie de ces paramètres, mais cette dernière est analysée à l'aide d'un réseau de densité neuronale élevée qui est présenté plus loin. Finalement, il est à noter qu'à partir de ce moment, et pour fin de simplification, la seule forme d'onde excitatrice analysée sera l'onde rectangulaire.

- *Stimulation biphasique*

Comme il a déjà été expliqué, la stimulation biphasique sert à neutraliser les effets négatifs de la phase excitatrice par l'ajout d'une période de courant inverse. L'objectif de cette section est de caractériser l'interphase ainsi que les rapports d'amplitude et de durée d'impulsion entre les phases excitatrice et de courant inverse. Une onde balancée en charge est considérée ici pour simplifier l'obtention et l'analyse des données.

Théoriquement, l'ajout d'un délai d'interphase permet de réduire l'amplitude du courant de seuil de la phase excitatrice car ce délai laisse aux neurones le temps de générer leur potentiel d'action. Ainsi, plus cette interphase est grande, plus le seuil d'activation devrait tendre vers le seuil d'une stimulation monophasique. Pour des

raisons de sécurité de stimulation, ce délai ne peut tendre vers l'infini (être très grand) puisqu'il ne faut pas laisser le temps aux produits qui auraient pu être créés, ou à tout électron libre ayant quitté l'électrode, de s'éloigner de cette dernière. La Figure 5-13 montre bien cette caractéristique puisque plus la durée d'interphase en ordonnée augmente, plus le ratio du seuil, composé de la valeur à un temps donné divisée par le seuil minimal obtenu dans l'intervalle étudié, diminue. Les interphases étudiées varient de 0 à 1 ms.

Dans la littérature, la forme du stimulus de courant inverse allait souvent de pair avec la phase excitatrice, soit une onde rectangulaire. L'amplitude et la durée pouvaient cependant varier, en autant qu'il y ait un balancement de charge, c'est-à-dire que l'aire totale sous la courbe de courant soit nulle. Les différentes formes

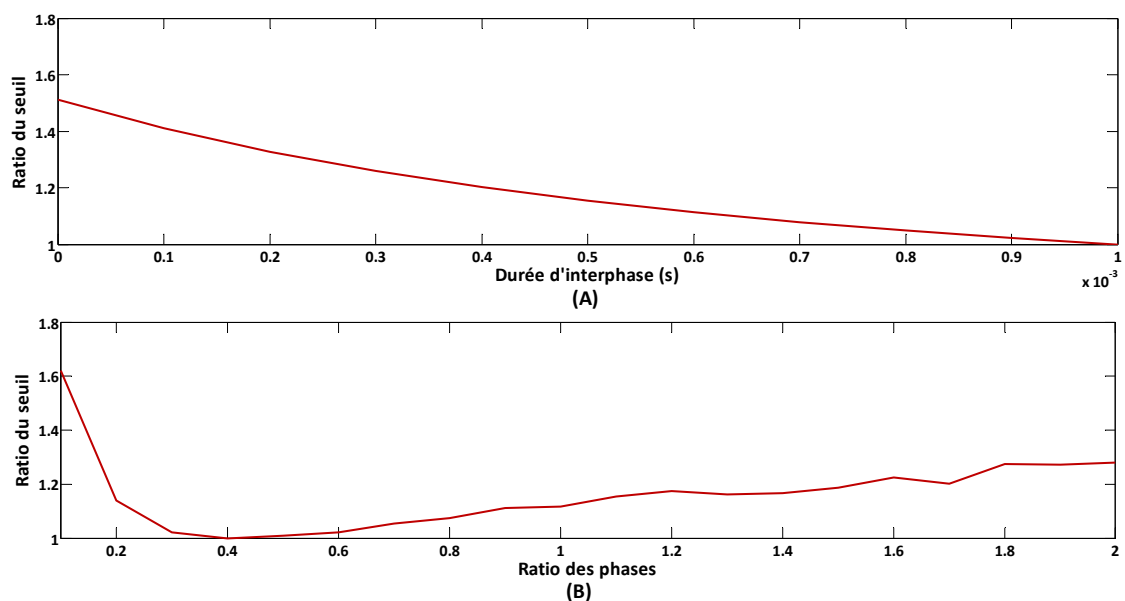


Figure 5-13 : Effets de la stimulation biphasique : (A) Ratio de seuil (sur plus petite valeur) en fonction de la durée d'interphase, (B) Ratio de seuil (sur plus petite valeur) en fonction du ratio de l'amplitude des phases excitatrice et de courant inverse.

de stimuli seront étudiées dans la section suivante, ici c'est le ratio entre l'amplitude des deux phases d'un stimulus rectangulaire qui nous intéresse. À prime abord, plus le ratio (défini comme étant l'amplitude du courant inverse sur le courant stimulant) est faible, plus la stimulation se rapprochera de la stimulation monophasique et plus le seuil d'excitation devrait être faible. La Figure 5-13 devrait donc montrer une augmentation dans le ratio en ordonnée qui représente la normalisation du seuil par rapport à sa valeur la plus faible dans l'intervalle d'étude qui va de 10 % à 200 %.

Ce n'est pas ce qui est constaté comme résultat. En effet, il y a d'abord une diminution drastique du seuil, puis une augmentation de ce dernier. Ceci pourrait être expliqué par deux origines, la première est qu'à partir d'une amplitude donnée du courant inverse, il est possible que les potentiels d'action soient générés par effet de rebond, c'est-à-dire que la dépolarisation atteigne un certain seuil, ce qui par la suite hyperpolarisera la membrane et qui conjointement avec l'effet du stimulus de courant inverse, générera des PA. La seconde raison pourrait provenir de la géométrie du réseau, c'est-à-dire que pour certains neurones, le stimulus exciteur hyperpolarise la membrane, ce qui abaisse le seuil pour ces cellules et favorise la naissance d'un potentiel d'action lors de la phase de courant inverse. Néanmoins, une augmentation du seuil par rapport au ratio peut être observée à partir d'un ratio de phase de 40 %.

- *Courant inverse*

Comme il a été expliqué ci-dessus, l'effet exciteur du stimulus n'est plus

recherché, les seuils d'activation ne sont donc plus utilisés. Une analyse du potentiel de déplacement de charge, pour chacun des stimuli, est essentielle.

Pour ce faire, il s'agit de déterminer pour quels courants chacun des stimuli permet de déplacer une même quantité de charge et de calculer l'énergie vue par les stimulateurs. Il est alors possible de comparer les différentes formes d'onde entre elles (Figure 5-14). Sans contredit, l'onde rectangulaire demeure un choix judicieux puisqu'il permet de déplacer la charge en un minimum d'énergie sur tout l'intervalle d'étude. De plus il semble évident que plus la durée du courant inverse sera longue, meilleure sera l'économie énergétique.

- *Train d'impulsions*

Cette technique n'est pas employée pour réduire la puissance consommée par les

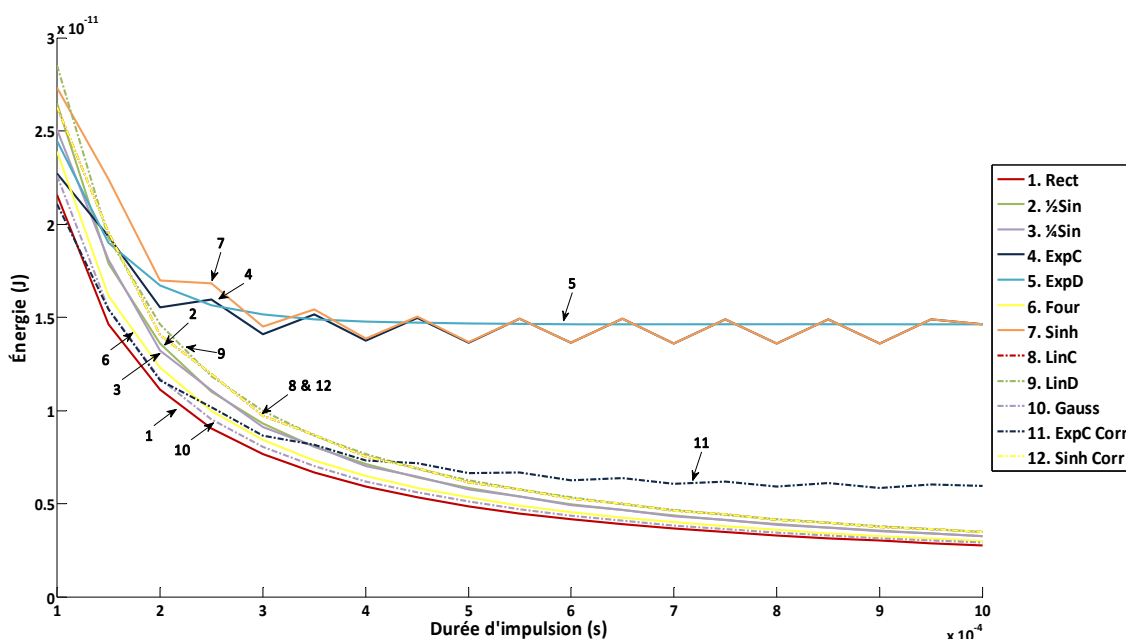


Figure 5-14 : Consommation énergétique pour déplacer une charge de 1 nC

stimulateurs mais bien pour augmenter la probabilité qu'une réponse soit générée dans les tissus. Néanmoins, il adviendra une réduction du seuil requis pour générer un potentiel d'action, puisque la membrane sera en partie dépolarisée lors de chacune des impulsions subséquentes. Afin de visualiser cet effet, le seuil d'activation a été trouvé en fonction du nombre de répétitions du stimulus de départ, et ce pour les stimulations monophasique et biphasique (Figure 5-15).

Force est de constater que, malgré le fait qu'une diminution dans le seuil d'activation soit présente, elle n'est pas suffisante pour réduire la consommation énergétique. Elle aurait plutôt tendance à l'augmenter. Toutefois, comme cette technique sert à assurer une réaction physiologique, il est manifeste que cette propriété est apparente puisqu'une réduction du seuil signifie qu'un stimulus n'ayant

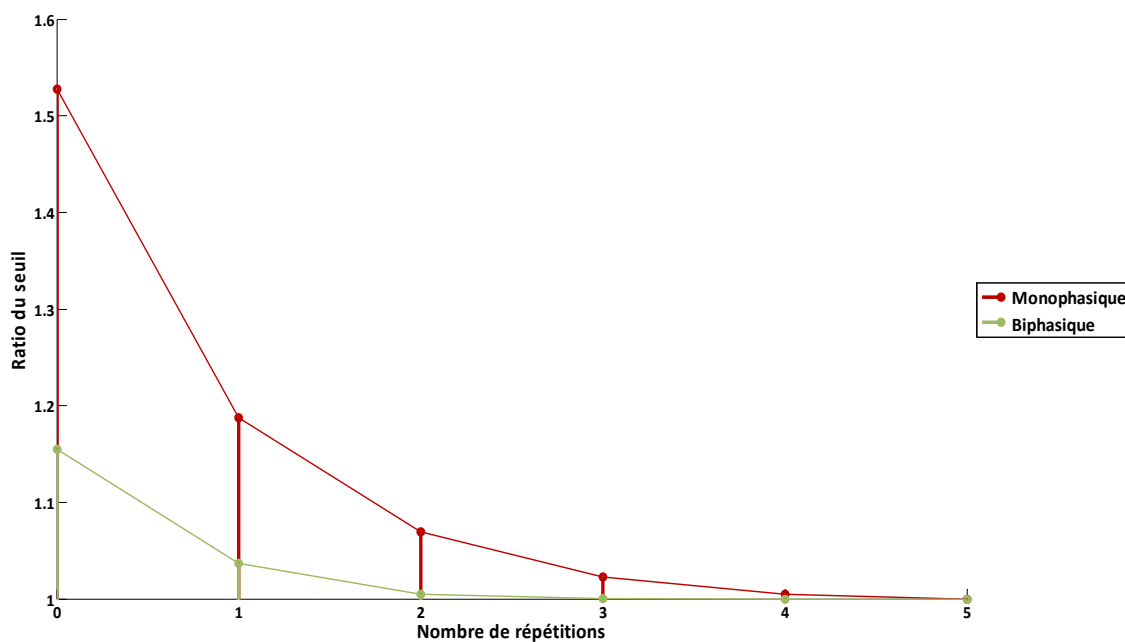


Figure 5-15 : Effet de l'utilisation de trains d'impulsions sur le seuil d'activation

pas généré de potentiel d'action après une première impulsion pourrait être en mesure d'en générer un après la seconde.

