

Caractérisation des réponses EEG à un stimulus douloureux avant et après induction d'une hyperalgésie secondaire

Mémoire présenté par
Clémence TOUSSAINT

en vue de l'obtention du grade de Master
Ingénieur civil biomédical
Option(s): Génie clinique

Promoteur(s)
André MOURAUX, François-Xavier STANDAERT

Lecteur(s)
Jean-Charles DELVENNE,

Année académique 2017-2018

Abrégé

Objectif : A travers ce mémoire, nous souhaitons caractériser de manière plus précise la réponse à un stimulus douloureux en cas d'hyperalgésie secondaire. Pour ce faire, nous nous basons sur une étude antérieure [1] et nous considérons deux nouvelles approches. D'une part, les rythmes d'habituation et d'autre part les micro-états corticaux.

Expérience et données : L'hyperalgésie secondaire est induite par une stimulation électrique à haute fréquence (HFS) sur un bras de chacun des 16 volontaires sains. Les réponses EEG suite à un stimulus mécanique en piqure d'épingle sont enregistrées pour les deux bras, avant et après HFS. Ces mesures sont répétées à 30 reprises.

Habituation : Aucun phénomène d'habituation au cours des répétitions n'a pu être mis en évidence. Néanmoins, il est plausible que celle-ci apparaisse de manière précoce et ne soit donc pas détectable. Concernant l'habituation à la sensibilisation, un phénomène d'interaction entre l'hyperalgésie secondaire induite par HFS et d'autres stimulations douloureuses d'origine mécanique a été mis en évidence. Ainsi, il semblerait que l'amplitude de la réponse au stimulus douloureux diminue lorsqu'un autre événement douloureux du même type survient entre la sensibilisation et la stimulation de la zone sensibilisée.

Micro-états : Grâce à plusieurs métriques, une méthode pour l'application de l'analyse par micro-état aux données expérimentales a été formalisée. Celle-ci a révélé que deux micro-états, un frontal et un médian frontal-occipital caractérisait l'ensemble des signaux. Des analyses statistiques sur les caractéristiques de ces micro-états ont montré que la réponse au stimulus douloureux n'est pas seulement amplifiée en présence d'hyperalgésie secondaire. Sa physiologie est également modifiée. Elle est caractérisée par la présence accrue de la topographie frontale. De plus, l'influence de l'hyperalgésie secondaire sur les états cérébraux de l'activité de repos est aussi significative. Elle se traduit alors par une diminution des transitions d'un état à l'autre.

Conclusion : Les mécanismes cérébraux régissant l'hyperalgésie secondaire sont complexes et fortement inter corrélés avec d'autres. L'analyse par micro-états a prouvé son intérêt dans l'analyse des signaux ERP's. En effet, l'information contenue dans les micro-états est différente de celle utilisée dans les techniques classiques telles que l'analyse temporelle et fréquentielle.

Table des notations

Symbole	Signification
Ω	Ensemble des données expérimentales. Un signal de 2000 ms pour chacun des 16 sujets, des 30 répétitions et des 4 conditions.
o	un sous-ensemble de Ω
o_{ij}^k	Observation pour le sujet i , répétition j , condition k avec $i = 1, \dots, 16$, $j = 1, \dots, 30$ et $k = \{\text{Pre Con, Pre HFS, Post Con, Post HFS}\}$
o_{ij}^b	Observation pour le sujet i , répétition j , bloc b avec $i = 1, \dots, 16$, $j = 1, \dots, 30$ et $b = \{1, 2, 3, 4\}$
$o_{.j}^k$	Observation de l'époch j moyenné sur les 16 sujets, condition k
$o_{i.}^k$	Observation du sujet i moyenné sur les 30 epochs, condition k
$\bar{o}_{ij}^k$	Amplitude moyenne de l'époch j , sujet i , condition k . Si aucune fenêtre temporelle n'est spécifiée, la moyenne est calculée à partir du signal complet (2000 ms).
F_s	Fenêtre de temps pour laquelle la différence d'amplitude entre les signaux $o_{..}^k$ diffère selon les conditions.
n_t	Nombre de topographies T
GFP	Puissance de champs globale
n_e	Nombre d'électrodes dans le montage
u et v	Potentiel d'une électrode au temps t et corrigé par rapport au potentiel moyen de toutes les électrodes au temps t
GEV	Variance globale expliquée
T	Topographie sur le scalp caractérisée par le potentiel u des n_e électrodes
$T(o)_m$	Ensemble de m topographies obtenues à partir des signaux de l'ensemble o
k_{CV}	Nombre de plis effectués lors de la validation croisée
$\mathcal{O}_a$	Ensemble d'apprentissage utilisé pour la validation croisée
$\mathcal{O}_t$	Ensemble de test utilisé pour la validation croisée
Ω_{art}	Ensemble des données générées artificiellement. Il est caractérisé par un nombre de groupes n_{groupe} , un nombre de sujets n_{sujet} et une quantité de bruit n_{bruit} .
ω	Sous-ensemble de Ω_{art}
X	Bruit blanc gaussien
$C_{a,a}$	Corrélation spatiale moyenne entre les topographies T formées à partir de l'ensemble $\mathcal{O}_a$ lors des k_{CV} plis de la validation croisée
$C_{a,t}$	Corrélation spatiale moyenne entre les topographies T formées à partir de l'ensemble $\mathcal{O}_a$ et celles formées à partir de l'ensemble $\mathcal{O}_t$ lors des k_{CV} plis de la validation croisée
ps	Force de prédiction
q	Nombre de groupes à obtenir grâce à l'algorithme de clustering
H	Entropie

Table des matières

Introduction	1
1 Expérience et données	3
1.1 Design expérimental	3
1.2 Acquisition des données	4
1.3 Pré traitement des données	4
1.4 Données et notations	5
2 Premières analyses	6
2.1 Signal temporel - mono électrode	6
2.2 Domaine fréquentiel (1 - 30 Hz) - mono électrode	10
2.3 Pistes à approfondir	12
3 Etude de l'habituatation	13
3.1 Habituatation au cours des répétitions	13
3.2 Habituatation à la sensibilisation	17
4 Caractérisation des différences entre les bras HFS et contrôle	19
4.1 Outil d'analyse : micro-états	19
4.1.1 Réduction de dimension	20
4.1.2 Paramètres et stabilité	22
4.2 Validation croisée	22
4.3 Métriques d'évaluation	23
4.3.1 Corrélacion spatiale	24
4.3.2 Variance globale expliquée	25
4.3.3 Force de prédiction	26
4.3.4 Entropie	29
4.4 Application aux données expérimentales	30
4.4.1 Choix du signal	30
4.4.2 Nombre de topographies optimal	33
4.4.3 Stabilité des topographies	37
4.4.4 Exactitude de la classification	39
4.5 Résultats	40
4.5.1 Micro-états	40
4.5.2 Décours temporels	40
4.5.3 Caractérisation des décours temporels	42
Conclusion	53

Introduction

Les douleurs chroniques causées par un traumatisme nerveux ou une inflammation persistante, notamment suite à un acte chirurgical, sont une pathologie invalidante pour les patients. Elles présentent également un coût social élevé en terme de productivité, d'impact économique et de qualité de vie. Cependant, les thérapies actuelles visant à traiter ces douleurs ne rencontrent pas le succès escompté. C'est pourquoi, le besoin de découvrir les mécanismes sous-jacents à cette pathologie est primordial afin de développer de nouvelles méthodes thérapeutiques [2].

Les douleurs chroniques sont entre autres le résultat d'une sensibilisation centrale des neurones de la corne dorsale de la moelle épinière. Cette sensibilisation est induite par une lésion tissulaire via des mécanismes impliquant les récepteurs N-méthyl D-aspartate [3]. Elle est caractérisée par une augmentation de la réponse des neurones nociceptifs du système nerveux central à une entrée afférente normale [4]. Chez l'humain, une sensibilisation centrale similaire est observée dans le cas d'une hyperalgésie secondaire. Hors, celle-ci peut être induite expérimentalement et sans lésion tissulaire grâce à des stimulations électriques à haute fréquence au niveau de la peau [5]. Ces stimulations sont réalisées à l'aide d'une électrode spécialement conçue afin d'activer préférentiellement les nocicepteurs [1]. En effet, la stimulation haute fréquence provoque une hyperalgésie primaire au niveau de la zone traitée. Celle-ci engendre à son tour une augmentation prononcée et durable de la sensibilité aux stimuli mécaniques en piqure d'épingle (*en : pinprick*). La zone sensibilisée s'étend alors au-delà de la zone lésée par la stimulation à haute fréquence [6]. C'est ce phénomène de sensibilisation étendue qui est appelé hyperalgésie secondaire.

Quoiqu'étudié à de nombreuses reprises, le mécanisme exact régissant l'hyperalgésie secondaire n'est pas encore connu. Cependant, une caractérisation plus précise des changements associés à ce phénomène permettrait de développer plusieurs applications cliniques. Premièrement, l'hyperalgésie induite mécaniquement pourrait être utilisée comme une mesure de la sensibilisation centrale. Nous pourrions ainsi examiner dans quelle mesure l'induction et la persistance de la sensibilisation centrale après une chirurgie peuvent être prévenues [3]. Deuxièmement, nous pourrions déterminer si une personne est plus sujette à développer des douleurs chroniques suite à une intervention chirurgicale en fonction de sa réponse au stimulus mécanique en présence d'hyperalgésie secondaire.

Afin d'étudier les mécanismes d'hyperalgésie secondaire et de sensibilisation centrale, les potentiels cérébraux évoqués par une piqure d'épingle (PEP's) sont une technique en voie d'investigation [1]. Cependant, le rapport signal bruit (SNR) des signaux PEP's est extrêmement bas. Des techniques sensibles sont donc nécessaires afin de révéler les changements cérébraux associés à une hyperalgésie secondaire.

Parallèlement à ces découvertes physiologiques, de nouvelles techniques d'analyse de signaux issus d'électroencéphalogramme (EEG) se sont développées. Notamment, l'analyse par micro-états qui permet de caractériser le cerveau humain en utilisant plusieurs canaux de l'EEG. Cette technique analyse le cortex sur base de ses micro-états électriques. Ceux-ci sont définis comme des courtes périodes successives pendant lesquelles la configuration du champ potentiel demeure

quasi stable sur le scalp [7]. Cette méthode nous intéresse tout particulièrement car il a été prouvé que la perturbation des processus cérébraux par certaines conditions neurologiques se traduit par des changements dans la dynamique temporelle des micro-états [7]. De plus, la prise en compte de plusieurs canaux accroît la sensibilité.

Cependant, cette technique d'analyse est pour le moment principalement utilisée pour l'étude de l'activité de repos. Elle pose également encore de nombreuses questions quant au nombre de micro-états à considérer, à sa stabilité, ... Il serait donc intéressant d'y appliquer les méthodes habituellement utilisées dans d'autres domaines pour valider les algorithmes de groupement (*en : clustering*).

A travers ce mémoire, nous souhaitons caractériser de manière plus précise la réponse à un stimulus douloureux en cas d'hyperalgésie secondaire. Cette caractérisation comprendra deux volets. D'une part, nous nous intéresserons aux rythmes d'habituation. D'autre part, nous analyserons l'effet de l'hyperalgésie secondaire sur la réponse au stimulus grâce à l'analyse par micro-états. Cette méthode sera préalablement validée à l'aide plusieurs concepts mathématiques.

Dans un premier temps, le Chapitre 1 présentera l'expérience et les données recueillies, sur lesquelles se basera notre analyse. Ensuite, nous exposerons les observations qui sont à la base de ce travail et le justifient au Chapitre 2. Une première analyse portant sur le phénomène d'habituation au stimulus douloureux sera réalisée au Chapitre 3. Enfin, le Chapitre 4 portera sur l'analyse par micro-états. Il développera successivement la théorie, les outils et la méthode utilisée afin d'appliquer la méthode des micro-états aux données expérimentales. Les résultats ainsi obtenus seront présentés à la fin de ce chapitre.

Chapitre 1

Expérience et données

Les données analysées dans ce travail sont reprises d’une étude précédente [1]. Cette section en décrit rapidement l’expérience et les données obtenues.

1.1 Design expérimental

Seize volontaires sains ont participé à l’expérience. Le design de celle-ci est représenté à la Figure 1.1. Lors de l’expérience, les sujets sont assis. Leurs bras sont déposés sur une table située devant eux, face palmaire vers le haut. Pour chaque sujet, les bras contrôle et HFS ont été déterminés préalablement afin d’éviter tout effet confondant.

Une première série (Pre) de stimuli mécaniques en piqure d’épingle (*en : mechanical pinprick stimuli*) d’une intensité de 64 mN est appliquée sur chaque bras. Chaque série comprend 30 stimuli (répétitions). Chaque stimulation dure 1 seconde et le temps entre deux stimulations successives est de 8 secondes. L’ordre des bras est contrebalancé entre les participants pour éviter tout effet confondant.

Ensuite, une stimulation électrique transcutanée à haute fréquence (HFS) est appliquée sur le bras ad hoc afin d’accroître la sensibilité de la peau environnante. Cette stimulation consiste en cinq trains d’impulsions électriques à 100 Hz. Chaque train dure 1 seconde et deux trains successifs sont séparés par 10 secondes. L’intensité de la stimulation est ajustée individuellement pour chaque sujet. Elle correspond à vingt fois le seuil de détection absolu à une impulsion unique (0.29 ± 0.09 mA). La stimulation ainsi caractérisée est appliquée sur la peau grâce à une électrode spécialement conçue [1]. Cette électrode est représentée à la Figure 1.1.

Après une pause de vingt minutes, une seconde série (Post) de stimuli, identique à la première, est appliquée sur la zone sensibilisée du bras HFS et sur la zone correspondante du bras contrôle.

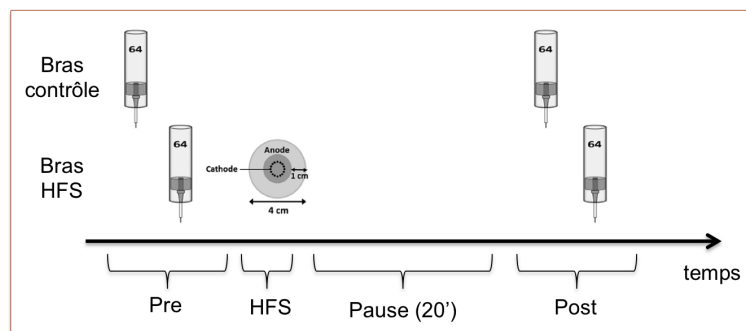


FIGURE 1.1 – Design expérimental [1]

1.2 Acquisition des données

Lors de cette expérience, les signaux ont été enregistrés grâce à un casque EEG avec 32 électrodes Ag-AgCl (WaveGuard 32-channel EEG cap, Advanced Neuro Technologies). Celui-ci est placé sur la tête en utilisant le système international 10-20 (Figure 1.2). Le signal a été amplifié et digitalisé avec une fréquence d'échantillonnage de 1000 Hz et une référence moyenne HS32. Les mouvements oculaires ont également été enregistrés grâce à deux électrodes de surface placées dans les coins supérieur gauche et inférieur droit de l'oeil gauche. Afin de marquer dans l'EEG le temps auquel le stimulus a eu lieu, un commutateur à haute résistance est utilisé. Il est déclenché par le changement d'impédance entre la sonde et l'électrode de masse placée contre la peau au niveau du poignet.

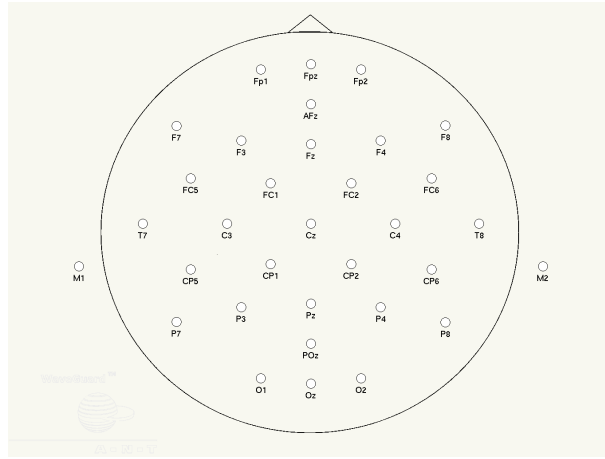


FIGURE 1.2 – Casque EEG avec 32 électrodes, montage selon le système international 10-20 [8]

1.3 Pré traitement des données

Les données brutes acquises durant l'expérience ont été pré traitées en utilisant Letswave 6 [9] afin d'en retirer un maximum de bruit et de ne garder que les segments utiles [10]. Premièrement, les hautes et basses fréquences ont été retirées grâce à un filtre de Butterworth passe-bande avec une bande passante entre 0.3 et 30 Hz. Le signal a ensuite été segmenté en 30 epochs, correspondant aux 30 présentations du stimulus. Chaque epoch englobe une période allant de -500 ms à 1500 ms relative au début du stimulus.

Les essais contaminés par des mouvements oculaires ont été corrigés par une analyse en composantes indépendantes (ICA). Cette technique se base sur le fait que les 32 signaux EEG x sont une combinaison linéaire de 32 signaux s provenant de sources indépendantes. L'ICA permet de retrouver la matrice de démixage W qui décompose les données EEG en une somme de composantes u temporellement indépendantes et spatialement fixées ($u = Wx$). Les composantes indépendantes u sont identiques aux sources s sauf pour l'ordre et l'échelle. Le vecteur u contient le dérouls temporel des activités des composantes indépendantes. Les colonnes de W^{-1} représentent quant à elles les projections de chacune de ces composantes sur le scalp. Ces deux éléments, nous permettent de déterminer les composantes représentant des artefacts oculaires. Premièrement, les dérouls temporels de ces composantes présentent un pic d'amplitude important sur les électrodes dédiées à l'enregistrement des mouvements oculaires. Deuxièmement, les mouvements oculaires sont caractérisés par une topographie à dominance frontale et dont la polarité varie entre les deux sites péri-oculaires. Les signaux EEG sans artefacts sont enfin obtenus grâce à l'opération $x_0 = W_0 u_0$ pendant laquelle les sources de bruit sont ignorées [11].

Par ailleurs, pour chaque stimulation, le signal a été ajusté en soustrayant la moyenne des 500 ms avant le stimulus. Enfin, les signaux d'amplitude supérieure à $100 \mu V$ ont été rejetés étant

donné la forte probabilité qu'ils soient contaminés par des artefacts.

A ce stade, chaque observation est encodée par les 32 électrodes. Cependant, des études précédentes ont montré que la réponse à un stimulus mécanique tel que celui étudié engendre une réponse maximale dans les régions médianes postérieure et centrale [12]. C'est pourquoi, nous nous concentrerons dans un premier temps sur les électrodes Pz et Cz. L'objectif de ce travail étant de caractériser l'influence d'une sensibilisation sur la réponse à un stimulus douloureux, nous utiliserons ensuite d'autres techniques afin de prendre davantage d'électrodes en compte.

1.4 Données et notations

Pour la suite de ce travail, deux variables catégoriques seront étudiées quant à leur influence sur la réponse. La première variable est le bras sur lequel le stimulus est appliqué. Elle peut prendre deux valeurs : contrôle (Con) et sensibilisé (HFS). La deuxième variable nous indique si la stimulation mécanique est appliquée avant ou après la sensibilisation HF. Elle peut également prendre deux valeurs : Pre et Post. Ces deux variables seront couplées deux à deux afin de former quatre conditions notées de la manière suivante : Pre Con, Pre HFS, Post Con et Post HFS. Une troisième variable catégorique est le numéro de répétition de la stimulation mécanique. En effet, vu que l'ordre des bras est contrebalancé entre les sujets, le bras stimulé lors de la première stimulation mécanique variera entre les différents sujets. Cette observation est valable pour les quatre stimulations. Cette troisième variable sera appelée variable bloc et peut prendre quatre valeurs : 1, 2, 3 et 4. Notons que les conditions Pre Con et Pre HFS ont lieu lors des blocs 1 et 2 uniquement. De même, les conditions Post Con et Post HFS ont lieu lors des blocs 3 et 4 uniquement.

Grâce au pré traitement décrit précédemment, nous avons, pour chacun des seize sujets, 30 signaux centrés de 2000 points pour chacune des 4 conditions. L'ensemble des signaux issus de l'électroencéphalogramme est défini par Ω . Un sous-ensemble d'observations est noté o , tel que $o \in \Omega$. Pour une électrode, cet ensemble o est donc de taille $30 \times 4 \times 16 \times 2000$.

Pour la suite de ce travail, nous utiliserons les notations suivantes :

- o_{ij}^k : observation pour le sujet i , répétition j , condition k avec $i = 1, \dots, 16$, $j = 1, \dots, 30$ et $k = \{PreCon, PreHFS, PostCon, PostHFS\}$
- o_{ij}^b : observation pour le sujet i , répétition j , bloc b avec $i = 1, \dots, 16$, $j = 1, \dots, 30$ et $b = \{1, 2, 3, 4\}$
- $o_{.j}^k$: observation de l'époch j moyenné sur les 16 sujets, condition k
- o_i^k : observation du sujet i moyenné sur les 30 epochs, condition k
- $\bar{o}_{ij}^k$: amplitude moyenne de l'époch j , sujet i , condition k . Si aucune fenêtre temporelle n'est spécifiée, la moyenne est calculée à partir du signal complet (2000 ms).

Chapitre 2

Premières analyses

Dans cette section, nous allons mettre en évidence les différences observées sur la réponse en fonction des différentes conditions ainsi que les questions qui en découlent. Les analyses présentées dans cette section ont été réalisées avec Letswave 6 [9].

2.1 Signal temporel - mono électrode

Dans un premier temps, nous regardons le signal temporel sur une seule électrode, Cz. Pour chaque participant, temps et site de stimulation, un signal moyen o_i^k a d'abord été calculé. Ensuite, ces signaux ont été moyennés entre les sujets de sorte à obtenir un unique signal $o_{..}^k$ pour chaque condition. Ces signaux sont représentés à la Figure 2.1 .

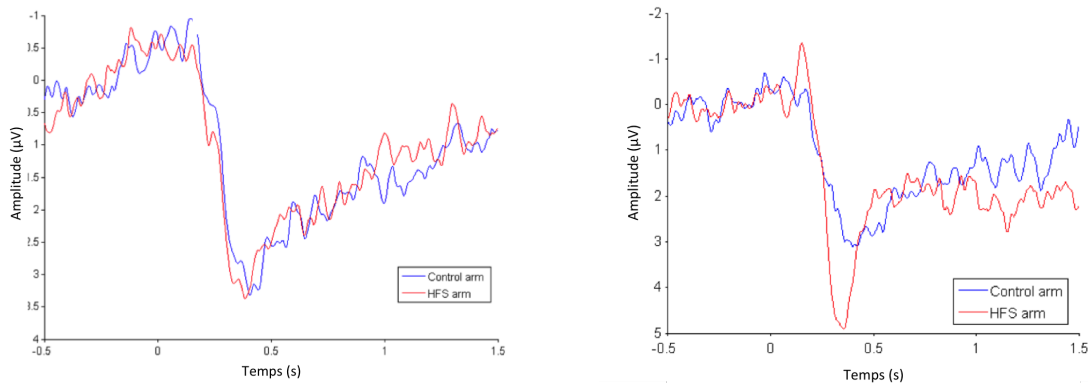


FIGURE 2.1 – Réponse au stimulus mécanique avant (gauche) et après (droite) sensibilisation HFS. Signaux $o_{..}^k$ moyennés sur les 16 sujets et les 30 répétitions

Sur celle-ci, on remarque que le stimulus mécanique induit un pic positif approximativement 350 ms après son application. Afin de déterminer si la stimulation HF a une influence significative sur l'amplitude de ce pic, une approche par permutation de clusters non paramétrique a été utilisée [1]. Celle-ci est effectuée sur les signaux Post - Pre moyennés entre les répétitions pour chaque sujet et chaque bras. Elle teste ainsi l'interaction entre les deux variables, temps et traitement.

L'approche se compose de plusieurs étapes. Premièrement, un T-test païré entre les sujets compare les signaux Post-Pre de chaque bras point par point. Les points adjacents temporellement et pour lesquels la p-valeur est supérieure une valeur critique sont groupés. L'importance de chaque groupe est définie en terme de p-valeur. Elle est calculée comme la somme des p-valeurs de tous les points constituant le groupe. Deuxièmement, un test de permutation aléatoire de 2000 répétitions est appliqué indépendamment sur les deux signaux Post-Pre de chaque sujet afin

d'obtenir une distribution de référence pour l'amplitude maximale des groupes. Enfin, nous calculons la proportion de groupes issus de la permutation qui ont une p-valeur supérieure à celle des groupes observés. Les groupes des données originales sont significatifs si leur p-valeur est supérieure au 95^{ième} percentile de la distribution des p-valeurs des groupes aléatoires.

Le résultat de ce test pointe un groupe avec une p-valeur inférieure au niveau $\alpha = 0.05$. Sur l'électrode Cz, celui-ci s'étend de 280 à 370 ms après l'application du stimulus (Figure 2.2). Par la suite, cette fenêtre sera notée F_s

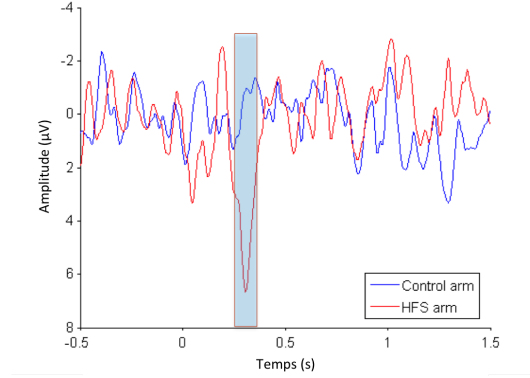


FIGURE 2.2 – Réponse au stimulus mécanique (Différence Post - Pre). Signaux $o_{i..}^k$ moyennés sur les 16 sujets et les 30 répétitions.

Cependant, cette différence d'amplitude entre les signaux Post - Pre peut être causée soit par une diminution de l'amplitude sur le bras contrôle, soit par une augmentation de l'amplitude sur le bras HFS ou encore par une combinaison des deux effets. C'est pourquoi, afin d'en identifier clairement la cause, nous avons effectué une comparaison multiple via des T-tests appariés entre les sujets. Ces T-tests sont réalisés sur les amplitudes moyennes des signaux individuels $o_{i..}^k$ au cours de la fenêtre F_s . Pour limiter l'effet des comparaisons successives, une correction de Bonferroni a été appliquée. Les T-tests ont révélé une augmentation significative de l'amplitude du pic en Post HFS par rapport à Pre HFS. De plus, l'amplitude Post HFS est significativement supérieure à celle Post Con. Aucune différence n'a par contre pu être mise en évidence entre les conditions Pre et Post Con (Figure 2.3).

