

Neuro-imagerie électromagnétique et localisation des oscillations cérébrales du sommeil

par

Jean-Simon BOUCHER

MÉMOIRE PRÉSENTÉ À L'ÉCOLE DE TECHNOLOGIE SUPÉRIEURE
COMME EXIGENCE PARTIELLE À L'OBTENTION DE LA MAÎTRISE
AVEC MÉMOIRE EN GÉNIE ÉLECTRIQUE
M. Sc. A.

MONTREAL, LE 26 JANVIER 2017

ÉCOLE DE TECHNOLOGIE SUPÉRIEURE
UNIVERSITÉ DU QUÉBEC



Jean-Simon Boucher, 2017



Cette licence [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) signifie qu'il est permis de diffuser, d'imprimer ou de sauvegarder sur un autre support une partie ou la totalité de cette œuvre à condition de mentionner l'auteur, que ces utilisations soient faites à des fins non commerciales et que le contenu de l'œuvre n'ait pas été modifié.

PRÉSENTATION DU JURY
CE MÉMOIRE A ÉTÉ ÉVALUÉ
PAR UN JURY COMPOSÉ DE :

M. Jean-Marc Lina, directeur de mémoire
Département de génie électrique à l'École de technologie supérieure

Mme Rita Noumeir, présidente du jury
Département de génie électrique à l'École de technologie supérieure

M. Karim Jerbi, examinateur externe
Département de psychologie de l'Université de Montréal

IL A FAIT L'OBJET D'UNE SOUTENANCE DEVANT JURY ET PUBLIC

LE 16 DÉCEMBRE 2016

À L'ÉCOLE DE TECHNOLOGIE SUPÉRIEURE

REMERCIEMENTS

Je veux d'abord remercier Jean-Marc Lina pour sa confiance, sa passion pour le domaine et sa capacité à faire grandir les gens qu'il côtoie. Nous avons eu de nombreuses discussions intéressantes et plusieurs fous rires lors de ces deux dernières années. Merci d'avoir été là et de m'avoir donné la chance d'apprendre le monde de la neuro-imagerie.

Merci à toute l'équipe constituée de membres du CÉAMS (Centre d'études avancées en médecine du sommeil) de l'hôpital Sacré-Cœur, notamment à Julie Carrier pour son expérience dans le domaine du sommeil. Merci également aux membres du LATIS (Laboratoire de traitement de l'information en santé) de l'École de technologie supérieure (ÉTS) et du Multi FunkIm (Multimodal Functional Imaging Laboratory) de l'université McGill, notamment à Rasheda Arman Chowdhury pour son aide à la programmation et validation de l'outil de fusion MEEG. Votre expérience m'a été plus que nécessaire.

Merci à ma conjointe, Stéphanie Asselin pour m'avoir soutenu dans cette aventure. Tu as su m'écouter lors des bons et moins bons moments de ce projet. À ma petite Béatrice, qui est née en mai dernier, voir ton sourire au quotidien est une source d'inspiration. Je vous aime!

NEURO-IMAGERIE ÉLECTROMAGNÉTIQUE ET LOCALISATION DES OSCILLATIONS CÉRÉBRALES DU SOMMEIL

Jean-Simon BOUCHER

RÉSUMÉ

Ce mémoire porte sur l'étude des fuseaux et des ondes lentes de sommeil en utilisant la fusion des modalités MEG et EEG (MEEG) comme approche dans la localisation par maximum d'entropie en neuro-imagerie. Cette nouvelle technique permet la localisation de sources cérébrales dans le domaine temps-fréquences obtenu par la transformée en ondelette discrète des signaux. Le maximum d'entropie sur la moyenne (MEM) utilise ainsi les éléments d'informations (coefficients en ondelettes) pour obtenir une localisation sur le cortex.

Le but du projet est d'implémenter la fusion MEEG dans la fonction wMEM du logiciel Brainstorm. La MEG contient de l'information que l'EEG ne voit pas, alors fusionner ces modalités vient compléter la localisation de l'activité corticale par le wMEM. D'ailleurs, les tests de cette implémentation ont révélé que la fusion MEEG est plus sensible et spécifique que les modalités MEG ou EEG prises individuellement pour faire la localisation de sources.

La localisation des fuseaux de sommeil en utilisant seulement la magnétoencéphalographie (MEG) montre une dynamique spatiotemporelle située dans la région pariétale du cortex. En tenant compte de l'EEG la localisation donne une activité frontale en plus. Ce résultat est très important puisqu'il a déjà été démontré qu'un fuseau s'active dans le lobe frontal du cortex.

Les ondes lentes de sommeil sont davantage localisées dans la région frontale du cortex. Toutefois, pendant la transition du minima au maxima de l'onde lente, on observe une activité temporelle. Comme les fuseaux, la MEG seulement n'est pas assez sensible pour aller chercher l'information frontale. L'ajout de l'EEG s'avère essentiel pour obtenir la dynamique des ondes lentes.

Les fuseaux peuvent être proches (temporellement) d'une onde lente. Les résultats des localisations des fuseaux avec onde lente sont davantage concentrés dans la région frontale, alors que la localisation des fuseaux sans onde lente montre aussi la région pariétale. Il y a donc une différence dans la dynamique de ces deux types de fuseaux.

En conclusion, la contribution originale d'implémenter la fusion MEEG pour localiser l'aspect oscillatoire du signal est très utile pour l'étude des fuseaux et ondes lentes du sommeil.

Mots-clés : Entropie (information), transformée en ondelettes, fusion des modalités électroencéphalographie et magnétoencéphalographie, fuseaux et ondes lentes du sommeil

ELECTROMAGNETIC NEURO-IMAGING AND LOCALIZATION OF BRAIN OSCILLATIONS IN SLEEP

Jean-Simon BOUCHER

ABSTRACT

This master thesis goal consist in studying the spindle and slow wave sleep oscillations by using the MEG and EEG fusion (MEEG) as a new neuro-imaging approach of sources localization by the maximum entropy on the mean (MEM). The new technic of sources localization is in the time-frequency domain obtained by using the discrete wavelet transform of the signals. So, the MEM uses the elements of information (wavelets coefficients) to obtain localization on the cortex.

The goal of this project consists in the implementation of the MEEG fusion in the wMEM of Brainstorm software. The MEG contains information that the EEG doesn't have and vice-versa. So, the MEEG fusion will complete the localization. The tests have proved that MEEG fusion is more sensible and specific than individual modalities (MEG or EEG) for the sources localization.

Sleep spindles localized by using the MEG only, shows that their dynamic are principally located on the parietal lobes of the cortex. The frontal lobe is considered also when we add the EEG modality to the localization. This is very important because we know that the spindles have this kind of dynamic.

Sleep slow wave got sensibly the same problem when using the MEG only because the cortical activity of this kind of wave is on the frontal lobe. In the transition between the minimum and maximum of the slow wave, temporal activity occurs. So, MEG only is not enough sensible to the frontal activity. Adding the EEG is necessary to obtain the frontal dynamic of the sleep slow wave.

Spindles could be close (temporarily) to a sleep slow wave. Results of the localization of this kind of spindle shows that they are concentrate in the frontal lobe, while the other kind, without slow wave, shows that they consider the parietal region of the cortex also. This is the main difference between these two kinds of spindles.

Finally, the original contribution that consists in the implementation of the MEEG fusion in the time-frequency domain is useful for the sources localization of the sleep slow wave and spindles.

Mots-clés : Entropy (information), wavelet transform, magnetoencephalography and electroencephalography fusion, sleep spindles and slow waves.

TABLE DES MATIÈRES

	Page
INTRODUCTION À L'IMAGERIE FONCTIONNELLE DU SOMMEIL	1
CHAPITRE 1 MISE EN CONTEXTE.....	7
1.1 La structure neuronale du cerveau	7
1.2 Les lobes du cortex	8
1.3 L'activité électromagnétique dans le cerveau.....	9
1.3.1 L'électroencéphalographie.....	13
1.3.2 La magnétoencéphalographie	16
CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE.....	19
2.1 Méthodes de neuro-imagerie électromagnétiques	19
2.1.1 Cartographie du cortex.....	19
2.1.2 La résolution du problème inverse.....	20
2.1.3 La fusion des modalités MEG et EEG	31
2.2 Les différents rythmes de l'activité cérébrale.....	32
2.3 Le sommeil.....	32
2.3.1 Les ondes lentes	33
2.3.2 Les fuseaux	34
CHAPITRE 3 MÉTHODOLOGIE DE LA FUSION MEEG ET DE CLASSIFICATION SUR UN CRITÈRE SPATIOTEMPORELLE.....	37
3.1 Logiciel Brainstorm	37
3.2 Structure BEst de Brainstorm	38
3.3 La fusion des modalités MEG et EEG dans la fonction BEst de Brainstorm.....	39
3.3.1 La normalisation des données EEG et MEG	40
3.3.2 La conception d'un modèle a priori par la parcellisation du cortex	42
3.4 Représentation temps-fréquences	45
3.5 Modifications de fonctions pour considérer la fusion MEEG dans le wMEM.....	49
3.6 Validation du fonctionnement de la fusion MEEG dans Brainstorm	50
3.7 Autres modifications au wMEM de BEst	67
3.8 Méthode de classification d'oscillations spontanées	73
3.8.1 Extraction de caractéristiques d'une localisation de sources.....	74
3.8.2 La classification avec l'aide d'une métrique	75
3.8.3 La liaison des oscillations	76
CHAPITRE 4 APPLICATION AUX OSCILLATIONS DU SOMMEIL.....	81
4.1 Consensus sur les fuseaux de sommeils.....	81
4.2 Dynamique des ondes lentes de sommeil	82
4.3 Contraste entre fuseaux avec et sans ondes lentes de sommeil	86

CHAPITRE 5	PRÉSENTATION ET INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS D'APPLICATIONS	89
5.1	Classification des fuseaux de sommeil selon leur dynamique spatiotemporelle	89
5.2	Étude de la dynamique des OL de sommeil.....	92
5.3	Étude des fuseaux avec et sans ondes lentes.....	95
CHAPITRE 6	DISCUSSION	99
6.1	Choix de la baseline pour validation du wMEM	99
6.2	Matrice du cortex pour les simulations de validation de la fusion MEEG	100
6.3	Nombre de simulations pour la validation de la fusion MEEG	100
6.4	Regroupement des fuseaux	101
6.5	Amélioration des mesures.....	101
CONCLUSION	103
RECOMMANDATIONS	105
ANNEXE I	FUSION MEEG DANS LE WMEM DE BRAINSTORM	107
ANNEXE II	THÉORIE SUR LES ONDELETTES	109
ANNEXE III	CLASSIFICATION DES FUSEAUX EN MEG	113
BIBLIOGRAPHIE	115

LISTE DES TABLEAUX

	Page
Tableau 1.1 Séquence des évènements menant au potentiel d'action neuronale.....	10
Tableau 2.1 Variables du problème de localisation de sources	21
Tableau 2.2 Rythmes et amplitudes du signal électrique cérébral.....	32
Tableau 2.3 Les stades de sommeils lents	33
Tableau 3.1 Bandes de fréquences associées aux échelles d'une éch de 1200 Hz.....	48
Tableau 5.1 Quantité de fuseaux dans chacun des groupes de la classification	89

LISTE DES FIGURES

	Page
Figure 0.1 Technologies d'acquisition de l'activité cérébrale selon l'invasivité, la résolution temporelle et spatiale	1
Figure 1.1 Schématisation d'un neurone	7
Figure 1.2 Gyrus (en surface), sillons (dans les creux), matière blanche (gris pâle à l'intérieur) et matière grise (ruban cortical).....	8
Figure 1.3 Les lobes du cortex	9
Figure 1.4 Champ électrique (pointillé) et champ magnétique (pleins) entourant un dipôle électrique (la flèche au centre).....	12
Figure 1.5 Champ magnétique généré d'un dipôle sur un gyrus et dans un sillon	13
Figure 1.6 Exemple de casque EEG.....	14
Figure 1.7 Différence de potentiel entre une électrode et une référence (A)	15
Figure 1.8 Position et identifiant des capteurs de l'EEG avec standard 10-20 utilisé dans ce travail.....	15
Figure 1.9 Exemple de MEG.....	16
Figure 2.1 Exemple d'un maillage de cortex vu de face contenant 8004 sources. À gauche, le cortex utilisé et à droite, ce même cortex, mais « gonflé » pour faciliter la visualisation.....	19
Figure 2.2 Exemple de mesure d'entropie entre la loi de référence $dv(j)$ et la loi $dp(j)$ dans l'ensemble des lois CM	28
Figure 2.3 Onde lente et fuseau de sommeil mesuré par EEG.....	34
Figure 2.4 Génération d'un fuseau du sommeil	35
Figure 3.1 “ <i>Pipelines</i> ” simplifiés du cMEM et du wMEM de la fonction BEst de Brainstorm.....	38
Figure 3.2 Processus pour la fusion MEEG au niveau du cMEM	39

Figure 3.3	Exemple de parcellisation d'ordre 2 (en haut) et respectivement de gauche à droite (en bas), parcellisation d'ordre 1 à 4, positionnée sur un maillage gonflé de 10000 sources (Affichage de l'hémisphère droit du cortex).....	42
Figure 3.4	Exemple de parcellisation du cortex	45
Figure 3.5	Signaux EEG et de son équivalent dans un plan temps-échelles ordonné (Signaux du sujet 16927, fuseau #1).....	46
Figure 3.6	Plan T-S affiché en énergie relative (Signaux du sujet 16927, fuseau #1).....	47
Figure 3.7	Signaux du sujet 16927, fuseau #1 pris en exemple pour le calcul du plan temps-échelle, on a en partie une onde lente contenue dans la fenêtre en bleu	49
Figure 8	Validation par simulations	52
Figure 3.9	Exemple de simulation d'une pointe épileptique avec bruit de fond sur l'EEG	53
Figure 3.10	Oscillation à 15 Hz utilisée pour les simulations du wMEM	54
Figure 3.11	Oscillation à 15 Hz superposés à un bruit de fond réel sur l'EEG (SNR = 10).....	54
Figure 3.12	Exemples de localisations EEG, MEG et fusion MEEG pour le cMEM et le wMEM d'une simulation de région en activité sur le cortex (figure en haut).....	57
Figure 3.13	Autre exemple de localisation EEG, MEG et fusion MEEG pour le cMEM et le wMEM d'une simulation de région en activité sur le cortex (figure en haut).....	58
Figure 3.14	Résultats AUC de 100 simulations d'extension spatiale de construction de 3 et reconstruction de 4	59
Figure 3.15	Résultats SD de 100 simulations d'extension spatiale de construction de 3 et reconstruction de 4	60
Figure 3.16	Résultats AUC de 100 simulations d'extension spatiale de construction de 4 et reconstruction de 4	61
Figure 3.17	Résultats SD de 100 simulations d'extension spatiale de construction de 4 et reconstruction de 4	61

Figure 3.18	Résultats AUC positionnés dans un graphique selon la distance de la région à localiser et le centre du cerveau. À gauche, les régions de simulations sont d'extension spatiale de construction de 3 et à droite de 4	63
Figure 3.19	Résultats AUC pour le wMEM avec simulations d'extension spatiale de construction de 3 et de reconstruction de 3 à 6, respectivement de gauche à droite. En cyan, les résultats EEG, en magenta les résultats MEG et en rouge les résultats de la fusion MEEG.....	64
Figure 3.20	Résultats SD pour le wMEM avec simulations d'extension spatiale de construction de 3 et de reconstruction de 3 à 6, respectivement de gauche à droite. En cyan, les résultats EEG, en magenta les résultats MEG et en rouge les résultats de la fusion MEEG.....	65
Figure 3.21	Résultats AUC pour le wMEM avec simulations d'extension spatiale de construction de 4 et de reconstruction de 3 à 6 de gauche à droite. En cyan, les résultats EEG, en magenta les résultats MEG et en rouge les résultats de la fusion MEEG	66
Figure 3.22	Résultats SD pour le wMEM avec simulations d'extension spatiale de construction de 4 et de reconstruction de 3 à 6 de gauche à droite. En cyan, les résultats EEG, en magenta les résultats MEG et en rouge les résultats de la fusion MEEG	66
Figure 3.23	Nouveau panneau du wMEM de BEst avec ses nouvelles options de filtrage dans les encadrés en rouge.....	68
Figure 3.24	Exemple d'affichage d'une localisation avec signal filtré par un passe-bande 1-40Hz.....	69
Figure 3.25	Une onde lente filtrée entre 0.3 et 4Hz vue en EEG. Le marqueur est positionné sur le pic de la phase négative de l'OL (Signaux du sujet 16927, fuseau #1).....	70
Figure 3.26	Coefficients en ondelettes qui contiennent l'échantillon temporel -345.8ms (Signaux du sujet 16927, fuseau #1).....	71
Figure 3.27	Plan T-S avec respectivement 99% et 50% de la puissance du signal d'intérêt. La couleur des boîtes est différente entre les deux plans, puisque la puissance totale du signal gardé n'est plus la même.....	72
Figure 3.28	Plan T-S avec 99% de la puissance du signal d'intérêt représenté, en plus de l'activation de l'option de sélection de la boîte ayant le plus d'énergie	73
Figure 3.29	Exemple de matrice de distance entre tous les fuseaux du sujet 16929.....	76
Figure 3.30	Dendrogramme de classification des fuseaux du sujet 16929	78

Figure 3.31	Dendrogramme de classification des fuseaux du sujet 16929, seuillage et regroupement en utilisant la méthode de Mojena	79
Figure 4.1	Les 4 critères pour détecter une onde lente en EEG	83
Figure 4.2	Signaux de la moyenne des ondes lentes non filtrés du sujet 16927	84
Figure 4.3	Signaux de la moyenne des ondes lentes filtrés entre 0.3 et 4Hz du sujet 16927	85
Figure 5.1	Cartes des fuseaux du groupe PRINCIPAL obtenues de la FUSION MEEG, périodes Early à gauche, Late au centre et carte de contraste Early-Late à droite	90
Figure 5.2	Cartes des fuseaux du groupe SECONDAIRE obtenues de la FUSION MEEG, périodes Early à gauche, Late au centre et carte de contraste Early-Late à droite	91
Figure 5.3	Points stratégiques dans l'activité d'une onde lente: le minima, le maxima et l'intégration de la puissance du passage par 0	93
Figure 5.4	Fusion: minima (gauche), transition min-max (milieu) et maxima (droite) de la moyenne des OL moyenne chez tous les sujets	94
Figure 5.5	MEG: minima (gauche), transition min-max (milieu) et maxima (droite) de la moyenne des OL moyenne chez tous les sujets	94
Figure 5.6	Cartes de contrastes entre fuseaux AVEC (+ en bleu) et SANS (- en rouge) onde lente. À gauche, la période Early et à droite, la période Late (P_value de 0.01)	96

LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

AUC-ROC	Aire sous la courbe ROC (Area under receiver operating characteristic curve)
BEst	Brain entropy in space and time
CÉAMS	Centre d'études avancées en médecine du sommeil
cMEM	Standard maximum entropy on the mean
Early	-200 à 350ms dans le fuseau (0sec = début du fuseau)
EEG	Électroencéphalographie
ÉTS	École de technologie supérieure
EPS	Excitateurs postsynaptiques
f_{ech}	Fréquence d'échantillonnage
FN	Faux négatif
FP	Faux positif
IEEG	Électroencéphalographie intracrânien
IPS	Inhibiteurs postsynaptiques
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
IRMf	Imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle
K.L.	Kullback-Leibler
Late	350 à 900ms dans le fuseau (0sec = début du fuseau)
LORETA	Tomographie électromagnétique basse résolution du cerveau (Low Resolution brain Electromagnetic Tomography)
MAP	Maximum a posteriori
MEEG	Magnéto-électroencéphalographie (Fusion MEG et EEG)
MEG	Magnétoencéphalographie

XX

MEM	Maximum d'entropie sur la moyenne
MRS	Spectroscopie par résonnance magnétique
MNE	Estimation par la norme minimale (Minimum norm estimate)
MSP	Prélocalisation multivariée de sources (Multivariate source prelocalization)
Nc	Nombre de capteurs
Ns	Nombre de sources
Nt	Nombre échantillons temporels
NREM	Sans mouvement rapide des yeux (Non rapid eye movement)
OL	Onde lente
PCA	Analyse en composante principale (Principal component analysis)
PET	Tomographie par émission de positron
REM	Mouvement rapide des yeux (rapid eye movement)
SD	Dispersion spatiale (Spatial dispersion)
SPECT	Tomographie par émission mono-photonique (Single-photon emission computed tomography)
SQUID	Supraconducteur d'interférence quantique
SVD	Décomposition en valeur singulière (Singular value decomposition)
TH	Thalamocorticale
T-S	Temps-échelles
VN	Vrai négatif
VP	Vrai positif
wMEM	MEM en ondelette (Wavelet maximum entropy on the mean)

LISTE DES SYMBOLES ET UNITÉS DE MESURE

B	Champ magnétique
I	Courant électrique (Ampère)
f	Fréquence
Hz	Hertz
G	Matrice de gain
ε	Mesure de Bruit
J	Mesure de courant de sources corticales
M	Mesure des données
m	Mètres (unité de longueur)
$\langle X \rangle$	Moyenne quadratique de X
μV	Microvolt
nAm	nano-Ampère mètre
ψ	Ondelette
μ_0	Perméabilité du vide ($4\pi 10^{-7}$ H m ⁻¹)
U	Potentiel (Volt)
R	Résistance (Ohm)
s	Seconde (unité de temps)
σ	Fuseau de sommeil
T	Teslas (unité d'intensité de champ magnétique)
X^T	Transposée de X

INTRODUCTION À L'IMAGERIE FONCTIONNELLE DU SOMMEIL

L'étude du cerveau peut se faire en utilisant des instruments d'imagerie. Pour visualiser les structures du cerveau, on peut utiliser l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Elle permet d'obtenir une image anatomique. On peut visualiser l'activité cérébrale à l'aide d'imageurs fonctionnels qui utilisent l'activité bioélectrique des neurones du cerveau. L'électroencéphalographie (EEG) et la magnétoencéphalographie (MEG) sont deux instruments conçus pour mesurer directement l'activité électrique et magnétique du cerveau. Il existe d'autres instruments fonctionnels qui mesurent indirectement l'activité métabolique du cerveau. On peut notamment penser à l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), la tomographie par émission mono-photonique (SPECT), la tomographie par émission de positron (PET) ou la spectroscopie par résonance magnétique (MRS). Tous ces instruments d'imagerie fonctionnelle ont des caractéristiques qui leur sont propres. D'ailleurs, la figure suivante montre ces différents instruments selon leurs paramètres d'invasivité, de résolution spatiale et temporelle.

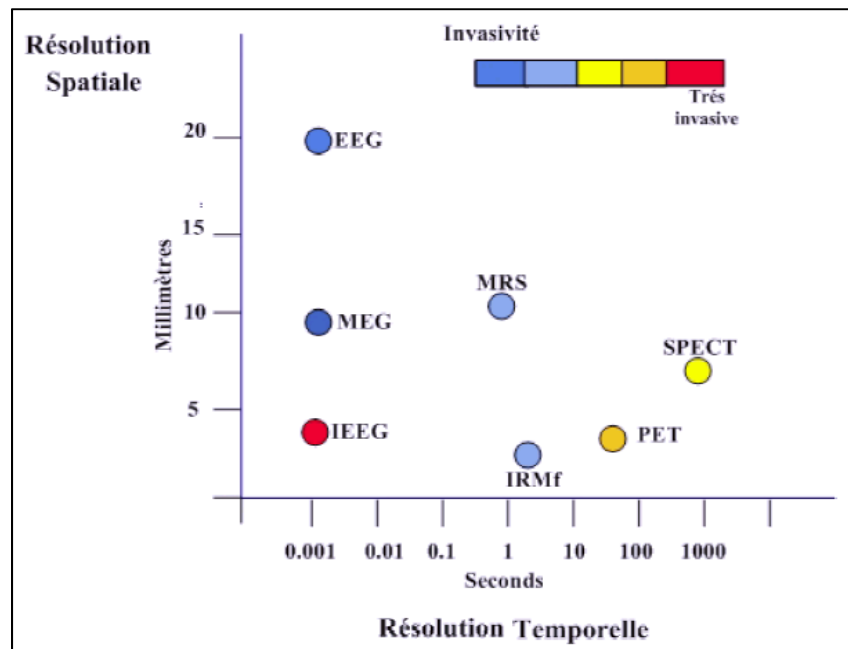


Figure 0.1 Technologies d'acquisition de l'activité cérébrale selon l'invasivité, la résolution temporelle et spatiale
Tirée de Mahkoum (2012)

De la figure précédente, on observe que les instruments qui mesurent l'activité métabolique sont plus invasifs que ceux qui mesurent l'activité bioélectrique à l'extérieur de la tête. En effet, il existe une électroencéphalographie intracrânienne (IEEG), qui permet de mesurer l'activité bioélectrique directement in situ. Toujours selon la figure, on observe que la résolution spatio-temporelle n'est pas la même pour tous les instruments d'imagerie. En revanche, l'EEG et la MEG sont des outils qui peuvent avoir la même résolution temporelle, et ce, dans l'ordre de la milliseconde (Lystad RP et H Pollard, 2009). Cette bonne résolution temporelle est utile pour capter une grande bande de fréquence dans le signal. La résolution spatiale de ces deux instruments est toutefois différente. C'est d'ailleurs ce point qui amène au principal objectif de ce mémoire qui porte sur une méthode de fusion multimodale en utilisant la MEG et l'EEG (MEEG) permettant d'obtenir une meilleure résolution spatiale que les deux modalités prises séparément.

Le mémoire se compose de deux grandes sections. La première porte sur la méthodologie de fusion MEEG et à son implémentation logicielle dans la plateforme de neuro-imagerie Brainstorm¹. La seconde partie porte sur une application dans le contexte de l'étude du sommeil.

L'organisation du mémoire va comme suit. Le premier chapitre met en contexte l'origine des signaux électromagnétiques produits par le cerveau, ainsi que la façon dont ils sont captés par l'EEG et la MEG. Le second chapitre porte sur le problème inverse qui doit être résolu pour obtenir une imagerie du signal électromagnétique cérébrale. Le problème consiste à estimer un grand nombre de sources d'un signal mesuré à distance (à la surface de la tête) en utilisant peu de capteurs. Le problème est mal posé puisqu'il a une infinité de solutions et plusieurs configurations des sources donnent le même résultat sur les capteurs. Plusieurs approches de résolution seront formulées et seront revues dans ce chapitre. En particulier, on mettra l'accent sur l'approche bayésienne du maximum d'entropie sur la moyenne (MEM) utilisée

¹ Brainstorm (Tadel, F. et coll., 2011) est un logiciel à code source ouvert développé sous MatLab. Le logiciel traite des signaux provenant de la MEG ou de l'EEG et d'équivalents électriques intracrâniens.

dans ce travail. La deuxième partie de la revue de littérature concerne le sommeil. On différenciera les rythmes qui le caractérisent et de l'importance de les connaître dans le cadre d'une localisation de l'activité cérébrale dans le domaine temps-fréquence. En effet, le signal peut être transformé en ondelettes avant d'effectuer la résolution du problème inverse par le maximum d'entropie sur la moyenne. La section méthodologie décrit ensuite la conception des outils de neuro-imagerie en utilisant les signaux de la MEG et de l'EEG combinés. Cet outil servira pour différentes études des oscillations typiques au sommeil. Notons qu'une étude de Dehghani, N et coll. en 2010 montre que l'EEG peut «voir» des oscillations de sommeil, les fuseaux, que la MEG ne voit pas et vice versa. La combinaison des deux modalités MEEG offrirait donc une meilleure sensibilité à l'activité cérébrale réelle pendant la présence de ce type d'oscillations. Enfin, les études de ce travail portent sur la dynamique spatio-temporelle des fuseaux, mais également sur les ondes lentes (OL) du sommeil. Le mémoire présentera les résultats de ces études sur les oscillations du sommeil dans la section résultats. Une discussion et des recommandations s'ensuivront pour ouvrir ce travail sur de prochaines études.

La problématique

Un des sujets actuellement à l'étude au Centre d'Étude Avancé sur les Maladies du Sommeil (CÉAMS) concerne l'effet de la privation de sommeil sur le fonctionnement du cerveau de jeunes adultes (20-29 ans). Tel que brièvement mentionnés, les marqueurs oscillatoires connus au niveau du sommeil sont les fuseaux et les ondes lentes. L'étude de l'évolution spatio-temporelle de ces marqueurs, au niveau cortical, permettra de comprendre la dynamique des oscillations du sommeil chez une cohorte de 10 jeunes sujets en privation de sommeil.

Pour étudier les oscillations qui ont été mesurées simultanément en MEG et en EEG chez les sujets de cette étude, il faut d'abord implémenter la fusion MEEG dans un logiciel de traitement de signal. On fait l'hypothèse que les résultats d'une localisation avec modalités combinées seront plus sensibles et spécifiques que lorsqu'on utilise les modalités séparément.

Objectifs méthodologiques et contributions

L'objectif principal de ce mémoire consiste à concevoir un outil de localisation de l'activité électromagnétique du cortex qui offrira une meilleure précision spatio-temporelle que les modalités MEG et EEG prisent séparément. L'outil sera implémenté dans Brainstorm. Ce logiciel contient une fonction appelée BEst (Brain Entropy in space and time) qui contient des fonctions appelées cMEM et wMEM dérivées de l'approche MEM. Le cMEM et le wMEM correspondent respectivement au maximum d'entropie sur la moyenne «cohérent» et «*wavelet*». Il y aura plus de détails sur ce qui les différencie dans la revue de littérature. Fait à noter, combiner les modalités MEG et EEG pour localiser le contenu oscillatoire du signal (wMEM) est une contribution originale de ce travail. De son côté, le cMEM avait déjà été pensé (Lemay, 2010; Chowdhury et coll., 2013), mais non implémenté dans Brainstorm. C'est maintenant chose faite grâce au travail dans le cadre de ce mémoire.

Puisque le projet du mémoire nécessite «d'entrer» dans le code du logiciel Brainstorm, et plus particulièrement dans la fonction BEst, on en profitera pour améliorer le code des structures cMEM et wMEM. En particulier, ce travail donnera l'occasion de réduire les temps de calcul, de réduire la mémoire utilisée dans le processus computationnel, d'améliorer la fonctionnalité des outils déjà présents et enfin, d'ajouter de nouvelles options de localisation de l'information. Il y aura plus de détails sur ces nouveaux outils de localisation dans le chapitre méthodologie.

Objectifs en neuro-imagerie du sommeil

Le rythme cérébral pendant le sommeil contient des oscillations lentes et des fuseaux de sommeil. L'étude de ces deux types d'oscillations permettra de comprendre la dynamique et la stabilité spatio-temporelle des fuseaux et ondes lentes de sommeil, chez une cohorte de jeunes sujets en privation de sommeil. On veut également savoir si ces deux types d'oscillations sont couplés par leurs générateurs.

Dans cet ordre d'idée, le deuxième objectif consiste à obtenir un consensus sur les fuseaux de sommeil en classant tous les fuseaux dans des groupes de ressemblance spatiotemporelle. Cette classification sera un consensus qui permettra de déterminer s'il existe une tendance sur la dynamique spatio-temporelle des fuseaux dans le groupe en question. Enfin, les localisations des fuseaux se feront à partir de l'outil de fusion MEEG développé dans ce projet (objectif #1). Les résultats seront comparés au même procédé, mais en utilisant la MEG seulement.

Le troisième objectif consiste à observer la dynamique spatio-temporelle de la moyenne des ondes lentes de la cohorte. La localisation de cette onde lente moyenne en utilisant la fusion MEEG permettra d'observer cette dynamique. Les résultats seront aussi comparés avec ceux obtenus de la MEG. On peut alors comprendre comment l'onde lente se propage dans le temps et ainsi déceler des anomalies lorsqu'une personne présente un trouble du sommeil. Cet objectif est plus simple que le précédent qui consistait à classer les fuseaux en groupes. Ici, on regroupe les ondes lentes dans une seule classe et on localise la moyenne du groupe.

Enfin, le quatrième objectif combinera les deux types d'oscillations. On veut étudier ce qu'il y a de significativement différent dans la dynamique spatio-temporelle des fuseaux lorsqu'il y a une onde lente à proximité ou pas. Ceci permettra de déterminer s'il existe deux types de fuseaux et ce qui les distingue. On pourra ainsi voir comment les fuseaux sont liés aux ondes lentes. Cet objectif n'est pas sans rappeler le deuxième objectif qui avait pour but de différencier des types de fuseaux en les classant automatiquement en groupes. Ici, on connaît les fuseaux qui sont à proximité ou non d'une onde lente, on a alors deux groupes et on veut observer leur dynamique spatio-temporelle. Sachant que les fuseaux et ondes lentes sont associés au mécanisme de la consolidation de la mémoire, il est donc intéressant de comprendre ce qui distingue un fuseau avec onde lente de celui qui n'en a pas. On peut alors déterminer un lien entre ces deux types d'oscillations.

CHAPITRE 1

MISE EN CONTEXTE

L'activité électromagnétique du cerveau peut être utilisée pour faire de la neuro-imagerie. Cette section du mémoire fait le lien entre le fonctionnement du cerveau au niveau des neurones du cortex jusqu'aux signaux électromagnétiques cérébraux.

1.1 La structure neuronale du cerveau

Brièvement, le cerveau se compose de matière grise et de matière blanche. La matière grise contient des neurones pyramidaux (Figure 1.1) organisés spatialement perpendiculairement à la surface du cerveau (cortex) (Dale and Sereno 1993; Benbadis et coll., 2007; Sanei et Chambers, 2007).

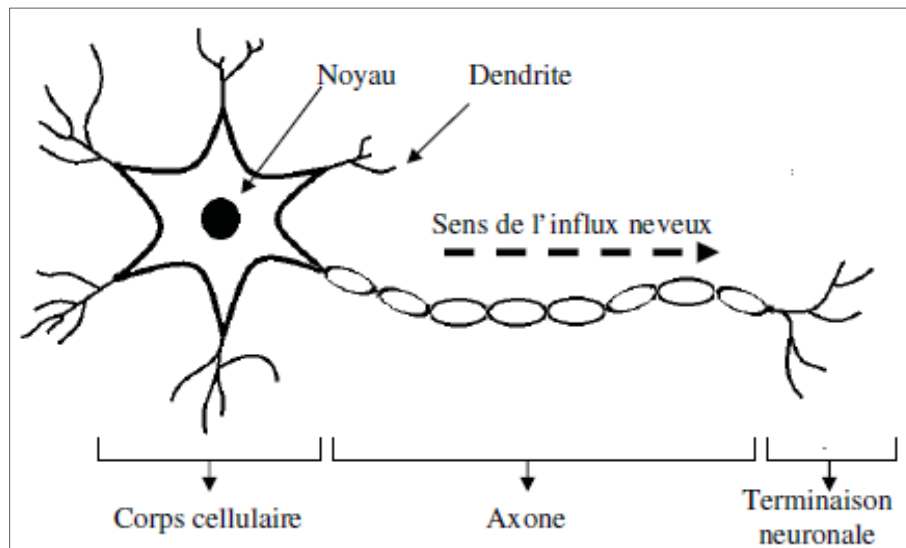


Figure 1.1 Schématisation d'un neurone
Tirée de Lemay E. (2010)

La matière blanche est surtout composée des axones (Figure 1.1) des neurones. La matière blanche est enveloppée par la matière grise (Figure 1.2) et a pour fonction d'échanger de l'information entre les différentes régions du cortex.

Le cerveau présente des gyrus, qui sont les parties visibles en surface, et des sillons. On peut les observer dans la Figure 1.2. La présence de sillons et de gyrus augmente la surface corticale, donc une augmentation des facultés de cognition. (F.Bear, M., W.Connors, B. et A.Paradiso, M., 2007). C'est d'ailleurs une des raisons pour laquelle on étudie l'activité corticale, que ce soit pendant le sommeil ou à l'éveil pendant des tâches cognitives.

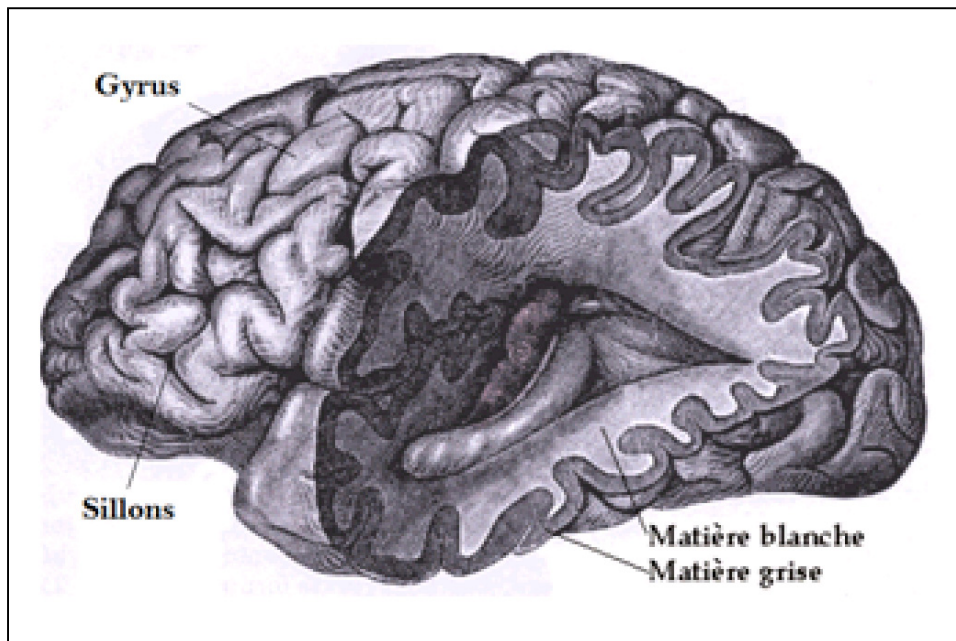


Figure 1.2 Gyrus (en surface), sillons (dans les creux), matière blanche (gris pâle à l'intérieur) et matière grise (ruban cortical)
Adaptée de Gray, H. (1918)

1.2 Les lobes du cortex

Le cortex est divisé en quatre lobes (Figure 1.3) qui ont des propriétés fonctionnelles. Situé à l'arrière de la tête, le lobe occipital est la région qui fait le traitement du signal visuel. La région temporale est à l'odorat et l'audition, ce que l'occipital est à la vision. Le lobe pariétal s'occupe notamment des sensations du touché, du langage et du goût. Le lobe frontal traite les informations complexes, soit la synthèse des éléments des autres régions.