5.4.2 Étude d'un réseau à haute densité

La stimulation bipolaire exige que la modélisation prenne en compte l'électrode de retour. Comme cette dernière est normalement située à une certaine distance de l'électrode de travail, le réseau doit être grand. De plus, afin de bien visualiser l'effet autour de chacune des électrodes de façon appropriée, la densité neuronale doit être élevée. Pour ce faire, un réseau de grande surface et de densité élevée a été généré. Ce dernier a les propriétés montrées aux Tableaux 5-6 à 5-8.

Tableau 5-6 : Caractéristiques du réseau de haute densité : neurones

Couche	Neurones				Total
	Stellaires		Pyramidales		
	Inhibitrices	Excitatrices	Inhibitrices	Excitatrices	
1	2	3	0	43	48
2	28	9	0	219	256
3	43	8	0	356	407
Total	73	20	0	618	711

Tableau 5-7 : Caractéristiques du réseau de haute densité : connexions

Couche	Connexions synaptiques				Total
	Stellaires		Pyramidales		
	Inhibitrices	Excitatrices	Inhibitrices	Excitatrices	
1	1	2	0	1454	1457
2	103	27	0	12808	12938
3	249	45	0	0	294
Total	353	74	0	14262	14685

Tableau 5-8 : Caractéristiques du réseau de haute densité : réseau

Densité cellulaire (cellules/m ³)	Compartiments et somas	Dimension [x,y,z] (m)		
9x10 ¹⁴	31872	0,03	0,03	0,005

5.4.2.1 Stimulation monopolaire vs bipolaire

La différence entre ces deux types de stimulation est au niveau de la taille des électrodes. Dans le cas de la stimulation monopolaire, l'électrode de retour est beaucoup plus grande que l'électrode d'excitation. La densité des courants près de l'électrode de retour se retrouve réduite, et l'absence d'activation de cellules à proximité est assurée. Dans la situation d'une stimulation bipolaire, les deux électrodes sont de même taille, les densités des courants sont donc égales, mais de direction inverse.

Dans plusieurs cas, ce phénomène de stimulation bipolaire n'influence pas le choix d'architecture des électrodes; dans le cas d'un implant visuel où l'emplacement d'activation des neurones est très important, cet effet de la stimulation bipolaire ne semble pas très approprié. Les Figures 5–16 à 5–19 montrent la différence générée par

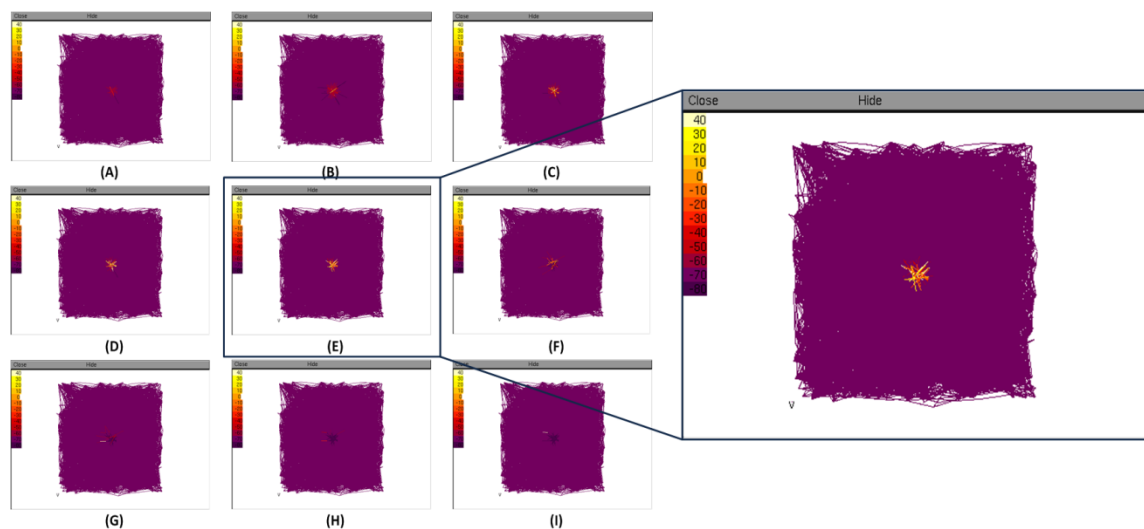


Figure 5-16 : Excitation monopolaire à courant liminaire. (A) à (I) variable dans le temps.

les deux types de stimulation. En effet, dans le cas d'une stimulation bipolaire, une deuxième zone devient excitée, ce qui n'est pas souhaitable dans le cas d'un implant visuel.

Plus spécifiquement, il s'agit de séquences d'images (capturées lors des simulations) qui représentent la tension, en mV, des divers compartiments et somas du

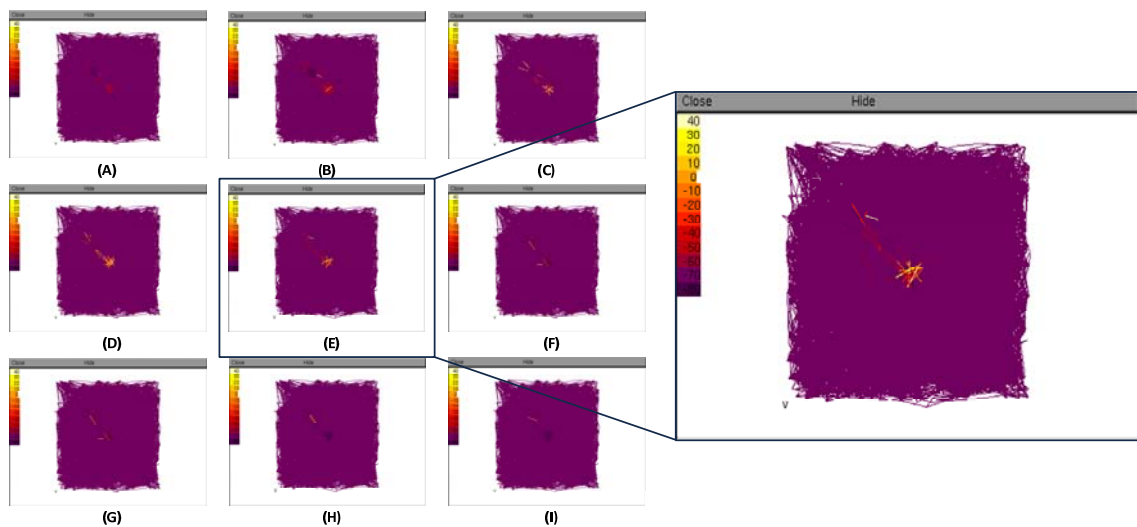


Figure 5-17 : Excitation bipolaire à courant liminaire; espacement de 3,2 mm. (A) à (I) variable dans le temps.

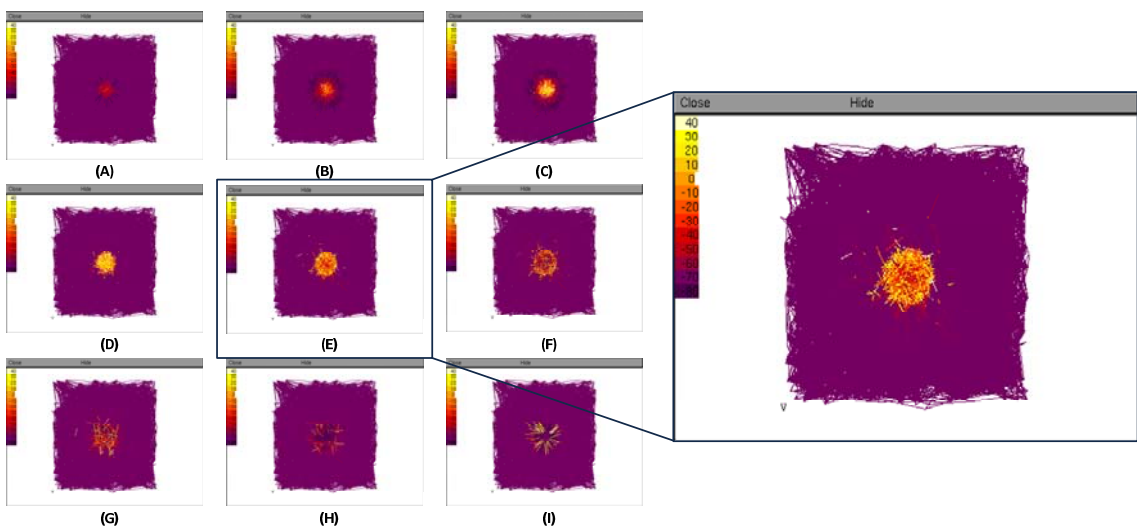


Figure 5-18 : Excitation monopolaire à 10X du courant liminaire. (A) à (I) variable dans le temps.

modèle biomorphe dans le temps. Les courants d'excitation utilisés dans les deux premières figures sont légèrement au dessus du seuil. Dans les deux dernières images, l'intensité du courant est supérieure d'une décade à celui utilisé précédemment. Une diminution du seuil d'activation des neurones a été détectée, mais la réaction physiologique qui s'en suivrait en proscrit l'utilisation. Il est à noter que lorsque plusieurs électrodes rapprochées seront activées simultanément, et ce même si elles sont au même potentiel, les densités de courant ne seront pas uniformes. Les électrodes périphériques pourraient avoir une plus grande densité de courant.

5.4.2.2 Espacement entre les électrodes

Avec la stimulation bipolaire, vient la problématique de l'espacement entre les électrodes. En effet, la séquelle dépolarisante produite près de l'électrode excitatrice pourrait être inhibée par l'électrode de retour. Afin de visualiser l'effet inhibiteur de

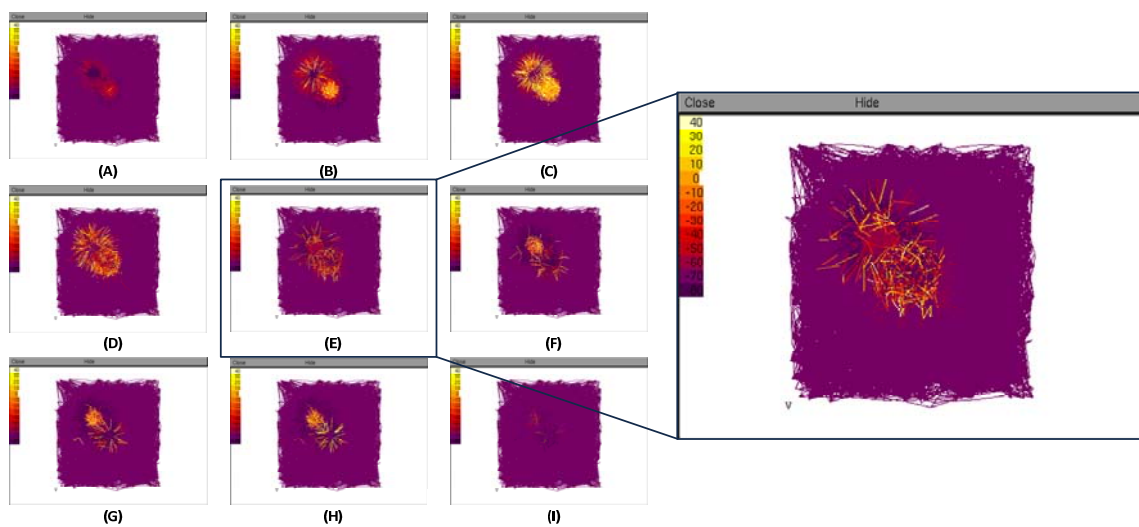


Figure 5-19 : Excitation bipolaire à 10X du courant liminaire; espacement de 3,2 mm.
(A) à (I) variable dans le temps.

l'électrode de retour, une analyse des seuils d'activation par rapport à la distance entre les deux électrodes est présentée à la Figure 5-20. L'hypothèse selon laquelle plus la distance sera élevée, moins l'effet inhibiteur se fera sentir, peut être vérifiée à partir d'une distance d'environ 600 μm (approximation du maximum par interpolation). La baisse du seuil, lorsque les électrodes sont à proximité l'une de l'autre, est probablement due à la génération de potentiel d'action par effet de rebond.