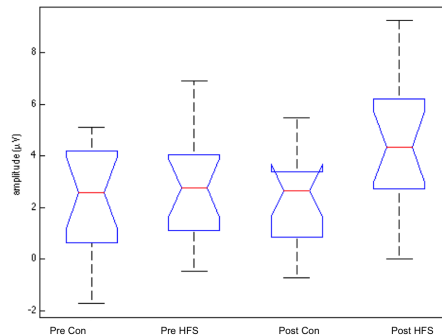


FIGURE 2.3 – Amplitude moyenne de la réponse $o_{i..}^k$ sur la fenêtre temporelle F_s pour laquelle la différence est significative entre les conditions

Cette augmentation du pic de réponse en Post HFS est maximale sur les électrodes centrales postérieures (Figure 2.4).

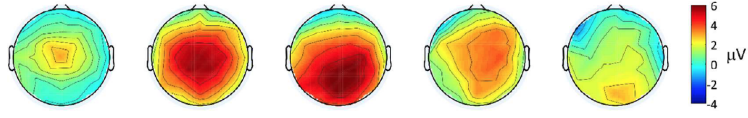


FIGURE 2.4 – Évolution temporelle des topographies présentes sur le scalp lors de la fenêtre temporelle pendant laquelle les différences Post - Pre sont significatives [1]

Une troisième raison plus technique pourrait expliquer la significativité de la différence entre les conditions, la variance des signaux moyens $\sigma_{\cdot}^k$ due aux sujets et aux répétitions. En effet, une différence significative entre deux moyennes nécessite un écart réduit entre celles-ci si la variance associée à chaque signal est faible. Au contraire, si la variance est élevée, elle peut masquer une forte différence entre les moyennes. C'est pourquoi, nous nous intéressons à l'évolution de la variance au cours du temps. La Figure 2.5 représente l'étendue des signaux pour chaque temps par un boxplot. Nous voyons que l'amplitude de la variance est relativement constante au cours du temps (environ $6\mu V$). Elle est également semblable entre les bras Con et HFS. La significativité de la différence d'amplitude entre les signaux Post - Pre est donc bel et bien imputable à la sensibilisation HF. De nombreuses données aberrantes apparaissent après 1500 ms sur le bras HFS. Sur cette période, les réponses varient donc fortement entre les sujets.

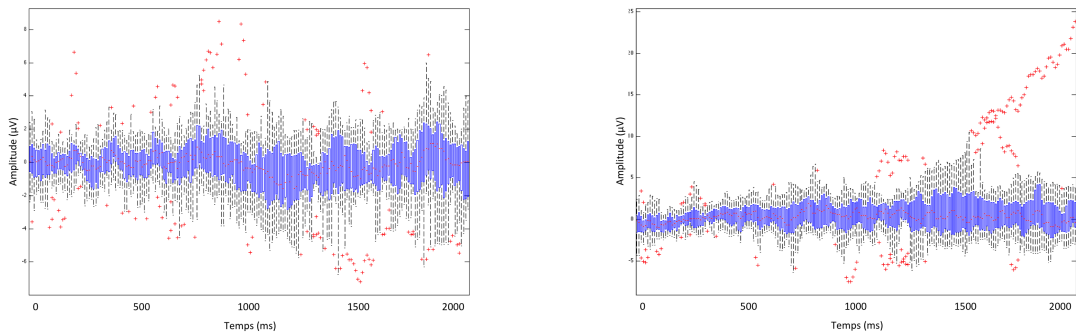


FIGURE 2.5 – Variance des signaux $\sigma_{\cdot}^k$ Post-Pre au cours du temps sur le bras contrôle (à gauche) et sur le bras HFS (à droite)

Enfin, même si ce sont les différences globales qui nous intéressent, nous devons vérifier que ces résultats représentent le comportement de la majorité des sujets. Pour ce faire, nous avons tout d'abord comparé les signaux $\sigma_{i\cdot}^k$ Post - Pre des deux bras pour chaque sujet. Les signaux obtenus pour les sujets 1, 3, 7 et 17 sont représentés aux Figures 2.6 et 2.7.

La Figure 2.8 représente la moyenne des signaux $\bar{\sigma}_{i\cdot}^k$ Post-Pre sur la fenêtre F_s pour chaque sujet. Une analyse de la variance (ANOVA) à deux variables, sujet et condition, sur ces moyennes $\bar{\sigma}_{i\cdot}^k$ a révélé une différence significative entre les moyennes des deux groupes (Con et HFS), ce qui est cohérent avec les résultats précédents. De plus, nous avons effectué un test de comparaisons multiples entre les sujets via des T-tests sur les signaux $\sigma_{i\cdot}^k$ Post-Pre des deux bras au cours de la fenêtre F_s . Il en résulte que les moyennes des signaux Post - Pre sur la fenêtre F_s sont significativement plus élevées sur le bras HFS chez 14 des 16 sujets. Chez les sujets 1 et 17, aucune différence n'a pu être mise en évidence.

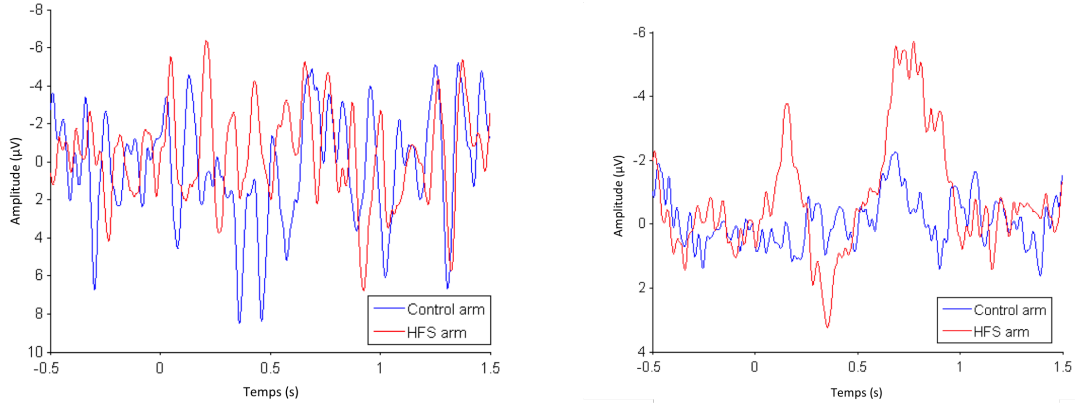


FIGURE 2.6 – Réponse au stimulus mécanique (Post - Pre) moyennée sur les 30 répétitions, sujet 1 (à gauche) et sujet 3 (à droite)

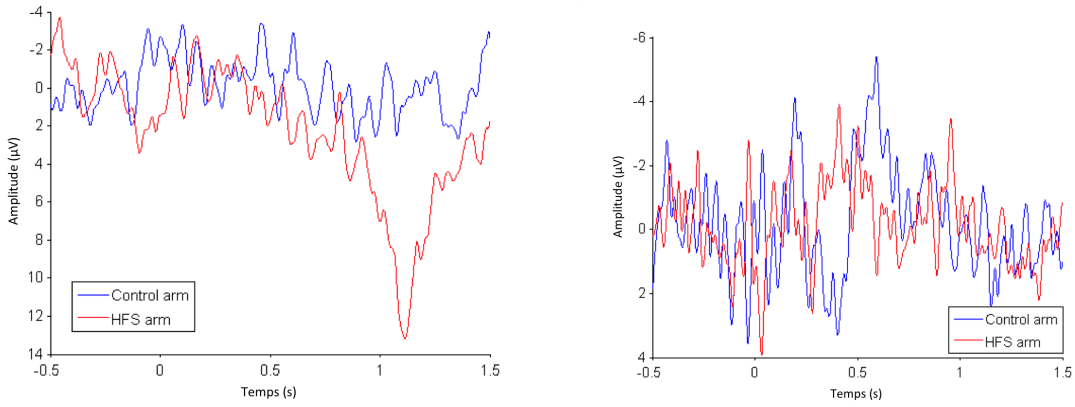


FIGURE 2.7 – Réponse au stimulus mécanique (Post - Pre) moyennée sur les 30 répétitions, sujet 7 (à gauche) et sujet 17 (à droite)

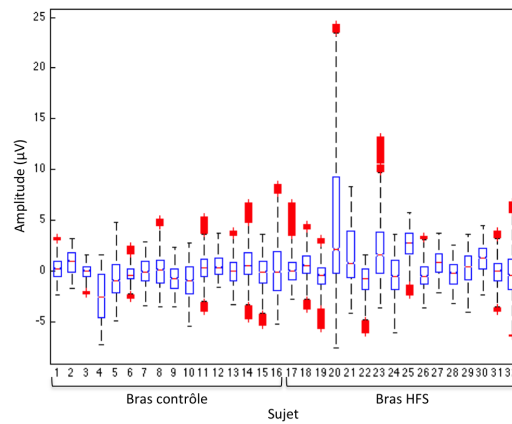


FIGURE 2.8 – Amplitude moyenne de la réponse (Post - Pre) sur la fenêtre F_s pour les 16 sujets sur le bras contrôle (gauche) ou HFS (droite)

2.2 Domaine fréquentiel (1 - 30 Hz) - mono électrode

Dans un second temps, nous nous intéressons au domaine fréquentiel du signal à l'électrode Cz. Plus particulièrement aux fréquences entre 1 et 30 Hz qui correspondent aux ondes cérébrales α , β , δ et θ .

Une transformée de Fourier à court terme (ST-FFT) avec une fenêtre de Hanning fixée à 500 ms a d'abord été appliquée sur chaque signal o_{ij}^k [13]. Ensuite, les composantes fréquentielles ont été moyennées entre les différentes répétitions pour chaque sujet et condition. La même transformée de Fourier a également été appliquée sur les signaux o_i^k afin de distinguer les réponses en phase dans le domaine fréquentiel. Enfin, nous avons calculé la valeur de phase (*en : phase locking value*, (PLV)). Les hautes valeurs de PLV indiquent les points (temps et fréquence) pour lesquels les signaux EEG des différentes répétitions sont en phase [14]. Les cartes de fréquences obtenues sont représentées aux Figures 2.9 et 2.10. Notons que sur ces figures, les signaux ont été ajustés par rapport à l'activité EEG précédant le stimulus.

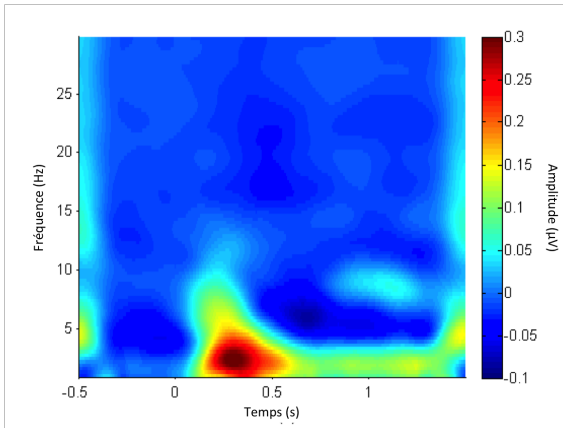


FIGURE 2.9 – Carte fréquentielle issue des signaux o_{ij}^k et moyennée pour tous les sujets, répétitions et conditions

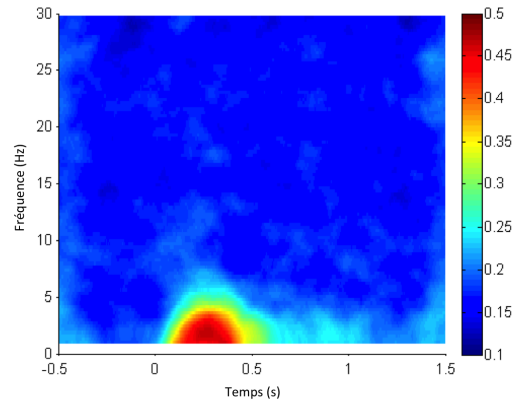


FIGURE 2.10 – PLV moyennée pour tous les sujets, répétitions et conditions

Sur la Figure 2.9, nous remarquons que le stimulus mécanique engendre une augmentation nette des activités à basse fréquence (< 5 Hz) entre 150 et 400 ms après l'application du stimulus et une diminution durable du rythme α (7 - 10 Hz) entre 300 et 600 ms après l'application du stimulus. L'augmentation de l'activité à basse-fréquence est également visible sur la Figure 2.10. Cela indique que cette réponse correspond à la représentation fréquentielle du pic d'amplitude identifié dans le domaine temporel. Pour cette latence et ces fréquences, la réponse est donc en phase avec l'application du stimulus.

Afin de déterminer si la stimulation HF a une influence significative sur la composante fréquentielle de la réponse, nous avons utilisé la même approche par permutation de clusters non paramétrique que précédemment sur les cartes fréquentielles issue des signaux o_{ij}^k (Post - Pre) de chaque bras et moyennées sur les 30 répétitions. Le résultat de ce test pointe un groupe avec une p-valeur inférieure au niveau $\alpha = 0.05$. celui-ci correspond à la réponse basse fréquence (Figure 2.11).

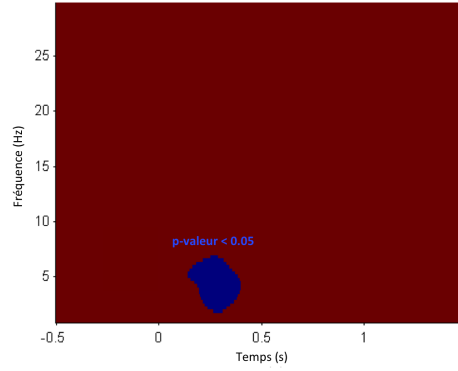


FIGURE 2.11 – Distribution temporelle et fréquentielle du cluster montrant une augmentation significative des basses fréquences

Enfin, pour déterminer si cette différence d'amplitude au niveau des basses fréquences après la sensibilisation HF est due à une augmentation sur le bras HFS ou à une diminution sur le bras contrôle, nous avons effectué une comparaison multiple via des T-tests pairés entre sujets sur les amplitudes moyennes individuelles de la réponse calculées au sein du cluster significatif. Ceux-ci ont révélé une augmentation significative de l'amplitude moyenne des signaux basse fréquence en Post HFS par rapport à Pre HFS au sein du cluster significatif. Aucune différence n'a pu être montrée sur le bras contrôle (Figure 2.12).

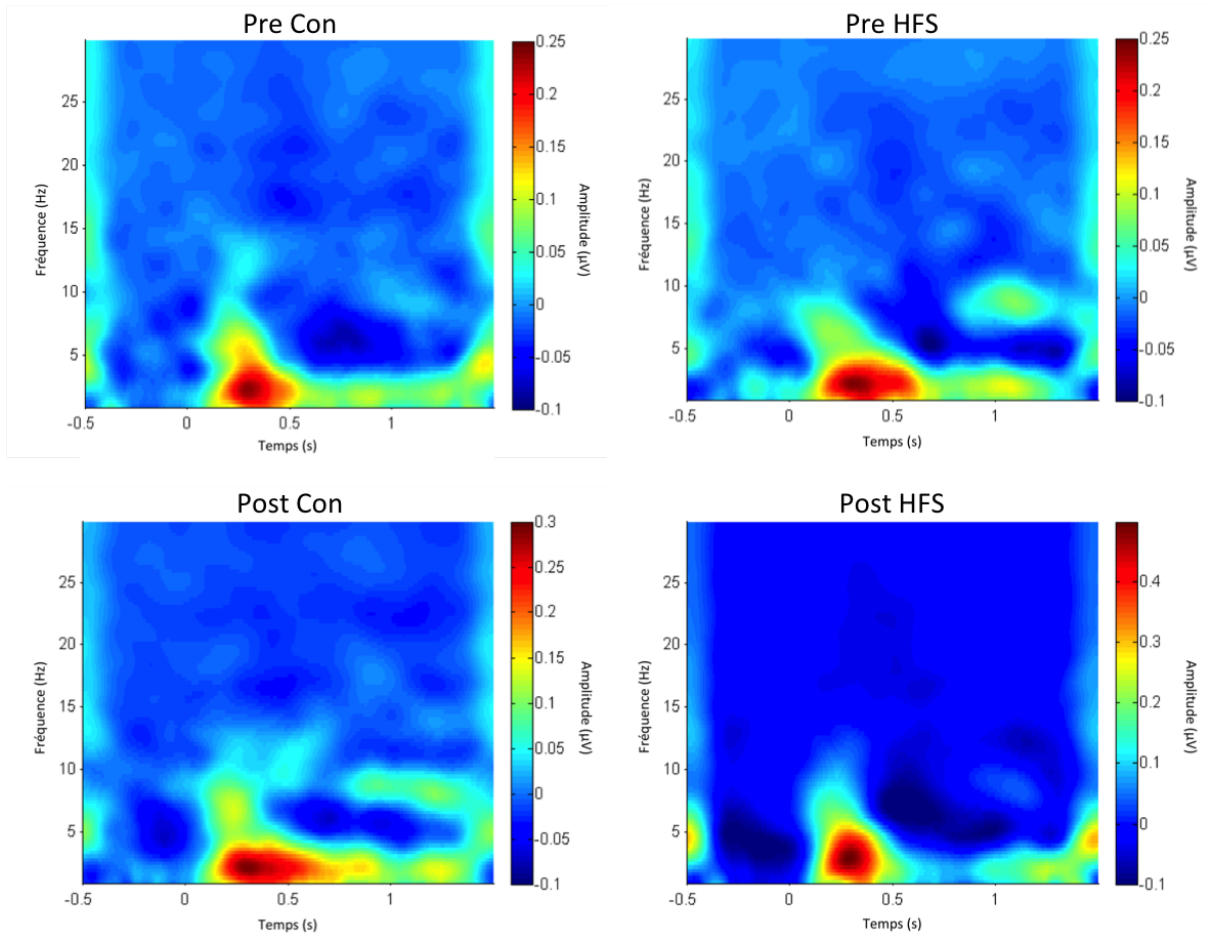


FIGURE 2.12 – Carte fréquentielle issue des signaux o_{ij}^k et moyennée pour tous les sujets, répétitions

2.3 Pistes à approfondir

Dans la section précédente, nous avons montré que la stimulation HF influence significativement la réponse au stimulus mécanique. L'amplitude de la réponse est en effet supérieure sur le bras sensibilisé.

Cependant, cette différence a été obtenue en moyennant les signaux sur toutes les répétitions. Elle ne tient donc pas compte d'un possible phénomène d'habituation qui se traduirait par une modification de l'amplitude du signal au cours des répétitions. De plus, si ce phénomène diffère suivant les conditions, il pourrait influencer le résultat. Dans le Chapitre 3, nous tenterons de mettre en évidence ce phénomène et ses caractéristiques.

Ensuite, cette différence a été mise en évidence sur une seule électrode, Cz. En utilisant plusieurs électrodes, une caractérisation plus précise de celle-ci pourrait être effectuée. Cet approfondissement est décrit au Chapitre 4.

Chapitre 3

Etude de l'habitation

Par habituation, nous entendons modification progressive de la réponse à un stimulus répété régulièrement et sans changement [15]. Dans de ce chapitre, nous tenterons de déterminer si un éventuel phénomène d'habitation a lieu lors de l'expérience. Les cas échéant, nous étudierons ses caractéristiques et son impact sur les différentes conditions. Pour ce faire, nous nous basons sur les signaux temporels à l'électrode Cz [12]. Nous ne prenons en compte que la fenêtre temporelle F_s pour laquelle une différence significative d'amplitude entre les conditions a été démontrée, c'est à dire de 280 à 370 ms après l'application du stimulus mécanique (cfr Section 2.1).

3.1 Habitation au cours des répétitions

Dans cette première approche, nous allons essayer de voir s'il existe une modification de l'amplitude du signal de réponse au cours des répétitions. La Figure 3.1 représente la réponse enregistrée lors des trente répétitions du sujet 10 en condition Post Con. Nous remarquons que l'amplitude de la réponse semble varier au cours des répétitions. L'amplitude du pic de réponse semble en effet chuter brutalement aux environs de la dixième répétition avant de se stabiliser.

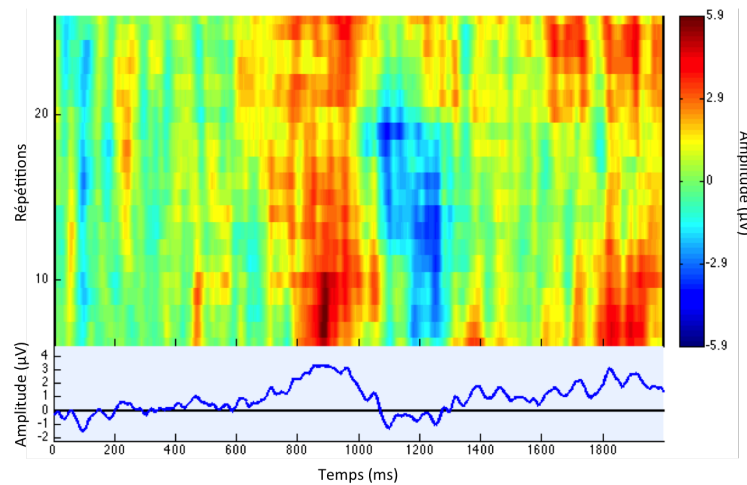


FIGURE 3.1 – ERP pour le sujet 10 en condition Post Con (au-dessus) et signal moyen $\bar{o}_{ij}^k$ (en-dessous)

Afin de déterminer si cette observation est significative au niveau de l'ensemble des sujets, l'amplitude moyenne du signal $\bar{o}_{ij}^k$ au cours de la fenêtre d'intérêt F_s a été calculée individuellement pour chaque sujet et répétition. Ensuite, cette amplitude moyenne $\bar{o}_{ij}^k$ a, à nouveau, été moyennée entre les 16 sujets. En effet, la mesure qui nous intéresse est l'habitation globale

et ses caractéristiques pour chaque condition. De plus, l'amplitude des signaux des différents sujets est relativement semblable. Nous pouvons donc supposer qu'aucun sujet n'influencera les résultats de manière anormale. A ce stade, nous avons donc trente valeurs $\bar{\sigma}_{i,j}^k$ pour chacune des quatre conditions. Ces valeurs sont représentées à la Figure 3.2 . Nous avons choisi de moyenniser plusieurs répétitions à l'aide d'une fenêtre glissante afin de lisser le signal et d'avoir une intuition visuelle de l'habituation.

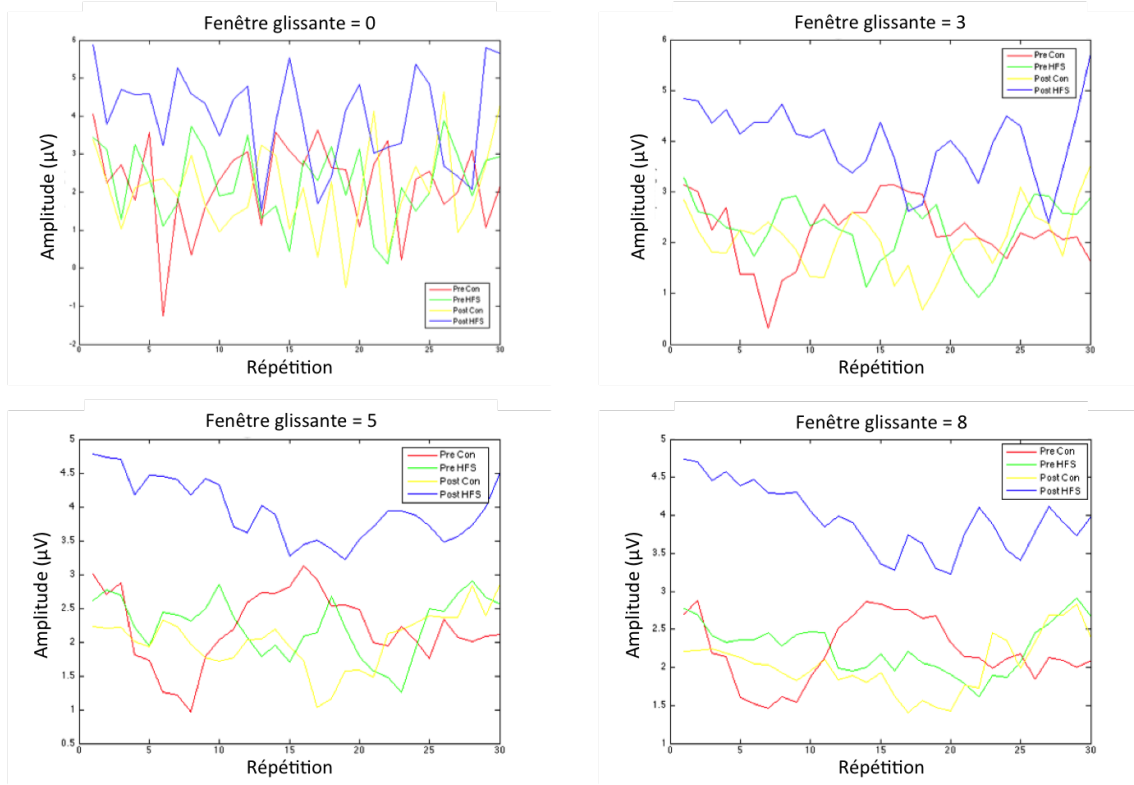


FIGURE 3.2 – Amplitude moyenne des répétitions sur la fenêtre de temps F_s moyennée sur les 16 sujets (par condition)

Sur la Figure 3.2, nous remarquons que l'amplitude moyenne des différentes répétitions semble supérieure en condition Post HFS. De plus, elle semble diminuer lors des premières répétitions. Afin de déterminer si la répétition a effectivement une influence significative sur l'amplitude moyenne du signal lors du pic de réponse F_s , nous avons réalisé une analyse ANOVA en mesures répétées à deux variables, les répétitions et les conditions, sur les 4×30 valeurs $\bar{\sigma}_{i,j}^k$ [16]. Cette analyse a révélé un effet significatif de la condition sur l'amplitude des signaux (p-valeur < 0.0001). Par contre, l'amplitude ne semble pas être affectée par les répétitions (p-valeur = 0.6452). De même, l'effet d'interaction entre les deux variables n'est pas significatif (p-valeur = 0.5384).

Afin d'étudier plus précisément ces différences, nous avons alors réalisé une analyse post-hoc grâce à des T-tests multiples [16] sur l'amplitude moyenne de la réponse, $\bar{\sigma}_{i,j}^k$ au cours de la fenêtre F_s . Ceux-ci sont pairés entre les sujets afin de limiter l'effet de la variabilité inter sujets. Les résultats de ces tests indiquent que l'amplitude moyenne des répétitions de la condition Post HFS est significativement supérieure à celle des autres conditions (Figure 3.3). Ce résultat est concordant avec ceux de la Section 2.1.

Cette analyse post-hoc a également été réalisée entre les différentes répétitions d'une même condition. Elle a révélé une différence significative d'amplitude des répétitions 26 et 30 dans le cas Post Con.