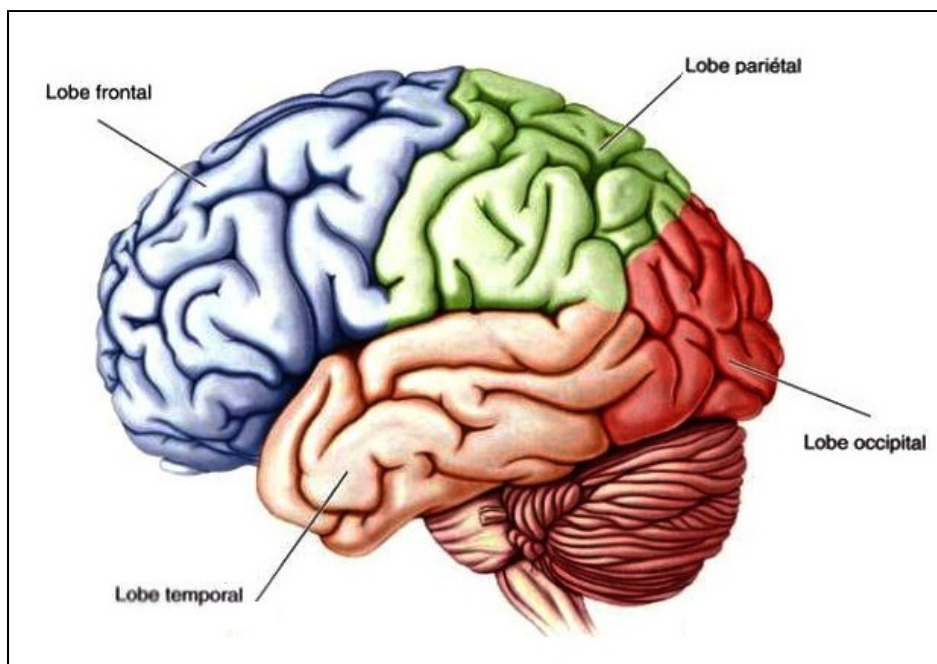


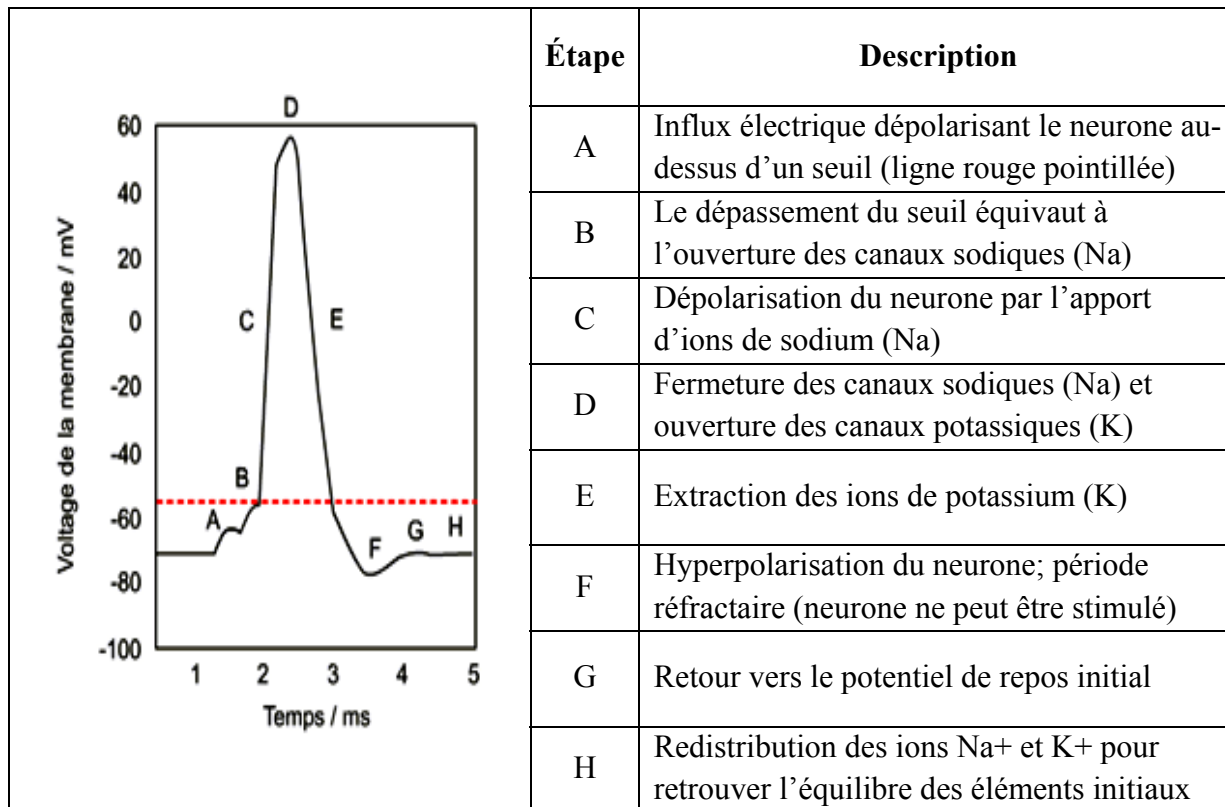
Figure 1.3 Les lobes du cortex
Tirée de Bear, Mark F. (2007)

1.3 L'activité électromagnétique dans le cerveau

L'activité cérébrale génère des signaux électriques provenant des échanges de charges par les neurotransmetteurs des neurones. Dans ce travail, cette dynamique d'échange de charges permettra de mesurer l'activité des neurones. Les prochaines lignes expliquent ce processus électrique postsynaptique.

D'abord, un neurone génère un potentiel d'action pour stimuler d'autres neurones dans son environnement. Le Tableau 1.1 présente la courbe et les étapes de la différence de potentiel entre l'intérieur et l'extérieur du neurone lorsqu'il y a une stimulation électrique du neurone via les dendrites du corps cellulaire (Figure 1.1).

Tableau 1.1 Séquence des évènements menant au potentiel d'action neuronale
Adapté de McGill (2002)



Le potentiel d'action obtenu par l'excitation du neurone génère un courant électrique le long de l'axone jusqu'aux synapses, soit l'extrémité des terminaisons neuronales (Figure 1.1). La stimulation se propage dans la synapse par l'intermédiaire de neurotransmetteurs ou par un courant électrique. De par sa rareté, on n'expliquera pas le processus des synapses de type électrique. On expliquera plutôt le processus des synapses chimiques.

La communication synaptique par neurotransmetteurs se subdivise en trois milieux (Marieb et Lachaine, 2005) :

- 1) la membrane présynaptique : Cette région est le lieu d'où provient le potentiel d'action. Il s'agit de la terminaison neuronale du neurone transmetteur. On a transfert de neurotransmetteurs lorsque le neurone est stimulé par un potentiel d'action;

- 2) la membrane postsynaptique : Région du neurone qui reçoit les neurotransmetteurs. Il s'agit des dendrites d'un corps cellulaire (Figure 1.1);
- 3) la synapse : C'est l'espace extracellulaire entre le neurone transmetteur et le neurone récepteur. Les neurotransmetteurs circulent dans cet espace.

Les neurones récepteurs génèrent des courants excitateurs postsynaptiques (EPS) obtenus d'une réception de charges positives ou des courants inhibiteurs postsynaptiques (IPS) qui sont attribués à une réception de charges négatives. Puisqu'un neurone contient des milliers de synapses, il y aura donc un grand nombre de neurones qui délivreront de façon synchrone leurs courants électriques EPS et IPS dans leur environnement. Ce regroupement de neurones s'appelle macrocolonne neuronale. Celle-ci peut être schématisée comme étant un dipôle électrique. Un dipôle génère des boucles de courants électriques se propageant dans le volume de la tête, traversant les différents milieux selon les lois de l'électricité en fonction de la conductivité des tissus biologiques. Le potentiel électrique est à son maximum à la source des dipôles et perd de son amplitude avec la distance. En effet, la loi d'Ohm (1.1) indique que pour un courant électrique constant, le potentiel électrique chute inversement proportionnellement avec la résistance que ce courant rencontre:

$$U = R \cdot I \quad (1.1)$$

U: Potentiel électrique (Volt)

R: Résistance (Ohm)

I: Courant électrique (Ampère)

La loi de Biot-Savart indique qu'un champ magnétique est généré par un courant électrique:

$$\vec{B}(\vec{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \oint_C \frac{I d\vec{l} \wedge (\vec{r} - \vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|^3} \quad (1.2)$$

I: Courant électrique généré par le dipôle

$\vec{r} - \vec{r}'$: Vecteur position entre le dipôle et le point où l'on mesure le champ magnétique

De cette formule, on note que le champ magnétique perd de l'amplitude avec le carré de la distance. Contrairement au courant électrique, le champ magnétique ne considère pas la conductivité des matériaux (tissus biologiques), mais plutôt la perméabilité magnétique. Par contre, puisque les éléments ferromagnétiques tels que le Fer dans le sang n'affectent peu ou pas le champ magnétique par rapport au facteur distance, elle peut être négligée.

Selon la formule de Biot-Savart, lorsque le neurone génère un courant EPS ou IPS, un champ magnétique perpendiculaire au dipôle est généré. La figure suivante schématise le champ électrique et magnétique sortant d'un dipôle électrique.

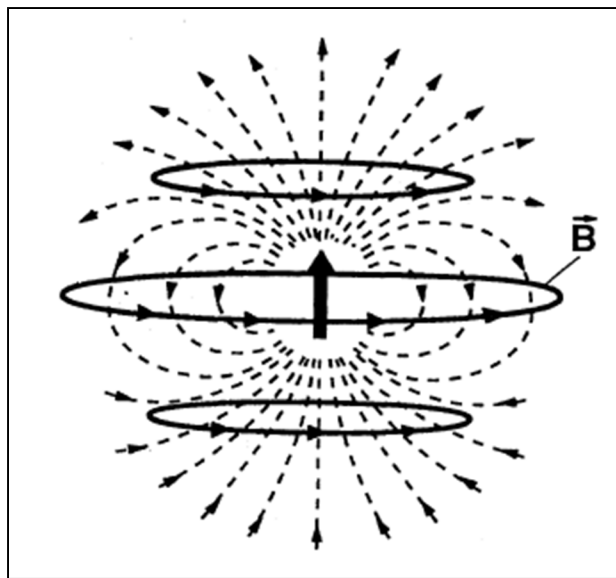


Figure 1.4 Champ électrique (pointillé) et champ magnétique (pleins) entourant un dipôle électrique (la flèche au centre)
Tirée de Hämäläinen (1993)

Ainsi, l'activité des dipôles provenant des sillons est plus facile à mesurer grâce au champ magnétique puisque ce champ n'est presque pas affecté par les tissus biologiques. Cependant, puisque le champ magnétique est perpendiculaire au dipôle électrique, l'activité magnétique des dipôles sur les gyrus sera plus difficile à capter à l'extérieur de la tête. La Figure 1.5 illustre le propos.

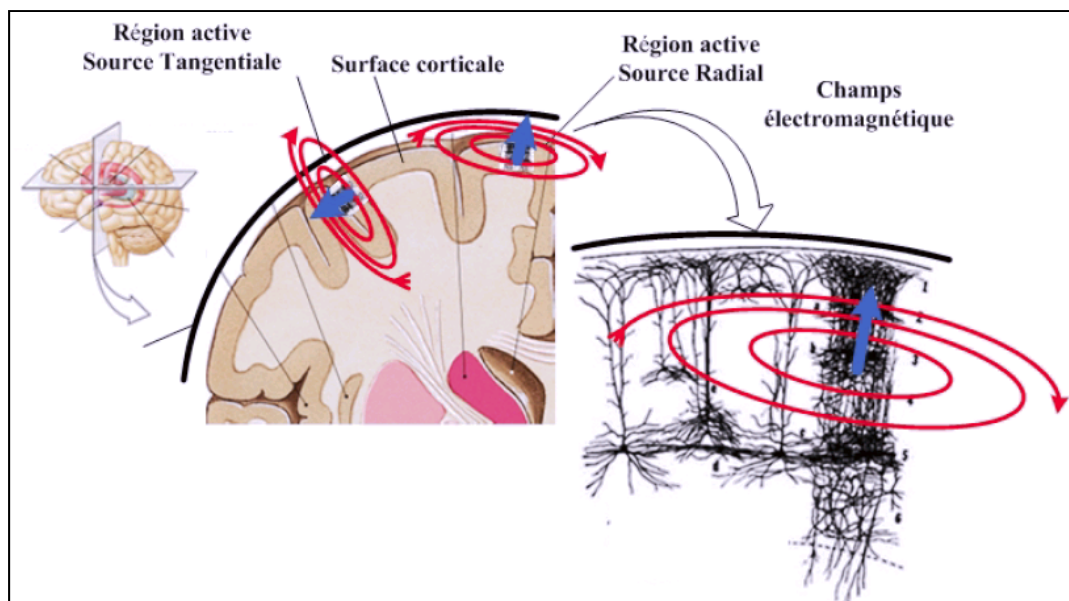


Figure 1.5 Champ magnétique généré d'un dipôle sur un gyrus et dans un sillon
Tirée de Tosun, Rettmann et coll (2004)

De son côté, les courants électriques qui se propagent dans tous les sens seront bien vus lorsque la source provient des gyrus, mais la perte par propagation atténuera le signal électrique provenant des sillons.

Enfin, il faut savoir qu'un dipôle est de trop petite amplitude pour être mesuré. C'est donc un regroupement de ces dipôles qui seront mesurés. Ces regroupements forment ce qu'on appelle sources dipolaires. Le cortex peut alors être modélisé comme un maillage dont les sommets correspondent aux sources dipolaires. Le maillage est de plus en plus fin, plus on y ajoute des sources.

1.3.1 L'électroencéphalographie

L'EEG (Figure 1.6) permet de mesurer l'activité bioélectrique du cerveau en utilisant un casque muni d'environ une cinquantaine d'électrodes. L'instrument capte les signaux à différents endroits sur le scalp, afin d'avoir différentes mesures sous différents angles. L'EEG est simplement placé sur la tête. Toutefois, il est avantageux de coller les électrodes

sur le scalp de l'individu. Ceci évite leurs déplacements et permet aussi d'obtenir un bon contact avec le scalp.



Figure 1.6 Exemple de casque EEG

Tirée de <http://biomedandelectronics.wordpress.com/tag/eeg>

Consulté le 27 avril 2016

L'ordre de grandeur du signal électrique capté sur une électrode se situe dans les microvolts (10^{-6}). Il est donc primordial d'éliminer tous générateurs d'ondes électromagnétiques pouvant se coupler au filage de l'EEG et qui pourraient ainsi, insérer un bruit indésirable aux données. Dans les locaux de Montréal, le bruit électrique (artéfact) le plus commun est le 60Hz d'Hydro-Québec.

Le potentiel capté sur une électrode est référencé à une autre électrode (Figure 1.7). C'est comme cela qu'on obtient une différence de potentiel. Il est de mise de positionner la référence sur le lobe de l'oreille du sujet. Les courants électriques à cet endroit étant très faibles, on obtient alors de bonnes différences de potentiel par rapport aux autres électrodes positionnées sur le scalp.

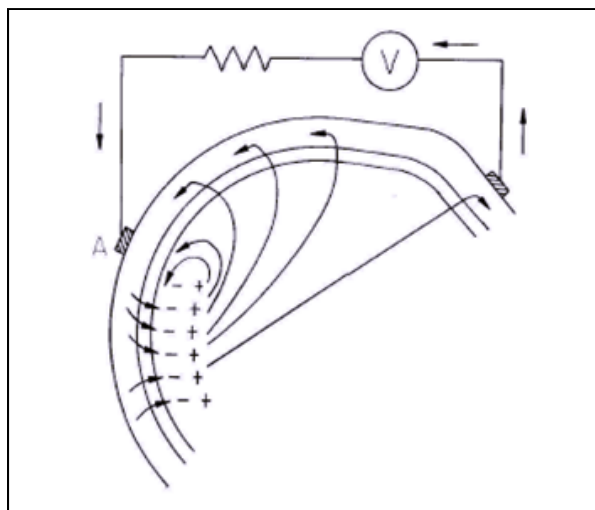


Figure 1.7 Différence de potentiel entre une électrode et une référence (A)
Tirée de Grova C. (2014)

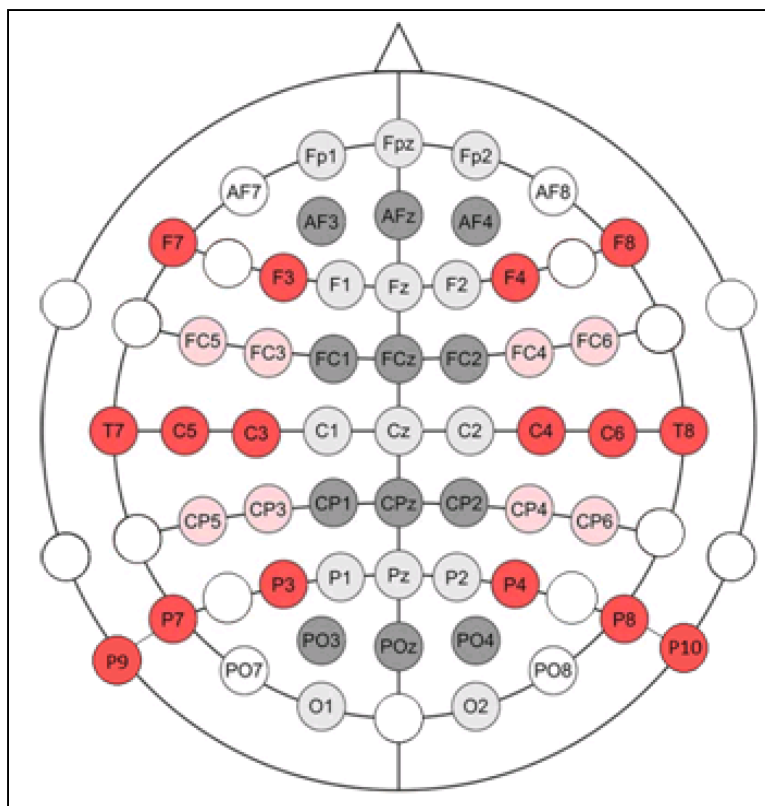


Figure 1.8 Position et identifiant des capteurs de l'EEG avec standard 10-20 utilisé dans ce travail
Adaptée de Smolka E et coll. (2015)

L'EEG suit un standard quant à l'identification des électrodes le composant. Dans ce travail, on utilise le standard 10-20 qui est montré à la Figure 1.8.

Enfin, pour des raisons de pertes par propagation, l'EEG est surtout sensible aux neurones des gyros puisqu'elles sont près du scalp et par le fait même, des électrodes.

1.3.2 La magnétoencéphalographie

Tout comme l'EEG, la MEG est un outil non invasif d'acquisition de donnée physiologique. Cet instrument (Figure 1.9) capte le champ magnétique émis par le cerveau.

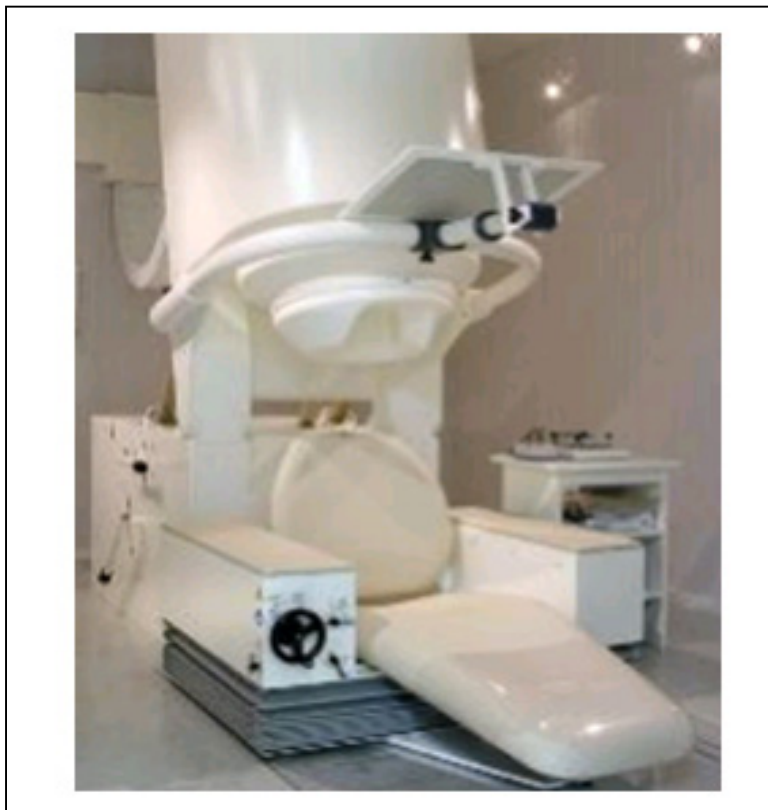


Figure 1.9 Exemple de MEG
Tirée de <http://www.canada-meg-consortium.org/>
Consulté le 27 avril 2016

Le signal capté par la MEG est de l'ordre du femto Teslas (10^{-15}). Ainsi, la MEG est installée dans un environnement contrôlé évitant les perturbations magnétiques du milieu ambiant, dont le champ magnétique terrestre qui est environ un milliard de fois plus fort que ce qui est mesurable par l'instrument.

La partie supérieure de la MEG est un réservoir d'hélium qui permet de refroidir le dispositif supraconducteur d'interférence quantique (SQUID), ce qui permet la mesure du champ magnétique de l'activité cérébrale.

Une mesure en MEG place l'individu en position assise/couchée dans la machine et les capteurs se trouvent très près de la tête. L'instrument a l'avantage de posséder un très grand nombre de capteurs, soit environ cinq fois plus de capteurs que l'EEG standard. En date de ce mémoire, la machine installée dans les locaux de l'Université de Montréal en contient 272. D'ailleurs, une des raisons pourquoi la MEG contient plus de capteurs que l'EEG ne contient d'électrodes est que l'instrument MEG a d'abord été conçu pour faire de la neuro-imagerie. En augmentant le nombre de capteurs, on obtient une meilleure résolution spatiale de l'activité captée.

Enfin, il est à noter que l'EEG n'a pas été conçu pour faire de la neuro-imagerie. C'est plutôt le signal même qui est étudié. Toutefois, on a vu que l'EEG et la MEG sont complémentaires dans la façon dont les courants électriques et les champs magnétiques sont propagés dans la tête. Ainsi, combiner l'information obtenue de ces deux outils viendrait améliorer la localisation de l'activité corticale.

CHAPITRE 2

REVUE DE LITTÉRATURE

Ce chapitre présente les différentes techniques permettant d'expliquer l'activité des sources à partir des données enregistrées sur le scalp, captées avec l'aide de l'EEG et de la MEG. Ensuite, il y aura une section sur le sommeil et de ces différents rythmes le composant.

2.1 Méthodes de neuro-imagerie électromagnétiques

2.1.1 Cartographie du cortex

On a vu que les neurones sont orientés perpendiculairement au cortex, que ces neurones en activités peuvent être modélisés comme un dipôle électrique et qu'un regroupement de dipôles forme une source du maillage du cortex d'un sujet. La figure suivante présente un exemple de maillage où chaque sommet contient une source orientée perpendiculairement aux surfaces adjacentes.

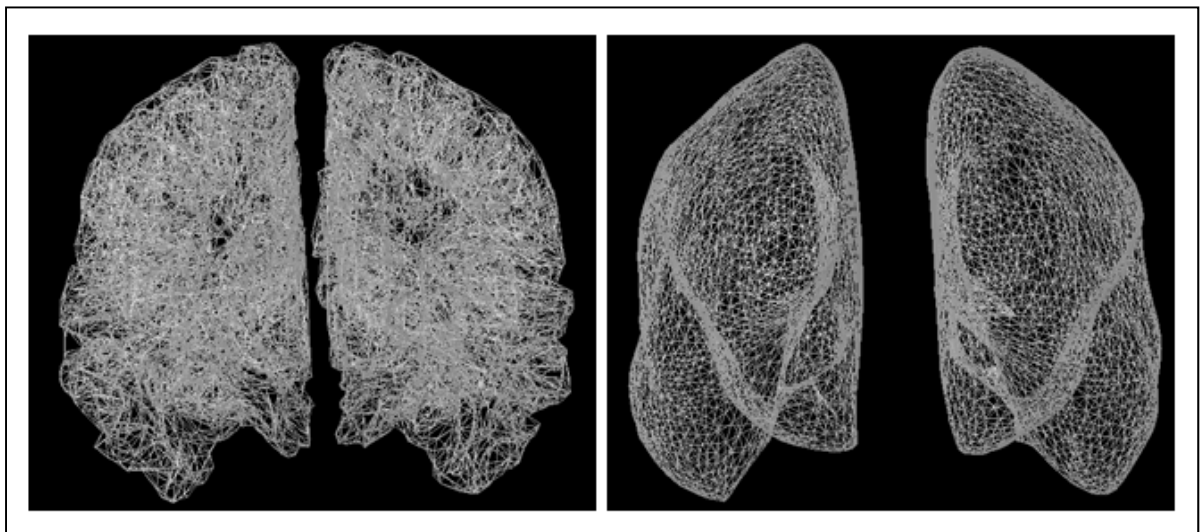


Figure 2.1 Exemple d'un maillage de cortex vu de face contenant 8004 sources.

À gauche, le cortex utilisé et à droite, ce même cortex,
mais « gonflé » pour faciliter la visualisation

Pour obtenir un maillage de cortex, il faut d'abord cartographier le cerveau, afin de connaître les coordonnées de chacune des sources. L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) est un outil parfait pour connaître l'anatomie du sujet. En effet, l'IRM cartographie le cerveau en trois dimensions et chaque voxel contient une couleur d'intensité différente, selon les différents tissus biologiques qui le composent. La matière grise est donc distinguable des autres matières présentes dans la tête, ce qui permet d'obtenir les coordonnées du cortex en plusieurs points sur le cortex. La segmentation s'ensuit pour obtenir le maillage ainsi obtenu à la Figure 2.1.

Pour localiser les générateurs de l'activité corticale sur le maillage à partir des enregistrements MEG ou EEG, il faut connaître l'apport de chaque source du cortex pour chaque capteur/électrodes. Ce gain est défini en utilisant la distance qui sépare les sources des capteurs, ainsi que les différents milieux qu'ils rencontrent. La distance s'obtient en connaissant les coordonnées des capteurs relativement aux coordonnées des sources. Ces dernières sont connues de l'IRM, alors que les coordonnées des capteurs le sont en utilisant un capteur/électrode de référence positionnée précisément sur la tête du sujet. Cette référence connaît la position des autres capteurs/électrodes.

2.1.2 La résolution du problème inverse

Le problème inverse a brièvement été mentionné dans l'introduction de ce mémoire. Rappelons que plusieurs solutions (J) au problème peuvent donner la même réponse sur les capteurs (M). Le problème est donc mal posé. Avant de résoudre le problème inverse, voici le problème direct:

$$M = G J + \varepsilon \quad (2.1)$$

Le Tableau 2.1 détail les éléments contenus dans l'équation 2.1 La matrice « J » est celle des courants des sources du cortex. Chacune de ces sources génère un courant en ampère mètre

(A_m) et l'intensité de ce courant indique l'intensité d'activité des regroupements de neurones. Plus le courant est fort, plus il y a de neurones en activités. Chercher les valeurs de « J » revient à localiser l'activité des groupes de neurones (sources) sur le cortex.

Tableau 2.1 Variables du problème de localisation de sources

Matrice	Dimension	Description
M	$N_c \times N_t$	Matrice des données : Nb. de capteurs (N_c) par nb. d'instant temporel (N_t) Les signaux enregistrés sur les capteurs/électrodes.
G	$N_c \times N_s$	Matrice de gain : Nb. de capteurs par nb. de sources (N_s) Considère distance et matière entre sources et capteurs/électrodes.
J	$N_s \times N_t$	Matrice des courants des sources : Nb. de capteurs par nb. d'instant temporel L'activité cérébrale que l'on cherche.
ε	$N_c \times N_t$	Matrice de bruit/erreur : Nb. de capteurs par nb. d'instant temporel L'erreur attribuée à l'équipement et au bruit ambiant.

Bien qu'on connaisse le signal provenant de l'activité de chacune des sources en utilisant la matrice de gain (G), cette matrice ne suffit pas à expliquer la contribution des signaux (M) sur chacune des sources (J), puisque la matrice de gain n'est pas inversible. Le problème est sous-déterminé. Il faut donc trouver une façon de limiter la probabilité de se tromper. L'instauration de connaissance a priori dans notre problème aidera en ce sens.

Il existe deux façons de résoudre le problème inverse: les méthodes dipolaires ou les méthodes distribuées. Les prochaines lignes donneront quelques explications sur ces méthodes de résolution de problème inverse.

Méthodes dipolaires

Selon Schneider (1972) et de Munck et coll. (1988), les méthodes dipolaires n'utilisent que quelques sources pour expliquer les données. La technique consiste à minimiser l'erreur quadratique des mesures des capteurs par rapport à celles de ces quelques sources en trouvant les meilleurs paramètres qui définissent leurs positions, orientations et amplitudes. La recherche des paramètres se fait avec un algorithme de fouille, dipôle par dipôle. La contribution du dipôle est soustraite, ce qui laisse les « restes » du signal pour les prochains dipôles. Le but est d'obtenir une erreur quadratique minimale. Cette méthode est sous-optimale, car l'ajout d'un dipôle vient expliquer au mieux le résidu obtenu de l'itération précédente. Habituellement le nombre de dipôles (N) utilisé pour expliquer les données est limité à trois ($N=3$).

La position des dipôles dans le maillage initial prend de l'importance dans cet algorithme de fouille. Il suffit qu'un dipôle soit légèrement décalé ou mal orienté dans le maillage initial, pour que l'algorithme le sélectionne ou pas. De plus, le premier dipôle prend la majeure partie de l'information, ce qui le rend très important. C'est d'ailleurs pour cette raison que cette méthode est aussi appelé algorithme glouton. Aussi, il ne faut pas oublier le fait que l'algorithme de fouille peut nous entraîner dans un minimum local de la solution. Enfin, les techniques dipolaires sont par définition très focales. Donc, une activité cérébrale étendue ne sera pas efficace avec cette technique. Notons toutefois que cette méthode est utilisée à l'heure actuelle en clinique aux États-Unis.

Méthodes distribuées

Contrairement aux méthodes dipolaires, les méthodes distribuées utilisent un grand nombre de sources pour expliquer les données. Par contre, puisque le nombre de sources est supérieur au nombre de capteurs, l'opérateur G de l'équation 2.1 n'est plus inversible algébriquement.

Certes, la pseudoinverse² de la matrice de gain peut aider à résoudre le problème, mais elle explique autant les données que le bruit des mesures. Ainsi, Dale et Sereno (1993) régularisent la solution au problème en y ajoutant de l'information a priori. Cette information sera définie dans $f(J)$ dans l'équation suivante :

$$\hat{J} = \operatorname{argmin}(\|M - GJ\|^2 + f(J)) \quad (2.2)$$

Il existe plusieurs façons d'exprimer une solution optimale à partir de l'équation précédente. Il faut définir la fonction qui traite les sources dans le terme de droite de l'équation, soit $f(J)$. Les prochaines techniques se penchent sur ce problème en ajoutant des connaissances a priori au problème afin d'obtenir la meilleure configuration de sources qui explique les données.

Notons ici que les techniques utilisées dans ce travail utilisent d'abord un a priori qui consiste à contraindre les neurones (dipôles) perpendiculairement au cortex pour les raisons mentionnées dans la mise en contexte.

Estimation par la norme minimale (MNE)

La technique de base de la méthode distribuée fut développée par Hämäläinen et Ilmoniemi en 1984. Elle se base sur l'équation 2.2, où l'a priori $f(J)$ consiste à minimiser la norme des sources en prenant l'hypothèse que ces sources sont de poids égaux. L'équation devient donc la suivante :

$$\begin{aligned} \hat{J}_{MNE} &= \operatorname{argmin}(\|M - GJ\|^2 + \lambda\|J\|^2) \\ &= (\tilde{G}'\Sigma_d\tilde{G} + \lambda\Sigma_s)^{-1}\tilde{G}'\Sigma_d\tilde{M} \end{aligned} \quad (2.3)$$

où,

$$\tilde{M} = \sqrt{1/\Sigma_d} M \text{ et } \tilde{G} = \sqrt{1/\Sigma_d} G$$

² La pseudoinverse de la matrice de gain : $G \rightarrow G^+ = G'(GG')^{-1}$

Les paramètres Σ_s et Σ_d sont respectivement des a priori relativement à la matrice de covariance des sources et la matrice de covariance du bruit dans les données blanchies (décoréllées). La formule est équilibrée par le paramètre de régularisation λ .

L'a priori du MNE considère un poids égal pour chacune des sources. Ainsi, les matrices de covariances sont remplacées par des matrices identités. L'équation 2.3 devient donc :

$$\hat{J}_{MNE} = \operatorname{argmin}(G'(GG' + \lambda I)^{-1}) M \quad (2.4)$$

Technique LORETA

La technique de tomographie électromagnétique basse résolution du cerveau (LORETA) a été développée par Pascual-Marqui, Michel et Lehmann en 1994. Elle reprend la technique MNE, mais avec un nouveau type de contrainte qui permet de lisser spatialement la solution. En effet, en utilisant le Laplacien de la solution, on minimise les hautes fréquences spatiales. L'équation 2.2 devient la suivante :

$$\hat{J}_{LORETA} = \operatorname{argmin}(\|M - GJ\|^2 + \lambda \nabla^2(J)) \quad (2.5)$$

Formulation probabiliste et inférence bayésienne

La formulation probabiliste fût d'abord proposée par Bayes, T. en 1763. Il a simplement défini que la relation entre une loi a priori est une loi a postérieure qui tient compte d'une information nouvelle.

$$p_{a\text{ posteriori}}(A|B) = \frac{p(B|A)}{p(B)} \cdot p_{a\text{ priori}}(A) \quad (2.6)$$

Selon le contexte de ce travail, on peut obtenir la configuration des sources qui maximise la loi de probabilité à posteriori selon les mesures captées sur le scalp (MAP).

D'autres variantes du MAP ont été conçues en ajoutant un a priori au problème. La méthode S-MAP, d'où le « S » réfère à une régularisation spatiale, donnera une meilleure localisation que LORETA et elle sera plus robuste au bruit (Baillet et Garnero, 1997).

Le ST-MAP renforce les localisations en ajoutant un paramètre de régularisation temporelle (T) au S-MAP. Il y a donc moins d'erreurs de reconstruction qu'avec cette dernière et elle converge (22%) plus rapidement (Baillet et Garnero, 1997).

Le maximum d'entropie sur la moyenne (MEM)

Dans ce travail, l'outil de neuro-imagerie repose sur le maximum d'entropie sur la moyenne (MEM) comme technique de régularisation de problème inverse (Clarke et Janday, 1989; Amblard, Lapalme et Lina, 2004). Cette technique est plus précise que Loreta, que le MNE et que les autres techniques mentionnées ci-haut, au niveau de la reconstruction spatiale de l'activité cérébrale, lorsqu'elle est utilisée avec des données EEG ou MEG (Chowdhury et coll. 2013).

À l'instar des autres méthodes distribuées, la technique du MEM nécessite un modèle a priori pour la régularisation du problème. Ce modèle repose sur ce qu'on connaît au niveau des sources distribuées sur le cortex. On peut notamment introduire la perpendicularité des dipôles sur le cortex, qui contraint le problème à une seule inconnue : l'amplitude des sources (J) à chaque point du maillage. De plus, une parcellisation des sources sera faite pour simplifier la résolution du problème. Ceci sera discuté dans la section sur la parcellisation dans le chapitre méthodologie, mais il est important de comprendre ici que chaque parcelle contient un nombre de sources et que chaque source se retrouve dans une seule parcelle.

Prenons N_s sources où J représente l'amplitude de ces N_s sources distribuées sur le cortex. On peut écrire J comme étant :

$$J = E_p[J] + \varphi \quad (2.6)$$

Où,

$$E_p[J] = \int j dp(j) \quad (2.7)$$

Le problème direct (2.1) devient le suivant :

$$E[M] = G E_p[J] + \varphi + \varepsilon \quad (2.8)$$

$E[M]$: L'espérance des données mesurées sur le scalp

G : La matrice de gain

$E_p[J]$: L'espérance de l'intensité des sources suivant une loi de distribution p

φ : Bruit physiologique (variable aléatoire)

ε : Bruit de mesure (variable aléatoire)

Au cœur du MEM on utilise une mesure de l'information, soit l'entropie. Selon Jaynes (1957), la solution du maximum d'entropie est définie comme celle qui optimise l'information manquante. C'est donc un formalisme bayésien où le modèle a posteriori est une correction du modèle a priori.

Le maximum d'entropie sur la moyenne repose sur une mesure de divergence de Kullback-Leibler (K.L.) entre une loi $dp(j)$ et une loi de référence $dv(j)$:

$$KL(dp(j)|dv(j)) = \int dp(j) \log (dp(j)/dv(j))dj \quad (2.9)$$

La loi de référence sélectionnée est un a priori au niveau des sources $dv(j)$. Pour la définir, on utilise un signal de baseline sans les caractéristiques d'intérêts que l'on veut localiser. Un bruit de fond de l'activité électrique du cerveau est l'idéal.

La métrique de K.L. est positive ou nulle. Elle est nulle si et seulement si les deux lois sont les mêmes. On veut donc minimiser la mesure de K.L. pour obtenir ce qui se rapproche le plus de la référence. Ceci revient à optimiser l'information manquante.

Par définition, minimiser la divergence de K.L. revient à maximiser l'entropie relative de Shannon:

$$S_v(dp) = -KL(dp|dv) \quad (2.10)$$

C'est de là que vient le principe de maximum d'entropie utilisé dans ce mémoire.

La Figure 2.2 illustre la notion de mesure de K.L. que l'on cherche à minimiser. On doit alors sélectionner la loi $dp(j)$ contrainte dans l'ensemble (C_M) des distributions, soit les lois qui satisfont la contrainte de l'attache aux données, et qui maximise l'entropie en fonction d'une distribution de référence $dv(j)$. La solution optimale est celle qui offre la plus petite distance entre $dv(j)$ et $dp(j)$.

$$d\hat{p} = \operatorname{argmax}_{dp \in C_M} S_v(dp) \quad (2.11)$$

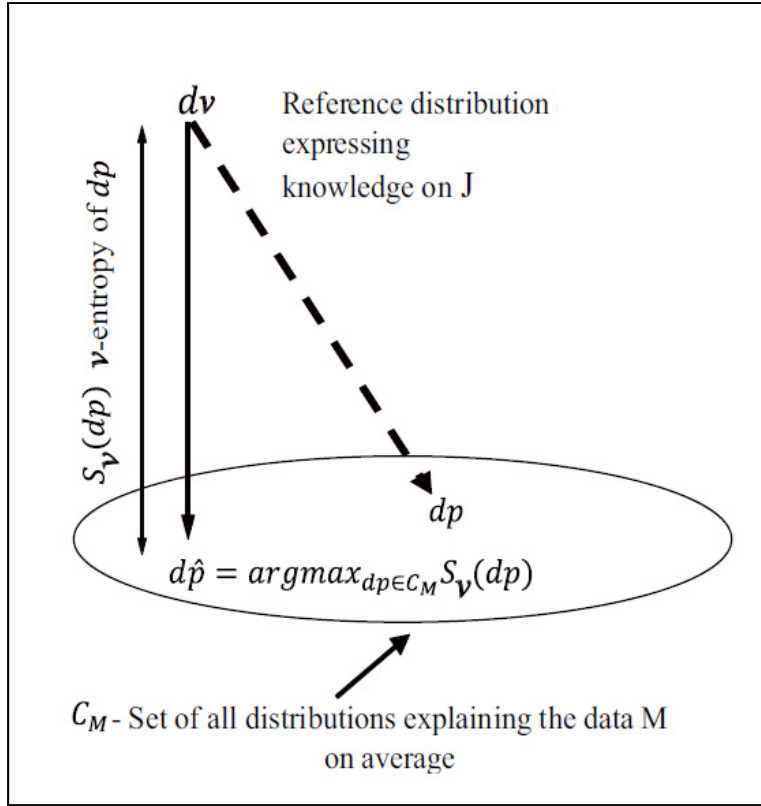


Figure 2.2 Exemple de mesure d'entropie entre la loi de référence $dv(j)$ et la loi $dp(j)$ dans l'ensemble des lois \mathcal{C}_M
Tirée de Chowdhury et coll. (2015)

Pour obtenir la distribution optimale, on utilise un multiplicateur de Lagrange qui tient compte des contraintes suivantes : l'attache aux données et la contrainte d'avoir une distribution de probabilité. Le problème consiste donc à obtenir la distribution de probabilités $d\hat{p}(j)$ qui résout l'équation suivante :

$$\min_p \left[-S_{dv}(dp(j)) + \lambda(E[M] - GE_p[J]) + k \left(\int dp(j) dj = 1 \right) \right] \quad (2.12)$$

Dans Amblard, Lapalme et Lina, 2004, on montre que l'équation (2.12) revient à résoudre :

$$\lambda^* = \operatorname{argmax} (D(\lambda)) \quad (2.13)$$

Où,

$$D(\lambda) = \lambda^t E[M] - F_\mu(G^t \lambda) - \frac{1}{2} \lambda^t \Sigma_d^2 \lambda \quad (2.14)$$

Avec,

$$F_\mu(\xi) = \log \int e^{-\xi^t j} dv(j) dj \quad (2.15)$$

Σ_d est une matrice de covariances du bruit dans les données blanches (décorréllées).

