Université de Nice-Sophia Antipolis **UFR Sciences**

École doctorale STIC
Sciences et Technologies de l'Information et de la Communication

Analyse de la variabilité de forme des signaux : Application aux signaux électrophysiologiques

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 7 décembre 2006

pour obtenir le titre de

Docteur ès Sciences
de l'Université de Nice-Sophia Antipolis
spécialité Automatique, Traitement du Signal et des Images

par

Sofiane Boudaoud

Composition du jury

Président :	M. Gérard Favier	Directeur de recherche CNRS
Rapporteurs :	M. Gérard Faucon	Professeur à l'Université Rennes 1
	M. Theo Gasser	Professeur à l'Université de Zurich
	M. Pablo Laguna	Professeur à l'Université de Saragosse
Examinateurs :	M. Yves Cazals	Directeur de recherche INSERM
	M. Olivier Meste	Professeur à l'Université de Nice-Sophia Antipolis (co-encadrant)
Directeur :	M. Hervé Rix	Professeur à l'Université de Nice-Sophia Antipolis

Laboratoire Informatique, Signaux et Systèmes de Sophia Antipolis

La forme d'une chose, c'est l'ensemble de ses caractéristiques spécifiques"
Jostein Gaarder, le monde de Sophie, 1995.

Table des matières

Table des figures **v**

Liste des tableaux **ix**

Introduction **1**

Chapitre 1 Méthodes d'analyse fonctionnelle de la variabilité de forme des signaux **3**

1.1 Introduction . . . 3
1.2 Méthodes . . . 4
1.2.1 Estimation de la moyenne structurelle (Structural Average Estimation) . 4
1.2.2 Estimation de la moyenne fonctionnelle convexe (Functional Convexe Averaging) . . . 12
1.2.3 Moyennage de forme (Integral Shape Averaging) . . . 16
1.2.4 Moyennage de forme corrigé (Corrected Integral Shape Averaging) . . . 23
1.2.5 Estimation du signal de forme noyau (Core Shape Signal Estimation) . . 32
1.2.6 Etude comparative . . . 60
1.3 Partitionnement et statistique de forme des signaux . . . 66
1.3.1 Définitions et propriétés . . . 68
1.3.2 Illustrations en simulation . . . 71
1.4 Conclusion . . . 74

Chapitre 2 Analyse et modélisation de l'activité électrique neuronale auditive **79**

2.1 Introduction . . . 79
2.2 Description anatomique et neurosensorielle de l'audition . . . 80
2.2.1 L'oreille . . . 80
2.2.2 La cochlée et les cellules ciliées . . . 81
2.2.3 Les fibres nerveuses auditives (nerf auditif) . . . 84
2.2.4 Les voies auditives centrales . . . 85
2.2.5 Transmission et codage de l'information sonore . . . 88
2.2.6 L'exploration fonctionnelle du système auditif . . . 91

2.3 Description du phénomène acouphénique 93
2.3.1 Les sources et mécanismes de génération de l'acouphène 94
2.3.2 Mécanismes de perception de l'acouphène 99
2.4 Modélisation et Analyse de l'activité spontanée composite (ASC) 100
2.4.1 Modèle mathématique de génération de l'ASC et de sa densité spectrale de puissance 101
2.4.2 Simulation de mécanismes d'altération neurosensorielle cochléaire 111
2.4.3 Analyse de forme de la distribution d'amplitude de l'ASC 119
2.4.4 Test en simulation de scénarios d'altérations neurosensorielles en présence chronique de salicylate 126
2.5 Analyse de variabilité des potentiels composites issus de relais auditifs 136
2.5.1 Analyse et modélisation de l'évolution de forme (morphing) des PE suivant la stimulation sonore 138
2.5.2 Analyse de la variabilité des fonctions temporelles des PE 147
2.6 Conclusion 158

Chapitre 3 Analyse de forme de l'onde P de l'électrocardiogramme (ECG) 161
3.1 Introduction 161
3.2 Genèse du signal ECG 161
3.3 Détection de l'apnée obstructive du sommeil 163
3.3.1 Classement de forme des ondes P 164
3.3.2 Classification des paramètres temporels 168
3.4 Fibrillation auriculaire et forme de l'onde P 169
3.5 Etude d'évolution de forme durant l'effort 173
3.6 Conclusion 177

Conclusion Générale 179

Bibliographie 181

Table des figures

1.1 Illustration du modèle de variabilité des signaux. 6
1.2 Recalage de signaux et d'estimation de moyenne structurelle par DTW. 9
1.3 Recalage de signaux et d'estimation de moyenne structurelle par SMR. 11
1.4 Paramétrisation des warpings par SMR. 12
1.5 Calcul de la moyenne FCA. 15
1.6 Moyenne ISA et forme commune et fluctuations temporelles affines. 20
1.7 Moyenne ISA et formes différentes sur un support temporel commun. 21
1.8 Moyenne ISA et formes différentes avec fluctuations temporelles affines. 22
1.9 Moyenne ISA (normalisée en amplitude) sans transformations affines (–) et moyenne ISA (normalisée en amplitude) en présence de transformations affines (– –). . . . 23
1.10 Génération de signaux par le modèle CISA. 28
1.11 Estimation des inconnues du modèle CISA. 30
1.12 Modèle de forme noyau ($k = 2$) sans fluctuations de forme intrinsèque. 37
1.13 Modèle de forme noyau ($k = 2$) avec fluctuations de forme intrinsèque. 38
1.14 Exemple d'utilisation du modèle RPL pour l'estimation des composantes de la fonction φ_i. 44
1.15 Simulation du modèle de forme noyau à l'ordre $k = 2$. 47
1.16 Estimation du modèle de forme noyau par l'approche de base. 48
1.17 Les signaux réalignés $\breve{s}^*_{i,2}$ 49
1.18 Simulation du modèle de forme noyau $k = 2$. 50
1.19 Estimation du modèle de forme noyau par l'approche modifiée. 51
1.20 Les signaux réalignés $\breve{s}^*_{i,2}$ 52
1.21 Les signaux générés, les fonctions de répartition inverses S_i^{-1} et leurs versions réalignées $\widehat{g}_{i,k}$ pour les trois degrés. 55
1.22 Les polynômes estimés $\widehat{P}_{i,k}$ pour les trois degrés. 56
1.23 Les lois d'évolution polynomiales estimées pour les trois degrés. 57
1.24 Les signaux réalignés $\breve{s}^*_{i,k}$ et les $\gamma^*_{CS,k}$ estimés pour les trois degrés. 58
1.25 Les fonctions de fluctuation de forme $\widehat{n}_i$ estimées pour les trois degrés. 59
1.26 Signaux générés (a) dans le cas de fluctuations temporelles linéaires (b). 61
1.27 Moyenne structurelle estimée par (a) DTW, (b) SMR, (c) moyenne de forme ISA et (d) moyenne convexe FCA dans le cas de fluctuations temporelles linéaires. . . 62
1.28 Signaux générés (a) dans le cas de fluctuations temporelles non linéaires (b). . . 63
1.29 Moyenne structurelle estimée par (a) DTW, (b) SMR, (c) moyenne de forme ISA et (d) moyenne convexe FCA dans le cas de fluctuations temporelles non linéaires. 64
1.30 Comparaison des approches sur des signaux réels. 65
1.31 Comparaison des approches sur des signaux simulés. 67
1.32 Mesure de dispersion de forme d'un ensemble de signaux de même forme. 72

1.33 Mesure de dispersion de forme au sens visuel d'un ensemble de signaux de formes différentes. 73
1.34 Sélection de forme au sens visuel à partir de la distribution de la distance CISA. 75
1.35 Mesure de dispersion de forme au sens d'un réalignement polynomial ($k = 2$) d'un ensemble de signaux de formes différentes. 76
1.36 Sélection de forme au sens d'un réalignement polynomial ($k = 2$) à partir de la distribution de la distance $d_{CS,2}$. 77

2.1 Description anatomique de l'oreille. 82
2.2 Description anatomique de la cochlée [1]. 83
2.3 Les cellules ciliées internes (CCE) en haut et externes (CCI) en bas [1]. 83
2.4 Les cellules ciliées externes (CCE)[1]. 84
2.5 Les cellules ciliées internes (CCI)[1]. 85
2.6 Caractéristiques de l'activité spontanée des fibres nerveuses auditives. 86
2.7 Innervation des cellules ciliées [1]. 86
2.8 Représentation schématique des voies auditives centrales [1]. 89
2.9 Caractéristiques de la cochlée [1]. 90
2.10 Enregistrement d'un potentiel d'action unitaire (PU) sur une fibre du nerf auditif (technique expérimentale sur l'animal)[1]. 92
2.11 Acquisition du potentiel d'action composite (PAC) chez l'homme [1]. 92
2.12 Modèle de l'ASC. 103
2.13 Simulation du potentiel unitaire (PU) chez le cochon d'Inde. 104
2.14 Processus de dénombrement N_t et intensité μ [2]. 107
2.15 Simulation de l'activité de décharge spontanée d'une fibre auditive. 108
2.16 DSP du peigne de décharge d'un processus de Poisson avec et sans période réfractaire. 112
2.17 Simulation de l'ASC ches le cochon d'Inde. 113
2.18 DSP de l'ASC réelle [3]. 114
2.19 Simulation du mécanisme de variation des FDS. 115
2.20 Simulation du mécanisme de décharge double (10%) sur une fibre. 117
2.21 Influence du taux de décharge double sur la DSP de l'ASC. 118
2.22 Opération d'élagage avec le processus générateur (en haut) et les N processus dilués et corrélés [4]. 119
2.23 Simulation d'une paire de fibres nerveuses à activité corrélée. 120
2.24 Influence du coefficient de corrélation sur la DSP de l'ASC. 120
2.25 Influence des mécanismes simulés sur la forme de la distribution d'amplitude de l'ASC (I). 122
2.26 Influence des mécanismes simulés sur la forme de la distribution d'amplitude de l'ASC (II). 123
2.27 Classification de forme des distributions d'amplitude de l'ASC. 125
2.28 Comparaison entre données simulées et réelles en présence de salicylate. 128
2.29 Profils simulés de variation relative du critère de forme MFR en début (noir) et après 3 semaines (en bleu) de traitement. 129
2.30 Simulation des profils décrits dans [5] en tenant compte de la synchronicité neuronale. 132
2.31 Profils simulés de variation relative du critère de forme MFR en début (noir) et après 3 semaines (en bleu) de traitement. 133
2.32 Profils réels de variation relative du pic spectral et du critère de forme MFR avant (bleu) et après 1 heure (vert) et 3 heures (rouge) de salicylate. 134

2.33 Profils simulés de variation relative du pic spectral et du critère de forme MFR avant (bleu) et après 1 heure (vert) et 3 heures (rouge) de salicylate. 135
2.34 Analyse du Morphing des potentiels issus du colliculus inférieur. 139
2.35 Loi de variation du potentiel en fonction de l'intensité du clic. 140
2.36 Analyse du Morphing des potentiels issus du noyau cochléaire avec stimulationn sonore à 2 kHz et sous salicylate (I). 143
2.37 Analyse du morphing des potentiels issus du noyau cochléaire avec stimulation sonore à 2 kHz et sous salicylate (II). 144
2.38 Analyse du morphing des potentiels issus du noyau cochléaire avec stimulation sonore à 16 kHz et sous salicylate (I). 145
2.39 Analyse du morphing des potentiels issus du noyau cochléaire avec stimulation sonore à 16 kHz et sous salicylate (II). 146
2.40 Analyse du morphing des potentiels issus du colliculus inférieur avec stimulation sonore à 2 kHz et sous salicylate (I). 148
2.41 Analyse du morphing des potentiels issus du colliculus inferieur avec stimulation sonore à 2 kHz et sous salicylate (II). 149
2.42 Analyse du morphing des potentiels issus du colliculus inférieur avec stimulation sonore à 16 kHz et sous salicylate (I). 150
2.43 Analyse du morphing des potentiels issus du colliculus inferieur avec stimulation sonore à 16 kHz et sous salicylate (II). 151
2.44 Analyse de variabilité temporelle des PE issus du noyau cochléaire des 3 cochons d'Inde avant et après injection de salicylate et stimulation à 2 et 16 kHz. 152
2.45 Analyse de variabilité temporelle des PE issus du colliculus inférieur de 2 cochons d'Inde (CI2 et CI3) avant et après injection de salicylate et stimulation à 2 et 16 kHz. 153
2.46 Analyse de variabilité temporelle des PE issus du noyau cochléaire du cochon d'Inde 3 avant et après injection de salicylate à stimulation de 2 kHz. 154
2.47 Analyse de variabilité temporelle des PE issus du noyau cochléaire du cochon d'Inde 3 avant et après injection de salicylate à stimulation de 16 kHz. 155
2.48 Analyse de variabilité temporelle des PE issus du colliculus inférieur du cochon d'Inde 3 avant et après injection de salicylate à stimulation de 2 kHz. 156
2.49 Analyse de variabilité temporelle des PE issus du colliculus inférieur du cochon d'Inde 3 avant et après injection de salicylate à stimulation de 16 kHz. 157

3.1 Parcours de l'onde électrique durant la contraction cardiaque (Image : Fondation Suisse de Cardiologie). 162
3.2 Parcours de l'onde électrique et phases de la contraction cardiaque - Effets sur l'ECG (Image : Marquette Electronics). 163
3.3 Resultats du classement par l'approche CISA des segments du sujet 2. 167
3.4 Détection fine d'épisodes d'AOS par classement CISA. 168
3.5 Génération de la fibrillation auriculaire (Image : Fondation Suisse de Cardiologie). 170
3.6 Centre de classe ISA finaux pour les signaux (a) pathologiques P1, (b) pathologiques P2 et (c) sains (S). 172
3.7 Evolution de la forme de l'onde P de l'enregistrement A : (a) en phase d' exercice, (b) les warping associés (relatifs à l'onde 1), (c) en phase de récupération et (d) les warping associés (relatif à l'onde 1). 174
3.8 Evolution de la forme de l'onde P de l'enregistrement B : (a) en phase d' exercice, (b) les warping associés (relatifs à l'onde 1), (c) en phase de récupération et (d) les warping associés (relatifs à l'onde 1). 175

3.9 Simulation de l'évolution de forme de l'onde P durant l'exercice avec en (a) les ondes P simulées et (b) les warping associés (relatifs à l'onde 1). 177

Liste des tableaux

3.1 Résultats de classement de forme par l'approche CISA. 166
3.2 Classification basée sur le paramètre d'échelle estimé. 169
3.3 Classification basée sur les paramètres d'échelle et de décalage estimés. 169
3.4 Classement de forme d'ondes P pour la détection de la FA. 171

Introduction

L'analyse des signaux biomédicaux revêt de nos jours une importance accrue dans l'élaboration des stratégies thérapeutiques médicales. Avec le développement de l'informatique et du calcul numérique, il devient intéressant d'intégrer une démarche d'aide au diagnostic dans un processus de calcul automatique. Le choix des critères et des modèles mathématiques issus des signaux pour la caractérisation de telle ou telle pathologie devient alors crucial. D'autant plus que les signaux étudiés et tout particulièrement ceux générés par le déplacement d'un champ électrique dans le tissu vivant (ECG, EMG, Potentiel Evoqué etc..) possèdent plusieurs types de variabilités qui peuvent être porteuses d'informations ou au contraire être nuisibles à l'extraction d'information médicale pertinente. Les critères les plus utilisés par la communauté médicale sont la mesure d'intervalles de temps (durée d'un événement ou séparation de deux événements) pour caractériser une variation temporelle. Concernant la variabilité d'amplitude, la grandeur la plus usitée est la mesure d'amplitude d'un point caractéristique du signal (pic maximum ou minimum etc..). Ces mesures ont l'avantage d'être faciles à interpréter physiologiquement et à mettre en oeuvre et susceptibles donc d'être facilement acceptées par la communauté médicale. Par contre, du fait de la nature ponctuelle de la mesure, elles ne prennent pas en compte toute l'information présente dans le signal et peuvent présenter une erreur d'estimation de la grandeur mesurée importante. D'autres mesures, même si elles tiennent compte de toute l'information du signal, présentent une grande sensibilité à certaines variabilités comme la mesure de corrélation.

Depuis la dernière décade, ont été proposés de nouveaux outils de mesure de la variabilité des signaux par la communauté statistique. Ces méthodes modélisent les variabilités présentes comme issues de processus fonctionnels continus observés ponctuellement. Cette Analyse Fonctionnelle de Données (AFD) comme décrite dans la littérature [6] extrait une information fonctionnelle à partir de l'observation de tout le signal. Une application principale de l'AFD est le recalage de signaux. Cette opération consiste à séparer, sous certaines hypothèses, la variabilité d'amplitude de la variabilité temporelle en effectuant un réalignement de signaux. Ce réalignement est souvent de nature non linéaire et s'effectue après estimation de fonctions temporelles (warping). Une analyse de la variabilité d'amplitude peut être effectuée par la suite sur les signaux réalignés. Diverses techniques ont été proposées pour effectuer l'opération de recalage. Une étude statistique de ces variabilités devient alors possible et est susceptible d'apporter des informations supplémentaires utiles à la caractérisation du signal. Ces diverses variabilités ont été abordées à travers l'étude de la notion, plus générale, de variabilité de forme par notre équipe depuis une vingtaine d'années. Dans un contexte biomédical, l'objectif est de rationaliser des descriptions cliniques qui mentionnent des variations de forme sans les quantifier. A l'égal des techniques de recalage de courbes, on utilise aussi une écriture fonctionnelle pour formaliser la notion d'écart de forme qui a été appliqué à de nombreux domaines. En revanche, l'analyse se fait sur l'intégrale des signaux.
Récemment, un nouveau formalisme, la moyenne de forme, a été présenté au sein de l'équipe pour enrichir l'arsenal des outils d'analyse de forme. Dans cette thèse, une version corrigée de

cette approche sera proposée et discutée. Cette approche complète les propriétés manquantes de l'approche précédente, à savoir la propriété d'être un centre de gravité au sens des variations de forme et de posséder une distance de forme. Elle permet ainsi de mesurer la dispersion ou variance de la variabilité de forme au sens fonctionnel. Une extension de ce nouveau formalisme sera aussi proposée et discutée.

Le premier objectif de la thèse, développé au chapitre 1, sera donc de répertorier et comparer les principales techniques de recalage de signaux aux techniques ayant recours à l'intégrale et ainsi définir les interconnexions et les différences dans l'optique de l'analyse de variabilité de forme. Après la mesure de cette variabilité, il s'en suit tout naturellement le partitionnement de cette variabilité dans un contexte biomédical en : variabilité naturelle observable sur les sujets sains et variabilité anormale liée à une pathologie. Ce partitionnement s'appuie sur des propriétés que nous discuterons et illustrerons avec des exemples de simulation. Par la suite, les méthodes étudiées précédemment seront appliquées à deux problématiques biomédicales d'actualité en chapitre 2 et 3 respectivement.

Au chapitre 2, nous nous intéresserons à l'analyse et la modélisation de l'activité neuronale auditive chez le cochon d'Inde. A travers cette étude, nous essaierons de mieux comprendre les mécanismes neuro-sensoriels impliqués dans l'instauration de l'acouphène, un phénomène de plus en plus récurrent dans nos sociétés modernes. En employant les outils présentés, nous essaierons, en suivant une démarche prospective, d'apporter de nouvelles informations pour mieux comprendre ce phénomène complexe. L'activité spontanée du nerf auditif (sans stimulation sonore) sera abordée à travers la proposition d'un modèle de génération. Ce modèle nous permettra de simuler des scénarios d'altérations susceptibles de surgir durant l'acouphène généré artificiellement par injection d'un ototoxique, le salicylate. L'utilité de l'analyse de forme dans ce contexte sera illustrée à travers plusieurs propositions. Dans ce chapitre, nous aborderons aussi l'activité évoquée à travers une analyse de la variabilité temporelle de potentiels évoqués (suite à une stimulation sonore) recueillis sur plusieurs relais auditifs du cochon d'Inde. Ces mesures s'effectueront sous l'influence du salicylate. Les différents résultats obtenus seront discutés et feront l'objet d'une tentative d'interprétation physiologique.

Dans le chapitre 3, nous illustrerons le potentiel applicatif des méthodes proposées au chapitre 1 pour analyser des signaux ECG. Nous nous intéresserons particulièrement à l'analyse de forme de l'onde P, relative à la dépolarisation des oreillettes, à travers trois études : la détection de l'apnée du sommeil, l'étude de la relation entre la forme de l'onde P et la fibrillation auriculaire et enfin l'analyse de l'évolution de forme durant l'effort. Nous montrerons tout particulièrement, et pour la première fois, l'existence d'une corrélation forte entre déformation de l'onde P, mesurable par les approches proposées, et occurrence d'épisodes d'apnée.

Finalement, une conclusion générale sera présentée qui reprendra les points essentiels du travail présenté.

Chapitre 1

Méthodes d'analyse fonctionnelle de la variabilité de forme des signaux

1.1 Introduction

Dans cette section, nous allons décrire en détail les approches récentes développées au sein des communautés statistiques et du traitement du signal pour décrire les variabilités présentes dans un ensemble de signaux peu bruités. Cette description passe par l'obtention d'une moyenne d'ensemble au sens de ces variabilités et d'une mesure de variance susceptible de quantifier leur dispersion. Comme nous l'avons cité en introduction générale, ces variabilités peuvent être d'amplitude, temporelle (phase) ou plus généralement de forme. Chaque approche présentée possède son propre cadre théorique avec deux points communs : une écriture fonctionnelle et le recours au réalignement des signaux par des transformations temporelles. Ces méthodes permettent ainsi de séparer les variabilités pour pouvoir accéder à l'une d'elles en particulier. Certaines approches présentées travaillent dans un contexte limité par des hypothèses sur l'allure des signaux et d'autres, au contraire, travaillent dans un cadre plus large. Dans ce chapitre, nous nous intéresserons plus particulièrement à présenter des outils permettant l'accès à la variabilité de forme et à sa mesure. Par la suite, toutes les approches étudiées seront comparées et les résultats commentés dans l'optique d'aider l'utilisateur dans son choix suivant l'application envisagée.

