

THÈSE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ LUMIÈRE LYON 2

ECOLE DOCTORALE DE SCIENCES COGNITIVES

Présentée par Julien Besle

Pour obtenir le grade de Docteur de l'Université Lyon 2

Spécialité : Sciences Cognitives - Mention : Neurosciences

# Interactions audiovisuelles dans le cortex auditif chez l'homme

Approches électrophysiologique et comportementale

Soutenance publique le 22 mai 2007 devant le jury composé de :

M<sup>r</sup> Pascal Barone (Examineur)

M<sup>me</sup> Nicole Bruneau (Rapporteur)

M<sup>r</sup> Jean-Luc Schwartz (Rapporteur)

M<sup>me</sup> Marie-Hélène Steiner-Giard (Directrice de thèse)

M<sup>r</sup> Rémy Versace (Examineur)

# Table des matières

<b>I</b>	<b>Revue de la littérature</b>	<b>3</b>
<b>1</b>	<b>Convergence audiovisuelle en neurophysiologie</b>	<b>5</b>
1.1	Aires associatives corticales . . . . .	5
1.1.1	Études électrocorticographique (ECoG) de la convergence multisensorielle . . . . .	5
1.1.2	Convergence audiovisuelle au niveau du neurone unitaire . . . . .	8
1.1.3	Aires de convergence dans le cortex frontal . . . . .	9
1.1.4	Effet de l'anesthésie sur les interactions multisensorielles . . . . .	9
1.2	Convergence audiovisuelle dans le cortex visuel . . . . .	10
1.3	Convergence corticale chez l'homme . . . . .	11
1.4	Convergence sous-corticale . . . . .	12
1.4.1	Colliculus Supérieur / Tectum optique . . . . .	13
1.4.2	Autres structures sous-corticales . . . . .	16
1.5	Études anatomiques de la convergence multisensorielle . . . . .	17
1.6	Conclusion . . . . .	19
<b>2</b>	<b>Interactions Audiovisuelles en psychologie</b>	<b>21</b>
2.1	Effets intersensoriels sur les capacités perceptives . . . . .	22
2.1.1	Effets dynamogéniques . . . . .	22
2.1.2	Modèles explicatifs de l'effet dynamogénique . . . . .	22
2.1.3	Effet dynamogénique et théorie de la détection du signal . . . . .	24
2.1.4	Modèles de détection d'un stimulus bimodal au seuil . . . . .	24
2.2	Correspondance des dimensions synesthésiques . . . . .	25
2.2.1	Établissement des dimensions synesthésiques . . . . .	26
2.2.2	Réalité des correspondances synesthésiques . . . . .	27
2.2.3	Correspondance des intensités . . . . .	29
2.2.4	Résumé . . . . .	30
2.3	Temps de réaction audiovisuels . . . . .	31
2.3.1	Premières études . . . . .	31
2.3.2	Paradigme du stimulus accessoire . . . . .	33
2.3.3	Paradigme d'attention partagée . . . . .	36
2.4	Conflit des indices spatiaux auditifs et visuels . . . . .	42
2.4.1	Ventriloquie . . . . .	43
2.4.2	Facteurs influençant l'effet de ventriloquie . . . . .	45
2.4.3	Niveau des interactions dans l'effet de la ventriloquie . . . . .	46

2.5	Conflit des indices temporels . . . . .	47
2.6	Conclusion . . . . .	48
<b>3</b>	<b>Perception audiovisuelle de la parole</b>	<b>49</b>
3.1	Contribution visuelle à l'intelligibilité . . . . .	49
3.1.1	Complémentarité des informations auditives et visuelles de parole . . . . .	50
3.1.2	Redondance des informations auditives et visuelles de parole . . . . .	51
3.1.3	Facteurs liés à la connaissance de la langue . . . . .	51
3.2	Effet McGurk . . . . .	52
3.2.1	L'hypothèse VPAM . . . . .	53
3.2.2	Intégration audiovisuelle pré-phonologique . . . . .	54
3.2.3	Influence des facteurs linguistiques et cognitifs . . . . .	55
3.3	Facteurs spatiaux et temporels . . . . .	56
3.4	Modèles de perception de la parole audiovisuelle . . . . .	58
3.4.1	Modèles post-catégoriels . . . . .	58
3.4.2	Modèles pré-catégoriels . . . . .	60
3.5	Conclusion . . . . .	61
<b>4</b>	<b>Intégration AV en neurosciences cognitives</b>	<b>63</b>
4.1	Comportements d'orientation . . . . .	63
4.1.1	Orientation vers un stimulus audiovisuel chez l'animal . . . . .	64
4.1.2	Saccades oculaires vers un stimulus audiovisuel, chez l'homme . . . . .	65
4.1.3	Expériences chez l'animal alerte et actif . . . . .	66
4.2	Effet du stimulus redondant . . . . .	67
4.2.1	Premières études . . . . .	67
4.2.2	Tâches de discrimination . . . . .	67
4.2.3	Tâche de détection . . . . .	68
4.3	Perception des émotions . . . . .	69
4.4	Objets écologiques audiovisuels . . . . .	70
4.5	Conditions limites de l'intégration AV . . . . .	71
4.6	Illusions audiovisuelles . . . . .	72
4.6.1	Intégration audiovisuelle pré-attentive . . . . .	72
4.6.2	Application du modèle additif . . . . .	73
4.6.3	Activités corrélées à une illusion audiovisuelle . . . . .	74
4.7	Perception audiovisuelle de la parole . . . . .	74
4.8	Conclusion . . . . .	77
<b>5</b>	<b>Problématique générale</b>	<b>79</b>
<b>II</b>	<b>Méthodes</b>	<b>81</b>
<b>6</b>	<b>Approches électrophysiologiques</b>	<b>83</b>
6.1	Bases physiologiques des mesures (s)EEG/MEG . . . . .	83
6.2	ElectroEncéphaloGraphie (EEG) . . . . .	84

6.2.1	Enregistrement . . . . .	84
6.2.2	Analyse des potentiels évoqués (PE) . . . . .	86
6.3	MagnétoEncéphaloGraphie (MEG) . . . . .	90
6.3.1	Champs magnétiques cérébraux . . . . .	90
6.3.2	Procédure d'enregistrement . . . . .	91
6.4	StéréoElectroEncéphaloGraphie (sEEG) . . . . .	92
6.4.1	Localisation des électrodes . . . . .	92
6.4.2	Procédure d'enregistrement . . . . .	93
6.4.3	Calcul du PE et rejet d'artéfacts . . . . .	94
6.4.4	Résolution spatiale et représentation spatiotemporelle . . . . .	94
6.4.5	Étude de groupe et normalisation anatomique . . . . .	95
<b>7</b>	<b>Approche méthodologique de l'intégration AV</b>	<b>99</b>
7.1	Falsification de l'inégalité de Miller . . . . .	99
7.1.1	Bases mathématiques et postulats . . . . .	99
7.1.2	Application de l'inégalité . . . . .	102
7.1.3	Biais potentiels . . . . .	104
7.1.4	Analyse statistique de groupe . . . . .	105
7.2	Modèle additif . . . . .	106
7.2.1	Falsification du modèle additif en EEG/MEG . . . . .	107
7.2.2	Interprétation des violations de l'additivité en EEG/MEG . . . . .	109
7.2.3	Comparaison avec le critère d'additivité en IRM fonctionnelle . . . . .	109
<b>8</b>	<b>Méthodes statistiques en (s)EEG/MEG</b>	<b>111</b>
8.1	Tests multiples . . . . .	111
8.2	Tests Statistiques sur les données individuelles . . . . .	113
8.2.1	Tests sur les essais élémentaires . . . . .	113
8.2.2	Test du modèle additif par randomisation pour des données non ap- pariées . . . . .	114
8.2.3	Remarques . . . . .	115
 <b>III Interactions audiovisuelles dans la perception de la parole</b>		
<b>9</b>	<b>Étude en EEG et comportement</b>	<b>119</b>
9.1	Rappel de la problématique . . . . .	119
9.2	Méthodes . . . . .	120
9.2.1	Sujets . . . . .	120
9.2.2	Stimuli . . . . .	120
9.2.3	Procédure . . . . .	121
9.2.4	Expérience comportementale complémentaire . . . . .	122
9.2.5	Analyse des résultats . . . . .	122
9.3	Résultats . . . . .	123
9.3.1	Résultats comportementaux . . . . .	123
9.3.2	Résultats électrophysiologiques . . . . .	123

9.4	Discussion . . . . .	125
9.4.1	Comportement . . . . .	125
9.4.2	Résultats électrophysiologiques . . . . .	127
<b>10</b>	<b>Étude en sEEG</b>	<b>131</b>
10.1	Introduction . . . . .	131
10.2	Méthodes . . . . .	134
10.2.1	Patients . . . . .	134
10.2.2	Stimuli et procédure . . . . .	134
10.2.3	Calcul des potentiels évoqués . . . . .	134
10.2.4	Analyses statistiques . . . . .	135
10.3	Résultats . . . . .	136
10.3.1	Données comportementales . . . . .	136
10.3.2	Réponses évoquées auditives . . . . .	136
10.3.3	Réponses évoquées visuelles . . . . .	138
10.3.4	Violations du modèle additif . . . . .	141
10.3.5	Relations entre réponses auditives, visuelles et interactions audiovisuelles . . . . .	144
10.4	Discussion . . . . .	145
10.4.1	Activité du cortex auditif en réponse aux indices visuels de parole . . . . .	146
10.4.2	Interactions audiovisuelles . . . . .	149
10.4.3	Comparaison avec l'expérience EEG de surface . . . . .	151
<b>11</b>	<b>Effet d'indigage temporel</b>	<b>153</b>
11.1	Introduction . . . . .	153
11.2	Expérience comportementale 1 . . . . .	155
11.2.1	Méthodes . . . . .	156
11.2.2	Résultats . . . . .	159
11.2.3	Discussion . . . . .	162
11.3	Expérience comportementale 2 . . . . .	163
11.3.1	Méthodes . . . . .	164
11.3.2	Résultats . . . . .	166
11.3.3	Discussion . . . . .	169
11.4	Discussion générale . . . . .	170
<b>IV</b>	<b>Interactions audiovisuelles en mémoire sensorielle</b>	<b>173</b>
<b>12</b>	<b>Introduction générale</b>	<b>175</b>
12.1	MMN Auditive . . . . .	175
12.2	Rappel de la problématique . . . . .	176
<b>13</b>	<b>Étude comportementale</b>	<b>179</b>
13.1	Introduction . . . . .	179
13.2	Méthodes . . . . .	180

13.2.1 Sujets . . . . .	180
13.2.2 Stimuli . . . . .	180
13.2.3 Procédure . . . . .	181
13.2.4 Analyses . . . . .	182
13.3 Résultats . . . . .	182
13.4 Discussion . . . . .	183
<b>14 Additivité des MMNs auditives et visuelles</b>	<b>185</b>
14.1 Introduction . . . . .	185
14.2 Méthodes . . . . .	187
14.2.1 Sujets . . . . .	187
14.2.2 Stimuli . . . . .	187
14.2.3 Procédure . . . . .	187
14.2.4 Analyses . . . . .	188
14.3 Résultats . . . . .	188
14.4 Discussion . . . . .	191
<b>15 Représentation auditive d'une régularité AV</b>	<b>195</b>
15.1 Introduction . . . . .	195
15.2 Méthodes . . . . .	196
15.2.1 Sujets . . . . .	196
15.2.2 Stimuli . . . . .	196
15.2.3 Procédure . . . . .	197
15.2.4 Analyses . . . . .	197
15.3 Résultats . . . . .	198
15.4 Discussion . . . . .	201
<b>16 MMN à la conjonction audiovisuelle</b>	<b>205</b>
16.1 Introduction . . . . .	205
16.2 Méthodes . . . . .	207
16.2.1 Sujets . . . . .	207
16.2.2 Stimuli . . . . .	207
16.2.3 Procédure . . . . .	207
16.2.4 Analyses . . . . .	208
16.3 Résultats . . . . .	208
16.4 Expérience comportementale complémentaire . . . . .	210
16.5 Discussion . . . . .	211
<b>V Discussion générale</b>	<b>215</b>
<b>17 Discussion générale</b>	<b>217</b>
17.1 Interactions audiovisuelles précoces dans la perception de la parole . . . . .	217
17.2 Représentation d'un événement audiovisuel en mémoire sensorielle auditive	218
17.3 Interactions audiovisuelles dans le cortex auditif . . . . .	219

<b>A Données individuelles des patients</b>	<b>223</b>
<b>B Articles</b>	<b>239</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>287</b>

# Deuxième partie

## Méthodes



# Chapitre 6

## Approches électrophysiologiques

Les mesures réalisées lors de nos protocoles expérimentaux sont principalement, outre des mesures comportementales de temps de réponse, des mesures de l'activité électrique cérébrale évoquée par des stimulations auditives et/ou visuelles. La technique principalement utilisée est l'ElectroEncéphaloGraphie (EEG). Dans deux expériences, nous avons également utilisé la stéréoElectroEncéphaloGraphie (sEEG) et la MagnétoEncéphaloGraphie (MEG).