5.5 Conclusion

Ce chapitre a présenté les principaux résultats obtenus dans le cadre de ce mémoire qui porte sur l'obtention des paramètres à utiliser lors de la stimulation de la 4^e couche du cortex visuel primaire humain. Il a été démontré que le choix des paramètres du stimulus, en outre la forme de l'onde, pouvait permettre de réduire

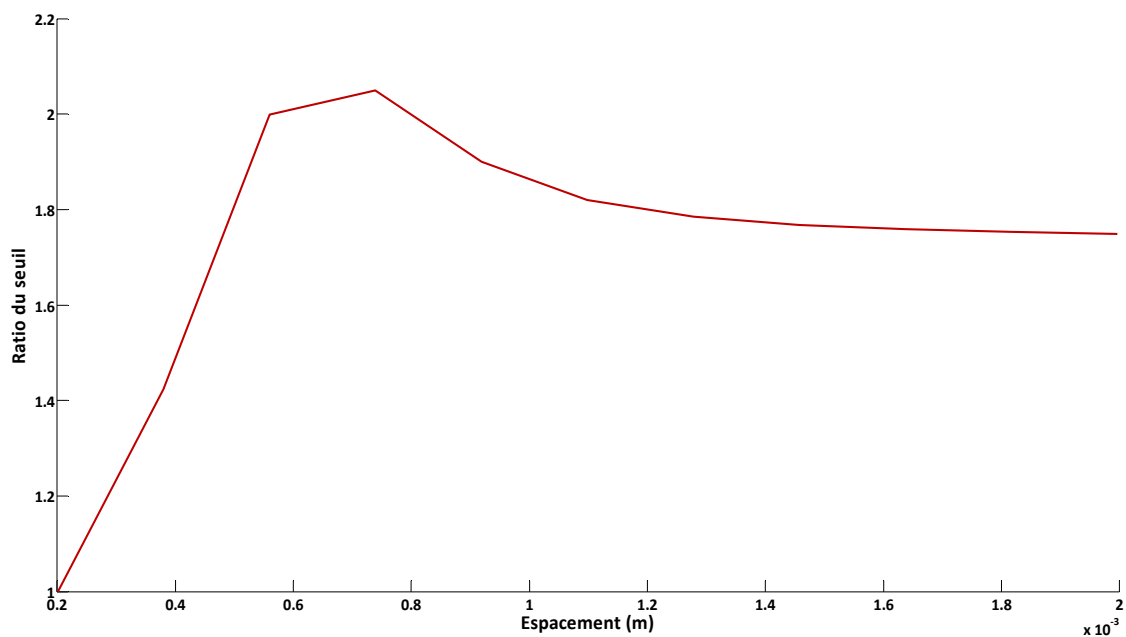


Figure 5-20 : Seuil d'activation en fonction de l'espacement entre les électrodes pour la stimulation bipolaire

substantiellement l'énergie requise à l'activation des tissus nerveux tout en ayant une solution sécuritaire.

Les effets de ces différents paramètres, tels que l'interphase, le choix du stimulus de courant inverse, le ratio des phases, l'utilisation d'un train, la stimulation bipolaire ainsi que l'espacement entre les électrodes ont été caractérisés. Toutes ces analyses serviront, l'auteur l'espère, à réduire considérablement la consommation énergétique d'un stimulateur multicanaux et à en augmenter la sécurité.

Enfin, le choix de l'auteur face aux formes d'onde de stimulation a été évoqué, l'exponentielle croissante étant à choisir pour la phase excitatrice et l'onde rectangulaire pour la phase de retour de courant. Il est à noter qu'une forme de stimulus quelconque pourrait être optimale. Pour réussir à la déterminer, il faudrait réaliser une optimisation mathématique où le critère suivant devrait être respecté : minimisation de l'énergie vue par le stimulateur et produite par le passage d'un courant permettant de générer une réponse physiologique dans le réseau étudié. Ce calcul devrait nécessairement être effectué numériquement et ce même si la modélisation des tissus était le modèle passif (vu la très grande non-linéarité de l'impédance de l'IÉT).

CONCLUSION

Nous avons présenté les principales étapes de modélisation et de simulation ayant permis l'obtention des paramètres à utiliser lors de la stimulation de la 4^e couche du cortex visuel primaire humain. L'objectif de ce travail était d'établir le potentiel énergivore d'un stimulus en fonction de plusieurs caractéristiques, et d'identifier les paramètres permettant de réduire cette énergie tout en assurant une stimulation sécuritaire.

Dans un premier lieu, une étude physiologique des différents paramètres entrant en action lors de l'excitation du cortex visuel a été complétée. Le tout suivi d'une présentation des principes bioélectriques importants. L'impédance de l'interface électrode-tissus étant primordiale à une analyse de nature énergétique et sécuritaire, cette-ci a été caractérisée.

Deuxièmement, un tour d'horizon a été fait afin de vérifier l'état d'avancement des différentes équipes ayant un but commun au nôtre. Une présentation sommaire du problème a été réalisée de façon à définir les critères de l'analyse à accomplir. Une attention particulière a été portée à l'étude des divers implants intracorticaux.

Comme le présent mémoire porte sur la stimulation électrique des tissus, le Chapitre 3 a révélé tous les principes de base relatifs à ce sujet. Trois types de stimulateurs ont été présentés. L'influence d'une multitude de paramètres affectant la forme du stimulus et l'architecture des électrodes ont alors été énoncés. Deux techniques visant à améliorer le gain énergétique ont aussi été citées.

Quatrièmement, les différentes procédures d'évaluation des paramètres, données lors du troisième chapitre, ont été exposées. Trois différents modèles, représentant les tissus, ont été évoqués. Le premier étant le plus simple avec une architecture passive, le second ayant pour origine le célèbre modèle Hodgkin-Huxley, et le dernier, représentant le plus grand apport de notre travail, étant une modélisation biomorphique de la 4^e couche du cortex visuel primaire. Enfin, des méthodes novatrices de calcul de l'énergie, telle qu'elle serait consommée par un stimulateur, et de la caractérisation de la déviation de la concentration de produits réduits, ont été inculquées au lecteur.

Finalement, une analyse approfondie des seuils d'activation permettant de générer des PA a été faite sur trois niveaux. Les solutions analytiques ont permis d'établir le plan des résultats prévus à la deuxième phase, soit l'étude en modèle HH, et à la dernière étape, soit l'examen d'un modèle complexe de la 4^e couche de V1. Les informations recueillies, selon les trois types d'explorations, ont alors été juxtaposées à une modélisation de l'IÉT qui a servi à calculer l'énergie telle qu'elle serait vue par un stimulateur, selon les courants de seuils. De plus, l'investigation portant sur la

modification de la concentration de produits réduits a permis de nous éclairer quant à la sécurité d'une excitation électrique. À l'aide de ces outils, une recommandation a pu être faite quant aux formes d'onde à privilégier, soit les ondes exponentielles croissantes, à condition d'identifier une méthode simple et synthétisable de calcul de la constante de temps des tissus. En ce qui concerne la forme du courant inverse, l'onde rectangulaire demeure le choix logique.

Dans l'avenir, des expérimentations *in vivo* s'avéreront essentielles, de manière à valider ou discréditer les résultats obtenus ainsi que le modèle généré. L'équipe du projet Cortivision a débuté des essais précliniques chez le rat. Lors de ces études, visant à vérifier le fonctionnement du système, des analyses de formes d'onde de stimuli sont à réaliser. L'auteur ne saurait trop insister sur l'importance de ces vérifications à court terme. De plus, bien qu'un début de recherche ait été réalisé sur le sujet, une méthode analogique, permettant de générer les différentes formes d'onde de stimulation, devrait être mise de l'avant. Aussi, les futurs stimulateurs devront prévoir un circuit d'analyse d'impédance et de potentiel d'électrode, de manière à augmenter l'effectivité et l'innocuité des stimuli. Enfin, une implémentation matérielle des stimulateurs regroupant ces fonctions devrait être produite. L'électronique actuelle, composée de miroirs de courant, permet d'approximer des formes d'ondes quelconques. Il est possible que cette architecture permette de réaliser des circuits à très faible consommation de puissance, mais ceci reste à démontrer.

RÉFÉRENCES

Agnew, W. F., M. Bak, M. A. Bullara, S. F. Cogan, D. B. McCreery, et P. R. Troyk. «Multichannel cortical stimulation for restoration of vision.» *EMBS/BMES*. 2002. 2045-6.

Anderson, W. S., P. Kudela, J. Cho, G. K. Bergey, et P. J. Franaszczuk. «Studies of stimulus parameters for seizure disruption using neural network simulations.» *Biol. Cybern.* 97, n° 2 (2007): 173-94.

Bard, A. J., et L. R. Faulkner. *Electrochemical methods: fundamentals and applications*. 2. New York: John Wiley & Sons, 2001.

Bartlett, J. R., E. A. DeYoe, R. W. Doty, B. B. Lee, J. D. Lewine, et N. Negrião. «Psychophysics of electrical stimulation of striate cortex in macaques.» *J. Neurophysiol.* 93 (2005): 3430-42.

Bradley, D. C., et al. «Visuotopic Mapping Through a Multichannel Stimulating Implant in Primate V1.» *J. Neurophysiol.* 93 (2005): 1659-70.

Brindley, G. S., et W. S. Levin. «The sensation produced by electrical stimulation of the visual cortex.» *J. Physiol.*, 1968: 479-493.

Carnevale, N. T., et M. L. Hines. *The NEURON Book*. Cambridge: Cambridge University Press, 2006.

Carnevale, T. *NEURON*. 2007.

http://www.neuron.yale.edu/ftp/ted/neuron/extracellular_stim_and_rec.zip.

Cha, K., et R. Normann. «Mobility Performance with a Pixelized Vision System.» *Vision Research* 32, n° 7 (1992a): 1367-1372.

Cha, K., et R. Normann. «Reading speed with a pixelized vision system.» *Journal of the Optical society of America* 9, n° 5 (1992b): 673-677.

Cha, K., et R. Normann. «Simulation of a phosphene-based visual field: Visual acuity in a pixelized vision system.» *Annals of Biomedical Engineering* 20, n° 4 (1992c): 439-449.

Chader, G.J. «Artificial Sight: The Retinal Prosthetic Chip.» *Lighthouse International's Aging & Vision newsletter*, 2005, éd. Fall.

Chow, A. «First Trials and Future Technologies for Artificial Retinas.» 2001.

Coulombe, J., S. Carniguan, et M. Sawan. «A power efficient electronic implant for a visual cortical neuroprosthesis.» *Artificial Organs* 29, n° 3 (2005): 233-8.

Cowan, A. I., et C. Stricker. «Functional Connectivity in Layer IV Local Excitatory Circuits of Rat.» *J. Neurophysiol*, 2004: 2137-2150.

Dobelle Institute. *Artificial Vision (Web Archive)*. 2003.
<http://web.archive.org/web/20040925070840/http://artificialvision.com/> (accès le 08 25, 2007).

Dobelle, W. H., et M. G. Mladejovsky. «Artificial vision for the blind: Electrical Stimulation of visual cortex offers hope for a functional prosthesis.» *Science*, 1974: 440-4.

Doljanu, A. D. «Reconstruction 3D de scènes dynamiques par stéréoscopie active.» Montréal, Québec: École Polytechnique de Montréal, 2007.

Dudal, Y. *Chimie pour ingénieur : cahier de l'étudiant*. 14. Montréal: École Polytechnique de Montréal, 2001.

Foerster, O. «Beiträge zur pathophysiologie der sehbahn und der sehphäre.» *J. Psychol. Neurol.* 39 (1929): 463-85.