λ est un paramètre de régularisation.

Enfin, la solution unique des courants de sources (j^*) est obtenue avec :

$$j^* = \left. \frac{d(F_\mu(\lambda))}{d\lambda} \right|_{\lambda=G^t \lambda^*} \quad (2.16)$$

On régularise le problème en parcellisant le cortex afin de modéliser la loi de référence. On a alors K parcelles contenant un nombre de sources, non pas nécessairement égal dans chacune d'elles. La parcelle P_1 contient n_1 sources regroupées dans x_1 , la parcelle P_2 contient n_2 sources regroupées dans x_2 et ainsi de suite jusqu'à la parcelle P_k qui contient n_k sources regroupées dans x_k . On a maintenant une distribution de référence au niveau des parcelles que l'on nommera $\mu(x)$. Puisque les parcelles sont indépendantes, on peut écrire l'équation suivante:

$$\mu(x) = \mu_1(x_1) \mu_2(x_2) \dots \mu_k(x_k) \quad (2.17)$$

L'équation 2.15 ne considère donc plus seulement une distribution de sources, mais une distribution de parcelles contenant ces sources. Par exemple, pour la parcelle «k» l'équation devient :

$$F_{\mu_k}(\xi) = \log \int e^{-\xi^t x_k} \mu_k(x_k) dx_k \quad (2.18)$$

En considérant toutes les parcelles, F_μ devient alors :

$$F_\mu(\xi) = F_{\mu_1}(\xi) + F_{\mu_2}(\xi) + \dots + F_{\mu_k}(\xi) \quad (2.19)$$

Donc, l'équation 2.14 devient :

$$D(\lambda) = \lambda^t E[M] - \sum_{k=1}^k F_{\mu_k}(G_k^t \lambda) - \frac{1}{2} \lambda^t \Sigma_d^2 \lambda \quad (2.20)$$

On résout pour obtenir la distribution j^* comme précédemment expliquée, soit en utilisant l'argument maximal de λ .

Le cMEM

La méthode cohérente de recherche des sources en activités se fait à chaque instant du signal. On observe l'amplitude pour localiser l'activité du cortex. Cette technique est spécialisée lorsque l'activité recherchée se démarque du reste du signal, par exemple une pointe épileptique. (Chowdhury R.A. et coll., 2013). L'information nouvelle recherchée est donc relative aux différences reliées à l'amplitude du signal.

Le wMEM

Le maximum d'entropie sur la moyenne dans le domaine des ondelettes (wavelet Maximum Entropy on the Mean) traite l'information dans le domaine temps-fréquences, alors que le

cMEM le traite seulement dans le domaine temporel. Le wMEM utilise donc l'information oscillatoire du signal. La représentation temps-fréquences du wMEM est obtenu de la transformée en ondelettes discrètes du signal. Cette transformée décompose les signaux temporels comme des superpositions d'ondes localisées en temps et en fréquences. Les coefficients en ondelettes ainsi obtenus permettent de modifier la représentation du signal, sans réduire l'information. Le wMEM se réfère à aux coefficients en ondelettes pour mesurer l'entropie entre le signal d'intérêt et la référence (Lina J-M. et coll., 2012). Ainsi, le wMEM est performant pour localiser ce qui oscille dans le signal.

Fait à noter, le wMEM utilise les ondelettes de la famille de Daubechies puisqu'elles offrent une transformée inverse la plus stable (Lina J-M. et coll., 2012). Pour plus d'information sur les ondelettes, se référer à l'ANNEXE II.

2.1.3 La fusion des modalités MEG et EEG

Pour les raisons mentionnées dans la mise en contexte, la MEG est plus sensible à l'activité dans les sillons du cortex, alors que l'EEG l'est davantage aux gyrys. (Cohen and Cuffin, 1983; Sutherling et al. 1987; Hämäläinen et coll. 1993; Baumgartner and Patariaia 2006; Funke et al.2009; Yu et coll. 2010; Haueisen et coll. 2012). La combinaison des signaux des modalités MEG et EEG pour la localisation de l'activité cérébrale ajoute donc de l'information (entropie) à cette activité (Baillet et coll. 1999). Afin d'utiliser les signaux électriques et magnétiques conjointement, ceux-ci doivent être captés simultanément. (Molins et coll. 2008). Notons qu'il est possible de mettre un instrument EEG sur la tête d'un sujet qui est assis/couché dans une MEG.

La fusion MEEG appliquée au MEM a d'abord été étudiée par Étienne Lemay, 2010, qui a montré qu'il était justifié d'utiliser conjointement l'EEG et la MEG pour compléter l'information et améliorer la localisation de source. Ensuite, Chowdhury R.A. et coll., 2015 a prouvé que la fusion des modalités MEG et EEG dans le cadre du cMEM permettait d'obtenir des localisations plus focales et complètes de l'information sur des signaux

épileptiques. On réfère ici à une meilleure sensibilité et spécificité des localisations. On fait donc l'hypothèse que la fusion dans le cadre du wMEM aura des résultats semblable à ceux obtenus avec le cMEM.

2.2 Les différents rythmes de l'activité cérébrale

Le rythme (ou fréquence) est typique à plusieurs systèmes connus. Les neurones du cerveau oscillent aussi à des rythmes relativement bien définis selon différents états. Tel que résumé dans le Tableau 2.2, on distingue 5 types de rythmes de l'activité cérébrale.

Tableau 2.2 Rythmes et amplitudes du signal électrique cérébral
Tiré de McGill (2002)

Rythmes	Fréquences (Hz)	Amplitude (μ V)	Description
Delta	0.5 à 4	100-200	Sommeil profond et coma
Thêta	4 à 8	50-100	Activité associée à la mémoire et les émotions
Alpha	8 à 12	30-50	Individu éveillé avec yeux fermés, mais détendu
Bêta	12 à 30	~30	Individu éveillé en action avec son environnement
Gamma	30 et +	>15	Conscience, échange entre les régions du cerveau

Notons au passage l'existence du rythme sigma (σ) qui est spécifique au sommeil. La bande de fréquences associées à ce rythme est contenue entre 12-16Hz (Fogel et Smith, 2011).

2.3 Le sommeil

Le sommeil d'une personne s'observe par une réduction de l'activité motrice et de sa réponse aux stimuli externes. Le sommeil se subdivise en cycles qui sont eux-mêmes décomposables en stades. Le Tableau 2.3 renseigne sur les différents stades que contient un cycle de sommeil sans mouvement rapide des yeux (NREM).

Tableau 2.3 Les stades de sommeils lents
Tirée de Lee-Chiong (2008)

Stade du sommeil lent	Description
1	Début de l'endormissement. Présence de rythme Bêta de l'éveil vers Alpa suivi des Thêta.
2	Stade associé aux fuseaux de sommeil. Présence de rythme Thêta et Sigma.
3	Encore des fuseaux, mais dans une moindre mesure. Passage du rythme Thêta au Delta.
4	Stade le plus réparateur. Ondes delta dominantes.

À noter, il existe le sommeil avec mouvement rapide des yeux (REM) dont le sommeil paradoxal fait partie. Ce type de sommeil est souvent caractérisé par la présence des rêves.

Certaines évidences montrent qu'une des fonctions du sommeil est la consolidation des expériences passées et à la libération «d'espaces mémoire» lorsque l'information n'est plus pertinente (Godbout, R. 2005). Ce processus serait caractérisé par la génération d'ondes lentes et de fuseaux de sommeil. Ces types d'oscillations ont été étudiés dans des expériences sur la cognition, mais très peu de travaux ont été faits en neuro-imagerie électromagnétique. Une partie de leur étude sera faite dans ce travail.

2.3.1 Les ondes lentes

Selon Carrier J. et coll. (2011), une onde lente (OL) est une oscillation en deçà de 4Hz et d'amplitude pic-à-pic supérieure à 75uV. On retrouve les ondes lentes dans le sommeil lent sans mouvement rapide des yeux (NREM). Elles sont nécessaires pour la protection aux stimulations externes pendant le sommeil (Steriade, 2006) et au niveau de la consolidation de la mémoire (Toroni et Cirelli, 2006). Voici un exemple d'onde lente mesurée avec l'EEG.

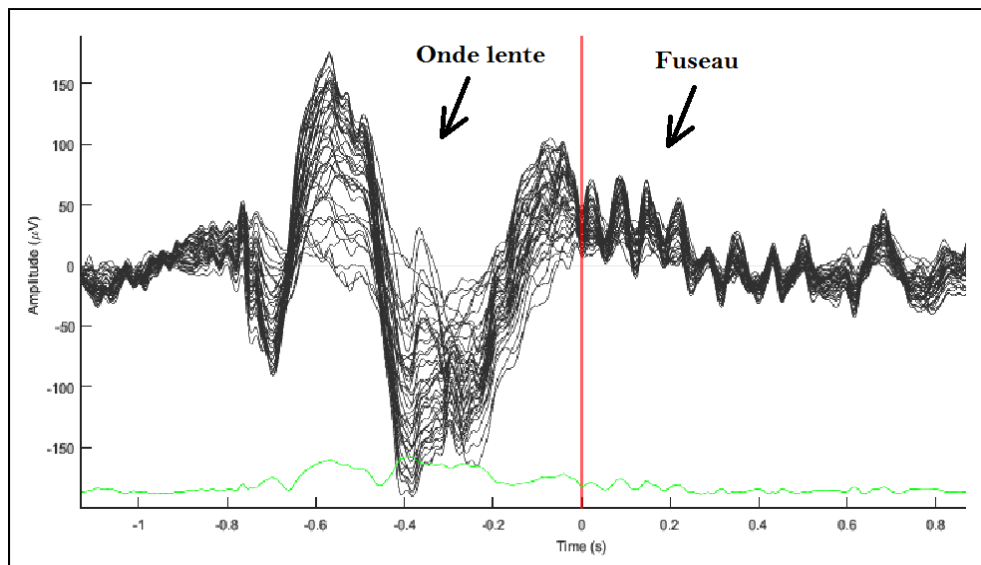


Figure 2.3 Onde lente et fuseau de sommeil mesuré par EEG

2.3.2 Les fuseaux

Découverts il y a plus de 80 ans par Loomis et coll., 1935, les fuseaux de sommeil (Figure 2.3) sont des oscillations contenues entre 10 et 15 Hz dont la durée est entre 0.5 et 2 secondes (Gibbs et Gibbs, 1950). Les fuseaux se retrouvent principalement dans la bande de fréquences sigma (σ). Il y a répétition d'un fuseau aux 5 à 15 secondes environ (Bonjean M. et al, 2012). L'amplitude se situe entre 50 à 150 μ V. Ils sont majoritairement observés dans le deuxième stade du sommeil NREM, mais il arrive aussi qu'ils se manifestent dans le troisième stade. D'ailleurs, le stade 2 du sommeil est principalement caractérisé par un contenu fréquentiel du rythme Thêta (3-8Hz). Les fuseaux de sommeil (10-15Hz) se démarquent donc en fréquence du reste du signal, chose qui est importante pour le wMEM.

La dynamique spatio-temporelle du fuseau démarre dans une région focale de la région pariétale du cortex pour se terminer dans la région frontale environ 200ms plus tard (Dehghani, N et coll., 2010). On sait qu'un fuseau est un processus de la consolidation de la mémoire à court terme, soit les apprentissages de la journée, mais aussi à long terme. Cette réorganisation de l'apprentissage permet de maintenir et d'améliorer les connaissances et aptitudes. Notons au passage que le sommeil paradoxal, périodes privilégiées des rêves, joue

essentiellement le même rôle de consolidation de la mémoire (Fogel 2009, Fogel & Smith 2011 et Schönwald 2011). Par contre, cette période ne sera pas étudiée dans ce travail.

La génération d'un fuseau

La génération d'un fuseau est démontrée à la Figure 2.4. C'est l'interaction entre trois différents types de neurones qui le génère. La source de ce type d'oscillation provient des cellules thalamocorticales (TH). Les cellules pyramidales du cortex ne peuvent être stimulées directement que par ces cellules TH. Toutefois, pour que celles-ci émettent un potentiel d'action vers les cellules corticales, elles doivent être hyperpolarisées par les cellules réticulaires. Ces cellules émettent donc un train d'impulsions qui hyperpolarise la cellule thalamocorticale (voir les creux de potentiel indiqué par les flèches rouges de la Figure 2.4). Les pointes observées sur le graphique de la cellule TH sont les potentiels d'actions qui sont envoyés vers les cellules pyramidales. La sommation des pointes produit un fuseau du sommeil.

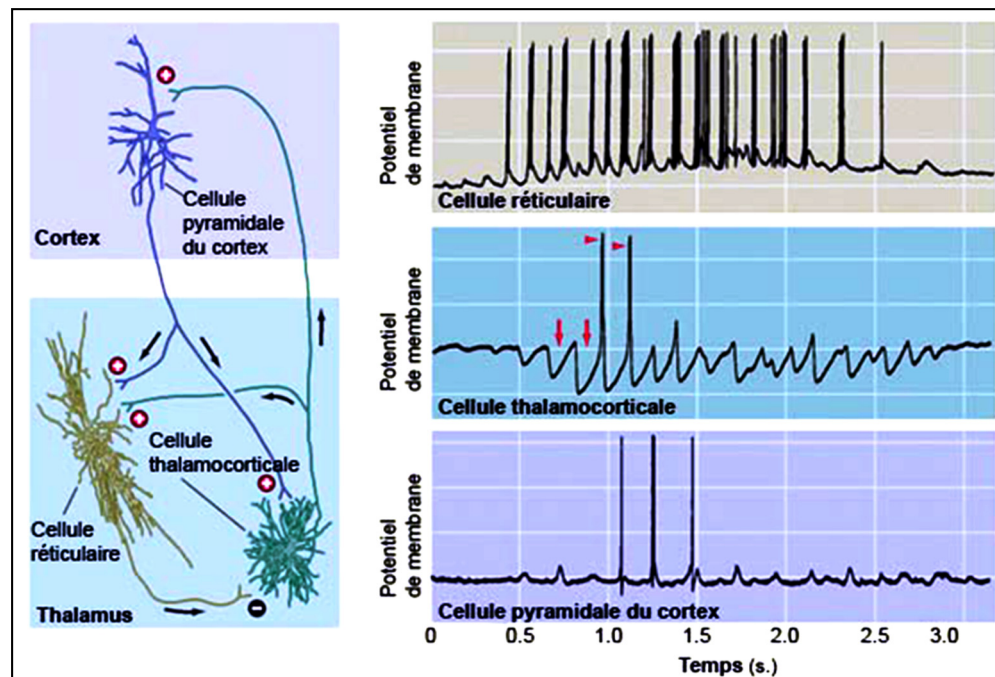


Figure 2.4 Génération d'un fuseau du sommeil
Tirée de McGill (2002)

La génération d'un fuseau est alors observée indirectement dans l'activité électromagnétique du cortex puisque cette activité est une résultante de l'activité thalamique qui est dans les régions profondes du cerveau. Cette région ne peut malheureusement pas être captée par les outils MEG et EEG pour les raisons évoquées dans le chapitre de la mise en contexte de ce mémoire.

Dans ce chapitre, on a vu que l'activité électrique du thalamus stimule les neurones du cortex et produit du coup les fuseaux de sommeil. Cette activité électrique oscillatoire connue est captée par la MEG et l'EEG. Puisque le cortex peut être modélisé comme un maillage où les nœuds sont les sources dipolaires orientées perpendiculairement au cortex, on peut alors obtenir l'amplitude des courants des sources (l'activité des neurones dans cette région du cortex) en effectuant le problème inverse par le maximum d'entropie sur la moyenne. Cette méthode tirée de la théorie de l'information peut utiliser l'aspect oscillatoire du signal si l'on a préalablement transformé le signal en ondelettes. On parle alors du wMEM. Enfin, on utilisera l'information obtenue des modalités MEG et EEG, puisqu'elles sont complémentaires.

CHAPITRE 3

MÉTHODOLOGIE DE LA FUSION MEEG ET DE CLASSIFICATION SUR UN CRITÈRE SPATIOTEMPORELLE

Ce chapitre présente le logiciel Brainstorm et sa fonction BEst, pour la localisation de l'activité cérébrale. On présentera la méthodologie pour la réalisation logicielle de la fusion des données recueillies simultanément en MEG et en EEG. On validera ensuite l'algorithme. Ensuite, quelques nouvelles fonctions ont été ajoutées à la fonction BEst pour cibler un évènement particulier dans le signal à localiser.

Dans un deuxième temps, on expliquera une technique qui regroupe des localisations (classification) selon des caractéristiques spatiale et temporelle qui les composent. C'est donc sur l'aspect spatiotemporel que des évènements connus dans un signal, par exemple les fuseaux et les ondes lentes de sommeils, peuvent être classés en groupes. On pourra alors utiliser ces groupes comme une «marque» du comportement de ces types d'évènements.

3.1 Logiciel Brainstorm

Brainstorm est utilisé pour le traitement de signaux cérébraux acquis en MEG, EEG, Stéréoélectroencéphalographie (SEEG) et Électrocorticographie (ECoG). Ces deux dernières modalités sont similaires à l'EEG, mais les électrodes sont placées respectivement dans le cerveau et dans l'autre cas sur le cortex. Ces deux modalités invasives ne seront pas utilisées dans le présent travail. Enfin, il faut savoir que le logiciel ne permettait pas d'utiliser les modalités MEG et EEG conjointement; c'est ce qui a été fait dans ce travail.

Le logiciel Brainstorm permet d'effectuer le prétraitement des signaux électromagnétiques cérébraux. Par exemple, il est possible de filtrer les données dans une bande de fréquences souhaitée. Une autre fonction permet la décomposition du signal dans un plan temps-fréquence. Cependant, le logiciel permet surtout de localiser les sources sur le cortex. La modélisation du cortex anatomique d'un sujet est obtenue à partir de son IRM telle

qu'expliquée dans la revue de littérature. Un modèle par défaut peut être utilisé si on n'a pas celui du sujet à l'étude. Bref, Brainstorm offre plusieurs fonctionnalités qui sont listées au travers des tutoriels³ disponibles sur leur site internet.

3.2 Structure BEst de Brainstorm

Le logiciel Brainstorm contient plusieurs fonctions. BEst est celle qui est l'objet de ce travail. À l'instar des autres fonctions de Brainstorm, les types de signaux pouvant être traités par BEst étaient limités à la MEG ou l'EEG. On a donc implanté la fusion des modalités MEG et EEG pour le cMEM et le wMEM. Les schémas blocs de ces fonctions de la fonction BEst sont représentés dans la Figure 3.1.

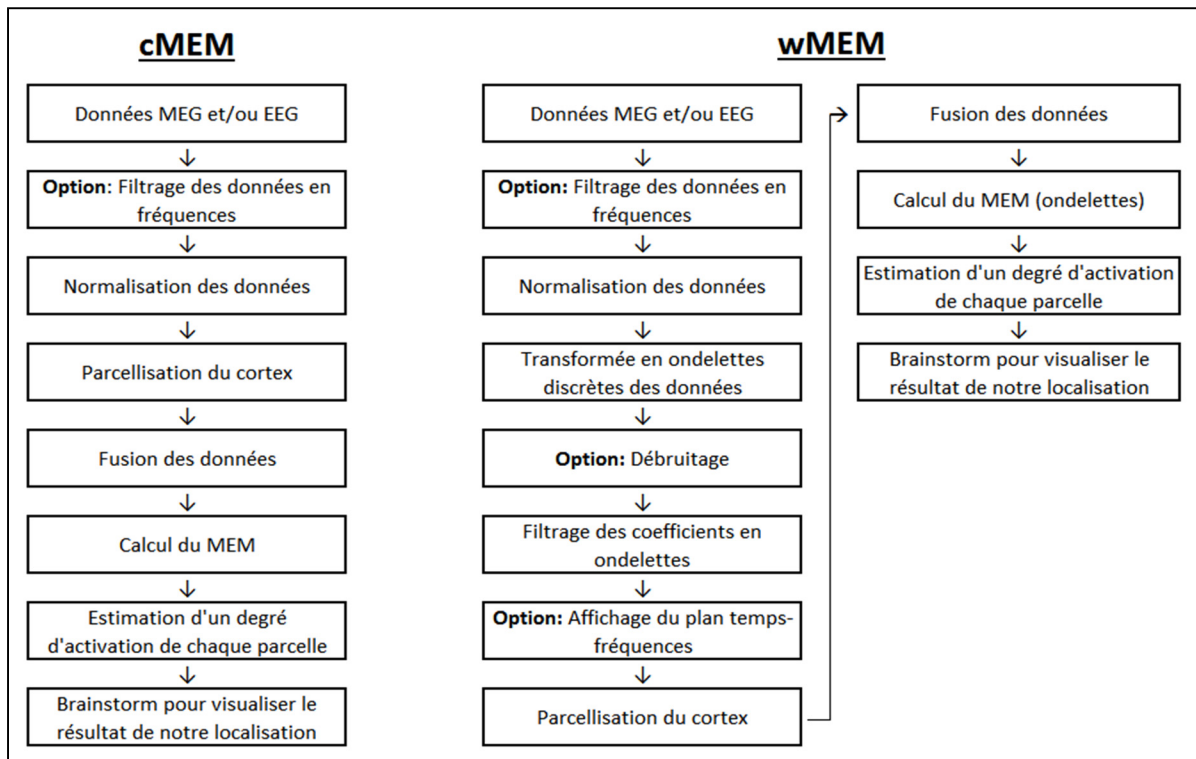


Figure 3.1 “Pipelines” simplifiés du cMEM et du wMEM de la fonction BEst de Brainstorm

³ En ce qui concerne ce travail, le tutoriel le plus intéressant est celui de BEst pour *Brain Entropy in space and time*. (<http://neuroimage.usc.edu/brainstorm/Tutorials/TutBEst>)

3.3 La fusion des modalités MEG et EEG dans la fonction BEst de Brainstorm

Le processus pour obtenir une localisation à partir des données captées est expliqué dans le schéma de la Figure 3.2 (Chowdhury R.A. et coll., 2015). On y voit également les étapes qui seront conçues pour être en mesure d'effectuer la fusion MEEG. Notons que le processus présenté est valide pour le cMEM. Le processus du wMEM est semblable, mais il faut lui ajouter des étapes de transformation du signal en ondelettes.

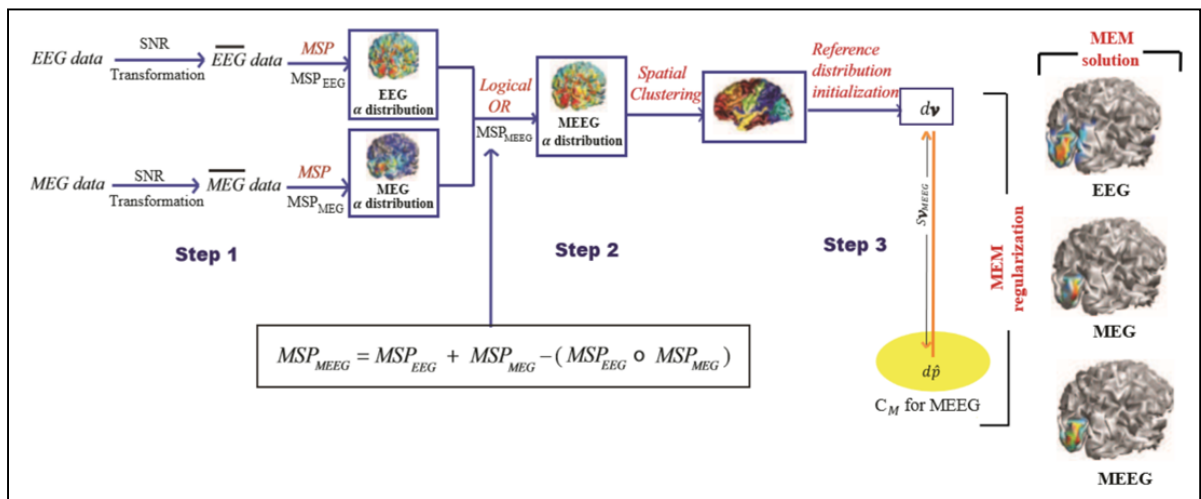


Figure 3.2 Processus pour la fusion MEEG au niveau du cMEM
Tirée de Chowdhury R.A, et coll. (2015)

Brièvement, les étapes pour localiser l'activité corticale électromagnétique à partir des données captées consistent en une normalisation des données afin d'éliminer l'ordre de grandeur différent entre les modalités MEG et EEG. Ensuite, on calcule un degré d'activation de chacune des sources. Ces scores sont fusionnés en utilisant le «OU» logique et on les utilise pour parcelliser le cortex. Cette parcellisation donne la distribution de référence qui est nécessaire au calcul du maximum d'entropie sur la moyenne.

Le processus d'implémentation de la fusion MEEG pour le cMEM aidera pour la deuxième phase du projet qui consiste à l'implémentation de la fusion MEEG au niveau de la localisation d'oscillation, soit en modifiant la fonction wMEM de BEst. La Figure 3.1 donne

un aperçu que c'est l'ajout d'étapes qui effectuent la transformée en ondelette du signal qui distingue le wMEM du cMEM. Ainsi, toujours selon cette même figure, le wMEM contient des fonctions qui lui sont propres et qui devaient être modifiées pour considérer la fusion MEEG. Mais d'abord, puisque les fonctions cMEM et wMEM utilisent des fonctions communes dans BEst, les prochaines lignes expliquent les modifications apportées pour rendre disponible la fusion MEEG dans ces deux fonctions.

3.3.1 La normalisation des données EEG et MEG

Tel qu'on l'observe dans la Figure 3.1, les données captées en MEG et en EEG doivent d'abord être normalisées avant d'être utilisées conjointement. En effet, cette étape est primordiale puisque les unités d'une mesure prise en MEG sont de l'ordre du milliard de fois plus faible que celle qui est prise avec l'EEG. Le potentiel électrique est de l'ordre du microvolt (10^{-6} Volt), alors qu'une donnée captée du champ magnétique cortical se situe dans les femtoteslas (10^{-15} Tesla). D'un point de vue numérique, fusionner ces mesures à l'état brut réduirait au silence le signal de la modalité MEG.

La normalisation des données MEG et EEG équilibre les mesures à un ordre grandeur commune. Il s'agit du "Step 1" de la Figure 3.2. Pour y parvenir, on utilise la technique de (Fuchs et coll., 1998; Ding et Yuan, 2011). Elle repose sur l'utilisation du bruit du signal, soit la *baseline*. On a déjà expliqué la définition de ce signal de référence dans la section sur le MEM de la revue de littérature. En bref, on utilise la variance du signal de référence de chacune des modalités pour normaliser les matrices de l'équation 2.1. Donc, les matrices normalisées du problème direct sont obtenues comme suit :

$$\text{La matrice des données normalisée} = M_{mod}^{norm} = M_{mod} / \bar{\sigma}_{mod}$$

$$\text{La matrice de gain normalisée} = G_{mod}^{norm} = G_{mod} / \bar{\sigma}_{mod}$$

$$\text{La matrice de bruit normalisée} = E_{mod}^{norm} = E_{mod} / \bar{\sigma}_{mod}$$

On obtient le facteur de variance moyenne de chaque modalité comme suit :

- 1) définir la série de données de bruit (*baseline*) avec le même nombre d'échantillons que les données d'intérêt. En calculant une moyenne basée sur autant d'échantillons que le signal d'intérêt, on réduit l'importance d'un évènement non désiré dans le signal de référence (*baseline*);
- 2) calculer l'écart-type moyen (σ) du bruit sur chacun des canaux;

$$\bar{E}_{mod}(i) = \frac{1}{\tau} \sum_{t=1}^{\tau} E_{mod}(i, t) \quad (3.1)$$

$$\sigma_{mod}(i) = \sqrt{\frac{\sum_{t=1}^{\tau} (E_{mod}(i, t) - \bar{E}_{mod}(i))^2}{\tau - 1}} \quad (3.2)$$

τ : Nombre d'échantillons dans le signal de baseline

$E(i, t)$: Amplitude du signal du canal i à l'instant t

mod : Modalité MEG ou EEG

- 3) calculer la moyenne des écarts-types sur tous les canaux. Cette moyenne servira de facteur aux signaux d'intérêts tout en gardant la puissance relative de chaque canal dans chaque modalité;

$$\bar{\sigma}_{mod} = \frac{\sum_{i=1}^q \sigma_{mod}(i)}{q_{mod}} \quad (3.3)$$

Enfin, pour la fusion des modalités MEG et EEG l'équation 2.1 devient:

$$\begin{bmatrix} M_{EEG}^{norm} \\ M_{MEG}^{norm} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} G_{EEG}^{norm} \\ G_{MEG}^{norm} \end{bmatrix} J + \begin{bmatrix} E_{EEG}^{norm} \\ E_{MEG}^{norm} \end{bmatrix} \quad (3.4)$$

3.3.2 La conception d'un modèle a priori par la parcellisation du cortex

Sachant que le cortex est ségrégué, on organise le maillage (du cortex) en K parcelles de plusieurs sources dipolaire ($K \ll N_s$) pour simplifier la résolution du problème. La parcellisation consiste à assembler les sources du maillage du cortex selon un ordre de voisinage établi. Cet ordre c'est la quantité de liaisons minimales requises entre une source et toutes les sources à la limite de la parcelle. L'exemple de la Figure 3.3 illustre bien un voisinage d'ordre 2 autour de la source «S».

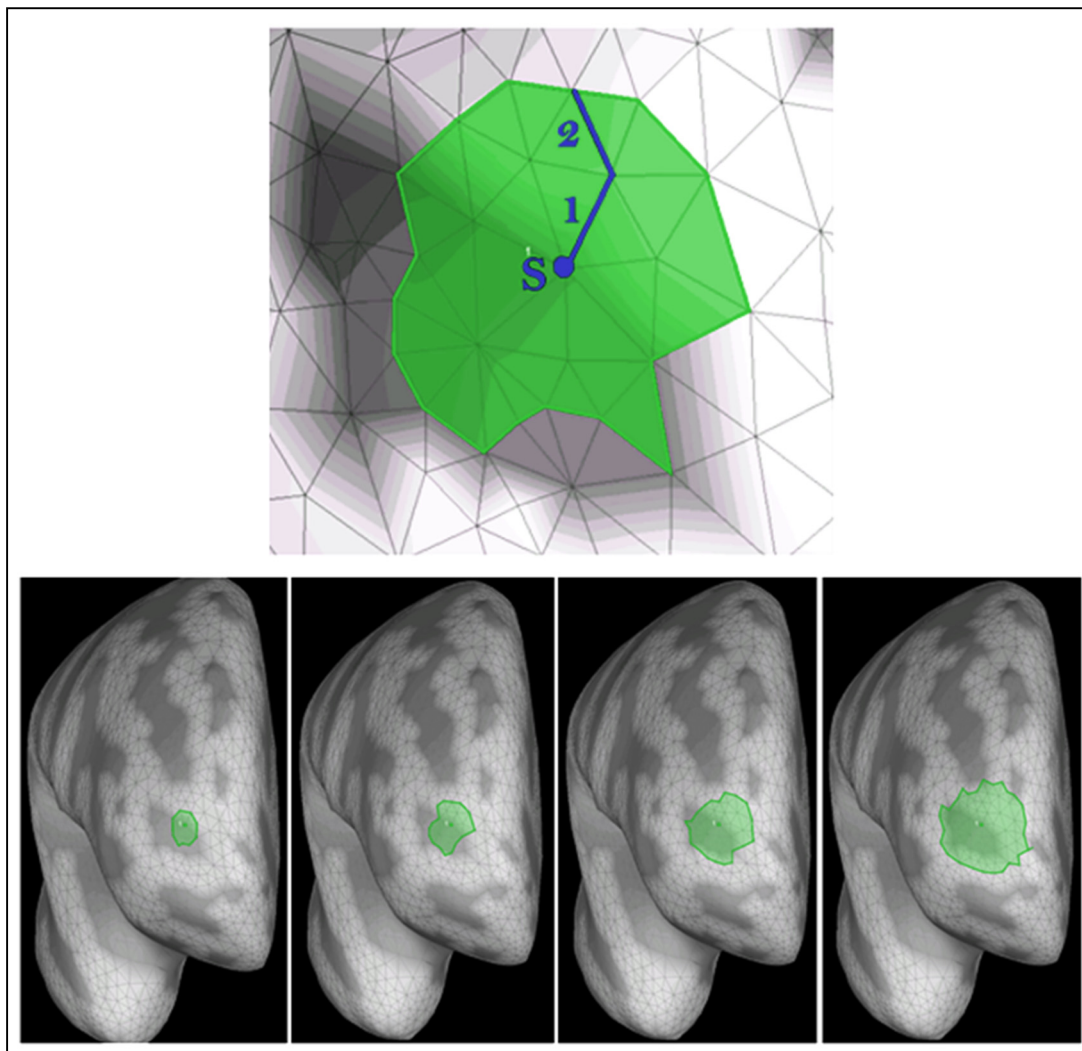


Figure 3.3 Exemple de parcellisation d'ordre 2 (en haut) et respectivement de gauche à droite (en bas), parcellisation d'ordre 1 à 4, positionnée sur un maillage gonflé de 10000 sources (Affichage de l'hémisphère droit du cortex)

L'ordre de voisinage des parcelles permet ainsi d'obtenir une taille de parcelle (voir Figure 3.3). Par contre, augmenter le nombre de parcelles augmente aussi les temps de calcul pour obtenir une localisation puisqu'il y a plus d'éléments à traiter.

La technique de parcellisation est guidée par les données (Lapalme et al. 2006). On doit calculer un coefficient d'activation des sources, appelé score MSP (Prélocalisation Multivariée de Sources (*Multivariate Source Prelocalization*)) (Mattout et al. 2005). Ce score est défini par l'équation suivante :

$$MSP_{mod} = diag \left(\overline{G_{mod}^{norm_r2s2}}^T \cdot \overline{U_{mod}} \cdot \overline{U_{mod}}^T \cdot \overline{G_{mod}^{norm_r2s2}} \right) \quad (3.5)$$

Dans cette équation, la matrice de gain (G) est normalisée par sa somme quadratique⁴. On nommera cette matrice $\overline{G^{norm_r2s2}}$. La matrice «U» est obtenue de la décomposition en valeurs singulières (SVD) de la matrice de gain. En effet, la SVD d'une matrice décompose cette matrice en un produit de trois matrices, par exemple :

$$G_{mod} = U_{mod} \cdot \Sigma_{mod} \cdot V_{mod}^T \quad (3.6)$$

U_{mod} : Matrice carrée orthogonale ($N_c \times N_c$)⁵

Σ_{mod} : Matrice (Nc x Nt)

V_{mod} : Matrice carrée orthogonale de dimension ($N_t \times N_t$)

mod : Modalité MEG ou EEG

⁴ Ne pas confondre avec la normalisation qu'on a expliquée dans la section sur la normalisation des données. Ici, la matrice de gain est factorisée par la somme quadratique de cette même matrice de gain. Afin de différencier les deux types de normalisation, celle qui utilise la normalisation par la somme quadratique sera dorénavant nommée : $norm_r2s2$. L'autre type de normalisation gardera son diminutif connu, soit $norm$.

⁵ Les éléments de U contiennent la variance expliquée de chacun des capteurs selon la matrice de gain. Les colonnes sont orthogonales entre-elles et la norme d'une colonne est unitaire. Chaque ligne d'une colonne donne une contribution de ce capteur en relation avec les autres capteurs. Cette matrice a la particularité d'être triée de sorte que la plus grande variance expliquée est positionnée en première colonne jusqu'à la dernière.

Pour la fusion MEEG, on combine les scores MSP des modalités MEG et EEG. L'objectif est d'obtenir un score entre 0 et 1, tout en utilisant la contribution des deux modalités. C'est donc en utilisant le « OU » logique qu'on obtient le score MSP de la fusion MEEG. En utilisant cet opérateur logique, la parcellisation se fait en utilisant la contribution de l'EEG ou de la MEG. On comprend que dans le cas où l'on a une contribution de l'EEG et de la MEG, le score MSP en sera augmenté. Voici comment le score MSP de la fusion MEEG est calculé :

$$MSP_{MEEG} = MSP_{MEG} + MSP_{EEG} - (MSP_{MEG} \circ MSP_{EEG}) \quad (3.7)$$

Le symbole « \circ » réfère à un produit élément par élément.

Les scores MSP sont traités dans la fonction: `be_create_clusters`⁶. Cette fonction fait la parcellisation en fonction des scores MSP. D'abord, la source ayant le score MSP le plus fort sera le centre de la première parcelle. Cette parcellisation se fait selon l'ordre de voisinage de construction des parcelles. Lorsqu'une source est dans une parcelle, elle n'est plus disponible pour une autre parcelle. Donc, les dernières parcelles seront inévitablement plus petites que les premières. La Figure 3.4 illustre une parcellisation où les couleurs permettent simplement la différenciation des parcelles entre elles.

La normalisation des données ainsi que la méthode de parcellisation en considérant la multimodalité ont permis la fusion MEEG dans le pipeline cMEM de BEst. Ces fonctions sont également utilisées par le pipeline wMEM. Les prochaines sections concernent les autres modifications à faire dans le pipeline du wMEM pour réaliser la fusion MEEG, ainsi que pour valider son fonctionnement.

⁶ À la base, ce n'était pas la fonction `be_create_clusters` qui était utilisée dans le cMEM. Le pipeline utilisait une autre méthode, mais on obtenait de mauvais résultats. De plus, ce qui était implémenté ne fonctionnait pas avec de la multimodalité. Puisque `be_create_clusters` avait fait ses preuves dans l'étude de Chowdhury RA et coll., 2015, on a simplement retiré le code qui ne fonctionnait pas pour le remplacer par cette fonction.