Enfin, nous avons effectué une régression linéaire via le critère des moindres carrés sur les trente valeurs σ_j^k pour chacune des conditions. Ces régressions linéaires caractérisent la pente des tracés de la Figure 3.2. Si l'amplitude de la réponse varie au cours des répétitions, nous nous attendons à ce que les pentes de ces régressions soient non nulles. De plus, une différence du phénomène d'habituation selon les conditions se traduirait par une différence des pentes associées à chaque tracé.

A nouveau, une analyse ANOVA a été réalisée sur la valeur des pentes des régressions linéaires. Aucune influence significative de la condition n'a pu être prouvée (p-valeur = 0.7628). De plus, aucune pente n'est significativement différente de la pente nulle (Figure 3.4). Ce résultat semble indiquer qu'il n'y a pas ou peu d'habituation au cours des répétitions. Cependant, si celle-ci apparaît de manière précoce, elle n'est pas détectable lors d'un test sur les pentes. Or cette hypothèse semble soutenue physiologiquement. Les courbes d'habituation généralement observées dans la littérature indiquent en effet que l'amplitude de la réponse diminue habituellement fortement lors des premières répétitions puis se stabilise [17]. Afin de vérifier s'il en est de même pour nos données, nous avons effectué des tests de comparaisons multiples entre l'amplitude moyenne des différentes répétitions σ_j^k sur la fenêtre F_s pour chaque condition. Ceux-ci ont révélé quelques différences significatives mais leur emplacement ne montre aucun motif particulier. Nous ne pouvons donc pas confirmer la présence d'un phénomène d'habituation lors des premières répétitions.

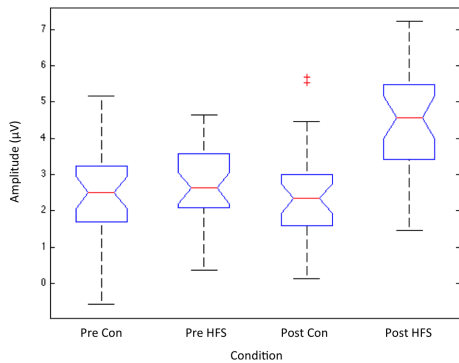


FIGURE 3.3 – Amplitude moyenne de la réponse sur la fenêtre significative F_s , pour tous les sujets et répétitions avec une fenêtre glissante de taille 8

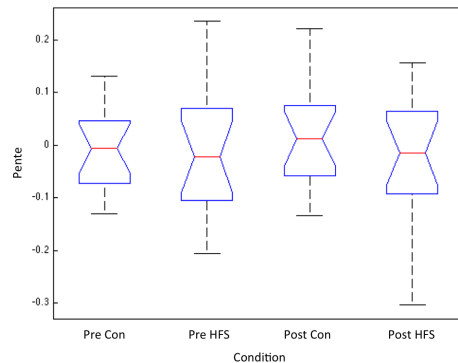


FIGURE 3.4 – Pente moyenne de la régression linéaire de la réponse au cours des répétitions sur la fenêtre significative F_s , pour tous les sujets et répétitions avec une fenêtre glissante de taille 8

L'absence de significativité des tests statistiques effectués ci-dessus pourrait être causée par la forte variabilité des données. En effet, l'écart type entre les amplitudes moyennes des différents sujets pour la même répétition est d'un ordre de grandeur semblable à celui des amplitudes elles-mêmes (Figure 3.5) même en utilisant une moyenne par fenêtre glissante.

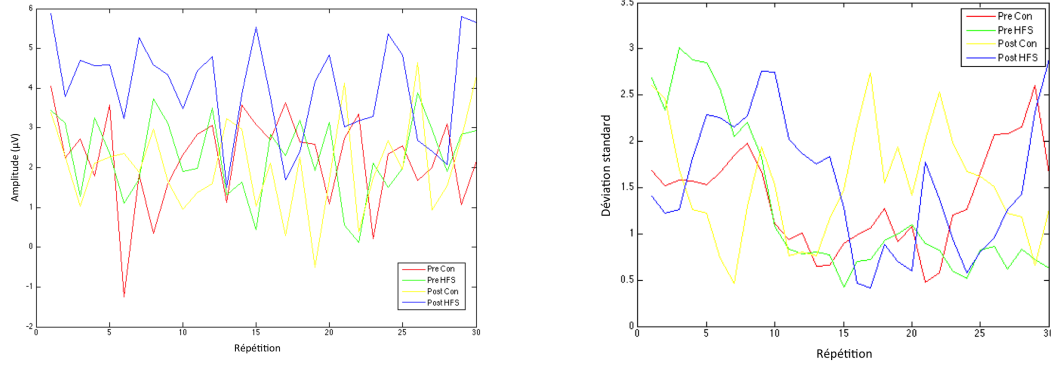


FIGURE 3.5 – Amplitude moyenne des répétitions sur la fenêtre de temps significative F_s moyennée sur les 16 sujets (par condition) et déviation standard

Une première hypothèse concernant l'origine de cette forte variabilité serait un effet de la variable bloc. Afin d'étudier l'effet de cette variable sur l'amplitude moyenne des répétitions au cours de la fenêtre F_s , nous avons effectué une démarche similaire à celle détaillée ci-dessus en groupant les observations par bloc plutôt que par condition. La Figure 3.6 représente les 30 valeurs $\bar{o}_{ij}^b$ pour chacun des quatre blocs. Nous remarquons que l'amplitude des tracés des blocs 3 et 4 est supérieure à celle des tracés des blocs 1 et 2. Par contre, à nouveau, l'amplitude de la réponse ne semble pas dépendre des répétitions.

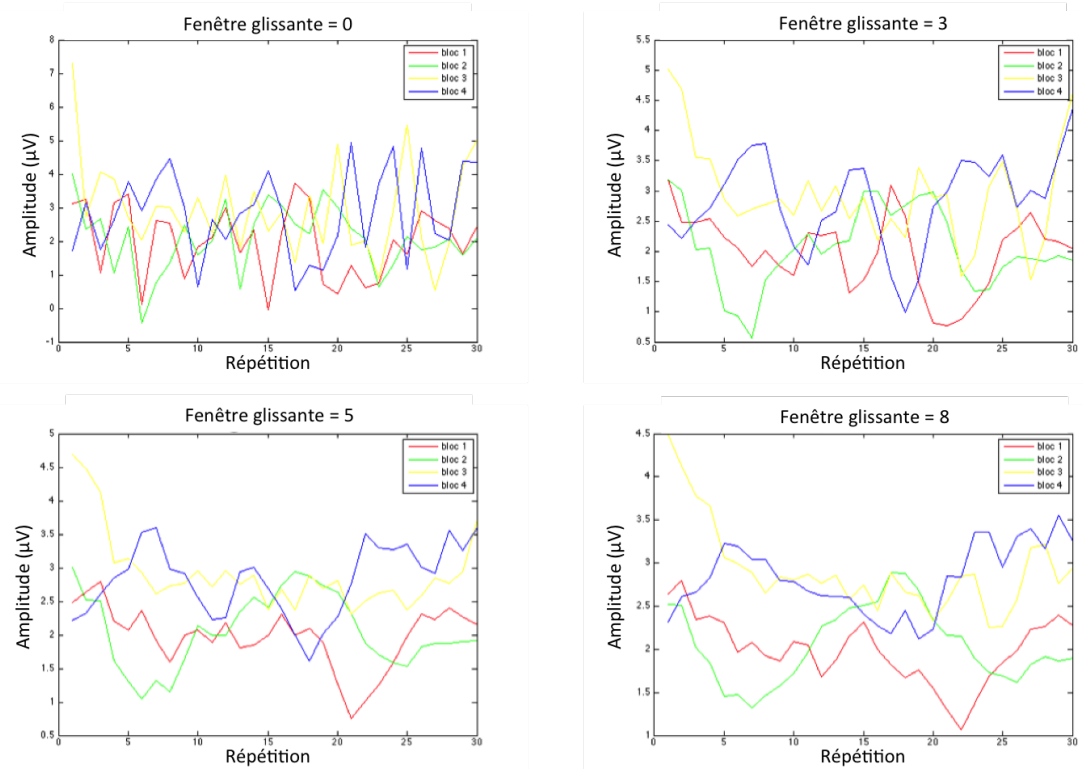


FIGURE 3.6 – Amplitude moyenne des répétitions sur la fenêtre de temps significative F_s moyennée sur les 16 sujets (par bloc)

Ces observations sont confirmées de manière statistique à l'aide de T-tests paillés entre les sujets sur les valeurs $\bar{o}_{ij}^b$ pour la fenêtre F_s (Figures 3.7 et 3.8). Cependant, les différences d'amplitude peuvent être expliquées par le fait que la stimulation Post HFS a lieu lors des blocs

3 et 4. Cette augmentation pourrait donc être due à la sensibilisation HF. Cette hypothèse est soutenue par le fait que l'amplitude moyenne des répétitions sur la fenêtre F_s au cours de blocs 3 et 4 est inférieure à celle des répétitions lors de la condition Post HFS (Figure 3.3). Nous voyons donc que les variables bloc et condition sont fortement corrélées et qu'il est difficile d'en séparer les effets. Néanmoins, nous pouvons affirmer qu'il n'existe pas de phénomène d'habituation linéaire significatif au cours des répétitions. L'augmentation de la réponse après sensibilisation HF observée au Chapitre précédent n'est donc pas ou peu influencée par ce phénomène.

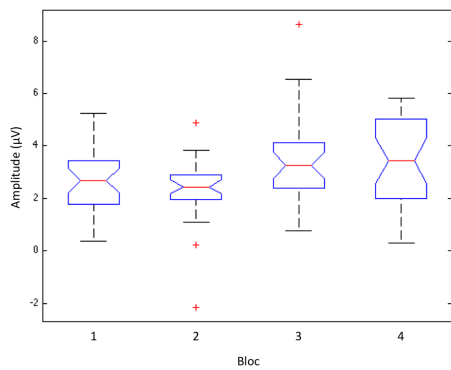


FIGURE 3.7 – Amplitude moyenne de la réponse sur la fenêtre significative F_s (moyenne glissante de taille 8 par bloc sur les 16 sujets et les 30 répétitions)

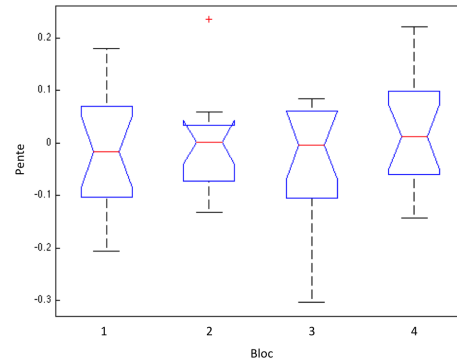


FIGURE 3.8 – Pente moyenne de la régression linéaire de la réponse au cours des répétitions sur la fenêtre significative F_s (moyenne glissante de taille 8 par bloc sur les 16 sujets et les 30 répétitions)

3.2 Habituation à la sensibilisation

Grâce à cette seconde approche, nous souhaitons déterminer si l'ordre des stimulations (Con puis HFS ou HFS puis Con) influence la réponse au stimulus. En effet, la Figure 2.3 semble montrer une diminution de l'amplitude du pic de réponse F_s lors de la condition Post Con par rapport à la condition Pre Con mais cette différence n'a pas pu être prouvée statistiquement.

Pour ce faire, nous considérons la valeur moyenne du signal dans la fenêtre temporelle F_s s'étendant de 280 à 370 ms après l'application du stimulus mécanique. Nous avons traité les mesures effectuées sur chaque bras de manière indépendante. La méthodologie utilisée est représentée à la Figure 3.9. Pour chaque bras (Con et HFS) et chaque temps (Pre et Post), nous avons séparé les observations en deux groupes suivant l'ordre dans lequel les bras ont été stimulés. Pour chaque bras et chaque temps, nous avons ensuite effectué une analyse ANOVA sur les valeurs $\bar{o}_i$, afin de mettre en évidence une influence potentielle de l'ordre sur l'amplitude moyenne de la réponse au cours de la fenêtre F_s . Enfin, une comparaison multiple via des T-tests appariés entre les sujets sur ces mêmes valeurs $\bar{o}_i$, a permis de déterminer les différences induites par chaque condition.

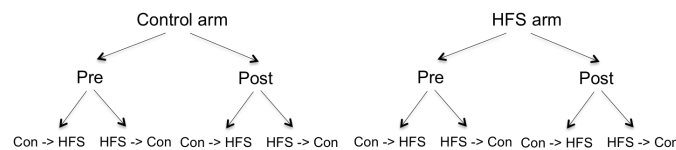


FIGURE 3.9 – Dichotomie utilisée pour l'étude de l'habituation à la sensibilisation

Concernant les données recueillies sur le bras contrôle, aucune différence significative d'amplitude moyenne de la réponse $\bar{o}_i^k$ sur la fenêtre F_s n'a été démontrée pour la condition Pre. Cela signifie que l'ordre de stimulation des bras n'a pas d'influence avant la stimulation HF. Par contre, une différence significative apparaît pour les réponses enregistrées après la sensibilisation. En effet, l'amplitude moyenne du pic de réponse est inférieure lorsque le bras contrôle est stimulé avant le bras HFS. De plus, cette valeur est également inférieure à l'amplitude moyenne du pic de réponse lors de la condition Pre (Figure 3.10). Lorsque le bras contrôle est stimulé directement après la sensibilisation, la réponse enregistrée entre 380 et 470 ms après l'application du stimulus, est donc diminuée comme si la sensibilisation d'un bras induisait une perte de sensibilité de l'autre pendant un court moment.

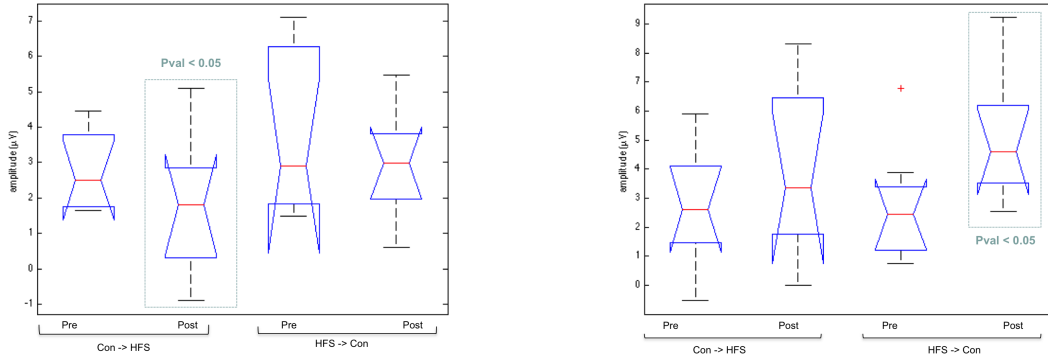


FIGURE 3.10 – Valeurs moyennes (sujet et répétition) de la réponse sur la fenêtre F_s - bras contrôle (à gauche) et bras HFS (à droite)

L'analyse des données recueillies sur le bras HFS conclut également à une absence de différence significative au niveau de l'amplitude moyenne de la réponse sur la fenêtre F_s entre les deux conditions Pre. Dans les conditions Post, une différence significative apparaît. L'amplitude moyenne du pic de réponse est supérieure lorsque le bras HFS est stimulé avant le bras contrôle. De plus, cette valeur est également supérieure à l'amplitude moyenne de la réponse sur la fenêtre F_s lors de la condition Pre. Au contraire, l'amplitude moyenne de la réponse sur la fenêtre F_s en condition Post et lorsque le bras contrôle est stimulé avant le bras HFS n'est pas différente de celle en condition Pre (Figure 3.10). Lorsque le bras HFS est stimulé directement après la sensibilisation, la réponse enregistrée entre 380 et 470 ms après l'application du stimulus, est donc augmentée. Cependant, cette augmentation retombe lorsque le bras contrôle est stimulé entre la sensibilisation et la stimulation du bras contrôle. Dans ce cas, l'amplitude de la réponse durant la fenêtre F_s est semblable avant et après la sensibilisation. La durée d'action de la sensibilisation par HFS ayant été estimée à plusieurs heures [6], ce résultat pose la question de l'interférence entre cette sensibilisation et d'autres événements douloureux.

Chapitre 4

Caractérisation des différences entre les bras HFS et contrôle

Dans ce chapitre, nous allons désormais utiliser l'ensemble des électrodes afin de tenter de caractériser de façon plus précise l'influence de la sensibilisation mise en lumière précédemment (cfr Section 2.1). L'induction d'une hyperalgie secondaire a-t-elle une influence sur les états cérébraux en réponse à un stimulus douloureux ? Quelles en sont les caractéristiques ? Pour tenter de répondre à ces questions, nous considérons l'ensemble des observations Ω . Notre objectif étant d'extraire les caractéristiques globales de la réponse au stimulus douloureux dans chacune des conditions, les signaux de tous les sujets sont mélangés.

Les analyses présentées dans ce chapitre sont réalisées avec Eeglab [18].

4.1 Outil d'analyse : micro-états

L'outil utilisé est l'analyse par micro-états. Cette technique a l'avantage de résumer l'information contenue dans toutes les électrodes en une seule séquence d'états. Ceux-ci sont définis comme des courtes périodes successives pendant lesquelles la configuration du champ potentiel demeure quasi stable sur le scalp [7]. Chaque micro-état est illustré par une topographie qui représente ce champs potentiel tel que mesuré par l'ensemble des électrodes du montage.

L'analyse par micro-états fait l'hypothèse qu'une seule configuration spatiale définit entièrement l'état global pertinent du cerveau à chaque temps [7]. En effet, elle se base sur la théorie fonctionnelle. Selon celle-ci, un seul état fonctionnel est présent à la fois. Celui-ci est le résultat de la sommation de plusieurs sous états. Si un changement assez important se produit dans un sous-état, il se traduira par un changement de l'état global [7]. De plus, l'analyse par micro-états postule qu'une majorité du signal mesuré à l'aide d'un EEG peut être représentée par un petit nombre de topographies cérébrales [19, 20].

Étant donné que l'EEG a une résolution temporelle de l'ordre de la milliseconde, l'ensemble des signaux peut ensuite être représenté par une unique série temporelle de topographies ou états alternant à intervalles discrets. En effet, les périodes de temps au cours desquelles les configurations spatiales (*en : clusters*) sont suffisamment similaires peuvent être groupées. Ces séquences d'états sont enfin caractérisées par un certain nombre d'éléments qui apportent des informations sur les générateurs neuronaux sous-jacents [7].

4.1.1 Réduction de dimension

Le passage des signaux temporels pour l'ensemble des électrodes vers la suite de topographies unique se fait en deux étapes. Premièrement, un ensemble de n_t topographies sont sélectionnées grâce au groupement (*en : clustering*) des topographies observées à chaque temps. Ensuite, les données originales sont ré-exprimées comme une séquence de ces topographies.

Pour l'étape de groupement, deux types d'algorithmes sont généralement utilisés. Les méthodes hiérarchiques et les méthodes basées sur les centroïdes. Pour les premières, l'utilisateur doit décider a priori du nombre de classes désiré. Pour les secondes, le résultat dépend fortement de l'initialisation et de la mesure de distance choisie. Néanmoins, il a été démontré que ces deux types d'algorithmes menaient à des résultats similaires lorsqu'ils étaient appliqués dans le cadre de l'analyse par micro-états [20]. Nous avons donc opté pour la méthode de "topographic atomize and agglomerate hierarchical clustering" (TAAHC). Cette technique identifie un nombre de topographies déterminé de manière itérative. Tout d'abord, elle construit une topographie pour chaque point temporel des signaux considérés. Nous avons décidé de considérer uniquement les points correspondant à des pics du global field power (GFP). Le GFP constitue une mesure de la force de la réponse unique et indépendante de l'électrode de référence. De plus, les points correspondant à des pics du GFP offrent un rapport signal bruit (SNR) maximal [7, 21]. Mathématiquement, le GFP correspond à la déviation standard du potentiel entre toutes les électrodes du montage à un temps t donné. Il est calculé de la manière suivante :

$$GFP_u = \sqrt{\frac{1}{n_e} \sum_{i=1}^{n_e} u_i^2} \quad (4.1)$$

avec n_e le nombre d'électrodes dans le montage et u le potentiel de la $i^{\text{ème}}$ électrode au temps t donné [22]. Ce potentiel u est corrigé par rapport au potentiel observé U sur toutes les électrodes au temps t de la manière suivante

$$u_i = U_i - \bar{u} \quad \text{avec} \quad \bar{u} = \frac{1}{n_e} \sum_{i=1}^{n_e} U_i. \quad (4.2)$$

Considérer uniquement les points correspondant à des pics de GFP favorise les topographies présentant des différences de potentiel entre les électrodes. En effet, les états uniformes sur l'ensemble du scalp sont caractérisés par un potentiel similaire à toutes les électrodes. La déviation standard de ce potentiel est donc très faible. Ainsi, ces états ne seront que peu représentés lorsque seuls les points correspondant à des pics du GFP sont pris en compte. Notre objectif étant de comparer la réponse au stimulus douloureux dans les différentes conditions, nous pouvons nous concentrer sur les pics de GFP. En réponse à un stimulus, nous ne nous attendons en effet pas à observer une topographie uniforme.

Au départ de l'algorithme TAAHC, chaque topographie associée à un pic de GFP constitue donc un groupe (Figure 4.1).

Ensuite, un à un, les groupes expliquant le moins de variance sont supprimés. Leur contenu est attribué au groupe avec lequel la corrélation est maximale. Cette étape est recommencée jusqu'à ce que le nombre de groupes corresponde au nombre n_t de topographies spécifié par l'utilisateur. Notons que lors de cette phase de groupement, nous avons décidé d'ignorer la polarité. Deux topographies opposées seront donc considérées comme identiques. Mathématiquement, nous pouvons écrire

$$\sum_{i=1}^{n_e} (T_1 \cdot T_2) \Leftrightarrow \left| \sum_{i=1}^{n_e} (T_1 \cdot T_2) \right| \quad (4.3)$$

avec n_e , le nombre d'électrodes dans le montage et T_i , la topographie i . Elle est caractérisée par le potentiel observé U sur chaque électrode.

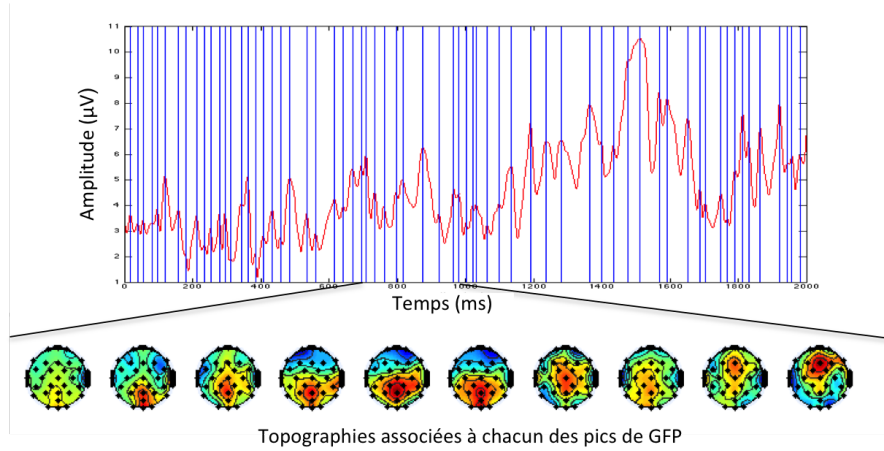


FIGURE 4.1 – Global field power (S10 Pre Con répétition 1) et topographies associées pour 10 pics. Les lignes verticales marquent les pics de GFP.

A ce stade, nous avons donc n_t topographies pour chaque observation o_{ij}^k . Or, ce qui nous intéresse est de comparer les séquences d'états entre les différentes conditions. C'est pourquoi, nous avons regroupé ces $16 \times 4 \times 30 \times n_t$ topographies issues des signaux o_{ij}^k en n_t topographies globales en maximisant la corrélation entre les topographies. Pour ce faire, nous indexons les n_t topographies issues de chaque signal par un indice allant de 1 jusqu'à n_t . Nous ordonnons ensuite les n_t topographies issues de chaque signal o_{ij}^k de sorte à maximiser la corrélation entre les topographies de même indice. Cette ordination est réalisée de manière itérative en inversant les topographies deux à deux jusqu'à ce que la valeur globale de la corrélation spatiale se stabilise. Pour plus d'efficacité, les topographies présentant la plus faible corrélation sont permutées en priorité. Enfin, nous moyennons les topographies de même indice [18]. Nous obtenons ainsi n_t topographies globales. Pour la suite, nous noterons ces topographies $T(o^k)_m$ pour $m = 1, \dots, n_t$.

Nous avons choisi cette méthode plutôt que le groupement global, i.e. appliquer directement l'algorithme TAAHC sur les topographies issues des pics de SNR de tous les signaux o_{ij}^k , pour des raisons de consistance. En effet, en effectuant le groupement sur chaque signal o_{ij}^k séparément, nous pourrions par la suite obtenir plusieurs types de topographies. Chacune d'entre elles a son utilité propre. Ainsi, les topographies globales (utilisées dans ce travail) permettent de comparer les caractéristiques des micro-états de manière non spécifique aux sujets ou aux répétitions à travers plusieurs conditions. Les topographies de base pourraient également être groupées par condition afin d'étudier les caractéristiques spécifiques de chacune. Enfin, prises telles quelles, les topographies $T(o_{ij}^k)_m$ caractérisent les spécificités de chaque sujet et de chaque répétition. Néanmoins, tous ces types de topographies proviennent de la même base. Elles peuvent donc être comparées entre elles.

Une fois les n_t topographies modèles définies, les données originales sont ré-exprimées sous forme d'une séquence d'états. Chaque point correspondant à un pic de GFP est représenté par la topographie modèle du groupe auquel il appartient. Ces topographies sont ensuite extrapolées de part et d'autre du pic de GFP afin de créer des séquences complètes.

4.1.2 Paramètres et stabilité

Avant de pouvoir appliquer l'analyse par micro-états aux données expérimentales, plusieurs paramètres doivent être déterminés.

Premièrement, nous nous posons la question de la variabilité et du bruit contenu dans les signaux de chaque répétition. Ce bruit ne masque-t-il pas l'activité en réponse au stimulus ? La variabilité entre les signaux des différentes répétitions permet-elle le groupement global ? Dans cette optique, le groupement sur les signaux moyennés entre les répétitions serait-il plus représentatif que celui sur chaque signal ?

Deuxièmement, nous souhaitons déterminer le nombre de topographies à considérer. En effet, l'algorithme de groupement va identifier un ensemble de topographies modèles pour décrire la réponse sous chaque condition. Le problème est de déterminer le nombre de topographies optimal. Malheureusement, il n'existe pas de réponse définitive à cette question. Il faut trouver un compromis. Plus le nombre de topographies identifiées augmente, meilleure sera la qualité du groupement (vis à vis de la variance expliquée) mais la réduction des données sera moindre, et vice-versa. D'un côté, si le nombre de groupes est faible, la variance expliquée restera faible et l'ensemble des données sera fortement compressé car il ne sera représenté que par un petit nombre de topographies. De l'autre, si le nombre de groupe est élevé, la variance expliquée le sera aussi mais les données ne seront pas compressées. L'objectif est donc de déterminer une solution intermédiaire entre ces deux extrêmes [21].