Ghovanloo, M. «Switched-Capacitor Based Implantable Low-Power Wireless Microstimulating Systems.» *ISCAS*. 2006. 2197-200.

Ghovanloo, M., K. D. Wise, et K. Najafi. «Towards a button-sized 1024-site wireless cortical microstimulating array.» *EMBS*. 2003. 138-41.

Gold, Carl, D. A. Henze, et C. Koch. «Using extracellular action potential recordings to constrain compartmental models.» *J. Comput. Neurosci.* 23 (2007): 39-58.

Gulrajani, R. M. *Bioelectricity and biomagnetism*. New York: John Wiley & Sons, 1998.

Hines, M. L., et N. T. Carnevale. «The NEURON Simulation Environment.» *NEURON*. 1997. <http://www.neuron.yale.edu/neuron/papers/nc97/nsimenv.pdf>.

Horch, K., R. A. Normann, et S. Schmidt. «Biocompatibility of silicon-based electrode arrays implanted in feline cortical tissue.» *J. Biomed. Mater Res.* 27, n° 11 (1993): 1393-9.

Hubel, D. «Eye, Brain, and Vision (Book).» *The Visual Cortex.* 01 1995.
<http://hubel.med.harvard.edu/60htm.htm> (accès le 08 27, 2007).

Humayun, M. S., E Jr de Juan, et J. D. Weiland. «Patern electrical stimulation of the human retina.» *Vision Res* 39 (1999): 2569-76.

Jezernik, S., et M. Morari. «Energy-optimal electrical excitation of nerve fibers.» *IEEE Trans. on biomed. eng.* 52, n° 4 (2005): 740-3.

Kanda, H., T. Yagi, T. Nakatsu, M. Watanabe, et Y. Uchikawa. «A study on electrical stimulation to visual nervous system in visual prosthesis.» *IEEE*, 2000: 108-13.

Kelly, S. «A System for Efficient Neural Stimulation with Energy Recovery.» Cambridge, Massachusett, 10 2003.

Kotler, S. «Vision Quest.» *Wired Magazine*, 09 2002.

Laaziri, Y. «Étude, modélisation et design d'une interface dédiée à la caractérisation du contact électrode-tissus nerveux.» École Polytechnique de Montréal, 06 2005.

Liley, D. T. J., et J. J. Wright. «Intracortical connectivity of pyramidal and stellate cells: estimates of synaptic densities and coupling symmetry.» *Network: Computation in Neural System* 5 (1994): 175-89.

Mainen, Z. F., et T. J. Sejnowski. «Influence of dendritic structure on firing pattern in model neocortical neurons.» *Nature* 382 (1996): 363-6.

Marieb, E.N. *Anatomie et physiologie humaines 2e ed.* Montréal: ERPI, 1999.

Merrill, D. R., M. Bikson, et J. G. R. Jefferys. «Electrical stimulation of excitable tissue: design of efficacious and safe protocols.» *J. Neurosci. Methods* 141 (2005): 171-98.

Morse, T. *ModelDB*. 2007. <http://senselab.med.yale.edu/modeldb/>.

Nicholls, J. G., A. R. Martin, B. G. Wallace, et P. A. Fuchs. *From neuron to brain 4th ed.* Sunderland: Sinauer, 2001.

Normann, R. *Sight restoration for individuals with profound blindness*. <http://www.bioen.utah.edu/cni/projects/blindness.htm> (accès le 08 25, 2007).

Projekt Retina Implant. medweb.uni-muenster.de/institute/augenheilkunde/retinaimplant/uebersicht/.

Py, J.-S. «Modélisation de la réponse du cortex visuel suite à une stimulation électrique.» Montréal, Québec: École Polytechnique de Montréal, 2004.

Reh, T. A. «Right timing for retina repair.» *Nature* 444 (2006): 156-157.

Robillard, C., J. Coulombe, P. Nadeau, et M. Sawan. «Neural stimulation safety and energy efficiency: Waveform analysis and validation.» *ifess*. 2006.

Rougier, N. *Neurone* - *Wikipédia*. 02 06 2007. <http://fr.wikipedia.org/wiki/Neurone> (accès le 08 25, 2007).

Rubinstein, J. T., C. A. Miller, Hiroyuki Mino, et P. J. Abbas. «Analysis of Monophasic and Biphasic Electrical Stimulation of Nerve.» *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 48, n° 10 (2001): 1065-70.

Sahin, M., et Y. Tie. «Non-rectangular waveforms for neural stimulation with practical electrodes.» *J. Neural Eng.* 4 (2007): 227-33.

Schmolesky, M. «The Primary Visual Cortex.» *Webvision.* 12 2000. <http://webvision.med.utah.edu/imageswv/columns.jpg> (accès le 08 27, 2007).

Second Sight. <http://www.2-sight.com/> (accès le 08 25, 2006).

Simpson, J., et M. Ghovanloo. «An Experimental Study of Voltage, Current, and Charge Controlled Stimulation Front-End Circuitry.» *ISCASS.* 2007. 325-8.

Tehovnik, E. J., W. M. Slocum, C. E. Carvey, et P. H. Schiller. «Phosphene Induction and the Generation of Saccadic Eye Movements by Striate Cortex.» *J. Neurophysiol.* 93 (2005): 1-19.

Thomson, A. M., D. C. West, Yun Wang, et A. P. Bannister. «Synaptic Connections and Small Circuits Involving Excitatory and Inhibitory Neurons in Layers 2-5 of Adult Rat and Cat Neocortex: Triple Intracellular Recordings and Biocytin Labelling In Vitro.» *Cerebral Cortex* 12 (2002): 936-53.

Troyk, P. R. *Intracortical visual prosthesis.* <http://neural.iit.edu/technology.htm> (accès le 08 25, 2007).

Ulinski, P. S., E. G. Jones, et A. Peters. *Cerebral cortex vol. 13, Models of cortical circuits.* New York: Kluwer Academic, 1999.

Veraart, C., et al. «Visual sensations produced by optic nerve stimulation using an implanted self-sizing spiral cuff electrode.» *Brain Research* 813, n° 1 (1998): 181-6.

Veraart, C., M.-C. Wanet-Defalque, B. Gérard, A. Vanlierde, et J. Delbeke. «Pattern Recognition with the Optic Nerve Visual Prosthesis.» *Artificial Organs* 27, n° 11 (2003): 996-1004.

Weiland, W. D., et M. S. Humayun. «Past, Present, and Future of Artificial Vision.» *Artificial Organs* 27, n° 11 (2003): 961-2.

Wyatt, J., et J. F. Rizzo. «Ocular implants for the blind.» *IEEE Spectrum* 112 (1996): 47-53.

ANNEXES

ANNEXE A

STIMULATION EXTRACELLULAIRE

Cette annexe propose d'analyser plus profondément les mécanismes de la stimulation extracellulaire. Les préceptes introduits dans le corps du mémoire ont été simplifiés de façon à en faciliter la compréhension, ici les détails seront exposés. Il a été vu qu'une électrode réelle ne pouvait pas être considérée comme étant une source ponctuelle, ou monopôle électrique, mais bien comme une entité complexe qui pouvait être modélisée par une multitude de sources réparties dans l'espace. La méthode d'obtention du potentiel associé par un monopôle va d'abord être expliquée. Ensuite, les champs associés à des dipôles seront introduits de façon à exprimer la stimulation bipolaire et enfin, la généralisation utilisée, soit une somme de pôles et leurs champs associés, seront dévoilés.

A.1 Champ associé à un monopôle

Une source ponctuelle de courant, d'amplitude I_0 , est placée à l'origine d'un milieu homogène, infini et de résistivité ρ . Le potentiel à un point de l'espace situé à une distance r de la source est donné par l'équation ci-dessous.

$$\Phi(r) = \frac{I_0}{4\pi\rho r} \tag{A-1}$$

D'une façon plus générale, lorsque la source ponctuelle est située à un endroit défini par le vecteur \vec{r}' dans l'espace, l'équation devient :

$$\Phi(\vec{r}) = \frac{I_0}{4\pi\rho|\vec{r}-\vec{r}'|} \quad (\text{A-2})$$

La pointe dénudée d'une électrode peut être vue comme la surface d'une pyramide. Ainsi, lorsque les sources monopolaires de courants I_s (A/m²) sont placées sur cette surface, l'expression du potentiel peut s'exprimer comme démontré à l'équation A-3.

$$\Phi(\vec{r}) = \frac{1}{4\pi\rho} \int_S \frac{I_s(\vec{r}')}{|\vec{r}-\vec{r}'|} dS' \quad (\text{A-3})$$

La surface d'intégration est l'enveloppe extérieure, sans la base, de la pyramide donnée à la Figure A-1. La pointe de l'électrode est située au point (x_e, y_e, z_e) de l'espace de référence. La première borne d'intégration est selon l'axe z , la sommation des distances s'effectue donc sur les pourtours de carrés centrés en (x_e, y_e) . Comme une

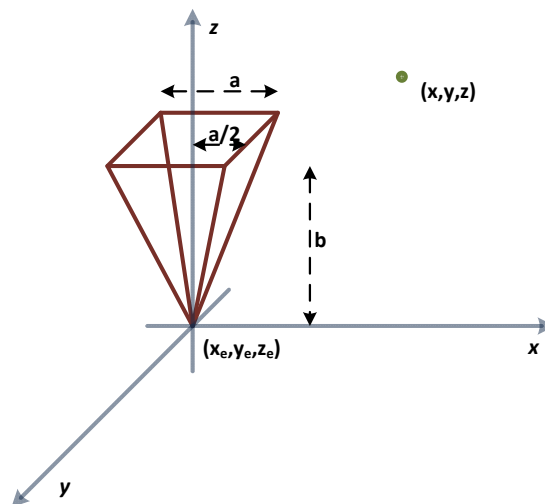


Figure A-1 : Couche monopolaire d'intégration

équation paramétrique pour un carré n'a pas été trouvée, une intégrale doit être effectuée pour chacun des cotés des carrés.

$$\begin{aligned}
 \Phi(x, y, z) = & \frac{a/2\sqrt{(a/2)^2 + b^2}}{4\pi\rho} \left[\int_{z_e}^{z_e+b} \int_{y_e - \frac{a}{2b}(z-z_e)}^{y_e + \frac{a}{2b}(z-z_e)} \frac{dy' dz'}{\sqrt{(z-z')^2 + (y-y')^2 + \left(x - \frac{a}{2b}(z'-z_e)\right)^2}} + \right. \\
 & \int_{z_e}^{z_e+b} \int_{y_e - \frac{a}{2b}(z-z_e)}^{y_e + \frac{a}{2b}(z-z_e)} \frac{dy' dz'}{\sqrt{(z-z')^2 + (y-y')^2 + \left(x + \frac{a}{2b}(z'-z_e)\right)^2}} + \\
 & \int_{z_e}^{z_e+b} \int_{x_e - \frac{a}{2b}(z-z_e)}^{x_e + \frac{a}{2b}(z-z_e)} \frac{dx' dz'}{\sqrt{(z-z')^2 + (x-x')^2 + \left(y - \frac{a}{2b}(z'-z_e)\right)^2}} + \\
 & \left. \int_{z_e}^{z_e+b} \int_{x_e - \frac{a}{2b}(z-z_e)}^{x_e + \frac{a}{2b}(z-z_e)} \frac{dx' dz'}{\sqrt{(z-z')^2 + (x-x')^2 + \left(y + \frac{a}{2b}(z'-z_e)\right)^2}} \right] \quad (A-4)
 \end{aligned}$$

Cette équation est complexe et n'est pas utilisée dans notre travail.

A.2 Champ associé à un dipôle

Une source ponctuelle de courant, d'amplitude inverse à la première, est maintenant ajoutée à ce pôle dont la position est toujours indiquée par le vecteur r' . Pour un dipôle séparé par un vecteur de déplacement d , le potentiel en un point r est donné par l'équation A-5.

$$\Phi(\vec{r}) = \frac{\vec{d}I_0}{4\pi\rho} \frac{\vec{r} - \vec{r}'}{|\vec{r} - \vec{r}'|^3} \quad (A-5)$$

Finalement, notre simplification impliquait la modélisation d'une électrode comme étant une somme de sources ponctuelles, voyons maintenant cet aspect.