En section 1.2, nous présenterons en détail les diverses approches qui sont : le recalage de courbes et l'estimation de la moyenne structurelle en section 1.2.1, le moyennage fonctionnel convexe en section 1.2.2, l'approche de moyennage de forme ISA en section 1.2.3 et notre contribution originale majeure, la méthode de moyennage de forme corrigé CISA en section 1.2.4 ainsi qu'une tentative de généralisation avec le modèle de forme noyau CSM en section 1.2.5. En section 1.2.6, une étude comparative est menée sur des exemples de simulation et des signaux réels, pour faire apparaître les analogies et différences des approches.

Enfin en section 1.3, à la lumière de l'analyse des résultats précédents, nous présenterons une formalisation de l'égalité de forme dans un contexte de partitionnement des formes des signaux et d'une description statistique de la variabilité de forme. Cet aspect sera illustré par une étude en simulation.

1.2 Méthodes

Dans cette section, nous décrivons les approches étudiées. L'intérêt de l'utilisation de chaque approche sera souligné particulièrement dans un contexte applicatif biomédical.

1.2.1 Estimation de la moyenne structurelle (Structural Average Estimation)

Dans cette approche, le concept de structure du signal prédomine sur le concept général de forme. En effet, Gasser et al. [7] expliquent que la forme d'un signal peut être globalement caractérisée par une succession de points structuraux (landmarks) comme des extrema, des points d'inflexion etc.. La variation de forme peut être vue comme le résultat de fluctuations temporelles naturelles autour d'une structure et respectant la chronologie des points structuraux. Les signaux résultants conservent cette structure mais sont "cadencés" sur des axes temporels différents. Dans le cas des signaux biologiques répétitifs (ex : électrophysiologiques), ces différentes échelles temporelles peuvent être justifiées par la présence d'un axe "biologique", différent de l'axe "physique" de référence. Cet axe "biologique" varie d'une réalisation à une autre du signal et est directement lié à la dynamique interne du processus de génération de celui-ci [8]. Nous pouvons voir en figure 1.1, un exemple de signaux générés par ces fluctuations temporelles autour d'une structure commune.

A cette fluctuation temporelle (ou de phase) peut s'ajouter une fluctuation d'amplitude (constante ou modulation). Pour mieux comprendre le processus de génération, il serait intéressant de pouvoir estimer la fluctuation temporelle pour l'étudier et aussi l'éliminer pour avoir accès à la variation d'amplitude. Dans le cas de fluctuations temporelles linéaires (décalage ou latence), une première approche simple fut proposée par Woody [9] et consiste à calculer l'intercorrélation ou l'intercovariance entre un signal de référence et une réalisation filtrée du processus. Les décalages ou latences sont estimés à partir de ces fonctions et les réalisations "réalignées" pour permettre le calcul d'une moyenne améliorée. La méthode fut par la suite developpée en introduisant un estimateur de maximum de vraisemblance [10] et un paramètre d'amplitude à estimer [11]. En biomédical, ces méthodes furent principalement appliquées au réalignement des signaux EEG. Nous pouvons aussi citer l'approche de Silverman [12] qui utilise la fonctionnelle décrite en (1.4)dans un contexte de décalage simple.

Dans le cas de fluctuations temporelles non linéaires, l'opération de recalage de courbe (Curve Registration) a été proposée par la communauté statistique [6] pour "recaler" ou "resynchroniser" les signaux. Cette opération consiste à transformer les différentes échelles temporelles des signaux en une échelle dite de référence éliminant ainsi les variations non linéaires. Cette transformation s'effectue en estimant des fonctions temporelles croissantes qui une fois appliquées aux signaux permettent d'obtenir des versions réalignées ou "recalées" de ceux-ci [13]. Dans la terminologie d'ingénieur, le terme "d'alignement temporel non linéaire" (time warping) est employé pour définir l'opération [13]. A partir de ces signaux réalignés, il est possible d'estimer une nouvelle moyenne d'ensemble, définie comme la moyenne structurelle et qui contient la structure commune cadencée à l'échelle de référence.

Pour résumer, nous supposons l'existence de N signaux $x_i(t)$ définis sur l'intervalle temporel $t \in [0, T] \subset \mathbb{R}$. Ces signaux sont générés par le modèle suivant :

$$x_i(t) = a_i \mu\{v_i(t)\} + \varepsilon_i(t), \quad t \in [0, T], \quad i = 1, ..., N \tag{1.1}$$

où μ est la moyenne structurelle, les termes v_i sont des fonctions monotones croissantes décrivant les fluctuations temporelles ($v_i(0) = 0, v_i(T) = T$), les a_i sont des coefficients constants décrivant

la variabilité d'amplitude et enfin les termes ε_i sont des termes aléatoires de bruit. Pour que le modèle soit identifiable et admette une écriture unique il faut que les conditions suivantes soit respectées [13], [14] :$E[\varepsilon_i] = 0$ pour tout $t \in [0,T]$,$a_i > 0$, $\overline{a} = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} a_i = 1$ et $\overline{h}(t) = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} h_i(t) = t$ pour tout $t \in [0,T], h_i = v_i^{-1}$. Si nous voulons calculer la moyenne arithmétique des x_i, nous obtenons

$$\overline{x}(t) = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} a_i \mu\{v_i(t)\} \tag{1.2}$$

D'après cette dernière équation, il est clair que $\overline{x}$ et μ sont différents. L'utilisation de la moyenne arithmétique est inadéquate si nous voulons estimer μ. En effet, la moyenne arithmétique est influencée par les fluctuations d'amplitude et temporelles. Comme nous pouvons le voir en figure 1.1, la moyenne arithmétique est une version lissée de la moyenne structurelle. Dans le cas linéaire (variations affine), il a été démontré que la moyenne arithmétique est le produit du filtrage de la moyenne structurelle (fonction de forme) par deux filtres, mis en cascade, et correspondant à un filtre invariant par changement d'échelle suivi d'un filtre invariant par translation [15]. Pour estimer μ, il faut donc estimer les fonctions inverses, non directement observables, h_i (warping) et les coefficients d'amplitude a_i. Un estimateur de μ peut avoir l'expression suivante :

$$\widehat{\mu}(t) = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} x_i\{\widehat{h}_i(t)\} \tag{1.3}$$

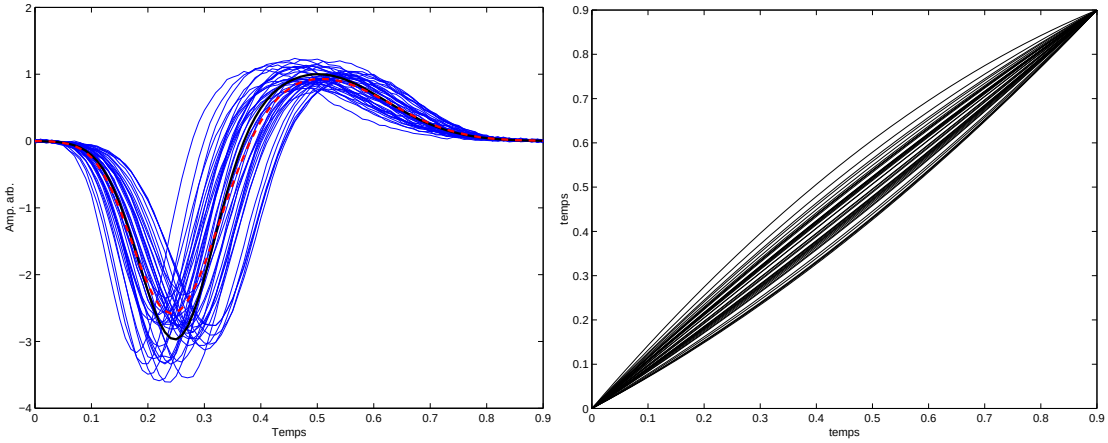
ou $\widehat{\mu}$ est la moyenne structurelle estimée, $\widehat{h}$ sont les "warping" estimés. Si les conditions d'identifiabilité du modèle sont vérifiées alors $\widehat{\mu}$ est un estimateur consistant de μ.
L'estimation de μ et h_i et le recalage des signaux x_i peuvent généralement se formuler comme un problème variationnel : trouver un ensemble de transformations h_i qui minimise, sous contrainte, la fonctionnelle globale suivante [16] :

$$L_{x_i,\mu}(h_i) = D(x_i \circ h_i, \mu) + \lambda S(h_i) \tag{1.4}$$

où S est une mesure de régularité des h_i, D quantifie la qualité de l'alignement des signaux $x_i \circ h_i$ à μ, et λ est un paramètre de régularisation qui permet de trouver un compromis entre des transformations temporelles suffisamment lisses et qui conduisent en même temps à un bon alignement. Le terme D peut être une mesure d'ensemble de quelques points structuraux entre x_i et μ à mettre en correspondance ou une mesure globale (corrélation, moments) ou une distance entre les deux signaux. La contrainte de régularité, exprimée par S, a pour but de trouver un ensemble de transformations h_i qui ne déforme pas trop les signaux x_i (apparition de formes aberrantes). D'après ces définitions, nous pouvons donc distinguer les approches qui alignent quelques points structuraux et d'autres qui recherchent un alignement global des signaux.

Le recalage des signaux a fait l'objet de nombreux travaux cette dernière décade. Plusieurs approches d'estimation ont été proposées et diffèrent selon l'a priori concernant les fluctuations temporelles. En effet, nous pouvons distinguer les méthodes d'estimation des warpings et qui ne disposent d'aucun a priori sur la nature des fluctuations temporelles et les méthodes qui décomposent les h_i sur une base particulière (ex : splines, modèle de régression, polynômes etc..). Nous allons passer en revue brièvement les différentes approches de recalage de signaux décrites dans la littérature.

L'approche Dynamic Time Warping (DTW) a été proposée par Sakoe et Chiba [17] et appliquée pour recaler des signaux de parole. La méthode consiste en la recherche d'un chemin temporel optimal (warping) par programmation dynamique permettant le meilleur ajustement



(a) Potentiels d'action composites simulés, moyenne arithmétique (tiré) et moyenne structurelle (gras).

(b) fonctions temporelles v_i.

FIG. 1.1 – Illustration du modèle de variabilité des signaux.

entre deux signaux. Wang et Gasser [13], [18] ont amélioré l'approche en introduisant un nouveau critère d'ajustement et un algorithme permettant l'estimation de la moyenne structurelle. Une autre manière de faire est de considérer le recalage de points structuraux, définie comme l'approche Landmark Registration (LR), décrite dans [19]. Cette approche est performante dans le cas où les points structuraux sont clairement identifiables. Récemment, James a proposé une méthode de recalage de signaux basée sur l'ajustement des moments d'ordre supérieur des signaux considérés comme des densités de probabilité de variables aléatoires [20]. En effet, l'auteur justifie l'utilisation des moments par leur capacité à décrire la variabilité de forme des signaux. Cette dernière approche travaille dans un cadre plus large que le cadre conventionnel du recalage de courbes et plus proche du cadre de moyennage de forme que nous proposons dans ce chapitre. Nous illustrerons cette extension théorique récente de la théorie de recalage des signaux par la présentation d'une approche de même type, le moyennage fonctionnel convexe [21], en section 1.2.2.

La première paramétrisation des warpings fut de considérer un modèle simple de décalage $h_i(t) = t - d_i$. Dans ce cadre, nous pouvons citer l'approche de recalage par maximum de vraisemblance [22]. Par la suite, des modèles plus complexes furent proposés dans des approches d'alignement global. Nous pouvons citer la paramétrisation des warpings en fonction de leur courbure par Ramsay et al. [8] dans l'approche de recalage monotone continu ou Continuous Monotone Registration (CMR) ; l'utilisation de modèles de régression locaux dans l'approche de recalage par régression locale ou Local Regression Registration (LRR) dans Kneip et al. [23] ; la décomposition sur une base commune estimée à partir de tous les signaux dans l'approche Self Modelling Registration (SMR) de Gervini et Gasser [14] et, récemment, la décomposition sur des polynômes fractionnels dans [24].

Concernant l'alignement des points structuraux (LR), Bigot a proposé une approche d'identification automatisée et indirecte des positions des points structuraux par décomposition des signaux sur une base d'ondelettes continues [25].

Dans le domaine biomédical, ces différentes approches de réalignement ont été utilisées dans différentes applications. L'approche DTW et sa version améliorée ont été appliquées dans le recalage des signaux biomédicaux. Pour l'algorithme de base, nous pouvons citer les travaux de Huang et al. [26] et Picton et al. [27] dans la classification des formes d'EEG et ceux de Gupta et al. [28] dans le réalignement des ERP (Event Related Potentials). Cuesta et al. [29] utilisent le DTW de base pour classifier d'importantes bases de données de signaux ECG issus de Holter (enregistrements de longue durée). Concernant le DTW amélioré, nous pouvons citer les travaux de Wang et al. [30] sur le recalage des ERP. L'approche CMR a été appliquée au recalage de signaux issus de la marche [31]. Le recalage par alignement local et sa version automatisée par transformation en ondelettes continues ont été appliqués dans le réalignement et la classification de distributions de ganglioside pour la compréhension du phénomène de vieillissement des tissus cérébraux [32], [25]. Nous discuterons plus en détails cet aspect de partionnement de forme en section 1.3.

Pour illustrer la variété des approches d'estimation de moyenne structurelle, nous allons décrire plus en détails deux approches particulières : DTW et SMR.

Dynamic Time Warping (DTW)

La programmation dynamique temporelle (DTW) a été mise au point par Sakoe et Chiba [17] pour aligner une courbe par rapport à une autre sans aucune paramétrisation des warping. Elle fut appliquée en reconnaissance vocale pour aligner des signaux de parole présentant des dynamiques temporelles différentes.
Cette approche a été par la suite améliorée par Wang et Gasser [13], [18] en introduisant une nouvelle fonction de coût d'alignement. Cette fonction prend en compte l'alignement des dérivées premières des signaux. Cet ajout permet de mieux réaligner les points structuraux comme les extrema. Les auteurs proposent aussi un algorithme d'alignement global d'un ensemble de signaux. Cet algorithme itératif est basé sur la méthode de "Procrustes" décrite dans [6]. Cette méthode consiste à forcer itérativement un ensemble de signaux à s'ajuster, par un jeu de transformations, à un signal de référence en utilisant un critère de minimisation. Une seconde étape est la mise à jour du signal de référence et du jeu de transformations. L'opération itérative s'arrête lorsqu'il y a convergence du critère vers un minimum stable. Cette approche permet l'estimation de la moyenne structurelle et des warpings de cet ensemble. En général, l'algorithme est initialisé avec la moyenne arithmétique de l'ensemble.

Ainsi, nous pouvons définir, pour aligner N signaux réels $x_i(t)$ définis dans l'intervalle $t \in [0,1]$, le signal de référence $\eta_0^{(k)}$ et sa dérivée première $\eta_1^{(k)}$ à l'itération k comme suit avec i allant de 1 à N :

$$\eta_0^{(k)} = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} \overline{x}_i(\widehat{h}_i^{(k-1)}(t))$$
$$\eta_1^{(k)} = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} \overline{x'}_i(\widehat{h}_i^{(k-1)}(t)) \tag{1.5}$$

où les termes $\overline{x}_i = \frac{x_i}{||x_i||_\infty}$ et $\overline{x'}_i = \frac{x_i'}{||x_i'||_\infty}$ sont les signaux et leur dérivées premières respectivement normalisés en amplitude. Cette normalisation a pour but de réduire l'influence de l'amplitude sur l'opération de minimisation. Pratiquement et dans un contexte bruité, les signaux et leur dérivées premières sont estimées par la méthode de lissage par noyau (Kernel

Smoothing) proposée par Gasser et Müller [33]. Les fonctions $\widehat{h}_i^{(k-1)}$ sont les fonctions inverses de déformation temporelle ou warping estimées à l'itération $k-1$ avec à l'initialisation $\widehat{h}_i^{(0)}(t) = t$ (pas d'alignement).
L'étape de minimisation à l'itération $k > 1$ consiste à rechercher les fonctions $\widehat{h}_i^{(k)}$ définies comme le minimum parmi tout les ensembles de fonctions strictement croissantes et continûment dérivables $\widehat{w}_i$ de la fonctionnelle :

$$L_{x_i,\eta_0,\eta_1,\alpha}(\widehat{h}_i) = \int_0^1 \Big[\alpha^2\big(\overline{x}_i(\widehat{h}_i^{(k)}(t)) - \eta_0^{(k)}\big)^2 + (1-\alpha)^2\big(\overline{x'}_i(\widehat{h}_i^{(k)}(t)) - \eta_1^{(k)}\big)^2 + 2\phi(\widehat{h'}_i^{(k)}(t))\Big]dt \quad (1.6)$$

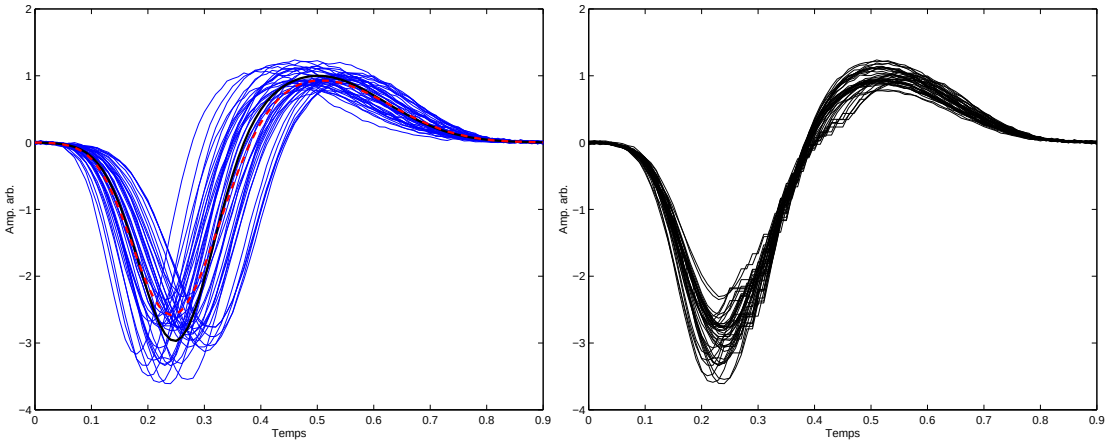
où $i = 1, .., N$, et où $\alpha \in [0, 1]$ est un paramètre qui représente le compromis entre alignement des courbes et alignement de leur dérivées. La fonction ϕ est la fonction de régularisation des $\widehat{h}_i^{(k)}$ par leurs dérivées premières. Pratiquement, cette fonction est appliquée directement sur les $\widehat{h}_i^{(k)}$ en imposant des contraintes de croissance monotone et de domaine de variation du type $|\widehat{h}_i^{(k)}(t) - t| < \theta$. Les auteurs proposent de prendre $\phi(\widehat{h}_i^{(k)}(t)) = 0.001\frac{(\widehat{h}_i^{(k)}(t)-t)^2}{1+(\widehat{h}_i^{(k)}(t)-t)^2}$. Ce terme a aussi pour but de garantir la convexité de la fonctionnelle et donc l'existence d'un minimum unique dans l'espace de variation [13]. En pratique, les auteurs proposent de résoudre le problème variationnel ci-dessus par programmation dynamique [34] en utilisant la valeur qui minimise la fonctionnelle sur trois valeurs de $\alpha = 0.3, 0.5, 0.7$. Lors de la convergence, les warpings estimés ont pour valeur $\widehat{h}_i = \widehat{h}_i^{(k)}$ et la moyenne structurelle estimée $\widehat{\mu}$ a pour expression :

$$\widehat{\mu}(t) = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} x_i(\widehat{h}_i(t)) \quad (1.7)$$

Nous pouvons voir en figure 1.2 une illustration de l'algorithme DTW modifié appliqué sur les signaux simulés exposés en figure 1.1. Les signaux consistent en 40 réalisations de 90 points répartis linéairement dans [0,T=0.9]. Ils ont la forme de potentiels d'action composites récoltés sur la cochlée. Les fluctuations temporelles sont simulées par des transformations non linéaires quadratiques de la forme $v_i(t) = t + \beta_i t(T - t)$ avec β_i qui sont des réalisations d'un processus aléatoire gaussien $\mathcal{N}_\beta(m = 0, \sigma = 0.6)$. Les paramètres d'amplitude a_i sont des réalisations d'un processus aléatoire gaussien $\mathcal{N}_a(1, 0.2)$. Le paramètre de la contrainte de domaine est égal à $\theta = 1/3$ et le nombre d'itérations de l'algorithme égale à $k = 3$. Pour le lissage éventuel des signaux et l'estimation des dérivées premières, nous utilisons la fonction **lokernm.f** téléchargeable à l'URL : **www.unizh.ch/biostat** pour calculer les estimateurs à noyau.
Nous pouvons voir, d'après les résultats obtenus, que l'approche, en présence de fluctuations temporelles importantes, retrouve la forme globale de la moyenne structurelle théorique mais sur un axe de référence biaisé. Cette erreur d'alignement est due principalement à l'initialisation avec la moyenne arithmétique. Nous discuterons plus en détails cet aspect dans l'étude comparative.

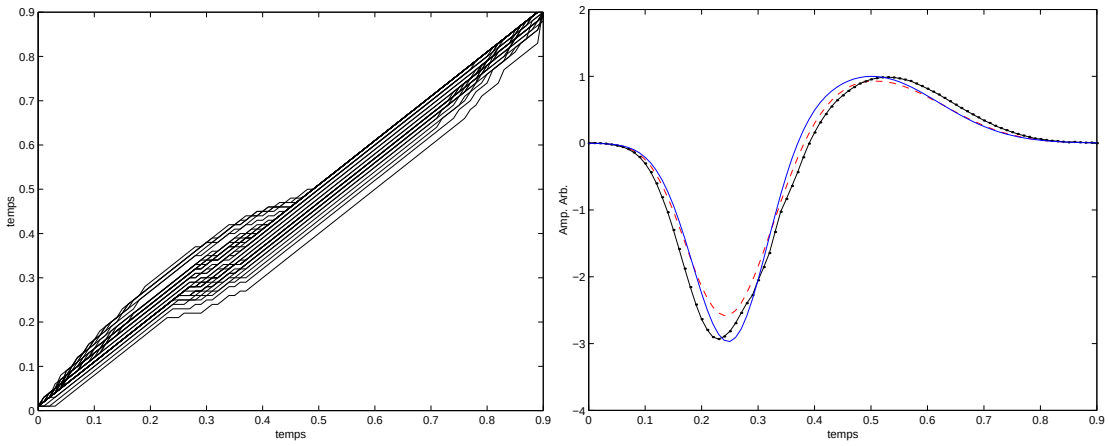
Self Modelling Registration (SMR)

Récemment, Gervini et Gasser [14] ont présenté une nouvelle méthode de recalage de signaux que nous définirons comme le recalage des signaux par automodélisation des warpings (Self Modelling Registration). Afin de recaler N signaux x_i, l'approche SMR propose de décomposer les fonctions temporelles w_i sur une base de composantes constituées de splines. Les auteurs s'inspirent de la méthode de recalage local de points structuraux (Landmark Registration) qu'ils



(a) Potentiels d'action composite simulés.