Troisièmement, nous espérons montrer une certaine stabilité des micro-états. D'une part au niveau des topographies, celles-ci sont-elles cohérentes entre les différents sujets ? entre les différentes répétitions et blocs d'un même sujet ? entre les différentes répétitions de l'algorithme ? Si cette stabilité est prouvée, elle nous conforterait dans l'idée que les différents micro-états traduisent bel et bien un phénomène physiologique. D'autre part au cours du temps, les micro-états restent-ils présents durant un certain temps ou changent-ils de manière très fréquentes ? La faible stabilité des micro-états au cours du temps est en effet le reflet de certaines pathologies mentales [23, 24]. De plus, les signaux EEG étant fortement bruités, un taux de transition d'un état à l'autre anormalement élevé pourrait être davantage causé par le bruit que par un réel événement physiologique.

Quatrièmement, étant donné le relativement faible nombre de données, nous désirons évaluer si ce nombre est suffisant pour obtenir un modèle cohérent et quelle confiance accorder à ce modèle [25].

4.2 Validation croisée

Nous souhaiterions vérifier que les micro-états sont une mesure cohérente, c'est à dire qu'ils représentent effectivement certains états cérébraux de manière stable et reproductible. Nous voudrions également déterminer les paramètres à utiliser (nombre optimal de topographies et méthode). Pour ce faire, nous devrions calculer un ensemble de topographies avec une partie des données et le tester sur l'autre partie. Il apparaît dès lors assez évident d'effectuer une validation croisée d'ordre k_{CV} .

Les données utilisées pour cette validation est l'ensemble Ω . Celui-ci est divisé en k_{CV} sous-ensembles $\mathcal{O}^i$ avec $i = 1, \dots, k_{CV}$ tels que $\mathcal{O}^i \cap \mathcal{O}^j = \emptyset, \forall i \neq j$. Nous utiliserons $k_{CV} - 1$ sous-ensembles pour l'apprentissage et un pour la validation. L'ensemble d'apprentissage sera noté $\mathcal{O}_a^{(i)} = \cup_i \mathcal{O}^{(i)}$ et l'ensemble de test $\mathcal{O}_t^{(j)} = \mathcal{O}^{(j)}$. Les conditions (Pre Con, Pre HFS, Post Con et Post HFS) de même que les répétitions sont balancées entre les ensembles afin de

minimiser leur influence. Autrement dit, chaque sous-ensemble contient approximativement la même proportion de chaque condition et répétition que l'ensemble complet Ω . De plus, le nombre de sujets utilisés est augmenté de manière progressive. A chaque étape, les sujets utilisés sont choisis de manière aléatoire. Les sujets sont également balancés entre les sous-ensembles.

Lors de la phase d'apprentissage, un ensemble de n_t topographies est obtenu sur base de toutes les données de $\mathcal{O}_a^{(i)}$. La méthode utilisée est celle décrite à la Section 4.1.1. Lors de la phase de test, un deuxième ensemble de n_t topographies est calculé sur base de toutes les observations de $\mathcal{O}_t^{(j)}$ suivant la même méthode. Ensuite, les topographies calculées sur l'ensemble d'apprentissage sont assignées aux signaux de l'ensemble de test et différentes métriques sont évaluées (cfr Section 4.3). Cette opération est répétée k_{CV} fois. Les k_{CV} résultats obtenus sont moyennés pour n'obtenir qu'une seule estimation.

L'avantage de cette méthode est de pouvoir utiliser plusieurs fois les mêmes observations avec des configurations différentes. Dans notre cas, nous utiliserons la validation croisée pour $k_{CV} = 10$. En effet, la faible quantité d'observations ne nous permet pas d'augmenter davantage cette décomposition.

4.3 Métriques d'évaluation

Dans cette section, nous allons décrire l'ensemble des éléments théoriques que nous utiliserons afin d'évaluer les topographies identifiées lors de la validation croisée. Ces différentes métriques nous permettront de quantifier la stabilité entre les topographies, l'information contenue dans chacune d'entre elles, ... afin de répondre aux questions posées à la Section 4.1.2.

Chacune des métriques sera définie, justifiée et son comportement sera étudié à l'aide de données générées artificiellement. L'ensemble de ces données sera noté Ω_{art} . Un sous-ensemble de données artificielles sera noté ω , tel que $\omega \in \Omega_{art}$. Cet ensemble a une structure identique à celui des données expérimentales Ω afin de pouvoir appliquer aisément les mêmes analyses sur les deux ensembles. L'ensemble Ω_{art} est caractérisé par un nombre de groupes présent dans les données n_{groupe} qui se traduira par un nombre de topographies, par un nombre de sujets n_{sujet} et par un niveau de bruit n_{bruit} . Chaque groupe est défini par l'emplacement de son centroïde par rapport à ceux des autres groupes et par l'éparpillement de ses éléments autour de son centroïde. Le bruit est un bruit blanc gaussien noté X . Il sera ajouté aux données comme suit :

$$\tilde{\omega}_{ij}^k = \omega_{ij}^k + n_{bruit} \cdot \sigma_{\omega_{ij}^k}^2 \cdot X \quad \forall \omega_{ij}^k \in \Omega_{art} \quad (4.4)$$

avec $\sigma_{\omega_{ij}^k}^2$ la variance décrivant l'éparpillement des centroïdes de chaque groupe et n_{bruit} l'éparpillement des données de chaque groupe par rapport au centroïde.

Dès lors, le SNR des données de l'ensemble Ω_{art} est donné par :

$$SNR_{\Omega_{art}} = \frac{\sigma_{\omega_{ij}^k}^2}{\sigma_X^2} = \frac{\sigma_{\omega_{ij}^k}^2}{n_{bruit} \cdot \sigma_{\omega_{ij}^k}^2} = \frac{1}{n_{bruit}} \quad (4.5)$$

Ce SNR indique à quel point les différents groupes sont séparés. Il donne donc une mesure de la facilité à classer les données de manière correcte entre les différents groupes. En effet, si $n_{bruit} = 0$, les données seront placées sur les centroïdes et la classification sera immédiate. Dans ce cas, $SNR_{\Omega_{art}} = \infty$. Au contraire, lorsque n_{bruit} augmente, la distribution de l'ensemble des données tend vers une distribution uniforme. Dans ce cas, la classification est hasardeuse et $SNR_{\Omega_{art}}$ tend vers 0. En particulier, $n_{bruit} = 1 \iff SNR_{\Omega_{art}} = 1$.

4.3.1 Corrélation spatiale

Afin de mesurer la proximité entre deux topographies, la corrélation spatiale est la métrique la plus standard. La corrélation spatiale entre deux topographies est définie selon le coefficient de corrélation croisé de Pearson comme suit :

$$C_{u,v} = \frac{\sum_{i=1}^n u_i \cdot v_i}{\|u\| \cdot \|v\|} \quad t.q. \quad \|u\| = \sqrt{\sum_{i=1}^n u_i^2} \quad (4.6)$$

avec n le nombre d'électrodes dans le montage y compris la référence, u_i le potentiel mesuré sur la $i^{\text{ème}}$ électrode pour une condition donnée k et à un temps donné t et v_i le potentiel mesuré sur la $i^{\text{ème}}$ électrode soit pour une autre condition k' , soit à un temps différent t' [21]. Ce potentiel u est corrigé par rapport au potentiel observé U sur toutes les électrodes au temps t de la manière suivante

$$u_i = U_i - \bar{u} \quad \text{avec} \quad \bar{u} = \frac{1}{n_e} \sum_{i=1}^{n_e} U_i. \quad (4.7)$$

Notons que selon cette définition, la corrélation spatiale ne peut être mesurée qu'entre deux topographies. Hors, en fonction du nombre optimal de topographies qui sera déterminé, nous pourrions être amenés à calculer cette valeur pour un nombre de paires de topographies supérieur à un. Dans ce cas, la corrélation spatiale sera mesurée entre les topographies les plus semblables (au sens de la corrélation spatiale) puis moyennée sur l'ensemble de mesures. La méthode utilisée pour repérer les topographies les plus semblables est la méthode itérative décrite à la Section 4.1.1.

La mesure de la corrélation spatiale sera effectuée à deux reprises lors de chaque pli (*en : fold*) de la validation croisée. Une première fois entre les différentes topographies générées lors de la phase d'apprentissage à partir des signaux $\tilde{\omega}_{ij}^k$ de l'ensemble $\mathcal{O}_a^{(i)}$, afin de déterminer si celles-ci sont stables. Cette mesure sera notée $C_{a,a}^i$ pour $i = 1, \dots, k_{CV}$. Une seconde fois entre les topographies générées sur l'ensemble d'apprentissage $\mathcal{O}_a^{(i)}$ et celles générées à partir des signaux $\tilde{\omega}_{ij}^k$ de l'ensemble de test $\mathcal{O}_t^{(j)}$, afin de quantifier la similitude entre les topographies de ces deux ensembles. Cette mesure sera notée $C_{a,t}^i$ pour $i = 1, \dots, k_{CV}$. Les k_{CV} valeurs de $C_{a,a}^i$ et $C_{a,t}^i$ seront ensuite moyennées sur les différents plis pour ne garder que deux valeurs globales, $C_{a,a}$ et $C_{a,t}$.

Tout d'abord, nous avons évalué la valeur de la corrélation spatiale lorsqu'aucun groupe n'est présent dans les données. Pour ce faire, nous avons généré l'ensemble Ω_{art} pour $n_{groupe} = 1$, $n_{sujet} = 16$ et $n_{bruit} = \infty$ (distribution uniforme des données). Étant donné que la génération de données suivant une distribution uniforme est un phénomène aléatoire et que le nombre de données est relativement faible dans l'ensemble Ω , nous avons répété le processus dix fois. Chaque fois, nous avons généré un ensemble de données Ω_{art} , effectué une validation croisée pour $k_{CV} = 10$ et calculé la valeur des deux métriques $C_{a,a}$ et $C_{a,t}$ comme décrit ci-dessus.

Les boxplots de la Figure 4.2 synthétisent les résultats des dix répétitions. La grande étendue de ceux-ci traduit le fait que la mesure est fortement dépendante de la distribution des données. De plus, la valeur de $C_{a,a}$ avoisine les 0.7 pour deux topographies. Cela semble indiquer que l'algorithme forme les mêmes groupes à chaque pli de la validation croisée. Néanmoins, les deux mesures $C_{a,a}$ et $C_{a,t}$ diminuent lorsque le nombre de topographies demandées augmente. En effet, la probabilité que deux points appartiennent au même groupe diminue.

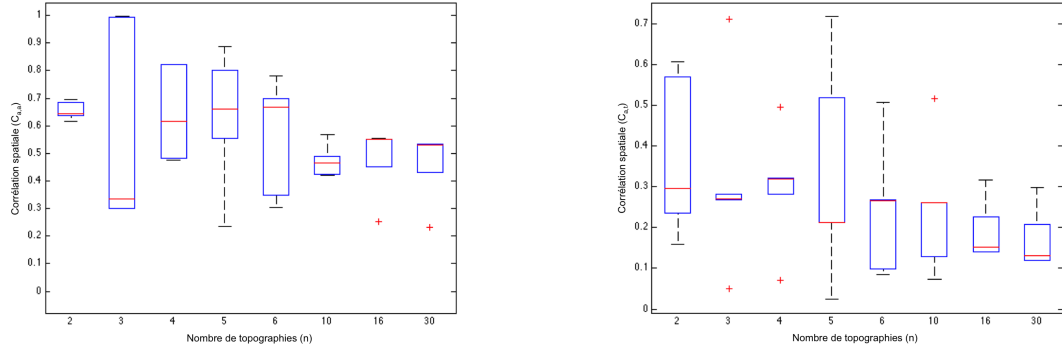


FIGURE 4.2 – Corrélation spatiale sur Ω_{art} lorsqu'aucun groupe n'est présent dans les données, entre les topographies générées lors de la phase d'apprentissage, $C_{a,a}$ (à gauche) et entre les topographies générées lors des phases d'apprentissage et de test, $C_{a,t}$ (à droite)

Ensuite, nous avons étudié le comportement de la corrélation spatiale pour un nombre de topographies déterminé et lorsque le SNR varie. Pour ce faire, nous avons généré l'ensemble Ω_{art} pour $n_{groupe} = 3$, $n_{sujet} = 16$ et $n_{bruit} = 0, \dots, 1$, effectué une validation croisée pour $k_{CV} = 10$ et calculé la valeur des deux métriques $C_{a,a}$ et $C_{a,t}$ comme décrit ci-dessus. Lorsque $SNR < 1$, les corrélations sont maximales pour trois topographies, ce qui correspond au nombre de groupes effectivement présent dans les données. Par contre, lorsque $SNR \geq 1$, ce n'est plus le cas (Figure 4.3). Il semblerait que le bruit présent dans les données rende la différence entre les groupes moins nette. De plus, lorsque le niveau de bruit augmente, des maxima locaux apparaissent. Notons finalement que l'ensemble de test contient moins de données que l'ensemble d'apprentissage. Il y a donc une plus grande variabilité dans la formation des topographies ce qui diminue la valeur de $C_{a,t}$.

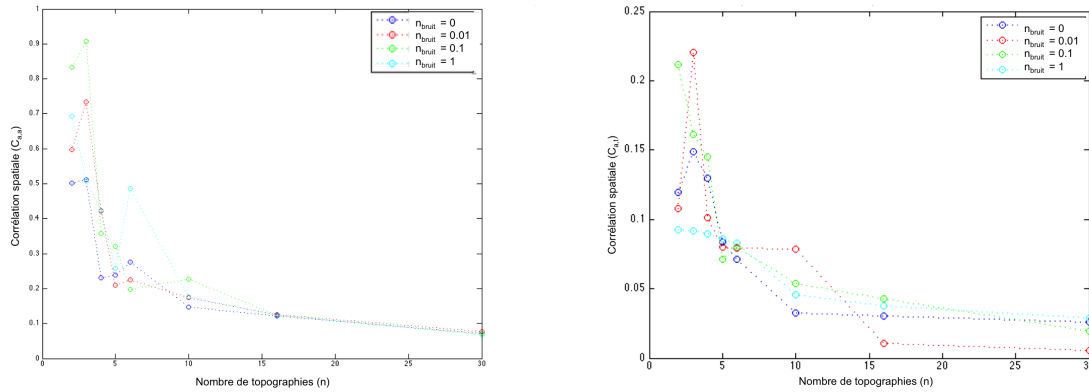


FIGURE 4.3 – Corrélation spatiale sur Ω_{art} lorsque 3 groupes sont présents dans les données, entre les topographies générées lors de la phase d'apprentissage, $C_{a,a}$ (à gauche) et entre les topographies générées lors des phases d'apprentissage et de test, $C_{a,t}$ (à droite)

4.3.2 Variance globale expliquée

La variance globale expliquée (*en : global explained variance, GEV*) quantifie la précision avec laquelle chaque topographie modèle décrit les données du point temporel auquel elle est assignée. La variance globale contenue dans des données et expliquée par le modèle est calculée comme la somme du carré de la corrélation spatiale entre la topographie réelle et la topographie modèle assignée à chaque point et ce pour chaque état. Cette valeur est ensuite pondérée par la valeur de GFP en ce point afin de limiter l'influence du bruit présent dans les données. Sa formule est donnée par

$$GEV = \frac{\sum_{t=1}^{t_{max}} (GFP_u(t) * C_{u,T_t})^2}{\sum_{t=1}^{t_{max}} GFP_u(t)^2} \quad (4.8)$$

où $GFP_u(t)$ est le GFP des données du micro état u au temps t , u est la classe du micro état, T_t est la topographie modèle assignée à la classe u au temps t et C_{u,T_t} est la corrélation spatiale entre la topographie observée pour le micro état u au temps t et la topographie modèle de la classe u [22].

Cette valeur est directement calculée pour chaque état. Néanmoins, l'opération est répétée pour chaque signal o_{ij}^k . La valeur finale est ensuite calculée comme la moyenne de toutes les mesures.

4.3.3 Force de prédiction

La force de prédiction (*en : prediction strength*, ps) évalue la qualité du groupement effectué sur l'ensemble d'apprentissage en le comparant au groupement effectué sur l'ensemble de test lors d'une validation croisée. Elle sera donc utile pour déterminer le nombre de groupes à déterminer.

Soit notre ensemble d'apprentissage $\mathcal{O}_a$ formé de n observations, l'opération de groupement des données de cet ensemble en q groupes est noté $C(\mathcal{O}_a, q)$. Lorsque nous appliquons cette opération, chaque paire d'observation se retrouve ou pas dans le même groupe. Nous résumons cette information par la matrice d'adhésion conjointe $D(C(\mathcal{O}_a, q), \mathcal{O}_a)$ de taille $n \times n$. Soit le $ii^{ième}$ élément de cette matrice, $D(C(\mathcal{O}_a, q), \mathcal{O}_a)_{ii'} = 1$ si i et i' appartiennent au même groupe, 0 sinon.

Nous disposons également d'un ensemble de test $\mathcal{O}_t$ formé de m observations. Nous pouvons donc également diviser cet ensemble en q groupes via l'opération $C(\mathcal{O}_t, q)$ et résumer l'adhésion conjointe par la matrice $D(C(\mathcal{O}_t, q), \mathcal{O}_t)$.

L'idée principale derrière l'utilisation de la force de prédiction est de regrouper les ensembles de test et d'apprentissage en q groupes et de mesurer à quel point les centroïdes des groupes de l'ensemble d'apprentissage prédisent l'adhésion conjointe dans l'ensemble de test. Pour chaque paire d'observation de l'ensemble de test qui sont assignées au même groupe par $C(\mathcal{O}_t, q)$, nous regardons si elles sont également assignées au même groupe sur base des centroïdes de l'ensemble d'apprentissage

Pour un nombre de groupes candidats q , nous notons $A_{q1}, A_{q2}, \dots, A_{qq}$ les indices des observations de $\mathcal{O}_t$ dans les groupes $1, 2, \dots, q$. Nous notons $n_{q1}, n_{q2}, \dots, n_{qq}$ le nombre d'observations dans ces groupes. La force de prédiction du groupement $C(., q)$ est définie comme

$$ps(q) = \min_{1 \leq j \leq q} \left[\frac{1}{n_{qj}(n_{qj} - j)} \sum_{i \neq i' \in A_{qj}} D(C(\mathcal{O}_a, q), \mathcal{O}_t)_{ii'} \right] \quad t.q. \quad 0 \leq ps(q) \leq 1. \quad (4.9)$$

Pour chaque groupe de l'ensemble de test, elle représente la proportion de paires d'observations qui sont aussi assignées au même groupe par la classification suivant les centroïdes de l'ensemble d'apprentissage. Cette technique présente un avantage puisqu'elle ne nécessite pas d'identifier les groupes des deux ensembles. La force de prédiction est la valeur minimale de cette quantité sur les q groupes. L'utilisation du minimum rend la mesure plus sensible dans le cas où de nombreux groupes sont présents [26].

L'idée derrière cette métrique est que si $q = q_0$, q_0 étant le nombre de groupes réellement présent dans les données, les q groupes de l'ensemble de test seront identiques au q groupes de l'ensemble d'apprentissage. Ils les prédiront donc bien. La force de prédiction $ps(q)$ sera alors élevée. Au contraire, si $q > q_0$, les ensembles d'apprentissage et de test supplémentaires seront

en général différents et donc la valeur de $ps(q)$ devrait être inférieure. C'est pourquoi, la force de prédiction est généralement utilisée pour déterminer le nombre de topographies à considérer selon la règle suivante :

$$\max q \quad t.q. \quad ps(q) > 0.8. \quad (4.10)$$

La valeur de 0.8 est citée dans la littérature comme un seuil raisonnable pour la bonne séparation des groupes [26, 27].

Tout d'abord, nous avons évalué la valeur de la force de prédiction lorsqu'aucun groupe n'est présent dans les données. Pour ce faire, nous avons généré l'ensemble Ω_{art} pour $n_{groupe} = 1$, $n_{sujet} = 16$ et $n_{bruit} = \infty$ (distribution uniforme des données). Étant donné que la génération de données suivant une distribution uniforme est un phénomène aléatoire, nous avons répété le processus dix fois. Chaque fois, nous avons généré un ensemble de données Ω_{art} , effectué la validation croisée décrite à la Section 4.2 en appliquant l'algorithme de groupement aux signaux $\tilde{\omega}_{ij}^k$ des ensembles d'apprentissage et de test et calculé la valeur de la force de prédiction. Les boxplots de la Figure 4.4 synthétisent les résultats des dix répétitions. La valeur de ps est inférieure à 0.6 et diminue lorsque le nombre de groupes candidats q augmente. Ceci nous donne un point de comparaison pour la ps calculée sur les données réelles.

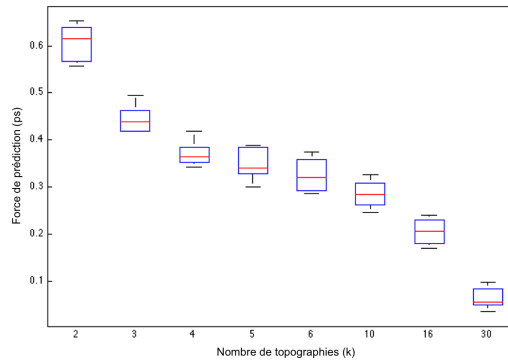


FIGURE 4.4 – Force de prédiction sur l'ensemble Ω_{art} lorsqu'aucun groupe n'est présent dans les données

Ensuite, nous avons étudié le comportement de la force de prédiction pour un nombre de groupes déterminé et lorsque le SNR varie. Pour ce faire, nous avons généré deux ensembles Ω_{art} pour $n_{groupe} = \{3, 5\}$, $n_{sujet} = 16$ et $n_{bruit} = 0, \dots, 1$. Nous avons effectué la validation croisée décrite à la Section 4.2 en appliquant l'algorithme de groupement aux signaux $\tilde{\omega}_{ij}^k$ des ensembles d'apprentissage et de test et avons calculé la valeur de la force de prédiction pour $n_{groupe} = 3$ et $n_{groupe} = 5$ de manière indépendante.

Nous remarquons que lorsque $SNR < 1$, le nombre optimal de topographies k donné par la force de prédiction équivaut au nombre de groupes présent dans les données. Cela confirme la légitimité de cette métrique pour déterminer le nombre de topographies à considérer. Nous remarquons également que pour $n_{groupe} = 5$, la courbe est croissante jusque $k = 5$ (Figure 4.5). Enfin, les valeurs observées dans ces deux cas sont supérieures à celles observées en présence de données distribuées uniformément (Figure 4.4).

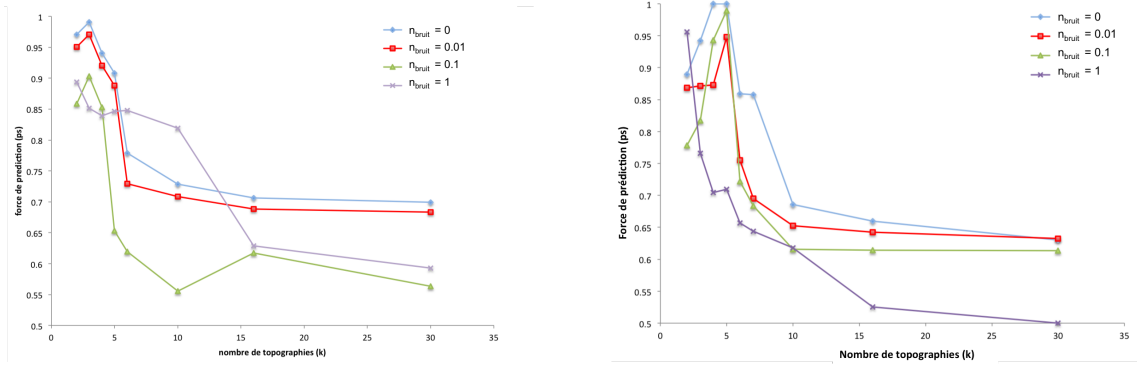


FIGURE 4.5 – Force de prédiction sur Ω_{art} lorsque 3 groupes (à gauche) et 5 groupes (à droite) sont présents dans les données

Nous avons également observé le comportement de la force de prédiction lorsque le nombre de données de l'ensemble d'apprentissage $\mathcal{O}_a$ varie. Pour ce faire, nous avons généré un ensemble Ω_{art} pour $n_{groupe} = 2$, $n_{sujet} = 1, \dots, 16$ et $n_{bruit} = 0, \dots, 5$. Nous avons effectué la validation croisée décrite à la Section 4.2 en appliquant l'algorithme de groupement aux signaux $\tilde{\omega}_{ij}^k$ des ensembles d'apprentissage et de test et avons calculé la valeur de la force de prédiction pour de façon indépendante pour chaque niveau de bruit et nombre de sujet. L'idée est de montrer que plus il y a de bruit, plus il faut de données pour obtenir une classification parfaite. Lorsque le nombre de données est suffisant, la force de prédiction atteint un plateau. Cela nous permettra de déterminer si les données réelles sont suffisantes et quelle est la confiance à accorder à la classification. Ceci est illustré aux Figures 4.6 et 4.7. Celles-ci montrent également que pour $ps > 0.8$ ($n_{bruit} \leq 1$), la classification est bonne.

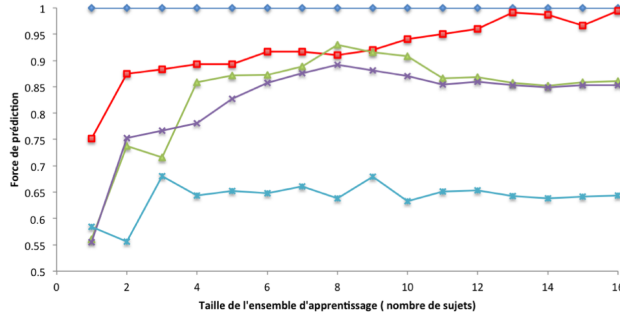


FIGURE 4.6 – Force de prédiction sur Ω_{art} en fonction du nombre de données dans l'ensemble d'entraînement lorsque deux groupes sont présents dans les données

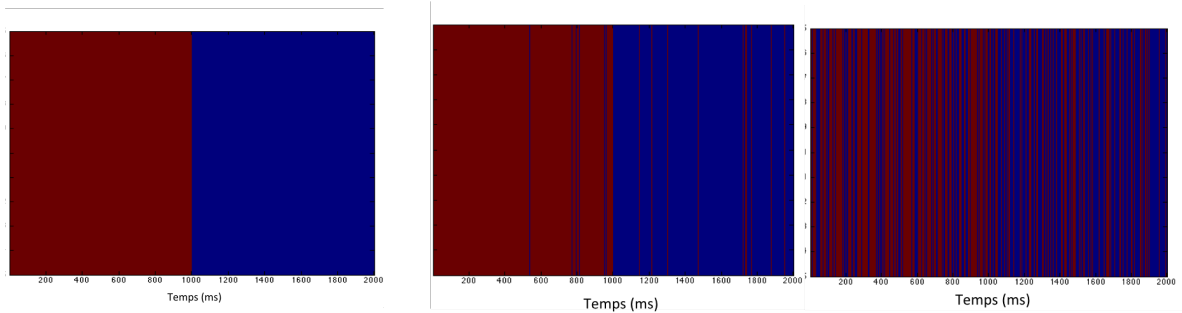


FIGURE 4.7 – Classification sur Ω_{art} lorsque $n_{groupe} = 2$ pour $n_{bruit} = 0$ (à gauche), $n_{bruit} = 1$ (au milieu) et $n_{bruit} = 5$. Dans Ω_{art} , la topographie 1 (rouge) est présente entre 0 et 1000 ms, la topographie 2 (bleu) entre 1000 et 2000 ms.