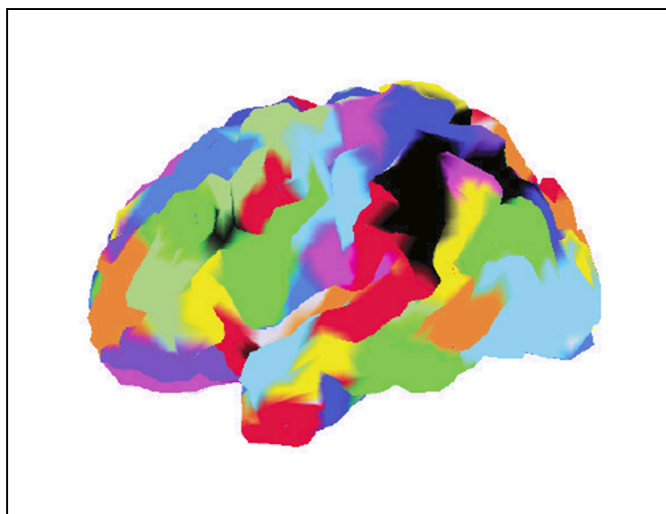


Figure 3.4 Exemple de parcellisation du cortex
Tirée de Lemay E. (2010)

3.4 Représentation temps-fréquences

Le wMEM traite l'information dans une représentation par ondelettes discrètes des signaux MEG/EEG. Le signal peut alors être visualisé en positionnant chacun des coefficients obtenus de la transformée en ondelettes dans un plan temps-échelles (T-S). Fait à noter, l'aire de chaque boîte du plan temps-échelles est identique. La Figure 3.5 illustre un exemple de signaux EEG et de son équivalent positionné dans un plan temps-échelles. Ce plan contient la moyenne quadratique des coefficients en ondelettes sur tous les capteurs EEG. Ces coefficients sont représentés par des boîtes avec une intensité de gris. La boîte la plus foncée est le coefficient en ondelette qui aura la plus grande énergie dans le signal en ondelettes. L'intensité de gris est donc proportionnelle au rang de la boîte selon le nombre de boîtes représentées. Notons ici que certaines boîtes ont préalablement été éliminées. Par exemple, dans la Figure 3.5, seulement 99%⁷ de l'énergie totale disponible dans le signal est représentée et gardée. D'ailleurs, il est possible d'observer l'absence de quelques boîtes à l'échelle quatre, mais aussi l'absence totale de boîtes aux échelles 1 à 3.

⁷ Le pourcentage de puissance est maintenant affiché dans le titre du plan temps-échelles. (Cf. Figure 3.5)

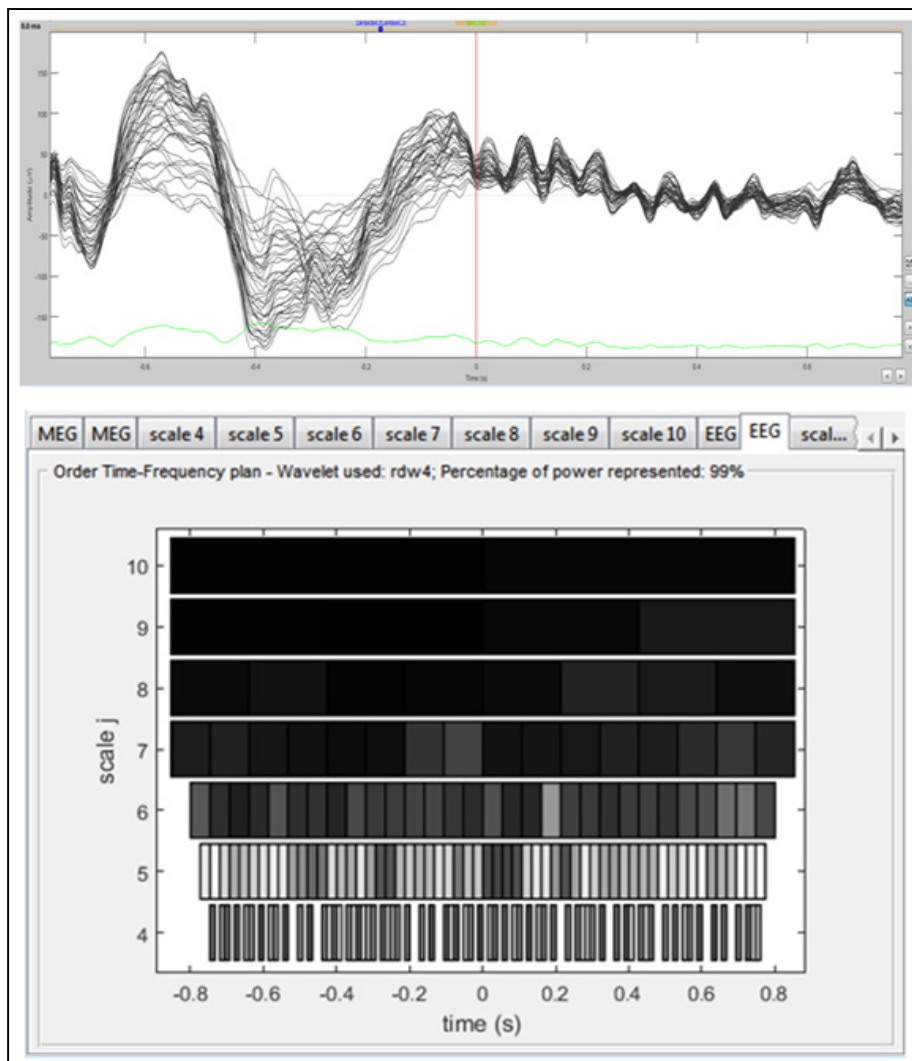


Figure 3.5 Signaux EEG et de son équivalent dans un plan temps-échelles ordonné (Signaux du sujet 16927, fuseau #1)

Une amélioration au niveau du contraste visuel du plan temps-fréquences permet maintenant d'afficher les coefficients en ondelettes en énergie relative (Figure 3.6). La somme des N coefficients gardés (les mêmes qu'à la Figure 3.5) de ce nouveau plan donne un.

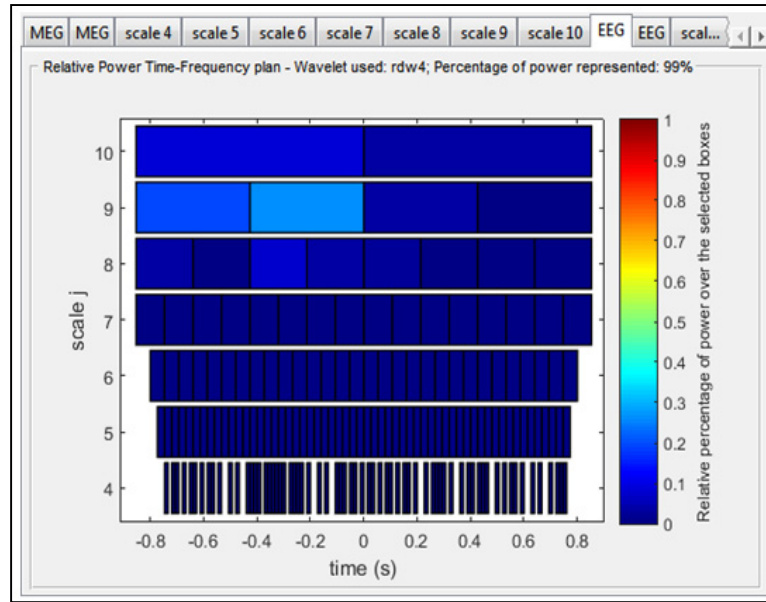


Figure 3.6 Plan T-S affiché en énergie relative
(Signaux du sujet 16927, fuseau #1)

Tel que la barre de couleur l'indique, chaque coefficient (W) aura une couleur selon son niveau d'énergie, par rapport à l'énergie totale du signal gardé.

$$Couleur = \frac{\sum_{Capteurs} |W_{int\acute{e}r\acute{e}t}|^2}{\sum_{i=1}^N \sum_{Capteurs} |W_i|^2} \quad (3.8)$$

Cette nouvelle méthode d'affichage facilite la visualisation des boîtes importantes en énergie. Notons que les deux options de plans restent toutefois disponibles et sont toutes deux calculées lorsqu'on sélectionne l'option d'afficher ces plans.

Dans l'exemple de la Figure 3.6, on a préalablement filtré 1% de la puissance totale du signal dans la fenêtre d'analyse d'intérêt qui est de -750ms à 750ms. Des coefficients restant, on observe aisément la boîte en bleu clair à l'échelle $j=9$, centrée à environ -0.2s. Ce coefficient contient environ 30% de la puissance totale du signal restant (99% du signal initial). Cette boîte renseigne qu'un événement important apparaît dans le signal entre -0.4 et 0 seconde, à

l'échelle $j=9$. Les échelles correspondent à une bande de fréquence. Les fréquences attribuées à chacune des échelles sont obtenues en utilisant la fréquence d'échantillonnage ($f_{ech} = 1200\text{Hz}$ dans notre cas) et l'échelle (j) comme suit :

$$f_{jmin} = \frac{f_{ech}}{2^{j+1}} \quad (3.9)$$

$$f_{jmax} = \frac{f_{ech}}{2^j} \quad (3.10)$$

Selon les équations précédentes, la première échelle ($j=1$) aura une fréquence maximale de $1200\text{Hz}/2^1=600\text{Hz}$ et elle se terminera au début de la deuxième échelle, soit une fréquence minimale de $1200\text{Hz}/2^2=300\text{Hz}$. On répète cette division dyadique jusqu'aux nombres d'échelles que contient le signal d'intérêt. On obtient ce nombre à partir du nombre de divisions dyadiques du nombre d'échantillons temporels que contient le signal d'intérêt. Par exemple, un signal avec 1024 échantillons contient 10 échelles, car $2^{10} = 1024$.

Tableau 3.1 Bandes de fréquences associées aux échelles d'une f_{ech} de 1200 Hz

Échelles	Bande de fréquences (Hz)
1	300 à 600
2	150 à 300
3	75 à 150
4	37.5 à 75
5	18.75 à 37.5
6	9.38 à 18.75
7	4.69 à 9.38
8	2.34 à 4.69
9	1.17 à 2.34
10	0.59 à 1.17

À partir du Tableau 3.1, il est possible d'affirmer que la sélection en bleu clair de la Figure 3.6 est l'onde lente présente dans ce signal.

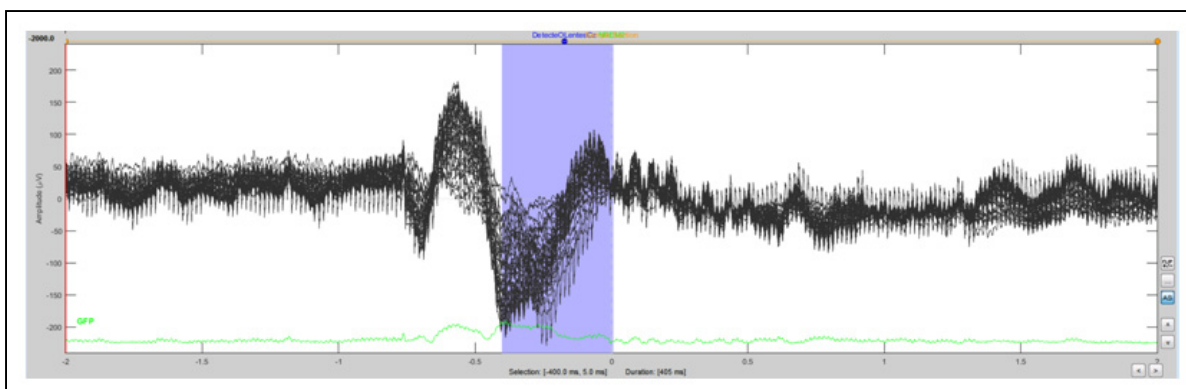


Figure 3.7 Signaux du sujet 16927, fuseau #1 pris en exemple pour le calcul du plan temps-échelle, on a en partie une onde lente contenue dans la fenêtre en bleu

Comme il a déjà été mentionné, les signaux à l'étude dans ce travail contiennent des fuseaux et des ondes lentes de sommeil. Puisque ces marqueurs sont dans une bande spectrale étroite, on utilise le wMEM pour les localiser.

3.5 Modifications de fonctions pour considérer la fusion MEEG dans le wMEM

Mis à part les modifications expliquées dans la section sur la fusion commune au cMEM et wMEM, les modifications afin de considérer la fusion MEEG dans le wMEM de Brainstorm sont disponibles dans l'ANNEXE I. Notons toutefois un des changements importants, soit la sélection des boîtes du plan temps-échelle pour créer la parcellisation. Dans le wMEM, la transformée en ondelettes est effectuée sur les signaux MEG et EEG séparément. On obtient donc deux plans T-S. Sachant que par défaut on ne garde que 99% de l'énergie, le filtrage des boîtes les moins importantes peut ne pas être les mêmes d'une modalité à une autre. La modification pour considérer la fusion des modalités consiste dorénavant à sélectionner les boîtes sélectionnées dans les deux modalités lorsqu'au moins un des deux coefficients se retrouve dans le plan T-S. Donc, les boîtes préalablement éliminées seront de nouveau considérées pour la localisation de l'activité corticale si elles sont considérées dans l'autre modalité et vice-versa.

3.6 Validation du fonctionnement de la fusion MEEG dans Brainstorm

Les statistiques AUC et SD

L'aire sous la courbe ROC (AUC-ROC pour "*Area Under Receiver Operating Characteristic Curve*") et la dispersion spatiale (SD pour "*Spatial Dispersion*") sont deux statistiques utilisées pour valider la performance de la fusion MEEG. De plus, la statistique AUC est adaptée pour un modèle de source distribué (Grova et coll., 2006). Elle définit un critère de sensibilité et de spécificité⁸ d'une localisation par rapport à un "gold standard"⁹ connu. L'AUC est donc une probabilité d'obtenir ce "gold standard". La courbe ROC renseigne sur cette probabilité, car elle est construite en utilisant la sensibilité en fonction de la spécificité :

$$\text{Sensibilité} = f(1 - \text{spécificité}) \quad (3.11)$$

Pour obtenir la mesure AUC, il faut utiliser le même nombre de sources actives de celles qui ne le sont pas. On sélectionne toutes les sources réellement actives, puisqu'il y en beaucoup moins que de sources inactives. Un sous-ensemble de sources inactives sera choisi au hasard. Notons qu'il y a une plus grande probabilité d'activation des sources théoriquement inactives lorsqu'elles sont à proximité de celles qui sont actives, que l'inverse. Pour pallier ce biais, on effectue deux calculs d'AUC, soit l'AUC_{proche} et l'AUC_{éloigné}. L'AUC_{final} sera la moyenne de ces deux quantités (Grova et coll., 2006). Cette étape est répétée plusieurs fois afin d'obtenir la courbe ROC provenant de l'équation 3.11. La probabilité d'activation de la source est le point qui offre le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité. Il s'agit du « coude » de la courbe ROC.

⁸ Une mesure de sensibilité ne vient jamais sans la spécificité. Par exemple, si on localise toutes les sources réellement en activités. On a 100% de sensibilité. Par contre, si on localise aussi des sources qui ne doivent pas être en activités. La spécificité n'est alors pas de 100%.

⁹ Il s'agit d'une localisation théorique (sources actives) définie par l'utilisateur.

Les paramètres de sensibilité et de spécificité sont obtenus comme suit :

$$Sensibilité = \frac{VP}{(VP + FN)} \quad (3.12)$$

$$Spécificité = \frac{VN}{(VN + FP)} \quad (3.13)$$

Où:

- VP = Vrai positif : le nombre de sources localisées qui sont en activités et qui sont des sources réellement active;
- FN = Faux négatif : le nombre de sources qui ne sont pas en activités dans celles qui sont des sources réellement active;
- FP = Faux positif : le nombre de sources qui sont en activités dans celles qui ne sont pas des sources réellement active;
- VN = Vrai négatif : le nombre de sources qui ne sont pas en activités dans celles qui ne sont pas des sources réellement active.

Même si c'est impossible, un test parfait voudrait que la sensibilité = 1 par l'absence de FN, et que la spécificité = 1 par l'absence de FP. Ceci impliquerait de retrouver toutes les sources qui ont été en activité et seulement celles-ci. Dans ce travail, on considère un score AUC satisfaisant lorsqu'il dépasse le seuil de 0.8.

La deuxième statistique pour valider l'outil de fusion MEEG est la dispersion spatiale (SD). La SD donne une précision supplémentaire sur les résultats de l'AUC puisqu'elle renseigne sur l'étalement de la reconstruction des sources (Molins et coll., 2008). La SD mesure donc l'étendue spatiale de la distribution des sources environnant les sources théoriquement actives. C'est une mesure de l'erreur de localisation. Ainsi, selon l'équation 3.14, le principe consiste à mesurer la distance minimale entre chacune des sources à l'extérieur de celles qui sont théoriquement actives et d'utiliser ensuite l'intensité de courant de chacune des sources comme une masse. Tel un bras de levier, les sources éloignées des sources théoriquement actives influencera plus négativement la statistique SD plus leur intensité est grande.

$$SD(j) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^p \left(\min_{j \in \theta} (D(i, j)) \hat{f}^2(i, \tau_0) \right)}{\sum_{i=1}^p \left(\hat{f}^2(i, \tau_0) \right)}} \quad (3.14)$$

Où,

- p correspond au nombre de sources du cortex;
- $\min_{j \in \theta} (D(i, j))$ correspond à la distance euclidienne minimale entre les sources i et j qui est dans la région de simulation θ ;
- $\hat{f}^2(i, \tau_0)$ représente l'amplitude au carrée de la source i au temps d'intérêt (τ_0).

Simulations pour validation

Une mesure de performance nécessite de connaître les sources recherchées sur le cortex, soit de définir un gold standard. On simule de l'activité dans une région corticale pour définir une référence. On applique ensuite le problème direct à l'activité du gold standard pour obtenir l'activité sur les capteurs. On ajoute du bruit sur les mesures des capteurs et on localise l'activité corticale de nouveau (problème inverse). On compare le résultat de localisation avec la région simulée (référence). Un schéma bloc de ces étapes est présenté ici :

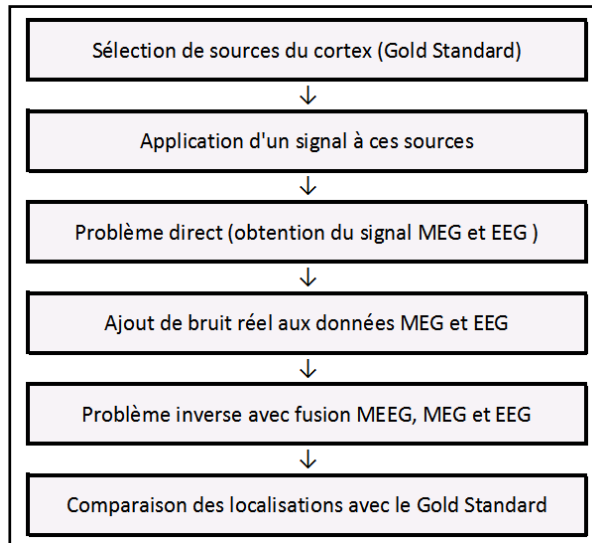


Figure 8 Validation par simulations

La revue de littérature a mis en lumière que le cMEM et le wMEM sont deux méthodes différentes d'estimation de l'activité corticale. Le cMEM est approprié dans des événements large bande et énergétique. Ainsi, pour valider le code du cMEM, les simulations utilisent un modèle de pointe épileptique (Figure 3.9), puisque son SNR est très élevé (énergétique). Notons que le rapport signal sur bruit est obtenu de la valeur maximale de l'oscillation sur la variance du signal de bruit.

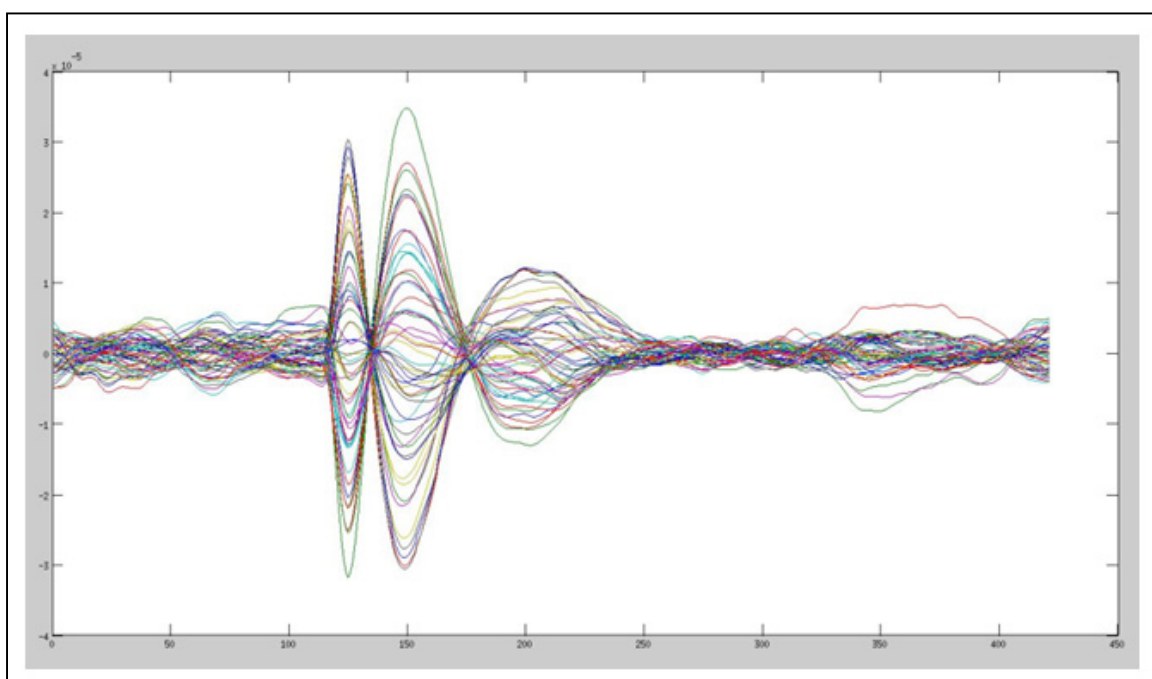


Figure 3.9 Exemple de simulation d'une pointe épileptique avec bruit de fond sur l'EEG

En ce qui concerne le wMEM, il est de mise d'utiliser un modèle de fuseau de sommeil numérique (Figure 3.10). Le wMEM est davantage conçu pour localiser un événement à bande étroite et avec peu d'énergie. Un fuseau (11-15Hz) est alors un bon exemple puisqu'il n'est pas de grande amplitude. C'est d'ailleurs la variation soudaine de fréquences du fuseau par rapport au signal de référence, généralement en deçà de 10Hz dans le stade 2 du sommeil, qui fait en sorte qu'un fuseau sera vu par le wMEM.

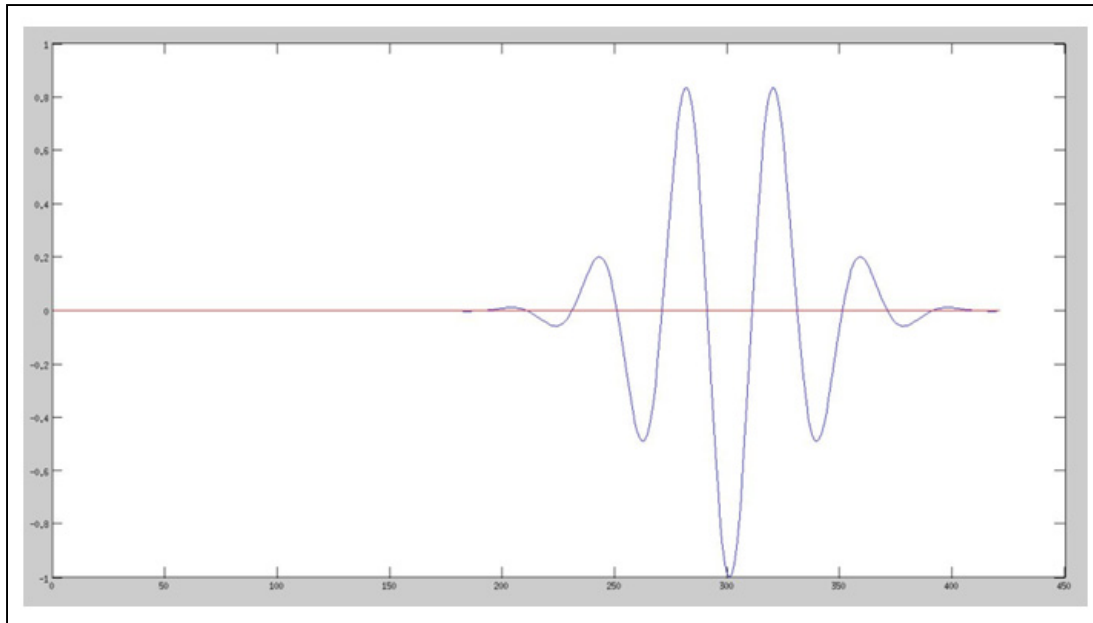


Figure 3.10 Oscillation à 15 Hz utilisée pour les simulations du wMEM

Pour les simulations, le fuseau numérique sera superposé à un bruit de fond réel tel que l'exemple de la Figure 3.11 l'illustre. Il est à noter que le bruit utilisé provient de signaux de sujets épileptiques à l'état d'éveil. On utilise les mêmes bruits pour le wMEM et le cMEM.

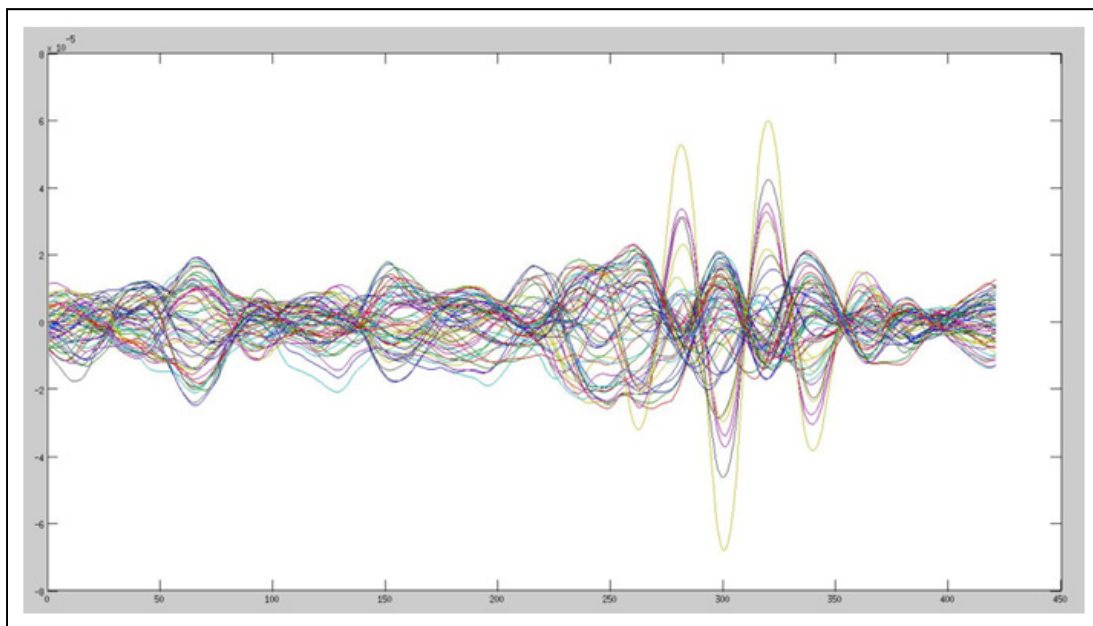


Figure 3.11 Oscillation à 15 Hz superposés à un bruit de fond réel sur l'EEG (SNR = 10)

Pour obtenir une statistique fiable, on doit obtenir plusieurs valeurs d'AUC et de SD. Ainsi, on simule 100 régions d'intérêts construites aléatoirement sur le cortex. Il est à noter qu'on utilise les mêmes régions pour valider le cMEM et le wMEM. Aussi, il y aura deux cas pour chaque région de tests. Les régions seront d'abord construites en utilisant une extension spatiale de 3 et ensuite de 4. L'extension spatiale réfère à l'ordre de voisinage, rappelons qu'on peut voir un exemple de la superficie de ces extensions spatiales dans la Figure 3.3. Finalement, pour chacune des simulations, on localise l'activité en reconstruisant avec des parcelles d'extension spatiale de 4. En résumé, pour valider la fusion MEEG dans Brainstorm, on effectue les étapes suivantes:

Production de données simulées

- 1) définition aléatoire d'une source du maillage à partir de laquelle on définit une région active avec un ordre de voisinage de construction n ($n=3$ ou 4);
- 2) application d'un signal de simulation à cette région et rien aux autres sources;
- 3) calcul du problème direct, soit d'obtenir l'activité des capteurs en fonction de l'activité des sources, en utilisant les matrices de gains MEG et EEG;
- 4) addition d'une baseline choisie au hasard, aux signaux sur les capteurs. La baseline provient d'une banque de signaux de patients épileptiques éveillés ou aucun événement significatif n'a été détecté;

Localisation

- 5) localisation de l'activité sur le cortex en utilisant le même maillage¹⁰ qu'initialement pour les modalités MEG, EEG et la fusion MEEG. Les parcelles en activités seront d'ordre de voisinage de reconstruction 4;
- 6) calcul des statistiques AUC et SD en utilisant la localisation et le gold standard;
- 7) répétitions des étapes 1 à 6 pour les 100 simulations.

¹⁰ Pour démontrer la fonctionnalité de la fusion dans le cadre du wMEM, mieux vaut utiliser un maillage différent à la création de la simulation et à la localisation de l'activité.

Une fois les étapes 1 à 7 effectuées pour le cMEM, on répète pour le wMEM en utilisant les mêmes sources pour générer les régions actives. Les résultats statistiques sont ensuite positionnés dans un graphique de type boîte à moustache¹¹.

La validation de la fusion MEEG

Chaque simulation applique un signal (pointe épileptique ou fuseau) à une région du cortex. À titre d'exemple, une des simulations est illustrée par la région en rouge de l'image en haut de la Figure 3.12. Cette figure montre également l'activité localisée selon les modalités EEG, MEG et MEEG obtenues par des méthodes cMEM et wMEM.

Chaque localisation (reconstruite) sera comparée à la région en rouge initiale. Le but, ici, est de mesurer la performance de l'algorithme de reconstruction. Par exemple, dans la simulation de la Figure 3.12 on observe que l'EEG retrouve la région d'intérêt, mais déborde à l'extérieur de cette région. Elle est donc sensible, mais au prix d'une bonne spécificité. De son côté, la MEG est moins sensible, mais bien spécifique. La fusion est quant à elle un compromis intéressant des deux. Tel est le bénéfice recherché dans la fusion multimodale.

¹¹ Ce type de graphique est employé pour visualiser rapidement la disparité des résultats. Une petite boîte avec de courtes moustaches illustre que chaque simulation donne environ les mêmes résultats. L'inverse montre que l'outil est plus ou moins efficace. Plus de détails sur ces graphiques dans le chapitre des résultats.

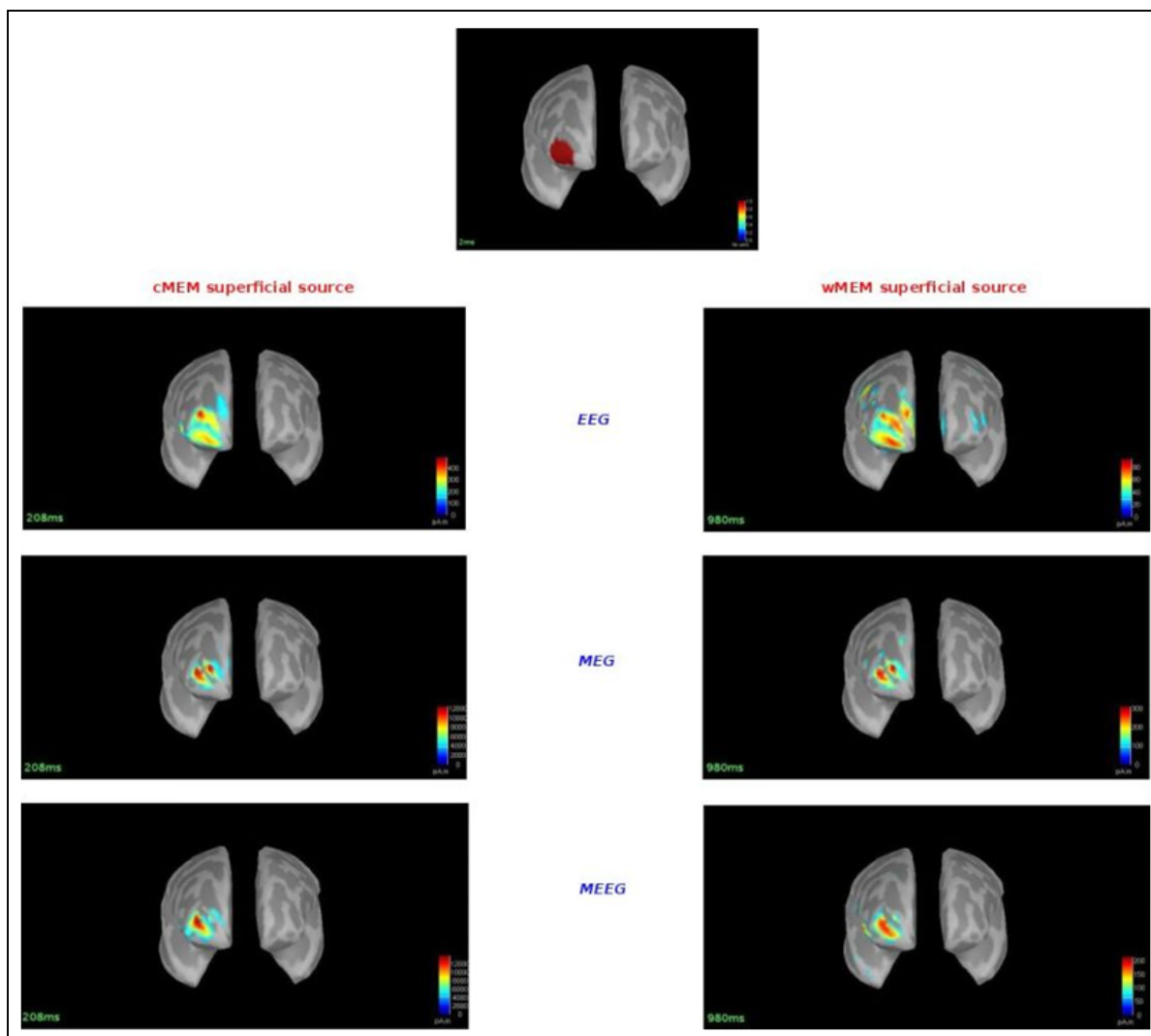


Figure 3.12 Exemples de localisations EEG, MEG et fusion MEEG pour le cMEM et le wMEM d'une simulation de région en activité sur le cortex (figure en haut)

Malgré ce que l'on observe dans la Figure 3.12, on ne peut pas tirer de conclusion, car il ne s'agit là que d'une seule simulation. En effet, la Figure 3.13 est une autre simulation où les résultats sont médiocres, surtout pour le wMEM. Dans ce cas particulier, les sources en profondeur semblent être plus difficiles à localiser. Pour une validation générale, les statistiques AUC et SD de 100 simulations de régions obtenues aléatoirement sur le cortex seront calculées.

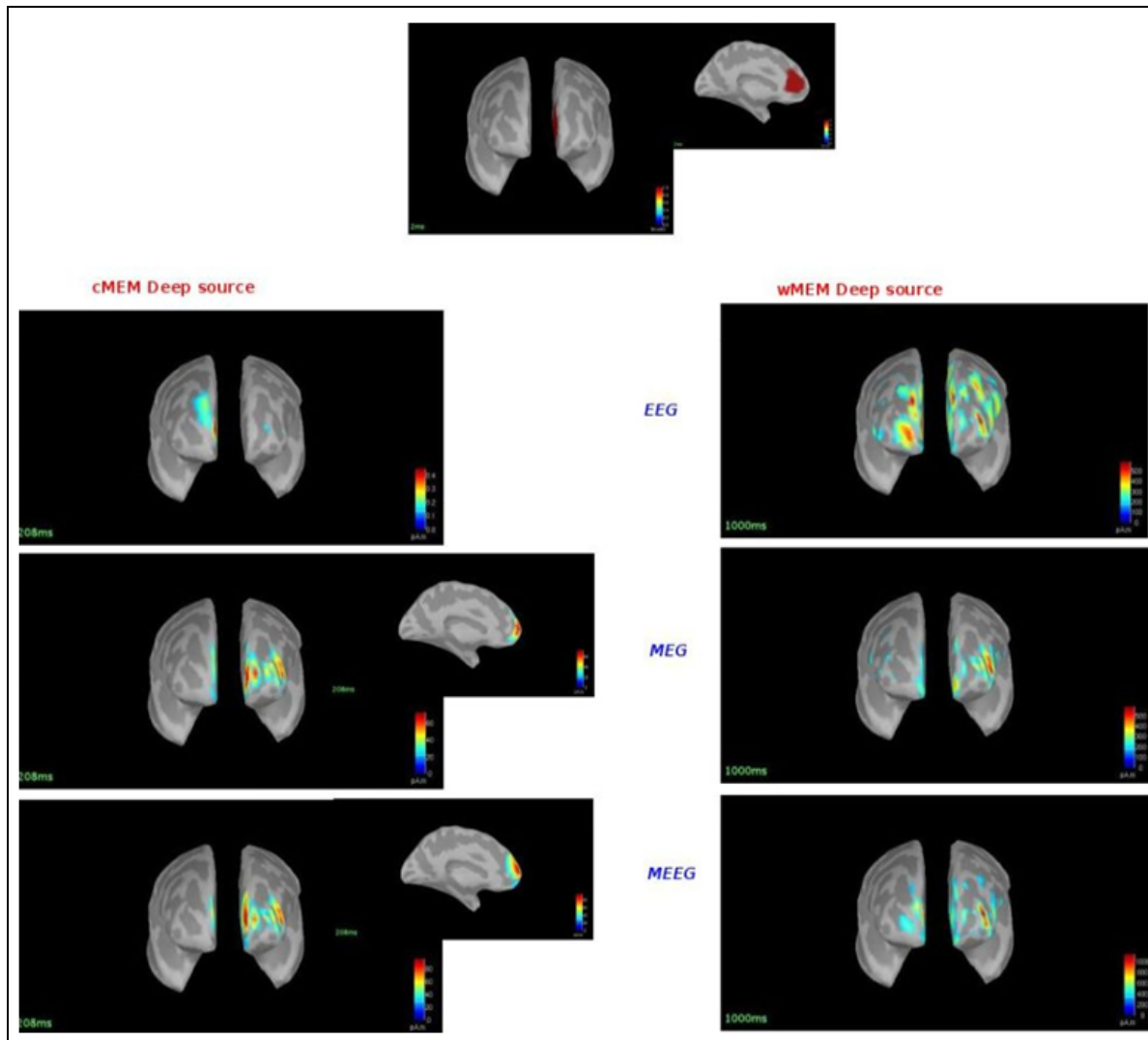


Figure 3.13 Autre exemple de localisation EEG, MEG et fusion MEEG pour le cMEM et le wMEM d'une simulation de région en activité sur le cortex (figure en haut)

Les statistiques AUC et SD s'interprètent bien dans un graphique de type boîte à moustaches¹². La Figure 3.14 affiche les résultats de l'AUC des 100 simulations pour une extension spatiale de construction de 3 et de reconstruction de 4. La statistique d'AUC devrait être la plus élevée possible, 1 étant le maximum. Ce chiffre signifie que l'on détecte

¹²Les graphiques boîtes à moustaches contiennent 3 lignes horizontales qui forment la boîte. Il s'agit du 1er quartile, de la médiane et du 3e quartile des résultats. Les 2 lignes aux extrémités des «moustaches» sont les valeurs limites «normal» observées. Les points à l'extérieur sont des données aberrantes.

toutes les régions actives et seulement ceux-là. Rappelons qu'on considère le seuil de performance à 0.8.