### 6.1 Bases physiologiques des mesures (s)EEG/MEG

Ces trois techniques enregistrent 3 aspects différents d'une activité électrique intracérébrale ayant, a priori, une origine commune. On admet généralement que cette activité électrique reflète les échanges transmembranaires d'ions ayant lieu au niveau cellulaire, lors des potentiels post-synaptiques dans les neurones corticaux de type pyramidal. L'arrivée d'un potentiel d'action sur les terminaisons synaptiques situées sur la membrane d'un neurone provoque l'ouverture de canaux ioniques sur cette membrane, et la formation de puits et de sources de courant vis à vis du milieu extra-cellulaire (enregistrable au niveau cellulaire sous la forme d'un potentiel post-synaptique). Dans les cellules pyramidales, les puits et les sources de courant ont tendance à se répartir de manière ordonnée, les puits au niveau de la dendrite apicale, les sources au niveau du corps cellulaire (figure 6.1.A page suivante), créant l'équivalent d'un dipôle de courant. Ces cellules pyramidales étant disposées parallèlement entre elles et perpendiculairement à la surface du cortex (figure 6.1.B page suivante), une population de tels neurones activés simultanément se comporte, à un niveau macroscopique, comme un dipôle de courant résultant de l'ensemble des dipôles au niveau cellulaire (on parle de dipôle de courant équivalent, figure 6.1.C page suivante). Comme les milieux extracellulaires sont résistifs, cette circulation de courants entraîne la formation de champs de potentiel électriques, mesurables soit à l'intérieur de la boîte crânienne (sEEG) soit à l'extérieur (EEG et MEG). Les courants électriques créés par les populations de neurones (pyramidaux) diffusent à travers des milieux de conductivité variable (tissu cérébral, liquide céphalo-rachidien, os). Il est important pour l'interprétation de l'EEG et de la MEG de comprendre qu'un seul dipôle équivalent (par exemple l'activation d'une région corticale) induit une distribution particulière de potentiels ou de champs magnétiques sur

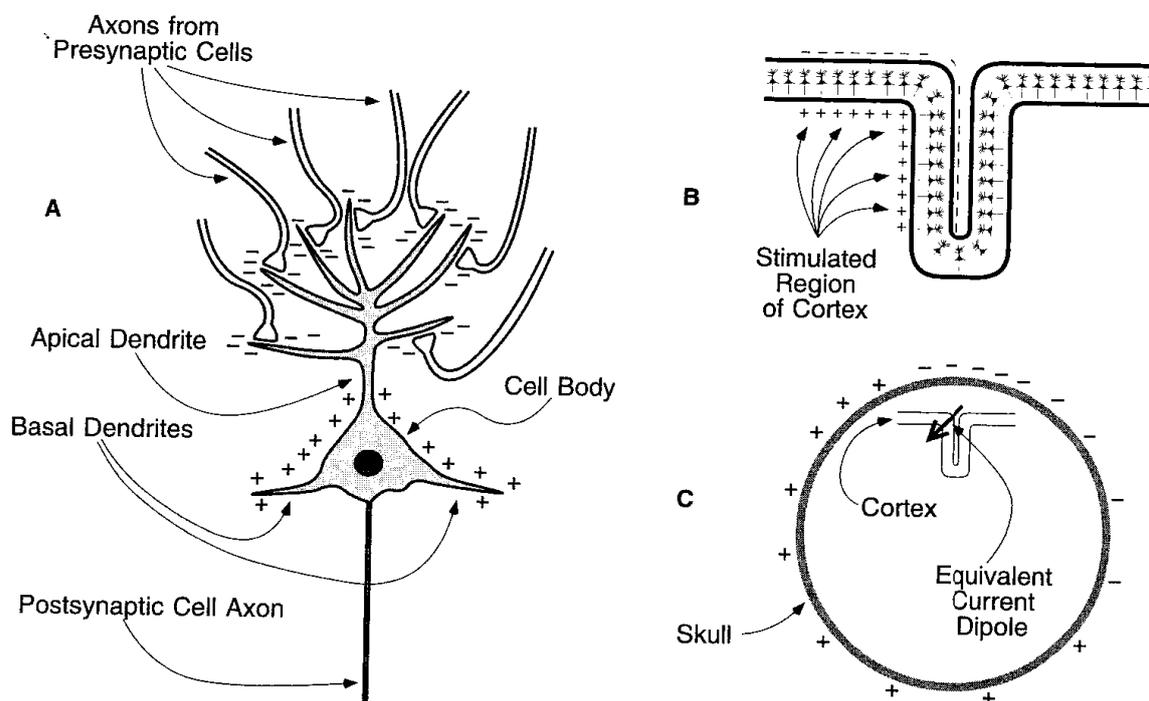


FIG. 6.1 – Bases neuronales du signal électrophysiologique recueilli en EEG de scalp. A. puits (-) et sources (+) de courants dans le milieu extra-cellulaire d'une cellule pyramidale. B. Orientation des cellules pyramidales dans le cortex cérébral. C. Orientation du cortex par rapport à la surface du crâne, dipôle de courant équivalent et potentiels électriques positifs (+) et négatifs (-) recueillis à la surface. D'après Luck (2005, p30).

l'ensemble de la surface du crâne, comme c'est illustré dans la figure 6.1.C.

D'autres types d'activités électrophysiologiques participent sans doute de manière négligeable aux différences de potentiels enregistrés. Il s'agit, entre autres, des échanges ioniques transmembranaires générant les potentiels d'action, et des potentiels post-synaptiques ayant lieu dans des types de cellules nerveuses dans lesquelles les puits et les sources de courant ont une orientation aléatoire (cellules étoilées par exemple), ainsi que dans des structures où les cellules (pyramidales) ne partagent pas la même orientation.

## 6.2 ElectroEncéphaloGraphie (EEG)

### 6.2.1 Enregistrement

Toutes les expériences EEG étaient réalisées dans le cadre de la loi relative aux sujets se prêtant à la recherche biomédicale (autorisation RBM-0208). Les sujets participant aux expériences signaient un formulaire de consentement les informant du déroulement de l'expérience.

Pour toutes les expériences en EEG de surface, l'enregistrement des potentiels électriques était réalisé grâce à 35 électrodes Ag/AgCl disposées sur le cuir chevelu des sujets

selon le Système International 10/20 (voir la figure 6.2). Pour des raisons pratiques, nous avons utilisé un bonnet à électrodes (Easy cap) sur lequel l'emplacement des électrodes avait été préalablement déterminé à l'aide d'un système de pose informatisé (Echallier, Perrin & Pernier, 1992). Le contact entre l'électrode et le scalp était réalisé grâce à une pâte conductrice qui facilite la transmission du courant électrique. L'impédance des électrodes était vérifiée lors de la pose des électrodes et devait être inférieure à  $5k\Omega$  pour chacune d'entre elles.

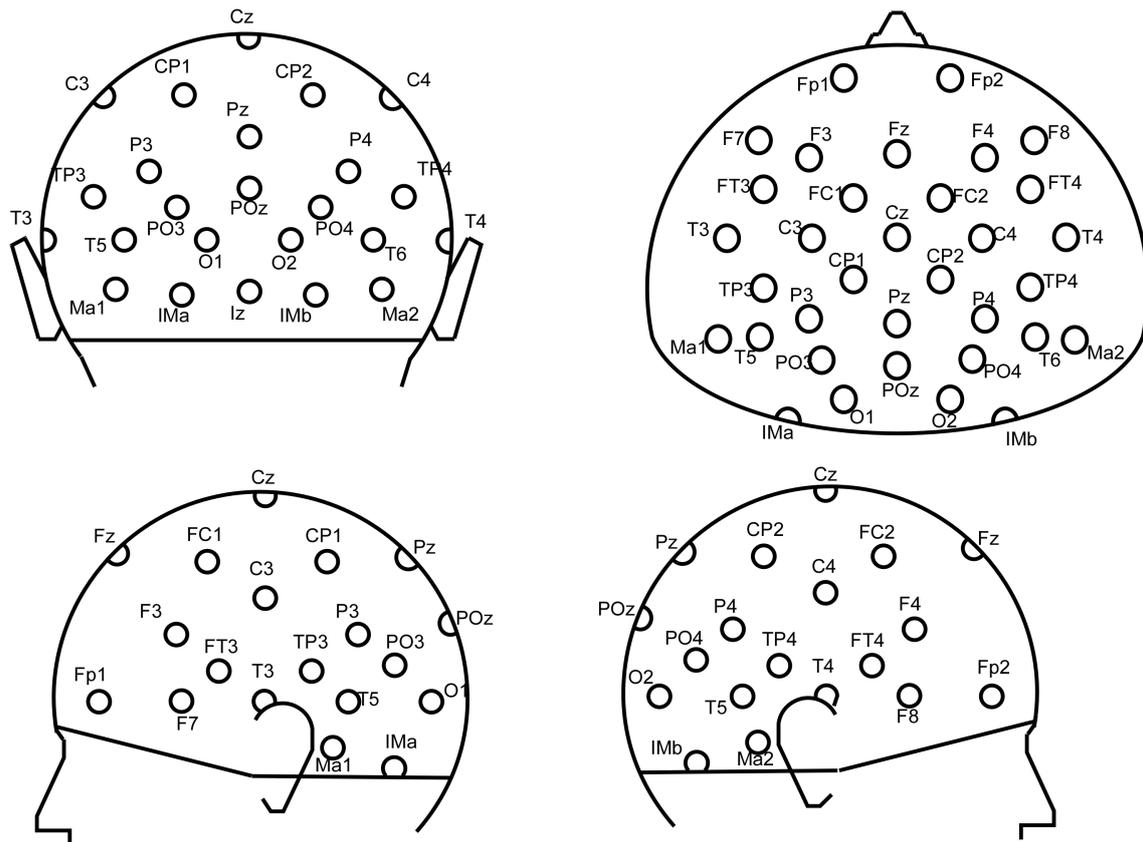


FIG. 6.2 – Électrodes utilisées pour l'enregistrement des potentiels évoqués de scalp. Dans le nom de l'électrode, la lettres indiquent son emplacement sur le scalp : F = Frontal, C = Central, T = temporal, P = Pariétal, O = Occipital, M = Mastoïde, I =Inion ; le chiffre indique l'hémiscalp : chiffre impair = côté gauche, chiffre pair = côté droite, z = ligne médiane.

L'EEG enregistré à chaque électrode est la variation dans le temps de la différence de potentiel entre chacune de ces électrodes (électrodes actives) et une même électrode de référence. La position de l'électrode de référence doit résulter d'un compromis entre un point suffisamment éloigné des sources actives pour être le plus neutre possible du point de vue de l'activité cérébrale, mais suffisamment proche pour éviter l'inclusion de potentiels parasites provenant du reste de l'organisme. Nous avons choisi de placer cette électrode de référence sur le nez. Les signaux étaient amplifiés dans des amplificateurs différentiels de marque Neuroscan Compumedics (64 voies). Afin de réduire le bruit électrique ambiant commun à l'électrode active et à l'électrode de référence, l'amplificateur différentiel amplifie

en réalité, d'une part, la différence de potentiel entre l'électrode active et une électrode de terre placée sur le front du sujet et, d'autre part, la différence de potentiel entre l'électrode de référence et cette terre. Le signal analogique, amplifié avec une bande passante de 0,1 à 200 Hz, était ensuite digitalisé à une fréquence d'échantillonnage de 1000 Hz (un échantillon par milliseconde). Tous les signaux étaient enregistrés en continu pendant les différents blocs expérimentaux. En outre, l'activité électro-oculaire était enregistrée entre une électrode posée près de canthus externe de l'œil droit et l'électrode de référence, afin de contrôler les mouvements oculaires horizontaux. Les mouvements oculaires verticaux étaient estimés dans les signaux des deux électrodes de scalp les plus frontales, Fp1 et Fp2.

Durant l'enregistrement, les sujets étaient confortablement assis dans un fauteuil, dans une pièce peu éclairée et isolée du bruit. Ils avaient pour consigne de se détendre afin de limiter toute activité myographique parasite. Le fauteuil était disposé de façon à ce que le sujet se trouve à 130 cm du moniteur par lequel étaient présentés les stimuli visuels. Les stimuli auditifs étaient (sauf mention contraire) présentés en champ libre au moyen de haut-parleurs situés à environ 1 m de part et d'autre de l'écran. Les consignes et les tâches propres à chaque expérience seront décrites en temps voulu.

Excepté dans les expériences sur l'effet d'indigence temporel dans la perception de la parole et celle sur la MMN à la conjonction audiovisuelle, l'enchaînement des stimuli visuels et sonores était contrôlé grâce au logiciel Vison, développé au laboratoire par Jean-François Echallier, Claude Delpuech et Pierre-Emmanuel Aguera. Ce logiciel fonctionne sous le système d'exploitation non graphique MS/DOS, ce qui permet de contrôler le temps de présentation à la milliseconde près. Les 2 expériences pré-citées ont été réalisées grâce au logiciel Presentation (Neurobehavioral Systems) fonctionnant sous Windows XP. Dans tous les cas, chaque événement visuel, sonore, ainsi que chaque réponse du sujet, était associé à un code binaire envoyé par le logiciel de présentation des stimuli, de façon synchrone à la stimulation, au système d'acquisition des signaux EEG et permettait de marquer temporellement l'échantillon EEG ayant coïncidé avec cet événement. Ce marquage permettait le calcul des potentiels évoqués et celui des temps de réaction.

De manière générale, les stimulations étaient présentées par séquences de 2 à 3 minutes, le sujet ayant la possibilité de se reposer entre chaque séquence et décidant lui-même du départ de la séquence suivante. Le temps total d'enregistrement utile ne dépassait pas 45 minutes et une pause était imposée au sujet à la moitié de l'enregistrement.

### 6.2.2 Analyse des potentiels évoqués (PE)

Toutes les analyses décrites dans cette partie ont été réalisées grâce au logiciel Elan, conçu au laboratoire par Olivier Bertrand et Pierre-Emmanuel Aguera.

#### Calcul du PE

Une façon d'étudier les processus cérébraux évoqués par une stimulation en EEG est d'estimer les variations de potentiel qui se reproduisent d'une présentation à l'autre du même stimulus dans une situation comparable et qui, a priori, reflètent le traitement de ce stimulus. Ces variations de potentiel évoquées par un stimulus, appelées potentiels évoqués (PE) ont en général une faible amplitude par rapport à l'activité EEG spontanée enregistrée

à tout instant sur le scalp, considérée en l'occurrence comme du bruit physiologique. Une technique simple pour isoler cette activité consiste à calculer la moyenne des variations de potentiel enregistrées suite à la présentation d'un grand nombre de stimuli identiques (entre 100 et 300). Pour chaque échantillon temporel  $t$ , on calcule donc la moyenne des potentiels enregistrés à cet échantillon  $t$  à travers l'ensemble des présentations du stimulus. On fait l'hypothèse que ce potentiel est la somme de potentiels invariables d'un essai à l'autre, correspondant à l'activité évoquée, et d'un potentiel dont la distribution sur l'ensemble des essais a une espérance égale à zéro, correspondant à l'activité physiologique spontanée ou non calée à la stimulation. La moyenne à un échantillon temporel donné va donc tendre vers la valeur du potentiel évoqué par la stimulation à cet échantillon, et ce d'autant plus que le nombre d'essais sera grand. Ce calcul de moyenne est réalisé à chaque échantillon temporel autour de l'évènement correspondant à l'envoi de la stimulation, sur une période s'étendant de 300 ms avant la stimulation à 600 ms après, dans nos expériences.

À ce stade, les PE peuvent contenir des potentiels non nuls avant la stimulation. Pour isoler les variations qui suivent la stimulation, on recentre les valeurs de potentiel autour de zéro dans une période précédant la stimulation (appelée ligne de base). Les PE obtenus par moyennage puis correction en ligne de base apparaissent comme une série de déflexions de polarité positive ou négative. Leur polarité dépend de mécanismes excitateurs et inhibiteurs complexes ayant lieu au niveau synaptique et on ignore leur signification fonctionnelle. Le PE moyen (PEM) pour le groupe de sujets était calculé en faisant la moyenne des PE individuels à chaque électrode et à chaque échantillon temporel.

Notons que certaines activités reproductibles d'un essai à l'autre peuvent avoir lieu sans être exactement calées à la stimulation (en particulier les activités oscillatoires), auquel cas les variations de potentiel associées à ces activités ont tendance à s'annuler dans l'opération de moyennage. L'étude de ces variations de potentiel induites (par opposition aux activités évoquées) nécessite l'emploi de techniques d'analyse différentes et n'a pas été réalisée dans ce travail.