Enfin, nous avons démontré que la valeur de la métrique ps est indépendante du nombre de classes, de la proportion de chacune d'entre elles et de leur durée.

4.3.4 Entropie

La dernière métrique que nous utiliserons est l'entropie. Elle permet de quantifier l'incertitude sur l'attribution des états. En effet, il a été prouvé que plusieurs états cérébraux cohabitent en permanence [7]. Lorsque le nombre d'états est élevé, l'entropie nous permettra de résumer les fréquences d'apparition de chaque état en un temps t donné par une seule valeur. Celle-ci sera calculée comme suit :

$$H_b(X) = - \sum_{i=1}^{n_t} Pr[x = i] \cdot \log_b Pr[x = i] \quad (4.11)$$

avec n_t le nombre de topographies et $Pr[x = i]$ est la probabilité d'observer la topographie i au temps t . Cette probabilité $Pr[x = i]$ est la fréquence d'apparition observée de la topographie i parmi les 16 sujets et les 30 répétitions pour chaque condition. Ce calcul de l'entropie sera effectuée pour chaque temps $t \in \{0, 2000\}$ de manière indépendante.

Suivant cette définition, l'entropie vaudra 0 si tous les sujets/répétitions sont dans le même état au temps t . Sinon, sa valeur augmentera pour atteindre un maximum si toutes les topographies ont la même fréquence d'apparition.

Nous avons calculé l'entropie de l'ensemble Ω_{art} pour $n_{groupe} = 2$, $n_{sujet} = 16$ et $n_{bruit} = 5$. Pour ce faire, nous avons d'abord calculé deux topographies modèles grâce au groupement sur l'ensemble des signaux $\tilde{\omega}_{ij}^k$. Nous avons ensuite assigné à chaque point temporel de ces signaux la topographie modèle qui maximisait la GEV. Enfin, pour chaque temps, nous avons compté la fréquence d'apparition de chaque topographie parmi l'ensemble des signaux $\tilde{\omega}_{ij}^k$. A partir de ces fréquences d'apparition observée, nous avons pu calculer l'entropie globale pour chaque temps. Le résultat est présenté à la Figure 4.8. Tout au long du signal, la classe bleue apparaît chez environ 50 % des sujets, de même pour la verte. Dans ce cas, l'entropie vaut environ 0.7. L'entropie nous permettra donc de déterminer avec quel niveau de confiance on attribue un état à chaque temps.

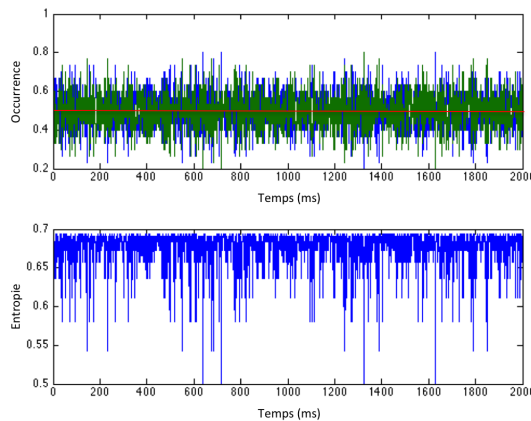


FIGURE 4.8 – Entropie sur Ω_{art} pour $n_{groupe} = 2$ et $n_{bruit} = 5$

Pour ces données binaires, l'entropie n'est pas réellement informative. L'information qu'elle contient est directement visible grâce aux fréquences d'apparition de chaque groupe. Par contre,

pour des données avec plus de deux groupes, l'entropie permettra de résumer toutes les fréquences d'apparition en une seule valeur et ainsi de quantifier l'incertitude quant à l'attribution des états.

4.4 Application aux données expérimentales

Dans cette section, nous allons reprendre tous les éléments théoriques énoncés précédemment et les appliquer à l'ensemble des données expérimentales Ω afin de répondre aux questions posées à la Section 4.1.2. Cela nous permettra ensuite d'appliquer la méthode d'analyse par micro-états décrite à la Section 4.1.1 aux données expérimentales.

4.4.1 Choix du signal

Ici, nous voulons déterminer s'il vaut mieux considérer chaque signal individuel o_{ij}^k ou un signal moyenné sur les répétitions pour chaque sujet o_i^k lors de l'étape de groupement, compte tenu de la variabilité et du bruit contenu dans chaque signal. De même pour l'étape d'assignation des topographies. Cela définit donc quatre cas : deux possibilités pour la formation des topographies modèles couplées à deux possibilités pour l'assignation de ces topographies à chaque point temporel. Ces cas seront référencés de la manière suivante :

- Cas 1 : groupement sur o_{ij}^k et assignation sur o_{ij}^k
- Cas 2 : groupement sur o_i^k et assignation sur o_i^k
- Cas 3 : groupement sur o_{ij}^k et assignation sur o_i^k
- Cas 4 : groupement sur o_i^k et assignation sur o_{ij}^k

D'abord, nous calculons les topographies modèles sur les deux types de signaux, o_{ij}^k et o_i^k , suivant la méthode détaillée à la Section 4.1.1. Nous sommes donc en possession de deux ensembles de topographies modèles. Nous noterons $T(o_{ij}^k)_m$ pour $m = 1, \dots, n_t$ celles calculées à partir des signaux individuels o_{ij}^k et $T(o_i^k)_m$ pour $m = 1, \dots, n_t$ celles associées aux signaux moyennés o_i^k . Dans un premier temps, ne connaissant pas le nombre de topographies optimales, nous avons réalisé cette étape pour $n_t = 120$. Les topographies obtenues sont représentées aux Figures 4.9 et 4.10 pour $m = \{2, 3, 4\}$.

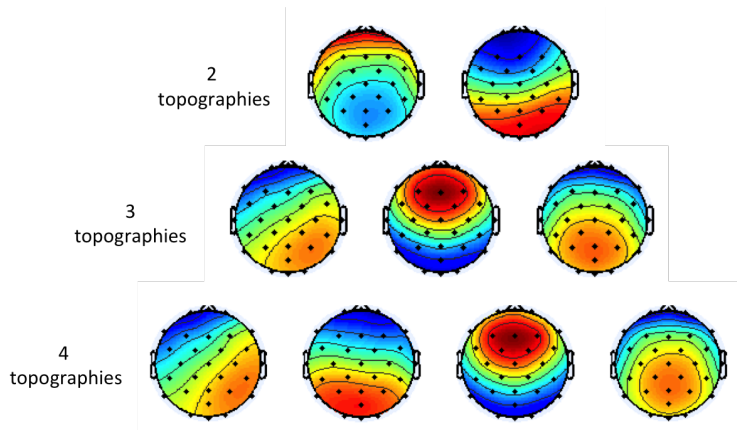


FIGURE 4.9 – Topographies globales obtenues grâce au clustering TAAHC sur les signaux o_{ij}^k

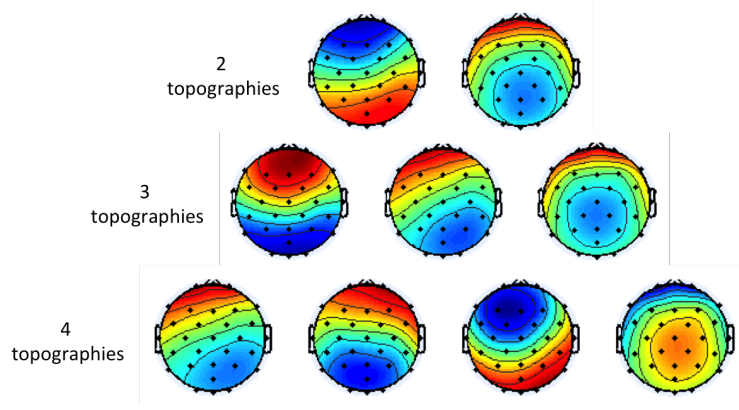


FIGURE 4.10 – Topographies globales obtenues grâce au clustering TAAHC sur les signaux o_i^k .

Tout d'abord, nous remarquons une certaine cohérence entre les topographies issues des mêmes signaux lorsque m varie. Ainsi, pour passer de quatre à trois groupes, l'algorithme de groupement a dissout la topographie 2 de $T(o_{ij}^k)$.

Concernant les topographies $T(o_{ij}^k)_m$, trois d'entre elles correspondent aux topographies archétypales présentées dans la littérature, c'est à dire une topographie frontale gauche - postérieure droite, une médiane frontale - occipitale et une médiane frontale [7]. La quatrième topographie archétypale, frontale droite - postérieure gauche, n'est pas présente ici. Cela pourrait être dû au fait que les mesures sont effectuées en activité et non au repos.

Concernant les topographies $T(o_i^k)_m$, nous remarquons que les topographies obtenues sont quelque peu différentes. Pour quatre classes, la topographie frontale semble avoir disparu. En effet, lorsque nous moyennons les signaux entre les répétitions, nous perdons l'information relative au rythme α synchronisé. Or, les topographies des micro-états sont principalement déterminées par les rythmes α issus de sources intra corticales [28].

Ensuite, nous assignons chacun des deux ensembles topographies $T(o_{ij}^k)_m$ et $T(o_i^k)_m$ aux deux types de signaux o_{ij}^k et o_i^k et nous mesurons la variance expliquée en fonction du nombre de topographies dans chacun des cas, afin de déterminer à quel point la moyenne est une bonne représentation des signaux individuels.

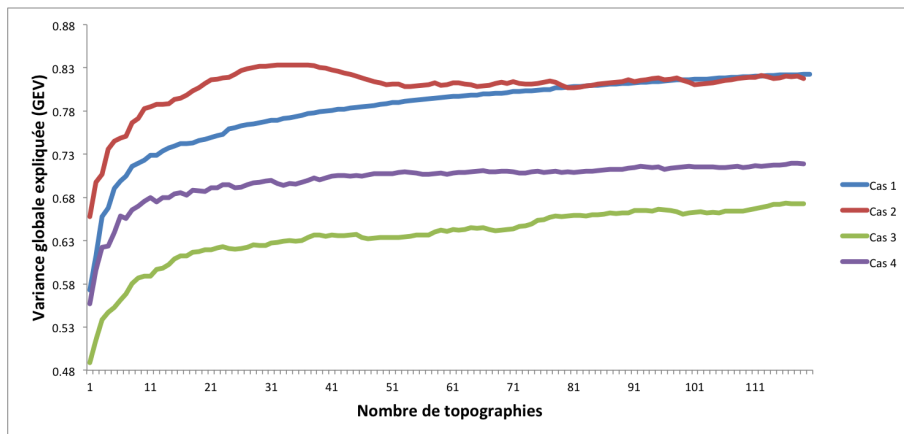


FIGURE 4.11 – Variance globale expliquée (GEV) en fonction du nombre de topographie obtenues grâce au clustering TAAHC

Les résultats représentés à la Figure 4.11 sont moyennés sur tous les sujets, répétitions et conditions. Dans tous les cas, nous remarquons que la GEV augmente avec le nombre de groupes jusqu'à atteindre un plafond. En effet, à la limite, il y aura autant de topographies que de points

temporels. Dans les cas 1 et 2, chaque topographie modèle sera donc exactement celle d'un point et la corrélation spatiale sera donc unitaire.

A propos du cas 1, en comparant la GEV obtenue avec les valeurs couramment observées dans la littérature, nous nous rendons compte que la GEV obtenue est inférieure. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les micro-états sont calculés en réponse à un stimulus et non au repos, comme c'est le plus souvent le cas. De plus, sur la Figure 4.9 (4 topographies), les topographies 1 et 2 semblent davantage traduire du bruit qu'une réelle activité sous-jacente.

La variance expliquée dans le cas 2 est supérieure à celle expliquée par les topographies calculées sur les signaux individuels o_{ij}^k jusqu'à environ 80 topographies. Cela peut s'expliquer par le fait que ces topographies ne dépendent pas de la variabilité entre les répétitions et que le rapport signal-bruit y est supérieur. Néanmoins, à partir de 35 classes, la GEV diminue. Cela pourrait nous laisser supposer que certaines topographies deviennent « artificielles ».

Concernant les cas 3 et 4, la variance expliquée dans le cas 4 est supérieure à celle du cas 3. Cela signifie que la moyenne représente mieux les signaux individuels que l'inverse. Ensuite, nous notons que lorsque les topographies calculées sur base des signaux moyennés sont assignées aux signaux individuels, la GEV augmente avec le nombre de classes de manière similaire au cas 1. Cependant, elle y est inférieure d'environ 0.15. En effet, les particularités de chaque répétition sont ignorées dans les topographies calculées sur base de la moyenne. Ce chiffre traduit donc l'information spécifique aux répétitions perdue en utilisant la moyenne. Enfin, lorsque les topographies calculées sur base des signaux individuels sont assignées aux signaux moyens, la différence avec le cas 1 est minime pour un petit nombre de classes mais s'amplifie ensuite. Et pour cause, plus le nombre de topographies augmente, plus celles-ci représentent les spécificités de chaque répétition.

Nous calculons également la force de prédiction pour chacun des quatre cas et pour $n_t = 2, \dots, 60$ lors d'une validation croisée. Au cours de celle-ci, les topographies de l'ensemble d'apprentissage sont calculées sur base des signaux o_{ij}^k dans les cas 1 et 3 et sur base des signaux o_i^k dans les cas 2 et 4. Les topographies de l'ensemble de test sont quant à elles calculées sur base des signaux o_{ij}^k dans les cas 1 et 4 et sur base des signaux o_i^k dans les cas 2 et 3.

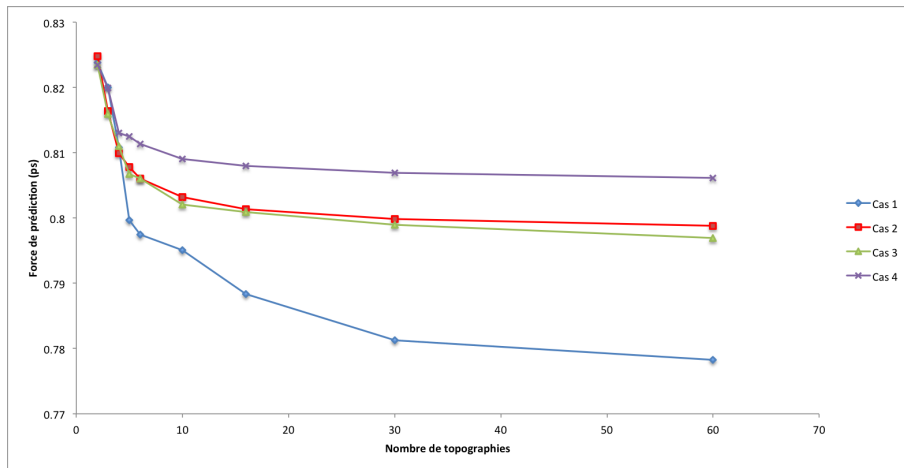


FIGURE 4.12 – Force de prédiction (ps) pour les données expérimentales

Les résultats sont représentés à la Figure 4.12. Pour un petit nombre de topographies, la différence en terme de force de prédiction entre les différents cas est négligeable. Cela semble indiquer que les groupes formés à partir des signaux o_{ij}^k et o_i^k sont relativement semblables. Les différences apparaissent lorsque le nombre de topographies augmente. Elles deviennent alors plus spécifiques. Ceci est également visible sur les Figures 4.9 et 4.10. De plus, les valeurs sont supérieures à 0.8, qui a été défini comme un seuil au dessus duquel la classification est considérée

correcte (cfr Section 4.3.3).

Enfin, nous évaluons la quantité d'information contenue dans les signaux o_{ij}^k et qui ne se retrouve pas dans les signaux moyennés o_i^k à l'aide de la force de prédiction. Pour ce faire, nous effectuons la validation croisée sur les signaux o_{ij}^k en ne balançant pas les répétitions entre les ensembles d'apprentissage et de test. Toutes les observations issues de la même répétition sont donc dans le même ensemble. Au cours de la validation croisée, n_t topographies modèles ($n_t = 2, \dots, 16$) sont obtenues sur base des signaux o_{ij}^k de l'ensemble d'apprentissage et n_t topographies modèles sont obtenues sur base des signaux $o_{ij'}^k$ de l'ensemble de test avec $j \neq j'$. La force de prédiction est ensuite calculée entre ces deux ensembles. Ainsi, nous pouvons quantifier à quel point les répétitions sont spécifiques. En effet, si toutes les $n^{\text{ième}}$ répétitions se trouvent dans l'ensemble de test, la force de prédiction déterminera à quel point les groupes présents dans cette répétition sont semblables à ceux présents lors des autres répétitions.

La Figure 4.13 montre que la force de prédiction est nettement inférieure dans le cas non balancé. Cela signifie que les répétitions sont relativement différentes en terme de micro-états présents et que nous perdrons cette information en moyennant les signaux entre les répétitions, même si la moyenne permettrait aussi d'éliminer une part du bruit contenu dans les signaux individuels.

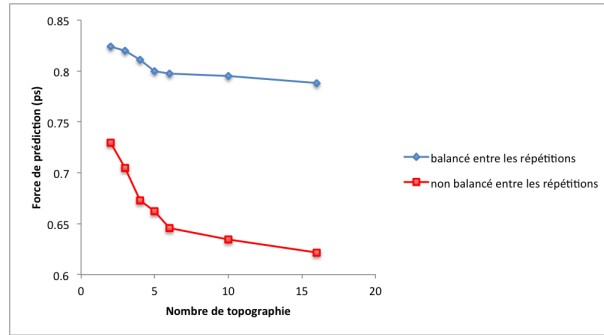


FIGURE 4.13 – Force de prédiction (ps) pour les données expérimentales

Pour résumer, du point de vue de la variance expliquée, il pourrait sembler plus opportun d'utiliser les signaux moyennés o_i^k afin d'extraire les topographies modèles et d'assigner les topographies obtenues à ces mêmes signaux. Néanmoins, l'étude de la force de prédiction indique que les groupes présents dans les différentes répétitions ne sont pas identiques. Dès lors, les topographies extraites des signaux moyennés pourraient représenter des micro-états non représentatifs des états physiologiques. Ceci est d'autant plus vrai lorsque le nombre de topographies et donc leur spécificité augmente. C'est pourquoi, pour la suite, nous utiliserons les signaux o_{ij}^k pour l'étape de groupement. Les topographies $T(o_{ij}^k)_m$ seront ensuite assignées à ces mêmes signaux afin de reconstruire le décours temporel.

4.4.2 Nombre de topographies optimal

Un élément crucial pour l'analyse par micro-états est le choix du nombre de topographies à considérer. Comme expliqué aux Sections 4.3.1 et 4.3.3, la force de prédiction et la corrélation spatiale semblent être de bons indicateurs du nombre de groupes présent dans les données.

Nous calculons la force de prédiction grâce à une validation croisée sur l'ensemble Ω des données expérimentales. Au cours de celle-ci, les topographies sont calculées sur base des signaux o_{ij}^k des ensembles d'apprentissage et de test pour $n_t = 2, \dots, 60$.

La Figure 4.14 synthétise les résultats obtenus lors des 10 plis. La valeur de ps obtenue est nettement supérieure à celle que nous avons obtenue pour des données distribuées uniformément.

Il y a donc bien différents groupes dans nos données. De plus, la courbe est strictement décroissante et présente un maximum global pour 2 topographies. Suite aux observations réalisées sur les données générées artificiellement, nous voyons deux explications plausibles à cette décroissance : soit deux groupes sont effectivement présents dans les données, soit le SNR est trop faible et ne nous permet pas de détecter le nombre réel de groupes. Cette deuxième hypothèse est soutenue par le fait que la valeur de la force de prédiction est relativement faible et constante.

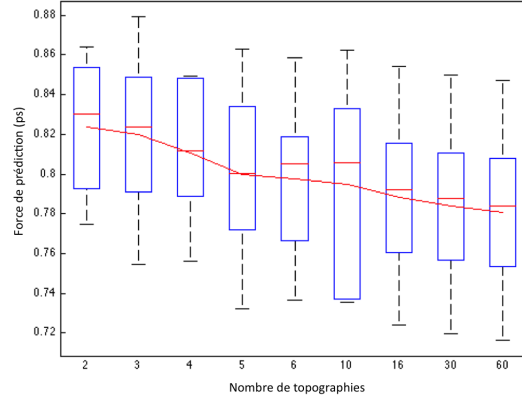


FIGURE 4.14 – Force de prédiction (ps) mesurée lors des 10 pls de la validation croisée sur les données expérimentales. La courbe rouge représente la valeur moyenne de ps sur l'ensemble Ω

Lors de cette même validation croisée, les corrélations spatiales $C_{a,a}$ et $C_{a,t}$ sont également mesurées pour l'ensemble Ω . Contrairement à la force de prédiction, les courbes présentées à la Figure 4.15 ne sont pas strictement décroissantes. Elles présentent un maximum global pour 2 topographies et des maxima locaux pour 5 et 6 topographies respectivement. Ces profils de courbes semblent indiquer que le SNR est relativement faible. En effet, les courbes de corrélation spatiale obtenues à partir de l'ensemble Ω_{art} pour trois groupes présentaient un seul maximum correspondant au nombre de topographies réellement présentes dans les données lorsque le bruit est relativement faible. Lorsqu'il augmente par contre, des maxima locaux apparaissent pour un nombre de topographie qui ne correspond pas au nombre de groupes présents dans les données (Figure 4.3).

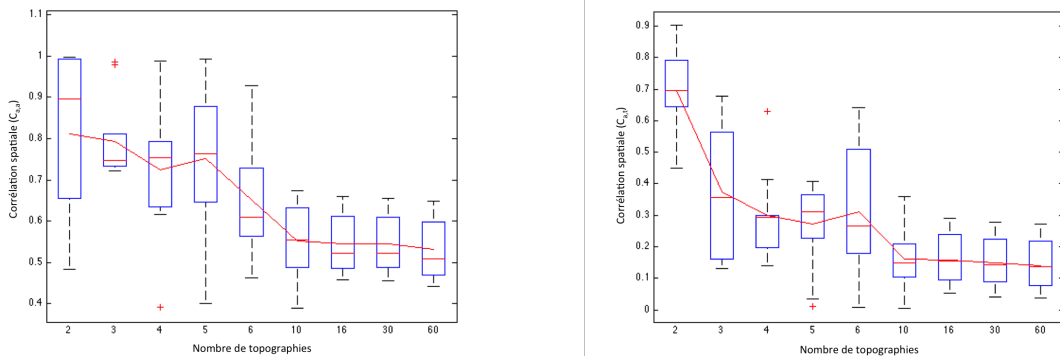


FIGURE 4.15 – Corrélation spatiale entre les topographies générées lors de la phase d'apprentissage, $C_{a,a}$ (à gauche) et entre les topographies générées lors des phases d'apprentissage et de test, $C_{a,t}$ (à droite) pour les données expérimentales

Enfin, toujours lors de cette même validation croisée, nous évaluons la variance expliquée par les topographies $T(o_{ij}^k)_m$ avec $m = 2, \dots, 60$ issues de l'ensemble d'apprentissage $\mathcal{O}_A$ lorsqu'elles

sont assignées aux signaux o_{ij}^k à la fois de l'ensemble d'apprentissage et de l'ensemble de test. L'idée derrière cette analyse est la suivante. Lorsque le nombre de topographies est supérieur au nombre de groupes présents dans les données, il est très peu probable que les groupes supplémentaires des ensembles d'apprentissage et de test soient identiques. Dès lors, on pourrait s'attendre à ce que la GEV sur l'ensemble de test soit inférieure à celle sur l'ensemble d'apprentissage. Les résultats sont représentés sur les Figures 4.16, 4.17 et 4.18.

Tout d'abord, nous remarquons que la GEV sur l'ensemble d'apprentissage est constante en fonction du nombre de sujets. De plus, elle augmente lorsque le nombre de topographies considérées augmente et ce de manière similaire à ce qui a été calculé précédemment (Figure 4.11). La variance sur cet ensemble est également très faible. Concernant l'ensemble de test, la GEV est nettement inférieure jusqu'à quatre sujets puis devient similaire à celle de l'ensemble d'apprentissage. De même, la variance sur cet ensemble est importante pour un petit nombre de sujets puis diminue et se stabilise. Elle reste cependant supérieure à celle de l'ensemble d'apprentissage.

Cette analyse de la variance expliquée n'a donc pas permis de mettre en évidence le nombre de topographies à utiliser. En effet, plus de données expliqueront toujours plus de variance même si les topographies des deux ensembles ne sont pas similaires, ce qui se traduit par une diminution de la corrélation spatiale. Néanmoins, nous avons démontré que quel que soit le nombre de topographies choisi, le critère basé sur la variance expliquée utilisé lors de l'algorithme de groupement sera performant.