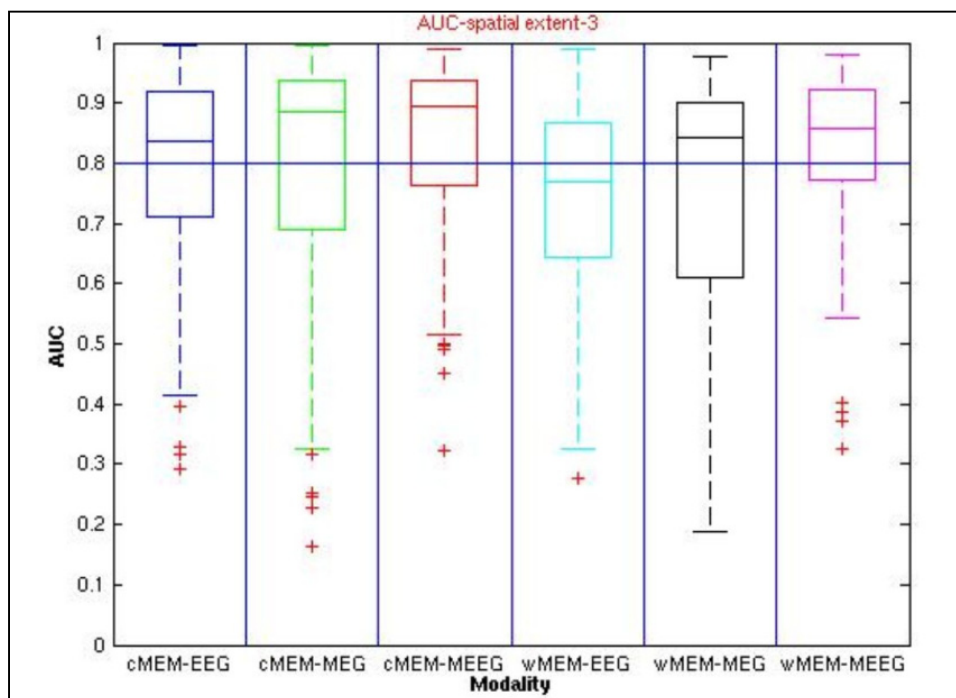


Figure 3.14 Résultats AUC de 100 simulations d'extension spatiale de construction de 3 et reconstruction de 4

Dans la Figure 3.14, on observe d'abord que la fusion MEEG est à la fois plus sensible et plus spécifique que les modalités EEG et MEG prises séparément, et ce, aussi bien pour le cMEM que pour le wMEM. Ceci est vérifiable par la position de la boîte dans le graphique, mais aussi par l'épaisseur de la boîte qui renseigne sur la stabilité des résultats. Une boîte mince indique qu'on retrouve la région avec plus ou moins la même erreur, peu importe la région du cerveau qui est en activité. Par contre, une boîte très large, comme l'indique le wMEM-MEG, informe que certaines régions sont plus difficiles à localiser. D'ailleurs, on remarque que le wMEM bénéficie grandement de la fusion MEEG. En effet, c'est elle qui offre la plus grande stabilité des résultats.

Toujours selon le graphique de la Figure 3.14, on observe également que le cMEM est plus sensible et spécifique que le wMEM. Toutefois, il faut se rappeler que les signaux de

simulations utilisés ne sont pas les mêmes, alors que les signaux de bruits sont les mêmes pour le cMEM et le wMEM. Il y aura d'ailleurs une discussion sur le sujet dans le chapitre discussion.

La deuxième statistique concerne la dispersion spatiale (SD) des simulations (Figure 3.15). On veut obtenir la dispersion la plus faible possible.

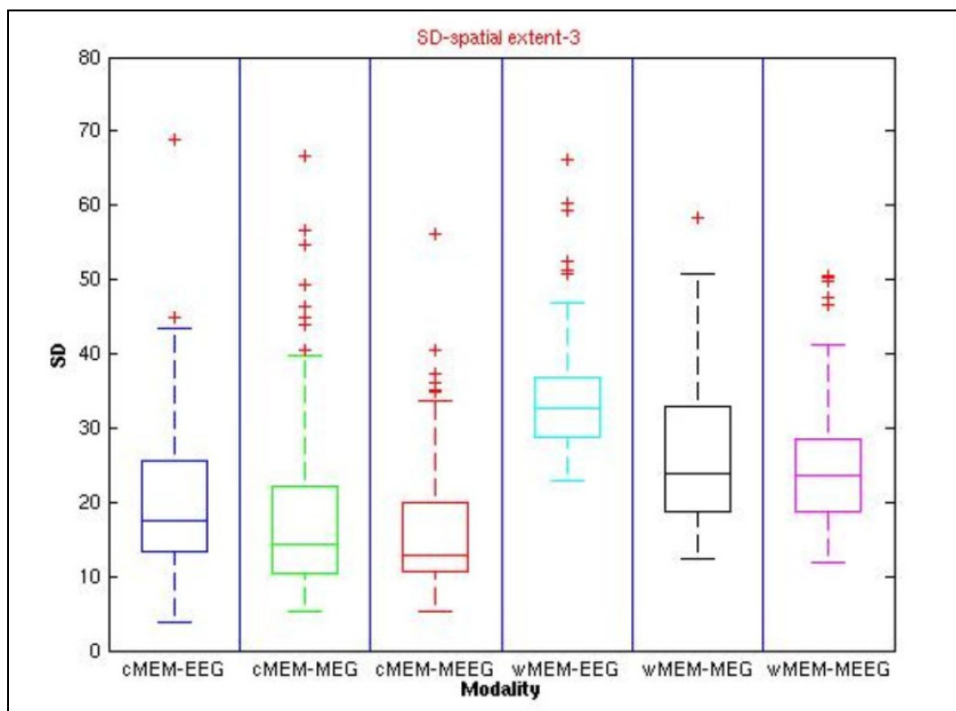


Figure 3.15 Résultats SD de 100 simulations d'extension spatiale de construction de 3 et reconstruction de 4

Selon la Figure 3.15, les résultats de SD sont plus focaux avec la fusion autant pour le cMEM que le wMEM. Ici aussi, le cMEM surpasse le wMEM dans cette catégorie de tests. On peut alors interpréter les résultats comme le fait que le wMEM retrouve de plus grandes régions, ce qui réduit la spécificité. Cependant, en considérant ce fait, combiné aux résultats d'AUC, on peut dire que la sensibilité du wMEM est très bonne, voir même aussi bonne que le cMEM. Les écarts obtenus entre la fusion MEEG du wMEM par rapport au cMEM seraient donc relatifs à la spécificité et non pas à la sensibilité.

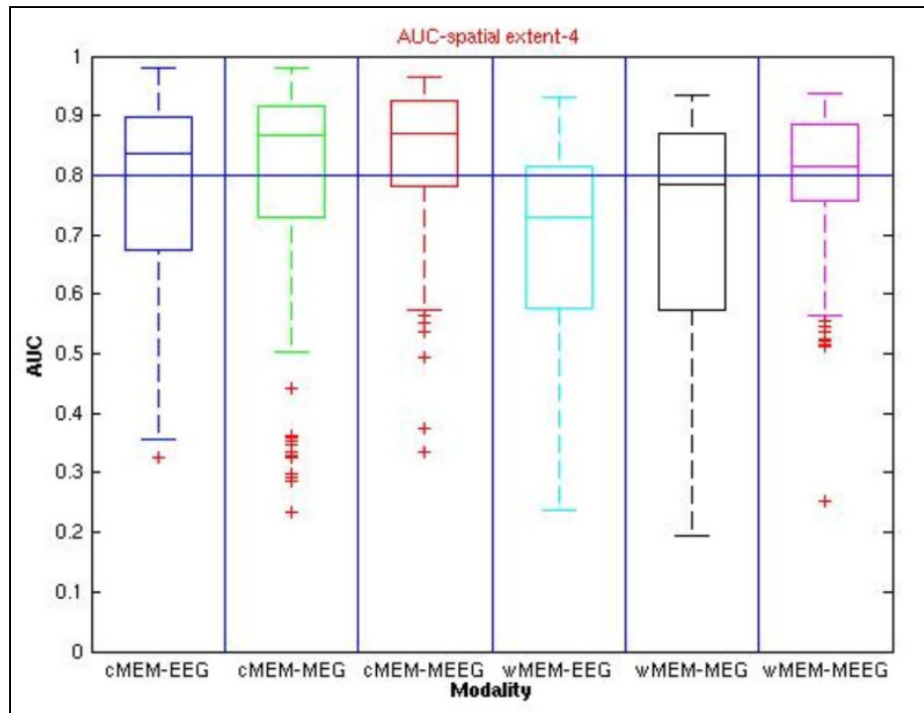


Figure 3.16 Résultats AUC de 100 simulations d'extension spatiale de construction de 4 et reconstruction de 4

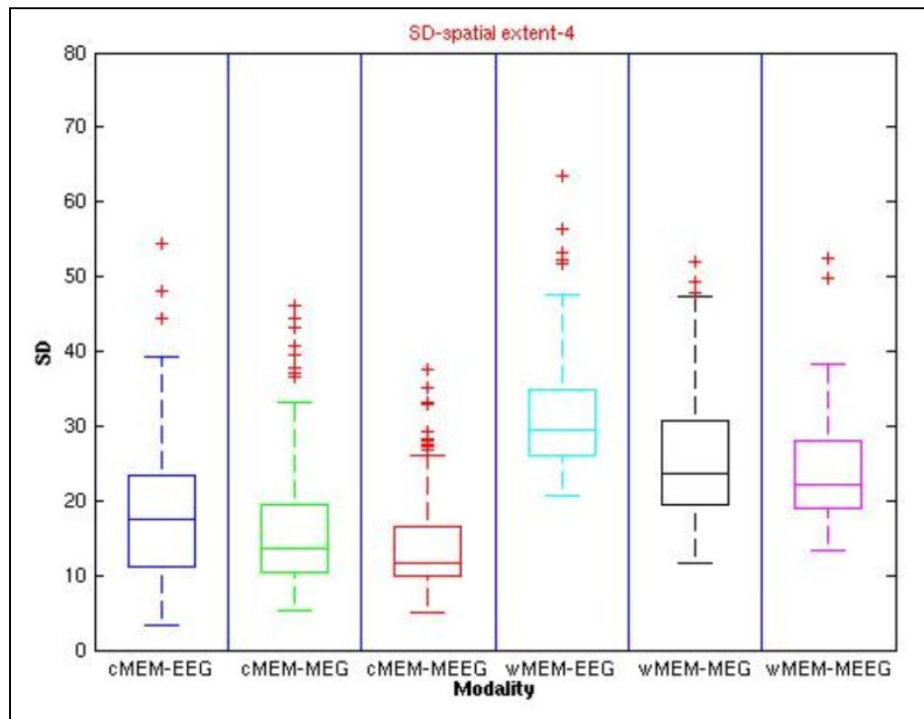


Figure 3.17 Résultats SD de 100 simulations d'extension spatiale de construction de 4 et reconstruction de 4

Les Figure 3.16 et Figure 3.17 s'interprètent de la même façon que précédemment, mais à la différence qu'on a là des régions d'activités corticales d'ordre 4 au lieu d'ordre 3. Les régions à localiser étant plus étendues, il est plus facile d'omettre quelques sources réellement actives. Ceci est visible par le décalage des boîtes vers le bas pour la Figure 3.16 par rapport à la Figure 3.14. Par contre, les boîtes sont plus minces. Ceci est sans doute dû au fait qu'il est moins facile de déborder à l'extérieur de la région à obtenir puisque cette région est plus large. Enfin, la spécificité est plus efficace lorsqu'on recherche de plus grandes régions, mais la sensibilité l'est moins.

Une autre statistique intéressante consiste à représenter l'AUC des localisations en fonction de la position de la source initiale qui a permis de générer la région en activité sur le cortex. Ceci permet de mesurer l'efficacité de l'algorithme à localiser différentes régions du cortex. Par exemple, dans le cas de la Figure 3.12, on réussit à bien localiser la région en activité, puisqu'elle est près des capteurs EEG et MEG. Cependant, dans le cas d'une région plus profonde comme dans la Figure 3.13, la localisation a été plus difficile. On peut donc s'attendre à une moins bonne statistique AUC. Les résultats AUC de la MEG, de l'EEG et de la fusion MEEG sont donc tracés dans un graphique selon la distance entre la source qui génère la simulation et le centre du cerveau¹³. La Figure 3.18 illustre les résultats pour le wMEM seulement.

¹³ Ici, le centre du cerveau est situé au centre de la base du triangle isocèle entre les deux oreilles et le nez. Cette information spatiale est obtenue de l'IRM de chacun des sujets.

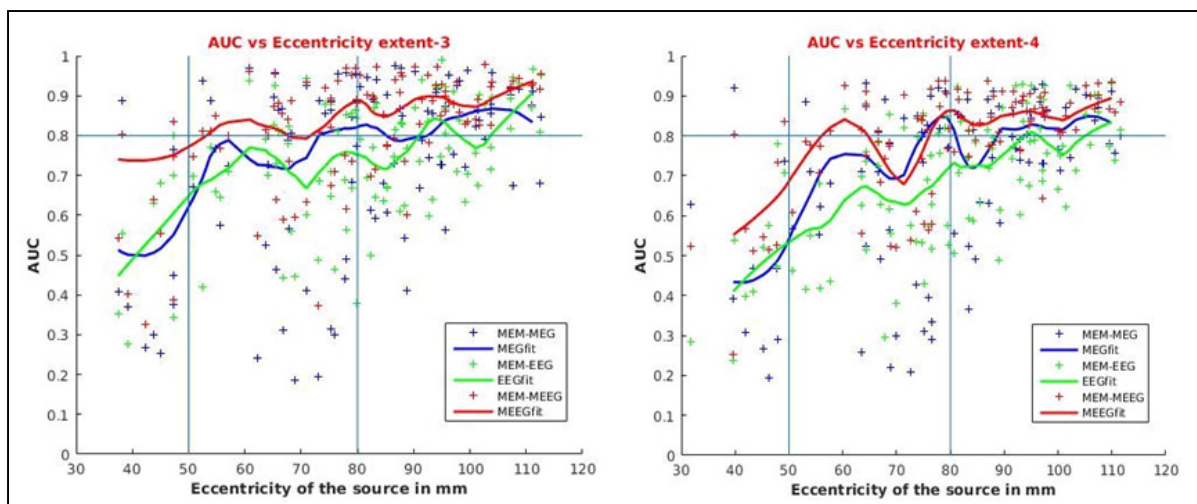


Figure 3.18 Résultats AUC positionnés dans un graphique selon la distance de la région à localiser et le centre du cerveau. À gauche, les régions de simulations sont d'extension spatiale de construction de 3 et à droite de 4

Les résultats concernant le cMEM sont tirés des travaux de Chowdhury R.A. et coll., 2015. On peut toutefois mentionner qu'à l'instar du wMEM, peu importe la région à localiser, la fusion MEEG donnera toujours un résultat plus sensible et plus spécifique par rapport aux résultats des modalités individuelles. En effet, la ligne rouge (MEEG) est en moyenne toujours supérieure aux lignes vertes et bleu qui représentent respectivement l'EEG et la MEG. D'ailleurs, l'EEG voit mal les régions profondes, mais apporte quand même de l'information pour que la fusion MEEG soit grandement supérieure à la MEG. Ceci est très bien observable dans le graphique pour des excentricités plus petites que 50 mm. On note également qu'il est préférable d'utiliser de plus petites parcelles lorsqu'on doit localiser des régions profondes du cortex. D'un autre côté, pour des régions moins profondes, utiliser une plus grande parcelle donne des résultats AUC similaires, mais une dispersion spatiale moins grande.

Depuis le début, le paramètre d'extension spatiale de reconstruction des parcelles était fixé à 4, mais il y a eu une variante pour ce paramètre. En effet, pour le wMEM seulement on répète les étapes, mais en faisant varier l'extension spatiale de reconstruction de 3 à 6 au lieu de le fixer à 4. On ne l'avait pas fait dans le premier cas de test puisque varier cette extension ne change pas au niveau du cMEM (Chowdhury et coll., 2015). On avait fait l'hypothèse que

ce serait également le cas au niveau du wMEM. Voici, maintenant les résultats comparatifs pour l'ordre de reconstruction des parcelles variant de 3 à 6.

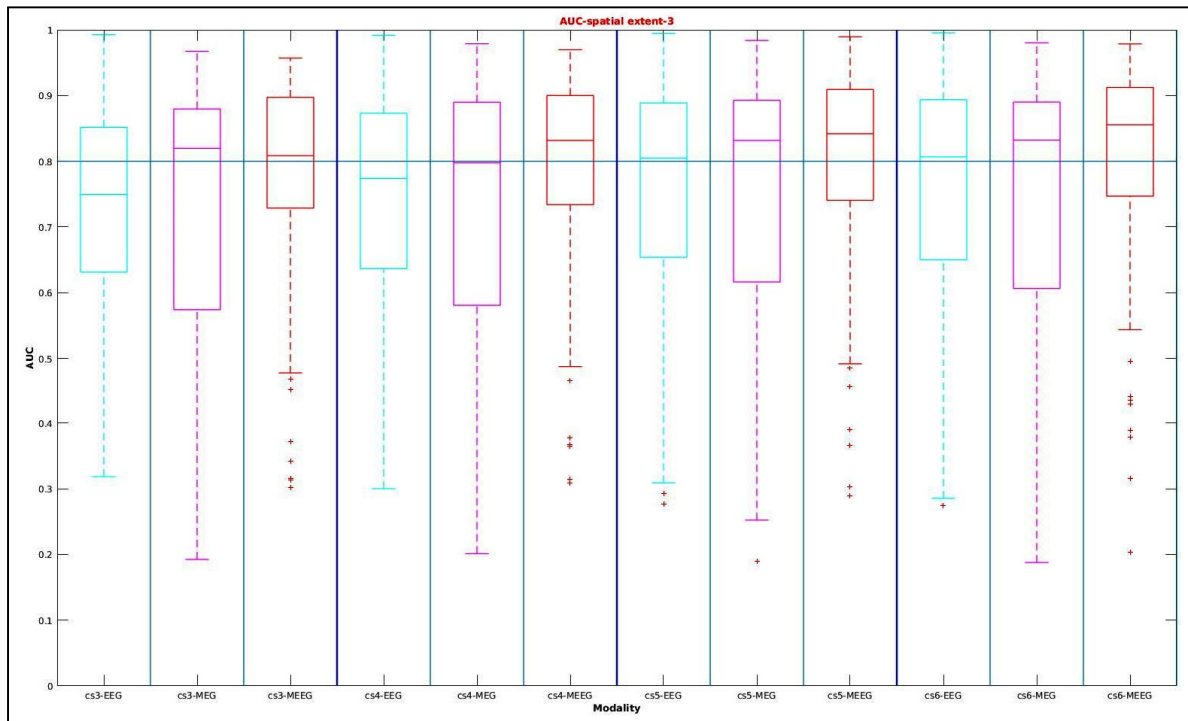


Figure 3.19 Résultats AUC pour le wMEM avec simulations d'extension spatiale de construction de 3 et de reconstruction de 3 à 6, respectivement de gauche à droite. En cyan, les résultats EEG, en magenta les résultats MEG et en rouge les résultats de la fusion MEEG

Tel qu'observé dans la Figure 3.19, les résultats de la fusion s'améliorent avec l'extension spatiale de reconstruction. Ainsi, avec de plus grandes parcelles de reconstruction, on augmente la probabilité de retrouver les sources réellement actives au détriment d'en oublier quelques-unes. D'ailleurs, la Figure 3.20 informe que la dispersion spatiale reste relativement stable peu importe l'ordre de reconstruction des parcelles, alors qu'elle tend à augmenter pour la MEG et surtout pour l'EEG, plus l'extension spatiale de reconstruction augmente.

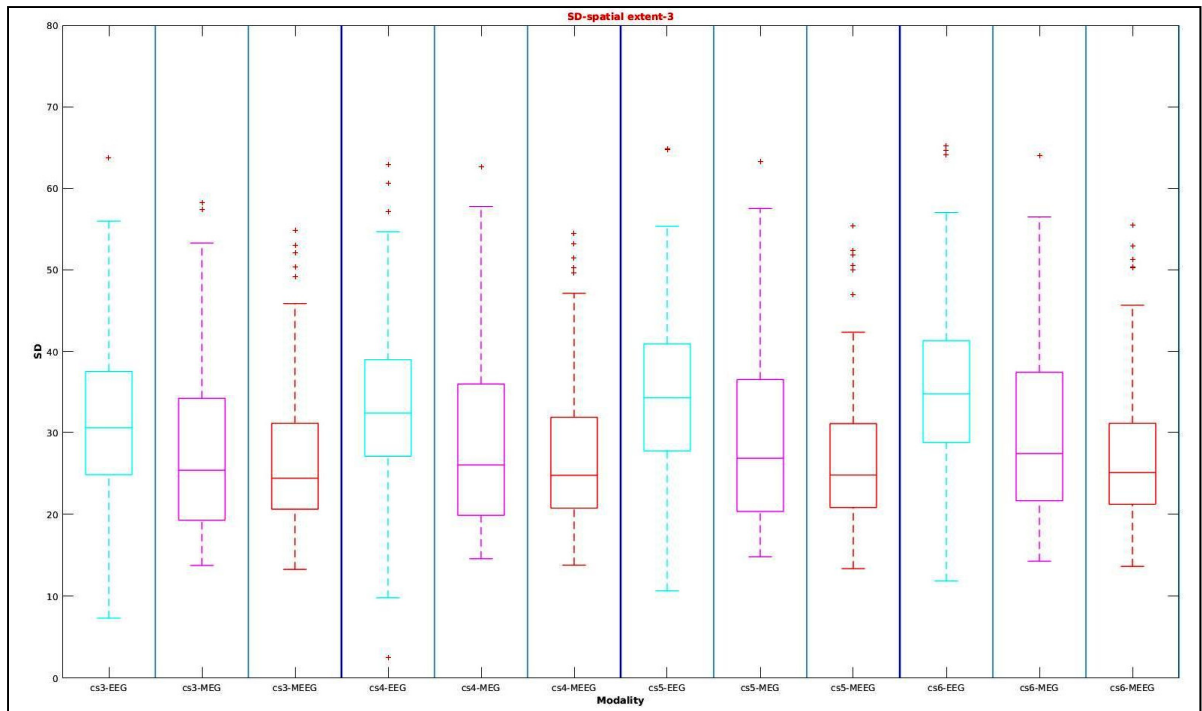


Figure 3.20 Résultats SD pour le wMEM avec simulations d'extension spatiale de construction de 3 et de reconstruction de 3 à 6, respectivement de gauche à droite. En cyan, les résultats EEG, en magenta les résultats MEG et en rouge les résultats de la fusion MEEG

Enfin, les résultats ont été obtenus pour une extension spatiale de construction de 4 (Figure 3.21 et Figure 3.22). On observe les mêmes tendances que pour une extension spatiale de 3. Il y a toutefois un décalage de la sensibilité comme on l'a déjà expliqué précédemment.

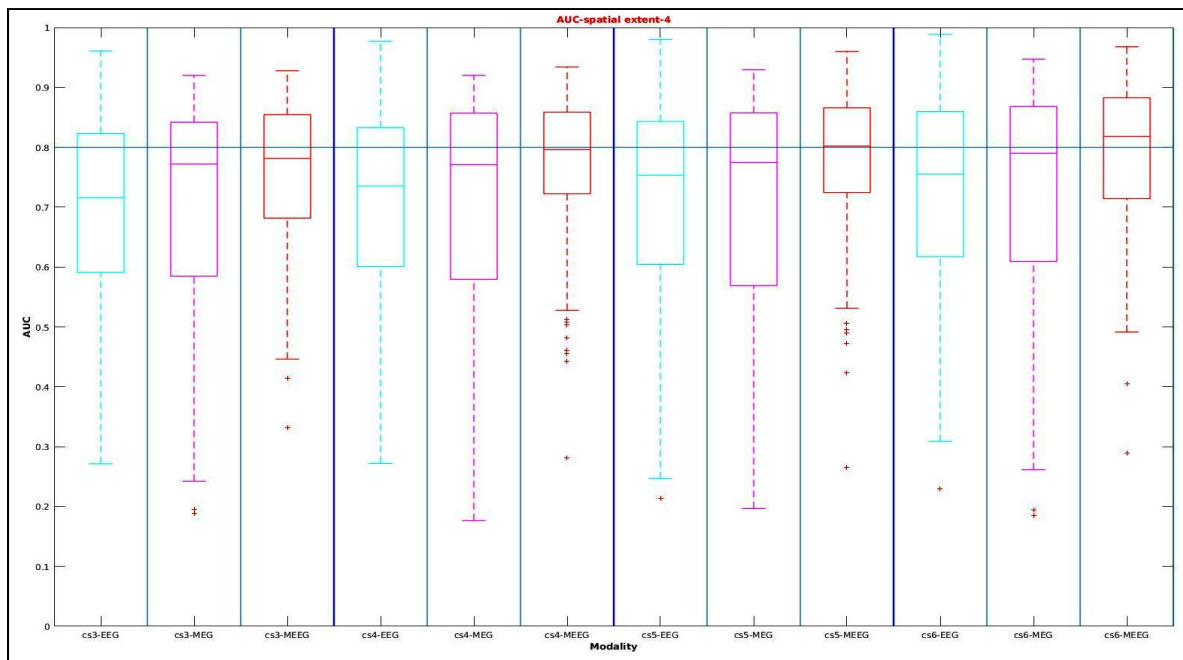


Figure 3.21 Résultats AUC pour le wMEM avec simulations d'extension spatiale de construction de 4 et de reconstruction de 3 à 6 de gauche à droite. En cyan, les résultats EEG, en magenta les résultats MEG et en rouge les résultats de la fusion MEEG

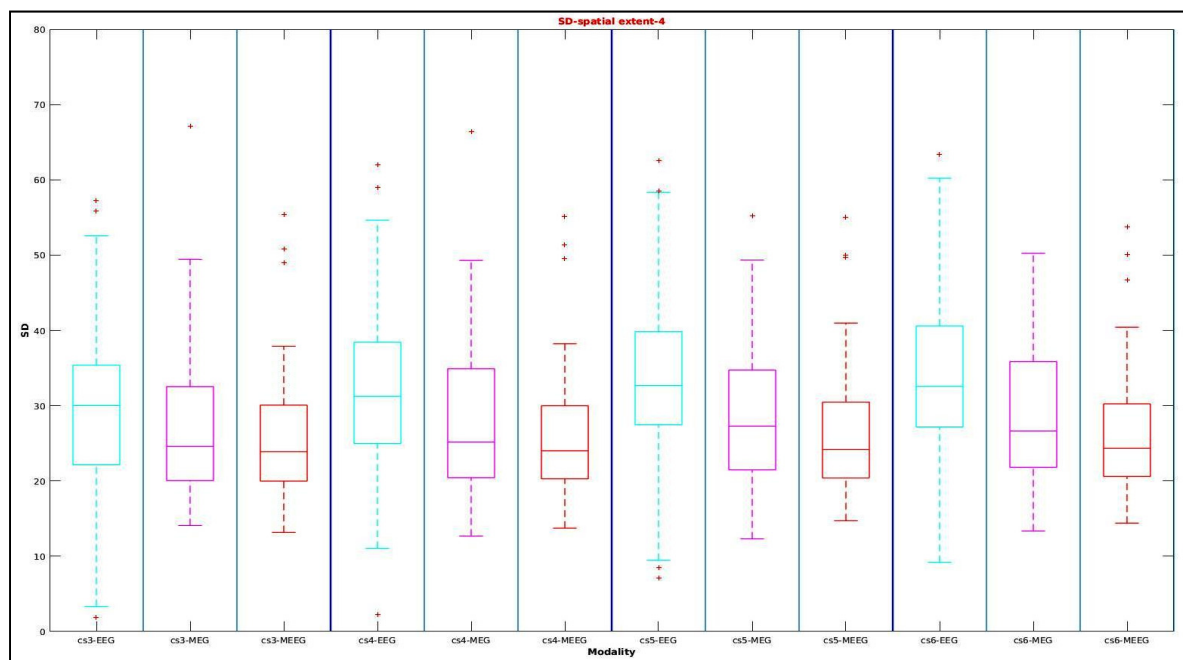


Figure 3.22 Résultats SD pour le wMEM avec simulations d'extension spatiale de construction de 4 et de reconstruction de 3 à 6 de gauche à droite. En cyan, les résultats EEG, en magenta les résultats MEG et en rouge les résultats de la fusion MEEG

La validation s'est donc faite sur les graphiques des résultats statistiques. Ces graphiques ont permis de visualiser la sensibilité, la spécificité et la dispersion spatiale de la fusion MEEG par rapport aux modalités individuelles. Les meilleurs résultats statistiques obtenus en fusion MEEG par rapport aux modalités MEG et EEG prises individuellement prouvent la fonctionnalité de la fusion MEEG dans le cMEM et le wMEM de Brainstorm.

3.7 Autres modifications au wMEM de BEst

Il peut être intéressant de ne garder que l'information oscillatoire pertinente d'un signal en filtrant ce qui est à l'extérieur de la bande de fréquences d'intérêts. Ainsi, on peut cibler que l'information des marqueurs de sommeil. Dans cette optique, différents outils ont été conçus.

Filtrage passe-bande

On peut conserver que les fréquences désirables d'un signal en utilisant un filtrage passe-bande comme prétraitement des données. Une option de filtrage passe-bande a donc été intégrée au panneau *brainentropy*¹⁴ (Figure 3.23). Ce panneau contient tous les paramètres pour localiser une partie du signal (*Time Window*) en utilisant le cMEM ou le wMEM.

Pour utiliser le filtrage passe-bande, il suffit de cocher l'activation du filtre et ensuite de déterminer les fréquences limites basse et haute du filtre passe-bande. Ce filtre utilise la fonction *bst_bandpass_fft* déjà disponible dans un des processus de Brainstorm. La fonction a donc été intégrée au pipeline de BEst pour l'utiliser sans avoir à passer par un processus préalablement. En effet, l'ajout du filtrage permet d'obtenir une localisation en utilisant le signal filtré au choix de l'utilisateur, sans doubler le nombre de signaux dans notre base de données ou «d'écraser» le signal initial, ce qui serait le cas dans l'utilisation du processus. Pour compléter, la fonction de filtrage utilise un filtre de Butterworth du 4^e ordre.

¹⁴ Le panneau *Brainentropy* est développé par BEst pour faire de la localisation de sources.

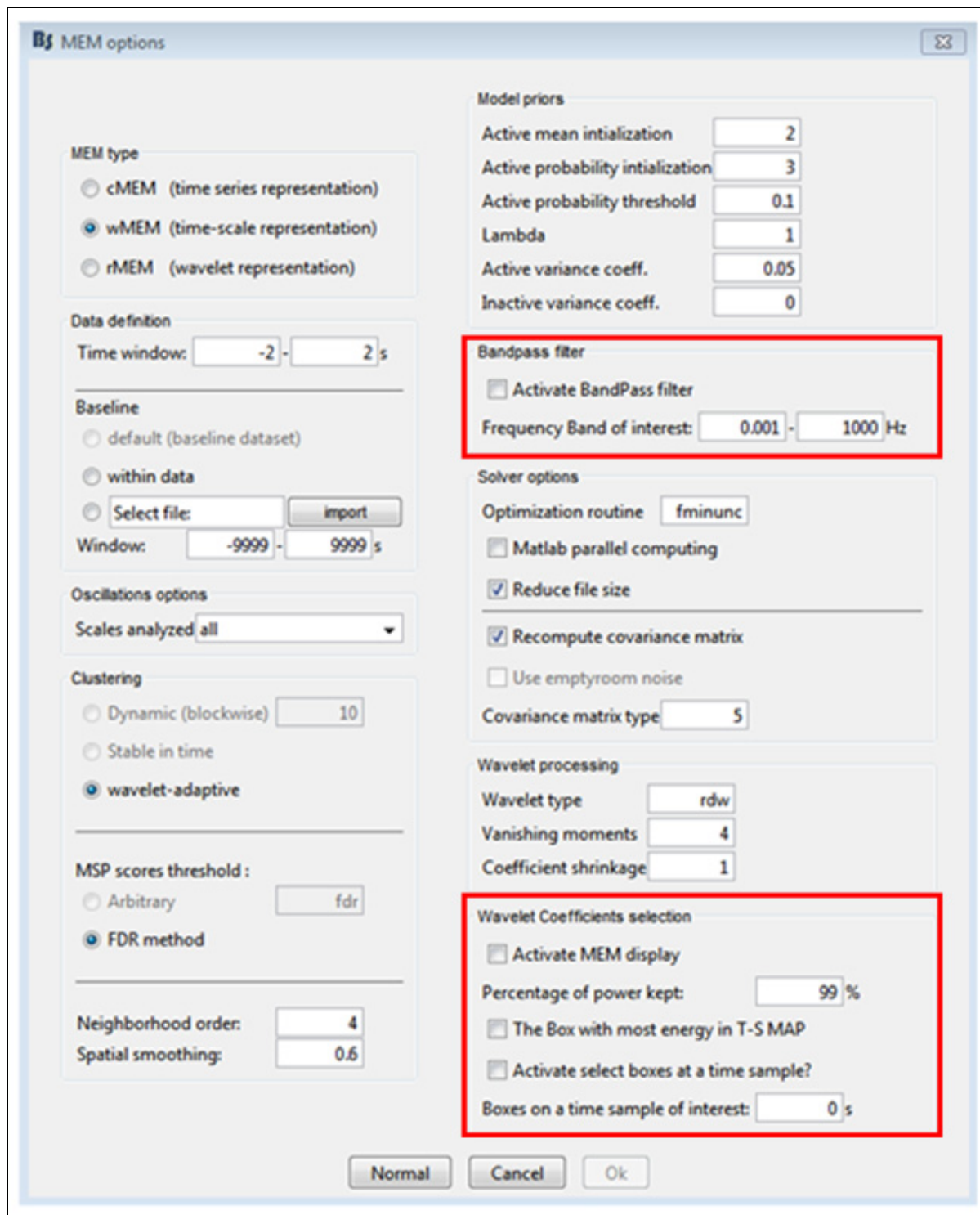


Figure 3.23 Nouveau panneau du wMEM de BEst avec ses nouvelles options de filtrage dans les encadrés en rouge

Dans le cas où l'on utilise l'option de filtrage, le titre de la localisation est modifié pour contenir la bande de fréquence utilisée. La Figure 3.24 est un exemple qui illustre le signal (Avg : right | band) et ses localisations.

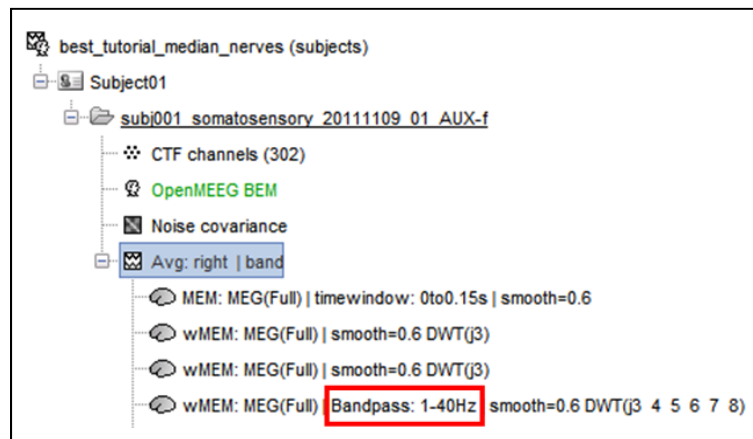


Figure 3.24 Exemple d'affichage d'une localisation avec signal filtré par un passe-bande 1-40Hz

Le panneau (Figure 3.23) contient également d'autres fonctions qui ont fait l'objet de contribution personnelle. Mis à part “*Activate MEM display*”, chaque option de la section “*Wavelet Coefficients selection*” a été conçue dans ce travail. La prochaine section détaille ces nouvelles options.

Sélection dans une fenêtre temporelle

Une modification au code permet maintenant de n'afficher que le signal de la fenêtre temporelle souhaitée dans son plan temps-fréquence. Dans le panneau de BrainEntropy (Figure 3.23), on a l'option de choisir le “*time window*” d'intérêt. Par défaut, cette fenêtre contient l'ensemble du signal. En rapetissant la fenêtre, on élimine l'information à l'extérieur de la fenêtre temporelle désirée. Ceci était déjà implémenté pour le cMEM, mais pour ce qui est du wMEM, on devait éliminer les coefficients en ondelettes qui n'étaient contenues dans l'intervalle de temps souhaité. On considère la présence d'une boîte dans le plan T-S, si elle empiète au moins à moitié dans la fenêtre d'intérêt. Comme on le constate dans la Figure 3.5,

le “*time window*” était de -0.75 à 0.75 sec. Ainsi, on considère que les boîtes dans cet intervalle pour la localisation de l’activité corticale et on affiche seulement les coefficients qui ont servi à la localisation.

Sélection à un instant temporel

Une nouvelle fonction consiste à sélectionner les coefficients en ondelettes qui contiennent un instant temporel particulier. En connaissant l’instant exact à localiser, on peut réduire le signal à seulement quelques boîtes d’intérêts. En prenant par exemple le signal filtré de la Figure 3.25, on veut localiser l’activité présente au pic de la phase négative de l’onde lente.