(b) Signaux réalignés par DTW.



(c) Transformations temporelles estimées $\widehat{w}_i$.

(d) Moyenne arithmétique (– –), moyenne structurelle théorique (–) et estimée par DTW (- . -).

FIG. 1.2 – Recalage de signaux et d'estimation de moyenne structurelle par DTW.

considèrent comme la meilleure approche de recalage de signaux quand l'identification des points structuraux est faisable. Ils proposent de décomposer les warpings h_i de la manière suivante :

$$h_i(t) = t + \sum_{j=1}^{q} s_{ij}\phi_j(t), \quad t \in [0,T], \quad i = 1,..,N \tag{1.8}$$

où les vecteurs de coefficients $\mathbf{s}_i = (s_{i1},..,s_{iq})^T$ satisfont à la condition $\overline{\mathbf{s}} = \mathbf{0}$ ($\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} h_i(t) = t$). Les composantes sont modélisées sous la forme $\phi_j(t) = \mathbf{c}_j^T\boldsymbol{\beta}(t)$, où $\boldsymbol{\beta}(t) = (\beta_1(t),..,\beta_p(t))^T$ est un vecteur de fonctions de base type B-spline. Ainsi, les fonctions ϕ ont une forme de cloche et sont localisées en temps. Chacune d'elles représente la variabilité temporelle sur une localité particulière du support $[0,T]$. Ces composantes peuvent être considérées comme associées à des points structuraux cachés. Pour atteindre cet objectif et respecter des conditions d'identifiabilité, les coefficients c_{ij} des splines doivent respecter certaines conditions [14]. Afin d'estimer les inconnues du modèle de variabilité décrit en (1.1) et de la décomposition des warpings décrite en (1.8), les auteurs proposent un algorithme itératif type Procrustes à deux étapes qui minimise l'erreur quadratique intégrée moyenne (Average Integrated Squared Error) :

$$\begin{aligned} AISE_N &= \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\int_0^T [x_i(t) - a_i\mu\{v_i(t)\}]^2 dt \\ &= \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\int_0^T [x_i\{h_i(t)\} - a_i\mu(t)]^2 h_i'(t) dt \end{aligned} \tag{1.9}$$

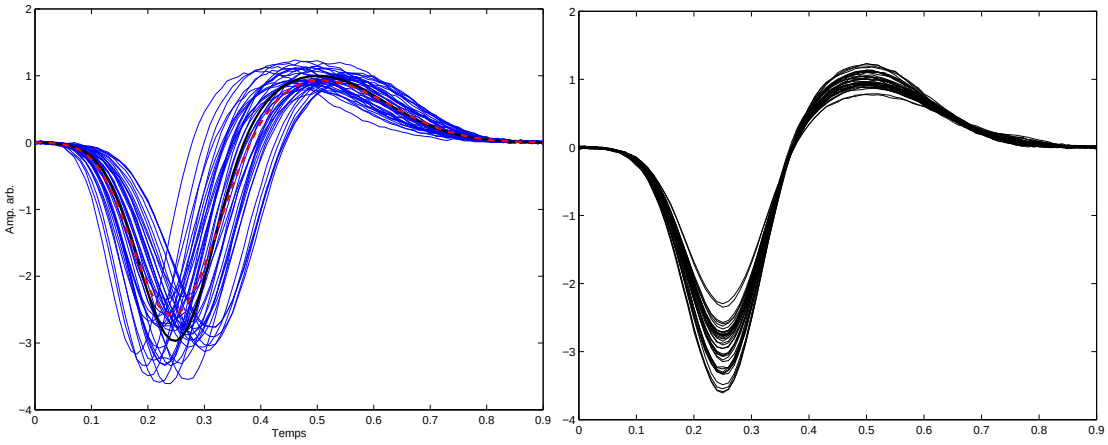
Les bornes des l'intégrales restent inchangées puisque $h_i(0) = 0$ et $h_i(T) = T$ par définition. Par dérivation partielle de cette expression, nous obtenons l'expression suivante de l'estimateur de la moyenne structurelle $\mu(t)$:

$$\widehat{\mu}(t) = \frac{\sum_{i=1}^{N} \widehat{a}_i\widehat{h}_i'(t)x_i\{\widehat{h}_i(t)\}}{\sum_{i=1}^{N}\widehat{a}_i^2\widehat{h}_i'(t)} \tag{1.10}$$

Pour estimer les a_i, il existe aussi une expression explicite mais pas pour les paramètres de décomposition (matrice $\boldsymbol{C}$ et vecteurs $\boldsymbol{s}_i$ des warpings h_i). Ceux-ci sont calculés par une méthode numérique itérative (Newton-Raphson) après transformation à chaque itération [14].

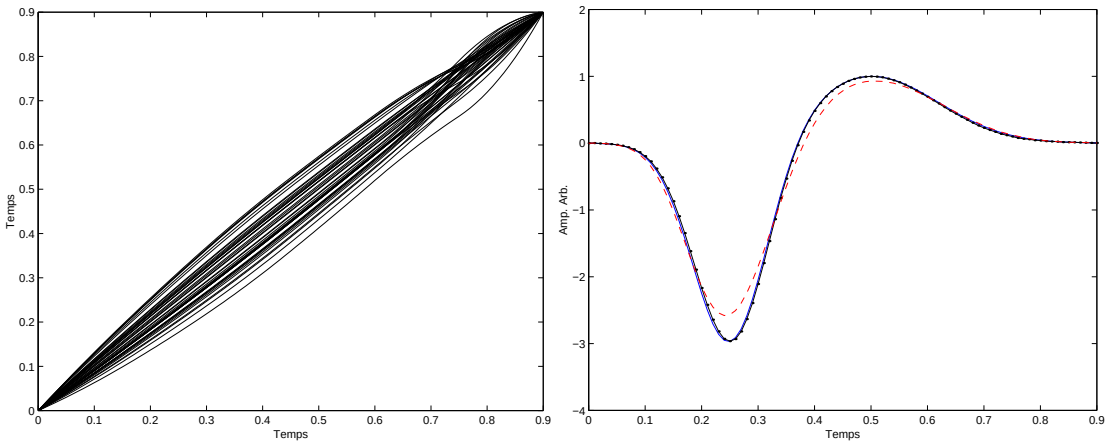
A l'initialisation de l'algorithme, le choix d'une paramétrisation adéquate des ϕ_j est cruciale. En effet, il existe $\binom{p-3}{q-1}$ combinaisons possibles. L'exploration de toutes les combinaisons est souvent infaisable. Les auteurs proposent une procédure de sélection des trois meilleures combinaisons (au sens de la minimisation de l'AISE sur quelques itérations) parmi un tirage aléatoire de M combinaisons. L'algorithme d'estimation proposé peut s'appliquer indifféremment sur les signaux lissés ou bruts. Pour le choix des paramètres p et q, les auteurs proposent une procédure de minimisation d'une mesure d'erreur de prédiction couplée à un algorithme de validation croisée [14]. Pratiquement, un petit nombre de composantes ($q \leq 4$) avec une base de B-spline à $p = 3q$ ou $p = 4q$ composantes suffisent généralement à décrire la variabilité temporelle [14].

Pour illustrer les performances de l'approche SMR, nous l'appliquons pour recaler les signaux simulés utilisés dans l'approche DTW. Nous utilisons la procédure **smreg.m** téléchargeable sur le site du premier auteur **http ://www.unizh.ch/biostat/People/Gervini**. Nous exposons les résultats obtenus en figures 1.3 et 1.4. Nous utilisons la configuration $q = 2$ et $p = 8$ avec $M = 20$ tirages aléatoires de combinaisons de ϕ_j. Nous pouvons remarquer la qualité du recalage dû en grande partie au fait que l'approche utilise une base commune à tous les signaux d'une part et à la nature "lissée" des warpings paramétrés. Nous pouvons voir en figure 1.4 que la majeure partie de la variabilité temporelle est captée par la première composante. Comme illustration



(a) Potentiels d'action composite simulés.

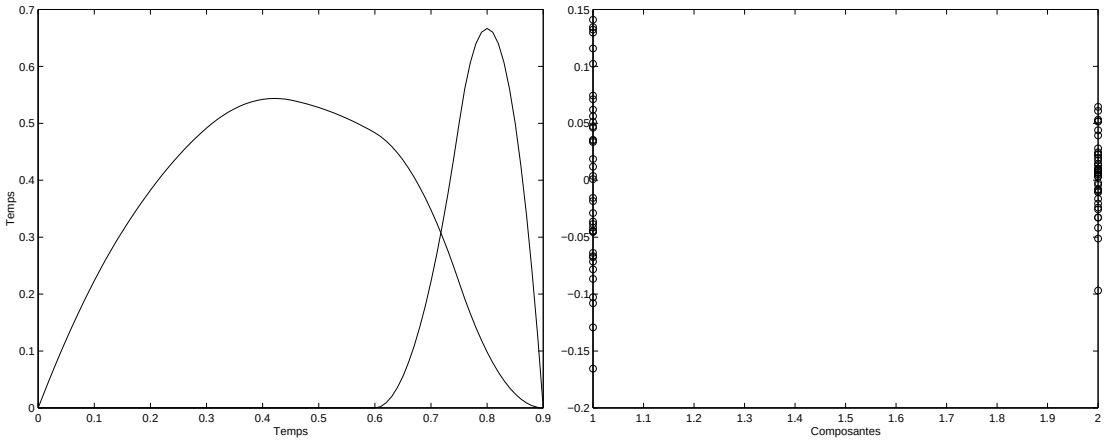
(b) Signaux réalignés par SMR.



(c) Transformations temporelles estimées $\widehat{w}_i$.

(d) Moyenne arithmétique (– –), moyenne structurelle théorique (–) et estimée par SMR (– . –).

FIG. 1.3 – Recalage de signaux et d'estimation de moyenne structurelle par SMR.



(a) Les composantes ϕ_j.

(b) Les coefficients estimés $\widehat{s}_{ij}$.

FIG. 1.4 – Paramétrisation des warpings par SMR.

sur un cas réel, Gervini et Gasser appliquent la méthode au recalage de courbes de croissance chez l'homme [14]. Ils comparent la qualité d'estimation de la position de points structuraux particuliers (pic de puberté) avec les approches LR et CMR (voir section 1.2.6). Les résultats montrent que l'approche SMR se rapproche de l'approche LR (considérée comme la référence) comparativement à l'approche CMR qui a pour principal défaut de traduire des fluctuations d'amplitude en fluctuations temporelles (phénomène de surcorrespondance ou overfitting). De plus, les auteurs montrent l'utilité de la méthode SMR pour différencier les deux sexes en fonction de la dispersion des coefficients $\widehat{s}_{ij}$ des warpings. En chapitre 2, nous utiliserons la même méthodologie pour mesurer l'influence d'un ototoxique sur la variabilité temporelle de différents potentiels évoqués. De plus, nous discuterons plus en détails les spécificités de l'approche SMR lors d'une étude comparative avec les approches ISA et DTW en section 1.2.6.

1.2.2 Estimation de la moyenne fonctionnelle convexe (Functional Convexe Averaging)

Dans cette approche, les variabilités d'amplitude et temporelle [ou plus généralement de forme] des signaux observés sont supposées être engendrées par des processus aléatoires liés à la source de génération [21]. Dans la réalité, cette définition est plausible avec les phénomènes observés et particulièrement avec les processus générant les signaux biomédicaux. A titre d'exemple, si l'on considère un potentiel d'action composite mesuré sur une électrode, nous retrouverons tout naturellement une fluctuation d'amplitude et de phase d'une réalisation à une autre du potentiel cumulé d'un ensemble de cellules (nerveuses, cardiaques, musculaires). Ces variabilités sont, entre autres, relatives à la synchronicité et aux parcours aléatoires des contributions électriques des cellules dans les tissus vivants. Comparativement aux approches de recalages de courbes, il n'y a pas de restrictions sur le type de variabilité temporelle et d'amplitude imposé sur le processus de génération par l'hypothèse de structure commune des signaux.

Ainsi, Liu et Müller [21] considèrent les signaux observés comme les réalisations de processus stochastiques à deux variables d'un espace $\mathbb{S} = \{(X(t), Y(t)), t \in [0,1]\} \subset L^2([0,1]) \times L^2([0,1])$

vers un espace transformé et observable $\mathbb{W} = \{(x, \widetilde{Y}(x)), x \in [0,T]\} \subset L^2([0,T]) \times L^2([0,T])$. Un processus observé, $\{(x, \widetilde{Y}(x)), x \in [0,T]\} \in W$, est généré par un processus latent bivarié, $\{(X(t), Y(t)), t \in [0,1]\} \in S$, à travers une carte de déformation temporelle (warping mapping), $\Psi : \mathbb{S} \mapsto \mathbb{W}$:

$$\Psi : \{(X(t), Y(t)), t \in [0,1]\} \mapsto \{(x, \widetilde{Y}(x)), x \in [0,T]\} \tag{1.11}$$

où $\widetilde{Y}(x) = Y(X^{-1}(x))$ est une réalisation des processus observables à l'échelle transformée. En pratique, seules des réalisations de ce type sont données. La carte inverse de Ψ permet de produire la représentation correspondante de cette réalisation dans l'espace temporel synchrone $\mathbb{S}$:

$$\Psi^{-1} : \{(x, \widetilde{Y}(x)), x \in [0,T]\} \mapsto \{(X(t), Y(t)), t \in [0,1]\} \tag{1.12}$$

Le processus bivarié synchronizé $\{(X(t), Y(t)), t \in [0,1]\}$ n'est pas défini d'une manière unique si l'on ne pose pas de condition sur la carte de transformation temporelle Ψ. Ces conditions ont le même objectif qu'ont celles imposées aux méthodes de recalage de courbe : garantir l'identifiabilité du modèle de génération des signaux. Ainsi, les auteurs proposent de fournir une famille de fonctions de synchronisation pour chaque $\widetilde{Y}$ [21] :

$$\eta_{\widetilde{Y}} : [0,T] \mapsto [0,1] \tag{1.13}$$

où chaque $\eta_{\widetilde{Y}}$ est monotone et inversible avec $\eta_{\widetilde{Y}}(0) = 0, \eta_{\widetilde{Y}}(T) = 1$ et $X(t) = \eta_{\widetilde{Y}}^{-1}(t)$. Il peut être ainsi défini une carte de transformations temporelles de la forme :

$$\Psi^{-1} : \{(x, \widetilde{Y}(x)), x \in [0,T]\} \mapsto \{(X(t), Y(t)), t \in [0,1]\} = \{(\eta_{\widetilde{Y}}^{-1}(t), \widetilde{Y}(\eta_{\widetilde{Y}}^{-1}(t))), t \in [0,1]\} \tag{1.14}$$

Il devient alors possible de définir une nouvelle moyenne d'ensemble, la moyenne fonctionnelle convexe (FCA) de la forme suivante dans l'espace synchrone $\mathbb{S}$:

$$\{(\mu_X(t), \mu_Y(t)), t \in [0,1]\} \in S \tag{1.15}$$

où $\mu_X(t) = E[X(t)], \mu_Y(t) = E[Y(t)]$. Ainsi, $\mu_X(t)$ correspond à la transformation temporelle moyenne et $\mu_Y(t)$ à la transformation moyenne d'amplitude. Dans l'espace $\mathbb{W}$ d'observation des signaux, la moyenne FCA est définie de la manière suivante [21] :

$$\mu_{FCA}(x) = \mu_Y(\mu_X^{-1}(x)), \quad x \in [0,T] \tag{1.16}$$

Nous pouvons remarquer que l'approche FCA utilise un espace référentiel de synchronisation absolu différent de l'espace d'observation contrairement aux approches étudiées (recalage de courbes et moyennage de forme) où l'espace de synchronisation est relatif à la moyenne d'ensemble estimée. Les auteurs proposent d'utiliser la synchronisation par l'aire des signaux pour définir les fonctions de synchronisation $\eta_{\widetilde{Y}}$ de la manière suivante :

$$\eta_{\widetilde{Y},p} = \Big[\frac{\int_0^x |\widetilde{Y}(s)|^p ds}{\int_0^T |\widetilde{Y}(s)|^p ds}\Big]^{1/p} \tag{1.17}$$

où $p > 0$ est un paramètre donné. Quand p augmente, cette carte apporte plus de poids aux zones du signal où l'aire est importante (exemple : pics) dans l'alignement des signaux.

Pour estimer la moyenne FCA de N signaux aléatoires observés $\widetilde{Y}_i, .., \widetilde{Y}_N$, les auteurs préconisent de suivre la procédure suivante, si la carte de transformation choisie est la carte de synchronisation de l'aire des signaux avec $p = 1$:

1. les fonctions de synchronisation $\eta_{\widetilde{Y}_i}(x)$ sont inversées numériquement avec un petit pas d'échantillonnage (approximation du cas continu), et les signaux synchronisés (X_i, Y_i) sont obtenus par $X_i(t) = \eta_{\widetilde{Y}_i^{-1}}(t), Y_i(t) = \widetilde{Y}_i(\eta_{\widetilde{Y}_i^{-1}}(t)), i = 1, .., N$.

2. Les moyennes $\overline{X}_N(t) = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} X_i(t)$ et $\overline{Y}_N(t) = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} Y_i(t)$ sont calculées ; $(\overline{X}_N(t), \overline{Y}_N(t))$ est transformé via la carte Ψ vers l'espace $\mathbb{W}$. On obtient alors la moyenne fonctionnelle convexe $\mu_{FCA}(x) = \overline{Y}_N(\overline{X}_N^{-1}(t)), x \in [0, T]$, où $\overline{X}_N$ est numériquement inversé.

Simulation

Pour illustrer l'approche, nous générons $N = 50$ signaux $\widetilde{Y}_i(x), x \in [0, T = 1]$ avec un pas d'échantillonnage fin (10^{-3}) issus d'un modèle de génération simulant le processus responsable de la création des deux composantes de l'onde P de l'électrocardiogramme (voir chapitre 3). Il peut s'écrire sous la forme suivante :

$$\widetilde{Y}_i(x) = 2\alpha_{i1}\overline{g}_0(x, 0.42 + d_i, 0.06 + \sigma_i) + 2\alpha_{i2}\overline{g}_0(x, 0.58 + d_i, 0.06 + \sigma_i) + c \tag{1.18}$$

où les paramètres α_{i1} et α_{i2} sont des réalisations d'un processus aléatoire gaussien $\mathcal{N}_\alpha(1, 0.15)$. Ces paramètres génèrent dans le modèle la fluctuation stochastique d'amplitude. La composante $\overline{g}_0(x, m_i, \sigma_i)$ est un signal issu de la variable x et de forme gaussienne. Le tiré indique une normalisation en amplitude. Le signal est de moyenne et d'écart-type m_i et σ_i respectivement. Par la suite, nous utiliserons cette notation pour décrire un signal de forme gaussienne. Ce signal sert à simuler les deux composantes décalées de l'onde P relatives à la dépolarisation de chaque oreillette. Chaque composante $j = 1, 2$ a sa fluctuation d'amplitude propre représentée par α_{ij}. La fluctuation temporelle stochastique est représentée par les fluctuations d'échelle et de latence introduite par σ_i et d_i et communes aux deux composantes. Ces paramètres sont des réalisations des processus aléatoires gaussiens $\mathcal{N}_\sigma(0, 0.008)$ et $\mathcal{N}_d(0, 0.08)$ respectivement. Enfin, le paramètre c est une constante positive ajoutée au modèle pour permettre l'unicité imposée théoriquement des supports des signaux. Le signal de génération théorique μ_{gen} peut donc se définir de la manière suivante : $\mu_{gen}(x) = 2(\overline{g}_0(x, 0.42, 0.06) + \overline{g}_0(x, 0.58, 0.06)) + c$.
Dans cette simulation, nous fixons $c = 0.02$. Nous pouvons voir en figure 1.5, les signaux simulés dans l'espace observable $\mathbb{W}$ et dans l'espace synchrone $\mathbb{S}$. Nous observons aussi les transformations temporelles $X_i(t)$ ainsi que la moyenne FCA obtenue. Dans ce cas de figure, nous remarquons la qualité de l'estimation du signal non observable μ_{gen} par l'approche FCA. Nous pouvons voir l'influence importante des variabilités temporelles et d'amplitude sur la forme de la moyenne classique.