### Artéfacts d'enregistrement

Si le moyennage sur quelques centaines d'essais permet d'annuler l'activité EEG spontanée, non calée à la stimulation, ce nombre peut s'avérer insuffisant pour éliminer des variations d'amplitude plus importantes provoquées par des clignements de paupière ou des mouvements des yeux. L'activité électro-oculographique associée à ces mouvements peut s'étendre sur une grande partie de l'EEG enregistrée sur la partie antérieure du scalp. Pour éviter que l'estimation des potentiels évoqués ne soit contaminée par de telles variations, les essais dans lesquels ces mouvements se produisaient ont été éliminés avant moyennage par une procédure de rejet automatique : tous les essais dans lesquels un échantillon avait une valeur de potentiel supérieure à  $\pm 100\mu V$  dans la fenêtre d'analyse ont été éliminés du moyennage. De la même façon, une activité musculaire, en particulier au niveau du cou ou des tempes peut augmenter le niveau de bruit et compromettre le moyennage des potentiels évoqués. Lorsque cette activité musculaire était confinée à une ou deux électrodes, les valeurs de potentiel ont été remplacées par une interpolation des valeurs mesurées aux autres électrodes (grâce à des fonctions splines sphériques, voir la partie 6.2.2 page suivante). Lorsque le bruit musculaire s'étendait à un nombre supérieur de capteurs, les données du

sujet ont été exclues de l'analyse. Pour éliminer le bruit résiduel, les PE après moyennage étaient numériquement filtrés entre 1 et 30 Hz.

### Cartes de potentiel

La distribution spatiale, ou topographie, des PE sur le scalp dépend bien sûr de la position et de l'orientation des générateurs intracrâniens activés en réponse au stimulus et permet donc, dans une certaine mesure, de localiser ces générateurs. Afin de visualiser cette distribution à un instant donné, la valeur du potentiel en tout point du scalp était interpolée à partir des valeurs réellement enregistrées aux électrodes. Ces valeurs étaient interpolées par des fonctions splines sphériques et les amplitudes étaient représentées sur une échelle de couleur (Perrin, Pernier, Bertrand & Echallier, 1989). L'utilisation de fonctions splines présente un double avantage : les extrêmes de la distribution de potentiels ne sont pas nécessairement à l'emplacement d'une électrode et ces fonctions ont des dérivées spatiales continues, ce qui permet d'estimer la distribution d'une autre grandeur électrique appelée "densité radiale de courant sur le scalp". Les données interpolées étaient ensuite projetées radialement (conservation des distances entre les électrodes) sur une surface. Nous avons utilisé des vues gauche (projection centrée sur T3), droite (T4), et arrière (entre O1 et O2) comme indiqué sur la figure 6.3.

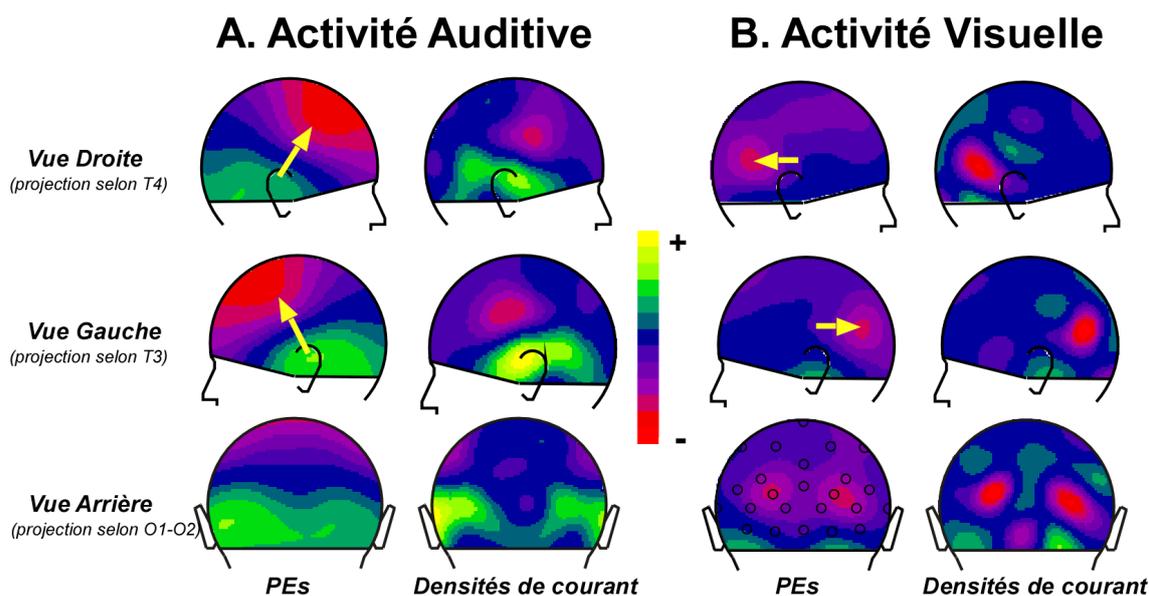


FIG. 6.3 – Topographie des potentiels évoqués et des densités radiales de courant typiquement évoquées par des stimulations auditives et visuelles. Les flèches jaunes indiquent la direction approximative des dipôles équivalents de courant. On peut remarquer sur la carte montrant l'emplacement des électrodes que les extrêmes des fonctions splines ne se situent pas nécessairement sur des points de mesure.

La figure 6.3 donne également deux exemples de topographies de PE correspondant, l'une, à une activité auditive, et l'autre, à une activité visuelle. Ces topographies permettent d'illustrer la différence entre des générateurs à orientation plutôt tangentielle (réponse auditive) ou plutôt radiale (réponse visuelle). Comme on l'a dit plus haut, une composante

évoquée enregistrée sur le scalp correspond vraisemblablement à l'activation d'une population de neurones pyramidaux parallèles entre eux et perpendiculaires à la surface du cortex, équivalents à un dipôle de courant perpendiculaire au cortex. Or les circonvolutions du cortex font que ce dipôle peut avoir différentes orientations par rapport à la surface du crâne. Dans le cas de l'activité auditive (figure 6.3.A.), celle-ci est vraisemblablement due à une activité dans le cortex auditif dont l'orientation est perpendiculaire à la surface du crâne puisqu'il se trouve dans la scissure de Sylvius. L'orientation du dipôle de courant équivalent est donc parallèle (ou tangentielle) à la surface du scalp. Cette orientation particulière permet d'observer les potentiels positifs et négatifs correspondants. Dans le cas de l'activité visuelle (figure 6.3.B), celle-ci est sans doute générée par deux dipôles radiaux, c'est-à-dire perpendiculaires à la surface du scalp, dont on ne voit donc qu'un pôle, en l'occurrence le pôle négatif.

Les inférences sur la localisation des générateurs correspondant aux activités sensorielles auditives et visuelles, à partir des distributions de potentiel, sont basées sur les connaissances acquises durant quelques dizaines d'années de recherche sur l'électrophysiologie sensorielle. Lorsqu'on est confronté à une activité pour laquelle on n'a pas d'hypothèses fortes, il est beaucoup plus difficile de faire des inférences précises uniquement à partir des cartes de potentiel, pour plusieurs raisons : d'abord la distribution des potentiels à un instant donné reflète en général l'activité de plusieurs générateurs simultanés. Par ailleurs, la distribution de potentiels créée par chaque générateur est très étalée sur le scalp, en raison des différences de conductivité des tissus traversés. Si bien que la distribution des potentiels enregistrés à un instant donné correspond à la somme algébrique de plusieurs distributions de potentiels, non nuls sur une grande partie du scalp. Comme on n'a, en général, pas d'hypothèse précise sur ces différents générateurs, il est impossible de séparer de façon unique les sources des différentes activités. Pour faciliter la localisation visuelle des générateurs intracérébraux, il est toutefois possible de calculer la distribution d'une autre grandeur électrique sur le scalp : la densité radiale de courant.

### Cartes de densité radiale de courant

La densité de courant radial en un point du scalp peut se définir comme la quantité de courant par unité de volume ayant traversé, radialement à la surface, les différents milieux conducteurs jusqu'au scalp. Les cartes de densité de courant représentent les zones du scalp d'où émergent les lignes de courant (sources de courants) et celles où les lignes de courant retournent vers le cerveau (puits de courants). Elles sont estimées à partir de la dérivée spatiale seconde des fonctions splines utilisées dans l'interpolation des champs de potentiel et sont exprimées en  $mA/m^3$  (Perrin, Bertrand & Pernier, 1987 ; Perrin et coll., 1989). Il s'agit d'une grandeur locale, indépendante de tout modèle ou hypothèse sur les générateurs impliqués.

Les densités de courant radial ont une topographie moins diffuse que celle des potentiels, et leurs extrémums sont moins étalés que les pôles positifs et négatifs des cartes de potentiel (cette différence est illustrée dans la figure 6.3 page ci-contre, par la comparaison entre les distributions de potentiel et de densité radiale de courant correspondant à l'activité auditive ou visuelle). Les distributions de densité radiale de courant offrent ainsi l'avantage de pouvoir dissocier des "composantes" (activité d'un ensemble de neurones) qui seraient

superposées dans les cartes de champs de potentiel. Elles sont, d'autre part, indépendantes de la position de l'électrode de référence. Enfin, l'amplitude des champs de courant s'atténue plus rapidement que celle des potentiels quand le (ou les) générateurs sont situés plus en profondeur (Perrin et coll., 1987) : les cartes de densité de courant reflètent donc l'activité de générateurs corticaux relativement proches de la surface et sont aveugles aux sources profondes. L'analyse conjointe des distributions de potentiel et de densité de courant pourra donc apporter des éléments qualitatifs importants sur l'orientation et la profondeur des générateurs intracérébraux.

Notons que lors du moyennage de plusieurs sujets, il existe une certaine invariance de la position des générateurs par rapport aux électrodes. Ceci vient du fait que les différentes électrodes sont placées par rapport à des repères anatomiques propres à chaque sujet, ce qui induit une normalisation spatiale approximative et implicite des distributions de potentiel ou de densité radiale de courant. Comme nous le verrons plus loin, ce n'est pas le cas pour la MEG.

## 6.3 MagnétoEncéphaloGraphie (MEG)

### 6.3.1 Champs magnétiques cérébraux

Une autre façon d'améliorer la localisation des générateurs électriques cérébraux est d'en enregistrer un autre aspect, à savoir les champs magnétiques qu'ils engendrent : un dipôle électrique génère en effet un champ magnétique tournant autour de son axe, tel qu'illustré dans la figure 6.4.A page suivante). Lorsqu'une population de neurones corticaux équivalente à un dipôle tangentiel est activée, des champs magnétiques extrêmement faibles entrent et sortent de la tête (figure 6.4.B). Le crâne provoque très peu de perturbation sur ces champs magnétiques ce qui permet une précision spatiale meilleure qu'en EEG. Un inconvénient de ces signaux par rapport à l'EEG est qu'un dipôle radial ne génère pas de champs magnétique enregistrable à l'extérieur du crâne et qu'on n'enregistre donc que des populations de neurones pyramidaux plutôt parallèles aux capteurs.

La variation des champs magnétiques au cours du temps peut être enregistrée avec des capteurs très sensibles appelés SQUID (*Superconducting Quantum Interference Device*), au fonctionnement complexe (voir Pernier & Bertrand, 1997, pour une introduction) et qui nécessitent des températures très basses pour leur fonctionnement. Les capteurs SQUID sont donc baignés dans de l'hélium liquide à 4,2°K et sont de ce fait disposés de façon rigide, en formant un casque dans lequel le sujet place sa tête.

De la même façon que l'on calcule les potentiels évoqués, on peut calculer les champs magnétiques évoqués (CME) par une stimulation, en utilisant les mêmes méthodes de moyennage et de traitement du signal. Grâce au nombre important de capteurs, on peut également représenter la distribution des CME sur des projections bidimensionnelles, à l'exception près qu'une carte représente ici la distribution des champs magnétiques au niveau des capteurs, donc au niveau du casque rigide, et non au niveau du scalp des sujets. Cela a pour conséquence que le moyennage de cartes de plusieurs sujets ajoute une variabilité due au fait que tous les sujets n'ont pas une tête de la même taille et qu'ils peuvent l'orienter

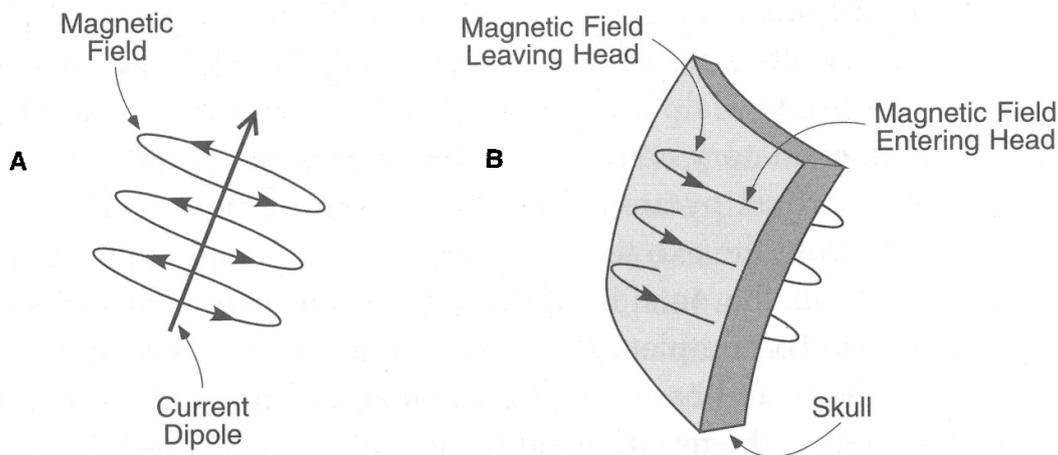


FIG. 6.4 – A. Champ magnétique généré par un dipôle de courant. B. Orientation du champ magnétique créé par un dipôle de courant tangentiel situé derrière le scalp. D'après Luck (2005).

différemment dans le casque MEG. Pour l'interprétation des topographies des CME, il est important de noter que les activités générées en MEG par un dipôle tangentiel montrent une inversion de polarité perpendiculaire à celle de l'activité générée en EEG, comme on peut le constater en comparant les activités auditives MEG de la figure 16.1.A page 209 et les activités auditives EEG de la figure 6.3.A page 88.

### 6.3.2 Procédure d'enregistrement

L'expérience MEG a été réalisée dans le cadre de la loi relative aux sujets se prêtant à la recherche biomédicale (autorisation 2005-091/A). Les sujets participant aux expériences signaient un formulaire de consentement les informant du déroulement de l'expérience.

Les enregistrements MEG ont eu lieu au centre MEG de Lyon, sur un système de marque CTF, 275 capteurs, situé dans une chambre blindée en mu-métal de façon à éviter toute perturbation du champ magnétique enregistré. Le sujet était confortablement assis dans un fauteuil adossé au système MEG, la tête au fond du casque, tout en préservant un champ de vision suffisant pour contenir l'écran de stimulation. Tout objet susceptible de générer un champ magnétique étant banni de la chambre blindée, les stimulations visuelles étaient projetées de l'extérieur, sur un écran translucide placé en face du sujet. La taille des stimuli était calculée de façon à correspondre au même angle visuel que dans les expériences d'EEG. Les stimulations acoustiques étaient générées par un transducteur piézo-électrique créant une vibration transmise par des tubes plastiques souples aux oreilles du sujet. Ce mode de stimulation acoustique était donc différent de la stimulation en champ libre, utilisée en EEG. Les enregistrements ont été effectués de façon continue, avec une fréquence d'échantillonnage de 600 Hz.