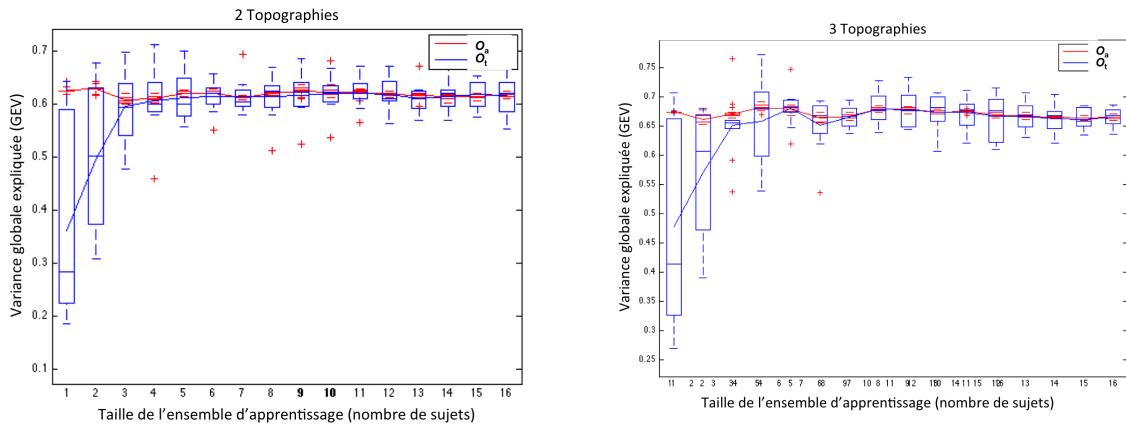


FIGURE 4.16 – GEV mesurée lors de la validation croisée sur les données expérimentales - 2 topographies (à gauche) et 3 topographies (à droite)

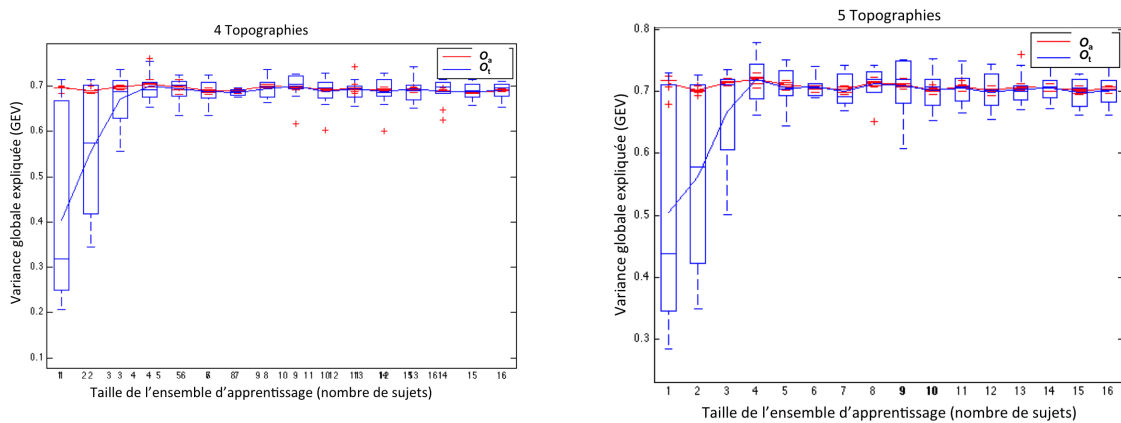


FIGURE 4.17 – GEV mesurée lors de la validation croisée sur les données expérimentales - 4 topographies (à gauche) et 5 topographies (à droite)

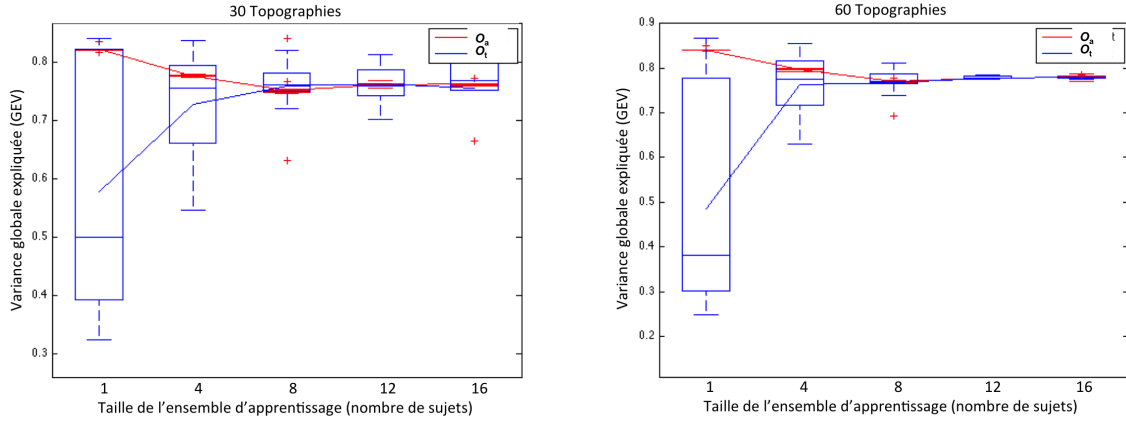


FIGURE 4.18 – GEV mesurée lors de la validation croisée sur les données expérimentales - 30 topographies (à gauche) et 60 topographies (à droite)

Pour résumer, le choix du nombre de topographies à considérer n'est pas évident vu le bruit contenu dans les données. Sur base du critère de la force de prédiction énoncé à la Section 4.3.3 (Équation 4.10), le nombre optimal de topographies serait cinq. De plus, la corrélation spatiale présente un décrochage pour cinq et six topographies. Néanmoins, la variabilité de la force de prédiction est relativement importante. Ainsi, pour cinq topographies, la force de prédiction est inférieure à 0.8 pour presque la moitié des plis. En outre, nos analyses sur les données expérimentales ont révélé que le nombre de groupes réellement présents dans les données se marquait par un maximum global, ou local dans le cas où le bruit est important, au niveau de la force de prédiction. Or, la force de prédiction calculée sur les données expérimentales est strictement décroissante. Elle présente donc un maximum unique pour deux topographies. Nous devons également considérer que plus le nombre de topographies augmente, moins l'interprétation des résultats sera intelligible. Pour toutes ces raisons, nous décidons de ne pas utiliser le critère basé sur la force de prédiction tel qu'énoncé à la Section 4.3.3. Pour la suite, nous choisissons de travailler avec deux topographies modèles. En effet, cette valeur maximise à la fois la force de prédiction et la corrélation spatiale.

Ce choix n'étant pas trivial, nous pouvons néanmoins nous demander si le nombre optimal de topographies est réellement deux. Ne risquons-nous pas de perdre des micro-états pour caractériser l'effet de HFS ?

D'autres techniques auraient pu être utilisées afin de déterminer le nombre de topographies. Nous pensons notamment à une méthode par enveloppe (*en : wrapper*). Dans cette optique, les étapes de groupement et de création des décours temporels seraient réalisées pour un nombre croissant de micro-états. La caractérisation de la réponse au stimulus douloureux serait ensuite effectuée pour chacune des conditions. Le nombre de micro-états optimal serait alors déterminé sur base d'un critère de discrimination suffisante entre les conditions. Cette même méthode par enveloppe pourrait être utilisée avec un critère de différence entre les topographies pour déterminer le nombre optimal de micro-états à considérer.

Toutefois, nous travaillerons pour la suite avec deux topographies modèles. Nous garderons cependant à l'esprit que ce nombre de topographies n'explique peut être pas entièrement l'effet de HFS.

4.4.3 Stabilité des topographies

Maintenant que le signal sur lequel appliquer l'analyse par micro-états de même que le nombre de topographies sont fixés, la stabilité des topographies produites doit être vérifiée.

Pour ce faire, nous calculons les topographies $T(o_{ij}^k)_m$ avec $m = \{1, 2\}$ obtenues sur base des signaux o_{ij}^k de l'ensemble de test pour chaque pli de la validation croisée. Nous les comparons ensuite à celles obtenues sur base des signaux o_{ij}^k de l'ensemble d'apprentissage via un critère de proximité, les corrélations spatiales $C_{a,a}$ et $C_{a,t}$ (Figure 4.15). Les valeurs pour deux topographies sont respectivement d'environ 0.9 et 0.7, ce qui garantit une stabilité entre les topographies lors des différentes répétitions de la validation croisée. Ces topographies sont illustrées à la Figure 4.19.

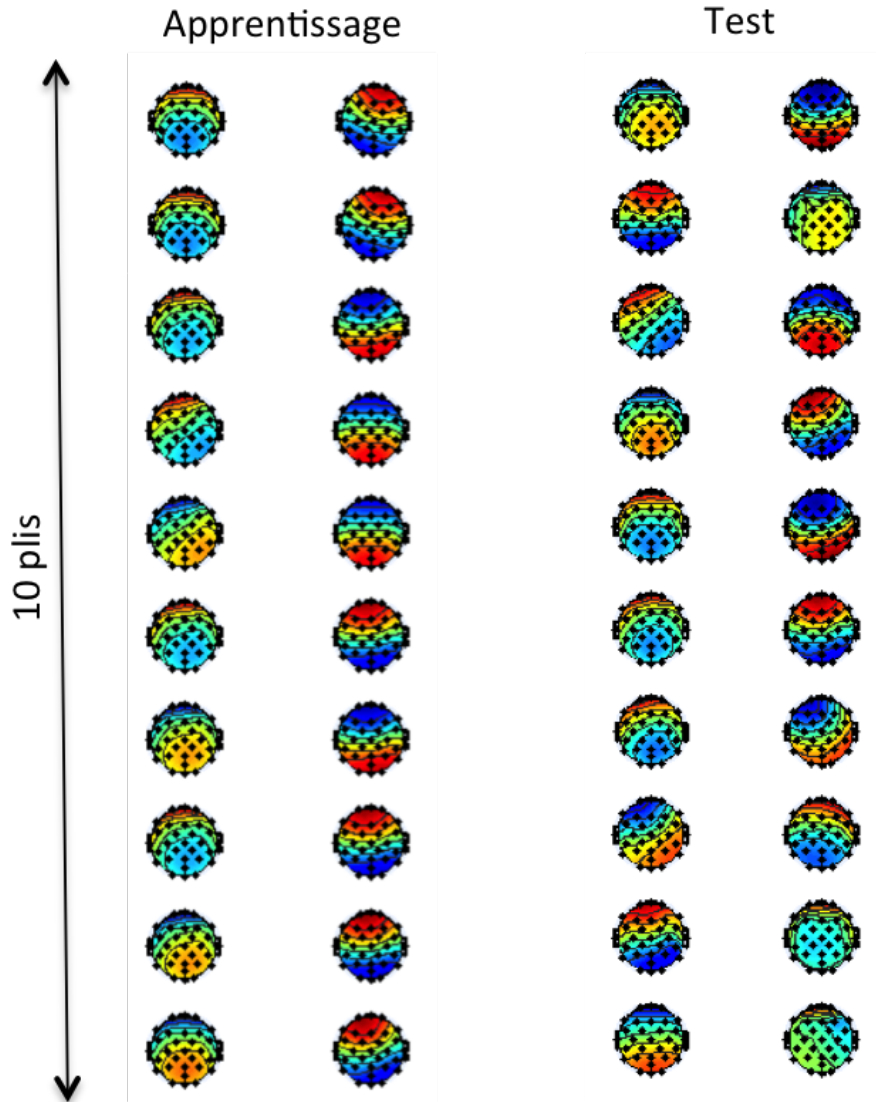


FIGURE 4.19 – Topographies obtenues lors des 10 plis de la validation croisée sur les ensembles d'apprentissage et de test. Le clustering est appliqué sur les signaux o_{ij}^k pour obtenir deux topographies.

Nous vérifions également que les topographies produites $T(o_{ij}^k)_m$ avec $m = \{1, 2\}$ sont semblables pour les différents sujets ainsi que pour les différentes répétitions et blocs d'un même

sujet.

En ce qui concerne les répétitions et les blocs, nous avons montré au Chapitre 3 que ces deux paramètres ne semblaient pas avoir d'impact sur la réponse. Nous pourrions donc supposer que les micro-états produits lors de différentes répétitions ou blocs ne seront pas significativement différents. Cette hypothèse semble mise à mal par la validation croisée non balancée pour les répétitions qui laisse entendre que les micro-états des différentes répétitions ne sont pas identiques (Figure 4.13). Néanmoins, leur différence n'est pas prouvée statistiquement. De plus, notre objectif étant de caractériser la réponse dans les différentes conditions de manière globale, nous pouvons dans un premier temps faire abstraction de ces différences.

A propos de la variabilité entre les sujets, les Figures 4.20 et 4.21 représentent les topographies produites pour les sujets 2 et 5. Outre la polarité, ces topographies sont relativement similaires.



FIGURE 4.20 – Topographies produites par l'algorithme TAAHC sur les signaux o_{ij}^k pour le sujet 2 et le bloc 3 (à gauche), le bloc 4 (à droite)



FIGURE 4.21 – Topographies produites par l'algorithme TAAHC sur les signaux o_{ij}^k pour le sujet 5 et le bloc 1 (à gauche), le bloc 2 (à droite)

Néanmoins, afin de déterminer avec plus de précision à quel point les topographies d'un sujet sont valables pour un autre, nous avons réalisé la validation croisée sans balancer les sujets entre les ensembles d'apprentissage et de test. La majorité des observations issues d'un même sujet sont donc dans le même ensemble. Au cours de la validation croisée, deux topographies modèles sont obtenues sur base des signaux o_{ij}^k de l'ensemble d'apprentissage et deux topographies modèles sont obtenues sur base des signaux $o_{i'j}^k$ de l'ensemble de test avec $i \neq i'$. La force de prédiction est ensuite calculée entre ces deux ensembles.

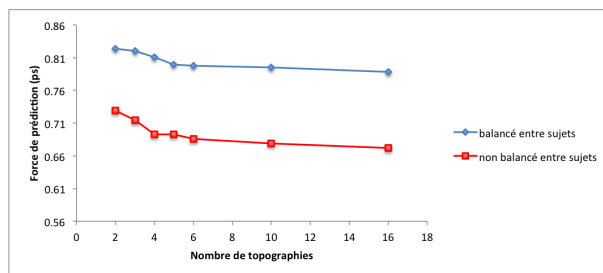


FIGURE 4.22 – Force de prédiction (ps) calculée sur les données expérimentales

Les résultats sont présentés à la Figure 4.22. Nous voyons que la force de prédiction est inférieure d'environ 0.1 dans le cas non balancé. Cela signifie que nous perdons un peu de la

spécificité des topographies de chaque sujet en considérant des topographies globales. Néanmoins, la valeur de ps reste supérieure à celle calculée pour la distribution uniforme des données (cfr Section 4.3.3). Nous pouvons donc considérer que les topographies des différents sujets sont globalement similaires.

La stabilité des topographies au cours du temps sera quant à elle analysée grâce au décours temporels aux Sections 4.5.2 et 4.5.3.

4.4.4 Exactitude de la classification

Finalement, nous devons vérifier que le nombre de données est suffisant pour assurer la qualité de la classification. Dans cet objectif, nous effectuons à nouveau la validation croisée décrite à la Section 4.2 en utilisant les signaux o_{ij}^k pour calculer les topographies $T(o_{ij}^k)_{\{1,2\}}$ sur chaque ensemble et nous évaluons la valeur de la force de prédiction. Nous répétons cette validation croisée en augmentant le nombre d'observations de l'ensemble Ω considérées.

Nous pouvons voir sur la Figure 4.23 que la force de prédiction converge vers une valeur de 0.8. Cette valeur a été définie à la Section 4.3.3 comme valeur limite pour une classification cohérente et fiable. Dans ce cas, une plus grande quantité de données ne signifierait pas nécessairement de pouvoir extraire plus d'information. Par ailleurs, il suffirait de six sujets (c-à-d 720 données) pour obtenir une valeur satisfaisante de la force de prédiction [29].

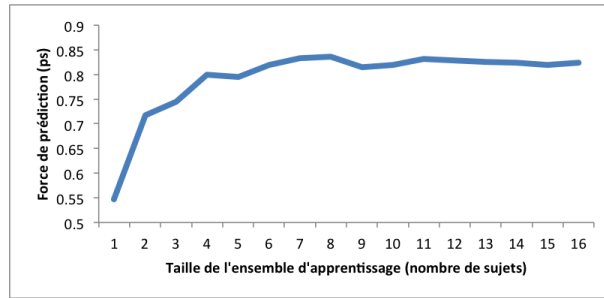


FIGURE 4.23 – Convergence de la force de prédiction lorsque le nombre de données expérimentales prises en compte augmente pour 2 topographies

A travers cette section, nous avons donc mis en évidence que les micro-états sont une mesure stable et cohérente de l'activité cérébrale. Pour la suite, nous utiliserons un modèle à deux topographies. Celles-ci seront calculées sur base des signaux individuels o_{ij}^k et assignées à ces mêmes signaux afin de construire un décours temporel.

4.5 Résultats

Dans cette section, nous allons appliquer l'analyse par micro-états aux données expérimentales en utilisant les paramètres définis précédemment. Pour rappel, nous avons décidé de calculer deux topographies modèles $T(o_{ij}^k)_{\{1,2\}}$ sur base des pics de GFP des signaux individuels o_{ij}^k grâce à l'algorithme TAAHC et de les assigner à ces mêmes signaux afin de construire les décours temporels.

4.5.1 Micro-états

Comme détaillé à la Section 4.1.1, la première étape dans l'analyse par micro-états est de définir les topographies modèles. Nous avons décidé précédemment de calculer deux topographies modèles sur base des signaux o_{ij}^k . Ces deux topographies sont représentées à la Figure 4.24.

La deuxième correspond à une des quatre topographies archétypales présentes dans la littérature, la médiane frontale - occipital [7]. De plus, cette topographie semble caractériser le rythme α . Par contre, notre première topographie à tendance très frontale ne correspond à aucune topographie archétypale. Elle évoque plutôt les topographies générées par les mouvements oculaires. Nous avons néanmoins retiré les artefacts oculaires des signaux EEG grâce à une ICA qui est une technique assez efficace (cfr Section 1.3). De plus, les mouvements oculaires ont plutôt tendance à apparaître à la fin de l'essai, lorsque les sujets se déconcentrent, ce qui n'est pas le cas pour notre première topographie. La différence entre cette topographie et les quatre topographies archétypales serait dès lors plutôt due au fait que les mesures sont effectuées en activité et non au repos. Cette première topographie pourrait donc être représentative de la réponse à un stimulus douloureux après induction d'une hyperalgésie secondaire.

Enfin, nous remarquons que les topographies obtenues grâce à l'analyse par micro-états sont différentes de celles caractérisant la réponse obtenues lors de l'analyse temporelle (cfr Section 2.1). L'analyse par micro-états apporte donc bel et bien des informations supplémentaires par rapport aux approches classiques.

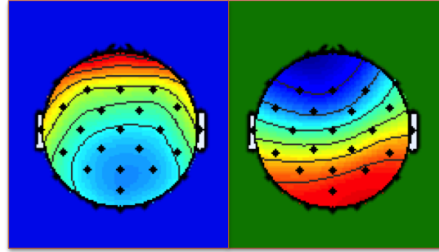


FIGURE 4.24 – Topographies modèles pour l'analyse par micro-états obtenues grâce au groupement TAAHC sur les données expérimentales o_{ij}^k

4.5.2 Décours temporels

Dès lors en possession de nos deux topographies (Figure 4.24), nous avons reconstruit le décours temporel de chaque observation o_{ij}^k en assignant à chaque pic de GFP la topographie modèle, $T(o_{ij}^k)_1$ ou $T(o_{ij}^k)_2$, qui maximisait la GEV et en extrapolant ces topographies d'un pic à l'autre. Nous avons ensuite construit un décours temporel pour chaque sujet o_i^k , en prenant pour chaque point temporel, la topographie la plus représentée parmi les trente répétitions. De façon analogue, les décours temporels moyens de chaque condition ont enfin été construits (Figure 4.25). Sur les différentes figures qui vont suivre, l'état bleu correspond à la topographie à tendance

frontale et le vert à la topographie médiane frontal - occipital.

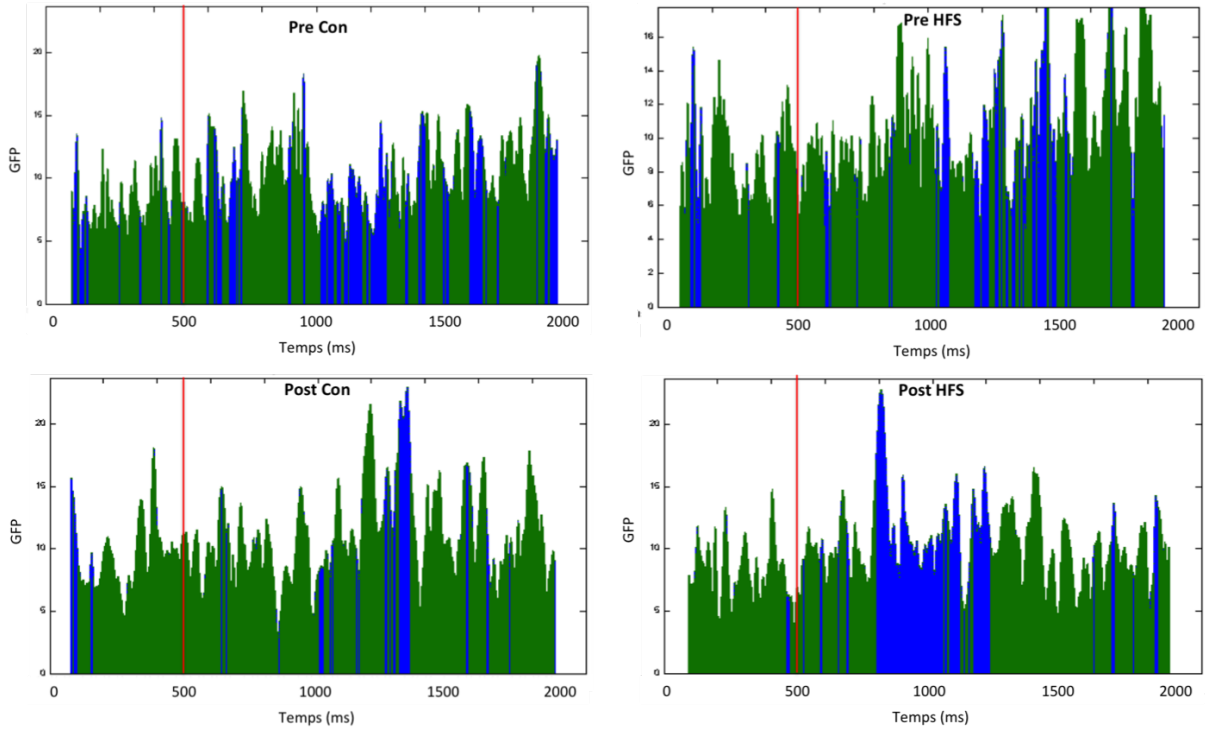


FIGURE 4.25 – Décours temporels moyens pour chaque condition. La ligne verticale rouge représente l'application du stimulus douloureux

La fréquence d'apparition de chaque topographie parmi les 16 sujets est détaillée à la Figure 4.26. Cette fréquence représente la proportion de sujets chez qui l'état est présent à chaque temps. Par exemple, en condition Pre Con et au temps $t = 200$, la topographie médiane est présente chez 80 % des sujets et la topographie frontale chez 20 %. Nous pouvons d'ores et déjà observer que l'état 1 est majoritairement présent en condition Post HFS sur une période allant de 800 à 1200 ms. Cela marque une première différence entre les conditions.

L'entropie associée à ces différentes proportions est également représentée. Nous pouvons voir qu'une plus grande différence entre les fréquences d'apparition se traduit par une entropie plus faible. Plus précisément, les valeurs de l'entropie oscillent entre 0.2 et 0.7. Cette dernière valeur correspond à la valeur de l'entropie lorsque l'incertitude entre les états est très élevée (cfr Section 4.3.4).

Afin de déterminer pour chaque temps, si les fréquences d'apparition de chaque état sont significativement différentes, nous effectuons un test chi-carré sur ces fréquences pour chaque temps. Ce test vérifie de manière statistique que les proportions de chaque topographies observées au temps t sont statistiquement différentes. Les résultats sont également visibles à la Figure 4.26. La ligne rouge correspond à une p-valeur de 0.05. Lorsque la p-valeur calculée est inférieure à 0.05, nous pouvons conclure qu'un état est significativement sur-représenté, aux dépends de l'autre. A nouveau, nous remarquons qu'il y a pas mal d'incertitude quant à l'attribution des états. Nous devons prendre ce paramètre en compte lors de l'extraction des caractéristiques de chaque état.

Afin de pouvoir analyser ces décours temporels et de les comparer entre les conditions, nous en avons extrait plusieurs caractéristiques :

- la durée moyenne de chaque micro-état [sec]
- la fréquence d'apparition de chaque micro-état [1/sec]

- la contribution de chaque micro-état [%]
- la différence entre le nombre de transitions observées et attendues entre chaque paire de micro états : Δp_{xy}

Notons que ces différentes caractéristiques sont non spécifiques aux sujets. En effet, nous désirons caractériser la réponse au stimulus douloureux de manière globale.

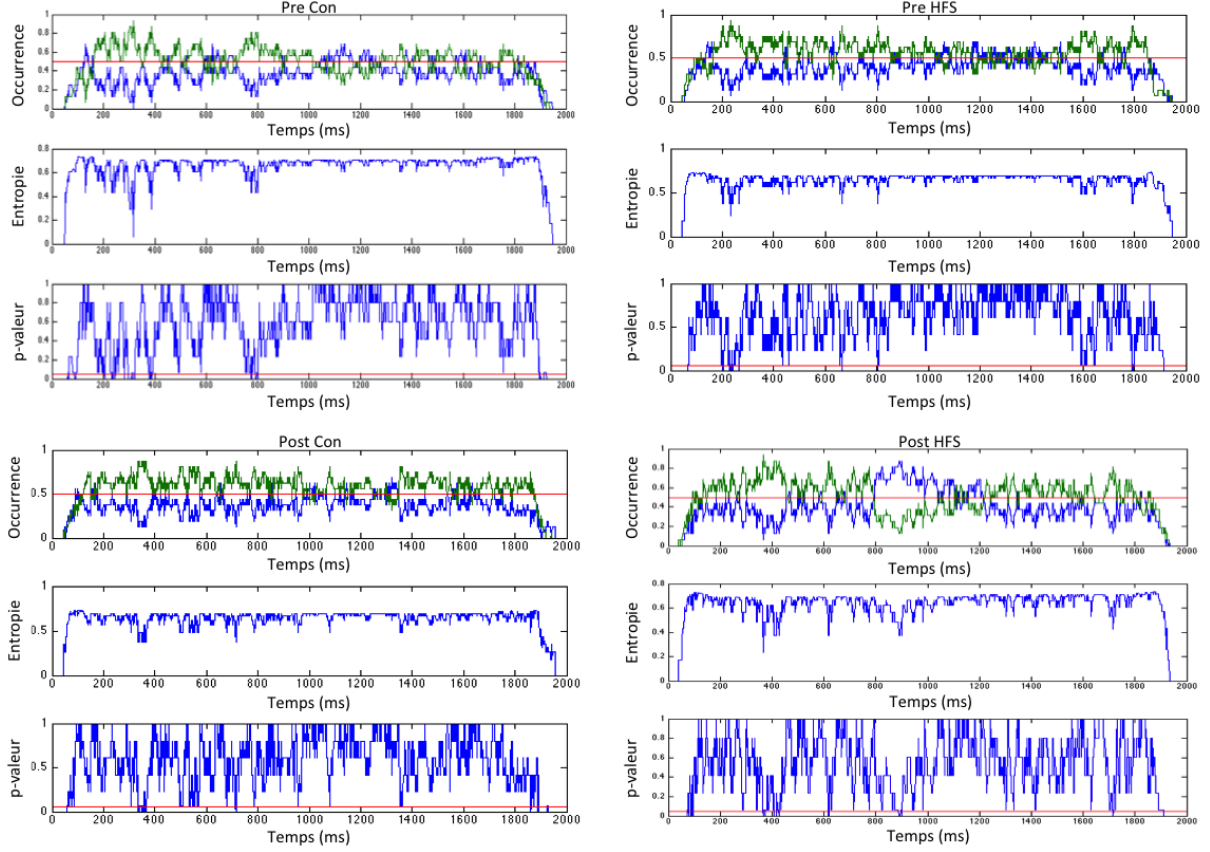


FIGURE 4.26 – Fréquence d’apparition de chaque état (au-dessus), entropie (au milieu) et p-valeur issues du test chi-carré sur les fréquences d’apparition (en-dessous) pour chaque condition

4.5.3 Caractérisation des décours temporels

Dans cette section, nous quantifions les caractéristiques des décours temporels énoncées ci-dessus. Afin de tenir compte de l’incertitude dans l’attribution des états, ces caractéristiques sont d’abord évaluées sur les décours temporels individuels issus de l’assignation des topographies $T(o_{ij}^k)_{\{1,2\}}$ à chaque signal o_{ij}^k . Elles sont ensuite moyennées entre les différents sujets et conditions afin d’obtenir une seule valeur pour chaque état et condition. Enfin, afin de déterminer si les valeurs obtenues sont significativement différentes (c-à-d si la stimulation HF induit un changement significatif de la réponse au stimulus douloureux en terme de physiologie des micro-états), nous effectuons des analyses ANOVA (tests F) à deux variables, les conditions d’une part et les micro-états d’autre part, sur les valeurs moyennes des caractéristiques (durée, contribution et transition) pour chaque sujet et condition. S’il s’avère que l’une de ces deux variables a une influence significative sur l’une des caractéristiques, nous réalisons une analyse post-hoc via des T-tests paillés entre les sujets sur ces mêmes valeurs. Pour chacune de ces analyses statistiques, nous considérons un niveau $\alpha = 0.05$. Lors des analyses post-hoc, nous utilisons la correction de Bonferroni afin de limiter l’impact des comparaisons multiples [16].