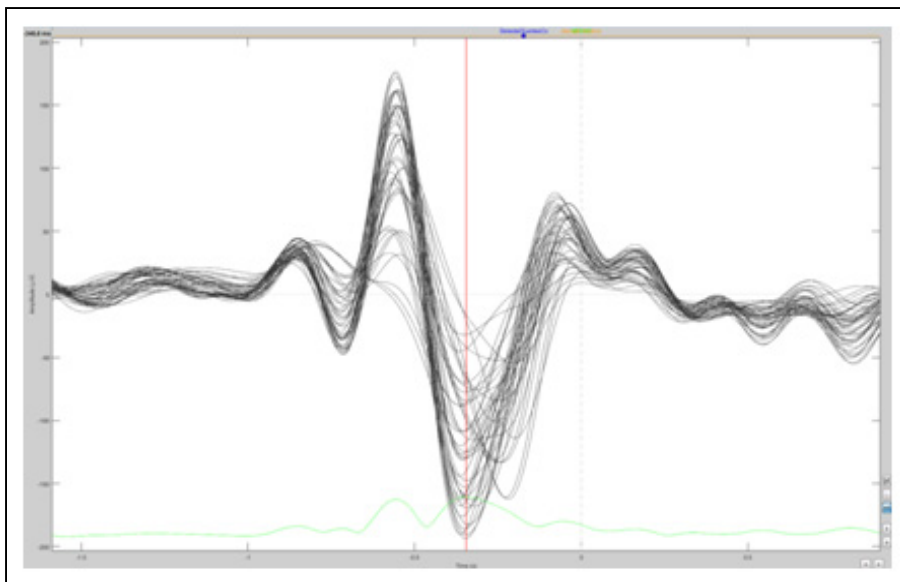


Figure 3.25 Une onde lente filtrée entre 0.3 et 4Hz vue en EEG.
Le marqueur est positionné sur le pic de la phase négative de l’OL
(Signaux du sujet 16927, fuseau #1)

Le marqueur de la Figure 3.25 est positionné sur le minima de l’onde lente. Pour obtenir le résultat à cet instant précis, il suffit désormais d’activer l’option “*Activate select boxes at a time sample*” et de donner l’instant temporel d’analyse souhaité dans l’option “*Boxes on a time sample of interest*”. Rappelons que les options sont disponibles dans le panneau BrainEntropy de la Figure 3.23.

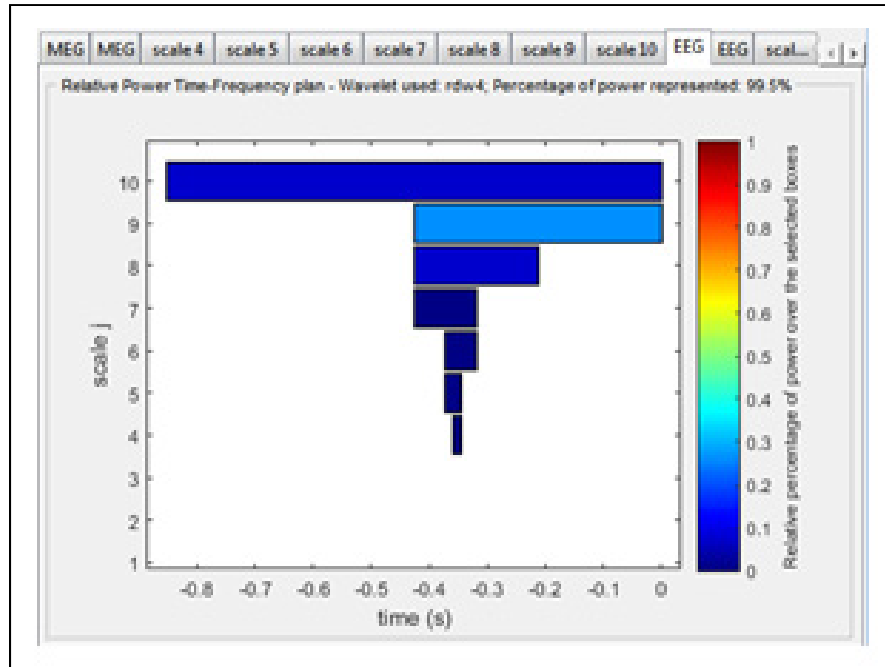


Figure 3.26 Coefficients en ondelettes qui contiennent l'échantillon temporel -345.8ms (Signaux du sujet 16927, fuseau #1)

La Figure 3.26 affiche le plan T-S résultant de l'utilisation de l'option de la sélection des boîtes (coefficients en ondelettes) à un instant de temps précis, soit -345.8ms dans ce cas. La localisation s'ensuit en utilisant que ces coefficients.

Filtrage en puissance

Par défaut, la version initiale du wMEM de Brainstorm ne gardait que les coefficients en ondelettes pour 99% de la puissance globale. La somme de tous les coefficients donne 100%.

$$\% \text{ de Puissance gardée} = \frac{\sum |W_{\text{gardée}}|^2}{\sum_{i=1}^N |W_i|^2} \quad (3.15)$$

Cette puissance est liée à l'amplitude des coefficients en ondelettes, donc de l'information temps-fréquences. Ce filtrage permet ainsi d'éliminer un bon nombre de coefficients

contenant que très peu d'information. On réduit donc la quantité d'éléments à traiter pour réduire les temps de calcul.

La modification consiste maintenant à avoir la possibilité de choisir le pourcentage de puissance gardée. La valeur par défaut reste toutefois à 99%. Cette option est disponible dans le panneau BrainEntropy de la Figure 3.23 à “*Percentage of power kept*”. En exemple, on reprend le signal de la Figure 3.5 où l'on avait représenté 99% de la puissance du signal. On la compare maintenant avec ce même signal, mais où l'on ne garde que 50% de la puissance totale du signal. La Figure 3.27 montre la différence entre ces deux cas.

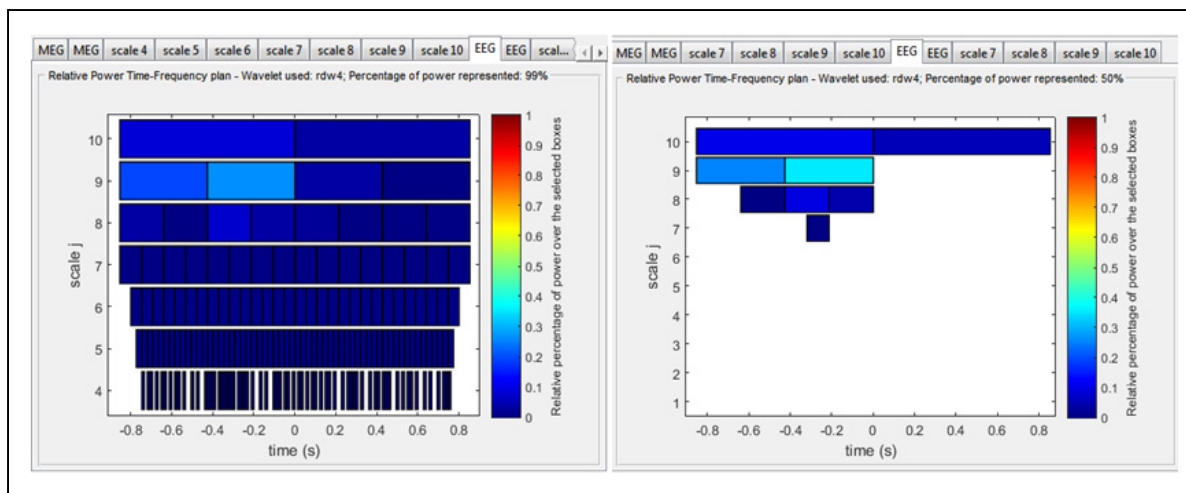


Figure 3.27 Plan T-S avec respectivement 99% et 50% de la puissance du signal d'intérêt.

La couleur des boîtes est différente entre les deux plans, puisque la puissance totale du signal gardé n'est plus la même

Sélection du coefficient le plus puissant

Une option déjà présente dans le pipeline de BEst, sans pour autant être en mesure de l'utiliser, consistait à sélectionner le coefficient en ondelette le plus puissant dans le signal d'intérêt. On peut ainsi calculer la localisation des sources selon ce coefficient uniquement. Cette option est un cas particulier de ce qui a été décrit précédemment qui consistait à obtenir l'équivalent en réduisant le pourcentage de puissance qu'on veut garder. La Figure 3.28

montre le coefficient sélectionné avec cette option. Pour l'utiliser, il faut sélectionner "*The Box with most energy in T-S MAP*" dans le panneau brainentropy (Figure 3.23).

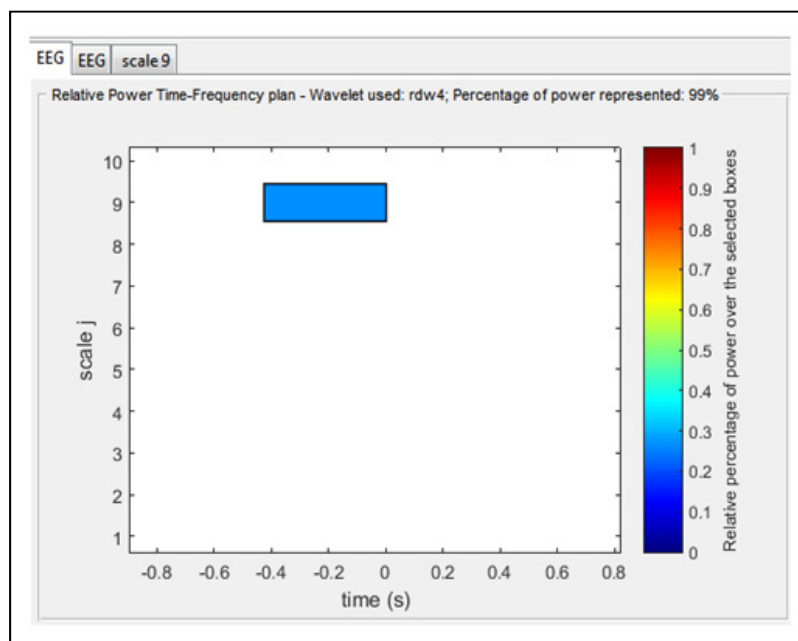


Figure 3.28 Plan T-S avec 99% de la puissance du signal d'intérêt représenté, en plus de l'activation de l'option de sélection de la boîte ayant le plus d'énergie

Les différentes options discutées dans cette section permettent donc de cibler une information dans un certain intervalle de temps ou alors, dans une certaine bande de fréquences.

3.8 Méthode de classification d'oscillations spontanées

La prochaine section décrit une méthode de classification d'évènements selon les caractéristiques qui les composent. On utilisera cette méthode de classification avec les fuseaux de sommeil pour obtenir un consensus. Notons toutefois que cette étape relative aux fuseaux ne sera expliquée que dans le prochain chapitre.

3.8.1 Extraction de caractéristiques d'une localisation de sources

Il est possible d'obtenir des caractéristiques d'une localisation de sources en effectuant une analyse en composante principale (PCA). On fait d'abord une réduction dimensionnelle de la localisation en réalisant une décomposition en valeurs singulières (SVD). Cette décomposition a déjà été évoquée dans la section sur la parcellisation. On a vu qu'elle classe de façon hiérarchique la variance de la localisation dans ces modes spatiale et temporelle. En ne gardant que les premières composantes (principales) de la SVD, on peut ainsi analyser la dynamique de l'activité cérébrale puisqu'elle explique l'activité de forte variance.

Dans ce travail, seulement les deux premières composantes de chacune des matrices de la décomposition sont conservées, puisqu'elles sont suffisantes pour expliquer le comportement spatio-temporel de l'évènement oscillatoire. Donc, après avoir effectué la décomposition en valeur singulière de M :

$$M = U \cdot \Sigma \cdot V^T \quad (3.16)$$

On ne retient que les deux premiers vecteurs propres de la décomposition :

$$U = (Ns \times Ns) \Rightarrow U' = (Ns \times 2)$$

$$\Sigma = (Ns \times Nt) \Rightarrow \Sigma' = (2 \times 2)$$

$$V = (Nt \times Nt) \Rightarrow V' = (2 \times Nt)$$

On se servira de U' puisqu'elle explique la variabilité au niveau des sources. On a donc deux vecteurs contenant le nombre de sources du maillage du cortex et chaque source contient une valeur expliquant sa variabilité dans la période d'analyse.

Notons que les trois matrices réduites (U' , Σ' et V') sont conservées pour être en mesure de reconstruire la localisation à la fin de la classification. Cette localisation deviendra alors :

$$M' = U' \cdot \Sigma' \cdot V'^T \quad (3.17)$$

3.8.2 La classification avec l'aide d'une métrique

La classification nécessite la définition d'une distance entre chacune des oscillations à l'étude. En utilisant les vecteurs propres de la matrice U' , on peut ainsi calculer une distance relative à leur similitude spatiale. On obtient donc une matrice de distance.

La métrique de distance utilisée entre les signaux oscillants i et j est :

$$dist(i, j) = 1 - \sqrt{\frac{1}{r^2} \sum_{m=1}^r \sum_{n=1}^r |u_{im} \cdot u_{jn}^T|^2} = 1 - \sqrt{\frac{1}{4} \sum_{m=1}^2 \sum_{n=1}^2 |u_{im} \cdot u_{jn}^T|^2} \quad (3.18)$$

La variable « r » est le nombre de vecteurs propres gardés dans la matrice U' de la décomposition de M . La diagonale de la matrice de distance, soit lorsque $i=j$, doit donner un résultat nul¹⁵ puisque la distance d'une oscillation avec elle-même est nulle.

La Figure 3.29 montre un exemple de matrice de distances entre 10 oscillations (10 fuseaux du sujet 16929, ici). Dans cette figure, les éléments numérotés correspondent au numéro du fuseau¹⁶ dans la base de données du sujet. Dans cette figure, on peut par exemple observer que les fuseaux 6.2 et 7.2 sont proches l'un de l'autre puisque le résultat de la formule 2.18 se rapproche de zéro, soit du vert foncé sur l'échelle.

¹⁵ Il faut entrer une distance nulle manuellement puisque la formule ne le fait pas pour $r > 1$

¹⁶ I.e. l'élément « 6.2 » correspond au 6^e fuseau du bloc 2. L'élément « 1 » correspond au 1^{er} fuseau du bloc 1.

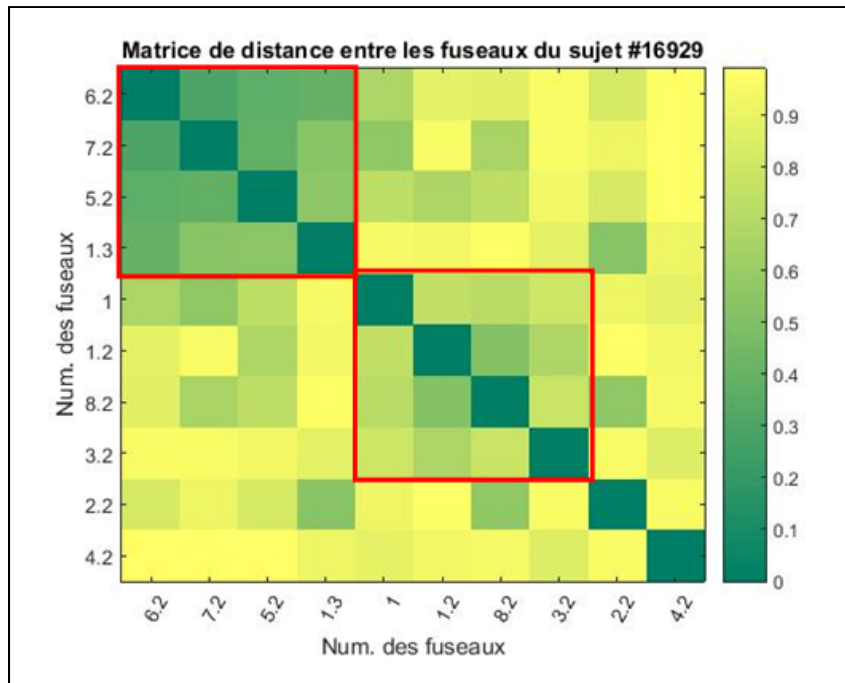


Figure 3.29 Exemple de matrice de distance
entre tous les fuseaux du sujet 16929

La matrice ci-dessus a été triée en fonction des fortes liaisons qu’il existe entre les fuseaux. La prochaine section renseigne comment obtenir lesdites liaisons. Avant cela, notons la présence de deux groupes distincts (encadrés en rouge) dans la matrice de la Figure 3.29. Deux fuseaux semblent isolés, le #4.2 notamment ne semble pas avoir de similitude spatiale avec aucun autre fuseau. On a donc un début de classification.

3.8.3 La liaison des oscillations

La matrice de distance est l’outil qui permet de lier les oscillations entre elles. Dans Matlab, il existe une fonction de classification qui a comme paramètres d’entrés une matrice de distance et une méthode de liaison. La matrice de distance a déjà été calculée dans la section précédente. En ce qui concerne la méthode de liaison, c’est la méthode “*Ward*” qui a été

choisie¹⁷. Cette méthode de classification regroupe les oscillations en fonction du centre géométrique (centroïde) des oscillations appartenant au groupe, tout en considérant la quantité d'oscillations appartenant déjà à ce groupe. Plus il y a d'oscillations dans un groupe, plus l'algorithme «éloigne» les prochaines oscillations de ce groupe pour équilibrer la quantité d'oscillations dans chacun des groupes. Un déséquilibre correspond alors à une forte similitude spatiale des oscillations contenue dans un groupe.

Selon Ward (1963), la formule de la distance entre les groupes d'oscillations r et s est :

$$d(r, s) = \sqrt{\frac{2n_r n_s}{(n_r + n_s)}} \|\bar{X}_r - \bar{X}_s\|_2, \quad (3.19)$$

Où, n_r et n_s , sont le nombre d'oscillations dans les groupes r et s respectivement et $\|\bar{X}_r - \bar{X}_s\|_2$ est la distance euclidienne entre les centroïdes des groupes d'oscillations r et s .

La distance (2.19) contient un facteur devant la distance euclidienne, ce qui augmente la distance avec le nombre d'oscillations contenues dans les groupes r et s . Ce facteur favorise la création de nouveaux groupes. On pénalise donc les groupes trop gros.

Le résultat de classification des oscillations est une matrice de $N-1$ oscillations par trois colonnes [N-1,3]. La matrice des résultats est composée de lignes qui correspondent aux liens entre les oscillations/groupe d'oscillations. Il est d'ailleurs possible de visualiser cette matrice avec l'aide d'un dendrogramme¹⁸ (Figure 3.30). Les liens sont classés de sorte que la plus petite distance entre deux oscillations se trouve en première ligne (i.e. les fuseaux 6.2 et 7.2) et ainsi de suite jusqu'à la liaison des deux gros groupes d'oscillations les plus distantes pour former un seul groupe, soit le sommet du dendrogramme. Les deux premières colonnes de la matrice de liaisons sont les étiquettes des oscillations/groupe d'oscillations reliées. La dernière colonne donne une distance entre les éléments de la colonne 1 et 2. Par exemple, en

¹⁷ Les autres méthodes ont été étudiées, mais elles étaient moins précises que la méthode Ward, ou bien elles donnaient des résultats aberrants. Par exemple, on obtenait un seul groupe.

¹⁸ Ce diagramme en arbre est souvent utilisé pour illustrer les familles.

utilisant la classification des fuseaux, la deuxième ligne sera composée de l'étiquette du groupe de fuseaux 6.2 et 7.2, de l'étiquette du fuseau 5.2 et de la distance qui les séparent, soit environ 0.7 selon la Figure 3.30.

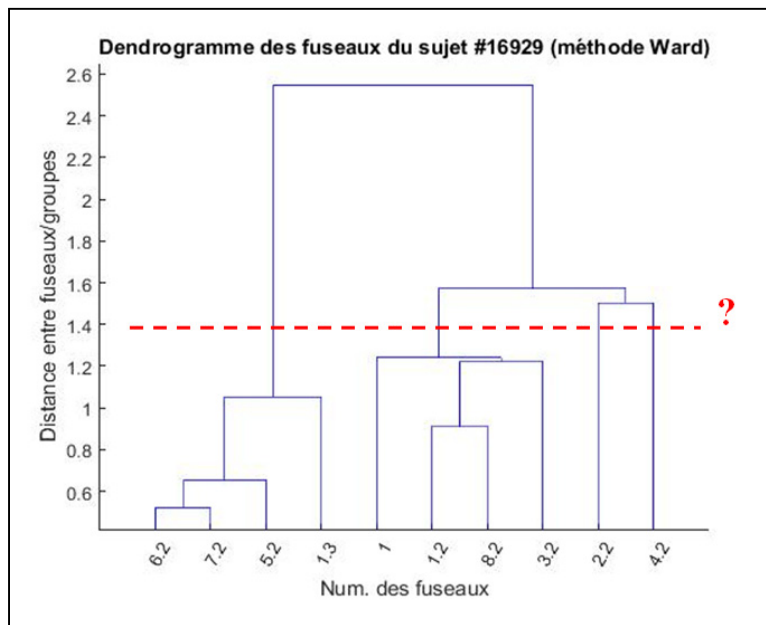


Figure 3.30 Dendrogramme de classification des fuseaux du sujet 16929

La ligne pointillée en rouge définit un seuil qui permettrait d'obtenir 4 groupes. Cette ligne a toutefois été placée arbitrairement. Un des travaux consiste à trouver quel le bon seuil afin d'obtenir le bon nombre de groupes dans cette classification.

Mojena R. (1977) a proposé une approche qui permet de déterminer le seuil qui définit des groupes significatifs dans un dendrogramme. De plus, la technique de Mojena est performante lorsqu'utilisée avec la méthode Ward de regroupements (Mojena R., 1977). C'est d'ailleurs la raison pour laquelle on a décidé d'utiliser cette méthode de seuillage. Pour obtenir le seuil, il faut utiliser le résultat de la classification, soit ce qui a permis de générer le dendrogramme, et sélectionner le niveau à partir duquel l'équation suivante est vraie :

$$a_{j+1} > \bar{a} + k s_a \quad (3.20)$$

j : Les lignes de la matrice. ($j = 1$ correspond au niveau où l'on a N groupes)

\bar{a} : La moyenne des distances (la moy. de la 3e col. de la matrice de dist.)

s_a : Écart type de a

k : Contrainte = 1.25 selon Milligan and Cooper (1985)

a_{j+1} : Valeur de la 3e col. de matrice de distance à la ligne $j + 1$

Si cette technique ne converge pas, il faut considérer toutes les oscillations dans un seul et même groupe ou trouver le niveau (j^*) qui a la plus grande variation selon la formule:

$$j^* = \max \left(\frac{a_{j+1} - \bar{a}}{s_a} \right) \quad (3.21)$$

La technique Mojena permet ainsi de connaître le nombre de groupes optimal dans la classification. Pour revenir à l'exemple de la Figure 3.30, l'algorithme de Mojena indique qu'il y a deux groupes de fuseaux distincts (Figure 3.31).

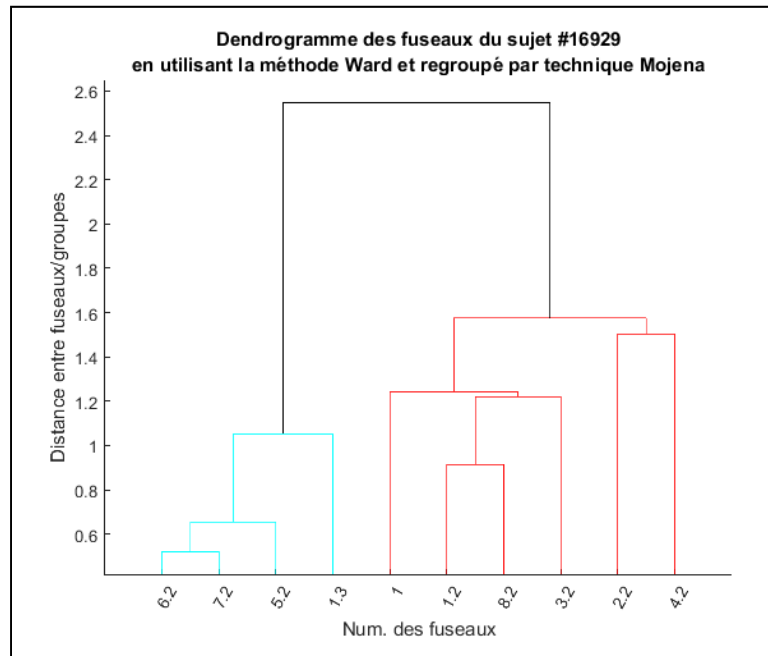


Figure 3.31 Dendrogramme de classification des fuseaux du sujet 16929, seuillage et regroupement en utilisant la méthode de Mojena

En observant la Figure 3.29 de nouveau, on note que le groupe qui contient le moins de fuseaux (en bleu dans la Figure 3.31) est celui qui a les fuseaux qui se ressemblent le plus au niveau spatial. Le deuxième groupe prend quelques restants, difficiles à associer.

Le chapitre a permis de comprendre la technique de fusion ainsi que sa validation. On a vu que la fusion est en moyenne toujours plus efficace que d'utiliser les modalités MEG ou EEG séparément. On a également développé quelques outils intéressants pour cibler un événement dans un signal, aux fins de localisation. Enfin, la dernière section du chapitre a permis de voir une technique qui permet de classer des oscillations (comme des fuseaux) selon leurs caractéristiques spatio-temporelles. On a mentionné quelques exemples faisant appel aux fuseaux. Le but étant d'obtenir un consensus en utilisant la classification, le prochain chapitre applique la méthode pour ce type d'oscillation du sommeil.

CHAPITRE 4

APPLICATION AUX OSCILLATIONS DU SOMMEIL

L'instrument de fusion des modalités MEG et EEG étant conçu et validé, on l'utilise pour localiser l'activité oscillante pendant le sommeil. On traitera les réponses obtenues pour définir l'apport de l'EEG à la MEG et on observera également l'activité oscillatoire même. Ces observations seront une référence quant à l'activité électrique cérébrale de jeunes sujets endormis en privation de sommeil. Dans ce chapitre, il sera question d'obtenir un consensus sur les fuseaux de sommeil de tous les sujets confondus. Ensuite, on observera la dynamique des ondes lentes de sommeils. Enfin, on obtiendra ce qu'il y a de significativement différent entre un fuseau à proximité ou pas d'une onde lente.

4.1 Consensus sur les fuseaux de sommeils

On utilise la méthode de classification des oscillations vue dans le précédent chapitre, mais dans un contexte d'étude de la dynamique spatiale des fuseaux de sommeil pour obtenir un consensus sur ce type d'évènement du stade 2 du sommeil.

D'abord, pour étudier une dynamique, il faut observer un évènement en au moins deux points dans le temps. Chaque évènement contient des caractéristiques qui leur sont propres. Dans la méthode de classification, on a vu comment obtenir la caractéristique spatiale d'un évènement oscillatoire. Ainsi, pour les fuseaux, on veut obtenir les caractéristiques dans deux périodes : la période Early (-200 à 350ms) et la période Late (350 à 900ms). Le début du fuseau correspond au temps 0 dans leurs enregistrements. La période Early a été sélectionnée ainsi puisqu'il a été prouvé que le fuseau pouvait être perçu en MEG avant de l'être avec l'EEG (Dehghani, N et coll., 2010). Prendre 200ms avant le début marqué sur Cz de l'EEG vient donc chercher de l'information supplémentaire sur le fuseau. La période Late consiste en la fin du fuseau, à partir de la fin de la période Early. Notons que ces périodes ont été fixées arbitrairement. On aurait pu les sélectionner en utilisant leur synchronie comme l'a fait Younes en 2014. Cette technique pourrait être utilisée dans de prochaines études sur les

fuseaux. Enfin, notons que les fuseaux étudiés dans ce travail ont été marqués simultanément par deux experts indépendants dans l'enregistrement Cz de l'EEG pour chacun des sujets.

On a vu comment classer les fuseaux selon le critère de similitude spatio-temporelle. On obtient alors une matrice de distance entre les fuseaux. D'ailleurs, chaque fuseau a une activité différente dans chacune des périodes, alors le calcul de la matrice de distance entre les fuseaux doit se faire pour chacune de ces deux périodes. Ces matrices permettent d'obtenir un dendrogramme pour les périodes Early (début du fuseau) et Late (fin du fuseau). On a alors une dynamique du comportement de tous les fuseaux. En prenant l'intersection entre les deux dendrogrammes, on obtient des groupes de fuseaux qui se regroupent à la fois dans la période Early et dans la période Late. L'hypothèse est que la dynamique spatiotemporelle des fuseaux sera là même entre leurs deux périodes. Alors, en sélectionnant le plus gros groupe de fuseaux qui se suivent spatialement dans les deux périodes, on obtient un consensus sur la dynamique des fuseaux dans la cohorte.

Lorsque le groupe de fuseaux qui fait consensus entre la période Early et Late est détecté, on reconstruit chaque localisation des fuseaux du groupe, dans ces deux périodes. On obtient la localisation moyenne en effectuant la moyenne quadratique des localisations dans chacune des deux périodes. Les cartes corticales peuvent alors être soustraites l'une de l'autre afin d'obtenir une carte de contraste. On peut alors voir la différence entre les localisations des périodes Early et Late. Enfin, les localisations obtenues de la fusion MEEG seront comparées de celles obtenues de la MEG seulement pour voir l'apport de l'EEG à la définition du consensus.

4.2 Dynamique des ondes lentes de sommeil

Les ondes lentes de chacun des sujets seront moyennées afin d'observer les cartes corticales à certains points stratégiques sur cette OL moyenne. Ces points sont : le minima, le maxima et la puissance moyenne dans la transition min-max. On moyenne ensuite ces cartes chez tous

les sujets. Enfin, on effectue ce processus pour les localisations obtenues de la fusion MEEG et également de la MEG pour comparaison.

Contrairement aux fuseaux de sommeil, les experts ne sont pas intervenus pour confirmer la présence d'une onde lente dans les enregistrements de sommeil, puisqu'un détecteur a permis leur identification. En effet, le détecteur est plus fiable à détecter une onde lente qu'un fuseau, puisque ces critères sont plus facilement observables que ceux des fuseaux. D'après Carrier, J. et coll., 2011, les critères d'une onde lente utilisés par le détecteur sont :

- amplitude pic à pic $> 75\mu\text{V}$, avec un passage par 0;
- amplitude de la phase négative $< -40\mu\text{V}$;
- durée de la phase négative, soit **avant** le passage par 0, de 125 à 1500ms;
- durée de la phase positive, soit **après** le passage par 0, $< 1000\text{ms}$.

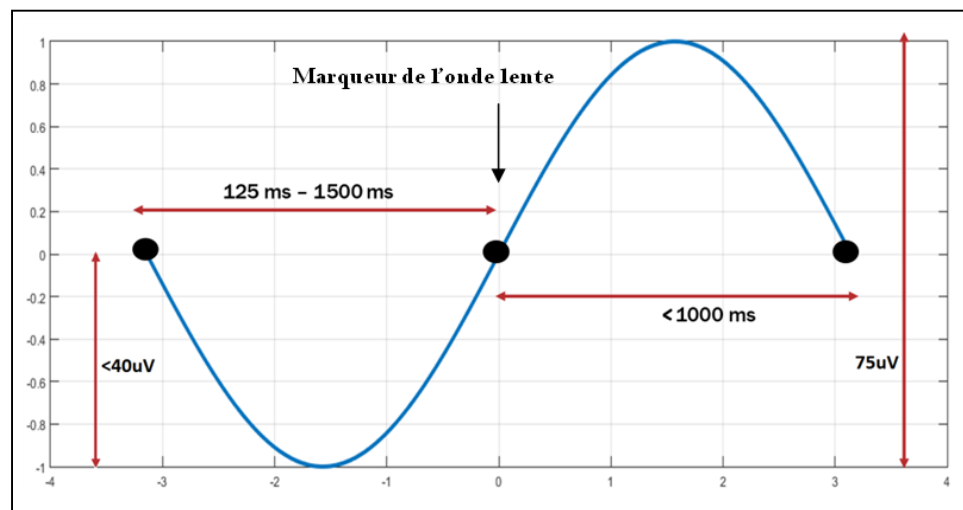


Figure 4.1 Les 4 critères pour détecter une onde lente en EEG

Les ondes lentes de chaque sujet sont moyennées entre-elles pour donner des signaux qui ressemblent à ce qu'on obtient dans la Figure 4.2. Le signal en rouge dans la figure de l'EEG est le canal Cz, soit celui qui a servi à la détection de l'onde lente par le détecteur.

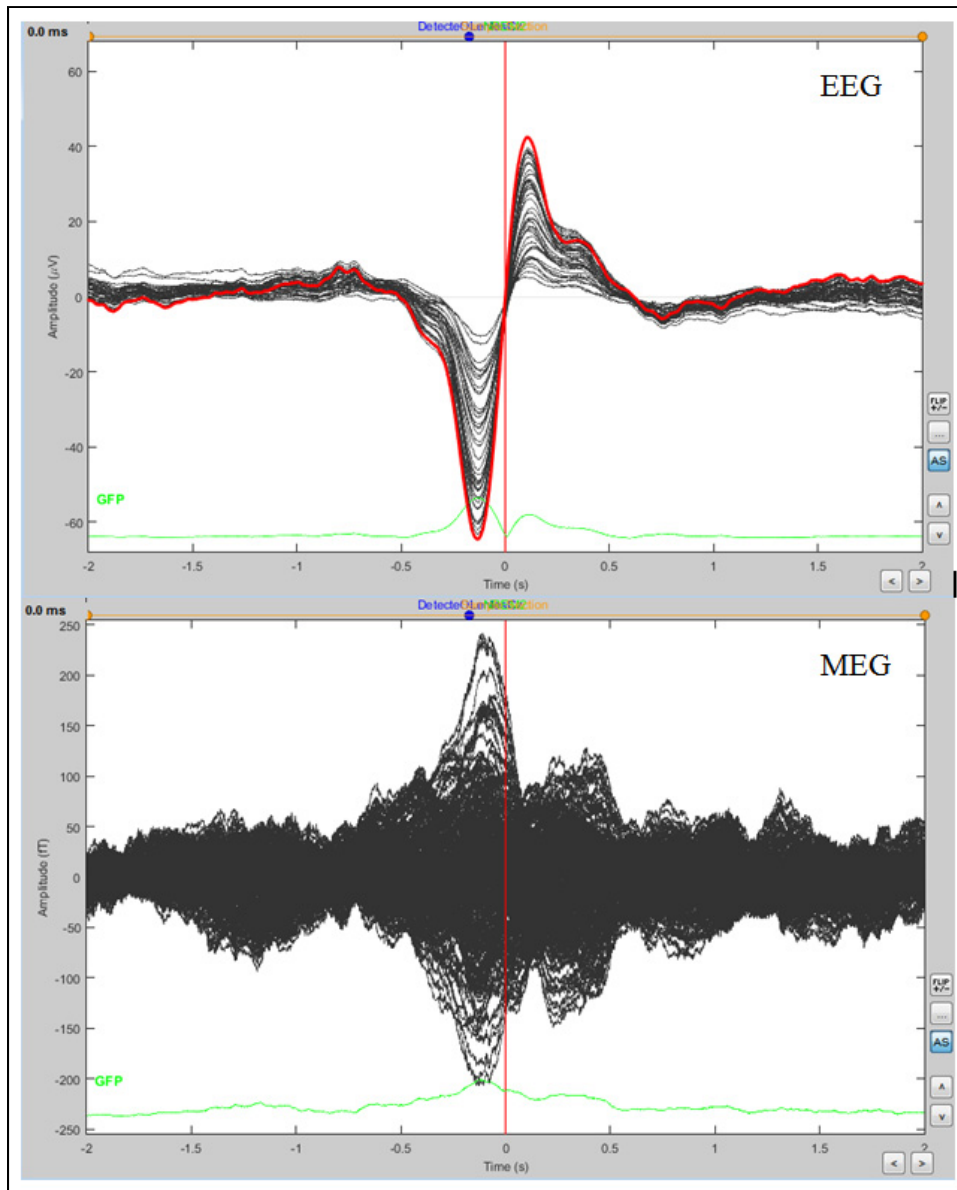


Figure 4.2 Signaux de la moyenne des ondes lentes
non filtrés du sujet 16927

Pour obtenir les localisations des ondes lentes, les signaux ont d'abord été filtrés avec un filtre passe-bande de 0.3 à 4Hz, soit la bande associée aux ondes lentes. Voici donc les mêmes signaux qu'obtenu dans la Figure 4.2, mais filtrés.

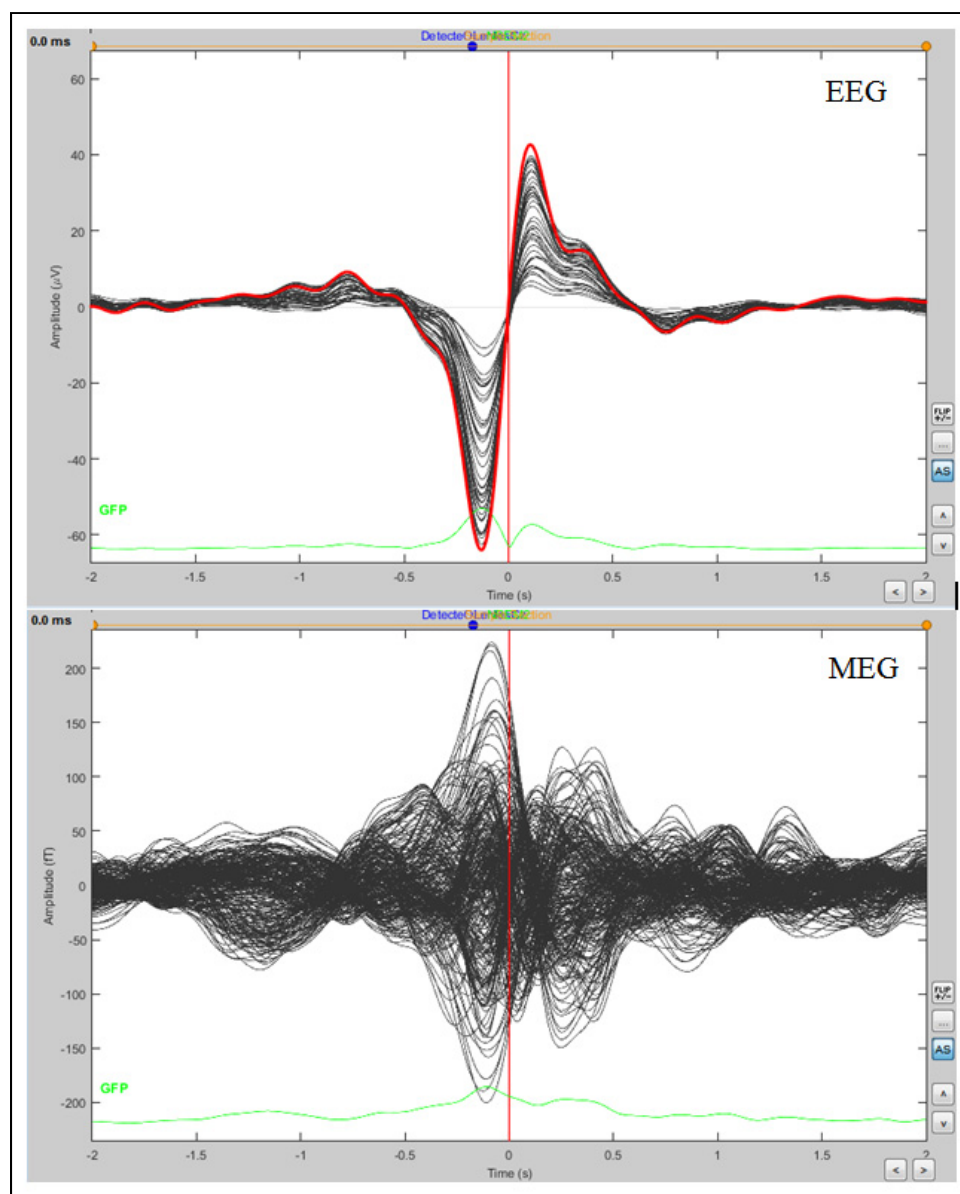


Figure 4.3 Signaux de la moyenne des ondes lentes
filtrés entre 0.3 et 4Hz du sujet 16927

Remarque : L'onde lente moyenne et celle filtrée en EEG sont pratiquement identiques. Le filtrage est plus utile pour l'onde lente vue en MEG, car contrairement au signal de l'EEG, l'onde lente en MEG est difficile à observer. Cependant, ce signal ajoutera de l'information pour la localisation de sources.