## 6.4 StéréoElectroEncéphaloGraphie (sEEG)

Il existe un moyen d'accéder directement à l'activité électrique cérébrale, mais il n'est utilisé que dans un cadre thérapeutique, celui du traitement de l'épilepsie. Bien qu'il existe des traitements pharmacologiques de l'épilepsie, certains patients sont résistants à ces traitements et l'unique façon d'atténuer ou de supprimer les symptômes est de recourir à la neurochirurgie. La résection de certaines structures corticales ou sous-corticales à l'origine des crises épileptiques nécessite d'identifier le plus précisément possible la provenance de ces crises. La sEEG est l'un des examens destinés à affiner le diagnostic pré-chirurgical. Elle consiste à implanter directement dans le cerveau des patients des électrodes multicontacts, afin d'y enregistrer la variation des champs de potentiel locaux au cours du temps et d'étudier la propagation des potentiels pathologique lors des crises. Les patients sont implantés pour une période de deux semaines environ, de façon à pouvoir enregistrer l'activité EEG intracérébrale pendant au moins une crise. En collaboration avec le docteur Catherine Fischer, responsable du Service d'Exploration Fonctionnelle de l'hôpital neurologique et neurochirurgical Pierre Wertheimer, et Olivier Bertrand (U821) nous avons pu soumettre certains de ces patients à l'un de nos protocoles expérimentaux et enregistrer les potentiels intracérébraux évoqués par des stimulations auditives et/ou visuelles.

### 6.4.1 Localisation des électrodes

Les électrodes multicontacts présentent 5, 10 ou 15 contacts de 2 mm de longueur, alignés et espacés de 3,5 mm de centre à centre. Les électrodes sont insérées de manière orthogonale au plan sagittal dans le repère stéréotaxique (Talairach & Szikla, 1967), jusqu'à atteindre les structures sous-corticales profondes. Les contacts des électrodes sondent donc aussi bien les aires corticales latérales que médianes, ainsi que les scissures et sillons. Un certain nombre de contacts se trouvent dans la matière blanche et dans des noyaux sous-corticaux.

La localisation précise des électrodes était réalisée a posteriori sur la base de l'IRM anatomique du patient réalisée avant l'implantation des électrodes, et de deux clichés radiographiques montrant la position des électrodes par rapport au crâne, l'un selon une vue sagittale et l'autre selon une vue coronale, dans le repère stéréotaxique utilisé par le chirurgien pour l'insertion des électrodes. Le repère de Talairach du sujet est défini par le plan médian séparant les deux hémisphères cérébraux et un plan orthogonal passant par la ligne reliant les commissures antérieure (AC) et postérieure (PC) (voir la figure 6.5 page 96). Ces points de repères étaient définis visuellement sur l'IRM anatomique et les axes du repère de Talairach étaient ensuite reportés sur le cliché radiographique sagittal par comparaison avec la coupe IRM sagittale médiane, ce qui permettait de relever sur les deux clichés les coordonnées tridimensionnelles des contacts dans le repères de Talairach du sujet<sup>1</sup>. Les coordonnées des contacts étaient ensuite converties dans le système de coordonnées des images IRM anatomiques pour identifier précisément les structures tra-

---

<sup>1</sup>Cette étape suppose que le plan sagittal stéréotaxique est confondu avec le plan sagittal dans le repère de Talairach du sujet, ce qui n'était pas toujours le cas : une estimation de l'angle de déviation de ces deux plans pouvait être faite grâce à la comparaison d'une coupe coronale de l'IRM et du cliché coronal. Lorsque cet angle était trop grand, il a été pris en compte dans le calcul des coordonnées.

versées par les électrodes. Cette procédure a une précision de l'ordre de 2 mm, comme on a pu le constater pour un patient dont on pouvait voir les traces des électrodes sur des images IRM anatomiques réalisées après la désimplantation. Toutes les manipulations sur les images IRM ont été réalisées grâce au logiciel Activis développé par Marc Thévenet (U280 et Institut des Sciences Cognitives), Claude Delpuech et Pierre-Emmanuel Aguera (Unité 821).

La position des électrodes pouvait être visualisée sur des représentations en trois dimensions de parties isolées de cortex, afin de faciliter l'identification des structures enregistrées, en particulier pour le cortex auditif enfoui dans la scissure de Sylvius, et la comparaison entre patients. La segmentation du cortex était réalisée avec le logiciel Freesurfer et les représentations tridimensionnelles du cortex et des électrodes étaient visualisées grâce à un programme Matlab écrit par Françoise Bauchet (Centre MEG) et Olivier Bertrand (Unité 821).

### 6.4.2 Procédure d'enregistrement

En raison du faible nombre de patients traités disponibles pour ce genre d'étude, les enregistrements ont été réalisés sur une période de 2 ans. Pour les 5 premiers patients, le matériel utilisé pour l'enregistrement sEEG était le même que celui utilisé au laboratoire pour l'enregistrement de l'EEG chez les sujets sains. Les patients étaient testés dans une pièce isolée de l'hôpital, dans des conditions très similaires aux conditions d'enregistrement des sujets sains au laboratoire, si ce n'est que les stimulations sonores étaient présentées au moyen d'un casque audio à oreillettes. Les 5 patients suivants ont été testés assis dans leur lit d'hôpital, le signal sEEG étant enregistré grâce à des amplificateurs de marque Micromed (128 voies), à une fréquence d'échantillonnage de 512 Hz. Les patients avaient entre 9 et 15 électrodes implantées, pour un nombre maximum de 225 contacts. En raison du nombre limité de canaux d'amplification, nous avons dû choisir 64 (ou 128) de ces contacts, sur la base des informations notées par le chirurgien et du site d'implantation des électrodes, c'est-à-dire des structures cérébrales explorées. La plupart des patients présentant une épilepsie d'origine temporale, les électrodes étaient souvent situées dans le lobe temporal et nous avons surtout ciblé nos enregistrements sur les aires supérieures du cortex temporal (cortex auditif, STS...).

Comme pour l'EEG, on enregistre une différence de potentiel entre un contact actif et un contact de référence. Les variations de potentiel à tous les contacts actifs ont été enregistrées avec une référence intracérébrale unique (montage monopolaire). Nous avons choisi une référence intracérébrale afin d'équilibrer l'impédance entre l'électrode active et l'électrode de référence. Une électrode de scalp posée sur le front du patient était reliée à la terre. L'inconvénient de choisir une référence intracérébrale est que le contact choisi peut a priori présenter une activité évoquée par les stimulations. Dans ce cas, on court le risque d'interpréter une activité au niveau de la référence comme une activité au niveau du contact actif. Pour minimiser ce risque, on choisissait comme référence un contact situé dans la matière blanche, à une position la plus éloignée possible des 64 ou 128 contacts choisis pour l'enregistrement.

### 6.4.3 Calcul du PE et rejet d'artéfacts

Le signal sEEG était filtré numériquement entre 0,2 et 100 Hz, avec une encoche (*notch*) à 50 Hz de façon à exclure les interférences électromagnétiques provenant du réseau électrique. Le fait de garder les hautes fréquences entre 30 et 100 Hz permet d'observer les réponses précoces dans le cortex auditif primaire qui ont un décours temporel plus rapide. Le calcul des PE suit le même principe qu'en EEG de surface. Les artéfacts d'enregistrements sont cependant de nature différente. Puisque l'on enregistre directement l'activité intracérébrale, celle-ci n'est pas contaminée par les mouvements des yeux ou l'activité musculaire. De plus, le rapport signal sur bruit est bien meilleur qu'en EEG et on peut facilement observer les réponses évoquées les plus amples sur un essai élémentaire. Toutefois l'activité cérébrale enregistrée peut présenter certains aspects pathologiques, même en dehors des crises. L'activité sEEG enregistrée chez les patients épileptiques présente en général des pointes intercritiques qui sont de grandes déflexions d'amplitude bien supérieure à l'amplitude des potentiels évoqués intracérébraux.

Pour éviter l'inclusion de ces pointes dans le calcul du potentiel évoqué, nous avons utilisé une procédure de rejet automatique, proposée par Jean-Philippe Lachaux (U821). Pour chaque échantillon temporel dans la fenêtre d'analyse, on a calculé son écart-type sur l'ensemble des essais correspondant à la même stimulation (intervenant dans le calcul du potentiel évoqué). Tout essai dans lequel au moins un échantillon temporel sur au moins un contact déviait du potentiel évoqué de plus de 5 écart-types était exclu du moyennage, ce qui permet une exclusion des essais contaminés par les pointes. Cette procédure a été appliquée pour tous les types de stimulation. Pour éviter que le nombre d'essais ainsi rejetés ne soit trop important en raison de certains contacts présentant un nombre élevé de pointes intercritiques, tout contact participant au rejet de plus de 6% des essais était exclu de l'analyse des potentiels évoqués.

Cette procédure semi-automatique pouvait être adaptée manuellement de façon à conserver certains contacts intéressants participant au rejet de plus de 6% des essais, ce qui se traduisait par un pourcentage d'essais rejetés plus important. Lors de cette procédure, un compromis était donc constamment réalisé entre la conservation du plus grand nombre d'essais possible et celle du plus grand nombre de contacts possible, tout en garantissant l'exclusion des essais contenant des pointes intercritiques. Cette procédure était réalisée grâce à un programme Matlab développé par J.P. Lachaux et adapté par mes soins.

### 6.4.4 Résolution spatiale et représentation spatiotemporelle

Contrairement à l'EEG ou à la MEG, la sEEG bénéficie d'une excellente résolution spatiale puisque l'activité cérébrale électrique peut être enregistrée directement à sa source. Cependant, en montage monopolaire, la différence de potentiel reflète a priori la somme algébrique de tous les courants générés dans l'encéphale. L'atténuation de ces courants avec la distance fait que le potentiel est dominé par les courants générés à proximité du contact (à condition que le contact de référence ne présente pas de variation notable de son activité calée à la stimulation) et certains auteurs estiment que les signaux enregistrés en montage monopolaire représentent majoritairement des courant générés à une distance maximale de 1 à 2 cm (Lachaux, Rudrauf & Kahane, 2003).

Cette spécificité spatiale est encore améliorée si l'on calcule la différence de potentiel entre deux contacts successifs sur une électrode (montage bipolaire) car les différences de potentiel s'atténuent alors encore plus rapidement avec la distance par rapport à la source. Le montage bipolaire présente en outre l'avantage d'être indépendant de la référence choisie pour l'enregistrement. L'inconvénient des signaux bipolaires est qu'ils sont aveugles aux courants qui affectent de la même façon les potentiels aux deux contacts du bipôle. Les potentiels évoqués en montages bipolaire et monopolaire donnent donc des informations complémentaires sur la localisation des sources enregistrées. La contrepartie de cette bonne résolution spatiale locale est la couverture spatiale du cerveau qui est limitée à une dizaine d'électrodes multicontacts, implantées chez chaque patient en fonction de considérations thérapeutiques uniquement.

Comme les variations de potentiel au cours du temps étaient enregistrées à différents contacts d'une même électrode, on avait également accès à la variation du potentiel dans l'espace, le long de l'axe de l'électrode, ce qui a permis d'observer les profils spatiaux des potentiels au cours du temps. Ce profil spatiotemporel était approximé par interpolation bilinéaire des quatre points les plus proches (dans les dimensions de temps et d'espace). Les profils spatiaux permettent de mieux caractériser la source des potentiels observés. Ainsi, une inversion focale de potentiel électrique monopolaire sur deux contacts voisins signifie que ces contacts se trouvent de part et d'autre du plan orthogonal à la source de courant. Plus cette inversion est focale, plus on peut en déduire qu'ils sont proches de la source. L'observation des profils spatiotemporels des potentiels bipolaires permet également de mieux apprécier la proximité de la source. En particulier une inversion de polarité entre deux contacts montre une variation très locale du gradient de potentiel, ce qui peut indiquer que la source est très proche (ou un changement de conductivité du milieu)

#### 6.4.5 Étude de groupe et normalisation anatomique

La comparaison des résultats de différents patients était uniquement qualitative et n'a pas fait l'objet de tests statistiques (en effet, les implantations des différents patients ne sont pas comparables). Pour réaliser cette comparaison, il est cependant nécessaire de rapprocher les résultats des analyses individuelles dans des structures cérébrales comparables d'un patient à l'autre. Une première solution consiste à réaliser des rapprochements sur la base de l'identification individuelle des structures cérébrales explorées chez chaque patient.

Dans certains cas cependant, il peut être intéressant d'avoir une vue d'ensemble des résultats dans un repère commun à tous les patients. Pour cela, il est nécessaire de normaliser les coordonnées des électrodes de différents patients. Nous avons utilisé la méthode transformation linéaire par cadrans employée par Talairach et Tournoux (1988). Cette méthode consiste à définir une boîte entourant le cerveau et tangentielle à celui-ci (voir la figure 6.5 page suivante). Cette boîte est subdivisée en 12 cadrans (6 pour chaque hémisphère) dont les limites sont définies par les plans horizontal et sagittal joignant les commissures antérieures et postérieures ainsi que par les deux plans perpendiculaires passant respectivement par AC et PC.

Normaliser deux cerveaux consiste à identifier chaque cadran du premier cerveau avec le cadran analogue de l'autre cerveau. Pour convertir les coordonnées d'un point situé dans le premier cerveau dans le système de coordonnées du second cerveau, on réalise

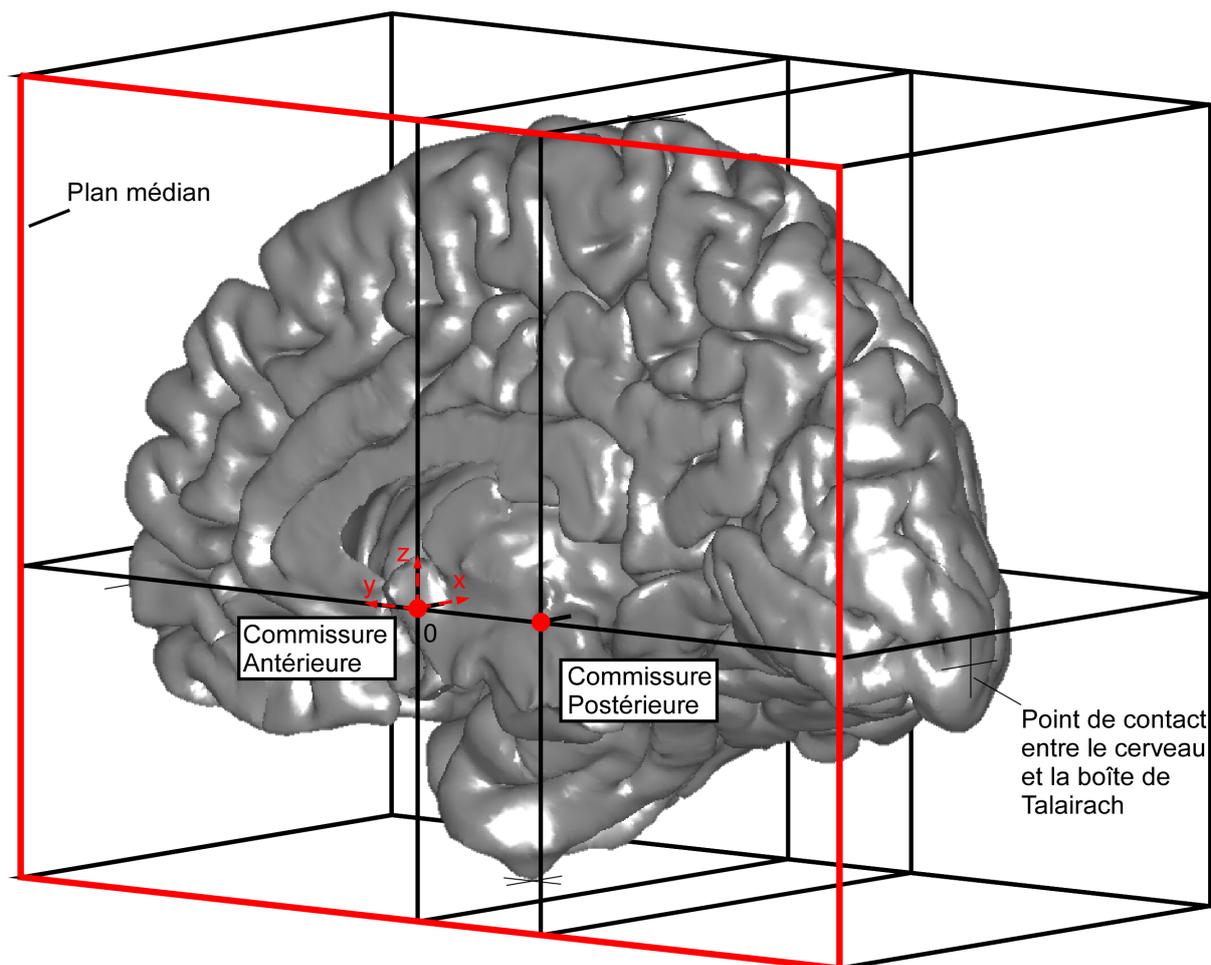


FIG. 6.5 – Boîte de Talairach : les commissures antérieure et postérieure et le plan sagittal passant par ces deux points (plan médian) sont définis visuellement à partir de l’IRM anatomique du patient. Ils définissent une boîte dont les dimensions correspondent aux points les plus extrêmes du cortex. Cette boîte est subdivisée en 12 cadrans (6 par hémisphère). Le repère de Talairach est indiqué par les axes  $x$ ,  $y$  et  $z$ .