Étant donné que la réponse au stimulus varie en fonction du temps, nous effectuerons cette étape de quantification sur différentes fenêtres temporelles. Ainsi, nous espérons cerner au mieux les différences globales entre les conditions.

Entièrete du décours temporel

Tout d'abord, nous nous intéressons à la variance contenue dans les données qui est expliquée par les micro-états (GEV) dans chacune des conditions. Une analyse ANOVA à une variable, la condition, sur les valeurs moyennes de GEV pour chaque décours temporel individuel a permis de conclure qu'elle était significativement supérieure pour les deux conditions Post par rapport aux deux conditions Pre (Figure 4.27). Ainsi, il semblerait que les deux micro-états globaux soient plus représentatifs de la réponse au stimulus douloureux après la sensibilisation HF.

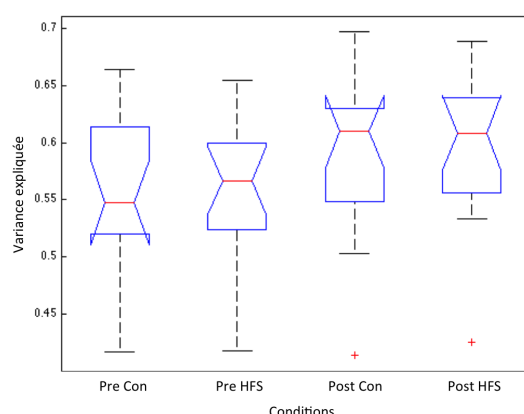


FIGURE 4.27 – Variabilité expliquée par les 2 micro-états selon les conditions sur l'ensemble du décours temporel

Les caractéristiques moyennes des micro-états sur l'ensemble du décours temporel sont représentées aux Figures 4.28, 4.30 et 4.32.

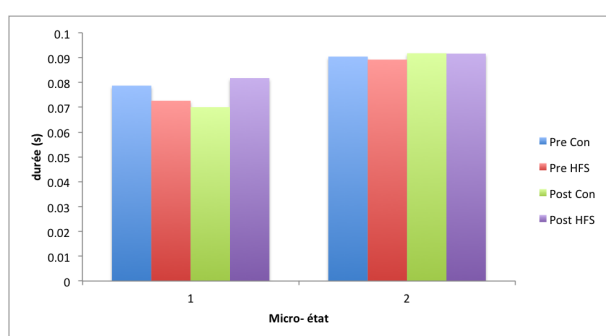


FIGURE 4.28 – Durée des 2 micro-états selon les conditions sur l'ensemble du décours temporel

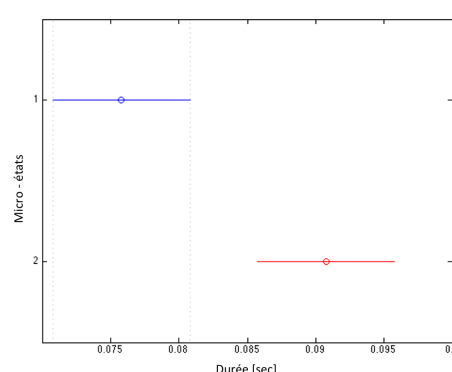


FIGURE 4.29 – Durée moyenne des 2 micro-états et intervalles de confiance

Concernant la durée de chaque micro-état, la Figure 4.25 semble indiquer que la durée de la topographie 1 est plus longue dans la condition Post HFS. Cependant, l'analyse ANOVA réalisée sur les durées moyennes de chaque micro-état pour chaque sujet et condition, afin de confirmer cette impression, n'a montré aucune influence significative de la condition sur la durée des micro-états. Par contre, un effet significatif de la variable topographie sur la durée a été mis

en évidence. Ainsi, la durée du micro-état à tendance frontale est inférieure à celle du micro-état à tendance médiane et ce pour l'ensemble des conditions (p -valeur = 0.0037). Les durées moyennes pour chaque topographies et les intervalles de confiance associés sont représentés à la Figure 4.29.

Ensuite, concernant la contribution de chaque micro-état, nous remarquons que la topographie 1 semble être plus présente dans la condition Post HFS que dans la condition Post Con. En effet, celle-ci représente 32% du signal en Post HFS alors qu'elle représente moins de 20% en Post Con. Les résultats de l'analyse ANOVA, menée sur les contributions moyennes de chaque micro-état pour chaque sujet et condition, n'ont cependant montré aucune différence significative quant à la contribution des différentes topographies entre les quatre conditions. Par contre, à nouveau, un effet significatif de la variable topographie sur la contribution a été mis en évidence (p -valeur < 0.0001). Le micro-état à tendance frontale est significativement moins représenté (Figure 4.31).

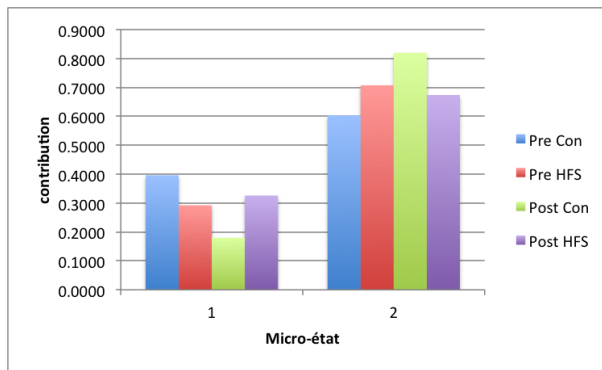


FIGURE 4.30 – Contribution des 2 micro-états selon les conditions sur l'ensemble du décours temporel

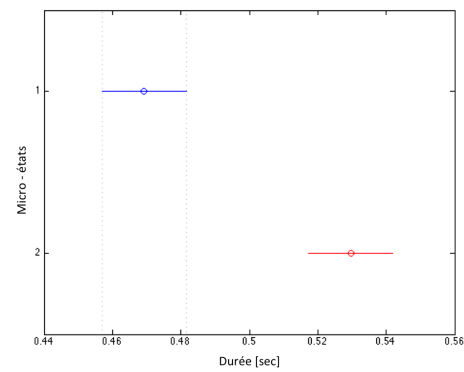


FIGURE 4.31 – Contribution moyenne des 2 micro-états et intervalles de confiance

Enfin, les probabilités de transition sont difficilement observables. La Figure 4.32 résume ces probabilités pour les quatre conditions. Notons que toutes ces probabilités de transitions sont négatives. Cela signifie qu'il y a en réalité moins de transitions que ce à quoi on pouvait s'attendre compte tenu du nombre d'états. Les topographies sont donc relativement stables au cours du temps.

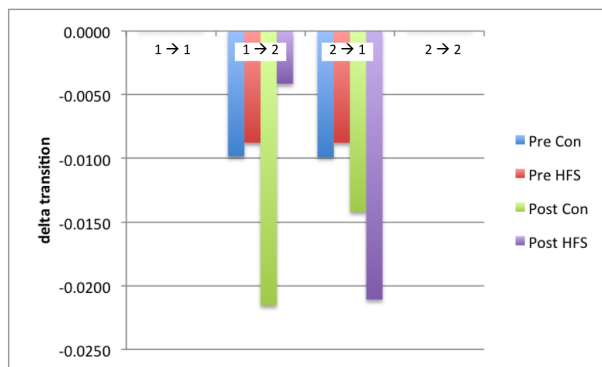


FIGURE 4.32 – Différences entre les probabilités de transition observées et attendues pour chaque paire de topographies

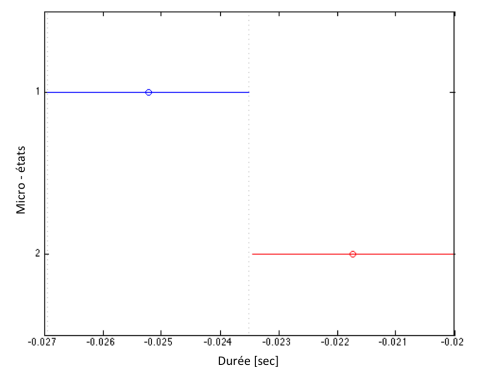


FIGURE 4.33 – Probabilité de transition moyenne des 2 micro-états et intervalles de confiance

Une différence significative a été démontrée entre les probabilités de transition de 1 vers 2 et de 2 vers 1 (p -valeur = 0.0465) grâce à une analyse ANOVA réalisée sur les probabilité de

transition moyennes pour chaque sujet et condition. En particulier, la transition des micro-états 2 vers 1 est plus sous-représentée (Figure 4.33). Aucune influence de la condition sur les probabilités de transitions n’a pu être mis en évidence.

Cependant, étant donné que la réponse au stimulus varie au cours du temps, nous pouvons nous attendre à ce que les probabilités de transition varient également. C’est pourquoi, nous avons calculé ces probabilités pour chaque temps. Les résultats sont représentés à la Figure 4.34.

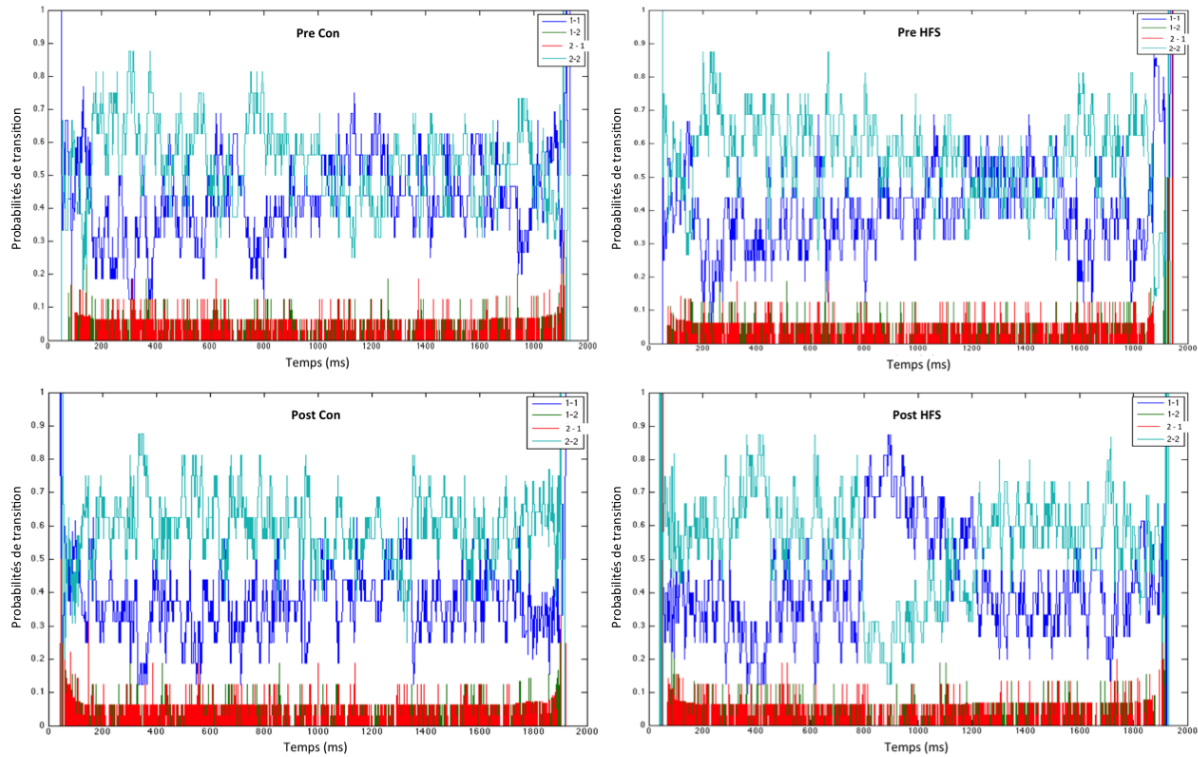


FIGURE 4.34 – Probabilités de transition observées pour chaque paire de topographies en fonction du temps

Sur celle-ci, les transitions 1-1 et 2-2 indiquent que le même état se maintient d’un pic de GFP à l’autre. Tout d’abord, nous remarquons que les probabilités de transition entre un même état sont les plus élevées. Cela traduit une certaine stabilité des micro-états, ce qui est rassurant quant à la validité du modèle. De plus, ces probabilités de transition sont de l’ordre de celles généralement observées dans la littérature [7]. Nous pouvons donc supposer que les décours temporels construits ne sont pas influencés outre mesure par le bruit présent dans le signal. Enfin, les transitions entre les topographies 1 sont globalement moins probables sauf sur la période de 800 ms à 1200 ms après l’application du stimulus douloureux en condition Post HFS.

Les probabilités de transitions entre états différents ont quant à elles toutes le même ordre de grandeur. Cependant, des tests statistiques (analyse ANOVA avec une unique variable, le temps, réalisée sur les 2000 valeurs de probabilité de transition pour chaque condition) ont révélés que celles-ci varient significativement au cours du temps. Cela confirme l’influence du stimulus douloureux et de la sensibilisation HF sur les transitions entre micro-états. De plus, ces différences pourraient nous permettre d’identifier plusieurs phases dans le décours temporel.

Pre et Post stimulus douloureux

Les caractéristiques étudiées ci-dessus ne tiennent pas compte des dépendances temporelles. Or, tenir compte de la variable temporelle pourrait s'avérer intéressant puisque la réponse au stimulus douloureux varie au cours du temps. De plus, la réponse pourrait être influencée par l'activité cérébrale précédant le stimulus. C'est pourquoi nous avons décidé d'analyser séparément les décours temporels avant et après application du stimulus mécanique douloureux suivant la même méthode que celle utilisée pour l'analyse de l'entière du décours temporel. Pour ce faire, nous utilisons les mêmes topographies globales et donc les mêmes décours temporels que précédemment afin de pouvoir comparer les résultats obtenus sur les différentes périodes.

Tout d'abord, nous remarquons des changements au niveau de la variance expliquée. Sur la période précédant l'application du stimulus douloureux, elle est semblable pour les conditions Pre Con, Pre HFS et Post Con (Figure 4.35). De plus, sa valeur est inférieure à celle mesurée sur l'ensemble du décours temporel (Figure 4.27). Sur la période suivant le stimulus douloureux, elle est significativement plus élevée en condition Post HFS qu'en condition Pre HFS (Figure 4.35). De plus, la variance expliquée atteint sa valeur maximale en condition Post HFS, sur la période post stimulus. Cela nous laisse penser qu'il existerait un micro-état spécifique à la réponse au stimulus douloureux en présence d'une hyperalgésie secondaire.

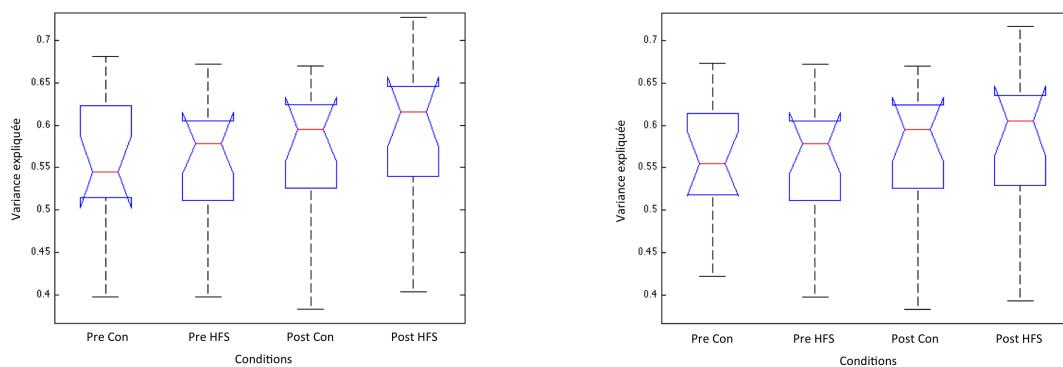


FIGURE 4.35 – Variance expliquée par les 2 micro-états selon les conditions sur la période précédant l'application du stimulus douloureux (à gauche) et sur la période suivant l'application du stimulus douloureux (à droite)

Intéressons-nous maintenant aux caractéristiques des micro-états. Celles-ci sont représentées aux Figures 4.36, 4.37 et 4.38.

En comparant visuellement ces caractéristiques entre les périodes pre et post stimulus mécanique, nous remarquons que, de manière générale, la durée des micro-états est plus courte sur la période post. Cette diminution de persistance sur la période post, semble être accompagnée par une présence accrue de la topographie 1. Néanmoins, et malgré une légère augmentation, aucune probabilité de transition n'est encore sur-représentée. Les décours temporels restent donc relativement stables.

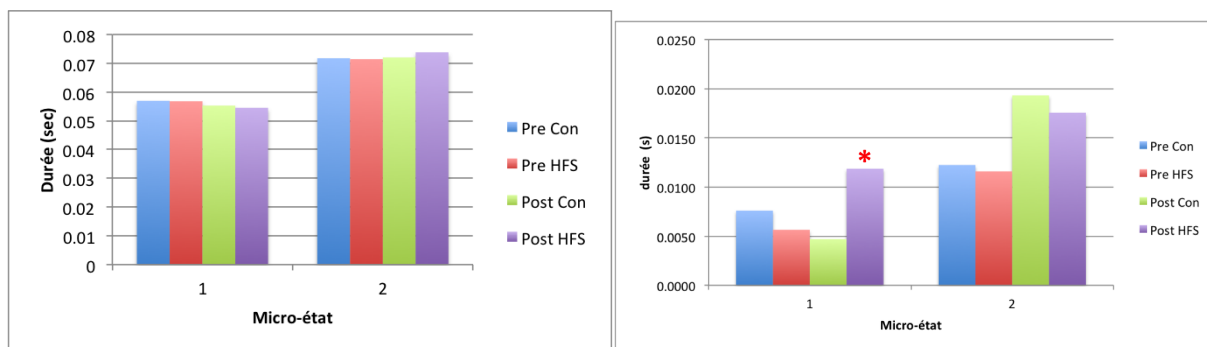


FIGURE 4.36 – Durée des 2 micro-états selon les conditions sur la période précédant l'application du stimulus douloureux (à gauche) et sur la période suivant l'application du stimulus douloureux (à droite)

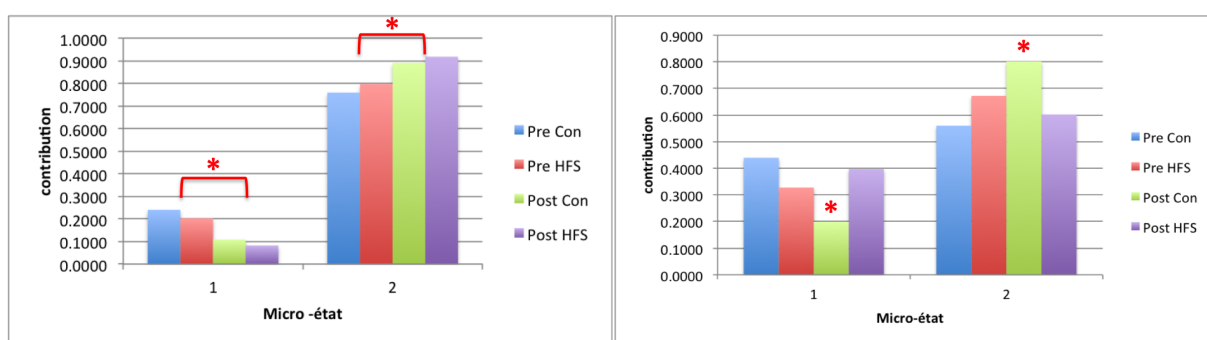


FIGURE 4.37 – Contribution des 2 micro-états selon les conditions sur la période précédant l'application du stimulus douloureux (à gauche) et sur la période suivant l'application du stimulus douloureux (à droite)

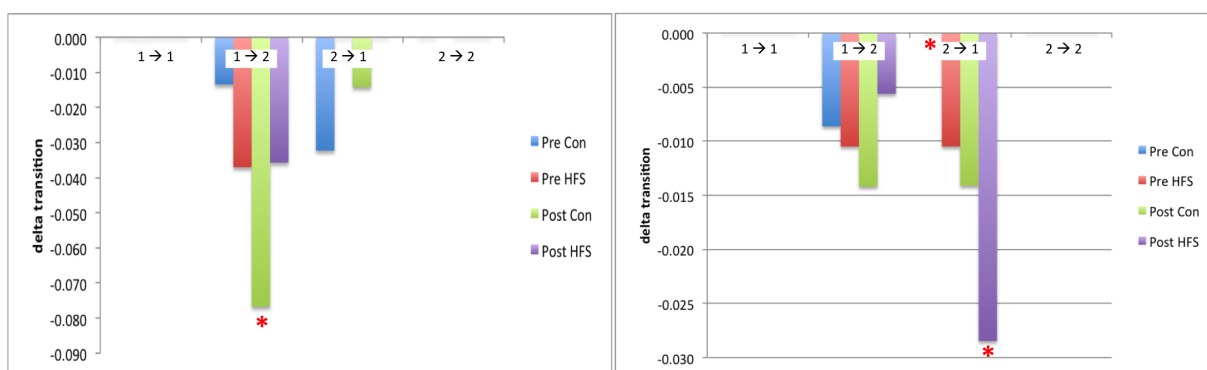


FIGURE 4.38 – Différence entre les probabilités de transition observées et attendues sur la période précédant l'application du stimulus douloureux (à gauche) et sur la période suivant l'application du stimulus douloureux (à droite)

Comme pour l'entièrete du decours temporel, la durée et la contribution de la topographie 1 sont inférieures à celles de la topographie 2 à la fois sur la période précédant le stimulus douloureux (p -valeurs < 0.0001) et sur la période suivant celui-ci (p -valeurs < 0.0008) (Figures 4.39 et 4.40).

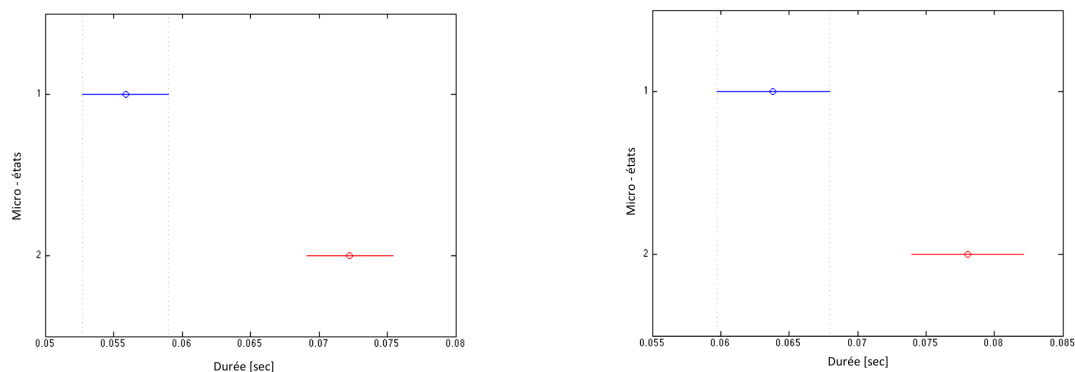


FIGURE 4.39 – Durée moyenne des 2 micro-états et intervalles de confiance sur la période précédant l’application du stimulus douloureux (à gauche) et sur la période suivant l’application du stimulus douloureux (à droite)

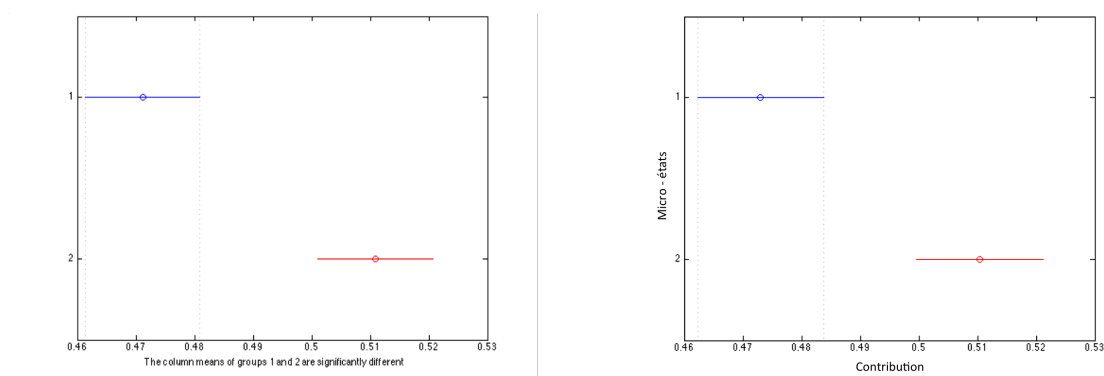


FIGURE 4.40 – Contribution moyenne des 2 micro-états et intervalles de confiance sur la période précédant l’application du stimulus douloureux (à gauche) et sur la période suivant l’application du stimulus douloureux (à droite)

Concernant la période précédant le stimulus, les probabilités de transition sont également significativement différentes (p -valeur = 0.0419). La probabilité de transition des états 1 vers 2 est plus sous-représentée (Figure 4.41). En particulier, cette probabilité de transition est significativement plus sous-représentée en condition Post HFS (p -valeur < 0.04). Cela marque un changement par rapport à l’ensemble du déroulé temporel. La sensibilisation HF aurait donc une influence sur les états cérébraux et leurs caractéristiques même avant la présentation du stimulus douloureux.