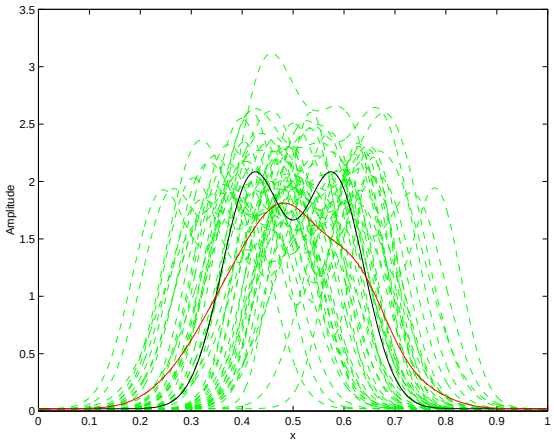
Propriétés statistiques

L'approche FCA possède certaines propriétés statistiques utiles pour la description des diverses variabilités présentes dans un ensemble de signaux. Ainsi, les auteurs proposent une norme $||.||_{FCA}$ permettant de mesurer l'écart entre deux réalisations $\widetilde{Y}_1, \widetilde{Y}_2 \in \mathbb{W}$ et définir ainsi une distance fonctionnelle convexe :

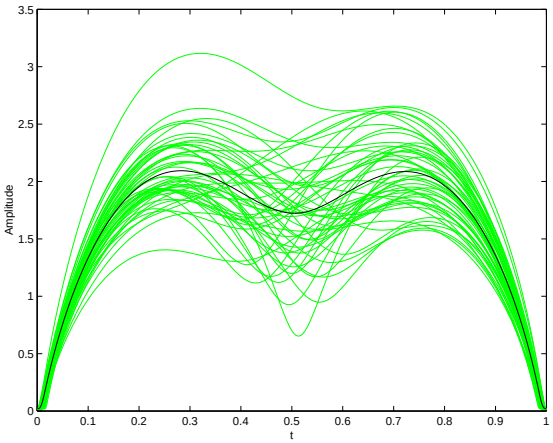
$$d_{FCA}(\widetilde{Y}_1, \widetilde{Y}_2) = ||\widetilde{Y}_1 - \widetilde{Y}_2||_{FCA} = \Big[\int_0^1 (X_1(t) - X_2(t))^2 dt + \int_0^1 (Y_1(t) - Y_2(t))^2 dt\Big]^{1/2} \tag{1.19}$$

Dotée de cette distance, la moyenne FCA possède la propriété de minimisation de la variance fonctionnelle sur un ensemble de signaux $\widetilde{Y}_1, .., \widetilde{Y}_N \in \mathbb{W}$ et décrite comme suit [Liu04] :

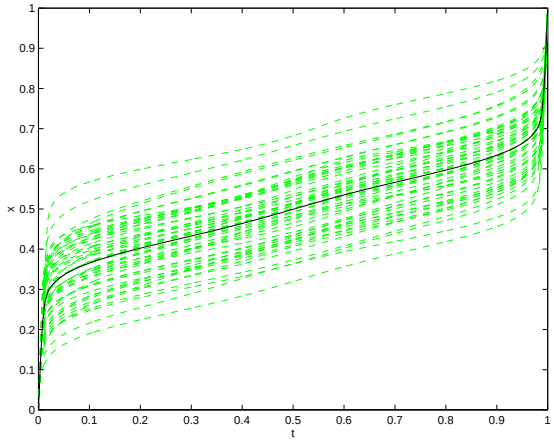
$$argmin_{\mu \in \mathbb{W}}\Big\{\sum_{i=1}^{N} d^2_{FCA}(\mu, \widetilde{Y}_i)\Big\} = \mu_{FCA} \tag{1.20}$$



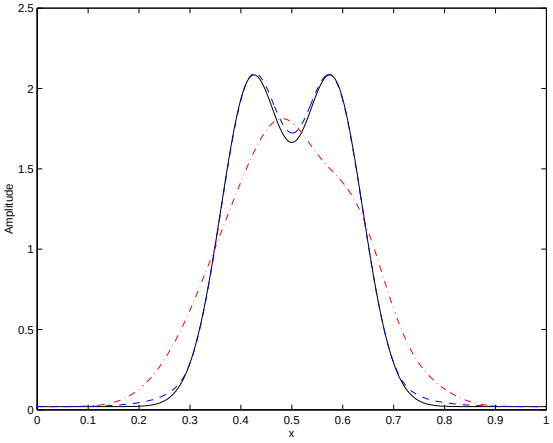
(a) Les signaux simulés $\widetilde{Y}(x)$, leur moyenne classique (rouge) et le signal de génération μ_{gen} (noir).



(b) Les signaux $Y_i(t)$ dans l'espace synchrone $\mathbb{S}$ (vert) et leur moyenne (trait noir).



(c) Les transformations temporelles X_i (tiré vert) et leur moyenne (trait noir).



(d) Moyenne FCA (– – bleu), moyenne classique (–.– rouge) et signal de génération (– noir).

FIG. 1.5 – Calcul de la moyenne FCA.

Ainsi, à l'égal de la moyenne classique dotée de la distance L^2, la moyenne FCA est le centre gravité au sens de la distance FCA de l'ensemble de signaux $\widetilde{Y}_i$. Ces résultats théoriques démontrent la cohérence de l'approche FCA dans la description statistique d'un ensemble de signaux désynchronisés [21].

1.2.3 Moyennage de forme (Integral Shape Averaging)

L'étude des écarts de forme dans un ensemble de signaux est complémentaire à l'analyse des variabilités temporelles et d'amplitudes. En effet, la forme est susceptible de contenir de l'information aidant à mieux comprendre un phénomène physique ou biologique ou pouvoir séparer des populations de signaux. La méthode des fonctions de répartitions (MFR) [35] a été proposée afin de pouvoir mesurer un écart de forme entre deux signaux positifs. Elle consiste à s'intéresser à la fonction croissante φ qui lie les intégrales normées de ces deux signaux. Cette fonction a l'avantage d'être toujours strictement croissante et de contenir toute la différence de forme entre ces deux signaux. Diverses mesures d'écart de forme ont été proposées [36] qui sont des critères de similarité respectant une formalisation de l'égalité de forme (voir section 1.3). Ces critères mesurent l'écart de forme sur la fonction φ.
Pratiquement, l'approche MFR a été appliquée pour la première fois pour mesurer des petites variations de forme sur des profils chromatographiques [37]. Dans ce cas de figure particulier, les variables aléatoires sous-jacentes "temps de séjour des molécules dans le réacteur" sont bien liées par une fonction croissante. Par la suite, la méthode a été exploitée dans un contexte plus large du traitement du signal dans des domaines divers (biomédical, imagerie, spectroscopie, etc..).

Une autre démarche complémentaire à la mesure d'écart de forme est de pouvoir calculer une moyenne sur N signaux positifs qui aurait la propriété d'être une moyenne de forme au sens des fonctions φ_i. L'approche qui suit et définie comme l'approche de moyennage de forme ou Integral Shape Averaging (ISA)[15] se propose de répondre à cette problématique.

Ainsi, nous pouvons définir un ensemble de signaux s_i à valeurs dans $\mathbb{R}^+$. Chaque signal est défini dans un intervalle temporel propre $t_i \in [b_i, d_i] \subset [0, T]$. Nous définissons les intégrales normées associées S_i comme suit dans $\mathbb{F}$ (l'espace des fonctions de répartition) :

$$S_i(t_i) = \frac{\int_{b_i}^{t_i} s_i(\tau)d\tau}{\int_{b_i}^{d_i} s_i(\tau)d\tau} \in [0, 1] \tag{1.21}$$

Pour chaque valeur de $i = 1, ..., N$ et $y \in [0, 1]$, il n'existe qu'une valeur $t_i(y)$ associée à y où :

$$S_i(t_i(y)) = y, t_i(y) = S_i^{-1}(y) \tag{1.22}$$

L'idée principale de l'approche ISA est d'associer à chaque ordonnée y la moyenne des $t_i(y)$ dans un calcul longitudinal [15] :

$$\bar{t}(y) = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} t_i(y) \tag{1.23}$$

Nous pouvons définir la fonction de répartition moyenne Γ_{ISA} (et le signal de moyenne de forme γ_{ISA} par dérivation) comme :

$$\Gamma_{ISA}(\overline{t}) = y, \overline{t} = \Gamma_{ISA}^{-1}(y) \tag{1.24}$$

En combinant ces deux dernières équations, on obtient :

$$\Gamma_{ISA}^{-1}(y) = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} S_i^{-1}(y) \tag{1.25}$$

En remplaçant dans cette dernière équation l'expression de $S_i^{-1} = \psi_i \circ \Gamma_{ISA}^{-1}$, on obtient :

$$\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} \psi_i = I \tag{1.26}$$

où I est la fonction identité. En d'autres termes, la moyenne des transformations inverses (warping) ψ_i est la fonction identité. Ce résultat est analogue à la condition imposée sur les fonctions h_i dans les approches de recalage de courbes (section 1.2.1) pour retrouver le signal de référence μ. Sauf que, dans l'approche ISA ce résultat est obtenu par définition. Nous pouvons définir le processus de génération suivant la définition précedente :

$$\begin{aligned} S_i(t_i) &= \Gamma_{ISA}(\varphi_i(t_i)), \varphi_i : t_i \in [b_i, d_i] \mapsto \bar{t} \in [b, d] \\ \Gamma_{ISA}(\bar{t}) &= S_i(\psi_i(\bar{t})), \psi_i : \bar{t} \in [b, d] \mapsto t_i \in [b_i, d_i] \end{aligned} \tag{1.27}$$

où b et d sont les bornes du support de la moyenne ISA et les fonctions φ_i et ψ_i sont des fonctions réciproques croissantes et représentent les fluctuations temporelles entre s_i et γ_{ISA} dans le domaine des intégrales normées. Ces fonctions sont responsables des variations de forme d'un signal à un autre. Concernant l'expression qui lie les signaux normalisés, nous obtenons par dérivation temporelle de l'équation (1.27) :

$$\begin{aligned} s_i^*(t_i) &= \varphi_i^{'}(t_i)\gamma_{ISA}^*(\varphi(t_i)), t_i \in [b_i, d_i] \\ \gamma_{ISA}^*(\bar{t}) &= \psi_i^{'}(t_i)s_i^*(\psi(\bar{t})), \bar{t} \in [b, d] \end{aligned} \tag{1.28}$$

où $[.]^{'}$ et $[.]^*$ dénotent l'opération de dérivation et de normalisation de surface respectivement. Si nous exprimons les expressions de (1.21) dans le domaine inverse (longitudinal) $\mathbb{F}^{-1}$, nous obtenons :

$$\begin{aligned} S_i^{-1}(y) &= \psi_i(\Gamma_{ISA}^{-1}(y)) \\ \Gamma_{ISA}^{-1}(y) &= \varphi_i(S_i^{-1}(y)), y \in [0, 1] \end{aligned} \tag{1.29}$$

Dans la section précédente, nous avons montré que l'estimation de la moyenne structurelle pouvait s'effectuer par la moyenne des signaux recalés. De la même manière, nous retrouvons la moyenne ISA par moyennage harmonique en réécrivant (1.23)[38] :

$$\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\Big(S_i^{-1} \circ \Gamma_{ISA}(t)\Big) = t \tag{1.30}$$

par dérivation en t, nous obtenons :

$$\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\Big((S_i^{-1})^{'} \circ \Gamma_{ISA}(t)\Big)\gamma_{ISA}^*(t) = 1 \tag{1.31}$$

et finalement :

$$\frac{1}{N}\Big(\sum_{i=1}^{N}\frac{1}{s_i^*(\psi_i(t))}\Big)\gamma_{ISA}^*(t) = 1 \tag{1.32}$$

où la moyenne ISA normalisée peut être interprétée comme la moyenne harmonique des signaux normalisés s_i^* et transformés par les fonctions temporelles ψ_i liant leur intégrales normées.
Pour calculer la moyenne ISA sur en ensemble de s_i signaux positifs définis dans $[0, T]$, nous respectons les étapes suivantes :

1-Calcul des intégrales normées brutes $\tilde{S}_i(t) = \frac{\int_0^t s_i(\tau)d\tau}{\int_0^T s_i(\tau)d\tau}$ sur toute la fenêtre d'observation $[0, T]$ et estimation du support temporel (b_i, d_i) de S_i par seuillage (ex : 0.001 et 0.999) sur les $\tilde{S}_i$ puis calcul des $S_i(t) = \tilde{S}_i(t), t \in [b_i, d_i]$.

2-Inversion numérique des S_i et calcul de $\Gamma_{ISA}^{-1}(y) = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} S_i^{-1}(y), y \in [0, 1]$.

3-Inversion et dérivation de $\Gamma_{ISA}^{-1}(y)$ pour obtenir la moyenne ISA normalisée en amplitude : $\gamma_{ISA}^* = \Big((\Gamma_{ISA}^{-1})^{-1}\Big)'$.

4-Mise à l'échelle en amplitude par multiplication avec l'aire moyenne :

$$\gamma_{ISA} = (\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} aire_i)\gamma_{ISA}^*, aire_i = \int_{b_i}^{d_i} s_i(\tau)d\tau \tag{1.33}$$

Si les N signaux s_i sont générés à partir d'une fonction de forme $g(t)$, leurs intégrales normées sont liées par $S_i(t) = G(\varphi_{i,G}(t))$ et $G(t) = S_i(\psi_{i,G}(t))$ où l'indice G rappelle que les fonctions temporelles lient G et S_i. Si nous appliquons ISA, nous obtenons :

$$\bar{\psi}_G(t) = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} \psi_{i,G}(t) \tag{1.34}$$

qui mène vers :

$$G(t) = \Gamma_{ISA}(\bar{\psi}_G(t)), \Gamma_{ISA}(t) = G(\breve{\varphi}_G(t)) \tag{1.35}$$

avec $\breve{\varphi}_G = (\bar{\psi}_G)^{-1}$. Finalement, nous obtenons :

$$\gamma_{ISA}^*(t) = \frac{d(\bar{\psi}_G(t))}{dt} g^*(\bar{\psi}_G(t)) \tag{1.36}$$

où le signal ISA normalisé peut être interprété comme la fonction de forme normalisée g^* transformée en temps par $\bar{\psi}_G$ et modulé en amplitude par $\frac{d(\bar{\psi}_G(t))}{dt}$.
En reprenant l'équation (1.34) et par approximation de $\psi_{i,G}$ par un polynôme d'ordre k, nous pouvons écrire :

$$\bar{\psi}_S(t) = \Big(\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} a_{0i}\Big) + \Big(\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} a_{1i}\Big)t + ... + \Big(\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} a_{ki}\Big)t^k \tag{1.37}$$

où sous une forme condensée :

$$\bar{\psi}_S(t) = \bar{a}_0 + \bar{a}_1 t + ... + \bar{a}_k t^k \tag{1.38}$$

Ces polynômes contiennent aussi bien des fluctuations temporelles que des fluctuations d'amplitude (altérant la répartition de surface) et générant la variabilité de forme. Ainsi, la moyenne ISA fournit un signal moyen au sens de ces variabilités. Ce formalisme inclut la cas particulier des transformations affines, où nous pouvons écrire $\bar{\psi}_S(t) = \bar{a}_0 + \bar{a}_1 t$ et obtenir ainsi :

$$\Gamma_{ISA}(t) = G\Big(\frac{t - \bar{a}_0}{\bar{a}_1}\Big), \gamma_{ISA}^*(t) = \frac{1}{\bar{a}_1} g^*\Big(\frac{t - \bar{a}_0}{\bar{a}_1}\Big) \tag{1.39}$$

Dans ce cas de figure, le signal ISA normalisé égale la fonction de forme normalisée à un facteur d'amplitude près.

Par construction, la méthode ISA considère les signaux à moyenner comme positifs sur leur support. Pour les signaux qui ne respectent pas cette condition et qui possèdent plusieurs alternances, il a été proposé une procédure [15] qui consiste à décomposer les signaux en deux entités positives correspondants à la partie positive $s_i^+(t)$ et partie négative $s_i^-(t)$ de s_i. Par la suite, l'ensemble de chaque partie est utilisé pour calculer le signal ISA correspondant. Le signal ISA final est reconstruit par :

$$\gamma_{ISA} = \Big(\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} aire_{i,+}\Big)\gamma^*_{ISA,+} - \Big(\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} aire_{i,-}\Big)\gamma^*_{ISA,-} \tag{1.40}$$

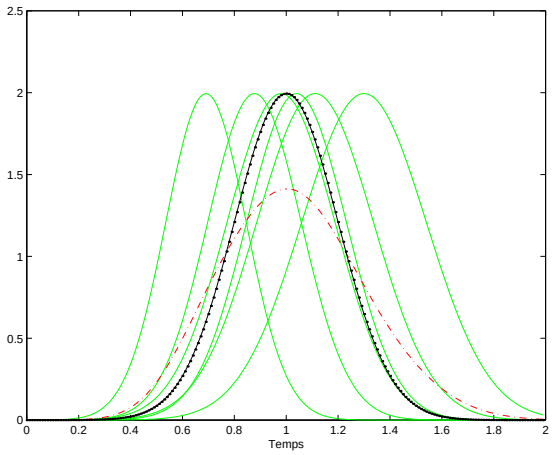
Nous utiliserons cette approche à chaque fois que nous aurons à traiter des signaux polyphasiques.

Simulation

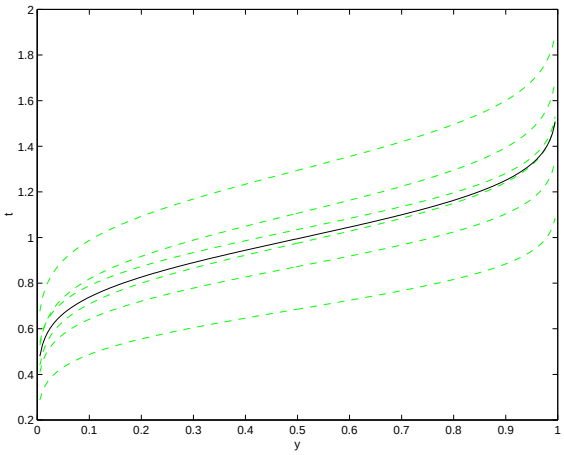
Pour illustrer l'approche ISA, nous simulons $N = 6$ signaux s_i générés à partir d'un signal gaussien $g(t, 1, 0.2)$ pour trois cas de figure : 1- les signaux sont de même forme mais décalés de manière affine, $\varphi_i(t) = A_i(t) = \frac{t-a_{0i}}{a_{1i}}$ avec $\bar{a}_0 = 0$ et $\bar{a}_1 = 1$.
2- les signaux sont de formes différentes par des transformations φ_i non linéaires qui ne changent pas le support.
3- Les signaux sont de même forme que les signaux en 2 mais on ajoute une transformation affine A_i pour changer le support des signaux ($\breve{\varphi}_{i,G} = \varphi_{i,G} \circ A_i$).

Nous pouvons voir les résultats obtenus pour les trois simulations en figure 1.6,1.7 et 1.8 respectivement. Nous retrouvons bien l'égalité de forme et de support décrite théoriquement lorsque tous les signaux sont de même forme dans les résultats de 1. Nous pouvons noter la différence importante avec la moyenne classique contaminée par les transformations temporelles. A partir des résultats de 2, nous observons que la moyenne ISA contient des caractéristiques dans sa forme qui décrivent la statistique de forme présente dans l'ensemble des signaux. Nous discuterons plus en détails cet aspect dans la section 1.3.
Les résultats de la simulation 3 illustrent la sensibilité de la moyenne ISA aux transformations temporelles en présence de variabilité de forme. En effet, dans cette simulation, nous retrouvons une moyenne qui diffère, en forme et en support, de la moyenne précédente (voir figure 1.9). Ces différences semblent être générées par l'influence des deux signaux à gauche fortement dilatés. Ainsi, par analogie avec l'influence des signaux d'amplitude importante sur la forme de la moyenne classique (transversale), les signaux aux transformations temporelles importantes ont une plus grande pondération dans le calcul de la moyenne ISA (longitudinale) et donc influencent plus la forme de la moyenne ISA. L'importance de cette différence dépend de l'interaction entre la dispersion de forme des signaux et celle des transformations temporelles. Dans la section qui suit, nous démontrerons mathématiquement cette influence dans le cas affine.

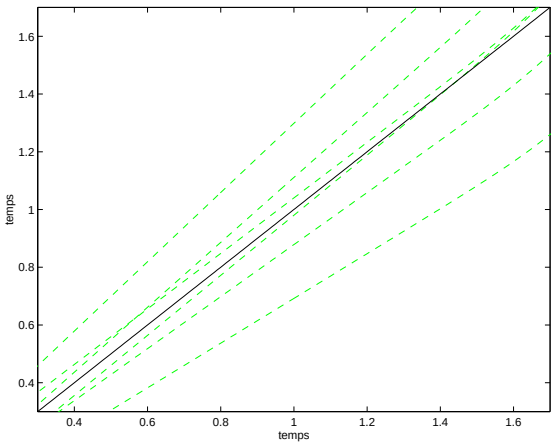
La méthode ISA a été proposée dans [15] et enrichie théoriquement dans le cadre d'une étude comparative avec les approches de recalage de courbes dans [38]. Pratiquement, elle a été appliquée au classement de signaux pour séparer des populations d'onde P de l'ECG dans des contextes sain [39] et pathologique pour détecter la fibrillation auriculaire [40], cette dernière application sera décrite en détails au chapitre 3. L'algorithme de classement employait



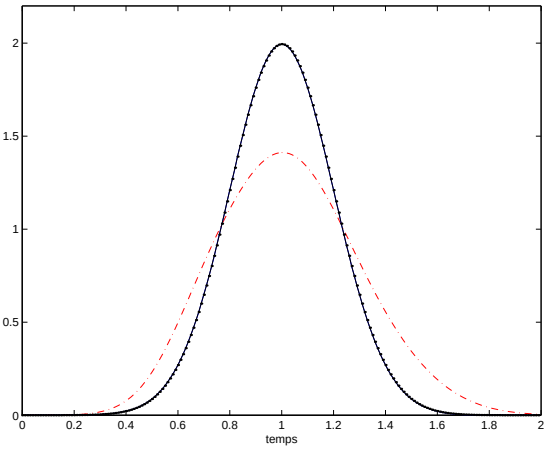
(a) Les signaux simulés $s_i(t)$(trait vert),leur moyenne classique (– – rouge) et le signal de génération (–.– noir).



(b) Les fonctions de répartitions inverses $S_i^{-1}(y)$ (tiré bleu) et leur moyenne (trait noir).

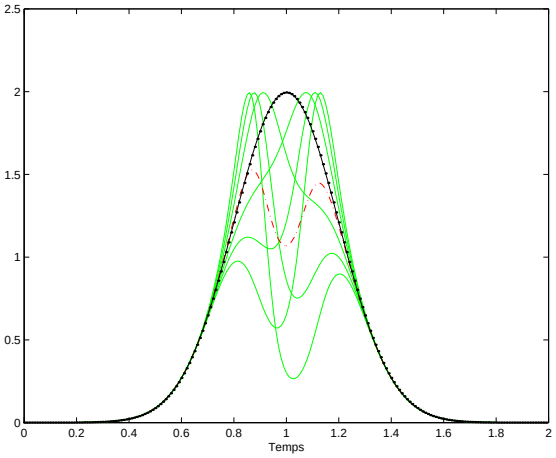


(c) Les transformations temporelles ψ_i (tiré bleu) et leur moyenne (trait noir).