une transformation linéaire des coordonnées tridimensionnelles du point différente selon le cadran : L’origine de la transformation linéaire est AC pour les 4 cadrans antérieurs et PC pour les 4 cadrans postérieurs. Le coefficient appliqué pour la transformation de chacune des coordonnées est égal au rapport des dimensions des cadrans des deux cerveaux. Pour les 4 cadrans situés entre les deux commissures, l’origine de la transformation linéaire peut être indifféremment la commissure antérieure ou postérieure (le résultat est identique).

On peut ainsi normaliser les coordonnées des électrodes de tous les patients vers un repère arbitraire, qui est traditionnellement celui correspondant au cerveau décrit dans l’atlas de Talairach et Tournoux (1988). Les coordonnées obtenues dans ce cas sont ce que l’on appelle les coordonnées de Talairach.

Pour la représentation visuelle des coordonnées normalisées, nous avons choisi de reporter les coordonnées des électrodes sur l’IRM anatomique du cerveau fourni par l’Institut de Neurologie de Montréal (MNI), qui est souvent utilisé comme cerveau “standard” dans

les études IRMf. Pour ce faire, les axes du repère de Talairach ont été repérés visuellement sur cette IRM anatomique, de la même manière que pour les patients. Les coordonnées des électrodes des 10 patients ont été transformées suivant la méthode décrite ci-dessus vers le repère du cerveau du MNI. Nous avons également segmenté le ruban cortical de ce cerveau afin d'en reconstruire une représentation tridimensionnelle.

Cette méthode de normalisation anatomique globale comporte des inconvénients qu'il convient de garder à l'esprit lors de l'interprétation de telles figures. En effet, en raison de la variabilité importante de l'anatomie sulco-gyrale, la situation d'une structure cérébrale donnée par rapport aux commissures antérieure et postérieure peut varier d'un individu à l'autre de façon relativement importante, même en tenant compte des facteurs d'échelle. La normalisation introduit donc une incertitude qui peut aisément faire passer un point d'un côté à l'autre d'un sillon et fausser l'interprétation des résultats. Pour la localisation anatomique des électrodes proprement dite, on s'en tient donc à l'analyse individuelle de l'IRM anatomique du patient.



# Chapitre 7

## Méthodes propres à l'étude de l'intégration audiovisuelle

### 7.1 Falsification de l'inégalité de Miller

À plusieurs reprises, nous avons couplé nos mesures de l'activité cérébrale à des mesures de temps de réaction, qu'il s'agisse de détection ou de discrimination. Un gain comportemental (TR plus court pour traiter le stimulus bimodal que le même stimulus présenté dans chaque modalité séparément) permettait de s'assurer que les traitements unisensoriels avaient bien interagi en condition bimodale. Nous avons choisi cette mesure comportementale car, contrairement à la performance, la rapidité de traitement n'atteint pas de plafond en l'absence de bruit, c'est-à-dire dans des conditions similaires à celles de l'enregistrement des potentiels évoqués.

Nous avons vu (voir la partie 2.3.3 page 36) que la simple présence d'un gain en temps de réaction dans la condition bimodale par rapport à l'une et l'autre des conditions unimodales n'est pas une preuve suffisante de l'existence de processus d'intégration, car ce gain peut s'expliquer, dans un modèle simple de convergence tardive des voies sensorielles, par un phénomène de facilitation statistique. Pour mettre en évidence l'existence de réelles interactions audiovisuelles, nous avons choisi le critère proposé par J. O. Miller (1982), basé sur la comparaison des distributions de TR dans les conditions auditive, visuelle et audiovisuelle et qui permet de rejeter un modèle d'activations séparées. Bien qu'il soit communément accepté que la violation de l'inégalité de Miller révèle de véritables interactions audiovisuelles, il est important de comprendre les détails mathématiques et différents postulats nécessaires à son application, qui, d'une certaine manière, limitent l'interprétation de ce critère.

#### 7.1.1 Bases mathématiques et postulats

Dans le modèle d'activations séparées proposé par J. O. Miller (1982), les deux canaux sensoriels auditif et visuel sont parallèles et convergent vers des processus communs. Ce modèle simple lui permet de faire des prédictions sur la distribution des TR bimodaux à partir des distributions de TR unimodaux en faisant un nombre limité d'hypothèses. Dans

ce modèle, on part du principe que le TR pour un essai bimodal sera déterminé par le premier des traitements unisensoriels déclenchant les processus communs liés à la réponse, comme dans le modèle d'indépendance de Raab (1962). Dans un essai bimodal donné, le temps de traitement (TT) à l'instant de déclenchement des processus communs est donc le plus petit des deux TT auditif ou visuel. L'ensemble des essais bimodaux correspondent à une distribution bivariée des TT auditifs et visuels, c'est-à-dire une distribution de couples  $(TT_A, TT_V)$ . À chaque essai audiovisuel, c'est le plus petit des deux TT qui définit le TT audiovisuel, donc la distribution des TT bimodaux (résultant de la compétition) est égale à la distribution des minima de cette distribution bivariée.

Pour savoir si les données expérimentales sont explicables par le modèle, il faut donc pouvoir estimer indépendamment la distribution des  $\min(TT_A, TT_V)$  et la distribution de temps de traitement audiovisuels  $TT_{AV}$  à partir de données observables.

Pour ce faire, deux hypothèses doivent être faites :

1. le temps pris par les processus communs est constant dans tous les essais et quelque soit le signal (auditif ou visuel) qui les déclenche. Ceci permet d'estimer la distribution des TT audiovisuels à partir des TR audiovisuels. Cette hypothèse n'oblige cependant pas à se prononcer sur les niveaux de traitement inclus dans ce temps fixe (décision, programmation motrice, exécution motrice).
2. puisqu'on n'a pas accès aux TT unimodaux en condition bimodale, on doit les estimer à partir des conditions unimodales. Il faut alors supposer que la distribution des temps de traitement ne dépend pas du contexte unimodal ou bimodal de présentation. Ce postulat est appelé postulat d'indépendance au contexte. Il n'est pas formulé explicitement par J. O. Miller (1982) mais sera rendu explicite par plusieurs auteurs par la suite (Colonius, 1990 ; Townsend, 1997). En termes statistiques, ce postulat implique que les distributions marginales de la distribution bivariée des TT audiovisuels soient égales aux distributions des TT auditif et visuel en conditions unimodales. Bien entendu, c'est l'hypothèse d'invariance du temps des processus communs qui permet d'estimer les distributions des TT auditifs et visuels à partir des distributions des TR auditifs et visuels.

Ces suppositions faites, on peut donc prédire que, dans le modèle d'activations séparées, la distribution des TR bimodaux, qui est observable, est égale à la distribution des minima de la distribution bivariée dont les distributions marginales sont les distributions des TR unimodaux, qui sont toutes deux également observables.

Une façon d'appliquer ce modèle est de partir des moyennes des TR unimodaux, de postuler la normalité et l'égalité des variances de leurs distributions et d'en déduire la distribution des minima (en postulant au passage l'indépendance des distributions des TR auditifs et visuels, voir plus loin) et donc leur moyenne. Cette moyenne peut être alors être directement comparée au TR moyen obtenu en condition bimodale pour rejeter ou accepter le modèle d'activations séparées. C'est la méthode retenue par Raab (1962). Afin de se passer de l'hypothèse de normalité, J. O. Miller (1982) (ainsi que Gielen et coll., 1983) cherchent au contraire à estimer cette distribution de minima à partir des distributions effectives des TR unimodaux. Pour cela, il est commode d'utiliser les fonctions de répartition des TR ou des TT.

Soient  $p(TR_A < t)$ , la fonction de répartition des TR auditifs et  $p(TR_V < t)$ , la fonction de répartition des TR visuels. Pour un  $t$  donné,  $p(TR_A < t)$  désigne donc la probabilité qu'un TR auditif soit inférieur à une certaine valeur  $t$ , et  $p(TR_V < t)$  la probabilité qu'un TR visuel soit inférieur à  $t$ . De même,  $p[\min(TT_A, TT_V) < t]$  désigne la fonction de répartition des minima de la distribution bivariée des TT unimodaux en condition bimodale. Dans la condition audiovisuelle, le TT unimodal minimum sera inférieur à une valeur  $t$  si le TT auditif est inférieur à  $t$  ou si le TT visuel est inférieur à  $t$ , ou encore si les deux temps de traitements sont inférieurs à  $t$ , ce qui s'écrit :

$$p[\min(TT_A, TT_V) < t] = p(TT_A < t \cup TT_V < t), \forall t$$

cette prédiction s'étend aux TR, en vertu des hypothèses posées précédemment, donc :

$$p[\min(TR_A, TR_V) < t] = p(TR_A < t \cup TR_V < t), \forall t$$

or les propriétés élémentaires des probabilités indiquent que

$$p(A \cup B) = p(A) + p(B) - p(A \cap B)$$

donc :

$$p[\min(TR_A, TR_V) < t] = p(TR_A < t) + p(TR_V < t) - p(TR_A < t \cap TR_V < t), \forall t$$

Les deux premiers termes  $p(TR_A < t)$  et  $p(TR_V < t)$  peuvent être estimés, mais pas le dernier. Pour le connaître, il faudrait pouvoir accéder à la distribution bivariée des TT auditifs et visuels en condition audiovisuelle. Or cette dernière n'est pas observable ; autrement dit, on n'a aucun moyen de savoir comment se combinent les TT auditifs et visuels sur l'ensemble des essais audiovisuels.

En fait, on peut définir une infinité de modèles d'activations séparées selon le degré de corrélation des distributions des temps de traitement unimodaux pour une essai bimodal. Ainsi, il se peut qu'un TT rapide pour un stimulus auditif soit plus souvent associé à un TT rapide du stimulus visuel (corrélation positive) ou plus souvent associé à un traitement lent du stimulus visuel (corrélation négative), ou que toutes les associations soient également probables (indépendance). Certains auteurs ont postulé, à la suite de Raab (1962), une indépendance des distributions des temps de traitement unimodaux<sup>1</sup> (Gielen et coll., 1983). Dans ce cas, on a :

$$p(TR_A < t \cap TR_V < t) = p(TR_A < t) \times p(TR_V < t), \forall t$$

et donc

$$p[\min(TR_A, TR_V) < t] = p(TR_A < t) + p(TR_V < t) - p(TR_A < t)p(TR_V < t), \forall t$$

---

<sup>1</sup>Cette hypothèse d'indépendance ne doit pas être confondue avec le postulat d'indépendance au contexte qui renvoie au fait que les distributions marginales de la distribution bivariée des temps de traitement unimodaux en condition bimodale sont considérées comme identiques aux distributions des temps de traitement unimodaux dans les conditions unimodales.

Tous les termes étant observables, on peut calculer  $p[\min(TR_A, TR_V) < t]$  et comparer la fonction de répartition obtenue à la fonction de répartition  $p(TR_{AV} < t)$  obtenue à partir de la distribution effective des TR bimodaux. Selon ces auteurs le modèle doit être rejeté s'il existe au moins une valeur  $t$  pour laquelle

$$p(TR_{AV} < t) > p[\min(TR_A, TR_V) < t]$$

En effet, dans ce cas, les TR bimodaux sont inférieurs à ceux prédits par le modèle (graphiquement, cela correspond au cas où la fonction de répartition des TR audiovisuels passe au dessus de la fonction de répartition des minima de la distribution bivariée). En fait, strictement parlant, le modèle devrait être rejeté si l'égalité n'est pas respectée, que ce soit dans un sens ou un autre. Plusieurs auteurs ont utilisé ce critère (par exemple : Laurienti, Kraft, Maldjian, Burdette & Wallace, 2004 ; Molholm et coll., 2002 ; Senkowski, Molholm, Gomez-Ramirez & Foxe, 2006), qui est parfois, à tort, confondu avec l'inégalité de Miller.

Cependant, divers arguments peuvent être avancés contre l'indépendance des distributions des TT unimodaux. Une corrélation positive peut être postulée si on estime que des facteurs fluctuant au cours de l'expérience affectent de la même façon le traitement dans les deux canaux sensoriels (attention, fatigue...). À l'inverse, une corrélation négative est envisageable si chacun des canaux sensoriels est en compétition pour certaines ressources (par exemple attentionnelles) : si les ressources attentionnelles sont portées sur le canal auditif, elles sont moins disponibles pour le canal visuel et il s'ensuit que les TR sont corrélés négativement. Une corrélation négative, en particulier, va diminuer les TR prédits par le modèle d'activations séparées car pour chaque couple de la distribution bivariée  $(TT_A, TT_V)$ , l'un sera plutôt rapide et l'autre plutôt lent, ce qui aura pour effet que la distribution des minima comptera plus de TT courts que si les temps de traitement n'étaient pas corrélés. Donc, certains modèles d'activations séparées prédisent des TR plus rapides que le modèle d'activations séparées sous l'hypothèse d'indépendance. Cela se manifeste par le fait que pour des distributions corrélées négativement, le terme  $p(TR_A < t) \times p(TR_V < t)$  tend vers 0 (voir aussi la figure 7.1 page suivante).