De plus, toujours sur la période précédant le stimulus douloureux, la contribution de la topographie 1 est significativement supérieure en conditions Pre par rapport aux conditions Post (p -valeur < 0.0087). Le contraire est valable pour la topographie 2.

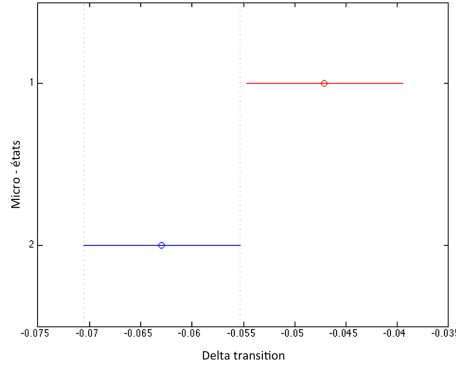


FIGURE 4.41 – Moyenne des différences entre les probabilités de transition observées et attendues et intervalles de confiance

Pour la période suivant la présentation du stimulus mécanique douloureux, le type de condition a un effet significatif sur la durée, la contribution et les probabilités de transition.

Premièrement, la durée du micro-état 1 est significativement supérieure en condition Post HFS (p-valeur < 0.0022). De même, la durée du micro-état 2 est significativement supérieure pour les conditions Post (p-valeur < 0.0051).

Deuxièmement, la contribution de la topographie 2 est significativement supérieure en condition Post Con (p-valeur < 0.0001). Cette supériorité se fait au dépend du micro-état 1 qui est significativement sous-représenté (p-valeur < 0.0001).

Troisièmement, au niveau des probabilités de transition, les transitions des états 2 vers 1 sont largement sous-représentée en condition Post HFS (p-valeur < 0.03). Au contraire, elles sont représentées à leur juste fréquence en condition Pre Con (p-valeur < 0.0005).

La sensibilisation par HFS n'induit donc pas seulement une augmentation de la réponse mais également une modification physiologique de celle-ci. Une autre population de neurone est impliquée dans cette réponse. Cette hypothèse est soutenue par le fait que la GEV est supérieure durant la période post stimulus et pour la condition Post HFS. Cela signifie que les topographies globales sont plus représentatives de cette période.

L'induction d'une hyperalgésie secondaire a des effets visibles aussi bien au repos qu'en présence d'un stimulus douloureux. Ces effets diffèrent d'un bras à l'autre. Au repos, elle induit une diminution de présence de la topographie frontale sur les deux bras et une diminution des probabilités de transition sur le bras HFS. L'influence des états pré stimulus sur la réponse à ce stimulus étant reconnue, nous pouvons faire l'hypothèse que les différences de probabilité de transition et de contribution sur la période pré stimulus expliquent les différences observées sur la période post stimulus [20, 30]. En effet, sur cette période, les caractéristiques diffèrent significativement selon les conditions. Ainsi, sur le bras HFS, la sensibilisation HF se traduit par une augmentation de la durée de la topographie frontale et par une diminution des probabilités de transition. La réponse est donc plus stable. Sur le bras contrôle, la contribution de la topographie frontale est au contraire réduite. L'hyperalgésie secondaire a donc un effet spécifique sur la réponse des deux bras. De plus, la présence de la topographie frontale semble être un élément clé dans la distinction des différentes conditions.

Fenêtre statistiquement significative

Enfin, nous nous intéressons maintenant uniquement à la période de temps F_s pour laquelle l'amplitude de la réponse est significativement différente entre les conditions, la période allant de 280 à 370 ms après l'application du stimulus douloureux (cfr Section 2.1). Ces signaux ainsi que l'entropie qui leur est associée sont représentés à la Figure 4.42. Nous remarquons que les

états sont très stables sur cette période. Les transitions d'un état à l'autre sont presque absentes. Néanmoins, l'incertitude quant à l'attribution d'un état est élevée.

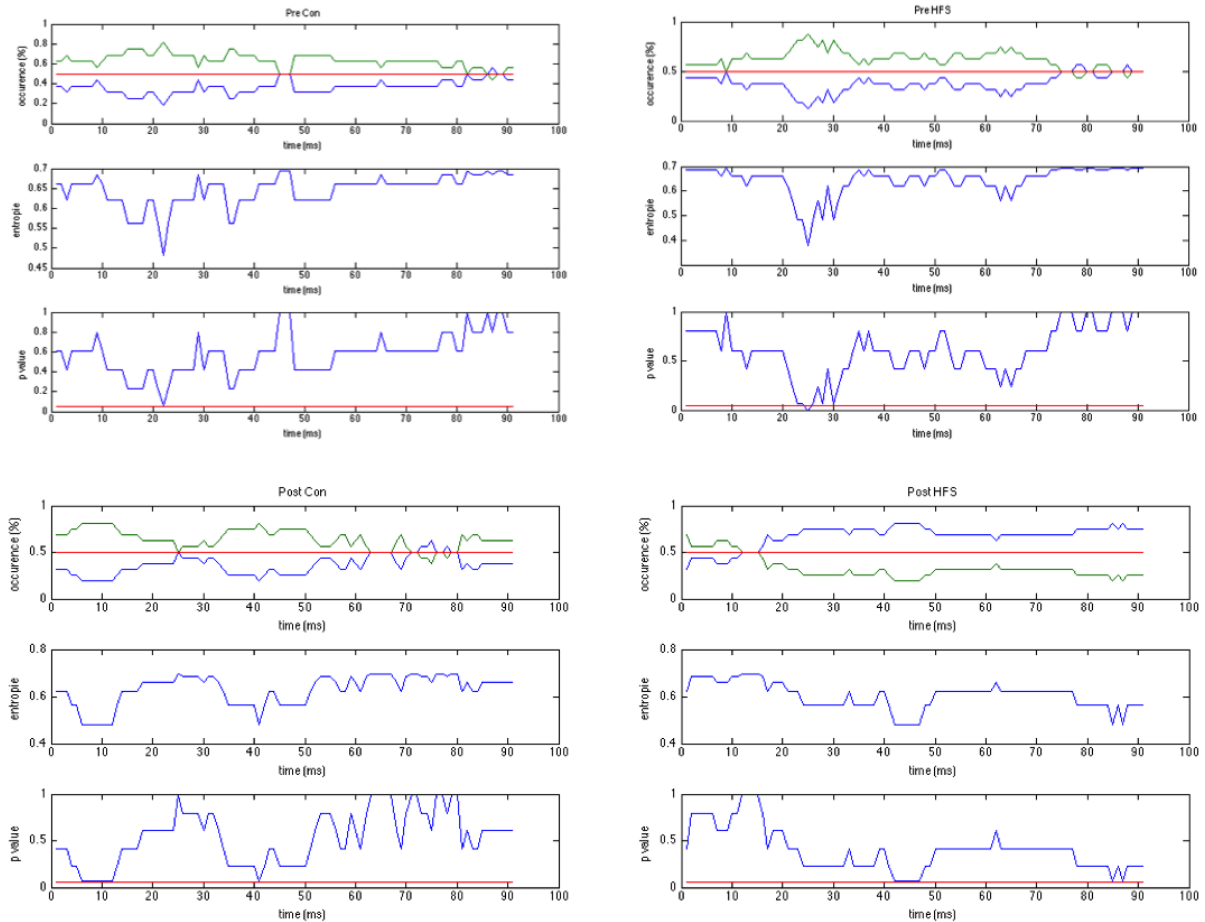


FIGURE 4.42 – Fréquence d'apparition de chaque état (au-dessus), entropie (au milieu) et p-valeur sur les fréquences d'apparition (en-dessous) pour chaque condition, sur la fenêtre de temps significative

Sur cette période F_s , la contribution de la topographie 1 est significativement supérieure dans la condition Post HFS. Elle est par contre très peu présente avant la présentation de la sensibilisation HF. L'observation opposée est valable pour la topographie 2 (Figure 4.44). Comme dit précédemment, cette seconde topographie semble traduire la présence d'un rythme α . Dès lors, sa présence plus rare en condition Post HFS concorde avec l'analyse fréquentielle réalisée préalablement (cfr Section 2.2). Nous avons en effet mis en évidence une diminution du rythme α entre 7 et 10 Hz en réponse au stimulus mécanique (300 à 600 ms après son application).

Au niveau de la durée des différents états, nous remarquons que celle de la topographie 1 est significativement plus longue en condition Post HFS. La durée du micro-état 2 est quant à elle significativement plus courte en condition Post HFS et plus longue en condition Pre HFS (Figure 4.43).

Globalement, les caractéristiques de la réponse sur cette fenêtre de temps sont donc similaires à celles observées sur l'ensemble de la période post stimulus. Sur le bras sensibilisé, la topographie frontale est plus présente alors que sur le bras contrôle, la topographie médiane domine.

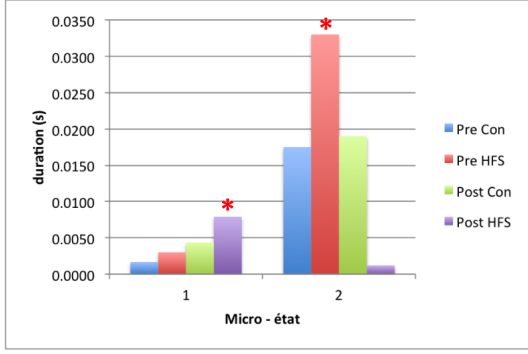


FIGURE 4.43 – Durée des 2 micro-états selon les conditions (fenêtre significative)

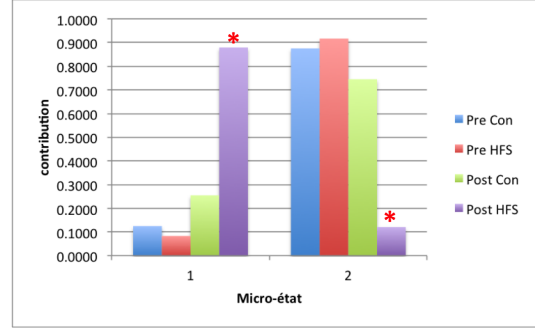


FIGURE 4.44 – Contribution des 2 micro-états selon les conditions (fenêtre significative)

Pour résumer, l'analyse du décours temporel complet ne permet pas de distinguer les caractéristiques de chaque condition puisque celles-ci dépendent de l'état cortical (au repos ou en réponse à un stimulus). Elle met néanmoins en lumière deux tendances globales. D'une part, les caractéristiques des micro-états diffèrent selon les conditions. D'autre part, le micro-état à tendance frontale est globalement sous-représenté, d'où l'hypothèse qu'il soit spécifique à la réponse sur le bras sensibilisé.

Le découpage temporel à quant à lui permis d'extraire des caractéristiques spécifiques à chaque condition pour seulement deux topographies. La division du décours temporel en périodes pré et post stimulus confirme tout d'abord que les états corticaux et leurs caractéristiques changent lors de la réponse à un stimulus douloureux. Cette réponse change également en cas d'hyperalgésie secondaire. En outre, la variabilité électrophysiologique de cette réponse semble être due aux différences de l'activité corticale avant la présentation du stimulus. En particulier, après sensibilisation, la topographie frontale est moins représentée lors de l'activité de repos. Sur le bras sensibilisé, les probabilités de transition d'un état à l'autre sont également modifiées. Ces deux modifications induisent un changement électrophysiologique de la réponse. ce changement est spécifique à chacun des deux bras. Sur le bras contrôle, la contribution de la topographie frontale est anormalement faible. Sur le bras sensibilisé, cette même topographie est inhabituellement stable et présente.

Contenu fréquentiel des topographies

Pour terminer, nous analysons le contenu fréquentiel de chacune des deux topographies modèles définies à la Section 4.5.1. Pour ce faire, nous calculons d'abord la transformée de Fourier à court terme (ST-FFT) avec une fenêtre de Hanning de 500 ms de l'entièreté de chaque signal o_{ij}^k [13]. Nous obtenons ainsi un spectrogramme par signal o_{ij}^k . Celui-ci représente la contribution de chaque fréquence (en terme d'amplitude) en fonction du temps. Grâce aux décours temporels individuels issus de l'assignation des topographies $T(o_{ij}^k)_{\{1,2\}}$ aux signaux o_{ij}^k , nous connaissons, pour chaque spectrogramme, les temps auxquels apparaissent chacune des deux topographies. Nous moyennons la contribution fréquentielle sur les deux groupes temporels ainsi définis pour tous les sujets, répétitions et conditions. Finalement, nous obtenons donc le contenu fréquentiel de chacune des deux topographies (Figure 4.45).

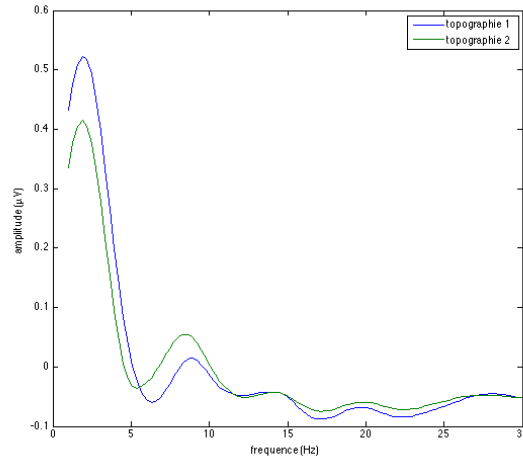


FIGURE 4.45 – Contenu fréquentiel de chacune des deux topographies modèles

La topographie 1, dont la présence est accrue lors de la réponse au stimulus sur le bras sensibilisé, traduit une contribution accrue des basses fréquences (entre 0 et 5 Hz) alors que la topographie 2 reflète un signal dominé par les fréquences entre 6 et 10 Hz, qui peuvent être associées au rythme α . Ceci est cohérent avec les résultats de l'analyse fréquentielle (cfr Section 2.2). Nous avons alors révélé une augmentation significative de l'amplitude moyenne des signaux basse fréquence entre 0 et 5 Hz en Post HFS par rapport à Pre HFS.

Conclusion

A travers ce mémoire, nous souhaitons caractériser de manière plus précise la réponse à un stimulus douloureux en cas d'hyperalgésie secondaire. Pour ce faire, nous nous sommes basés sur une étude antérieure [1] et nous avons considéré deux nouvelles approches. D'une part, les rythmes d'habituation et d'autre part les micro-états corticaux.

En ce qui concerne les rythmes d'habituation, nous avons mis en évidence un phénomène d'interaction entre l'hyperalgésie secondaire induite par HFS et d'autres stimulations douloureuses d'origine mécanique. Ainsi, il semblerait que l'amplitude de la réponse au stimulus douloureux diminue lorsqu'un autre événement douloureux du même type survient entre la sensibilisation et la stimulation de la zone sensibilisée. Les caractéristiques de ce phénomène de même que ces causes restent cependant à déterminer.

Quant à l'analyse des micro-états corticaux, nous avons tout d'abord prouvé que les micro-états sont une mesure stable et reproductible des états corticaux. Nous avons également formalisé une méthode pour l'application de l'analyse par micro-état aux données expérimentales. Pour ce faire, nous avons utilisé plusieurs métriques mathématiques dont nous avons étudié le comportement sur des données artificielles. La méthode que nous retenons est la suivante.

1. Détermination des paramètres de l'algorithme de groupement
 - Signaux sur lesquels sera appliqué l'algorithme de groupement sur base de la quantité de bruit et de l'information contenue dans chaque signal
 - Nombre de topographies via un critère de maximisation de la force de prédiction et des corrélations spatiales
 - Suffisance du nombre de données via un critère de convergence de la force de prédiction vers une valeur supérieure à 0.8
2. Pour chaque signal, formation de n_t topographies grâce à un algorithme de groupement
3. Formation de n_t topographies globales en groupant les n_t topographies relatives à chaque signal via un critère de maximisation de la corrélation spatiale
4. Pour chaque signal, création d'un décours temporel en assignant une topographie modèle à chaque point temporel considéré, via un critère de maximisation de la GEV
5. A partir de ces décours temporels individuels, calcul de l'entropie pour chaque temps afin de mesurer l'incertitude dans l'attribution des états
6. Création des décours temporels globaux en moyennant les décours temporels individuels
7. Extraction des caractéristiques de chaque micro-état et analyses statistiques

Néanmoins, un point de cette méthode reste sujet à discussion, le choix du nombre de topographies modèles. En effet, le rapport signal bruit relativement faible des signaux EEG complique ce choix. Hors, c'est un point crucial pour la mise en oeuvre de la technique et pour l'interprétation des résultats. Dans ce cadre, d'autres méthodes pourraient être envisagées telles que les méthodes par enveloppe. La question pourrait aussi être posée d'un point de vue physiologique. Le nombre

de topographies caractéristiques des processus corticaux varie-t-il ? Selon quels paramètres ?

Nous avons finalement choisi de travailler sur les signaux individuels afin de conserver le rythme α synchronisé, et avec deux topographies modèles. La première topographie obtenue a une tendance très frontale alors que la seconde a une tendance médiane frontal - occipital. Malgré, ce faible nombre de topographies considérées, l'analyse par micro-états a prouvé son intérêt dans l'analyse des signaux ERP's. En effet, l'information contenue dans les micro-états est différente de celle utilisée dans les techniques classiques telles que l'analyse temporelle et fréquentielle. Grâce à cette technique, nous avons montré que la réponse au stimulus douloureux n'est pas seulement amplifiée en présence d'hyperalgésie secondaire. Sa physiologie est également différente. Elle est caractérisée par la présence accrue d'une topographie très frontale. De plus, l'influence de l'hyperalgésie secondaire sur les états cérébraux de l'activité de repos est aussi significative. Elle se traduit alors par une diminution des transitions d'un état à l'autre. Plusieurs études antérieures ayant souligné l'influence des états corticaux présents lors de la survenue du stimulus sur la réponse à celui-ci, nous nous demandons dans quelle mesure la présence de caractéristiques spécifiques des micro-états de repos pourrait prédire les conséquences de l'hyperalgésie secondaire et éventuellement les quantifier.

Ce travail ayant rencontré des difficultés et des limitations il est également intéressant de nous demander ce qui pourrait être amélioré par la suite.

Premièrement, vu que l'information contenue dans les micro-états est différente de celle exploitée par l'analyse temporelle, nous pourrions déterminer, à partir des micro-états, des intervalles de temps sur lesquels l'activité de repos et la réponse au stimulus est significativement différente selon les conditions. Se focaliser ensuite sur ces fenêtres temporelles permettrait de différencier plus précisément les caractéristiques des micro-états sous les différentes conditions. Sur base des intervalles et des caractéristiques ainsi obtenus, nous pourrions envisager un apprentissage non supervisé en vue de prédire la réponse sur base de l'observation de l'activité de repos.

Deuxièmement, aucun phénomène d'habituation au cours des répétitions ou de blocs n'a pu être mis en évidence. Or, les micro-états présents lors des différentes répétitions semblent différents. Nous pourrions donc envisager de répéter l'étude sur l'habituation sur base des micro-états.

Troisièmement, nous avons montré que les caractéristiques de micro-états varient selon les conditions et que la topographie frontale semble caractériser la réponse sur le bras sensibilisé. Nous pourrions dès lors aller plus loin. Les micro-états présents dans les différentes conditions ne sont-ils pas eux-mêmes différents ? Afin de la vérifier, une analyse statistique de la corrélation entre les topographies devrait être menée sur les topographies globales calculées indépendamment pour chaque condition [31].

Quatrièmement, des études antérieures ont démontré que même au repos, les micro-états varient au cours du temps. Nous pourrions prendre en compte ce facteur dans nos analyses.

Finalement, nous pouvons dire que les mécanismes cérébraux régissant l'hyperalgésie secondaire sont complexes et fortement inter corrélés avec d'autres. Néanmoins, l'analyse par micro-états nous a permis de mettre en évidence certaines caractéristiques spécifiques à l'hyperalgésie secondaire tant pendant l'activité de repos qu'au niveau de la réponse au stimulus douloureux. Dans cette optique l'analyse par micro-états est une technique prometteuse pour l'étude et la compréhension des mécanismes cérébraux régissant l'hyperalgésie secondaire et, plus généralement, la sensibilisation centrale. Elle pourrait dès lors permettre la mise au point d'applications cliniques dans le domaine des douleurs chroniques. Notamment, une mesure de quantification de la sensibilisation centrale et un outil de prévention.

Bibliographie

- [1] E. van den Broecke, B. de Vries, J. Lambert, D.M. Torta, and A. Mouraux. Phase-locked and non-phase-locked eeg response to pinprick stimulation before and after experimentally-induced secondary hyperalgesia. *Elsevier*, 2017.
- [2] F. Porreca, M.H. Ossipov, and G.F. Gebhart. Chronic pain and medullary descending facilitation. *Elsevier*, 2002.
- [3] A. Stubhaug, H. Breivik, P.K. Eide, M. Kreunen, and A. Foss. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2008.
- [4] M. Koltzenburg and L.K. Wahren H.E. Torebjörk. Nociceptor modulated sensitization causes mechanical hyperalgesia in acute chemogenic and chronic neuropathic pain. *Elsevier*, 1992.
- [5] F. Henrich, W. Magerl, T.Klein, W. Greffrath, and R.D. Treede. Capsaicin-sensitive c and a fibre nociceptors control long-term potentiation-like pain amplification in humans. *Brain*, 2015.
- [6] T. Klein, W. Magerl, H.C. Hopf, J. Sandkühler, and R.D.Treede. Perceptual correlates of nociceptive long-term potentiation and long-term depression in humans. *The Journal of Neuroscience*, 2004.
- [7] C.M. Michel and T. Koenig. A note on the phase locking value and its propertieseeg microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks : a review. *NeuroImage*, 2017.
- [8] ANT Neuro. Waveguard eeg caps, electrode layouts. [https ://www.ant-neuro.com/products/waveguard/electrode-layouts](https://www.ant-neuro.com/products/waveguard/electrode-layouts), dernier accès juin 2018.
- [9] Institute of Neuroscience (IONS) at UCL. Letswave 6 software, 2015. [https ://www.letswave.org](https://www.letswave.org), dernier accès mai 2018.
- [10] A. Mouraux and G.D. Iannetti. Across-trial averaging of event-related eeg responses and beyond. *Elsevier*, 2008.
- [11] T.Jung, S. Makeig, M. Westerfield, J. Townsend, E. Courchesne, and T.J. Sejnowski. Removal of eye activity artifacts from visual event-related potentials in normal and clinical subjects. *Elsevier*, 2000.
- [12] E. van den Broeke, J. Lambert, G. Huan, and A. Mouraux. Central sensitization of mechanical nociceptive pathways is associated with a long-lasting increase of pinprick-evoked brain potentials. *Frontiers Human Neurosciences*, 2016.
- [13] Z. G. Zhang, L. Hu, Y. S. Hung, A. Mouraux, , and G. D. Iannetti. Gamma-band oscillations in the primary somatosensory cortex—a direct and obligatory correlate of subjective pain intensity. *The Journal of Neuroscience*, 2012.
- [14] S. Aydore, D. Pantazis, and R.M. Leahy. A note on the phase locking value and its properties. *NeuroImage*, 2014.
- [15] [http ://www.larousse.fr/dictionnaires/francais](http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais). Dernier accès juin 2018.

- [16] B. Clément. Planification et analyse statistique d'expériences, 2017. Syllabus, Ecole Polytechnique de Montréal, Département de Génie mathématique, Montréal.
- [17] G.R.J Christoffersen. Habituation : events in the history of its characterization and linkage to synaptic depression. a new proposed kinetic criterion for its identification. *Progress in neurobiology*, 1997.
- [18] T.Koenig. Eeglab plugin for microstates, 2017. <http://www.thomaskoenig.ch/index.php/software/microstates-in-eeglab>, dernier accès juin 2018.
- [19] A. Khanna, P. Alvaro, C.M. Michel, and F. Farzan. Microstates in resting-state eeg : Current status and future directions. *Elsevier*, 2015.
- [20] A.Khanna, P. Alvaro, and F. Farzan. Reliability of resting-state microstate features in electroencephalography. *PLoS ONE*, 2014.
- [21] M.M. Murray, D. Brunet, and C.M. Michel. Topographic erp analyses : A step-by-step tutorial review. *Springer Science*, 2008.
- [22] M. Gschwind, M. Hardmeier, D. Van De Ville, M.I. Tomescu, I. Penner, Y. Naegelin, P. Fuhr, C.M. Michel, and M. Seeck. Fluctuations of spontaneous eeg topographies predict disease state in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Elsevier*, 2016.
- [23] D. Lehmann, P.L. Faber, S. Galderisi, W.M. Herrmann, T. Kinoshita, M. Koukkou, A. Mucci, R.D. Pascual-Marqui, N. Saito, J. Wackermann, G. Winterer, and T. Koenig. Eeg microstate duration and syntax in acute, medication-naïve, first-episode schizophrenia : a multi-center study. *Elsevier*, 2005.
- [24] K. Nishida, Y. Morishima, M. Yoshimura, T. Isotani, S. Irisawa, K. Jann, T. Dierks, W. Strik, T. Kinoshita, and T. Koenig. Eeg microstates associated with salience and frontoparietal networks in frontotemporal dementia, schizophrenia and alzheimer's disease. *Elsevier*, 2013.
- [25] R.L Figueroa, Q. Zeng-Treitler, and L. H Ngo. Predicting sample size required for classification performance. *BioMed Central*, 2012.
- [26] R. Tibshirani and G. Walther. Cluster validation by prediction strength. *Journal of Computational and Graphical Statistics*, 2005.
- [27] J. Handl, J. Knowles, and D.B. Kell. Computational cluster validation in post-genomic data analysis. *Bioinformatics*, 2005.
- [28] P. Milz, R.D. Pascual-Marqui, P. Achermann, K. Kochi, and P.L. Faber. The eeg microstate topography is predominantly determined by intracortical sources in the alpha band. *Neuroimage*, 2017.
- [29] V. Indira, R. Vasanthakumari, and V. Sugumaran. Sample size determination of eeg signals using power analysis in machine learning approach. *International Journal of Advanced Research in Engineering and Technology*, 2012.
- [30] J. Britz, L. Diaz Hernandez, T. Ro, and C.M. Michel. Eeg-microstate dependent emergence of perceptual awareness. *Frontiers Behavioral Neurosciences*, 2014.
- [31] T. Koenig and L. Melie-Garcia. A method to determine the presence of averaged event-related fields using randomization tests. *Springer Science*, 2010.