A.3 Champ associé à une somme de pôles

Il s'agit d'une simplification importante par rapport aux équations présentées. Le point de départ est la formule A-2. Chaque source de courant ponctuelle est traitée séparément de façon à calculer son effet à un point donné. Pour une électrode monopolaire modélisée par n points, le potentiel est le suivant.

$$\Phi(\vec{r}) = \sum_{i=1}^n \frac{I_0/n}{4\pi\rho|\vec{r}-\vec{r}'_i|} \quad (\text{A-6})$$

Pour une stimulation bipolaire, l'effet de l'électrode de retour doit être pris en compte. Le courant circulant dans cette 2^e électrode, modélisée par m points, est d'amplitude inverse. Le potentiel est donné à l'équation A-7.

$$\Phi(\vec{r}) = \sum_{i=1}^n \frac{I_0/n}{4\pi\rho|\vec{r}-\vec{r}'_i|} + \sum_{j=1}^m \frac{-I_0/m}{4\pi\rho|\vec{r}-\vec{r}'_j|} \quad (\text{A-7})$$

ANNEXE B

SCRIPT MAPLE POUR L'OBTENTION DES RÉSULTATS ANALYTIQUES

Les résultats analytiques, présentés au Chapitre 5, ont été acquis à l'aide d'un script programmé sous le logiciel de mathématiques symboliques Maple. Les pages suivantes proposent un résumé de la structure du fichier « *Theo.mws* ». De plus, les équations d'intensité en fonction de la durée pour les différentes formes de stimulus étudiées sont fournies.

Les fichiers relatés dans cette annexe sont disponible sur le CD accompagnant ce mémoire dans le dossier « \$CD/Fichiers/Analytique/ ».

B.1 Structure du script Maple d'analyse

Cette structure a été reprise plusieurs fois dans le texte de ce mémoire. La première étape est le calcul du courant de seuil en fonction de la durée de l'impulsion. Les équations 4-1 à 4-3 ont été utilisées, et ce pour les formes d'onde données au Tableau 3-2. Les valeurs de seuils obtenus sont sauvegardées dans des fichiers textes. La première colonne représente la durée d'impulsion, la seconde le courant de seuil.

Ensuite, les équations 4-19 à 4-25 sont employées avec les amplitudes des courants de stimulation fonctions de la durée d'impulsion. Les courbes d'énergie en

fonction de la durée d'impulsion peuvent alors être tracées. Les valeurs obtenues sont sauvegardées dans des fichiers de type texte, la première ligne spécifiant la durée de l'impulsion, et la seconde, l'énergie consommée.

Enfin, les équations 4-26 à 4-32 ont permis le calcul de la concentration de produits réduits au temps T_0 , fin du stimulus excitateur. Ces données en fonction de la durée de l'impulsion sont alors tracées. Les valeurs obtenues sont sauvegardées dans des fichiers de type texte, la première ligne spécifiant la durée de l'impulsion et la concentration de produits réduits.

Il est à noter que le délai de calcul des valeurs fut excessivement long.

B.2 Relations d'amplitudes des seuils en fonction des durées d'impulsion

Les équations ci-dessous fournissent les relations analytiques de l'intensité en fonction de la durée de stimulus.

$$I_{0\acute{E}ch.}(T_0) = \frac{v_{diff}}{R_{CAN} \left(1 - e^{-\frac{T_0}{\tau}}\right)} \quad (B-1)$$

$$I_{0\frac{1}{2}Sin}(T_0) = \frac{v_{diff}(T_0^2 + \pi^2\tau^2)}{\pi T_0 C_{MEM} R_{CAN}^2 \left(1 + e^{-\frac{T_0}{\tau}}\right)} \quad (B-2)$$

$$I_{0\frac{1}{4}Sin}(T_0) = \frac{v_{diff}(4T_0^2 + \pi^2\tau^2)}{2T_0 R_{CAN} \left(2T_0 + \pi R_{CAN} C_{MEM} e^{-\frac{T_0}{\tau}}\right)} \quad (B-3)$$

$$I_{0ExpC}(T_0) = \frac{v_{diff}}{R_{CAN} \sinh\left(\frac{T_0}{\tau}\right)} \quad (B-4)$$

$$I_{0ExpD}(T_0) = \frac{v_{diff} C_{MEM}}{T_0 e^{-\frac{T_0}{\tau}}} \quad (B-5)$$

$$I_{0_{sinh}}(T_0) = \frac{2v_{diff}C_{MEM}}{T_0\left(\sinh\left(\frac{T_0}{\tau}\right) - \cosh\left(\frac{T_0}{\tau}\right)\right) + \tau\sinh\left(\frac{T_0}{\tau}\right)} \quad (B-6)$$

$$I_{0_{Harm}}(T_0) = \frac{v_{diff}(T_0^4 + 10T_0^2\pi^2\tau^2 + 9\pi^4\tau^4)}{2\pi T_0 R_{CAN}^2 C_{MEM} \left(T_0^2 \left(e^{-\frac{T_0}{\tau}} + 1 \right) + 5\pi^2\tau^2 \left(e^{-\frac{T_0}{\tau}} + 1 \right) \right)} \quad (B-7)$$

$$I_{0_{LinC}}(T_0) = \frac{v_{diff}}{R_{CAN} \left(T_0 + \tau \left(e^{-\frac{T_0}{\tau}} - 1 \right) \right)} \quad (B-8)$$

$$I_{0_{LinD}}(T_0) = \frac{v_{diff}}{R_{CAN} \left((T_0 + \tau) e^{-\frac{T_0}{\tau}} - \tau \right)} \quad (B-9)$$

$$I_{0_{Gau}}(T_0) = \frac{2v_{diff}C_{MEM}e^{\frac{T_0(2\tau-T_0)}{4\tau^2}}}{T_0\sqrt{\pi} \left(\operatorname{erf}\left(\frac{\tau+T_0}{2\tau}\right) + \operatorname{erf}\left(\frac{\tau-T_0}{2\tau}\right) \right)} \quad (B-10)$$

B.3 Scripts Matlab pour l'affichage des résultats

Quatre fichiers Matlab permettent d'afficher les résultats sous forme de figures.

- « *ResCour.m* » : lit les fichiers de courants fournis par Maple et les affiche sous la forme de figures.
- « *ResEner.m* » : lit les fichiers de consommations énergétiques fournis par Maple et les affiche sous la forme de figures.
- « *ResCr.m* » : lit les fichiers de concentrations de produits réduits fournis par Maple et les affiche sous la forme de figures.
- « *Comp.m* » : lit les fichiers de consommations énergétiques et de concentrations de produits réduits fournis par Maple, en effectue la multiplication puis affiche les résultats sous la forme de figures.

ANNEXE C

SCRIPT MATLAB ET MODÈLE SIMULINK POUR L'OBTENTION DES RÉSULTATS DU MODÈLE HH

Les simulations qui ont permis d'obtenir les figures basées sur le modèle HH ont été réalisées dans l'environnement Matlab. Un modèle simulink correspondant au modèle HH a été créé, de même qu'une représentation de l'interface électrode-tissus et des tissus nerveux.

Tous les fichiers discutés dans cette annexe, et bien d'autres, sont disponibles sur le CD accompagnant ce mémoire sous le répertoire « /\$CD/Fichiers/HH/ ».

C.1 Librairie IÉT et tissus

Ce modèle simulink renferme différents modèles d'IÉT et de tissus nerveux. Le fichier à consulter est « *LibraryIETTissus.mdl* ». Dix blocs sont disponibles dans la librairie. Le Tableau C-1 résume les entrées et sorties des différents sous-systèmes du fichier.

C.1.1 Blocs Zmembrane et ZmembraneVar

Ces blocs renferment chacun un modèle passif de la membrane cytoplasmique et possèdent une entrée et une sortie. La différence entre ces blocs provient des valeurs

des résistances tissulaires qui varient en fonction du courant d'excitation. Les variations suivent celles démontrées par Laaziri et sont visibles au Tableau 1-3.

C.1.2 Blocs Ziet et ZietVar

Le modèle de l'interface électrode-tissus de Laaziri a été implémenté sous simulink. Le deuxième bloc se distingue de premier par la variation des paramètres, C_{dl} , σ et R_{ct} en fonction du courant en entrée. Les variations suivent celles démontrées par Laaziri et sont visibles au Tableau 1-3.

C.1.3 Blocs Ztissus et ZtissusVar

À l'instar des modèles passifs de la membrane cytoplasmique, deux modèles de type HH, sont disponibles avec, pour toute différence, la variation du paramètre R_{ext} pour le bloc *ZtissusVar*. Cette dernière est visible au Tableau 1-3. Ces deux modules utilisent un sous-bloc nommé *Modele HH* qui peut être utilisé seul.

Tableau C-1 : Entrées et sorties des blocs de la librairie IÉT et tissus

Bloc	Signal	Direction	Description
Zmembrane et ZmembraneVar	InZmem OutZmem	Entrée Sortie	Courant de circulant dans les tissus Tension résultante du courant de stimulation en entrée
Ziet et ZietVar	InZiet OutZiet	Entrée Sortie	Courant circulant dans l'IÉT Tension générée dans l'IÉT selon le courant InZiet
Ztissus et ZtissusVar	IStim Vref Vout	Entrée Entrée Sortie	Courant de stimulation Potentiel de repos de la membrane HH Potentiel aux bornes des tissus
Modele HH	HHin VRefIn HHout	Entrée Entrée Sortie	Courant de stimulation Potentiel de repos de la membrane HH Potentiel en sortie du modèle HH
ZtotFixNPA et ZtotVarNPA	InZtot OutZtot	Entrée Sortie	Courant de stimulation Tension aux bornes du générateur
ZtotFixPA et ZtotVarPA	InZtot InVRef OutZtot	Entrée Entrée Sortie	Courant de stimulation Potentiel de repos de la membrane HH Tension aux bornes du générateur

C.1.4 Blocs *Ztot(Var/Fix)(PA/NPA)*

Il s'agit de quatre blocs différents du même système qui modélisent la charge totale vue par le stimulateur. Le Tableau C-2 explique quels modules forment chacun de ces blocs.

C.2 Détermination des courbes d'intensités durées et d'énergies consommées

Deux fichiers sont importants pour déterminer ces courbes, il s'agit du modèle simulink « *IETTest.mdl* » ainsi que du script Matlab « *WaveCompleT.m* ».

Le fichier simulink renferme deux modèles : les modules *Modele HH* et *Ziet*. De plus, une fonction Matlab embarquée a été ajoutée de manière à générer toutes les formes d'onde. Le résumé des entrées et de la sortie de cette fonction se trouve dans le Tableau C-3.

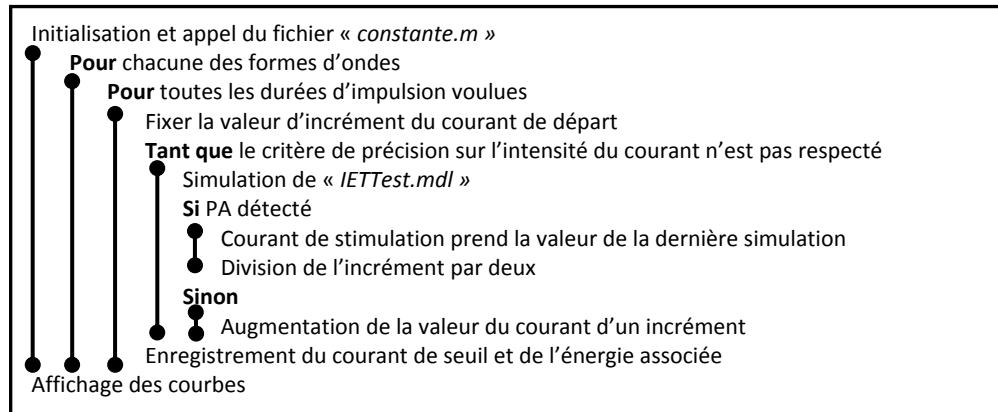
Tableau C-2 : Résumé des modules constituant les blocs *Ztot*

Blocs	Zmembrane	Ziet		Ztissus	
	Var	Var	Var	Var	Var
ZtotFixNPA	X	X			
ZtotVarNPA		X	X		
ZtotFixPA			X	X	
ZtotVarPA			X		X

Tableau C-3 : Entrées et sorties de la fonction embarquée *courant*

Signal	Direction	Description
Rcan	Entrée	Constante de résistance des canaux
Cmem	Entrée	Constante de capacité membranaire
I0stim	Entrée	Amplitude de la stimulation
T0stim	Entrée	Durée de l'impulsion
TypeStim	Entrée	Type de forme d'onde
temps	Entrée	Temps de la simulation, une rampe est utilisée en entrée
IStim	Sortie	Courant de stimulation généré

Le script, quant à lui, permet d'effectuer une série d'évaluations dont l'issue est l'obtention des courbes de l'intensité fonction de la durée et de la consommation énergétique pour les différentes formes d'onde. En voici l'algorithme.