Pour éviter de faire des hypothèses sur l'indépendance des TR unimodaux, J. O. Miller (1982) remarque que le terme  $p(TR_A < t \cap TR_V < t)$  est toujours positif ; il en déduit que

$$p[\min(TR_A, TR_V) < t] \leq p(TR_A < t) + p(TR_V < t), \forall t$$

Cette inégalité (la véritable inégalité de Miller) est satisfaite par tous les modèles d'activations séparées, quelle que soit la dépendance des distributions des temps de traitement auditifs et visuels. Donc si la distribution des TR audiovisuels observés est telle qu'il existe une valeur de  $t$  telle que

$$p(TR_{AV} < t) > p(TR_A < t) + p(TR_V < t)$$

alors la distribution des TR audiovisuels ne peut s'expliquer par aucun modèle d'activations séparées, quelle que soit la corrélation existant entre les distributions des TT unimodaux.

### 7.1.2 Application de l'inégalité

Il est très facile de vérifier graphiquement si l'inégalité de Miller est respectée ou non. Il suffit de tracer la fonction de répartition des TR audiovisuels et la somme des fonctions de

répartition des TR auditifs et visuels. Graphiquement, l'inégalité est falsifiée et le modèle d'activations séparées rejeté si, à n'importe quel TR  $t$ , la fonction de répartition des TR bimodaux se trouve au-dessus de la somme des fonctions de répartition unimodales.

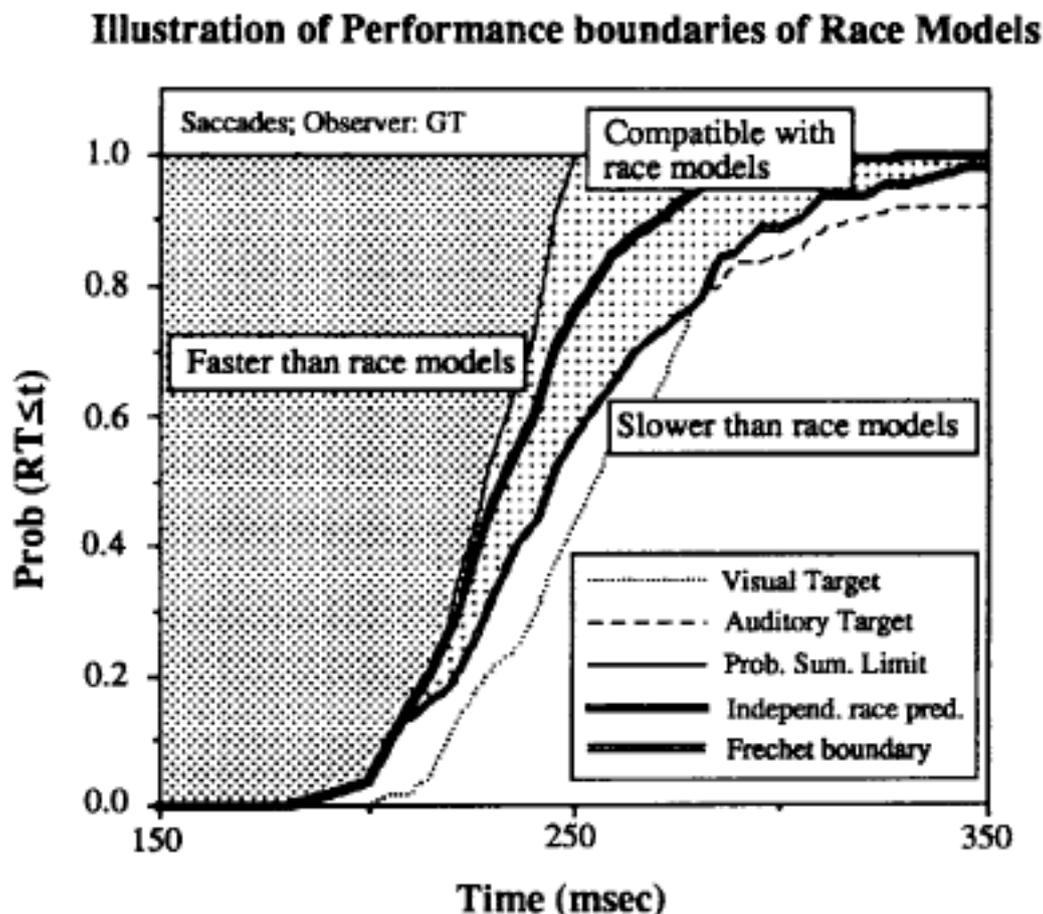


FIG. 7.1 – Illustration graphique de la falsification des modèles de compétition. De gauche à droite : la première courbe correspond à la somme des distributions de TR auditifs et visuels ; la deuxième, la plus épaisse, est la courbe prédite par un modèle d'activations séparées, sous l'hypothèse d'indépendance des distributions unimodales ; la troisième correspond au maximum des distributions unimodales et représente la distribution des TR prédits sous l'hypothèse d'une dépendance négative parfaite. Le cas qui nous intéresse est celui où la fonction de répartition des TR bimodaux se trouve dans la zone grisée à gauche des courbes : si c'est le cas, les TR bimodaux sont trop rapides pour être explicable par tout modèle d'activations séparées, quelle que soit la corrélation entre les distributions unimodales de TR. D'après Hughes et coll. (1994).

Plusieurs remarques sont cependant nécessaires pour appliquer et interpréter correctement l'inégalité. D'abord, il faut souligner que le terme de droite de l'inégalité de Miller, autrement dit la somme des fonctions de répartition des TR unimodaux, ne spécifie pas la répartition des TR prédite par un modèle spécifique d'activations séparées, mais la répartition des TR minimaux prédite par n'importe quel modèle d'activation séparées tels qu'ils sont définis par J. O. Miller (1982). Une conséquence en est que, lorsque  $t$  devient assez grand, cette somme devient supérieure à 1. Cela ne signifie pas que l'inégalité est

fausse mais simplement qu'elle ne spécifie pas les contraintes d'un unique modèle mais de plusieurs modèles à la fois. Pour des valeurs de  $t$  suffisamment grandes, l'inégalité est donc forcément respectée. Mais les valeurs de  $t$  intéressantes sont plutôt les valeurs faibles, puisque l'on s'attend, en cas d'interactions audiovisuelles à une accélération du temps de réaction et dans l'idéal à ce que les plus petits TR bimodaux soient inférieurs aux plus petits TR unimodaux.

Comme cela a déjà été souligné dans la partie 2.3.3 page 36, falsifier un modèle de compétition n'implique pas un modèle alternatif unique (tel que le modèle de coactivation), ni même que strictement tous les modèles d'activation séparées doivent être rejetés (voir par exemple le modèle d'activation séparées interactif de Mordkoff & Yantis, 1991). Certains modèles alternatifs sont cependant plus plausibles que d'autres et parmi les modèles plausibles, tous incluent des interactions entre les processus auditifs et visuels. Par ailleurs l'existence d'effets de compatibilité suggèrent que cette interdépendance est au moins en partie informationnelle. Mais la violation du modèle de l'inégalité ne permet pas en elle-même de telles conclusions.

De nombreux articles ont utilisé l'ampleur de la violation, définie implicitement ou explicitement comme la surface comprise entre la fonction de répartition audiovisuelle et la somme des fonctions de répartition unimodales, comme une mesure directe de l'effet de facilitation intersensorielle. Une telle interprétation est tentante dans la mesure où elle met en relation les TR audiovisuels avec à la fois les TR auditifs et visuels. Or, on peut s'interroger sur la signification de cette valeur dans la mesure où elle représente une déviation par rapport à une classe de modèle que l'on finit par rejeter. Pour autant, c'est une approximation qui paraît raisonnable dans la mesure où cette valeur sera d'autant plus grande que la facilitation est grande<sup>2</sup>.

### 7.1.3 Biais potentiels

Plusieurs biais potentiels dans l'application de l'inégalité de Miller à des données expérimentales ont été soulevés : Le premier biais est que l'inégalité n'est valable que pour les essais dans lesquels les stimuli sont analysés par le sujet et où il répond en fonction de cette analyse. Or on sait que, dans une certaine proportion des essais d'une expérience, le sujet est susceptible de répondre au hasard. Si de plus la vitesse de ces réponses faites au hasard est plus importante que celle des réponses où le stimulus est analysé, ce qui est tout à fait plausible, l'amplitude de la violation de l'inégalité peut être sous-estimée du fait de la présence de deux fois plus de ces essais au hasard dans la partie droite de l'inégalité (Eriksen, 1988). Une première façon de réduire ce biais est de ne prendre en compte que les essais pour lesquels le sujet a produit une réponse juste. Mais même dans ce cas, la

---

<sup>2</sup>(Colonius & Diederich, 2006) ont montré que cette mesure équivaut à la différence entre le TR bimodal moyen et le TR moyen prédit par un modèle d'activation séparée à dépendance maximale négative, pour peu qu'on utilise comme mesure la surface entre la fonction de répartition bimodale et la fonction  $\min[1, p(TR_A < t) + p(TR_V < t)]$ , c'est à dire la somme des fonctions de répartition unimodale bornée par 1, et non la somme  $p(TR_A < t) + p(TR_V < t)$  et que l'on prenne en compte la surface négative en la retranchant à la surface positive de la violation. Cette équivalence avec une différence de moyennes permet également de justifier l'utilisation de tests statistiques classiques pour comparer l'amplitude de la violation entre différentes conditions expérimentales.

présence d'essais pour lesquels le sujet répond juste par chance (*fast guesses*) peut biaiser les résultats. Pour réduire ce biais, Eriksen (1988) introduit une technique, qu'il appelle « tuer le jumeau » (*“kill-the-twin”*), consistant à faire l'hypothèse que la distribution des réponses justes par chance est la même que celle des réponses fausses. On peut alors retrancher cette fonction de répartition des réponses fausses à la fonction de répartition des TR des essais justes pour chaque condition auditive, visuelle et audiovisuelle. J. O. Miller et Lopes (1991) montrent par des simulations que cette technique réduit considérablement le biais. Toutefois, nous ne l'avons pas mise en œuvre car : d'une part, le biais va dans le sens d'une sous-estimation de la violation, donc si une violation est mise en évidence, son existence ne peut pas être remise en cause par cet argument ; d'autre part, notre but est de mettre en évidence une violation et pas forcément de la mesurer de manière exacte.

Le second biais a été évoqué dès les premières études (J. O. Miller, 1982), il s'agit du coût du changement de modalité. Il est en effet connu que le temps de réponse à un stimulus dans une modalité est plus court s'il suit un essai dans cette même modalité que s'il suit un stimulus d'une autre modalité (par exemple Turatto, Benso, Galfano & Umiltà, 2002). Dans une expérience où les essais unimodaux et bimodaux sont présentés aléatoirement, il y a une probabilité plus forte qu'un essai unimodal montre ce coût par rapport à un essai bimodal, ce qui peut résulter en une surestimation de la violation de l'inégalité (et de la facilitation en général). Ce biais a été exclu comme principale cause de la violation par J. O. Miller (1986), puis Gondan, Lange, Rösler et Röder (2004), bien qu'il participe de façon négligeable à l'effet de facilitation.

#### 7.1.4 Analyse statistique de groupe

La falsification de l'inégalité de Miller s'applique en principe pour chaque sujet et n'est pas un test d'hypothèse, donc elle ne garantit pas que la facilitation audiovisuelle n'est pas due à un biais d'échantillonnage des TR au niveau d'un sujet. Afin d'évaluer statistiquement la facilitation audiovisuelle, nous avons choisi de tester si la falsification de l'inégalité de Miller au niveau du groupe de sujets était ou non attribuable à un biais d'échantillonnage des sujets. Nous faisons l'hypothèse que si un effet est significatif au niveau du groupe, c'est qu'il reflète un effet réel au niveau des sujets.

Puisque l'application de l'inégalité de Miller utilise des distributions et non des moyennes de TR, il nous fallait rassembler les distributions des différents sujets sans perdre l'information d'appariement des distributions auditives, visuelles et audiovisuelles de chaque sujet. On ne pouvait donc se contenter de comparer à chaque valeur  $t$  les moyennes des effectifs cumulés des sujets car cela aurait pu gommer les violations de l'inégalité dans le cas où les sujets présentaient des différences importantes de TR moyens entre eux.

Pour obtenir les distributions de groupe, nous avons utilisé une technique de regroupement des distributions connue sous le nom de vincentisation, proposée à l'origine par Vincent (1912) et appliquée par J. O. Miller (1982) puis Giray et Ulrich (1993) au test statistique de l'inégalité de Miller dans un groupe de sujets. Elle consiste à calculer un fractile donné de la distribution de groupe comme la moyenne de ce fractile à travers les sujets. Cette façon de moyenniser les distributions constitue une sorte de normalisation puisqu'elle permet d'éviter l'injection de variabilité due à des différences de TR absolus entre

sujets et de faire ressortir les différences de distributions présentes chez tous les sujets (Ratcliff, 1979). Nous avons donc, pour chaque sujet, calculé la somme de ses distributions de TR unimodales. Puis nous avons, pour chaque sujet, calculé les 19 fractiles d'ordre 20 pour cette distribution et pour la distribution des TR audiovisuels. Pour chacun des 19 fractiles, nous avons pu tester statistiquement la différence de moyenne grâce à un test de Student afin de voir si le fractile audiovisuel était plus faible que le fractile de la somme des distributions de TR unimodaux, c'est-à-dire si l'inégalité était violée.

En principe, on devrait corriger le risque de première espèce pour le rejet de l'hypothèse nulle, dans la mesure où l'on réalise un test pour chacun des 19 fractiles (voir la partie 8.1 page 111). Cependant, J. O. Miller (1982, note 3) a montré, grâce à des simulations que lorsque l'on garde un seuil  $p < 0,05$  pour les 19 tests, le rejet erroné, sous l'hypothèse nulle, d'un modèle d'activations séparées ne dépasse 5% qu'au-delà du 7ème fractile, et seulement si la corrélation négative est inférieure à -0,7. Comme les violations qui nous intéressent sont celles ayant lieu pour les TR les plus faibles, nous avons considéré cette garantie suffisante pour ne pas corriger le seuil.

## 7.2 Critère neurophysiologique d'intégration audiovisuelle

De nombreux critères ont été proposés pour identifier les structures cérébrales dans lesquelles ont lieu la convergence et l'intégration des informations de différentes modalités lors de la perception d'un événement multisensoriel. Ces critères dépendent des méthodes d'investigation neurophysiologiques utilisées, mais beaucoup reposent sur la comparaison d'une condition de stimulation bimodale à des conditions de stimulation dans chacune des modalités séparément.

Historiquement, les premières aires de convergence multisensorielle ont été identifiées en observant quelles structures montraient une activation similaire pour des stimulations dans différentes modalités sensorielles (voir la partie 1.1.1 page 5). C'est de cette manière qu'a été découverte la convergence dans la formation réticulée et les aires corticales associatives. L'activation d'une même aire corticale par différents stimuli en ECoG ne garantit cependant pas que ces stimuli activent les mêmes cellules. Il est en effet possible qu'au sein d'une même population de neurones des sous-populations différentes soient activées par des stimuli de différentes modalités. Avec le développement des techniques d'enregistrement des réponses unitaires, il a toutefois pu être montré que certains neurones répondaient individuellement à des stimuli de différentes modalités ; de tels neurones ont été trouvés non seulement dans les aires associatives (voir la partie 1.1.2 page 8) mais également dans les cortex dits unisensoriels (le cortex visuel en particulier, voir la partie 1.2 page 10). Cependant, les auteurs qui se sont intéressés à ces questions n'ont tout d'abord pas envisagé l'existence possible de réponses associées spécifiquement à la présentation concomitante de stimuli dans plusieurs modalités, comme l'attestent les protocoles utilisés, dans lesquels les composantes auditives et visuelles étaient toujours séparées par un intervalle temporel. Les premières études s'étant intéressées à la stimulation bimodale simultanée sont en fait celles sur le colliculus supérieur au début des années 80. Ces études ont montré l'existence de réponses neuronales multiplicatives propres à la présentation simultanée de stimuli de différentes modalités sensorielles (voir partie 1.4.1 page 14).