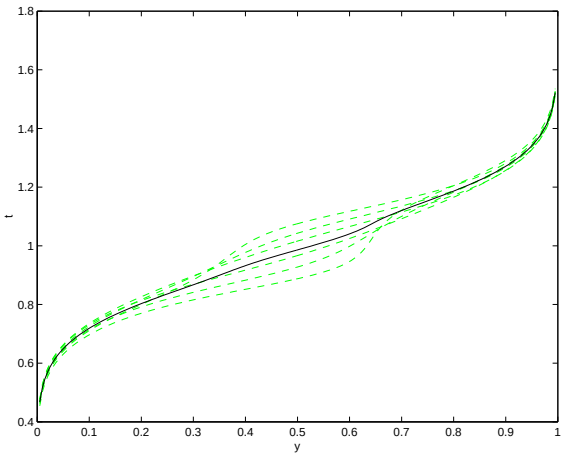


(d) Moyenne classique (– – rouge), signal de génération (–.– noir) et moyenne ISA (– bleu)..

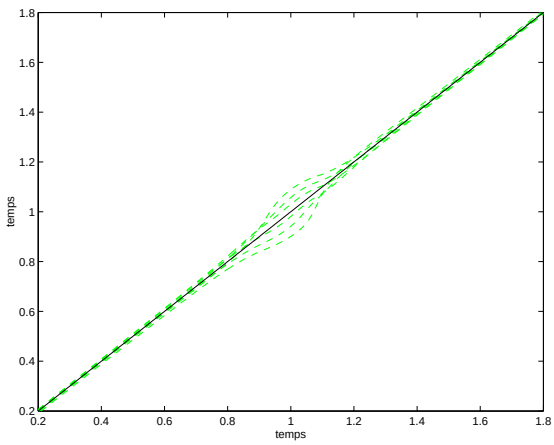
FIG. 1.6 – Moyenne ISA et forme commune et fluctuations temporelles affines.



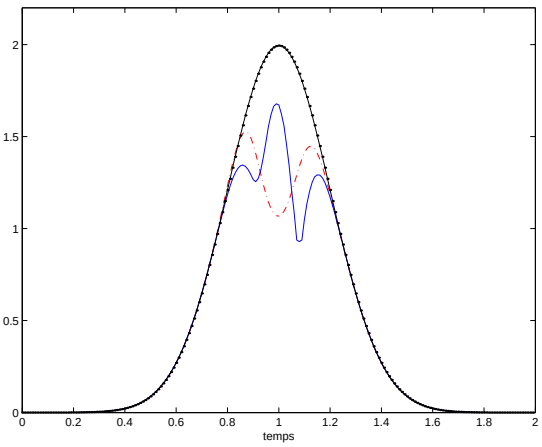
(a) Les signaux simulés $s_i(t)$(trait vert),leur moyenne classique (– – rouge) et le signal de génération (–.– noir).



(b) Les fonctions de répartitions inverses $S_i^{-1}(y)$ (tiré vert) et leur moyenne (trait noir).

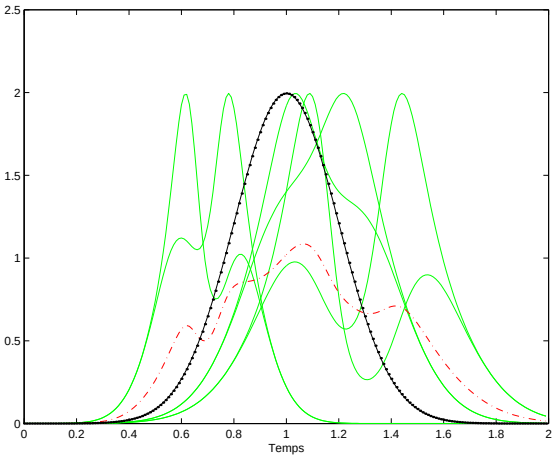


(c) Les transformations temporelles ψ_i (tiré vert) et leur moyenne (trait noir).

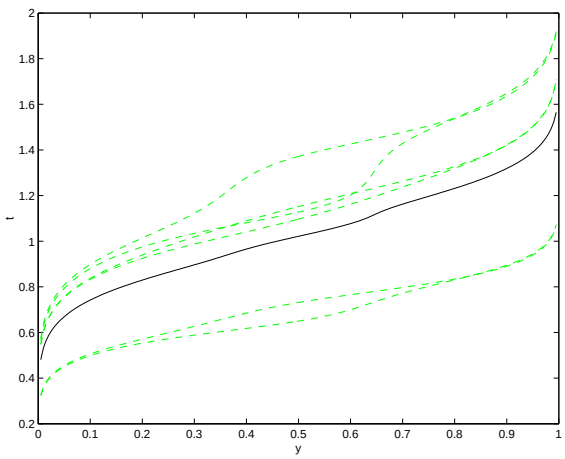


(d) Moyenne classique (– – rouge), signal de génération (–.– noir) et moyenne ISA (– bleu).

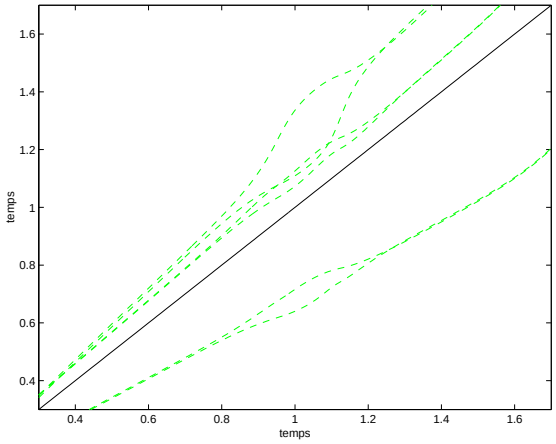
FIG. 1.7 – Moyenne ISA et formes différentes sur un support temporel commun.



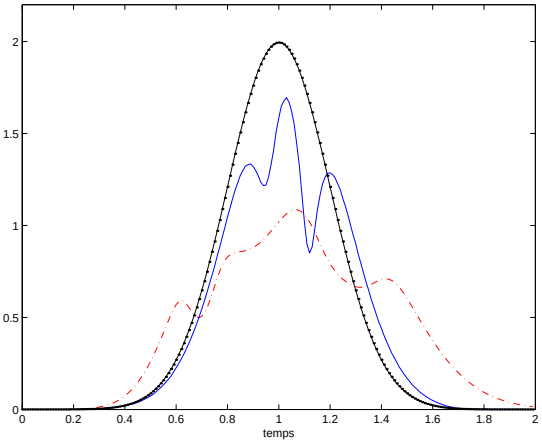
(a) Les signaux simulés $s_i(t)$(trait vert),leur moyenne classique (– – rouge) et le signal de génération (–.– noir).



(b) Les fonctions de répartitions inverses $S_i^{-1}(y)$ (tiré vert) et leur moyenne (trait noir).



(c) Les transformations temporelles ψ_i (tiré vert) et leur moyenne (trait noir).



(d) Moyenne classique (– – rouge), signal de génération (–.– noir) et moyenne ISA (– bleu).

FIG. 1.8 – Moyenne ISA et formes différentes avec fluctuations temporelles affines.

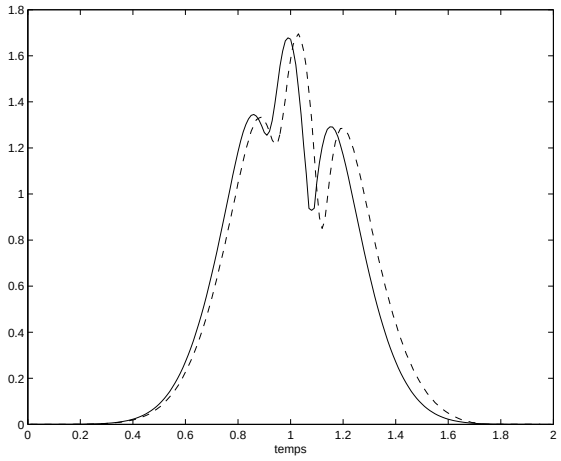


FIG. 1.9 – Moyenne ISA (normalisée en amplitude) sans transformations affines (–) et moyenne ISA (normalisée en amplitude) en présence de transformations affines (– –).

une pseudo-distance de forme (critère de similarité) basée sur la méthode des fonctions de répartitions (MFR). Les résultats furent probants mais l'approche souffrait de lacunes théoriques empêchant la mesure de l'optimalité de la méthode dans le partitionnement de forme (voir section 1.3).

En effet, si nous voulons mesurer ou partitionner la variabilité de forme indépendamment de la présence de transformations temporelles affines, il nous faudrait une moyenne de forme invariante à celles-ci et si possible dotée d'une distance de forme respectant le modèle de forme invariante ou Shape Invariant Model [41] (voir section 1.3). Malheureusement, la moyenne ISA et le critère de similarité MFR ne possèdent pas ces propriétés. Nous allons donner une réponse à cette problématique en présentant le moyennage de forme corrigé (en anglais Corrected Integral Shape Averaging) dans la section qui suit.

1.2.4 Moyennage de forme corrigé (Corrected Integral Shape Averaging)

Dans cette section, nous présentons un nouveau modèle de génération de signaux qui tient compte explicitement de la présence de variabilité de forme et de variabilité temporelle de type affine. L'objectif est de pouvoir estimer ces deux entités pour corriger l'influence du mélange sur la forme de la moyenne ISA (voir section précédente) et ainsi avoir accès au signal de forme moyenne intrinsèque par estimation de la moyenne de forme corrigée CISA. Pour atteindre cet objectif, nous proposons une méthode d'estimation conjointe itérative et avec contraintes. L'approche permet aussi de fournir une distance de forme au sens du modèle de forme invariant (SIM) [41]. Une première tentative de formalisation du problème a été entreprise dans [42] et appliquée dans une opération de classement de signaux [43]. Mais le formalisme proposé souffrait de certaines lacunes théoriques que nous essaierons de combler dans ce qui suit. Nous commençons d'abord par définir le nouveau modèle de génération de N signaux s_i en partant du formalisme de l'approche ISA. Ainsi, nous proposons une nouvelle paramétrisation de φ_i :

$$\begin{aligned} \varphi_i &= \upsilon_i \circ A_i, \quad \psi_i = A_i^{-1} \circ \omega_i \quad \forall\ i = 1, 2, \ldots, N \\ \upsilon_i(t) &= t + m_i(t), \quad \upsilon_i^{-1}(t) = \omega_i(t) = t + n_i(t), \forall\ t \end{aligned} \tag{1.41}$$

où $A_i(t) = \alpha_i t + \beta_i, \alpha_i \in \mathbb{R}^+, \beta_i \in \mathbb{R}$, est une fonction croissante affine qui génère de la variabilité temporelle (échelle et jitter). Le second élément, υ_i, est une fonction croissante monotone et non linéaire qui représente les fluctuations de forme relative à la moyenne sur un support temporel commun. Sa fonction inverse ω_i peut être décomposée en fonction identité et une fonction n_i qui incarne le comportement non linéaire de ω_i. Les deux éléments, temporel et de forme, peuvent être considérés comme des transformations temporelles (warping) liant les fonctions de répartition des signaux à celle de la moyenne de forme CISA. Ainsi, nous pouvons écrire :

$$S_i = \Gamma_{CISA} \circ \upsilon_i \circ A_i, \quad \Gamma_{CISA} = S_i \circ A_i^{-1} \circ \omega_i, \quad \forall \ i = 1, 2, \ldots, N \tag{1.42}$$

Nous définissons le modèle proposé liant les S_i et le signal référence de forme comme le modèle de moyennage corrigé de forme (CISA) et le signal de référence Γ_{CISA} comme la moyenne de forme corrigée ou signal CISA dans le domaine $\mathbb{F}$. Ce modèle est identifiable sous certaines conditions (voir la démonstration d'identifiabilité). Les conditions qui garantissent l'unicité de la paramétrisation présentée du modèle et de la moyenne CISA sont :

$$\begin{gathered} \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} \frac{1}{\alpha_i} = 1, \alpha_i \in \mathbb{R}^+, \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} \frac{\beta_i}{\alpha_i} = 0, \quad \forall i = 1 : N \\ n_i(b) = 0, n_i(d) = 0, \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} n_i(t) = 0 \quad \forall t, \end{gathered} \tag{1.43}$$

où b and d sont les bornes du support temporel du signal CISA. Les contraintes sur les fonctions n_i garantissent d'avoir des fluctuations de forme relatives centrées sur la moyenne CISA et définies sur un support temporel commun. Les conditions sur les fonctions affines garantissent leur stricte croissance et qu'elles soient centrées sur le support de la moyenne CISA. En d'autres termes, la fluctuation de forme ne peut changer le support temporel. La composition des deux éléments de φ_i peut être interprétée comme une fluctuation de forme cadencée ou transformée sur un nouveau support temporel par la fonction affine A_i et appliquée sur la moyenne CISA pour obtenir les réalisations observées s_i. Cette modélisation est cohérente avec la réalité des processus biologiques où les variations de forme et de support se mélangent dans le processus de génération des signaux. Grâce à l'opération d'intégration, il est possible de réunir les deux effets dans une seule fonction temporelle φ_i. Pour observer l'effet des deux composantes sur les signaux originaux (normalisés en surface), nous effectuons une dérivation temporelle (notée $'$) sur les S_i :

$$s_i^* = \alpha_i(\upsilon_i^{'} \circ A_i)(\gamma_{CISA}^* \circ \upsilon_i \circ A_i) \quad \forall \ i = 1, 2, \ldots, N \tag{1.44}$$

L'équation (1.44) montre comment les fluctuations de forme et temporelles se combinent pour donner naissance aux signaux s_i^*. Nous notons que les transformations affines agissent sur la phase des signaux s_i^* et leur fonctions de répartition S_i de la même manière. On observe aussi comment le terme υ_i module l'amplitude du signal par le biais de sa dérivée. Si nous exprimons l'équation (1.42) dans le domaine inverse $\mathbb{F}^{-1}$, nous obtenons :

$$S_i^{-1} = \psi_i \circ \Gamma_{CISA}^{-1} = A_i^{-1} \circ \omega_i \circ \Gamma_{CISA}^{-1} \quad \forall \ i = 1, 2, \ldots, N \tag{1.45}$$

En remplaçant dans (1.45) A_i^{-1} et ω_i par leurs expressions en fonction de $y \in [0, 1]$, on obtient :

$$S_i^{-1}(y) = \{\Gamma_{CISA}^{-1}(y) + n_i\{\Gamma_{CISA}^{-1}(y)\} - \beta_i\}/\alpha_i \quad \forall i = 1, N \tag{1.46}$$

Nous pouvons réécrire cette dernière équation sous la forme :

$$\Gamma_{CISA}^{-1}(y) = \alpha_i S_i^{-1}(y) + \beta_i - n_i\{\Gamma_{CISA}^{-1}(y)\} \quad \forall i = 1, N \tag{1.47}$$

Nous utiliserons cette dernière équation pour la phase d'estimation des inconnues du modèle. En effet, les paramètres temporels inconnus, α_i et β_i, décrivent une régression linéaire entre

la moyenne CISA à estimer et les S_i^{-1} arbitraires, avec un terme non paramétrique à estimer $n_i\{\widetilde{S}^{-1}(y)\}$ representant la fluctuation de forme. Cette équation est plus facile à utiliser pour la phase d'estimation que son expression équivalente dans $\mathbb{F}$. Dans le prochain paragraphe, nous présentons une méthode d'estimation qui utilise cette équation pour déterminer conjointement toute les inconnues du modèle. Comme pour l'approche ISA, la présentation théorique s'appuie sur le caractère continu des signaux mais, en pratique, les expressions mathématiques peuvent être discrétisées.

Estimation conjointe des fonctions et paramètres du modèle CISA

Nous utilisons l'équation (1.47) pour l'estimation des paramètres et fonctions du modèle. Pour cela, nous la réécrivons en incluant un terme additionnel de bruit de modélisation $\varepsilon_i(y)$:

$$\mu(y) = \alpha_i z_i(y) + \beta_i + w_i(y) + \varepsilon_i(y) \quad \forall \ i = 1, 2, \ldots, N, y \in [0, 1] \tag{1.48}$$

où $\mu = \Gamma_{CISA}^{-1}$ est définie comme le signal CISA $\mathbb{F}^{-1}$, $z_i = S_i^{-1}$ et $w_i = -n_i \circ \Gamma_{CISA}^{-1}$. Nous supposons que la séquence de bruit provient d'un processus aléatoire gaussien de faible amplitude de part l'opération de lissage par intégration. Nous proposons d'estimer les inconnues du modèle en utilisant la méthode de Procrustes adaptée au recalage de courbes [8], [6]. Comme nous l'avons décrit précédemment, l'approche consiste à forcer un ensemble de signaux à correspondre à un signal de référence par minimisation d'un critère. Cette procédure est adaptée à notre cas de figure où d'après l'équation (1.48) l'opération de recalage s'effectue par correction sur l'amplitude dans le domaine inverse $\mathbb{F}^{-1}$. De plus, les inconnues $(\alpha_i, \beta_i, w_i, \mu)$ du modèle apparaissent linéairement dans l'équation. Nous proposons d'estimer le signal CISA et les autres termes en minimisant le critère suivant défini comme l'Erreur Quadratique Intégrée Moyenne (EQIM) :

$$min_{\mu,(\alpha_i,\beta_i),w_i} EQIM_N = min\{1/N \sum_{i=1}^{N} \int_0^1 \{\mu(y) - [\alpha_i z_i(y) + \beta_i + w_i(y)]\}^2 dy\} \tag{1.49}$$

où le terme $\alpha_i z_i(y) + \beta_i$ correspond aux signaux recalés par transformation affine et $w_i(y)$ est le terme de différence de forme qui reste à ajouter pour garantir la stricte égalité au signal CISA. D'un point de vue d'implémentation, nous utiliserons des séquences échantillonnées dans l'intervalle $[1, M]$ (correspondant à $[0, 1]$). Ainsi, nous pouvons réécrire le critère sous la forme :

$$EQIM_{N,M} = 1/N \sum_{i=1}^{N} \sum_{j=1}^{M} \{\mu(j) - [\alpha_i z_i(j) + \beta_i + w_i(j)]\}^2 \tag{1.50}$$

Notre problème est un problème complexe d'optimisation non-linéaire, avec un nombre important de degrés de liberté pour optimiser. A titre d'exemple, dans l'équation (1.50) il y a un total de $M + 2N + MN$ paramètres libres. Nous proposons de minimiser ce critère de manière itérative en appliquant les contraintes d'identifiabilité du modèle et ainsi restreindre l'espace d'optimisation. L'algorithme se partage en plusieurs étapes incluant l'initialisation et l'estimation des paramètres temporels, des fonctions de fluctuations de forme et du signal CISA. Pour plus de clarté, l'index relatif à l'itération est délibérément omis. Les étapes de l'algorithme sont :

1. Initialisation :
- $\hat{\mu} = \bar{z}_i$ (initialisation avec le signal ISA)
- $\hat{w}_i(j) = 0$, $i = 1, 2, \ldots, N$, $j = 1, 2, \ldots, M$

2. Estimation des paramètres temporels :
Les paramètres temporels α_i et β_i sont estimés pour chaque valeur de i par minimisation quadratique d'une régression linéaire. Les expressions résultantes sont :

$$\begin{aligned}\hat{\alpha_i} &= \frac{N(\sum \hat{\mu} z_i - \sum \hat{w}_i z_i) + \sum z_i (\sum \hat{w}_i - \sum \hat{\mu})}{N \sum z_i^2 - (\sum z_i)^2} \\ \hat{\beta_i} &= \frac{\sum z_i^2 (\sum \hat{\mu} - \sum \hat{w}_i) - \sum z_i (\sum \hat{w}_i z_i - \sum \hat{\mu} z_i)}{N \sum z_i^2 - (\sum z_i)^2}\end{aligned} \tag{1.51}$$

où les sommes sont effectuées de $j = 1$ à M et $\hat{\mu}$ et $\hat{w}_i$ sont le signal référence de forme et les fonctions de fluctuations de forme estimés respectivement à l'itération précédente. Nous appliquons la contrainte sur les transformations affines ($\frac{1}{N} \sum A_i^{-1}(t) = t$) par la procédure suivante :

$$\widetilde{A}_i^{-1} = \widehat{A}_i^{-1} - \overline{\widehat{A}_i^{-1}} + I \tag{1.52}$$

où la fonction I est la fonction identité, $\overline{\widehat{A}_i^{-1}} = 1/N \sum_{i=1}^{N} \widehat{A}_i^{-1}$, et $\widehat{A}_i^{-1}(t) = (t - \hat{\beta}_i)/\hat{\alpha}_i$ sont les fonctions affines inverses estimées. Par la suite, nous pouvons définir les versions recalées g_i des z_i avec l'expression : $\hat{g}_i = \widetilde{A}_i \circ z_i$ calculée par interpolation.

3. Estimation des fonctions de fluctuations de forme :
Afin d'estimer les termes w_i, nous proposons d'utiliser l'expression suivante :

$$\tilde{w}_i = \hat{\mu} - \hat{g}_i \tag{1.53}$$

Nous appliquons les contraintes relatives aux fluctuations de forme estimées $\tilde{w}_i$. La première oblige $\tilde{w}_i$ à commencer et finir en zéro (à l'égal des fonctions n_i). Pratiquement, cela est effectué en supprimant la ligne de base affine $\hat{u}_i$ estimée à partir des deux points $[y_1, y_M]$. Cette étape empêche la contamination de la fonction de forme par un terme affine qui aurait pour effet de ne plus garantir l'unicité de solution à notre problème d'estimation. Nous résumons cette opération par l'équation suivante :

$$\tilde{\tilde{w}}_i = \tilde{w}_i - \hat{u}_i \circ z_i \tag{1.54}$$

La seconde contrainte est l'équivalente dans $\mathbb{F}^{-1}$ de celle définie sur les n_i dans (1.43) et force les fonctions de fluctuation de forme à être de moyenne nulle sur y :

$$\hat{w}_i = \tilde{\tilde{w}}_i - \bar{\tilde{\tilde{w}}}_i \tag{1.55}$$

où le terme $\bar{\tilde{\tilde{w}}}_i$ est la moyenne des fonctions estimées $\tilde{\tilde{w}}_i$.