C.3 Détermination des courbes de la concentration de produits réduits

Les deux fichiers sont le modèle simulink « *IETIf.mdl* » ainsi que le script Matlab « *WaveComplIETIf.m* ». Le fonctionnement est le même que celui présenté à la section C.2. La seule différence réside dans l'algorithme, puisque le fichier « *IETIf.mdl* » est simulé, et qu'il s'agit de la concentration de produits réduits qui est enregistrée.

C.4 Autres fichiers

Une quantité importante de modèles est aussi disponible, par exemple pour vérifier l'effet qu'a sur le seuil l'utilisation d'une stimulation biphasique. Il appartient au lecteur de jeter un œil sur le CD d'accompagnement.

ANNEXE D

LE LOGICIEL DE MODÉLISATION ET DE SIMULATION NEURON

Le logiciel NEURON est un environnement de simulation développé et maintenu conjointement par les universités américaines Yale et Duke. Cet outil permet autant la génération de modèles simples (d'un seul neurone) que de modèles gigantesques formés d'un grand nombre de cellules aux propriétés électrophysiologiques et chimiques compliquées.

De plus, l'environnement est modulable et permet l'ajout d'options au gré de l'utilisateur, que ce soit pour générer automatiquement des modèles de réseaux neuronaux ou pour ajouter des équations modélisant un mécanisme spécifique. Un livre a récemment été ajouté à la faible documentation du logiciel [Carnevale et Hines 2006].

Néanmoins, un nombre impressionnant d'articles ont été publiés suite à des travaux effectués à l'aide de cet outil. L'aide des créateurs du logiciel est aussi très appréciée, car ces derniers n'hésitent pas à répondre aux questions des utilisateurs. Le fonctionnement de NEURON, ainsi que les bases mathématiques, sont expliqués dans le livre et dans un document disponible sur internet [Hines et Carnevale 1997].

Les principaux points avancés dans cette annexe porteront sur la création de réseaux de neurones par scripts automatisés, sur l'ajout de modules et sur l'utilisation de la stimulation et de l'enregistrement extracellulaire.

D.1 Création de réseaux neuronaux

Dans NEURON, un neurone peut être modélisé de plusieurs façons. Des neurones artificiels sont présents par défaut dans l'environnement (*IntFire1*, *IntFire2* et *IntFire4*) mais ils ne possèdent pas de géométrie. Ils ne peuvent donc pas être utilisés pour le travail présenté dans ce mémoire. Des classes et des processus doivent être définis pour arriver à la création d'un neurone biomorphique.

D.1.1 Définition d'une cellule

Un neurone peut être décomposé en plusieurs compartiments positionnés dans l'espace, un pour le soma et plusieurs pour les projections de la cellule. Chaque compartiment est défini par sa position, sa longueur et son diamètre. De plus, deux paramètres sont présents par défaut pour tous les compartiments, il s'agit de la résistance cytoplasmique et de la capacitance de la membrane.

Des processus caractérisant les échanges ioniques peuvent être ajoutés aux différentes sections de la cellule, notamment une modélisation HH.

D.1.2 Ajout des synapses

Après la génération de l'architecture des neurones du réseau, il faut ajouter les liaisons synaptiques, sans quoi il n'y aura pas de propagation de potentiel d'action d'un

neurone à un autre. Plusieurs modélisations viennent avec le logiciel, toutes assez simples, et permettent la communication inter-neuronale.

D.2 Ajout de fonctionnalités

Il est possible d'ajouter des modules qui décrivent tous les mécanismes possédant une représentation mathématique. Les scripts NMODL peuvent permettre d'étendre le modèle HH par l'ajout de canaux ioniques, ou d'augmenter la précision de la modélisation de synapses. Il est aussi possible d'ajouter des mécanismes qui permettent le calcul des potentiels extracellulaires. Il est très important de noter qu'une compilation doit être effectuée à l'aide de l'outil « *nrnivmodl* », ou de son équivalent sur Windows, pour que les fonctionnalités soient activées.

D.3 Stimulation et enregistrement extracellulaire

Afin d'être activé, le fichier de fonctionnalité « *xtra.mod* » doit être ajouté au projet et compilé. De plus, les processus *extracellular* et *xtra* doivent être ajoutés aux segments, et les résistances modélisant l'éloignement de l'électrode doivent être calculées. Finalement, un vecteur de courant doit être attaché pour la stimulation. Un guide de référence de toutes les fonctions et classes du logiciel est disponible sur le site Internet de l'environnement. Les paramètres y sont tous expliqués.

ANNEXE E

SCRIPT DE GÉNÉRATION D'UN RÉSEAU DE NEURONES BIOMORPHIQUES

Cette partie de la méthodologie a été réalisée à l'aide du logiciel Matlab. Les différents scripts seront maintenant explicités. Tous les fichiers cités dans cette annexe peuvent être retrouvés sur le CD d'accompagnement de ce mémoire, à l'emplacement « \$CD/Fichiers/NetGen ».

E.1 Fichier « Projet.m »

Ce fichier prend en charge la génération des données du réseau. La Figure E-1 présente le fil d'exécution de ce script. Cette procédure appelle, directement ou par le biais d'une autre, six autres scripts.

- « *NetGenVerAna.m* » : ce fichier génère et vérifie les paramètres du réseau et de ses connexions, et en effectue ensuite l'analyse. Pour ce faire, il appelle deux autres scripts, « *NetGen.m* » et « *AnalyseNet.m* ».
- « *NetGen.m* » : ce fichier crée l'architecture du réseau ainsi que les liaisons de ce dernier.
- « *AnalyseNet.m* » : fichier d'analyse qui permet d'obtenir les statistiques sur les catégories de neurones et de connexions synaptiques.

- « *CreateComp.m* » : fichier qui permet la création des compartiments axonaux par le biais de l’algorithme récursif « *Clusters.m* » dont il fait le premier appel.
- « *Clusters.m* » : algorithme récursif qui permet la génération de compartiments.
- « *DataGen.m* » : fichier qui enregistre les données générées de façon à en simplifier l’accès sous NEURON. Les électrodes sont aussi créées à cette étape.

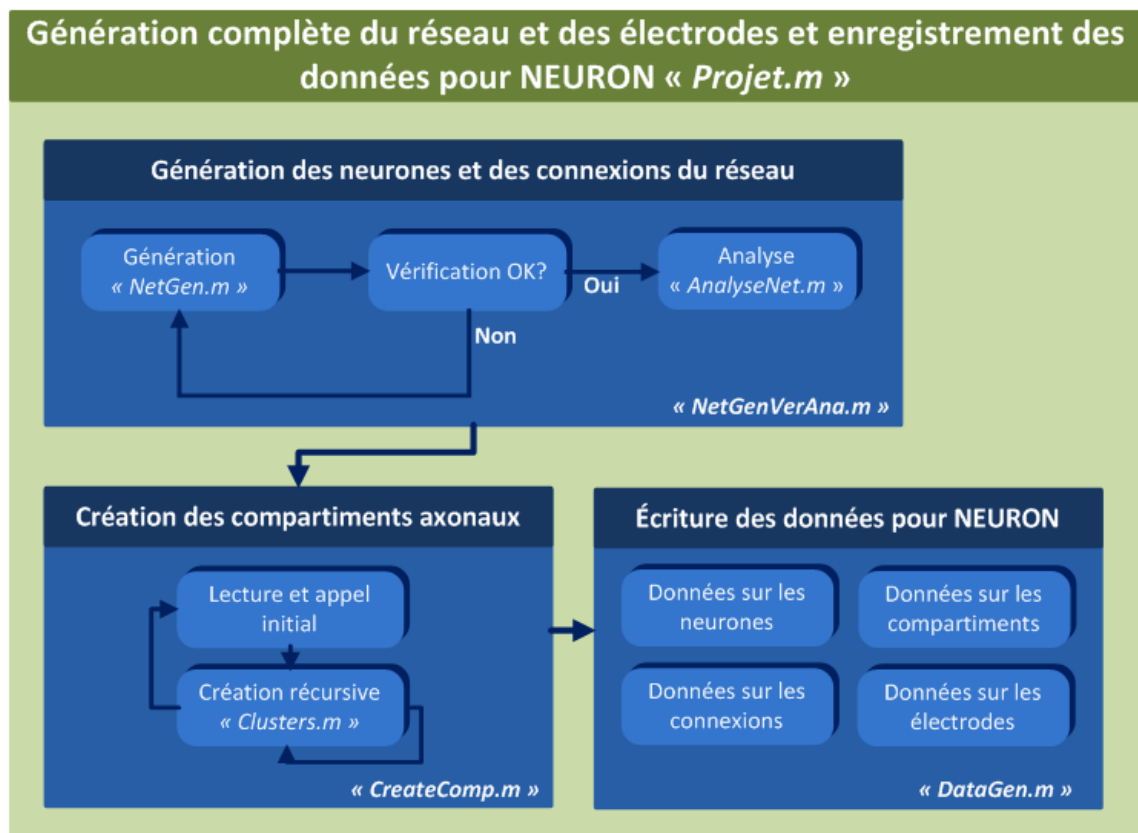


Figure E-1 : Schéma du fil d’exécution du fichier « *Projet.m* »

E.2 Fichier « NetGenVerAna.m »

La première étape de la séquence est la création de l'architecture du réseau et de ses connexions. Le script réalise un premier appel de *NetGen* et vérifie si les valeurs de gains synaptiques sont valides. Une amplitude de gain trop grande signifie que le neurone à lequel appartient cette liaison n'a pas réussi à se connecter à d'autres cellules, ce qui générera une erreur lors de la création des compartiments. Un nouveau réseau est alors demandé. Ceci est répété tant et aussi longtemps que les paramètres ne seront pas valides. Une fois terminé et vérifié, le réseau est analysé par le script *AnalyseNet*.

E.3 Fichier « NetGen.m »

Ce script effectue la création du réseau et de ses liaisons synaptiques. Les paramètres sont énoncés dans le Tableau E-1.

Tableau E-1 : Paramètres du fichier « NetGen.m »

Paramètre	Valeur par défaut	Description
NoCouches	3	Nombre de couches du réseau
Dimension	10 x 10 x 5 mm	Dimension du réseau
Dens	9×10^{14} Neurones/m ³	Densité cellulaire du réseau
NbSources	60	Nombre de sources moyen de la première couche
NbFils	$\frac{1 - N_s}{1 - N_s^{N_c}} \log N_s [Vol \times Dens]$	Ratio d'augmentation du nombre de cellules d'une couche à une autre
	N_s : Nombre de sources	
	N_c : Nombre de couche	
	V : Volume	
SynMax	0.7	Valeur maximale du gain synaptique
SynMin	0.1	Valeur minimale du gain synaptique
Propag	0.5 m/s	Vitesse de propagation des PA
DelaiPyr	1.225 ms	Délai de la transmission synaptique des cellules pyramidales
DelaiSte	0.9875 ms	Délai de la transmission synaptique des cellules stellaires

Tableau E-1 (cont'd) : Paramètres du fichier « *NetGen.m* »

SigmaX	1.25 mm	Écart type de la position des neurones selon X sur la première couche
SigmaY	1.25 mm	Écart type de la position des neurones selon Y sur la première couche
SigmaZ	0.5 mm	Écart type de la position des neurones selon Z sur la première couche
MuX	5 mm	Moyenne de la position des neurones selon X
MuY	5 mm	Moyenne de la position des neurones selon Y
MuZ	0.25 mm	Moyenne de la position des neurones selon Z
SigmaConnIP	0.023	Écart type de la distance minimale d'un neurone pyramidal à un neurone pour qu'il y ait connexion
SigmaConnIS	0.022	Écart type de la distance minimale d'un neurone stellaire à un neurone pour qu'il y ait connexion
ratioPyr	0.85	Pourcentage de neurones pyramidaux sur le total de neurones
ratioExi	0.8	Pourcentage de neurones pyramidaux excitateurs sur le nombre de neurones pyramidaux

E.4 Fichier « *AnalyseNet.m* »

Script d'analyse qui permet d'observer les paramètres d'un réseau. Les neurones sont triés par couche, par type et par connexions et un tableau sommaire affiche le résultat des calculs.