Les localisations de l'onde lente moyenne sont obtenues grâce au wMEM de Brainstorm. On sélectionne ensuite les cartes de puissance de l'activité corticale des ondes lentes aux instants suivants : maxima, minima et le passage par zéro¹⁹ de l'onde lente. Ceci sera fait pour les localisations obtenues de la MEG et la fusion MEEG. Les cartes de chacun des instants précédents seront ensuite moyennées sur tous les sujets de la cohorte pour observer l'évolution spatio-temporelle des ondes lentes dans un jeune groupe en privation de sommeil.

4.3 Contraste entre fuseaux avec et sans ondes lentes de sommeil

On distingue deux classes de fuseaux : ceux qui sont concomitants à une onde lente et ceux qui ne le sont pas. On veut observer ce qu'il y a de significativement différent entre ces deux types de fuseaux. On définit qu'un fuseau est concomitant à une onde lente si son début est entre -750 et 1000ms après le passage par 0 de l'onde lente. Pour définir ce qu'il y a de significativement différent, une hypothèse nulle de notre problème sera obtenue par une méthode de permutation en supposant que les fuseaux avec ondes lentes se comportent de la même façon que les fuseaux sans onde lente.

Voici les étapes pour obtenir l'hypothèse nulle :

- 1) pour tous les fuseaux de tous les sujets localisés avec la fusion MEEG dans le wMEM de Brainstorm;
- 2) identifier les fuseaux concomitants à une onde lente (N_{avecOL}) et ceux qui ne le sont pas (N_{sansOL});
- 3) répartir aléatoirement tous les fuseaux dans deux groupes distincts (N_{avecOL} et N_{sansOL});
- 4) calculer la moyenne quadratique des localisations des fuseaux des deux groupes;
- 5) extraire les fenêtres d'activité corticale dans les périodes Early et Late. Ainsi, pour chaque période;

¹⁹ La carte corticale du passage par 0 consiste en la puissance moyenne entre la mi-chemin entre le minima et passage par 0 ainsi que la mi-chemin entre le passage par 0 et le maxima.

- 6) calculer la variance (σ^2) des localisations de chaque groupe;
- 7) calculer Z:

$$Z = \frac{\langle loc_{avec OL} \rangle - \langle loc_{sans OL} \rangle}{\sqrt{\frac{\sigma_{avec OL}^2}{n_{avec OL}} + \frac{\sigma_{sans OL}^2}{n_{sans OL}}}} \quad (4.1)$$

$\langle loc \rangle$: Localisation de la moyenne quadratique du groupe

σ^2 : Variance du groupe

n : Nombre de fuseaux dans le groupe

- 8) répéter les étapes 200 fois pour obtenir les matrices $Z = [200 \times N_s]$;
- 9) ne garder que le maximum de Z pour chaque source. On a alors un vecteur Z_max contenant l'hypothèse nulle de l'activité corticale;
- 10) le seuil de l'hypothèse nulle c'est le chiffre obtenu à la K^e colonne dans le vecteur Z_max trié en ordre croissant. Ce seuil est obtenu en utilisant une $p_value \in [0,1]$:

$$K = \text{arrondi supérieur}((1 - p_value) * N_s) \quad (4.2)$$

On répète les étapes en utilisant les vrais groupes de fuseaux avec et sans OL. Ensuite, on soustrait les cartes pour les périodes Early et Late et on obtient donc ce qu'il y a de significativement différent entre les fuseaux à proximité ou pas d'une onde lente. On a donc quatre cartes seuillées : Early avec OL, Early sans OL, Late avec OL et Late sans OL. Ensuite on peut analyser le contraste entre les fuseaux avec par rapport à sans onde lente, ainsi que Early par rapport à Late. Il suffit de prendre la différence entre les cartes Early avec OL et Early sans OL, idem pour la période Late pour obtenir les cartes de contraste.

Les techniques vues dans ce chapitre permettront d'étudier la dynamique spatio-temporelle des fuseaux et des ondes lentes du sommeil. Ces techniques utilisent la fusion électromagnétique pour la localisation de l'information oscillatoire dans le signal.

CHAPITRE 5

PRÉSENTATION ET INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS D'APPLICATIONS

5.1 Classification des fuseaux de sommeil selon leur dynamique spatiotemporelle

On a vu une méthode permettant de classer les fuseaux de sommeil. On a également vu comment obtenir un consensus sur la dynamique spatio-temporelle des fuseaux. En utilisant la méthode de classification des fuseaux, les résultats donnent deux groupes pour les deux périodes d'intérêts (Early et Late): un groupe principal et un groupe secondaire. On obtient le même constat pour l'exercice effectué parallèlement en MEG. L'intersection entre les deux groupes en Early et en Late est identique pour les deux groupes distincts contenant tous les fuseaux de la cohorte. En effet, le groupe principal et le groupe secondaire contiennent exactement les mêmes fuseaux dans ces périodes. Le Tableau 5.1 affiche la quantité de fuseaux obtenus dans chacun des cas.

Tableau 5.1 Quantité de fuseaux dans chacun des groupes de la classification

Méthode classification : Ward Technique de seuillage : Mojena	Nombre de fuseaux			
	Fusion MEEG		MEG	
	Early	Late	Early	Late
Groupe Principal	473	473	473	473
Groupe Secondaire	131	131	131	131

Notons que l'intersection entre les regroupements de la fusion MEEG et de la MEG n'a pas été faite. Bien qu'on obtienne les mêmes quantités de fuseaux dans chacun des groupes, il n'est pas certain qu'il s'agisse des mêmes fuseaux dans chacun des groupes.

Les localisations des fuseaux des groupes se font en reconstruisant les localisations et en effectuant la moyenne quadratique des localisations des fuseaux provenant des mêmes

groupes. Cette moyenne se fait sur chacune des périodes. On obtient une carte pour chaque groupe, chaque modalité et pour chaque période. Ensuite, on peut obtenir une carte de contraste entre les périodes Early et Late en soustrayant les cartes équivalentes. La Figure 5.1 illustre d'abord l'activité du groupe principal obtenue des localisations de la fusion MEEG, pour les périodes Early et Late. Dans cette figure, on a 3 vues, soit de haut en bas : vue de dessus, vue latérale gauche et latérale droite du cortex.

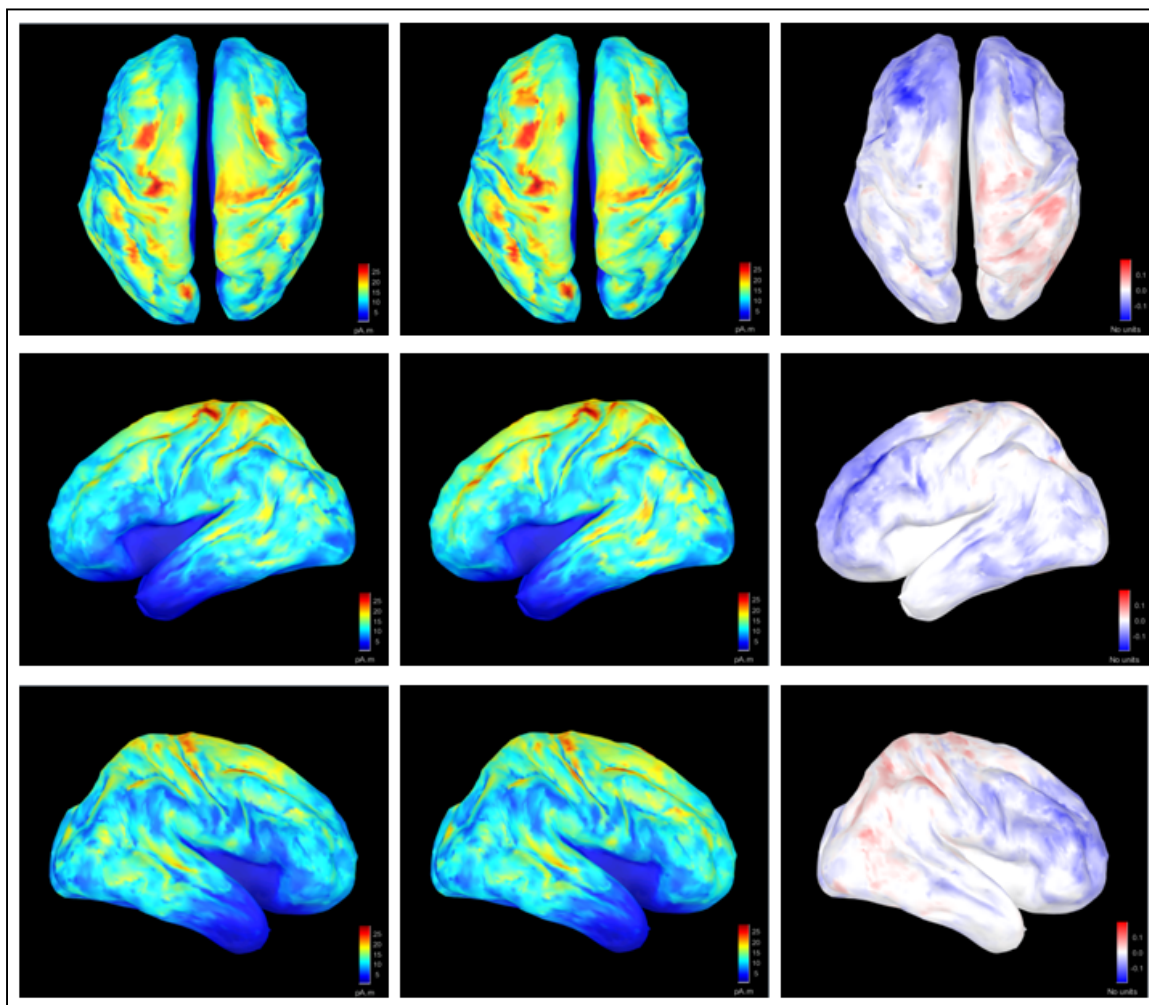


Figure 5.1 Cartes des fuseaux du groupe PRINCIPAL obtenues de la FUSION MEEG, périodes Early à gauche, Late au centre et carte de contraste Early-Late à droite

On comprend mieux pourquoi les fuseaux se regroupent parfaitement dans ces deux périodes, puisque les cartes corticales résultantes de la moyenne des localisations en Early et en Late se

ressemblent beaucoup. Notons que ce qui apparaît en bleu dans les cartes de contrastes correspond à ce qui est présent dans la période Late qui ne l'était pas dans la période Early. En rouge, c'est l'inverse, soit ce qui était dans la période Early et qui disparaît dans la période Late. En blanc c'est ce qui est commun aux deux périodes. Enfin, selon les figures de contrastes de la Figure 5.1, on obtient donc de l'activité pariétale en Early et une forte apparition de l'activité frontale en Late. C'est ce qu'on s'attendait de l'activité des fuseaux.

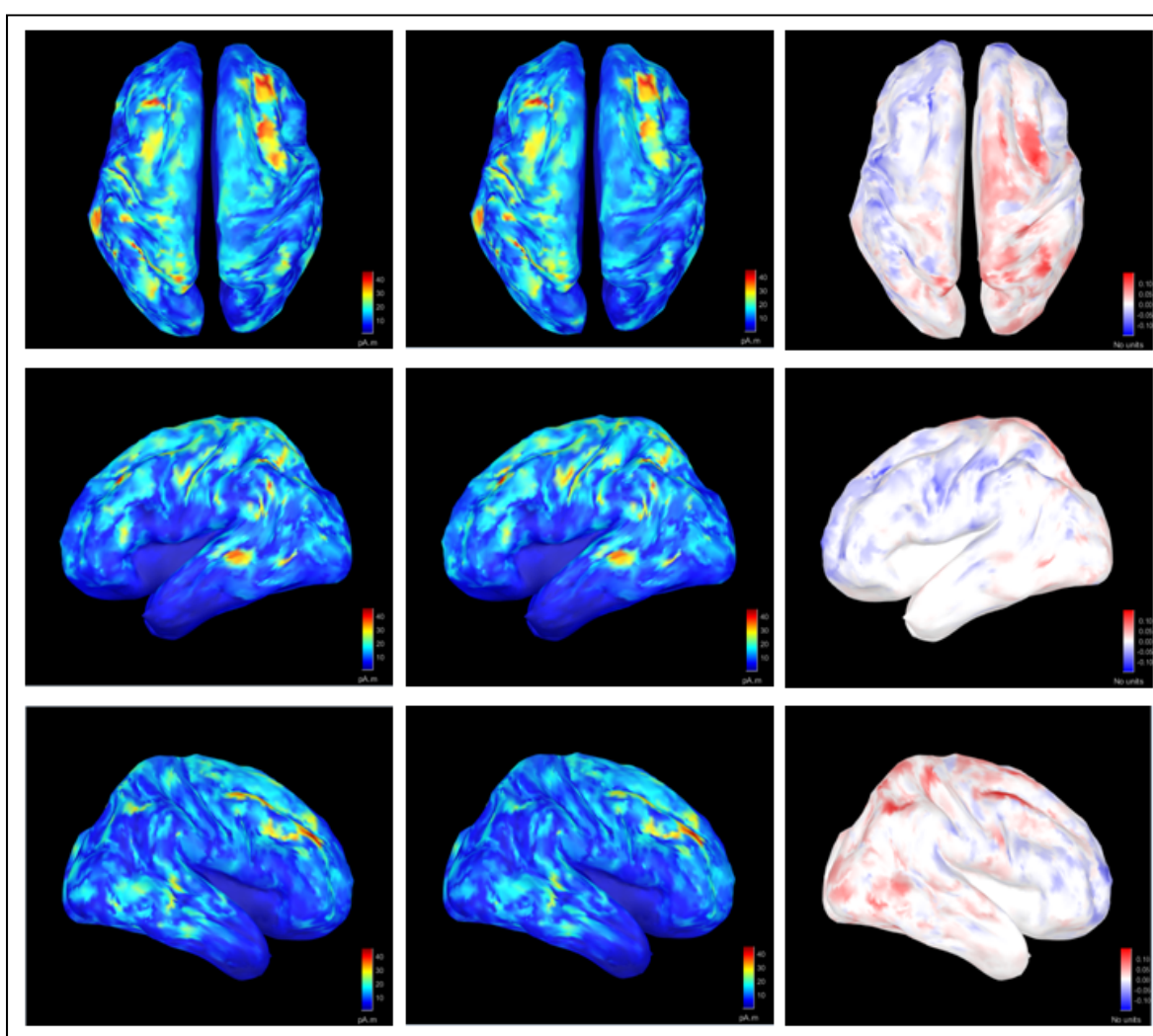


Figure 5.2 Cartes des fuseaux du groupe SECONDAIRE obtenues de la FUSION MEEG, périodes Early à gauche, Late au centre et carte de contraste Early-Late à droite

Bien qu'on ait préalablement mentionné qu'on allait seulement étudier le groupe principal, en obtenant des résultats aussi parfaits (Tableau 5.1), on n'avait pas le choix d'observer aussi le groupe secondaire. Les résultats de ce groupe sont montrés dans la Figure 5.2. Cette figure présente les mêmes vues qu'à la Figure 5.1, soit de haut en bas : vue de dessus, vue latérale gauche et latérale droite du cortex. Selon les localisations, la dynamique des fuseaux entre les périodes Early et en Late est quasiment la même. Encore une fois, cela explique pourquoi ils se regroupent aussi bien entre les deux périodes.

En comparant l'activité du groupe secondaire (Figure 5.2) avec celle du groupe principal (Figure 5.1), on remarque l'absence quasi totale d'activité dans les régions pariétales pour le groupe secondaire. La majeure partie de son activité se situe dans les régions frontales et un peu dans le lobe temporal. De plus, la carte de contraste affiche un transfert de puissance (d'activité cérébrale) entre l'hémisphère droit vers la gauche entre les périodes Early et Late.

Les résultats de la MEG sont disponibles à l'ANNEXE III.

5.2 Étude de la dynamique des OL de sommeil

Dans cette section, on observe la puissance moyenne des cartes des ondes lentes de tous les sujets aux points stratégiques (Figure 5.3) et on compare ensuite les résultats de la fusion MEEG par rapport à la MEG.

Les ondes lentes ont été moyennées pour ensuite être localisées en utilisant ces paramètres:

- localisation : -0.75 à 0.75 sec;
- baseline : - 2 à - 0.75 secs;
- filtrage passe-bande : 0.3 à 4Hz;
- autres paramètre par défaut dans le panneau wMEM de Brainentropy.

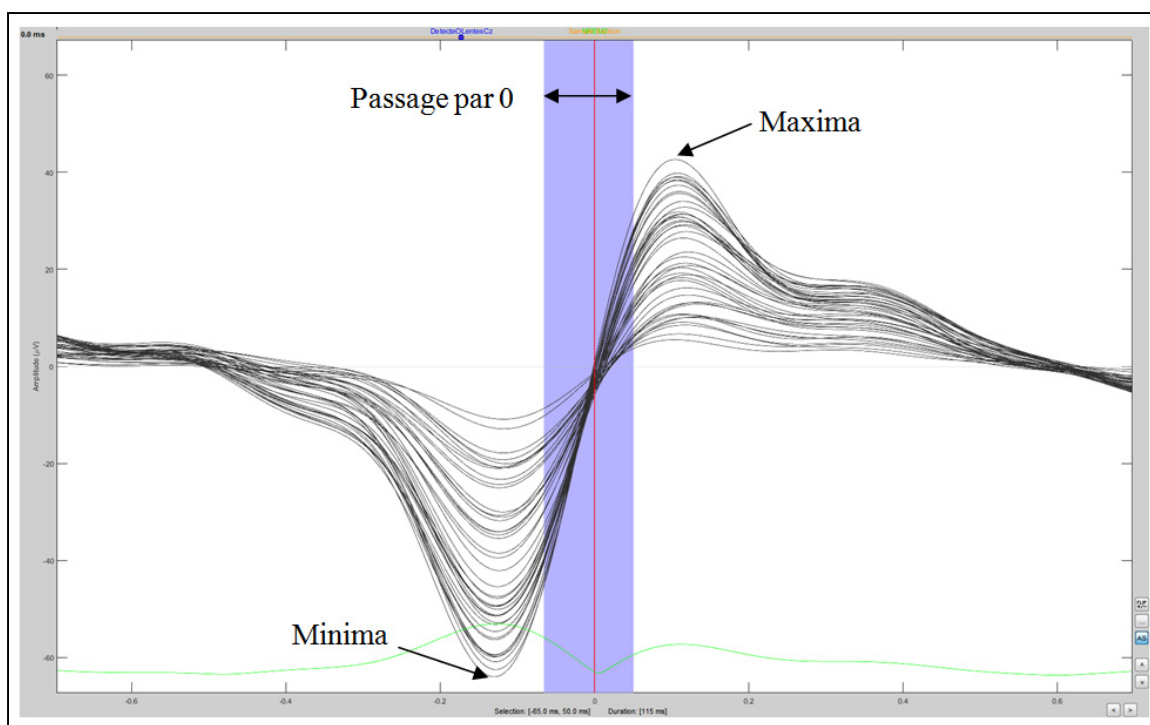


Figure 5.3 Points stratégiques dans l'activité d'une onde lente: le minima, le maxima et l'intégration de la puissance du passage par 0

Les moyennes sur tous les sujets des cartes aux «points stratégiques» donnent les résultats de la Figure 5.4 pour les localisations de la fusion MEEG et ceux des localisations MEG sont montrés dans la Figure 5.5. À l'instar des figures semblables précédentes, les 3 vues indiquent respectivement dans l'ordre, de haut en bas : vue de dessus, vue latérale gauche et latérale droite du cortex des 3 points stratégiques mentionnés à la Figure 5.3. On observe d'abord l'importance d'ajouter l'EEG à la MEG pour observer l'activité frontale des ondes lentes. En effet, leur dynamique est principalement localisée dans la région frontale; ce qu'on n'observe pas dans les résultats MEG. Fait intéressant, la transition entre le minima et le maxima renvoie à de l'activité dans les régions temporales du cortex. Ceci est toutefois visible en MEG et en fusion MEEG. Dans un autre ordre d'idée, notons l'activité dans la région basale du frontal en MEG. Cette région est aussi présente dans la fusion MEEG, mais de moindres amplitudes. En somme, l'EEG ajoute de l'information essentielle, surtout frontale, à la localisation de l'activité sur le cortex.

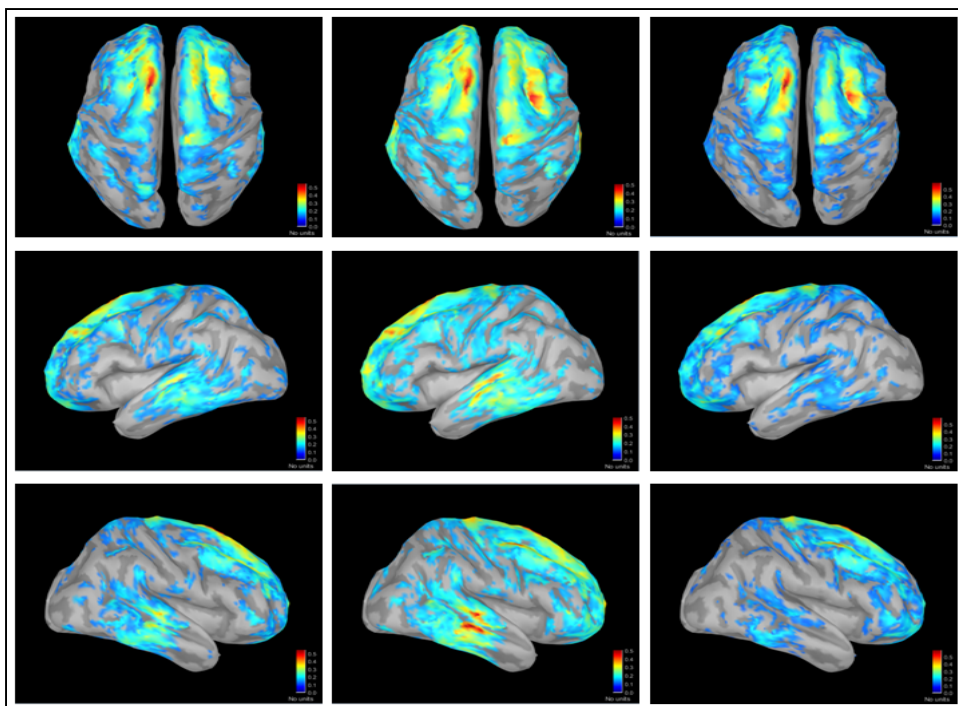


Figure 5.4 Fusion: minima (gauche), transition min-max (milieu) et maxima (droite) de la moyenne des OL moyenne chez tous les sujets

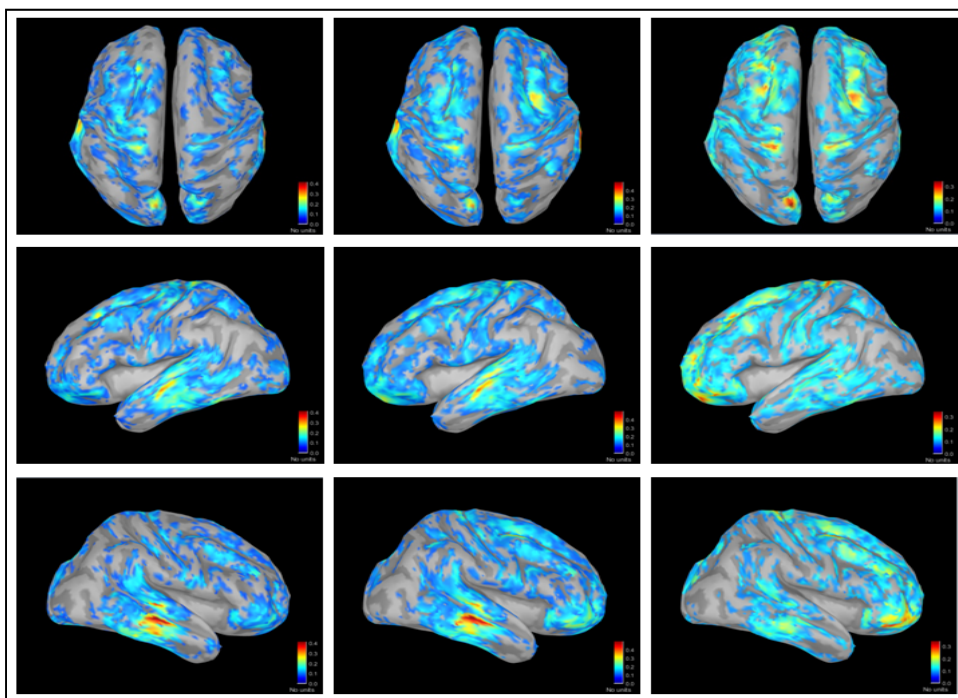


Figure 5.5 MEG: minima (gauche), transition min-max (milieu) et maxima (droite) de la moyenne des OL moyenne chez tous les sujets

5.3 Étude des fuseaux avec et sans ondes lentes

On veut obtenir ce qu'il y a de significativement différent entre les fuseaux concomitants ou non avec une onde lente de sommeil.

D'abord, les fuseaux ont tous été localisés selon les paramètres suivants :

- localisation : -0.75 à 1 sec;
- baseline : -2 à -1 sec;
- filtrage : 10 à 16Hz.

On a défini dans le chapitre précédent comment obtenir une hypothèse nulle en utilisant l'activité corticale de tous les fuseaux confondus. L'hypothèse nulle permet d'obtenir un seuil. Dans ce travail, le seuil est obtenu en utilisant une p-value de 0.01. Autrement dit, les cartes qu'on présente dans ce chapitre ont moins d'une chance sur cent d'être erronées par rapport à l'hypothèse nulle.

Les résultats de la Figure 5.6 présentent les cartes de contrastes de ce qu'il y a de significatif entre les fuseaux avec onde lente par rapport à ceux sans onde lente, et ce, pour les périodes Early et Late des fuseaux. À l'œil, on observe que l'activité des ondes lentes avec fuseaux ne se démarque pas²⁰ de celles sans fuseaux. Par contre, il semble que l'activité des fuseaux avec ondes lentes se situe principalement dans la région frontale puisqu'il ne reste que la région pariétale, temporale et occipitale pour l'activité significative des fuseaux sans onde lente.

L'activité semble se focaliser dans la région frontale dans la période late pour les fuseaux avec ondes lentes. En effet, les cartes présentent davantage de significativité dans les régions pariétale et temporale pour les fuseaux sans onde lente, ce qui s'interprète inversement par de l'activité similaire, annulée entre-elles par le contraste, dans la région frontale.

²⁰ Il n'y a pas d'activité positive (en bleu)

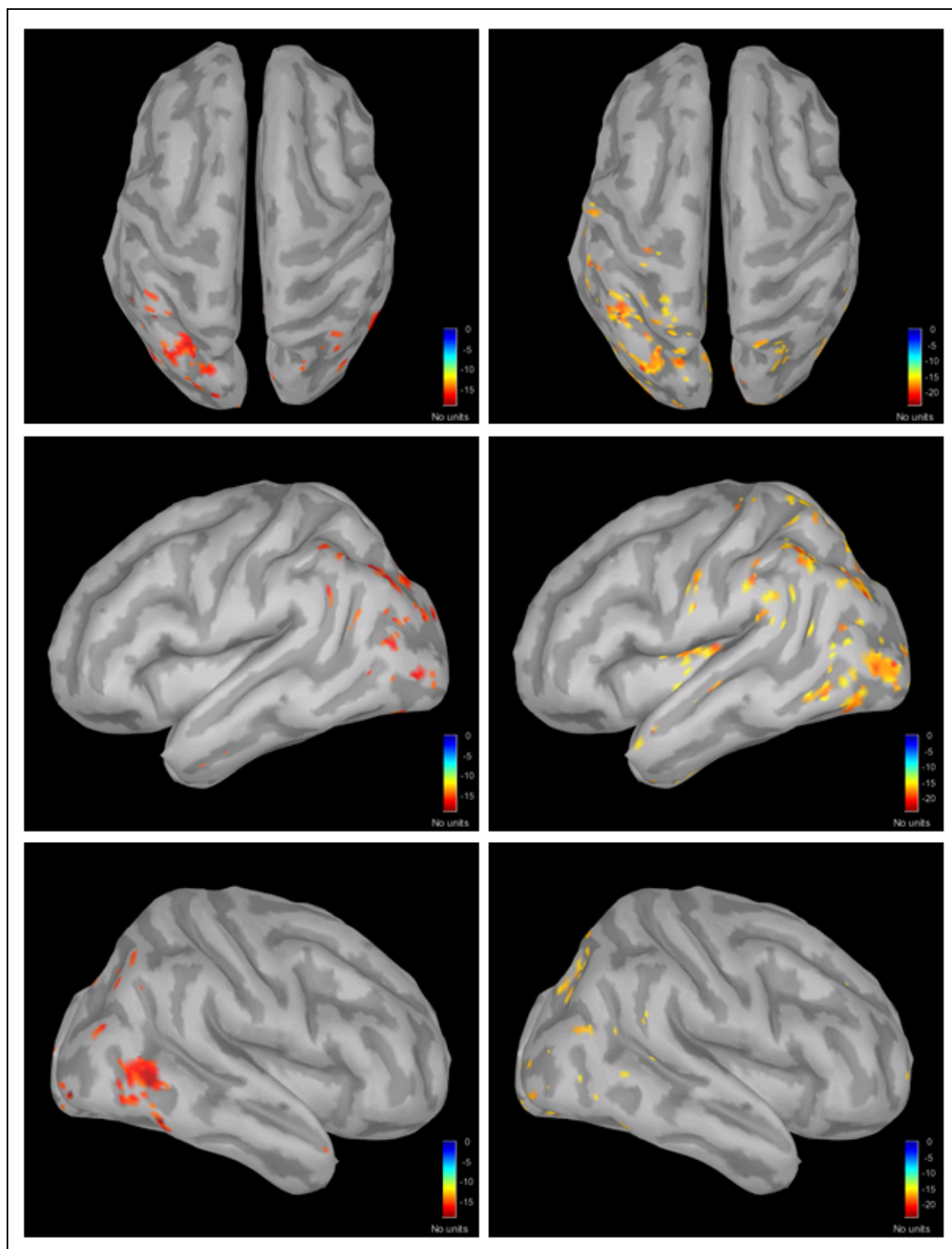


Figure 5.6 Cartes de contrastes entre fuseaux AVEC (+ en bleu) et SANS (- en rouge) onde lente. À gauche, la période Early et à droite, la période Late (P_value de 0.01)

Les résultats obtenus dans ce chapitre ont permis d'observer la dynamique des fuseaux regroupés automatiquement avec l'aide d'un algorithme de classification défini dans le chapitre précédent. Les deux groupes obtenus présentent de l'activité similaire en frontal, mais le groupe secondaire ne présente pas d'activité pariétale, chose qui est importante pour les fuseaux. Le groupe principal corrobore la théorie selon laquelle le fuseau débute dans la région pariétale pour se terminer dans la région frontale.

D'autre part, on a observé la dynamique de l'onde lente moyenne chez une cohorte de jeunes sujets en privation de sommeil. Sachant que l'outil de fusion fonctionne, et mieux que d'utiliser la MEG ou l'EEG individuellement, on a vu l'importance d'ajouter l'EEG à la MEG pour observer la dynamique cette onde lente. En effet, l'activité frontale est bien perçue par l'EEG et cette manifestation de la région frontale est présente dans l'onde lente.

Enfin, on a aussi observé la différence entre un fuseau avec et sans onde lente de sommeil à proximité. Les résultats montrent une activité significative dans les régions pariétales et la région occipitale lorsque le fuseau n'est pas en présence d'une onde lente.

CHAPITRE 6

DISCUSSION

Dans ce chapitre, on fait un retour sur les points du mémoire qui peuvent susciter des interrogations.

6.1 Choix de la baseline pour validation du wMEM

Le choix de la baseline est important puisqu'il sert de référence. Dans le MEM, on compare les signaux d'un événement d'intérêt avec une référence pour localiser l'activité cérébrale. Dans les simulations faites pour valider la fusion dans le wMEM, on a utilisé une oscillation à 15Hz dans un signal de référence d'activité cérébrale de sujet épileptique à l'état d'éveil. Si le signal de baseline ne contient pas de pointe épileptique, il contient peut-être de l'activité à la fréquence d'intérêt (15Hz). Ceci est néfaste pour la localisation puisqu'une activité à 15Hz référés à une activité également à 15Hz réduira l'importance de cet événement pour sa localisation avec l'aide du wMEM. Donc en utilisant n'importe quelle baseline, on n'a guère fait attention à leur spectre. Pour de meilleurs résultats aux tests de validité de la fusion MEEG, on devrait utiliser une baseline du stade deux du sommeil. Ce type de baseline ne contient pas de hautes fréquences, car son contenu fréquentiel est en deçà du 10Hz. On pourrait donc voir l'oscillation à 15Hz se démarquer sans nécessairement le faire en puissance. Toutefois, il faut savoir qu'on a aidé l'oscillation en lui donnant un SNR de 10. Ceci fait en sorte qu'on obtient tout de même de bons résultats de localisation.

Dans un autre ordre d'idée, on ne veut pas nécessairement comparer le cMEM et le wMEM. Donc, puisque les résultats du wMEM sont relatifs, on a prouvé que la fusion MEEG était plus précise et complète que les modalités prises individuellement. Enfin, cette dernière discussion permet de dire qu'on ne peut pas conclure que le wMEM est moins sensible et spécifique que le cMEM avec les résultats obtenus.

6.2 Matrice du cortex pour les simulations de validation de la fusion MEEG

Le signal obtenu des capteurs MEG et électrodes EEG est généré à partir de l'activité de simulations des sources en effectuant le problème direct. Le cortex des simulations à un maillage fixe, et une matrice de gain attribué à ce maillage est utilisé pour résoudre le problème. Lorsque vient le temps d'effectuer le problème inverse afin de localiser sur le cortex ce que l'on a sur les capteurs, il est nécessaire d'avoir une matrice de gain pour définir la contribution de chaque source en fonction de ce qui est sur ces capteurs. On utilise ici les mêmes maillages, donc les mêmes matrices de gain pour construire les simulations que pour la localiser. Ce choix n'est pas bon pour valider le fonctionnement à proprement dit de l'outil de localisation, mais il faut se rappeler que le but est de comparer les outils de localisation MEG et EEG par rapport à la fusion MEEG. Donc, dans ce contexte, cette erreur n'est pas si grave. On peut affirmer que la fusion MEEG fonctionne et même mieux que la MEG et l'EEG individuellement.

6.3 Nombre de simulations pour la validation de la fusion MEEG

Les simulations utilisent 100 sources sélectionnées au hasard sur le maillage du cortex. On utilise les mêmes sources pour les simulations MEG, EEG et fusion MEEG. Il serait recommandé d'utiliser plus que 100 simulations. Toutefois, il ne faut pas oublier que chaque source sélectionnée vient ensuite chercher des sources voisines (ordre 3 et 4 dans ce projet). On a donc une région en activité qui après 100 simulations peut avoir englobé toutes les sources disponibles dans le maillage du cortex. Afin de s'assurer de la précision des résultats, il serait intéressant d'effectuer 500 simulations. On augmente les temps de calcul, mais pour un résultat aussi important, mieux vaut prendre le temps d'obtenir un résultat plus précis. Du moins, il faudrait qu'après nos simulations, toutes les sources aient été sélectionnées au moins une fois.

6.4 Regroupement des fuseaux

Les fuseaux ont été classés en utilisant deux fenêtres temporelles fixes. Les périodes Early et Late sont fixées en utilisant le début marqué du fuseau par les experts. De toute évidence, les fenêtres sont positionnées arbitrairement d'un fuseau à un autre. Les experts déterminent le début du fuseau, mais où est ce début exactement? Ce décalage peut influencer les résultats puisque la dynamique spatiotemporelle évolue dans le temps et c'est sur cela que l'on se base pour classer les fuseaux. Toutefois, les fenêtres sont très larges, soit de 550ms. Donc, même si on est quelque peu décalé, la différence est négligeable.

Le problème est plutôt au niveau de la largeur de ces fenêtres. On a des résultats de classification très semblable en Early et en Late, ce qui fait que les groupes sont identiques dans ces deux périodes. Il faudrait prendre de plus petite fenêtre, mais on tombe alors sur le premier problème, soit de ne pas être au même endroit d'un fuseau à un autre. La solution consiste à utiliser la synchronie, comme l'a fait Younes et coll., 2014.

6.5 Amélioration des mesures

Pour des résultats encore plus précis, on pourrait envisager d'utiliser l'EEG à haute densité. Toutefois, on a actuellement des problèmes avec les sujets qui semblent stressés à dormir dans la MEG en portant un EEG simple. Il pourrait être encore plus difficile d'arriver au même but avec un EEG haute densité.

CONCLUSION

L'ajout de la possibilité d'utiliser conjointement les modalités MEG et EEG pour faire de la localisation de sources dans la fonction BEst de Brainstorm donne des résultats plus sensible et spécifique par rapport à l'utilisation des modalités individuelles. Ceci a été démontré par simulation en comparant les résultats avec ceux des modalités MEG et EEG séparées. La nouvelle fonctionnalité a été implémentée en utilisant l'aspect oscillatoire du signal (wMEM). Ceci est une contribution originale.

Outre la fusion MEEG, de nombreuses autres fonctions de filtrage implémentées dans ce projet viennent préciser les recherches lorsqu'on connaît le spectre du signal d'intérêt. Ces outils sélectionnent des coefficients en ondelettes particuliers ou filtre le signal avec l'aide d'un filtre passe-bande.

Ce travail a nécessité la lecture des fonctions cMEM et wMEM de BEst pour corriger les fonctions, afin d'y implémenter la multimodalité. On a profité de l'occasion pour revoir certaines procédures. Particulièrement, puisque les ordinateurs deviennent de plus en plus puissants, il est maintenant préférable de garder en mémoire des produits matriciels plutôt que de les recalculer. Donc, on utilise l'espace mémoire disponible et on réduit le nombre d'étapes calculatoire. Le tout est donc plus rapide.

Les fuseaux (10-15Hz) et les ondes lentes (0.3-4Hz) sont deux types d'oscillations générés principalement dans le deuxième stade du sommeil lent. Puisque le wMEM de Brainstorm localise l'aspect oscillatoire du signal, les fuseaux et ondes lentes se portent bien à cette fonction.

Les études faites dans ce projet ont révélé des choses sur un groupe de jeunes sujets en santé en privation de sommeil. D'abord, les fuseaux à proximité d'une onde lente n'ont pas la même dynamique spatiotemporelle que les fuseaux qui ne le sont pas. En plus de l'activité dans les régions frontales communes aux deux types de fuseaux, les fuseaux sans OL ont une

activité significative dans les régions pariétales et la région occipitale du cortex. L'activité des fuseaux avec ondes lentes est quant à elle davantage concentrée dans la région frontale, soit le lieu générateur des ondes lentes.