4. Estimation du signal CISA :
Pour estimer μ, nous réécrivons l'équation (1.50) sous la forme matricielle suivante en remplaçant le terme en z_i par $\hat{g}_i$:

$$\breve{EQIM}_{N,M} = 1/N \sum_{i=1}^{N} [\mu - \hat{g}_i - \hat{w}_i]^T [\mu - \hat{g}_i - \hat{w}_i] \tag{1.56}$$

où $\mu = [\mu_1 \mu_2 \dots \mu_M]^T, \hat{g}_i = [\hat{g}_{i,1} \hat{g}_{i,2} \dots \hat{g}_{i,M}]^T$ et $\hat{w}_i = [\hat{w}_{i,1} \hat{w}_{i,2} \dots \hat{w}_{i,M}]^T$. Après dérivation partielle selon μ et mise à zéro ($\partial / breve EQIM_{N,M} \setminus \partial \mu = \mathbf{0}$), nous obtenons l'expression suivante de l'estimateur de μ qui minimise le critère $\breve{EQIM}_{N,M}$:

$$\hat{\mu} = 1/N \sum_{i=1}^{N} \hat{g}_i + 1/N \sum_{i=1}^{N} \hat{w}_i \tag{1.57}$$

Nous savons que le dernier terme de l'estimateur est nul puisque c'est une condition imposée pour l'unicité du modèle. Ainsi, nous obtenons l'équation :

$$\hat{\mu} = 1/N \sum_{i=1}^{N} \hat{g}_i \tag{1.58}$$

Pour chaque itération, l'estimateur de μ est la moyenne des signaux recalés $\hat{g}_i$.

5. Convergence de l'algorithme :
Nous calculons la valeur du critère ($\breve{EQIM}_{N,M}$) pour chaque itération. Si le critère converge vers un minimum stable (soumis à un test d'écart entre itérations successives)nous arrêtons les itérations, sinon nous retournons à l'étape 2.

Après convergence, nous obtenons l'expression du signal CISA (normalisé en surface) dans $\mathbb{R}^+$:

$$\hat{\gamma^*_{CISA}} = [\hat{\mu}^{-1}]' \tag{1.59}$$

où l'opérateur $[.]'$ exprime la dérivation par rapport au temps. Pour chaque i, nous pouvons aussi obtenir les fluctuations de forme estimées $\hat{n}_i$ dans le domaine temporel en utilisant l'expression suivante :

$$\hat{n}_i = -\hat{w}_i \circ \hat{\mu}^{-1}. \tag{1.60}$$

Nous pouvons aussi calculer l'expression des signaux réalignés dans l'espace d'observation $\mathbb{R}^+$ par inversion et dérivation de $\hat{g}_i$:

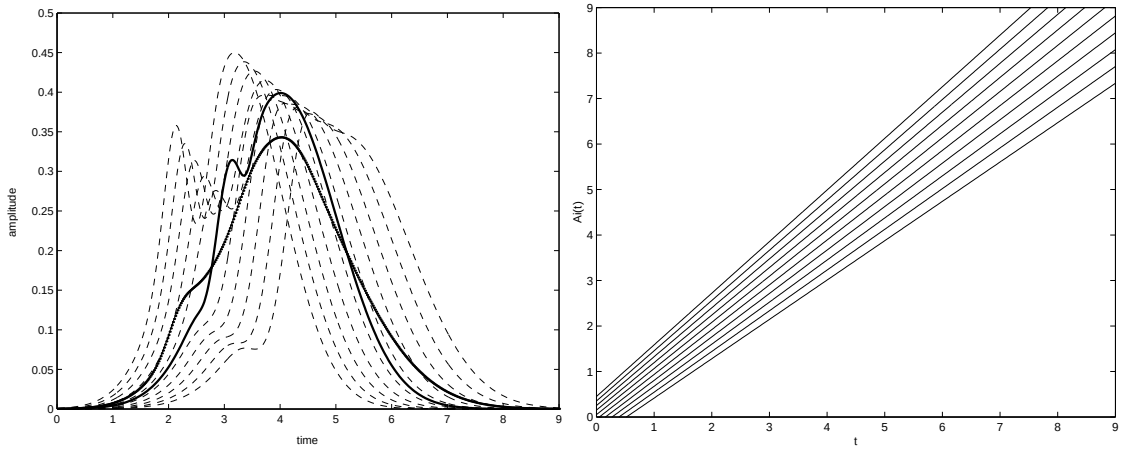
$$\check{s}^*_i = [\hat{g}_i^{-1}]'. \tag{1.61}$$

Dans le contexte affine, les signaux réalignés sont de même forme que les signaux originaux.

Simulation

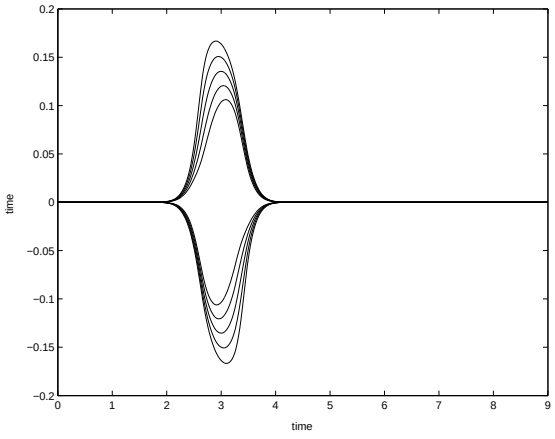
Pour tester les performances de la méthode dans l'estimation du modèle CISA, nous simulons un ensemble de signaux à partir d'une configuration connue du modèle. Pour cela, nous simulons $N = 10$ signaux strictement positifs sans bruit qui émulent en forme des ondes P issues de l'ECG. Les signaux sont générés dans l'intervalle $T \in [0, 9]$ sur $M = 450$ points. Nous choisissons deux familles de fonctions de fluctuation de forme correspondant à un écart à la linéarité de forme gaussienne positive et négative respectivement. Les variations d'échelle et de latence suivent une progression linéaire. En figure 1.10, nous montrons les signaux simulés, le signal CISA générant les signaux, les transformations affines A_i et les fonctions de fluctuation de forme n_i. La variation de la latence est générée par $\beta_i = 0.1(i-(N-1)/2)$ et celle de l'échelle par $\alpha_i = 0.03(i-(N-1)/2)+1$.

Nous estimons les fonctions et paramètres du modèle CISA simulé en employant la méthode présentée précédemment. Les signaux sont numériquement intégrés, normalisés et inversés pour obtenir les $S_i^{-1} = z_i$ (même procédure que l'approche ISA). Le seuil de convergence de l'algorithme est fixé à $\Delta\breve{AISE} = 10^{-5}$. Les M valeurs de y sont échantillonnés dans l'intervalle $[0.005, 0.995]$ qui correspond aux bornes d'estimation des supports de S_i^{-1}. L'algorithme converge après 8 itérations donnant les résultats présentés en figure 1.11. Nous observons, pour ce cas de figure, une bonne estimation des inconnues du modèle avec un coût final d'estimation égal à $\breve{AISE} = 3.22 \times 10^{-7}$. Pour évaluer la qualité d'estimation, nous calculons aussi l'erreur quadratique moyenne (RMS) entre le signal CISA, son estimé et le signal ISA dans $\mathbb{F}^{-1}$ respectivement. Nous obtenons les valeurs : $e_{RMS,\hat{\mu}} = 3.2 \times 10^{-4}$ et $e_{RMS,ISA} = 5.77 \times 10^{-2}$. De



(a) Signaux simulés (tiré), signal CISA (trait fin) et la moyenne classique (trait épais).

(b) Les fonctions temporelles affines A_i.



(c) Les fonctions de fluctuation de forme n_i.

FIG. 1.10 – Génération de signaux par le modèle CISA.

plus, nous calculons l'erreur quadratique moyenne normalisée sur l'estimation des paramètres temporels, nous obtenons : $e_{RMS,\hat{\alpha}_i} = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}(\hat{\alpha}_i - \alpha_i)^2/\alpha_i^2} = 8.59 \times 10^{-4}$ et $e_{RMS,\hat{\beta}_i} = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}(\hat{\beta}_i - \beta_i)^2/\beta_i^2} = 2.27 \times 10^{-2}$. Nous pouvons encore une fois observer en figure 1.11 l'écart entre les signaux ISA et CISA décrits dans la section précédente. Même s'il y a des différences théoriques notables entre les approches CISA et ISA, le signal ISA reste un bon choix pour la procédure d'initialisation et semble d'une manière heuristique nous placer proche du minimum du critère d'optimisation.
De plus, l'écart entre les moyennes ISA et CISA peut être explicité théoriquement. Si nous reprenons l'expression de la moyenne ISA en $\mathbb{F}^{-1}$:

$$\Gamma_{ISA}^{-1} = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} S_i^{-1} \tag{1.62}$$

Si nous remplaçons les S_i^{-1} par leurs expressions en fonction du signal CISA, nous obtenons :

$$\Gamma_{ISA}^{-1} = 1/N \sum_{i=1}^{N}(A_i^{-1} \circ \omega_i) \circ \Gamma_{CISA}^{-1} \tag{1.63}$$

Nous remplaçons aussi A_i^{-1} et ω_i par leurs expressions et appliquons les conditions : $1/N\sum_{i=1}^{N}\beta_i/\alpha_i = 0$ et $1/N\sum_{i=1}^{N}1/\alpha_i = 1$ pour obtenir finalement :

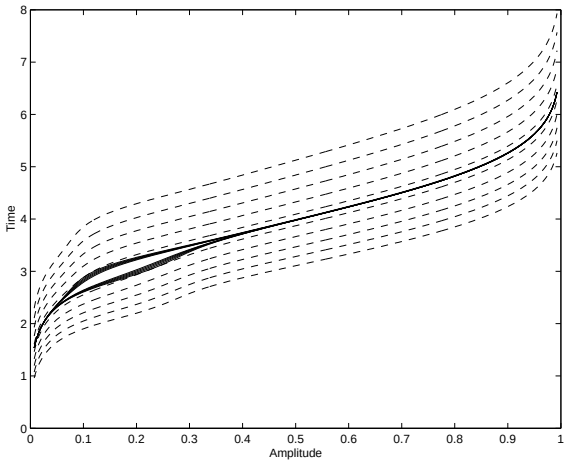
$$\Gamma_{ISA}^{-1}(y) = \Gamma_{CISA}^{-1}(y) + 1/N\sum_{i=1}^{N}(n_i\{\Gamma_{CISA}^{-1}(y)\}/\alpha_i), \qquad y \in [0,1] \tag{1.64}$$

A partir de cette dernière équation, nous pouvons expliquer l'écart entre les signaux ISA et CISA par la présence du dernier terme. Ainsi, ce terme représente une moyenne des fonctions de fluctuation de forme pondérée par les paramètres d'échelle. A la lumière de ce développement, deux remarques importantes peuvent être faites. Premièrement, s'il n'y a pas de variabilité de forme parmi les signaux, les signaux CISA et ISA sont superposés. Deuxièmement, s'il y a seulement une fluctuation temporelle de latence (jitter), les deux signaux sont encore semblables. En dehors de ces deux situations, les deux signaux sont différents et le signal CISA est celui qui représente une moyenne de forme intrinsèque sur un support temporel moyen sans contamination additionnelle par les fluctuations temporelles.

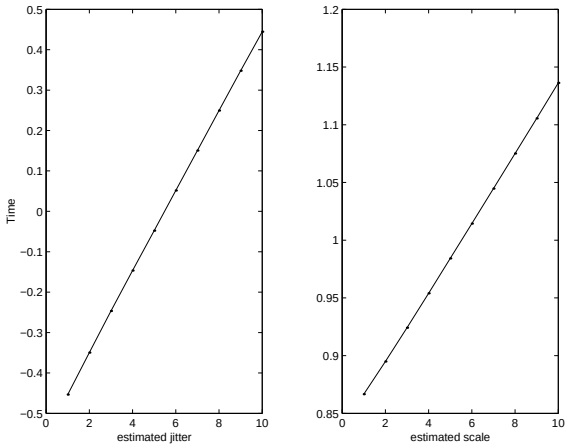
Propriétés statistiques

L'approche CISA possède aussi certaines propriétés statistiques utiles pour la description de la variabilité de forme présente dans un ensemble de signaux. Ainsi, nous proposons une norme $||.||_{CISA}$ permettant de mesurer l'écart de forme entre deux signaux $s_1, s_2 \in \mathbb{R}^+$ d'un ensemble de N signaux et définir ainsi une distance de forme :

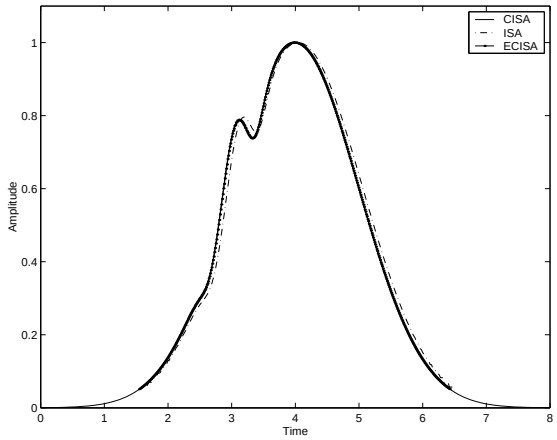
$$\begin{aligned} d_{CISA}(s_1,s_2) = ||s_1 - s_2||_{CISA} &= \Big[\int_0^1 (A_1 \circ S_1^{-1}(y) - A_2 \circ S_2^{-1}(y))^2 dy\Big]^{1/2} \\ &= \Big[\int_0^1 (w_1(y) - w_2(y))^2 dy\Big]^{1/2} \\ &= \Big[\int_0^1 (n_1 - n_2) \circ \Gamma_{CISA}^{-1}(y))^2 dy\Big]^{1/2} \end{aligned} \tag{1.65}$$



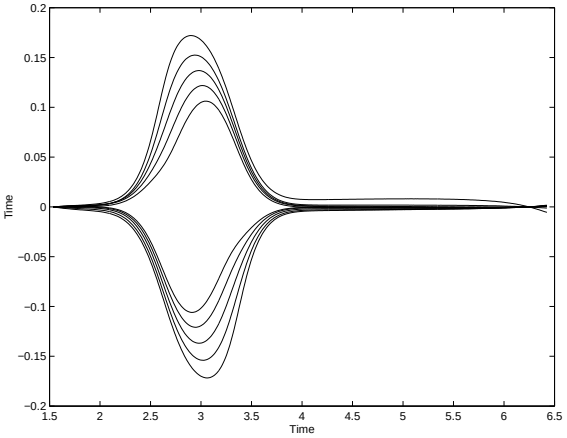
(a) Les signaux $S_i^{-1} = z_i$ (– –) et réalignés $\hat{g}_i$ dans $\mathbb{F}^{-1}$ (–).



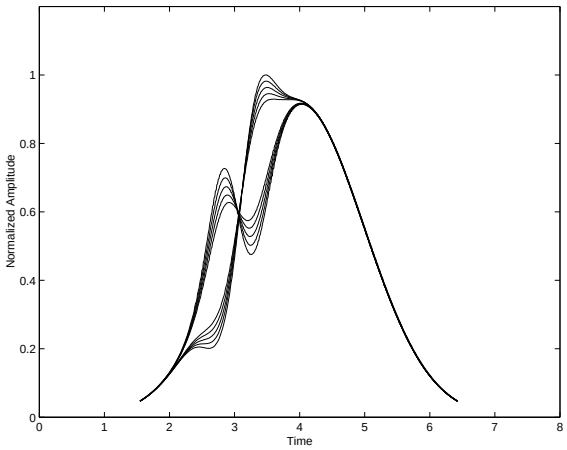
(b) Les paramètres temporels estimés.



(c) Les signaux signaux ISA, CISA théorique et estimé.



(d) Les fonctions de fluctuation de forme estimées $\hat{n}_i$.



(e) les signaux recalés $\check{s}_i^*$.

FIG. 1.11 – Estimation des inconnues du modèle CISA.

D'après l'équation, nous voyons bien que cette distance mesure l'écart de forme. Dotée de cette distance, la moyenne CISA possède la propriété de minimisation de la variance fonctionnelle sur un ensemble de signaux $s_1, ..., s_N$ et décrite comme suit :

$$argmin_{\mu \in \mathbb{R}^+} \Big\{ \sum_{i=1}^{N} d^2_{CISA}(\mu, s_i) \Big\} = \gamma_{CISA} \tag{1.66}$$

La moyenne CISA peut être interprétée comme le centre de gravité au sens de la distance de forme CISA de l'ensemble de signaux s_i. Nous discuterons l'intérêt de ces propriétés dans la section 1.3.
Enfin, le formalisme proposé du modèle CISA appliqué à la détection de l'apnée du sommeil (voir chapitre 3) a fait l'objet d'un article récemment publié [44].

Identifiabilité du modèle CISA

Dans cette section, nous allons démontrer l'identifiabilité du modèle CISA proposé. En effet, l'identifiabilité d'un modèle permet de garantir l'unicité d'écriture de celui-ci. Pour cela, nous supposons qu'il existe deux solutions différentes, μ et $\mu^{'}$, qui lient les signaux z_i par les équations suivantes fidèles au modèle CISA sans bruit dans $\mathbb{F}^{-1}$:

$$\begin{array}{ll} \mu(y) & = \alpha_i z_i(y) + \beta_i + w_i(y) \quad \forall i = 1 : N, y \in [0,1] \\ \mu^{'}(y) & = \alpha_i^{'} z_i(y) + \beta_i^{'} + w_i^{'}(y) \quad \forall i = 1 : N, y \in [0,1] \end{array} \tag{1.67}$$

Si nous remplaçons l'expression de z_i de la première équation dans la seconde :

$$\mu^{'}(y) = \frac{\alpha_i^{'}}{\alpha_i}\mu(y) + [\beta_i^{'} - \frac{\beta_i \alpha_i^{'}}{\alpha_i}] + [w_i^{'}(y) - \frac{\alpha_i^{'}}{\alpha_i} w_i(y)] \tag{1.68}$$

Nous réécrivons l'équation sous la forme :

$$\mu^{'}(y) = A_i \mu(y) + B_i + g_i(y), \quad \forall i = 1 : N \tag{1.69}$$

Le premier terme étant indépendant de i, nous pouvons écrire pour $i = k$ et $i = l$:

$$\begin{array}{ll} \mu^{'}(y) & = A_k \mu(y) + B_k + g_k(y), \quad y \in [0,1] \\ \mu^{'}(y) & = A_l \mu(y) + B_l + g_l(y), \quad y \in [0,1] \end{array} \tag{1.70}$$

Nous soustrayons la seconde équation de la première :

$$(A_k - A_l)\mu(y) + (B_k - B_l) + (g_k(y) - g_l(y)) = 0, \quad \forall y \in [0,1] \tag{1.71}$$

Alors, nous appliquons les conditions $g_i(0) = 0$ et $g_i(1) = 0$ (ayant pour origine les conditions sur w_i et $w_i^{'}$) pour les deux valeurs $y = 0$ et $y = 1$ où $\mu(0) = b$ et $\mu(1) = d$ (bornes du support temporel du signal CISA). Nous obtenons :

$$\begin{array}{l} (A_k - A_l)b + (B_k - B_l) = 0 \\ (A_k - A_l)d + (B_k - B_l) = 0 \end{array} \tag{1.72}$$

De ces deux équations nous pouvons déduire que $A_k = A_l = A$ et $B_k = B_l = B$ puisque $b \neq d$. De plus, nous pouvons ajouter après avoir remplacer ces paramètres (1.71) que $g_k = g_l = g$ pour tout y. Finalement, nous réécrivons (1.69) sous la forme :

$$\mu^{'}(y) = A\mu(y) + B + g(y) \tag{1.73}$$

avec $A = \frac{\alpha_i^{'}}{\alpha_i}$, $B = \beta_i^{'} - \frac{\beta_i \alpha_i^{'}}{\alpha_i}$ et $g(y) = w_i^{'}(y) - \frac{\alpha_i^{'}}{\alpha_i} w_i(y)$ qui en fait ne dépendent pas de i.

- Le calcul de la moyenne des $A/\alpha_i^{'}$ et l'application des conditions des paramètres d'échelle nous donnent $A = \frac{1/N \sum_{i=1}^{N} 1/\alpha_i}{1/N \sum_{i=1}^{N} 1/\alpha_i^{'}} = 1$. Cela veut dire que $\alpha_i = \alpha_i^{'}$ pour tout i.

- Le calcul de la moyenne des $B/\alpha_i^{'}$ et l'application des conditions sur les paramètres d'échelle et de latence donnent $(B/N) \sum_{i=1}^{N} 1/\alpha_i^{'} = [1/N \sum_{i=1}^{N} \beta_i^{'}/\alpha_i^{'} - 1/N \sum_{i=1}^{N} \beta_i/\alpha_i] = 0$. Puisque $A = 1$ et $B = 0$, nous obtenons $\beta_i = \beta_i^{'}$ à partir de l'expression de B pour chaque i.

- Le calcul de la moyenne de l'expression de g et l'application des conditions sur les w_i et $w_i^{'}$ (les mêmes que pour n_i) donnent $g(y) = [1/N \sum_{i=1}^{N} w_i^{'}(y) - A/N \sum_{i=1}^{N} w_i(y)] = 0$ pour tout $y \in [0, 1]$. Cela s'interprète par $w_i(y) = w_i^{'}(y)$ pour chaque $y \in [0, 1]$ et $i = 1, ..., N$.

Finalement, si nous remplaçons A,B et g par leur valeurs respectives, nous obtenons $\mu(y) = \mu^{'}(y)$ pour tout $y \in [0, 1]$ qui complète ainsi la démonstration. Le modèle CISA proposé est donc identifiable.

1.2.5 Estimation du signal de forme noyau (Core Shape Signal Estimation)

L'objectif de cette section est de présenter un modèle de variabilité de forme, complémentaire des modèles présentés ISA et CISA, laissant (par hypothèses) la forme inchangée, qui tiendrait compte de fluctuations temporelles non linéaires sur les intégrales normées. Ce modèle posséderait la spécificité des approches de recalage de courbes concernant la prise en compte de variabilité temporelle non linéaire inhérente au processus de génération. A la différence de ces approches, cette variabilité interviendrait sur les intégrales normées des signaux. De plus, il posséderait la propriété de fournir un signal de forme génératrice dite "forme noyau" qui serait à l'égal de l'approche ISA et CISA, une moyenne de forme sur un support temporel de référence. Physiquement, ce modèle pourrait décrire la cadence énergétique non linéaire des signaux si l'on s'intéresse à lier les surfaces des signaux au carré.