E.5 Fichier « *CreateComp.m* »

Fichier permettant la création des compartiments axonaux par l'appel de la fonction *Clusters*. Le paramètre par défaut du nombre maximal d'appels récursifs a été fixé à 600. L'augmentation de cette valeur pourrait entraîner la fermeture inattendue de Matlab.

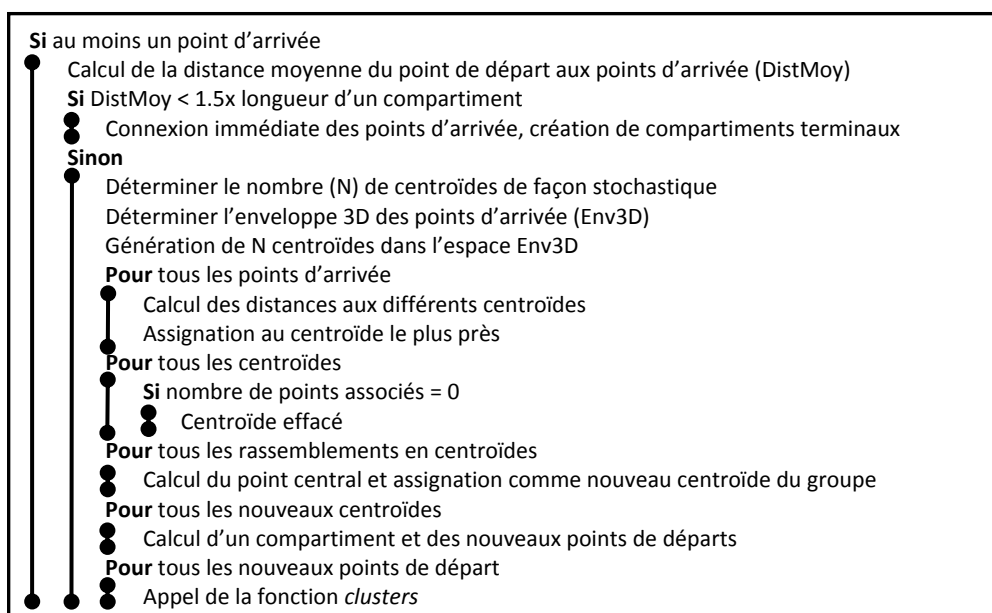
E.6 Fichier « *Clusters.m* »

Fonction récursive qui permet de créer un compartiment de longueur prédéfinie à partir d'un point de départ vers une liste de points d'arrivée. La fonction a donc en

entrée un point 3D, précisant le point de départ, et une liste de points 3D d'arrivée. En sortie, la fonction retourne un tableau contenant les compartiments générés.

Les principaux paramètres de la fonction sont présentés au Tableau E-2.

L'algorithme est donné ci-dessous.



E.7 Fichier « DataGen.m »

Ce dernier fichier de script Matlab de création de réseau permet la sauvegarde des informations de manière à ce qu'elles soient intelligibles pour le script de création de réseau du logiciel NEURON. La structure des quatre fichiers générés sera expliquée.

Tableau E-2 : Paramètres du fichier « Clusters.m »

Paramètre	Valeur par défaut	Description
lComP	0.3 mm	Longueur d'un compartiment axonal
Sigmaphi	5°	Écart type de l'erreur de l'angle phi du vecteur de compartiment
Sigmatheta	10°	Écart type de l'erreur de l'angle theta du vecteur de compartiment

Une fois les fichiers de données créés, ces derniers doivent être copiés dans le dossier d'exécution du modèle NEURON.

E.7.1 Structure de « DataNeu.dat »

La structure du fichier est la suivante :

« NoNeu Diam L X Y Z TypeNeu TypeConn NbConn Enf1:EnfN »

Où NoNeu est le numéro du neurone, Diam est son diamètre, L sa longueur, X,Y,Z sa position dans l'espace, TypeNeu son type (pyramidal, stellaire), TypeConn son type de connexion (excitatrice, inhibitrice), NbConn son nombre de fils et finalement Enf1:EnfN la liste de ses NbConn enfants.

E.7.2 Structure de « DataConn.dat »

La structure du fichier est la suivante :

Première ligne du fichier : « NbConn »

Lignes suivantes : « NoNeuDep NoComp NoNeuArr Delais_Syn Gain_Syn »

La première ligne spécifie le nombre de connexions du réseau, NbConn. Chacune des lignes suivantes donne le numéro d'où s'initie la connexion (NoNeuDep), le numéro du compartiment sur le neurone de départ (NoComp), le neurone d'arrivée (NoNeuArr), le délai synaptique de la connexion (Delais_Syn) ainsi que le gain synaptique (Gain_syn).

E.7.3 Structure de « DataComp.dat »

La structure du fichier est la suivante :

Première ligne du fichier : « NbCouche NbCell »

Première ligne par cellule : « NoCell NbComp »

Lignes par cellule : « NoComp Diam L (X Y Z)_A (X Y Z)_B NbConn Enf1:EnfN »

La première ligne du fichier fournit des informations primordiales sur le réseau, soit le nombre de couches (NbCouche) et le nombre de neurones (NbCell). Ensuite, pour chaque neurone, une entête donne le numéro de la cellule (NoCell) ainsi que son nombre de compartiments (NbComp). Les lignes suivantes pour chacune des cellules donnent les indications sur le numéro du compartiment (NoComp), son diamètre (Diam), sa longueur (L), sa position de départ (X Y Z)_A, sa position d'arrivée (X Y Z)_B, le nombre de fils (NbConn) et la liste des compartiments fils (Enf1:EnfN).

E.7.4 Structure de « DataElec.dat »

La structure du fichier est la suivante.

Première ligne par électrode : « NoElec NbPoints »

Lignes par électrode : « X Y Z »

La première ligne, pour chacune des électrodes, donne le numéro de l'électrode (NoElec) et le nombre de points la modélisant (NbPoints). Les NbPoints lignes suivantes donnent les coordonnées d'un point dans l'espace.

ANNEXE F

SCRIPT DE SIMULATION D'UN RÉSEAU DE NEURONES BIOMORPHIQUES

La simulation du réseau de neurone a été réalisée à l'aide de l'environnement NEURON. L'ajout de fonctionnalités et de scripts, ainsi que l'interface usager, seront exposés.

Les différents fichiers dont il est question dans cette annexe sont disponibles sur le CD d'accompagnement de ce mémoire à l'emplacement « \$CD/Fichiers/NEURON/ ».

F.1 Ajout de fonctionnalités

Ces additions aux mécanismes du logiciel sont de deux natures, la première étant l'ajout de canaux ioniques et la seconde l'ajout de la stimulation et de l'enregistrement extracellulaire. Les fichiers sont les suivants :

- « *ca.mod* » : canaux calcium.
- « *cad.mod* » : concentration intracellulaire de calcium due aux courants et aux pompes calciques. Modèle simple de pompe ATPase avec trois constantes cinétiques.
- « *kca.mod* » : canaux potassium calcium-dépendants.
- « *km.mod* » : canaux potassium lent, sans inactivation de type HH.

- « *kv.mod* » : canaux potassium de type HH.
- « *na.mod* » : canaux sodium de type HH.
- « *xtra.mod* » : mécanismes d'excitation et d'enregistrement extracellulaire.

Les fichiers ont été cités mais ne seront pas vus en détail. Voir les entêtes pour plus d'informations.

F.2 Génération et simulation du modèle

Le lancement des simulations est effectué à l'aide d'une interface usager. Cette dernière appelle directement l'initialisation du réseau avant son affichage. La Figure F-1 illustre les liaisons entre les fichiers de script. Voici le sommaire des fichiers scripts.

- « *gen_Gui.hoc* » : script d'exécution qui appelle l'initialisation et qui affiche l'interface usager. C'est ce fichier qu'il faut lancer à l'aide de NEURON.
- « *initstim.hoc* » : fichier d'initialisation qui ajoute toutes les procédures.
- « *nRGen.hoc* » : module de chargement du réseau et des synapses. Tous les processus sont attachés aux compartiments. Canaux ioniques HH.
- « *nRGen.hoc* » : Module de chargement du réseau et des synapses. Tous les processus sont attachés aux compartiments. Canaux ioniques modifiés tel que définis dans la section d'ajout de fonctionnalités.
- « *l_elec_show.hoc* » : script de chargement des points des électrodes.

- « *interpxyz.hoc* » : fonction qui permet de calculer les coordonnées (x,y,z) de chacun des nœuds possédant des mécanismes extracellulaires.
- « *setpointers.hoc* » : appelle la fonction d'*interpxyz* puis fixe des pointeurs sur les courants et potentiels extracellulaires pour les compartiments possédant les mécanismes requis.
- « *calcrxc.hoc* » : script qui calcule la résistance entre les sources et chacun des compartiments selon la distance.

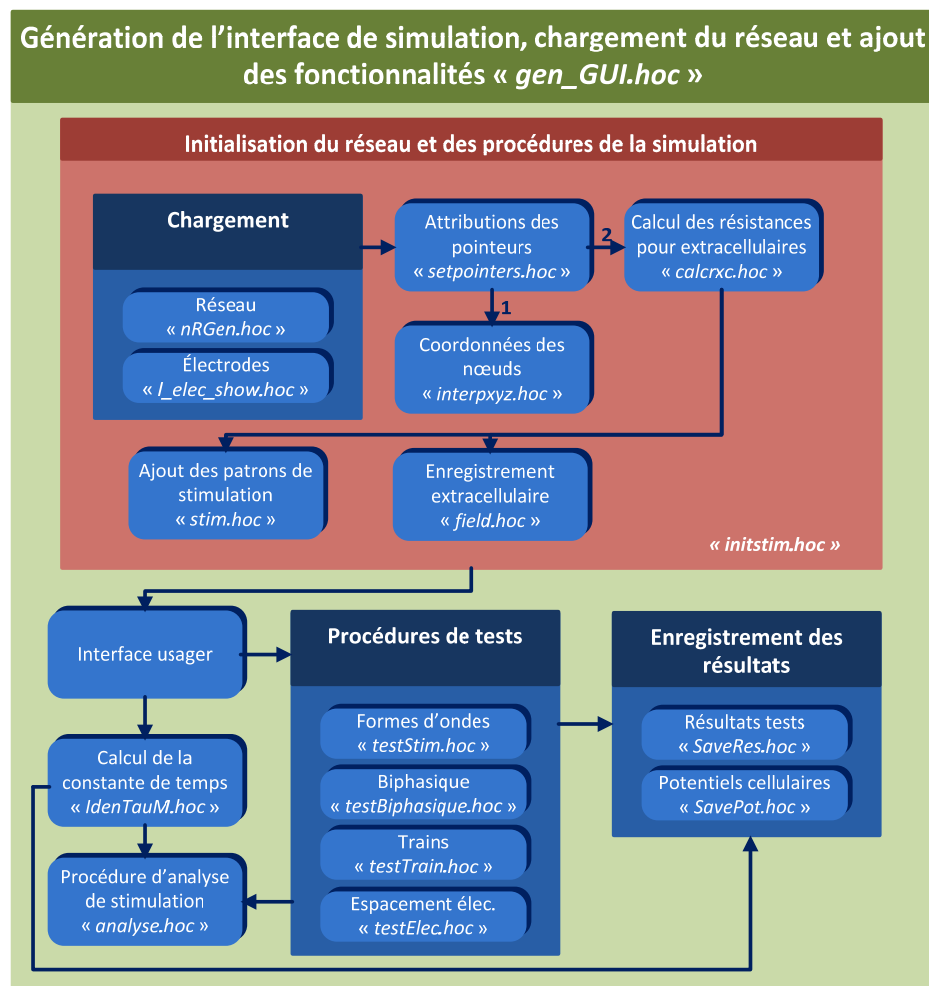


Figure F-1 : Schéma des liens entre les différents blocs de la simulation du réseau biomorphe