Avec l'application des techniques d'imagerie non invasives de l'activité cérébrale humaine pour étudier l'intégration multisensorielle a commencé à se poser la question de l'identification de ces réponses spécifiques chez l'homme. Les techniques non invasives enregistrent typiquement l'activation de grandes populations de neurones, et on ignore en grande partie les relations existant entre l'activation au niveau de la population et l'activité au niveau cellulaire. Les critères proposés pour l'EEG ou l'IRMf ont donc été, de fait, relativement indépendants des principes d'intégration découverts au niveau cellulaire, même s'ils y ressemblent ou en sont parfois inspirés (voir la partie 4.5 page 72).

### 7.2.1 Falsification du modèle additif en EEG/MEG

(Cette discussion du modèle additif en électrophysiologie a fait l'objet d'une publication dans la revue *Cognitive Processing*, jointe en annexe page 240)

En ce qui concerne les potentiels évoqués, un critère d'identification proposé par Giard et Peronnet (1999), et que nous utiliserons pour les expériences sur la parole et dans une expérience sur la mémoire sensorielle, est que la réponse évoquée par un stimulus audiovisuel soit différente de la somme des réponses évoquées séparément par un stimulus auditif et un stimulus visuel. Ce critère est basé sur le principe de la sommation linéaire des potentiels électriques : de la même façon que l'activité en tout point du scalp est la somme linéaire de tous les courants générés à un instant donné dans le cerveau (voir la partie 6.2.2 page 89), si les traitements des composantes auditive et visuelle d'un stimulus sont totalement indépendants alors l'activité électrique générée par le traitement d'un stimulus audiovisuel devrait être égale à la somme des activités électriques générées par ses deux composantes présentées séparément (d'où le nom de modèle additif). Le critère proposé est donc celui du rejet de ce modèle additif, autrement dit du rejet de l'hypothèse de non convergence des informations auditives et visuelles : si cette égalité n'est pas respectée, c'est que les informations visuelles et auditives ont convergé ou interagi à un instant donné.

Ce critère avait en fait été appliqué plusieurs fois sous des formes légèrement différentes : Berman (1961) l'avait utilisé pour étudier les interactions audio-tactiles à la surface du cortex de rats, dans le cas de stimulations auditives et somesthésiques successives dans le temps. Il a également été utilisé par L. K. Morrell (1968b) en potentiels évoqués chez l'homme pour étudier les corrélats de l'effet d'un stimulus auditif accessoire sur le TR visuel. Plus récemment, il a été utilisé pour identifier les aires d'interactions audiovisuelles chez le rat en ECoG (Barth et coll., 1995). Dans ce contexte, ce critère permettait de voir à quelles latences et au dessus de quelles zones corticales, le traitement du stimulus bimodal différait du traitement de ses constituants unimodaux et ainsi d'identifier des zones de convergence ou d'intégration.

Dans le cas de l'EEG de scalp, cependant, si la violation du modèle additif à une latence donnée suffit à affirmer qu'à cette latence les traitements auditifs et visuels interagissent ou ont interagi, il est plus difficile d'identifier les structures dans lesquelles peuvent avoir lieu ces interactions. Ainsi, si une violation du modèle additif est observée à une électrode de scalp donnée, rien n'indique que la source de cette interaction se trouve sous cette électrode en raison de la diffusion des potentiels sur le scalp. Il est donc nécessaire, comme c'est le cas dans toute recherche de localisation des sources en EEG/MEG, de prendre en compte la distribution de la violation du modèle additif sur tout le scalp. Cette distribution peut

permettre de localiser l'origine des effets observés (dans les limites de résolution spatiale de l'EEG/MEG, voir la partie 6.2.2 page 88).

### **Biais possibles dans l'application du modèle additif**

Les interprétations possibles des interactions audiovisuelles, estimées par la violation du modèle additif, sont multiples et il faut avoir à l'esprit les diverses limites que cette méthode présente. Les limites les plus évidentes tiennent au fait qu'en faisant cette estimation, on s'éloigne dangereusement des standards de la démarche expérimentale puisque l'on compare une condition expérimentale à 2 autres conditions expérimentales. Toute variable qui affecterait de manière identique la variable dépendante (les potentiels évoqués) dans les trois conditions de stimulation apparaîtrait nécessairement, à tort, comme une interaction audiovisuelle. Il faut donc tenter d'identifier les conditions dans lesquelles de tels effets pervers peuvent avoir lieu et éviter l'application du critère dans ces situations, ou proposer des modifications du paradigme expérimentale ou de l'analyse des signaux permettant d'éviter l'expression de ces variables.

Tout d'abord, certaines composantes des potentiels évoqués reflètent des processus de sélection de la réponse et des processus moteurs. Si le sujet a pour tâche de répondre aux stimuli auditifs, visuels et audiovisuels, on s'attend nécessairement à observer des violations de l'additivité puisque les activités liées à la réponse seront ajoutées une fois et retranchées deux fois. D'une certaine manière, ces interactions reflètent une sorte de convergence audiovisuelle à un niveau tardif de traitement : des stimuli différents accèdent à un même processus et l'on sait que la réponse comportementale à un stimulus bimodal n'est pas égal à la somme des réponses comportementales à ses composantes unimodales (quelle que soit la façon dont on mesure ces réponses). Entre les stimuli et les réponses, il existe forcément une étape où l'additivité n'est plus respectée. Excepté dans le cas où l'on n'observe aucune interaction avant ces processus de réponse, une non-additivité à ce stade n'est pas très intéressante. De manière générale, on ne s'attend pas à observer des potentiels évoqués liées à la réponse avant environ 200 ms de traitement chez l'homme (voir Hillyard, Teder-Sälejärvi & Munte, 1998, pour une revue, ainsi que la partie 1.3 page 11). Il est donc prudent de limiter l'application du modèle additif aux traitements ayant lieu avant 200 ms.

D'autres composantes communes aux trois conditions de stimulation peuvent apparaître dans les potentiels évoqués, en particulier dans les paradigmes expérimentaux où le sujet doit réaliser une réponse chronométrée : il s'agit de réponses anticipatoires lentes, visibles dès la période pré-stimulus, quelle que soit la condition de présentation et qui peuvent donc faire apparaître des effets dans le calcul des interactions audiovisuelles à des latences précoces (Teder-Sälejärvi et coll., 2002). Ces composantes anticipatoires sont d'autant plus fortes que la survenue de la stimulation est prédictible. Une façon de les atténuer est de présenter les stimulations avec un intervalle inter-stimulus aléatoire qui réduit la prédictibilité. Comme ces composantes sont lentes, on peut aussi les éliminer assez efficacement dans l'analyse en filtrant les potentiels évoqués avec un filtre passe-haut à 1,5 ou 2 Hz.

Les écueils dus aux composantes communes disparaissent totalement dans un cas tout à fait particulier, mais qui se présentera dans notre première expérience électrophysiologique sur la mémoire sensorielle : ici, le modèle additif sera appliqué à des différences de

PE calculées séparément pour des déviations unimodales et bimodales et non plus directement aux potentiels évoqués par des stimulations sensorielles. Les composantes communes disparaissent dans les différences, et le modèle additif peut alors être appliqué sans risque.

Un autre biais peut apparaître si les stimulations dans les différentes conditions auditive, visuelle et audiovisuelle sont présentées dans des blocs distincts. En effet, plusieurs études en IRM fonctionnelle ont montré que la stimulation continue dans une modalité sensorielle pouvait diminuer le débit sanguin cérébral dans les aires corticales spécifiques des autres modalités (Haxby et coll., 1994 ; Kawashima, O'Sullivan & Roland, 1995 ; Laurienti et coll., 2002). Si ces effets de désactivation se manifestent dans les potentiels évoqués, ils apparaîtront dans les interactions audiovisuelles puisqu'ils n'ont, a priori, pas leur équivalent en condition audiovisuelle, où les deux modalités sensorielles sont sollicitées. Une façon d'éviter ces effets est de présenter les stimuli des différentes conditions de manière complètement aléatoire et équiprobable.

### 7.2.2 Interprétation des violations de l'additivité en EEG/MEG

Si ces quelques précautions sont respectées, cela devrait permettre de limiter les effets indésirables et de mettre en évidence des traitements spécifiques à l'intégration des informations auditives et visuelles. Ces traitements spécifiques peuvent prendre différentes formes : ils peuvent soit correspondre à l'activation de structures qui ne sont activées par aucune des deux stimulations unisensorielles présentées séparément. Dans ce cas la topographie des effets d'interaction sur le scalp devrait être différente de celles observées dans l'une et l'autre des conditions unisensorielles. Mais les traitements spécifiques à l'intégration peuvent aussi correspondre à l'influence des informations d'une modalité sensorielle sur les traitements dans l'autre modalité sensorielle. Dans ce second cas, les interactions devraient refléter une modulation de l'activité unisensorielle et avoir une topographie identique à celle évoquée par la stimulation dans la modalité sensorielle modulée. Notons ici que la polarité positive ou négative des interactions calculées dans le cadre de la violation du modèle additif n'indique pas directement si une telle modulation correspond à une diminution ou à une augmentation de l'activité unimodale, puisque cette activité unimodale peut se manifester elle-même par des polarités positives ou négatives — les deux pouvant même refléter une composante unique dans le cas d'un dipôle équivalent tangentiel (voir la partie 6.2.2 page 88). C'est la comparaison entre la polarité des interactions et la polarité de l'activité unimodale qui permettra de se prononcer sur le fait que les interactions reflètent une diminution ou une augmentation de l'activité unimodale.

### 7.2.3 Comparaison avec le critère d'additivité en IRM fonctionnelle

Le modèle additif ressemble à d'autres critères d'additivité utilisés dans l'étude des interactions multisensorielles avec d'autres techniques de neuroimagerie. Ainsi, Calvert (2001) propose un critère d'identification des zones d'intégration audiovisuelle en IRMf qui consiste également à comparer les activations (les augmentations du débit sanguin cérébral) en condition de stimulation bimodale à la somme des activations dans les conditions

de stimulation unimodale (voir la partie 4.5 page 72). Cette ressemblance est cependant trompeuse car les implications d'une non-additivité dépendent de la nature des variables enregistrées. Je me contenterai ici de souligner une différence fondamentale entre l'application de l'additivité en EEG/MEG et en IRMf. D'autres implications méthodologiques propres à l'IRM fonctionnelle ont été discutées plus spécifiquement par Calvert et Thesen (2004), puis Laurienti, Perrault, Stanford, Wallace et Stein (2005).

Si on fait l'hypothèse que l'activation cérébrale pour un stimulus bimodal est égale à la somme des activations pour ses composante unimodales, alors la loi de superposition des potentiels électriques implique que les potentiels générés par le stimulus bimodal sont égaux à la somme des potentiels générés par les deux stimuli unimodaux. Si l'on doit rejeter l'additivité au niveau électrique, cela implique logiquement qu'on doive la rejeter au niveau physiologique (*modus tollens*). Or on ne dispose pas d'une telle loi biophysique dans le cas de la réponse hémodynamique : on ne sait pas comment se comporterait la variation de la réponse hémodynamique en un voxel sous l'hypothèse d'une additivité physiologique (par exemple si l'additivité est due au fait que deux populations neuronales indépendantes sont activées, cette additivité n'apparaîtra pas nécessairement au niveau du flux sanguin, car ce dernier augmente peut-être plus vite ou moins vite que le nombre de neurones à irriguer). En d'autres termes, on n'a pas de raison de supposer une relation linéaire entre l'activité neuronale et la variation du débit sanguin cérébral (alors que cette relation linéaire se justifie pour l'enregistrement de l'activité électrique ou magnétique). Par conséquent, si l'additivité des variations du débit sanguin cérébral n'est pas respectée, cela n'implique pas qu'elle ne l'est pas au niveau neuronal. L'interprétation d'une non-additivité des variations du débit sanguin cérébral est donc très hasardeuse.

Calvert (2001) a justifié l'utilisation du critère d'additivité en IRMf par le fait qu'au niveau neuronal, certaines cellules montrent des réponses bimodales super-additives (voir partie 1.4.1 page 14). Le raisonnement est le suivant : si certaines structures contiennent de tels neurones multisensoriels, alors la réponse de ces structures à un stimulus bimodal devrait être supérieure à somme des réponses à ses composantes unimodales. Il paraît cependant difficile d'extrapoler ainsi directement des critères, basés sur les propriétés multiplicatives du taux de décharge des neurones multisensoriels, à l'analyse de mesures macroscopiques, car celles-ci dépendent de variables physiologiques différentes. En effet, l'activité observable au niveau macroscopique résulte probablement plus de l'activité post-synaptique que des potentiels d'actions, aussi bien en EEG/MEG (voir la partie 6.1 page 83) qu'en IRMf (Logothetis, Pauls, Augath, Trinath & Oeltermann, 2001 ; Logothetis, 2003). Sans modèle précis et quantitatif des relations entre le taux de décharge neuronal et ces variables physiologiques macroscopiques, il est donc impossible d'extrapoler le critère de super-additivité aux mesures non invasives chez l'homme. Comme le soulignent Laurienti et coll. (2005), cet argument est valable aussi bien pour le critère d'additivité en IRMf qu'en EEG/MEG : l'observation d'une violation de l'additivité en EEG/MEG ou en IRMf n'implique pas la présence, dans les structures à la source de cette violation, de neurones bimodaux présentant un comportement intégratif multiplicatif.

## Chapitre 8

# Méthodes statistiques appliquées à l'électrophysiologie chez l'homme

Afin d'atteindre un certain degré de généralisabilité des résultats, les expériences d'EEG et de MEG ont été menées sur de petits échantillons de sujets (entre 10 et 20), censés être représentatifs de la population (jeune et étudiante) générale. Les potentiels évoqués montrent une variabilité intersujet certaine et il est nécessaire de s'assurer que les effets observés dans les potentiels évoqués moyens du groupe reflètent une tendance générale et non la contribution des potentiels évoqués de quelques individus, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas la conséquence du hasard de l'échantillonnage (au sens statistique). Dans nos premières expériences, les tests statistiques des analyses de groupe étaient des tests de Student classiques, à mesures répétées puisque l'on disposait pour chacun des sujets de ses PE dans chacune des conditions de stimulation. Pour tester le modèle additif, on calculait donc pour chaque sujet la violation du modèle additif à tous les échantillons temporels et à toutes les électrodes et on comparait la valeur obtenue à zéro grâce à un test de Student pour chaque échantillon de chaque électrode.