Pour cela, nous définissons le modèle de forme noyau (Core Shape Model) de la manière suivante. Considérons un ensemble de N signaux s_i dans $\mathbb{R}^+$ liés dans le domaine des intégrales normées ou fonctions de répartition $\mathbb{F}$ par la formule équivalente aux modèles ISA et CISA :

$$S_i = \Gamma_{CS} \circ \varphi_i \tag{1.74}$$

ou les S_i sont les intégrales normées des s_i et Γ_{CS} le signal de forme noyau défini dans $\mathbb{F}$. Les fonctions φ_i et leurs inverses ψ_i sont des fonctions temporelles croissantes qui contiennent toute l'information de variabilité de forme et temporelle. A l'égal de l'approche CISA, nous nous proposons d'introduire une paramétrisation de ces fonctions qui tient compte explicitement des types de variation présents à savoir variation de forme et variation temporelle. Nous pouvons écrire :

$$\varphi_i = \upsilon_i \circ P_i, \psi_i = P_i^{-1} \circ \omega_i, \quad \upsilon_i^{-1} = \omega_i \tag{1.75}$$

les fonctions υ_i et ω_i représentent les écarts ou fluctuations de forme à la forme noyau cadencés sur un même axe temporel. Elles sont strictement croissantes et définies sur un même support. Elles respectent les conditions suivantes (voir la démonstration d'identifiabilité) :

$$\begin{aligned} &\upsilon_i(t) = t + m_i(t), \qquad \omega_i(t) = t + n_i(t) \\ &n_i(b) = 0, n_i(d) = 0, \quad \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} n_i(t) = 0 \quad \forall t, \quad \forall i \\ &\text{Et en plus} \quad n_i(t) = 0, \qquad \text{pour } k-1 \text{ valeurs de } t, \quad \forall i. \end{aligned} \tag{1.76}$$

De même que pour le modèle CISA, nous voyons bien que les fonctions υ_i et ω_i ne changent pas le support de Γ_{CS}(pas de variabilité dite " temporelle "). D'autres conditions sont nécessaires pour garantir l'identifiabilité du modèle que nous décrirons par la suite.
La variabilité temporelle des intégrales normées des signaux est modélisée par les fonctions strictement monotones non linéaires P_i. Cette modélisation peut se justifier, à l'égal des approches de recalage de courbes, par la présence d'une variabilité temporelle naturelle et non linéaire (changeant le support du signal) d'une fonction de répartition que l'on rencontre en traitement de signaux biomédicaux répétitifs. De plus, ces transformations agissent aussi sur la forme des signaux (au sens affine), de par leur nature non linéaire, par le terme de dérivée (voir (1.78)). Dans notre modèle, nous considérerons les fonctions P_i appartenant à la classe des polynômes monotones croissants, sur l'intervalle d'observation, d'un certain degré k. Ce choix est dicté par la simplification que cela apporte dans l'identifiabilité du modèle et le processus d'estimation de ses inconnues. De plus, cette paramétrisation est assez flexible et robuste pour capter des tendances temporelles douces (comparativement à la fluctuation de forme au degré étudié) fréquentes en électrophysiologie et non observables directement puisque la variabilité dite de forme s'y combine. A titre d'exemple, d'un point de vue électrophysiologique et pour l'ordre $k = 2$, cela peut s'interpréter en variations cumulées de jitter ou latence, de vitesse de propagation et d'accélération du potentiel électrique cumulé et mesuré sur les intégrales normées des signaux. En remplaçant la fluctuation de forme par son expression, le modèle en (1.74) peut donc se réécrire sous la forme suivante en fonction des axes temporels $\overline{t} \in [b, d]$ et $t_i \in [b_i, d_i]$:

$$\begin{aligned} S_i(t_i) \quad &= \Gamma_{CS}\{P_{i,k}(t_i) + m_i(P_{i,k}(t_i))\}, \\ \Gamma_{CS}(\bar{t}) \quad &= S_i\{P_{i,k}^{-1}(\overline{t} + n_i(\overline{t}))\} \quad \forall i \end{aligned} \tag{1.77}$$

Si l'on dérive cette dernière équation pour voir l'allure des signaux obtenus :

$$s_i^* = P_{i,k}^{'}(\upsilon_i^{'} \circ P_{i,k})(\gamma_{CS,k}^* \circ \upsilon_i \circ P_{i,k}) \quad \forall \ \ i = 1, 2, \ldots, N \tag{1.78}$$

Nous voyons bien que la transformation polynomiale agit aussi bien sur la phase que sur l'amplitude d'une manière non linéaire. Le modèle de forme noyau distingue donc la fluctuation de forme dite "utile" ou au sens des polynômes de degré k du reste de la variabilité et qui contient, à la différence du modèle CISA, les deux types de fluctuations temporelles et de forme au sens des transformations affines.
Dans le domaine inverse $\mathbb{F}^{-1}$, nous pouvons réécrire le modèle de forme noyau de la manière suivante :

$$S_i^{-1}(y) = \psi_i\{\Gamma_{CS}^{-1}(y)\}, \forall i \quad y \in [0, 1] \tag{1.79}$$

où les fonctions S_i^{-1} sont les fonctions inverses des fonctions de répartition S_i, et Γ_{CS}^{-1} est la fonction inverse de Γ_{CS}. En remplaçant ψ_i par son expression, nous obtenons :

$$S_i^{-1}(y) = (P_{i,k}^{-1} \circ \omega_i)\{\Gamma_{CS}^{-1}(y)\}, \forall i \quad y \in [0, 1] \tag{1.80}$$

L'idée qui découle de cette équation est de réaligner les S_i^{-1} en composant à gauche le terme polynomial $P_{i,k}$ à l'égal de la méthode CISA avec les transformations affines A_i. Cela a pour effet d'éliminer la variabilité temporelle et permettre d'avoir accès à la variabilité de forme et à la forme noyau définie à ce degré polynomial. Suivant cette idée, nous pouvons réécrire la dernière équation :

$$P_{i,k}\{S_i^{-1}(y)\} = \omega_i\{\Gamma_{CS}^{-1}(y)\}, \forall i \quad y \in [0,1] \tag{1.81}$$

En remplaçant ω_i par son expression, nous obtenons finalement :

$$\Gamma_{CS}^{-1}(y) = P_{i,k}\{S_i^{-1}(y)\} - n_i\{\Gamma_{CS}^{-1}(y)\}, \forall i \quad y \in [0,1] \tag{1.82}$$

Ce dernier modèle présenté est l'équivalent dans le domaine inverse $\mathbb{F}^{-1}$ du modèle développé en (1.75). Nous pouvons supposer la présence d'un terme de bruit de modélisation ε_i (distribution gaussienne centrée en zéro) dans l'équation :

$$\Gamma_{CS}^{-1}(y) = P_{i,k}\{S_i^{-1}(y)\} - n_i\{\Gamma_{CS}^{-1}(y)\} + \varepsilon_i(y), \forall i \quad y \in [0,1] \tag{1.83}$$

Nous pouvons aussi exprimer Γ_{CS}^{-1} pour chaque y de la manière suivante :

$$\Gamma_{CS}^{-1}(y) = 1/N \sum_{i=1}^{N} P_{i,k}\{S_i^{-1}(y)\} - 1/N \sum_{i=1}^{N} n_i\{\Gamma_{CS}^{-1}(y)\}, \forall i \quad y \in [0,1] \tag{1.84}$$

Le terme Γ_{CS}^{-1} peut être interprété comme la moyenne des fonctions de répartitions S_i^{-1} réalignées par les polynômes $P_{i,k}$ plus un terme de moyenne des fluctuations de forme n_i transformées dans le domaine $\mathbb{F}^{-1}$. Ce dernier terme s'annule pour garantir l'identifiabilité du modèle. Nous rappelons l'expression de la moyenne de forme ISA dans le domaine $\mathbb{F}^{-1}$:

$$\Gamma_{ISA}^{-1}(y) = 1/N \sum_{i=1}^{N} S_i^{-1}(y), \forall i \quad y \in [0,1] \tag{1.85}$$

Nous pouvons remarquer que la différence entre les deux dernières expressions est l'opération de réalignement polynomial. Ainsi la moyenne ISA devient le fruit d'un moyennage de forme pondéré par les fluctuations temporelles à l'inverse du signal de forme noyau qui élimine ces fluctuations pour accéder à une moyenne de forme intrinsèque (au sens de la fluctuation nuisible). En supposant que le modèle de forme noyau soit vérifié, nous pouvons réecrire cette dernière équation en remplaçant S_i^{-1} par son expression en fonction du signal de forme noyau :

$$\Gamma_{ISA}^{-1}(y) = 1/N \sum_{i=1}^{N} (P_{i,k}^{-1} \circ \omega_i)\{\Gamma_{CS}^{-1}(y)\}, \forall i \quad y \in [0,1] \tag{1.86}$$

Nous voyons clairement l'interaction du terme $P_{i,k}^{-1}$ et de la moyenne Γ_{CS}^{-1} dans l'expression qui est source de différences entre la moyenne de forme ISA et le signal de forme noyau. Un développement plus détaillé, à l'égal de celui décrivant le lien entre moyennes ISA et CISA, est ardu de par la nature de $P_{i,k}^{-1}$. Ainsi, dans l'approche forme noyau, ce ne sont pas les fonctions ψ_i qui sont centrées en moyenne sur l'axe temporel de la forme noyau mais leur versions réalignées $P_{i,k} \circ \psi_i$ et débarrassées de la fluctuation temporelle. Elles ne contiennent plus que la variation de forme observée à cet ordre. A l'inverse, la moyenne de forme ISA ne tient compte que du mélange des deux types de fluctuations par définition. Cette fluctuation temporelle va donc naturellement pondérer la variation de forme dans le calcul à l'égal de l'amplitude qui pondère les signaux dans le calcul de la moyenne classique.

Pour accéder à la phase d'estimation, une réécriture simplifiée de l'équation (1.83) peut être proposée :

$$\mu(y) = P_{i,k}\{z_i(y)\} + w_{i,k}(y) + \varepsilon_i(y), \forall i \quad y \in [0,1] \tag{1.87}$$

où $\mu = \Gamma_{CS}^{-1}$ et $z_i = S_i^{-1}$. Nous remarquons le remplacement du terme $-n_i \circ \Gamma_{CS}^{-1}$ par un terme w_i qui ne dépend que de y. En effet, cette transformation a pour effet de faciliter l'estimation des paramètres et fonctions inconnues dans le sens où les conditions sur les deux termes (n_i et $w_{i,k}$) sont les mêmes, le terme $\Gamma_{CS}^{-1}(y) = \bar{t}(y)$ n'intervenant, comme pour l'estimation du modèle CISA, que pour faire un lien unique entre les variables $y \in [0,1]$ et $\bar{t} \in [b,d]$ où est définie la fonction n_i. Le terme de bruit ε_i en (1.87) est faible d'amplitude de par l'opération de filtrage due à l'opération d'intégration.

D'après l'équation (1.87), nous pouvons interpréter le terme $w_{i,k}$ comme le résidu de troncature de la décomposition polynomiale de μ_k en z_i à l'ordre k. Il est indépendant du terme $P_{i,k} \circ z_i$ et contient donc des ordres en z_i supérieur à k. Nous pouvons écrire :

$$w_{i,k}(y) \neq u_{i,k}\{z_i(y)\} + f_{i,k}(y), \forall i \quad y \in [0,1] \tag{1.88}$$

où $u_{i,k}$ est un polynôme d'ordre k et $f_{i,k}$ le vrai résidu.
Pour que le modèle présenté soit identifiable, il faut que ces polynômes respectent les conditions suivantes :

$$\frac{d(P_{i,k}(t))}{dt} > 0, 1/N \sum_{i=1}^{N} P_{i,k}^{-1}(t) = t, \quad \forall t, i = 1, ..., N \tag{1.89}$$

En d'autres termes, les polynômes doivent être strictement croissant et leur fonctions inverses se moyennent en l'identité.

Propriétés Statistiques

A l'instar de la moyenne CISA, la moyenne de forme noyau à l'ordre k possède certaines propriétés statistiques comme la moyenne et la minimisation de la variance à l'aide d'une norme spécifique. Ainsi, nous proposons une norme $||.||_{CS,k}$ permettant de mesurer l'écart de forme entre deux signaux s_1, s_2 à valeurs dans $\mathbb{R}^+$ d'un ensemble de N signaux et définir ainsi une distance de forme :

$$\begin{aligned} d_{CS,k}(s_1, s_2) = ||s_1 - s_2||_{CS,k} &= \Big[\int_0^1 (P_{1,k} \circ S_1^{-1}(y) - P_{2,k} \circ S_2^{-1}(y))^2 dy \Big]^{1/2} \\ &= \Big[\int_0^1 (w_{1,k}(y) - w_{2,k}(y))^2 dy \Big]^{1/2} \\ &= \Big[\int_0^1 (n_1 - n_2) \circ \Gamma_{Cs,k}^{-1}(y))^2 dy \Big]^{1/2} \end{aligned} \tag{1.90}$$

Si l'on considère une écriture fonctionnelle en employant la norme $||.||_{CS,k}$ pour mesurer la variance des fonctions réalignées $P_{i,k} \circ S_i^{-1}$, nous pouvons exprimer la propriété suivante dans $\mathbb{F}^{-1}$:

$$\Gamma_{CS,k}^{-1} = argmin_{u \in \mathbb{F}^{-1}} \sum_{i=1}^{N} d_{L_2}^2(u, P_i \circ S_i^{-1}) = 1/N \sum_{i=1}^{N} P_i \circ S_i^{-1} \tag{1.91}$$

ou exprimer en fonction de la distance $d_{CS,k}$:

$$argmin_{\mu \in \mathbb{R}^+} \Big\{ \sum_{i=1}^{N} d_{CS,k}^2(\mu, s_i) \Big\} = \gamma_{CS,k} \tag{1.92}$$

En d'autres termes, le signal de forme noyau à l'ordre k possède la propriété d'être la moyenne et donc le centre de gravité au sens de la distance L^2 de l'ensemble des fonctions réalignées $P_{i,k} \circ S_i^{-1}$ dans $\mathbb{F}^{-1}$. Nous voyons bien que cette variance est liée à la fluctuation de forme et qu'elle est indépendante de la fluctuation temporelle. Une écriture équivalente, utilisant la distance $d_{CS,k}$, lie les signaux dans $\mathbb{R}^+$. Cette mesure peut être employée pour mesurer la dispersion d'écart de forme au sens des polynômes temporels de degré k relative au signal de forme noyau associé.

Exemples

Dans ce paragraphe, nous illustrons le modèle de forme noyau en présentant des simulations susceptibles d'aider à la compréhension des spécificités du modèle. Nous simulons des potentiels évoqués mesurés à l'aide d'électrodes. Dans ce type de signaux, il est courant de trouver des fluctuations temporelles non linéaires et une fluctuation de forme. Ces deux phénomènes combinés peuvent s'expliquer par une propagation de l'énergie électrique dans le tissu vivant hétérogène source de non linéarité. Nous montrons dans les simulations suivantes l'effet de la fluctuation temporelle non linéaire représentée par un polynôme de degré $k = 2$ avec absence et présence de fluctuations de forme intrinsèque sur $N = 20$ signaux positifs $s_i(t)$. Les fluctuations de forme sont générées par des des gaussiennes localisées en temps et d'amplitude variée.

Nous montrons en figure 1.12 les simulations obtenues en absence de fluctuations de forme. Nous pouvons remarquer que le signal de forme noyau conserve la forme commune alors que le signal ISA est de forme et de support différents. La même observation peut se faire en présence de fluctuations de forme additionnelles en figure 1.13 comme nous l'avons explicité dans la description du modèle de forme noyau.

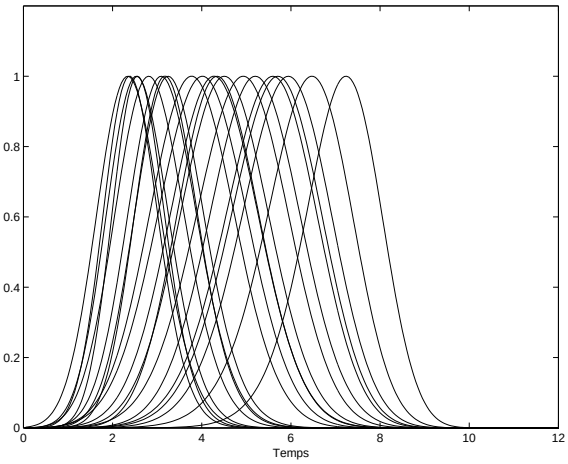
Estimation conjointe des fonctions et paramètres du modèle de forme noyau

Nous allons présenter deux approches pour estimer les fonctions et paramètres inconnus du modèle présenté. Une première approche qui se base sur le strict respect des contraintes d'identifiabilité du modèle de forme noyau et une deuxième approche, version modifiée de la première, qui s'en éloigne. De ce fait, aucune garantie d'unicité de solution n'est faite concernant cette approche. Cette deuxième approche est motivée par le fait que le respect des contraintes d'identifiabilité nécessite des connaissances *a priori* sur les signaux. Ainsi, il serait intéressant de voir l'influence de la non prise en compte directe de ces connaissances (ou contraintes) dans le processus d'estimation. Pour cela, nous présenterons une approche basée sur le modèle de Régression Partiellement Linéaire (RPL) pour séparer les fluctuations temporelles non linéaires des fluctuations de forme intrinsèque. De plus, nous supposerons que chaque fonction de fluctuation de forme est centrée en zéro.

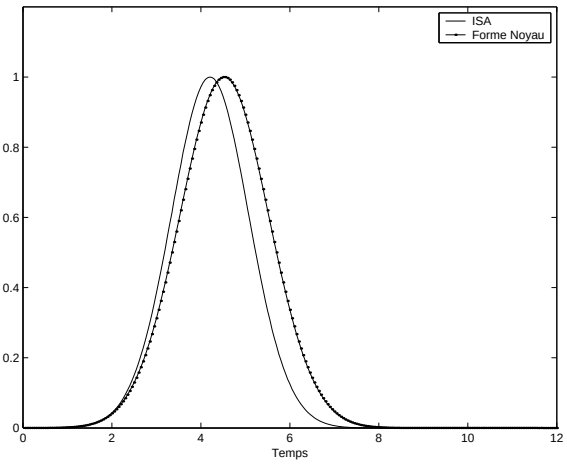
Méthode d'Estimation

La première méthode reprend le même développement que l'approche d'estimation du modèle CISA. Cependant plusieurs différences existent notamment dans la prise en compte de $k + 1$ valeurs où la fluctuation de forme intrinsèque s'annule et une contrainte de monotonicité sur les polynômes $P_{i,k}$. A partir de l'équation (1.87), nous définissons le critère quadratique $EQIM$ suivant pour un degré k :

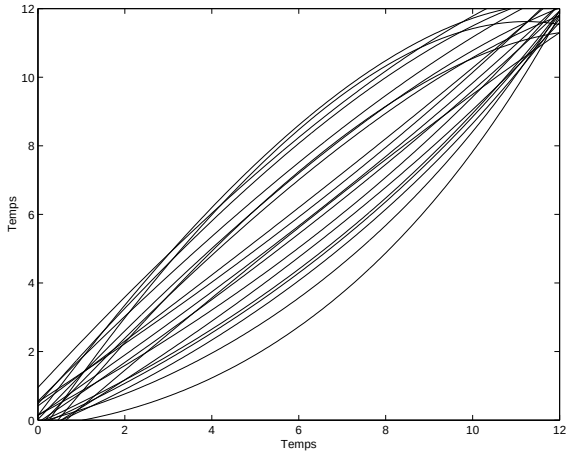
$$EQIM_N^{(k)} = 1/N \sum_{i=1}^{N} \int_0^1 [\mu_k(y) - P_{i,k}\{z_i(y)\} - w_{i,k}(y)]^2 dy \tag{1.93}$$



(a) Les signaux simulés

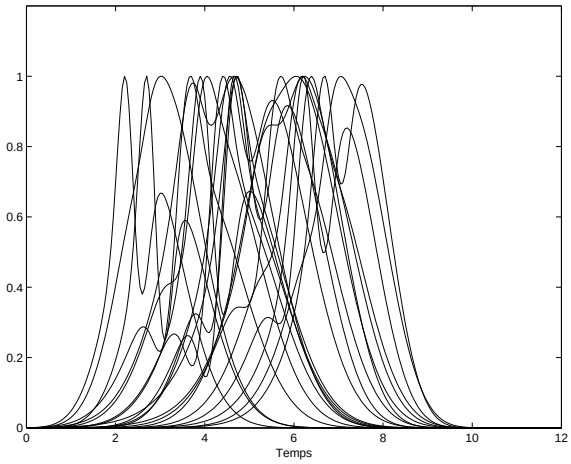


(b) Moyenne de forme ISA et forme noyau à l'ordre $k = 2$.

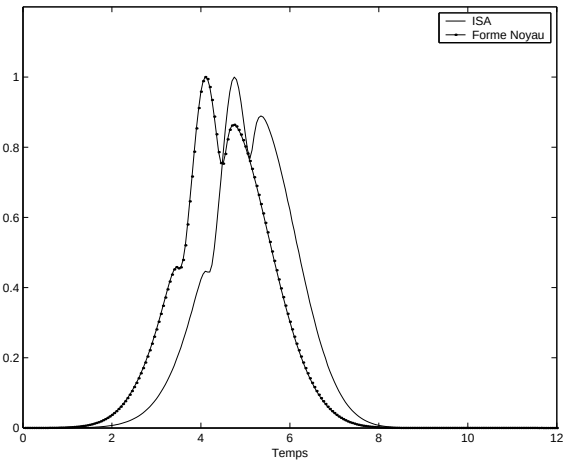


(c) Les polynômes $P_i(t)$

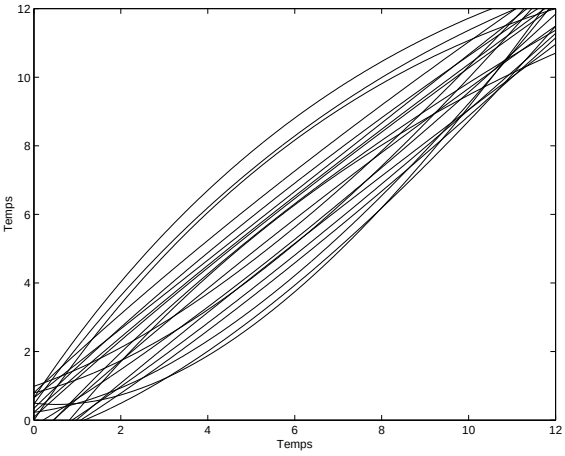
FIG. 1.12 – Modèle de forme noyau ($k = 2$) sans fluctuations de forme intrinsèque.