Ensuite, puisque l'EEG apporte de l'information dans les régions frontales, la localisation de l'onde lente moyenne chez la cohorte prend tout son sens lorsqu'on utilise la fusion MEEG. En effet, la localisation de cette oscillation en utilisant la fusion MEEG vient révéler la forte activité frontale, alors que ce n'est pas le cas lorsqu'on utilise la MEG. De plus, la dynamique de l'onde lente moyenne observée chez une cohorte de jeunes sujets en privation de sommeil montre une activation de l'activité frontale en tout temps et une activation des régions temporales dans la phase de repolarisation de l'onde lente.

Les études sur les fuseaux ont ouvert la voie à des techniques de classification automatique en utilisant l'aspect spatiotemporel des signaux. On a observé qu'il existe deux groupes distincts de fuseaux dans la cohorte. Le groupe de fuseaux principal a une dynamique qui a tendance à s'activer dans la région pariétale du cortex pour migrer vers la région frontale vers la fin du fuseau. Notons que cette dynamique est typique aux fuseaux. En ce qui concerne la groupe de fuseaux secondaire, l'activité est principalement dans la région frontale en début de fuseau et perd de l'ampleur plus on avance dans le temps du fuseau. Ce groupe de fuseaux rappelle l'activité de l'onde lente moyenne, soit de l'activité frontale et temporale. Il serait donc intéressant de valider la proportion d'ondes lentes dans ce groupe de fuseau comparativement à cette proportion dans le groupe de fuseaux principal. Il pourrait donc y avoir un lien à ce niveau.

Finalement, ce projet de maîtrise a permis de développer des outils de neuro-imagerie, ainsi que de premiers pas dans des pistes pour comprendre la dynamique des ondes lentes et fuseaux de sommeil chez de jeunes sujets en privation de sommeil.

RECOMMANDATIONS

Mis à part les points mentionnés dans la discussion qui peuvent donner de meilleurs résultats, il y a certaines études qui peuvent être faites pour continuer ce qui est entamé dans ce travail. D'abord, on s'est intéressé à obtenir ce qu'il y avait de significativement différent entre les fuseaux avec et sans onde lente. On pourrait faire l'inverse, soit d'obtenir ce qu'il y a de significativement différent entre les ondes lentes avec et sans fuseaux de sommeil. Le problème ici c'est qu'on doit localiser les ondes lentes et c'est quelque chose de relativement long à faire compte tenu de la quantité d'ondes lentes contenues dans la base de données.

Dans un deuxième temps, on a étudié les ondes lentes ainsi que les fuseaux chez un groupe de jeunes (20 à 29 ans) en privation de sommeil. La prochaine étape sera de comparer ces résultats avec une cohorte semblable sans privation de sommeil. Ensuite, on peut comparer les résultats avec une cohorte plus âgée. Ainsi, les outils d'imagerie cérébrale permettront l'étude du sommeil sous différents paramètres contrôlés.

Enfin, la fusion MEEG dans le cadre du wMEM devrait être validée davantage en faisant varier l'amplitude et la fréquence des oscillations de simulations question de se rapprocher de la réalité. On devrait également augmenter le nombre de simulations pour préciser les résultats. Le maillage utilisé pour construire le signal sur les capteurs ne devrait pas être le même que celui utilisé pour localiser l'information sur le cortex. Finalement, ces nouveaux tests de validations pourront déterminer si la fusion est un outil performant pour la localisation de sources. En ce moment, l'outil est plus performant que la même méthode vue en MEG ou EEG prise séparément.

ANNEXE I

FUSION MEEG DANS LE WMEM DE BRAINSTORM

Cette annexe présente les fonctions du wMEM qui ont été corrigées pour considérer la fusion MEEG dans le wMEM de BEst.

be_select_coeff

Cette fonction donne toutes les informations nécessaires pour construire un plan temps-échelles. C'est dans cette fonction qu'on filtre les coefficients qui ne doivent pas être considérés pour la localisation de l'activité corticale. C'est aussi dans cette fonction que de nouvelles fonctions de filtrage ont été implémentées pour cibler de l'information.

La fonction `be_select_coeff` a été réécrite puisque son application à la fusion des modalités MEG et EEG ne fonctionnait pas. De plus, ce qui était implémenté ne facilitait pas sa compréhension. Maintenant, on considère les coefficients en ondelettes qui sont sélectionnées autant dans la MEG que dans l'EEG. On prend donc l'union des deux. Un coefficient qui n'aurait pas été sélectionné dans la MEG le sera pour compléter l'information si ce coefficient est sélectionné dans l'EEG. L'inverse est aussi vrai. La sélection des coefficients se fait au niveau du pourcentage de puissance du signal qu'on souhaite garder pour la localisation.

be_fusion_of_samples

La présente fonction a été retirée puisqu'il était plus approprié d'intégrer les étapes de fusion directement dans la fonction `be_select_coeff`.

be_wfdr_clustering_multim

Dans cette fonction, on calcule les scores MSP des modalités individuelles pour les combiner ensuite en utilisant le «OU» logique.

be_fusion_of_modalities

Cette fonction est utilisée et fonctionne pour le cMEM, mais la section de la fonction qui est utilisée pour le wMEM contenait des erreurs. Ces erreurs étaient seulement dues aux modifications qu'on avait apportées à `be_select_coeff`, mais aussi à de la programmation qui avait été implémentée pour considérer la fusion MEEG. Les erreurs étant mineures, on ne s'y attardera pas.

ANNEXE II

THÉORIE SUR LES ONDELETTES

Une ondelette est une fonction $\psi(t)$ appartenant à $L^2\{\mathbb{R}\}$. De plus, comme son nom l'indique, c'est une petite onde. L'adjectif «petit» fait référence à son support dans le domaine temporel. Autrement dit, contrairement à un signal sinusoïdal, l'ondelette est bornée et de valeur nulle au-delà de ses bornes.

$$\psi(-\infty) = \psi(\infty) = 0 \quad (\text{A II-1})$$

De plus, une ondelette est de moyenne nulle.

$$\int_{-\infty}^{\infty} \psi(t) dt = 0 \quad (\text{A II-2})$$

Enfin, voici un exemple d'ondelette :

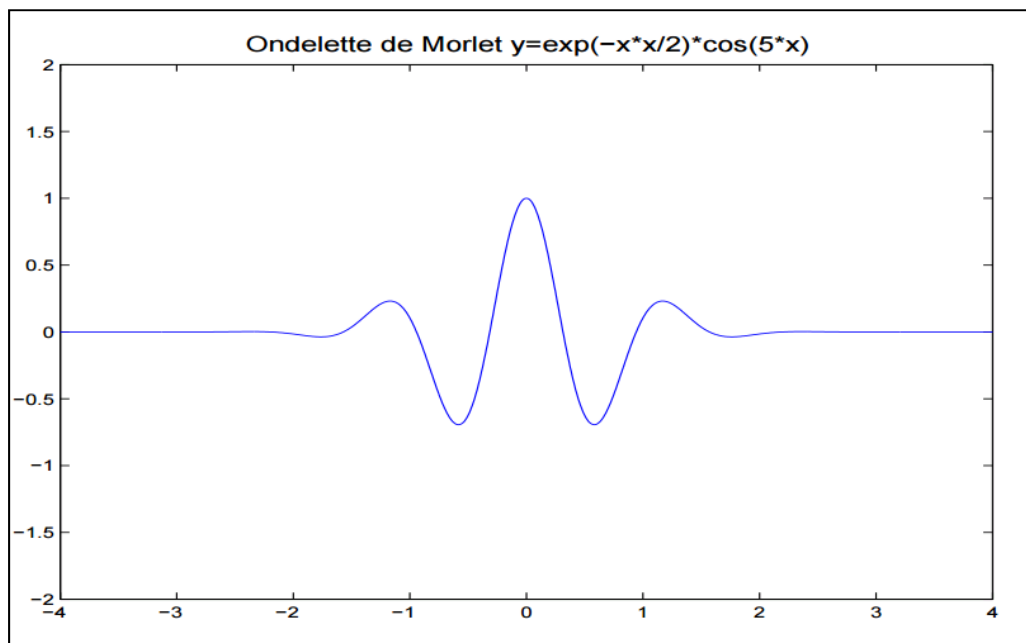


Figure-A II-1 Ondelette mère «Ondelette de Morlet»

Tirée de <http://perso.telecom-paristech.fr/~bloch/P6Image/ondelettestrsp.pdf>

Consultée le 13 août 2016

Avant d'expliquer le fonctionnement des ondelettes, il faut revoir la transformée de Fourier. Cette transformée transforme un signal temporel en ses composantes fréquentielles. Par

contre, le spectre obtenu fait perdre l'attache temporelle du signal. Il n'est alors pas possible de reconstruire le signal à partir de la transformée de Fourier. Cette limite est en quelque sorte à l'origine de la transformée en ondelette.

Les premières ondelettes sont apparues au début du 20^e siècle par le mathématicien Alfréd Haar. L'oscillation est une simple impulsion négative suivie d'une impulsion positive. Vers la moitié du même siècle, en 1946 plus précisément, Dennis Gabor invente la transformée de Fourier à court terme. Les termes transformés en ondelettes émergent mathématiquement dans les années 1980 par Jean Morlet. Ensuite, Ingrid Daubechies et Stéphane Mallat utilisent cette théorie pour faire du traitement de signal, tel que de la compression (Mallat S., 2000). Toutes sortes d'applications ont émergé de cet outil, dont le traitement d'information de signaux biologique. En effet, les ondelettes permettent de modifier l'angle de vue d'un signal. La transformation en ondelette d'un signal fait apparaître son information dans le domaine temporel et fréquentiel conjointement.

La technique de transformation est simple. D'abord, il faut introduire deux variables (a et b) à la fonction d'ondelette. Ces paramètres permettront respectivement de dilater et de translater la fonction ondelette dans le domaine temporel.

Les deux variables s'insèrent dans la fonction en ondelette comme suit:

$$\psi(t) \rightarrow \psi_{a,b}(t) = \frac{1}{\sqrt{a}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right) \quad (\text{A II-3})$$

Le facteur devant la fonction permet la normalisation à différentes échelles (a).

$$\|\psi_{a,b}(t)\| = 1 \quad (\text{A II-4})$$

À l'instar de la transformé de Fourier, la transformée en ondelette peut être continue ou discrète.

Transformée en ondelette continue

La transformée en ondelette d'un signal s(t) est :

$$T_o s(a, b) = \langle s, \psi_{a,b} \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} s(t) \frac{1}{\sqrt{a}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right) dt \quad (\text{A II-5})$$

Les coefficients en ondelettes obtenues de cette transformée permettent d'obtenir l'information spectrale à chaque instant dt du signal. Le résultat de la transformée peut être affiché dans un plan temps-fréquences. Ce plan est une composition de chacun des coefficients en ondelette. En effet, chaque point de ce plan correspond un coefficient de la

transformée en ondelette du signal à l'échelle «a» et à l'instant «t + b». Voici un exemple de plan temps-fréquences obtenu de la transformée en ondelette continue.

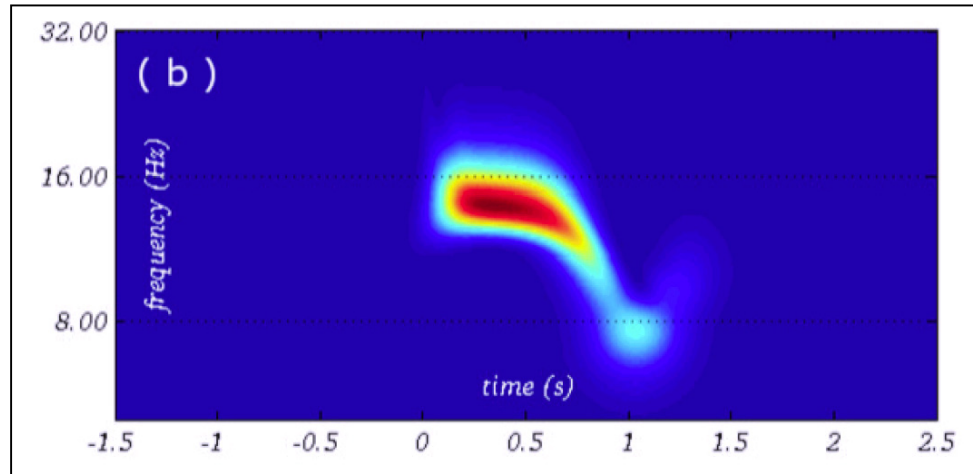


Figure-A II-2 Exemple de plan temps-fréquences obtenu de la transformée en ondelette continue d'un signal
Tirée de Younes (2014)

Comme on constate, la transformée en ondelette continue est pratique pour voir l'évolution spectrale du signal dans le temps. Cette méthode est précise, mais très longue à calculer.

La transformée en ondelette peut être utilisée à d'autres fins. En compression de signal par exemple, on ne veut que l'information utile et suffisante. La transformée en ondelette discrète est idéale pour ce genre de problème.

Transformée en ondelette discrète

Le signal soumis à une transformée en ondelette discrète est d'abord échantillonné. Le signal obtenu est donc une suite de Dirac. Sachant que la fréquence d'échantillonnage (f_{ech}) est l'inverse de la période d'échantillonnage ($f_{ech}=1/T_{ech}$), on obtient le signal échantillonné par la formule suivante :

$$s_{ech}(t) = \sum_n s[n] \delta(t - nT_{ech}) \quad (A II-6)$$

Il est plus pratique d'utiliser ce signal dans le domaine fréquentiel. La transformée de Fourier discrète donne :

$$\hat{s}_{ech}(t) = \sum_n s[n] e^{-i\omega n T_{ech}} \quad (A II-7)$$

La transformée en ondelette discrète fait également intervenir les 2 paramètres (a et b) de l'équation A II-5. Par contre, puisqu'il ne s'agit pas d'une transformation continue, les paramètres sont modifiés pour suivre l'échantillonnage. Le but ici c'est d'avoir des coefficients en ondelettes orthogonaux, donc qui sont complètement indépendants les uns des autres.

Voici les nouvelles valeurs de ces paramètres :

$$\begin{aligned} a &= 2^j \\ b &= k2^j \end{aligned}$$

Le paramètre «j» est associé à l'échelle alors que «k» permet les translations temporelles de l'ondelette. La transformée en ondelette discrète d'un signal donne les coefficients en ondelette de ce signal à une échelle et instant donné par les paramètres j et k.

La formule utilisée pour la transformée en ondelette continue devient:

$$T_{od}s(j, k) = \int_{-\infty}^{\infty} s(t) \frac{1}{\sqrt{2^j}} \psi\left(\frac{t - k2^j}{2^j}\right) dt \quad (\text{A II-8})$$

Le fait d'avoir la même variable dans les deux paramètres permet d'obtenir un plan temps-fréquences sans superposition des coefficients, ce qui revient à dire qu'ils sont orthogonaux. Aussi, on couvre l'ensemble du signal en ayant des coefficients de même surface temps-fréquences.

Ainsi, la transformée en ondelette discrète est définie comme suit:

$$s(t) = \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K d_{j,k} \cdot \psi_{j,k}(t) \quad (\text{A II-9})$$

Les coefficients en ondelettes ($d_{j,k}$) sont les éléments qui seront positionnés dans le plan temps-échelles discret à l'échelle j et la position temporelle k.

ANNEXE III

CLASSIFICATION DES FUSEAUX EN MEG

On a vu les résultats de classification qui faisaient intervenir les localisations de fuseaux en utilisant la fusion MEEG. Dans cette annexe, on montre les résultats en utilisant la MEG pour la localisation de sources.

On remarque dans les résultats de la Figure-A III-1 (groupe principal) et de la Figure-A III-2 (groupe secondaire) qu'il y a des similitudes avec les résultats de fusion MEEG. Par contre, la MEG semble avoir de la difficulté à localiser l'activité frontale, chose qui est observée avec l'apport de l'EEG dans le cas de l'utilisation de la MEEG.

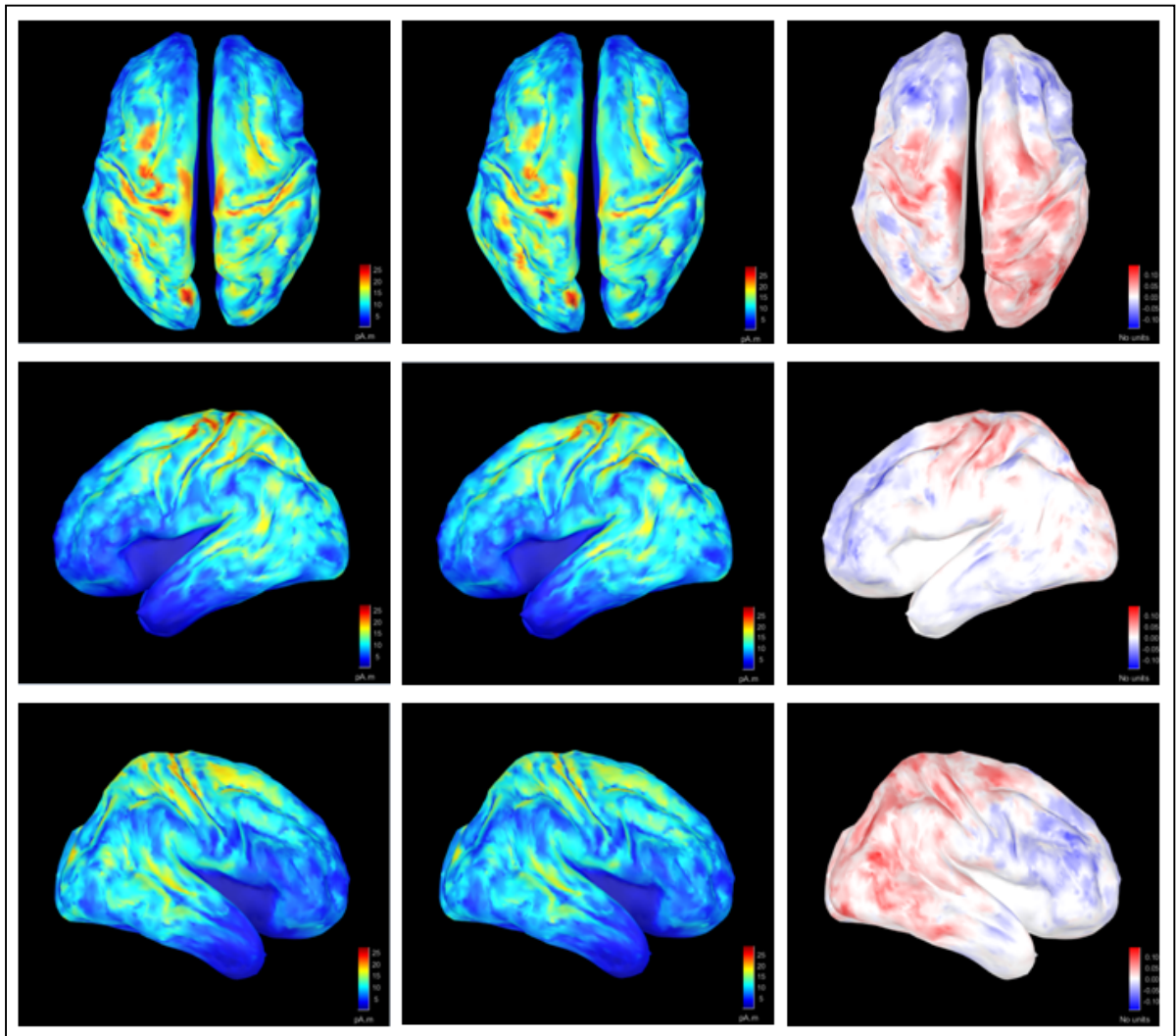


Figure-A III-1 Cartes des fuseaux du groupe PRINCIPAL obtenues de la MEG, périodes Early à gauche, Late au centre et carte de contraste Early-Late à droite

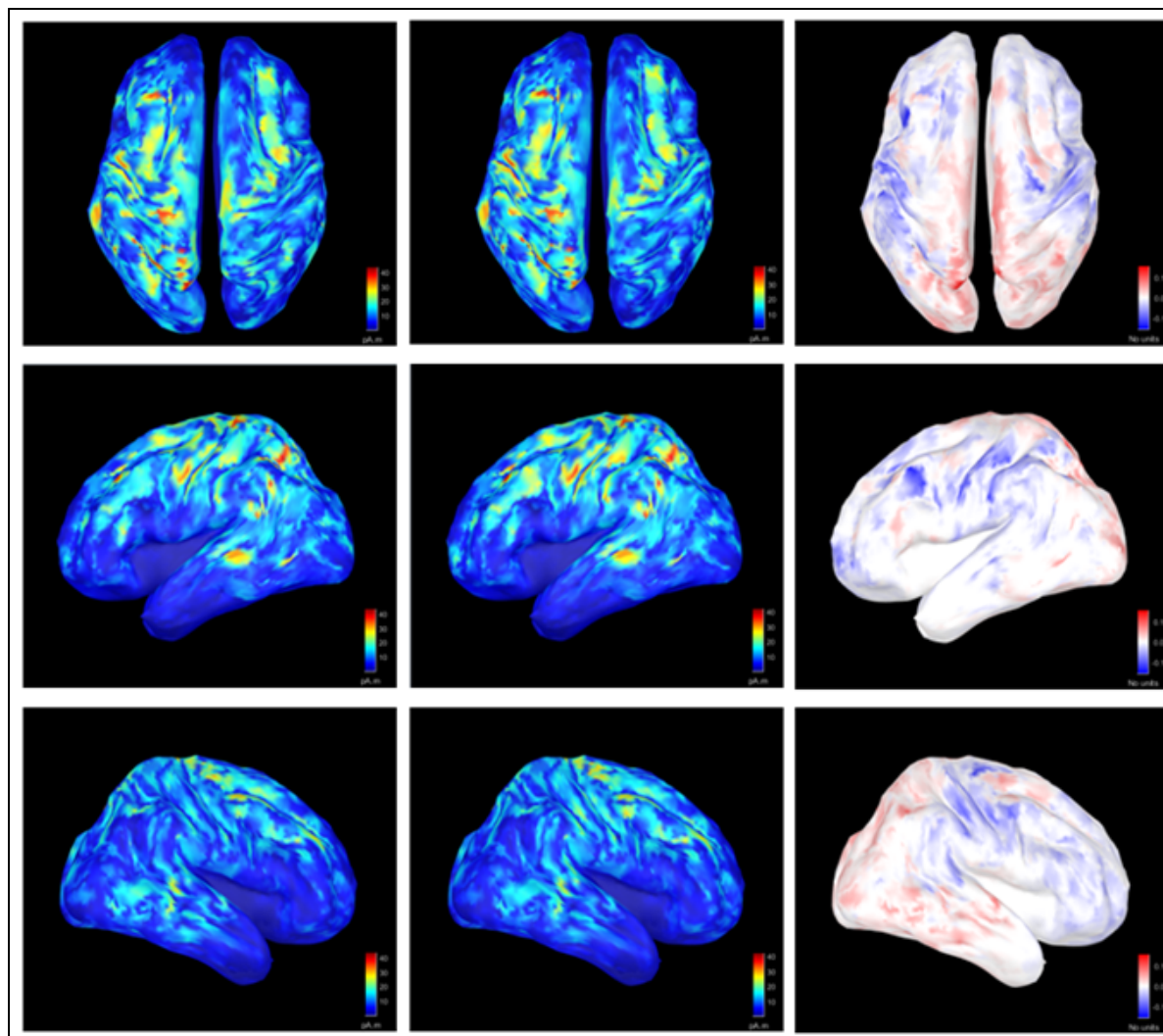


Figure-A III-2 Cartes des fuseaux du groupe SECONDAIRE obtenues de la MEG, périodes Early à gauche, Late au centre et carte de contraste Early-Late à droite

BIBLIOGRAPHIE

- Amblard, Cécile, Ervig Lapalme et Jean-Marc Lina. 2004. «*Biomagnetic source detection by maximum entropy and graphical models*». IEEE Trans Biomed Eng, vol.51, n°3, p.427–442.
- Baillet, Sylvain et Line Garnero. 1997. «*A Bayesian approach to introducing anatomo-functional priors in the EEG/MEG inverse problem*». IEEE Trans Biomed Eng, vol.44, n°5, p.374–85.
- Baillet, Sylvain, Line Garnero, Marin C. Guérin et Hugonin Jean-Paul. 1999. «*Combined MEG and EEG source imaging by minimization of mutual information*» IEEE Trans Biomed Eng, vol.46, n°5, p.522–534.
- Baillet, Sylvain, John C. Mosher et Richard M. Leahy. 2001. «*Electromagnetic brain mapping*». IEEE Sig. Proc. Mag., vol.18, n°6, p.14–30.
- Baumgartner Christoph et Ekaterina Pataraiia. 2006. «*Revisiting the role of magnetoencephalography in epilepsy*». Current Opinion Neurology, vol.19, n°2, p.181–186.
- Bayes T, communicated by Mr. Price, in a letter to John Canton, A.M.F.R.S. 1763. «*An Essay towards solving a Problem in the Doctrine of Chances*». Philosophical Transactions of the Royal Society of London. vol.53, p.370–418.
- Bear, Mark F., Barry W. Connors et Michael A.Paradiso. 2007. «*Neurosciences: à la découverte du cerveau*». 3e édition. Traduction et adaptation françaises André Nieoullon, France: Éditions Pradel. 881 p.
- Benbadis, Selim, Aatif Husain, Peter Kaplan et William Tatum. 2007. Handbook of EEG Interpretation. Demos Medical Publishing.
- Bonjean, Maxime, Tanya Baker, Maxime Lemieux, Igor Timofeev, Terrence Sejnowski, et Maxime Bazhenov. 2011. «*Corticothalamic feedback controls sleep spindle duration in vivo*». Jour. of Neurosci., vol.31, p.9124-9134.
- Bonjean, M., Tanya Baker, Maxime Bazhenov, Sydney Cash, Eric Halgren et Terrence Sejnowski. 2012. «*Interactions between Core and Matrix thalamocortical projections in human sleep spindle synchronization*». Jour. of Neurosci., vol. 32, n°15, p.5250-5263.
- Carrier Julie, Isabelle Viens, Gaétan Poirier, Rébecca Robillard, Marjolaine Lafortune, Gilles Vandewalle, Nicolas Martin, Marc Barakat, Jean Paquet et Daniel Filipini. 2011. «*Sleep slow wave changes during the middle years of life*». European. J. Neuroscience., vol.33, n°4, p.758-766.
- Chowdhury Rasheda A., Jean-Marc Lina, Eliane Kobayashi et Christophe Grova. 2013. «*MEG source localization of spatially extended generators of epileptic activity: comparing entropic and hierarchical bayesian approaches*». PLoS One. vol.8 no 2 doi:10.1371/journal.pone.0055969.

- Chowdhury Rasheda A., Younes Zerouali, Tanguy Hedrich, Marcel Heers, Eliane Kobayashi, Jean-Marc Lina et Christophe Grova. 2015. «*MEG-EEG Information Fusion and Electromagnetic Source Imaging: From Theory to Clinical Application in Epilepsy*». Brain Topogr., vol 28, n°6, p.785-812.
- Clarke, C J S, et B S Janday. 1989. «*The solution of the biomagnetic inverse problem by maximum statistical entropy*». Inverse Problems, no 4, p. 483.
- Cohen D et Cuffin B.N. 1983. «*Demonstration of useful differences between magnetoencephalogram and electroencephalogram*». Electroenceph. Clin. Neurophysiol., Vol.56, n° 1, p.38–51.
- Dale, Anders. et Martin Sereno. 1993. «*Improved localization of cortical activity by Combining EEG and MEG with MRI Cortical Surface Reconstruction*». Journal of Cognitive Neuroscience, vol 5, n°2, p.162-176.
- de Munck, J.C., B.W. van Dijk, et H. Spekreijse. November 1988. «*Mathematical dipoles are adequate to describe realistic generators of human brain activity*». IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. 35, n_ 11, p. 960–966.
- Dehghani, Nima, Sydney Cash, Andrea O. Rossetti, Chih Chuan Chen, et Eric Halgren. 2010. «*Magnetoencephalography demonstrates multiple asynchronous generators during human sleep spindles*». J. Neurophys., vol. 104, n°1, p.179-188.
- Dehghani, Nima, Sydney Cash, et Eric Halgren. 2011. «*Emergence of synchronous EEG spindles from asynchronous MEG spindles*». Human Brain Map., vol. 32, p. 2217-2227.
- Ding, Lei et Han Yuan. 2013. «*Simultaneous EEG and MEG source reconstruction in sparse electromagnetic source imaging*». Hum Brain Mapp, vol.34, n° 4, p.775–795.
- Everitt, Brian S. (1993). Cluster Analysis. Halsted Press, New York.
- Fogel Stuart M. et Carlyle T. Smith. 2011. «*The function of the sleep spindle: A physiological index of intelligence and amechanism for sleep-dependent memory consolidation*», Neuroscience and Biobehavioral Reviews, vol.35, p.1154-1165.
- Fogel Stuart M., Carlyle T. Smith. et Richard J. Beninger. 2009. «*Evidence for 2-stage models of sleep and memory:learning-dependent changes in spindles and theta in rats*». Brain Research Bulletin, vol.79, n° 6, p.445-451.
- Friston Karl, Lee Harrison, Jean Daunizeau, Stefan Kiebel, Christophe Phillips, Nelson Trujillo-Barreto, Richard Henson, Guillaume Flandin et Jérémie Mattout. 2008. «*Multiple sparse priors for the M/EEG inverse problem*». NeuroImage., Vol.39, n° 3, p.1104–1120.
- Funke M, Constantino T, Van Orman C, Rodin E. 2009. «*Magnetoencephalography and magnetic source imaging in epilepsy*». Clin EEG Neurosci., vol.40, n° 4, p.271–280.
- Fuchs M, Wagner M, Wischmann H-A, Köhler T, Theissen A,Drenckhahn R, Buchner H. 1998. «*Improving source reconstructions by combining bioelectric and biomagnetic data*». Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., Vol.107, n° 2, p.93–111.

- Gibbs FA et Gibbs EL. 1950. «Atlas of Electroencephalography» Cambridge: Addison-Wesley Press.
- Godbout, R. 2005. Le sommeil normal et pathologique : neuropsychologie et neuropsychiatrie, dans Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement, T. Botez-Marquard et F. Boller, Montréal : Presses de l'Université de Montréal, 317-332.
- Gray, Henry, 1918, «*Anatomy of the Human Body*», Philadelphia: Lea & Febiger, Bartleby.com, 2000. www.bartleby.com/107/. Consulté le 1 août 2016.
- Grova Christophe, Jean Daunizeau, Jean-Marc Lina, Christian Bénar, Habib Benali et Jean Gotman. 2006. «*Evaluation of EEG localization methods using realistic simulations of interictal spikes*». Neuroimage, Vol. 29, n°3, p.734–753.
- Grova Christophe. 2014. *BMDE610: Functional Neuroimaging Fusion Basic Principles to measure electrophysiology (EEG, MEG) and hemodynamic activity (fMRI, NIRS)*. Département d'ingénierie biomédical, Université McGill, 91p.
- Hallez H, Vanrumste B, Grech R, Muscat J, De Clercq W, Vergult A, D'Asseler Y, Camilleri KP, Fabri SG, Van Huffel S, Lemahieu I. 2007. «*Review on solving the forward problem in EEG source analysis*». J Neuroengineering Rehabil., Vol.4, p.1-29.
- Hämäläinen, Matti S., et Risto J. Ilmoniemi. 1984. «*Interpreting Measured Magnetic Fields Of The Brain: Estimates Of Current Distributions*». Coll. « Technical Report TKK-F-A559 », ISBN 951-753-362-4. Finlande: Helsinki University of Technology, 36 p.
- Hämäläinen, Matti S., Riitta Hari, Risto J. Ilmoniemi, Jukka Knuutila et Olli V. Lounasmaa. 1993. «*Magnetoencephalography—theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain*». Rev. Mod. Phys. Vol.65, n° 2, p.413–497.
- Haueisen Jens, Michael E. Funke, Daniel Güllmar et Roland Eichardt. 2012. «*Tangential and radial epileptic spike activity: different sensitivity in EEG and MEG*». J. Clin. Neurophysiol. Vol.29, n° 4, p.327–332.
- Henson RN, Mouchlianitis E, Friston KJ, 2009, « MEG and EEG data fusion: simultaneous localisation of face-evoked responses ». NeuroImage Vol. 47, n° 2, p. 581–589
- Jaynes, E. T. 1957. « Information Theory and Statistical Mechanics ». Physical Review, vol.106, no 4, p. 620.
- Lapalme E, Lina JM, Mattout J, 2006, « *Data-driven parceling and entropic inference in MEG* ». NeuroImage, Vol. 30, n° 1, p.160–171.
- Lee-Chiong, Teofilo. 2008. «*Sleep Medicine: Essentials and Review*». Oxford University Press, USA.
- Lemay, Etienne, 2010. « *Localisation des sources d'activité cérébrale à l'aide de la fusion multimodale EEG et MEG* ». Mémoire de maîtrise, École de Technologie Supérieure.

- Lina Jean-Marc, Rasheda A. Chowdhury, Étienne Lemay, Elianne Kobayashi et Christophe Grova. 2012. «*Wavelet-based localization of oscillatory sources from magnetoencephalography data*». IEEE Trans Biomed Eng., Vol 61, n°8, p.2350-2364.
- Loomis A.L., Harvey E.N. et Hobart G.A. 1935. «*Potential rhythms of cerebral cortex during sleep*». Science, vol.81, p.597–598.
- Lystad Reidar. P. et Henry P. Pollard. 2009. «*Functional neuroimaging: a brief overview and feasibility for use in chiropractic research*» J. Can. Chiropr. Assoc., vol.53, n°1, p.59-72.
- Mallat, Stéphane. 2000. «*Une exploration des signaux en ondelettes*». Les Éditions de l'École Polytechnique, 652p.
- Mahkoum, Hicham. 2012. «*Technique de parcellisation et de localisation des sources cérébrales à partir des signaux MEG*» Mémoire de maîtrise, École de Technologie Supérieure.
- Marieb, Elaine N., et René Lachaine. 2005. «*Anatomie et physiologie humaines*». Éditions du Renouveau pédagogique.
- Mattout, Jérémie, Mélanie Pélégriani-Issac, L. Garnero et H. Benali. 2005. «*Multivariate source prelocalization (MSP): use of functionally informed basis functions for better conditioning the MEG inverse problem*». NeuroImage, vol.26, n° 2, p.356–373.
- McGill. 2002. «*Le cerveau à tous les niveaux*» In Le site de divulgation des connaissances sur le cerveau de McGill. En ligne. <<http://lecerveau.mcgill.ca/>> Consulté le 14 avril 2016.
- Milligan, Glenn. W. et Martha C. Cooper. 1985. «*An examination of procedures for determining the number of clusters in a data set*». Psychometrika, vol.50, n° 2, p.159-179.
- Mojena, R. 1977. «*Hierarchical Grouping Methods and Stopping Rules: An Evaluation*». The Computer Journal, vol. 20, n° 4, p.359-363.
- Molins Antonio, Steven M. Stuffelbeam, E.N. Brown et Matti Hämäläinen. 2008. «*Quantification of the benefit from integrating MEG and EEG data in minimum l2-norm estimation*». NeuroImage, vol.42, n°3, p.1069–1077.
- Pascual-Marqui, R.D., Christoph M. Michel et D. Lehmann. 1994. «*Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain*». Int. J. Psychophysiol, vol. 18, n° 1, p. 49-65.
- Potiez, Yann. 2009. «*Solution logicielle pour la localisation de l'activité cérébrale à partir de mesures MEG/EEG conjointes*». Mémoire de maîtrise, École de Technologie Supérieure.
- Schneider, M. January 1972. «*A Multistage Process for Computing Virtual Dipolar Sources of EEG Discharges from Surface Information*». IEEE Trans. Biomed. Eng., p. 1–12.
- Schönwald, Suzana V., Diego Z. Carvalho, Guilherme Dellagustin, Emerson L. de Santa-Helena et Gunther Gerhardt. 2011. «*Quantifying chirp in sleep spindles*». Journal of Neuroscience Methods, vol.197, n°1, p.158-164.

- Smolka Eva, Matthias Gondan et Frank Rösler. 2015. «*Take a stand on understanding: electrophysiological evidence for stem access in German complex verbs*». Front. Hum. Neurosci. 9:62. doi: 10.3389/fnhum.2015.00062.
- Steriade, M., 2006, «*Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems*». Neuroscience, vol.137, n°4, p.1087–1106.
- Sutherling William W., Paul H. Crandall, Jerome Engel, Terrance M. Darcey, Leslie D. Cahan, Daniel S. Barth. 1987. «*The magnetic field of complex partial seizures agrees with intracranial localizations*». Ann. Neurol., vol.21, n° 6, p.548–558.
- Tadel, François, Sylvain Baillet, John C. Mosher, Dimitrios Pantazis et Richard M. Leahy. 2011. «*Brainstorm : a user-friendly application for MEG/EEG analysis*». Comput. Intell. Neurosci.
- Timm, Neil H. 2002. «*Applied Multivariate Analysis*». Springer. 695p.
- Tononi, Giulio et Chiara Cirelli, 2006, «*Sleep function and synaptic homeostasis*». Sleep Med. Rev., vol.10, n°1, p.49–62.
- Tosun Duygy, Maryam Ebrahimian, Xiao Hana, Xiaodong Tao, Chenyang Xu, Susan M. Resnick, Dzung L. Pham et Jerry L. Prince. 2004. «*Cortical surface segmentation and mapping*». Elsevier NeuroImage, vol. 23, p.108-118.
- Truchetet, Frédéric. 1998. «*Ondelettes pour le signal numérique*». Paris : Éditions Hermes, 158p.
- Truchetet, Frédéric. «*Introduction à l'analyse en ondelettes et à l'analyse multi-résolution*» Université de Bourgogne – CNRS, 191p.
- Tsiamtsiouri A., Alexandra. «*Statistical Applications on Greek Crime Counts*» Thèse de postdoctorat, Département de Statistique, Grèce, Athens University of Economics and Business, 145p.
- University of Southern California. Neuro Image Group. «*Brainstorm : (Tadel et al. 2011)*». In Le site de Biomedical Imaging Group - University of Southern California. En ligne. <<http://neuroimage.usc.edu/brainstorm/>>. Consulté le 1 août 2014.
- van den Heuvel, M.P., C.J. Stam, M. Boersma, et H.E. Hulshoff. 2008. «*Small-world and scale-free organization of voxel-based resting-state functional connectivity in the human brain* ». NeuroImage, vol. 43, p. 528–539.
- Ward, Joe H. JR. 1963. «*Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function*». J. Am. Stat. Assoc., Vol.58, n° 301, p.236-244.
- Yu Qing, Wei-Dong Yang, Zeng-Guang Wang, Shuo Gao, Jing-Yuan Xue, Zing-Juan Chen, Ying Chen et Feng-Lou Wang. 2010. «*Localization of epileptic foci in frontal lobe epilepsy and its surgical therapy*». Zhonghua Yi Xue Za Zhi, vol.90, n° 7, p.462–465.
- Zerouali Boukhal, Younes. 2014. «*Localisation de l'activité cérébrale synchrone en neuro-imagerie électromagnétique et connectivité fonctionnelle*». Thèse de doctorat en génie, Montréal, École de technologie supérieure, 234 p.