- « *stim.hoc* » : script de création des tableaux de stimuli qui attache le stimulus requis à la source.
- « *analyse.hoc* » : fonction d'analyse de la stimulation qui permet de détecter la présence de potentiel d'action.
- « *TestStim.hoc* » : script automatisé d'analyse qui permet de déterminer les courbes d'intensité de seuils en fonction de la durée de l'impulsion.
- « *TestBiphasique.hoc* » : script automatisé qui permet de visualiser les effets de délais d'interphase et de ratios d'amplitude pour la stimulation biphasique.
- « *TestTrain.hoc* » : script automatisé qui réalise les tests concernant les trains d'impulsions.
- « *TestElec.hoc* » : script automatisé qui vérifie l'effet de l'espacement entre les électrodes lors de la stimulation bipolaire.
- « *field.hoc* » : fichier permettant l'enregistrement extracellulaire du potentiel.
- « *IdenTauM.hoc* » : fichier qui permet de déterminer la constante de temps du réseau (selon la fonction rectangulaire seulement).
- « *SaveRes.hoc* » : fichier qui permet d'enregistrer tous les résultats possibles.
- « *SavePot.hoc* » : fichier qui permet d'enregistrer les potentiels des différents somas de la dernière simulation.

Ces fichiers ne seront pas expliqués en détail ici, ce sont plutôt les attributs du logiciel qui seront présentés. Ici, par logiciel, est sous-entendu le système développé dans le cadre de cette maîtrise.

F.2.1 Classe Class_Neurone

Classe permettant de symboliser un neurone dans son intégralité. Le Tableau F-1 en fournit les principaux attributs.

F.2.2 Classe Class_Electrode

Classe permettant de symboliser une électrode. Le Tableau F-2 en fournit les principaux attributs.

F.2.3 Paramètres définissant un stimulus

Le Tableau F-3 présente les paramètres qui permettent de définir un stimulus.

Tableau F-1 : Attributs de la classe *Class_Neurone*

Attribut	Description
soma	Compartiment caractérisant le soma
axon_comp[]	Tableau des compartiments axonaux du neurone
TypeNeu	Type de neurone, soit pyramidal ou stellaire
TypeConn	Type de connexion, excitatrice ou inhibitrice
PosXs	Position du soma selon X
PosYs	Position du soma selon Y
PosZs	Position du soma selon Z
NbCompartiments	Nombre de compartiments axonaux du neurone
syn[]	Tableau des synapses dont certaines sont spécifiques au soma du neurone

Tableau F-2 : Attributs de la classe *Class_Electrode*

Attribut	Description
nbPtsElectrode	Nombre de points constituant l'électrode
ptsElectrode	Coordonnées (X,Y,Z) des points de l'électrode

F.2.4 Scripts de tests

Les fichiers d'expérimentations possèdent un algorithme fort similaire à celui de la section C.2. Ils ne seront pas cités ici, le lecteur est invité à les consulter.

F.3 Interface usager

Cette section se veut une revue des options offertes à l'utilisateur.

F.3.1 Options d'affichages

Deux choix sont disponibles, le premier affiche le réseau et le second permet de visualiser les électrodes aux endroits où elles sont situées dans l'espace, plutôt qu'à l'origine. Lorsqu'un item est sélectionné dans la liste, ce dernier devient rouge.

F.3.2 Options de simulations

La première option, *Lancer une simulation*, permet de lancer une simulation avec les options de stimulus désigné. L'option *Analyse de la simulation* affiche la liste des

Tableau F-3 : Paramètres d'un stimulus

Attribut	Valeur par défaut	Description
DEL	1 ms	Délai avant la première impulsion
DUR	1 ms	Durée de la phase excitatrice
AMP	-0.05 mA	Amplitude de la phase excitatrice
TYPE	1	Type de forme d'onde (1-10) de la phase stimulante
TAUM	35.4 μ s	Constante de temps des formes exponentielles pour la phase excitatrice
DEL_CR	1 ms	Délai d'interphase
DUR_CR	1 ms	Durée de la phase de courant inverse
AMP_CR	0.05 mA	Amplitude de la phase de courant inverse
TYPE_CR	1	Type de forme d'onde (1-10) du courant inverse
TAUM_CR	35.4 μ s	Constante de temps des formes exponentielles pour la phase de courant inverse
CRACT	0	Activation du courant inverse
TRACT	0	Activation des trains d'impulsions
DURINTIMP	1	Durée inter-impulsionnelle
REPTRAIN	1	Nombre de répétitions dans le train

neurones ayant généré des PA. *Trouver Taum ideal*, pour sa part permet d'effectuer l'analyse qui mène au calcul de la constante de temps du réseau en fonction stimulus rectangulaire. Ensuite, les potentiels des somas peuvent être sauvés dans un fichier texte grâce à l'option *Sauvegarder les potentiels dans /Results/Pot.dat*.

Viens ensuite le choix des quatre types d'analyses, *Analyse complete forme d'onde*, *Analyse biphasique*, *Analyse train* et *Analyse espacement electrodes* qui servent respectivement à trouver les seuils en fonction des durées d'impulsion, à analyser les paramètres de la stimulation biphasique, à visualiser l'effet de l'utilisation d'un train d'impulsions sur le seuil d'activation et, finalement, à vérifier l'effet de l'espacement entre les électrodes lors de la stimulation bipolaire.

Deux derniers choix sont présents : *Voir le potentiel du 7e soma*, qui permet de visualiser le graphique du potentiel dans le soma sept, et l'option *Quitter*, qui sert à terminer les simulations.

Un autre menu contextuel permet de fixer manuellement les paramètres du stimulus. Enfin, toutes les options comprises dans « *nrngui.hoc* », venant par défaut avec NEURON, ont été incluses.

F.4 Fichiers d'enregistrement

Le modèle NEURON permet l'enregistrement des résultats de manière à les analyser à l'aide d'autres logiciels. En voici les structures.

F.4.1 Fichiers de courant de seuils

Les fichiers possédant cette structure sont les suivants : « *ResCar.dat* », « *ResdSin.dat* », « *ResqSin.dat* », « *ResExp.dat* », « *ResExpD.dat* », « *ResFour.dat* », « *ResSinh.dat* », « *ResLinC.dat* », « *ResLinD.dat* » et « *ResGau.dat* ». Chacun de ces fichiers renferme les informations de seuil d'activation en fonction de la durée d'impulsion pour chacune des formes d'onde. La structure en est exposée ci-dessous.

Toutes les lignes : « T0 I0 »

Où T0 est la durée en ms de l'impulsion et I0 est l'amplitude du seuil en mA.

F.4.2 Fichiers d'analyse biphase

Il en existe deux différents et chacun d'eux a une structure unique.

F.4.2.1 Interphase

L'analyse de l'effet de la durée de l'interphase sur le seuil est enregistrée dans « *ResBiInt.dat* ». En voici la structure.

Toutes les lignes : « Int I0 »

Où Int est l'interphase en ms et I0 le courant de seuil en mA.

F.4.2.2 Ratio d'amplitude des phases

L'amplitude des courants de seuils en fonction de l'amplitude de la 2^e phase de la stimulation biphase est enregistrée dans « *ResBiRat.dat* ». En voici la structure.

Toutes les lignes : « Ratio I0 »

Où Ratio indique le ratio de phase et I0 le courant de seuil détecté.

F.4.3 Fichiers de seuils en fonction des trains

Deux fichiers d'enregistrement sont disponibles en fonction du type de train, monophasique et biphasique, « *ResMoTrain.dat* » et « *ResBiTrain.dat* ». La structure de ces fichiers est donnée ci-dessous.

Toutes les lignes : « NbPulse I0 »

Où NbPulse est le nombre de répétitions de l'impulsion de base et I0 le courant de seuil.

F.4.4 Fichier de seuils en fonction de l'espacement entre les électrodes

Le fichier « *ResElec.dat* » renferme les informations enregistrées par rapport à l'analyse d'espacement entre les électrodes. La structure est la suivante :

Toutes les lignes : « Dep I0 »

Où Dep représente le déplacement par rapport à la distance de 0.4 mm de base et I0 est le courant de seuil.

F.4.5 Fichier de potentiel des somas

Enregistrés dans « *Pot.dat* », les potentiels des différents somas sont placés selon la structure décrite ci-dessous.

Toutes les lignes : « PosX PosY PosZ Pot1:PotN »

Où PosX, PosY et PosZ sont les coordonnées du soma et Pot1:PotN sont les N points décrivant le potentiel dans le temps.

ANNEXE G

CALCULS ET AFFICHAGE DES RÉSULTATS DU MODÈLE BIOMORPHIQUE

La dernière étape de notre périple consiste à calculer les consommations énergétiques et les concentrations de produits réduits, puis de les afficher. En somme, la méthodologie permettant la génération de toutes les courbes et figures réalisées via le modèle biomorphique sera présentée.

Les différents fichiers dont il est question dans cette annexe sont disponibles sur le CD d'accompagnement de ce mémoire à l'emplacement « \$CD/Fichiers/Biomorphique/ ».

G.1 Modèles simulink

Trois différents modèles sont utilisés en fonction des résultats à obtenir.

- « NEURONEner.mdl » : modèle permettant de déterminer la consommation énergétique d'un stimulus.
- « NEURONCr.mdl » : modèle permettant de déterminer la variation de concentration de produits réduits par un stimulus.
- « NEURONQc.mdl » : modèle permettant de déterminer l'intégrale d'un stimulus donné.

G.1.1 Modèle « NEURONEner.mdl »

Ce modèle simulink inclut une fonction Matlab embarquée semblable à celle présentée au Tableau C-3, mais avec un nombre supérieur de formes d'onde. Un bloc *Ziet*, présenté à l'annexe C, permet le calcul de l'énergie telle que vue par les stimulateurs.

G.1.2 Modèle « NEURONCr.mdl »

On y retrouve la même fonction Matlab embarquée, ainsi qu'un bloc *If* permettant de déterminer le courant de la branche faradique de l'IÉT.

G.1.3 Modèle « NEURONQc.mdl »

Ce modèle n'est constitué que de la fonction Matlab embarquée et d'un intégrateur.

G.2 Scripts Matlab pour l'affichage des résultats

Ces scripts permettent d'afficher les résultats obtenus après avoir effectué les simulations des modèles présentés ci-dessus.

- « *ResCourV1.m* » : lit les fichiers de courants de seuils fournis par NEURON et les affiche sous la forme de figures.
- « *ResEnerV1.m* » : lit les fichiers de courants de seuils fournis par NEURON, procède aux calculs énergétiques à l'aide de « *NEURONEner.mdl* », enregistre ces derniers et les affiche sous forme de figures.

- « *ResCrV1.m* » : lit les fichiers de courants de seuils fournis par NEURON, calcule la variation de concentration de produits réduits à l'aide de « *NEURONCr.mdl* », et enregistre et affiche les résultats sous forme de figures.
- « *CompV1.m* » : lit les fichiers de consommation énergétique et de concentration de produits réduits générés par Matlab, en effectue la multiplication, puis en affiche les résultats sous forme de figures.
- « *CourBiV1.m* » : lit les fichiers NEURON concernant les paramètres de la stimulation biphasique et en affiche le contenu sous forme de figures.
- « *CourTrainV1.m* » : lit les fichiers NEURON qui concernent les trains d'impulsions et en affiche les résultats sous forme de figures.
- « *CourElecV1.m* » : lit les fichiers NEURON qui concernent les seuils d'activation en fonction de l'espacement des électrodes, et affiche sous forme de figures.