### 8.1 Tests multiples

Un problème classique de ce type d'approche est que le risque d'obtenir un test significatif alors que la différence est due au hasard (risque de première espèce, noté  $\alpha$ ) augmente considérablement avec le nombre de tests réalisés. Si l'on accepte un risque  $\alpha = 0,05$  à chaque test, la probabilité de ne pas se tromper à chaque test est de  $1 - \alpha = 0,95$ . Donc la probabilité de ne jamais se tromper sur  $m$  tests est de  $(0,95)^m$ . Le risque global  $\alpha_{global}$  de se tromper au moins une fois en effectuant  $m$  tests est donc  $\alpha_{global} = 1 - (0,95)^m$ . Dans notre première expérience sur la parole, nous avons réalisé 7000 tests (35 électrodes sur une période 200 ms échantillonnée toutes les millisecondes), donc le risque  $\alpha_{global}$  était égal à  $1 - (0,95)^{7000}$  c'est-à-dire presque 1. Il fallait donc trouver une méthode pour limiter  $\alpha_{global}$  à 0,05.

L'approche la plus directe est la correction de Bonferroni qui consiste à diviser le risque global accepté (par exemple  $\alpha = 0,05$ ) par le nombre de tests effectués et d'appliquer ce

risque corrigé à chacun des tests, ce qui permet de garder le risque global à  $\alpha_{global} = 0,05$ <sup>1</sup>. Dans notre exemple, l'application de cette correction aurait nécessité de choisir un risque local d'environ  $10^{-5}$ . Or c'est un seuil beaucoup trop stricte pour l'EEG de scalp, en particulier pour détecter des effets aussi subtils que des violations du modèle additif. Si la correction de Bonferroni est trop stricte, c'est parce qu'elle ne tient pas compte du fait que les potentiels sont corrélés dans le temps et dans l'espace. Lorsque des tests statistiques sont effectués sur des mesures corrélées, le risque global n'augmente pas aussi rapidement avec le nombre de tests que pour des mesures indépendantes (Manly, McAlevey & Stevens, 1986).

Pour résoudre ce problème, dans le cas particulier des potentiels évoqués sur un grand nombre d'échantillons temporels, Guthrie et Buchwald (1991) proposent, non pas de corriger le risque localement pour chaque test, mais d'imposer un nombre minimum d'échantillons significatifs successifs qui garantit un risque  $\alpha_{global} = 0,05$ . Ce risque global est calculé grâce à une statistique globale  $n_{max}$  : le nombre maximal de tests de Student significatifs à  $p < 0,05$  successifs obtenus sur une fenêtre temporelle d'une taille donnée. Sous l'hypothèse nulle, cette statistique a une certaine distribution et il existe une valeur de  $n_{max}$  qui n'a pas plus de 5% de chance de se produire. Si le nombre de test significatifs successifs obtenu sur les données est supérieur à cette valeur, alors la probabilité qu'ils aient été obtenus par chance est inférieure à 5%, donc le risque global de premier espèce reste limité à 5% sur l'ensemble des échantillons temporels. Cette valeur critique de  $n_{max}$  dépend non seulement du nombre de sujet, de la taille de la fenêtre et des risques locaux et globaux, mais également de l'auto-corrélation temporelle des potentiels évoqués. En faisant un certain nombre d'hypothèses sur la structure temporelle des potentiels évoqués, Guthrie et Buchwald (1991) ont tabulé, grâce à des simulations, ces valeurs critiques de  $n_{max}$  en fonction de ces différents paramètres.

Pour les tests statistiques du modèle additif dans l'expérience sur la parole en EEG de scalp, nous avons utilisé cette table afin de tenir compte des tests multiples, au moins à chaque électrode. Cette méthode ne me paraissait cependant pas très satisfaisante pour plusieurs raisons : d'une part, la table proposée est trop limitée en ce qui concerne la fenêtre d'analyse, et d'autre part, des hypothèses sont faites sur la structure temporelle du signal.

Une autre méthode proposée par Blair et Karniski (1993) permet d'éviter ces hypothèses en calculant la distribution de la statistique  $n_{max}$  dans le cas particulier des données sur lesquelles ont réalisé le test. À partir de cette distribution, on peut calculer les valeurs critiques de  $n_{max}$  permettant de limiter le risque  $\alpha_{global}$  à 0,05. Pour estimer la distribution de la statistique  $n_{max}$ , on utilise une méthode de permutation : sous l'hypothèse nulle de l'absence de différences entre deux conditions, les données correspondant aux deux conditions sont interchangeables pour un individu donné, puisque les deux échantillons sont réputés être tirés de la même population. On réalise un nombre maximum de  $2^N$  permutations aléatoires des données et on calcule à chaque permutation la probabilité

---

<sup>1</sup>C'est une approximation de la valeur exacte, ou correction de Sidak, due au fait que  $1 - (1 - a)^b$  vaut environ  $a \times b$  lorsque  $b$  est assez grand et que  $a$  est assez petit. Donc lorsque le risque non corrigé  $\alpha$  est assez petit, donc que  $m$  est assez grand, le risque global vaut  $\alpha_{global} = 1 - (1 - \alpha)^m \approx \alpha \times m$ .

associée au test de Student et le nombre maximum d'échantillons significatifs au risque local  $\alpha = 0,05$  dans la fenêtre d'analyse (lors des permutations, les échantillons temporels conservent leur structure et ne sont jamais permutés entre eux). On obtient donc une distribution de  $n_{max}$  sous l'hypothèse nulle, spécifique de la fenêtre d'analyse choisie, du nombre de sujets et aussi de la structure temporelle particulière des données testées (qui peut être différente à chaque électrode). Grâce à cette distribution, on trouve la valeur critique de  $n_{max}$  correspondant à un risque de  $\alpha_{global} = 0,05$  (c'est-à-dire le nombre maximal de tests significatifs successifs obtenu dans moins de 5% des permutations sous l'hypothèse nulle). Lors des tests de Student sur les données non permutées, on ne considère alors que les successions significatives supérieures à cette valeur critique, ce qui permet de limiter le risque global à 5%.

Cette méthode est appliquée par Blair et Karniski (1993) aux tests de Student, mais peut être étendue à tout type de test d'hypothèse, paramétrique ou non paramétrique. En collaboration avec Pierre-Emmanuel Aguera, nous avons développé un programme permettant d'appliquer cette correction à des tests de permutation pour des mesures répétées. Dans ce cas, la significativité de la différence à chaque échantillon temporel est estimée dans un premier temps par la méthode des permutations en calculant la distribution des différences de moyenne pour  $m = 2^N$  permutations et dans un deuxième temps, la méthode des permutations est à nouveau appliquée pour calculer les valeurs critiques de  $n_{max}$ . Ces valeurs critiques sont ensuite utilisées comme critères pour conserver ou non les différences significatives trouvées lors de la première application des permutations. Nous avons appliqué cette méthode statistique dans la deuxième expérience EEG sur la mémoire sensorielle et une méthode analogue (appliquée aux échantillons indépendants) dans le traitement statistique des données sEEG (voir la partie 8.2.2 page suivante).

Dans la première expérience de PE sur la mémoire sensorielle, nous avons suivi une stratégie plus classique consistant à ne prendre en compte la significativité des tests statistiques que dans la période de temps et sur les électrodes sur lesquels nous nous attendions à observer des effets, ce qui permet de réduire le nombre de tests et donc le problème des tests multiples.

Notons que les méthodes décrites dans cette partie ne prennent en compte les tests multiples que dans la dimension temporelle et non dans la dimension spatiale.

## 8.2 Tests statistiques appliqués aux données individuelles en sEEG et en MEG

### 8.2.1 Tests sur les essais élémentaires

Les données sEEG enregistrées chez les patients doivent être traitées différemment des données EEG de surface car, étant donné que chaque patient a une implantation d'électrodes particulière, on ne dispose pas de valeurs de potentiels comparables d'un patient à l'autre et qui pourraient donner lieu à une analyse de groupe. Il n'est donc pas possible d'évaluer statistiquement la généralisabilité des résultats à une population de patients et

encore moins à la population générale<sup>2</sup>. Néanmoins, pour s'assurer de la validité des résultats au niveau d'un patient, il était nécessaire d'évaluer statistiquement les effets au niveau individuel. Les potentiels évoqués étant la moyenne d'observations réalisées sur un groupe d'essais élémentaires, on peut comparer deux (ou trois) groupes d'essais, correspondant aux deux (ou trois) conditions de stimulation et tester l'hypothèse nulle que les échantillons ont été tirés par hasard d'une même population d'essai. Si on peut rejeter cette hypothèse avec un certain risque inférieur à 5%, alors on considère que les deux potentiels évoqués ont été moyennés à partir d'essais individuels reflétant des traitements différents, chez un patient particulier.

Dans les analyses de groupe réalisées en EEG ou en MEG, on considère généralement que la distribution des potentiels évoqués à chaque échantillon temporel de chaque électrode suit une loi de distribution normale et on utilise souvent des tests paramétriques basés sur cette hypothèse. Pour les analyses sur les essais élémentaires, nous avons préféré ne pas faire cette hypothèse et nous avons utilisé des tests d'hypothèse non paramétriques.

Dans le cas où l'on voulait tester l'émergence d'une activité par rapport à la ligne de base, nous avons utilisé un test de Wilcoxon pour comparer l'amplitude du potentiel à la valeur moyenne de la ligne de base (ce qui revient à tester la différence entre l'amplitude corrigée en ligne de base à zéro). Donc, dans ce cas, les échantillons étaient appariés.

Lorsqu'il s'agissait de comparer deux conditions, nous avons dû utiliser des tests non paramétriques pour groupes indépendants puisque les deux groupes d'essais dans les deux conditions ne pouvaient être appariés. C'était le cas pour les données individuelles en MEG lorsque nous avons voulu tester la différence entre les CME évoqués par les stimuli standards et déviants. Pour ces tests, nous avons utilisé une méthode de randomisation pour comparer les lois de distributions de deux groupes indépendants (voir par exemple Edgington, 1995).

Ce cas s'est présenté également pour le test du modèle additif en sEEG, où les essais étaient répartis en 3 groupes de mesures indépendantes : un groupe d'essais auditifs, un groupe d'essais visuels et un groupe d'essais audiovisuels. Or, ce cas est tout à fait particulier puisque l'application d'un test statistique au modèle additif, telle que nous l'avons exposée plus haut, nécessite en principe que les données soient appariées afin de pouvoir calculer une distribution des sommes de potentiels auditifs et visuels. Comme les essais élémentaires ne sont pas appariés, j'ai conçu un test d'hypothèse spécifique au test du modèle additif pour des groupes indépendants, que nous avons implémenté pour le traitement des données sEEG, avec l'aide de P-E. Aguera.

### 8.2.2 Test du modèle additif par randomisation pour des données non appariées

Le principe du test est basé sur une méthode de randomisation pour comparer les lois de distribution de deux échantillons indépendants. Soient  $N_A$ ,  $N_V$  et  $N_{AV}$  les effectifs des

---

<sup>2</sup>c'est également en partie vrai pour la MEG, où la position de la tête varie beaucoup par rapport aux capteurs entre les différents sujets, ce qui a pour effet d'introduire une variabilité supplémentaire dans les données de groupe.

groupes d'essais auditifs, visuels et audiovisuels. Le modèle additif équivaut à l'hypothèse nulle que la somme d'un essai visuel et d'un essai auditif est tiré de la même population qu'un essai audiovisuel. Sous cette hypothèse nulle, on peut donc "mélanger" les essais audiovisuels et les sommes d'essais unimodaux et les attribuer aléatoirement à l'une des deux conditions. De même que dans le test de permutation, on peut estimer la distribution de la statistique qui nous intéresse (ici la violation du modèle additif), sous l'hypothèse nulle, en réalisant un grand nombre de tirages aléatoires. Afin que les effectifs des modalités A et V participant au calcul de la somme soient identiques, nous avons arbitrairement conservé les  $\min(N_A, N_V)$  premiers essais élémentaires A et V.

Chaque randomisation se déroulait de la façon suivante : pour constituer les sommes, on appariait au hasard les essais auditifs et les essais visuels, sans remise, de façon à obtenir  $\min(N_A, N_V)$  sommes. Chaque somme était obligatoirement la somme d'un essai auditif et d'un essai visuel. Ces  $\min(N_A, N_V)$  sommes étaient ensuite mélangées aux  $N_{AV}$  essais audiovisuels et l'on répartissait au hasard ces essais dans des groupes d'effectifs  $\min(N_A, N_V)$  et  $N_{AV}$ , sans remise. Ces deux nouveaux groupes d'essais servaient à calculer la valeur de la violation du modèle additif sous l'hypothèse nulle pour cette randomisation. Lors de toutes les attributions aléatoires, les différents échantillons temporels à toutes les électrodes d'un essai donné étaient bien sûr solidaires et restaient toujours associés à cet essai.

On effectuait 10 000 randomisations de ce type, ce qui permettait d'établir la distribution de la violation du modèle additif sous l'hypothèse nulle, pour chaque échantillon temporel de chaque électrode. On calculait ensuite la violation du modèle additif sur les données réelles non randomisées, c'est-à-dire la différence entre le potentiel évoqué moyen audiovisuel et la somme des potentiels évoqués unimodaux. Pour chaque échantillon temporel de chaque électrode, on pouvait situer cette valeur de différence moyenne par rapport à la distribution, calculée par permutations, correspondant à cet échantillon, et donc estimer la probabilité que cette valeur soit due au hasard sous l'hypothèse nulle.

Pour corriger les tests multiples, nous avons utilisé une méthode analogue à celle décrite plus haut pour les analyses de groupe, basée sur l'estimation de la distribution du nombre maximum d'échantillons significatifs successifs (voir la partie 8.1 page 112). Dix mille randomisations étaient réalisées une seconde fois afin de déterminer, pour chaque électrode, le nombre  $n_{max}$  de tests successifs, significatifs avec un risque local  $\alpha = 0,05$ , nécessaires pour garder le risque global à 0,05.

### 8.2.3 Remarques

En ce qui concerne la généralisabilité des résultats, on ne disposait pas de méthode quantitative dans le cas de l'étude sEEG puisque les implantations de chaque patients n'étaient pas strictement comparables. L'interprétation des résultats et leur généralisation au cas de la population normale était donc uniquement qualitative, essentiellement en faisant l'hypothèse que la pathologie des patients n'avait aucune incidence sur les processus étudiés et qu'un effet significatif observé chez plusieurs patients dans une zone anatomiquement équivalente avait un certain degré de généralisabilité.

Il est important de noter que le fait d'utiliser des tests non paramétriques ne signifie pas que l'on ne fait aucune hypothèse sur la distribution des variables. S'il est vrai que dans ces tests,

on n'a pas besoin de supposer la normalité des variables, il peut être nécessaire de poser l'égalité des variances lorsque l'on cherche à tester une différence entre deux conditions. Ainsi, les hypothèses nulles utilisées dans les tests de permutations et de randomisations que nous avons utilisés sont des hypothèses d'égalité des distributions et non d'égalité des moyennes : donc, si le test conclut à une différence de distribution des deux conditions, il est nécessaire de poser l'hypothèse supplémentaire que les variances sont égales pour pouvoir conclure à une différence de moyenne, qui est en général la conclusion que l'on cherche à atteindre.