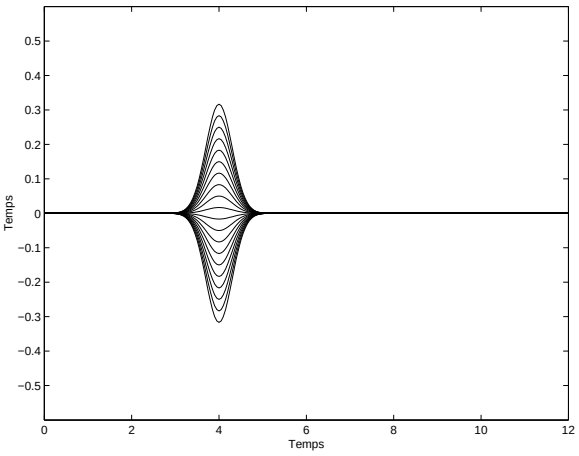
(a) Les signaux simulés



(b) Moyenne de forme ISA et forme noyau à l'ordre $k = 2$



(c) Les polynômes $P_i(t)$



(d) Les fluctuations de forme $n_i(t)$

FIG. 1.13 – Modèle de forme noyau ($k = 2$) avec fluctuations de forme intrinsèque.

Si nous supposons que les fonctions continues en $y \in [0,1]$ sont échantillonnées sur M points à intervalles réguliers, nous pouvons reformuler cette dernière équation en employant une écriture matricielle. Par convention, nous garderons les mêmes symboles pour les fonctions discrétisées :

$$EQIM_{N,M}^{(k)} = 1/N \sum_{i=1}^{N} [\mu_k - \mathbf{U}_{i,k}^T \boldsymbol{\alpha}_{i,k} - w_{i,k}]^T [\mu_k - \mathbf{U}_{i,k}^T \boldsymbol{\alpha}_{i,k} - w_{i,k}] \tag{1.94}$$

avec μ_k et $w_{i,k}$ qui sont des vecteurs de dimension $M \times 1$. Le vecteur $\boldsymbol{\alpha}_{i,k}$ et le vecteur de coefficients du polynôme $P_{i,k}$ est de taille $K \times 1$ avec $K = k+1$. La matrice $\mathbf{U}_{i,k}$ (dite de Vandermonde) est définie de la manière suivante : $\mathbf{U} = [\mathbf{1}; z_i; z_i^2; ..; z_i^k]$ et elle est de dimension $K \times M$. Nous appliquons l'algorithme suivant pour minimiser (1.94).

Initialisation :
1- On fixe arbitrairement (ou avec un *a priori*) le degré des polynômes à la valeur k.
2- On initialise l'algorithme avec les valeurs suivantes $\hat{w}_{i,k} = \mathbf{0}$ et $\hat{\mu}_k = \bar{z}_i$ (la moyenne de forme ISA).
3- On construit les matrices $\mathbf{U}_{i,k}$.

Mises à jour :
1- Estimation des vecteurs $\boldsymbol{\alpha}_{i,k}$:
En dérivant le critère en (1.94) par rapport à $\boldsymbol{\alpha}_{i,k}$ on obtient l'expression de l'estimateur suivant pour chaque valeur de i. En remplaçant μ_k et $w_{i,k}$ par leurs estimés, calculés à l'itération précédente, nous pouvons écrire :

$$\hat{\boldsymbol{\alpha}}_{i,k} = (\mathbf{U}_{i,k}^T \mathbf{U}_{i,k})^{-1} \mathbf{U}_{i,k} (\hat{\mu}_k + \hat{w}_{i,k}) \tag{1.95}$$

On reconstruit, à partir des coefficients estimés, les polynômes $\widetilde{P}_{i,k}$ ainsi que leur fonction inverse $\widetilde{P}_{i,k}^{-1}$. Au préalable, on teste et assure la monotonicité des polynômes estimés en utilisant la procédure décrite dans [45] et implémentée numériquement dans la fonction **isotone.m** téléchargeable à l'URL : **ftp ://ego.psych.mcgill.ca/pub/ramsay/FDAfuns/Matlab/**. On applique la contrainte relative aux polynômes dans (1.89) :

$$\widehat{P}_{i,k}^{-1} = \widetilde{P}_{i,k}^{-1} - \overline{\widetilde{P}}_{i,k}^{-1} + I \tag{1.96}$$

où la fonction I est la fonction identité. Par la suite nous déterminons les versions réalignées $g_{i,k}$ des fonctions z_i avec l'expression : $\hat{g}_{i,k} = \hat{P}_{i,k} \circ z_i$ calculée par interpolation non linéaire.

2- Estimation des fonctions d'écart de forme $w_{i,k}$:
Pour estimer les fonctions $w_{i,k}$ nous utilisons l'expression suivante :

$$\tilde{w}_{i,k} = \hat{g}_{i,k} - \hat{\mu}_k \tag{1.97}$$

Sur les $k+1$ points (les bornes du support et $k-1$ points aux positions supposées connues) où les signaux sont considérés de même forme (fluctuation de forme nulle), nous allons tester l'indépendance de la fonction $\widetilde{w}_{i,k}$ avec z_i à l'ordre k comme nous l'avons explicité en (1.88). Ainsi, nous estimons sur l'intervalle de $k+1$ points pour chaque $\widetilde{w}_{i,k}$ le terme $\hat{u}_{i,k}$ (s'il existe) par regression polynomiale d'ordre k avec z_i. Pour garantir l'indépendance des deux termes, nous effectuons l'opération suivante :

$$\tilde{\tilde{w}}_{i,k} = \tilde{w}_{i,k} - \hat{u}_{i,k} \circ z_i \tag{1.98}$$

Enfin, nous imposons l'équivalent dans le domaine $\mathbb{F}^{-1}$ de la contrainte d'identifiabilité définie en (1.76) sur les $\tilde{\tilde{w}}_{i,k}$ de la manière suivante :

$$\hat{w}_{i,k} = \tilde{\tilde{w}}_{i,k} - \bar{\bar{\tilde{w}}}_{i,k} \tag{1.99}$$

où le terme $\bar{\bar{\tilde{w}}}_{i,k}$ est la moyenne arithmétique des fonctions estimées $\tilde{\tilde{w}}_{i,k}$.

3- Estimation du signal de forme noyau μ_k :
Pour estimer la fonction de répartition inverse du signal de forme noyau, nous réécrivons (1.94) de la manière suivante :

$$EQIM^{(k)}_{N,M,\hat{g}_{i,k}} = 1/N \sum_{i=1}^{N} [\mu_k - \hat{g}_{i,k} - \hat{w}_{i,k}]^T [\mu_k - \hat{g}_{i,k} - \hat{w}_{i,k}] \tag{1.100}$$

En écrivant que la dérivée partielle par rapport à μ_k est nulle ($\partial EQIM_{N,M,\hat{g}_{i,k}}/\partial \mu_k = \mathbf{0}$), nous obtenons l'estimateur suivant :

$$\hat{\mu}_k = 1/N \sum_{i=1}^{N} \hat{g}_{i,k} + 1/N \sum_{i=1}^{N} \hat{w}_{i,k} \tag{1.101}$$

Nous savons que le dernier terme de la somme s'annule pour assurer la condition d'identifiabilité des fluctuations de forme intrinsèque. L'équation devient alors :

$$\hat{\mu}_k = 1/N \sum_{i=1}^{N} \hat{g}_{i,k} \tag{1.102}$$

L'estimateur de μ_k est donc la moyenne des signaux recalés par les polynômes de degré k estimés à chaque itération.

4- Convergence de l'algorithme :
Nous calculons la fonction de coût définie en (1.100). Si la fonction converge vers une valeur minimale et stable (test numérique de stabilité), on arrête d'itérer sinon on revient à l'étape 1. Finalement, nous obtenons l'expression du signal de forme noyau à l'ordre k dans $\mathbb{R}^+$:

$$\hat{\gamma}^*_{CS,k} = [\hat{\mu}_k^{-1}]' \tag{1.103}$$

ou l'opérateur $[.]'$ exprime la dérivation. Pour chaque i, nous pouvons aussi obtenir l'expression des fonctions d'écart de forme $\hat{n}_{i,k}$ estimées par l'expression :

$$\hat{n}_{i,k} = -\hat{w}_{i,k} \circ \hat{\mu}_k^{-1} \tag{1.104}$$

Ainsi que celle des signaux recalés normalisés en surface :

$$\breve{s}^*_{i,k} = [\{\widehat{P}_{i,k} \circ z_i\}^{-1}]' \tag{1.105}$$

Méthode d'Estimation Modifiée par modèle RPL

Si nous ne disposons pas de la position des $k+1$ points (extrémités et $k-1$ points du support) où la fluctuation de forme est nulle afin de garantir l'indépendance du terme polynomial et d'écart de forme, nous ne pouvons garantir ni l'unicité de solution ni une bonne estimation des inconnues du modèle de forme noyau. Malgré cela, nous proposons une autre méthode d'estimation qui n'utilise pas cette information *a priori* dans le processus d'estimation. Elle exploite la nature supposée centrée des fonctions de fluctuation de forme (moyenne nulle sur t). Nous évaluerons aussi par la suite l'erreur d'estimation commise par l'approche en simulation. Pour cela, nous nous proposons d'exploiter la structure particulière de l'équation (1.87). En effet, cette équation présente un terme paramétrique de régression polynomiale et un terme non paramétrique représentant les fluctuations de forme. Dans la littérature, ce type de modèle ressemble à une structure déjà abordée. Elle est définie comme le modèle de régression partiellement linéaire (RPL). Plusieurs approches ont été proposées pour estimer les inconnues du modèle RPL sous certaines hypothèses. Ces approches sont passées en revue d'une manière détaillée dans [46]. Certaines approches utilisent des méthodes de lissage par splines [47],[48], [49] ou par noyau [50] dans le processus d'estimation. D'autres approches projettent le terme non paramétrique sur une base d'ondelettes [51], [52]. Nous allons utiliser et adapter l'une d'elles, la méthode d'estimation par lissage spline, à notre problématique.

Nous utilisons l'estimateur de Speckman par lissage spline décrit dans [48]. Supposons que nous ayons $y_1, ..., y_M$ réponses obtenues à des instants $t_1, ..., t_M \in [0,1]$ de la variable exploratoire t avec les y_i et t_i liés par l'expression suivante :

$$y_i = \boldsymbol{u}_i^T \boldsymbol{\alpha} + f(t_i) + \varepsilon_i, \quad i = 1, ..., M \tag{1.106}$$

Où $\boldsymbol{u}_1, ..., \boldsymbol{u}_M$ sont des vecteurs $K \times 1$ connus, $\boldsymbol{\alpha} = (\alpha_1, ..., \alpha_K)^T$ est un vecteur $K \times 1$ de paramètres inconnus, $f \in C^2[0,1]$ est une fonction inconnue et $\varepsilon_1, ..., \varepsilon_M$ une séquence de bruit i.i.d de moyenne nulle et de variance σ^2. Pour estimer les inconnues du modèle il faut minimiser l'expression suivante :

$$S(h) = \sum_{i=1}^{M} (y_i - \boldsymbol{u}_i^T \boldsymbol{\alpha} - f(t_i))^2 + \lambda \int_0^1 f''^2(t) dt \tag{1.107}$$

avec $f(t_i) \in [0,1]$ et $\boldsymbol{\alpha} \in \mathbb{R}^K$ pour une certaine valeur non négative de λ. Le terme λ contrôle l'intensité du lissage en pondérant la pénalité sur la dérivée seconde de f. En employant l'écriture matricielle, nous reformulons (1.106) :

$$\boldsymbol{y} = \boldsymbol{U}\boldsymbol{\alpha} + \boldsymbol{f} + \boldsymbol{\varepsilon} \tag{1.108}$$

En considérant l'équation sans le terme paramétrique $\boldsymbol{U}\boldsymbol{\alpha}$, l'unique solution de cette minimisation est un spline cubique naturel (NCS) [53], [54]. Le terme de pénalité peut s'écrire de la manière suivante [55] :

$$\int_0^1 f''^2(t) dt = \mathbf{f^T Q R^{-1} Q^T f} \tag{1.109}$$

où les matrices Q et R sont des matrices particulières [55]. Remplaçons ce terme dans le critère à minimiser :

$$S(f) = (\mathbf{y} - \mathbf{f})^{\mathbf{T}} (\mathbf{y} - \mathbf{f}) + \lambda \mathbf{f^T Q R^{-1} Q^T f} \tag{1.110}$$

L'expression en (1.110) est minimisée avec l'expression analytique suivante de l'estimateur de $\mathbf{f}$:

$$\hat{\mathbf{f}} = (\mathbf{I} + \lambda \mathbf{Q R^{-1} Q^T})^{-1} \mathbf{y} \tag{1.111}$$

Cette formulation est valide mais difficile à calculer. Considérons une décomposition en valeurs propres et vecteurs propres de $\mathbf{QR^{-1}Q^T} = \mathbf{\Gamma D \Gamma^T}$ où la matrice orthogonale $\mathbf{\Gamma}$ contient les vecteurs propres et la matrice diagonale $\mathbf{D}$ contient $M-2$ valeurs propres. En remplaçant par cette factorisation, l'équation (1.111) devient :

$$\hat{\mathbf{f}} = (\mathbf{I} + \lambda \mathbf{\Gamma D \Gamma^T})^{-1}\mathbf{y} \tag{1.112}$$

Puisque la matrice Γ est orthogonale ($\mathbf{\Gamma^T} = \mathbf{\Gamma^{-1}}$), l'équation (1.112) peut être simplifiée en utilisant le lemme d'inversion matricielle en :

$$\hat{\mathbf{f}} = \mathbf{\Gamma}(\mathbf{I} + \lambda \mathbf{D})^{-1}\mathbf{\Gamma^T}\mathbf{y} \tag{1.113}$$

où $(\mathbf{I} + \lambda \mathbf{D})^{-1}$ est une matrice diagonale. Nous définissons la matrice $\mathbf{S}_\lambda = \mathbf{\Gamma}(\mathbf{I} + \lambda \mathbf{D})^{-1}\mathbf{\Gamma^T}$ comme la matrice de lissage. Si nous définissons la matrice lissée $\tilde{\mathbf{U}}$ [48] :

$$\tilde{\mathbf{U}} = (\mathbf{I} - \mathbf{S}_\lambda)\mathbf{U} \tag{1.114}$$

Si nous supposons que la matrice $\tilde{\mathbf{U}}$ est de rang plein, les estimateurs par lissage spline de Speckman des paramètres du modèle en (1.108) sont définis par les équations suivantes pour une valeur de λ [50],[48] :

$$\begin{aligned} \hat{\boldsymbol{\alpha}}_\lambda &= (\tilde{\mathbf{U}}^\mathbf{T}\tilde{\mathbf{U}})^{-1}\tilde{\mathbf{U}}^\mathbf{T}(\mathbf{I} - \mathbf{S}_\lambda)\mathbf{y} \\ \hat{\mathbf{f}}_\lambda &= \mathbf{S}_\lambda(\mathbf{y} - \mathbf{U}\hat{\boldsymbol{\alpha}}_\lambda) \end{aligned} \tag{1.115}$$

D'après les équations présentées, nous remarquons la décomposition du processus d'estimation en plusieurs opérations de lissage qui sont suivies par une estimation au sens des moindres carrés des paramètres de la regression entre la version lissée de $\mathbf{U}$ et la version lissée de $\mathbf{y}$. Il reste un point crucial qui est la selection de la valeur optimale du paramètre de lissage λ. Dans la littérature sont présentés plusieurs critères de sélection à optimiser [46]. Ces critères ne sont efficaces que si l'indépendance est assurée entre les variables exploratoires $\mathbf{U}$ et $\mathbf{f}$. Nous nous proposons d'utiliser l'approche présentée dans le but d'estimer les coefficients du polynôme P_i. Dans notre cas de figure, l'indépendance des variables exploratoires n'est pas assurée. En effet si nous écrivons l'expression mathématique de la fonction φ_i définie en (1.77) :

$$\varphi_i(t) = P_i\{t\} + m_i(P_i\{t\}), \forall t, i = 1, .., N \tag{1.116}$$

En discrétisant les fonctions, nous pouvons faire l'analogie avec le modèle RPL avec : $\varphi_i(t) = \mathbf{y}$, $P_i\{t\} = \mathbf{U}\boldsymbol{\alpha}$, $\mathbf{U} = [\mathbf{1}; t; ...; t^k]^T$, $\boldsymbol{\alpha} = [\alpha_{0,i}; \alpha_{1,i}; ...; \alpha_{1,k}]$ qui sont les coefficients du polynôme d'ordre k et $\mathbf{f} = m_i(P_i\{t\})$. Nous voyons bien que les variables exploratoires ainsi définies dépendent de t. De plus, le polynôme P_i intervient dans les deux termes. De ce fait, l'optimalité de l'estimation ne peut être atteinte par définition [48]. Il existe une infinité de solutions. Pour sélectionner une solution, nous proposons un critère qui essaye de tenir compte implicitement de la condition d'indépendance et fournit une solution sous-optimable acceptable en terme d'erreur d'estimation. Ce critère a pour but de séparer d'une manière sous-optimale le terme paramétrique du terme non paramétrique. Cela revient à garantir une "pseudo" indépendance entre les fluctuations temporelles et les fluctuations de forme. Le critère proposé a pour expression :

$$\mathcal{C}(\lambda) = 1/M\sqrt{(\mathbf{y} - \mathbf{U}\hat{\boldsymbol{\alpha}}_\lambda)^\mathbf{T}(\mathbf{y} - \mathbf{U}\hat{\boldsymbol{\alpha}}_\lambda)} + \rho\|\hat{\mathbf{f}}_\lambda(i_0)\| \tag{1.117}$$

Nous remarquons deux termes dans le critère. Le premier force la fluctuation de forme à être centré sur le terme polynomial estimé qui représente la "tendance". Le deuxième terme force la

fonction de forme estimée représentée par $\hat{\mathbf{f}}_\lambda$ à commencer en zéro. Nous rappelons que l'objectif de ce critère est de remplacer la condition d'identifiabilité du modèle concernant $k+1$ valeurs de n_i dans le processus d'estimation. En effet, le même principe de superposition d'une tendance et d'une fluctuation indépendante commençant à zéro s'applique à $\psi_i = \varphi_i^{-1}$. Le coefficient ρ est un coefficient de pondération entre les deux termes. Nous voyons en figure (1.14), une simulation de l'équation (1.116) illustrant l'approche d'estimation utilisant le modèle RPL. Nous supposons la présence de bruit additif de faible amplitude (RSB= 60 dB) . Nous pouvons voir l'estimée de $m_i \circ P_i$ et son expression théorique. Le degré du polynôme est $k = 2$. Nous pouvons voir aussi le polynôme P_i et son estimé. La valeur du paramètre de pondération a été fixée à $\rho = 0.5$ et celle de $\lambda = 5 \times 10^{-5}$ après recherche dans l'intervalle $[10^{-5}, 1]$ avec minimisation du critère $\mathcal{C}(\lambda)$. Dans cet exemple, nous pouvons voir que l'estimation contient une erreur. En plus du non respect des conditions du modèle RPL, cette erreur d'estimation peut être expliquée par le choix d'un critère $\mathcal{C}$ qui ne sépare pas suffisamment les deux termes de l'équation du modèle RPL avec risque donc de compensation. Une autre raison pourrait être la finesse insuffisante dans la recherche du paramètre λ. Toutefois, le résultat reste acceptable vu la complexité du problème à résoudre.

Algorithme modifié d'estimation du modèle de forme noyau

Nous nous proposons d'utiliser la méthode RPL et de l'insérer dans notre processus d'estimation présenté dans la première méthode. Nous nous inspirons aussi largement de l'algorithme.

Initialisation :
1- On fixe arbitrairement (ou avec un *a priori*) l'ordre des polynômes à la valeur k (on peut choisir une structure particulière avec des ordres nuls).
2- On initialise l'algorithme avec les valeurs suivantes $\hat{w}_{i,k} = \mathbf{0}$ et $\hat{\mu}_k = \bar{z}_i$ (la moyenne de forme ISA).
3- On construit les matrices $\mathbf{U}_{i,k}$.
4- On détermine le vecteur des paramètres de lissage $\boldsymbol{\lambda} = [\lambda_1, ..., \lambda_N]^T$ par une méthode de recherche sur un intervalle $[\lambda_{inf}, \lambda_{sup}]$ en utilisant le critère d'optimisation $\mathcal{C}$ pour chaque fonction $\varphi_{i,k}$ définie par l'expression :

$$\varphi_{i,k} = \hat{\mu}_k \circ z_i^{-1}, \quad \forall i \tag{1.118}$$

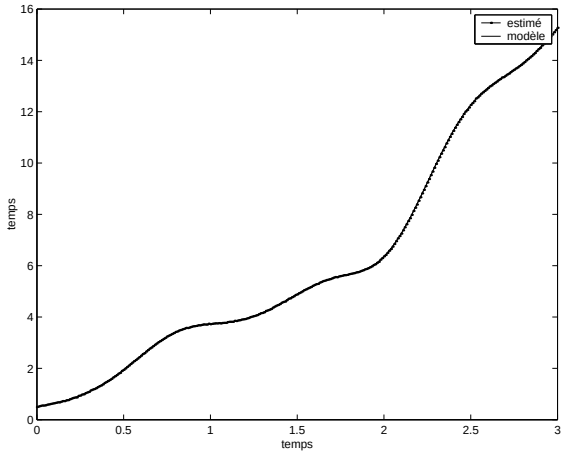
Mise à jour :
1- Estimation des vecteurs $\boldsymbol{\alpha}_{i,k}$:
Dans un premier temps, nous estimons d'abord les fonctions φ_i à partir de l'équation (1.118) par interpolation. Ensuite, pour chaque valeur de i, nous estimons les vecteurs $\boldsymbol{\alpha}_{i,k}$ en utilisant le modèle RPL décrit précédemment. Nous utilisons les valeurs du vecteur $\boldsymbol{\lambda}$ estimées dans la phase d'initialisation. Nous suivons ensuite la même procédure décrite dans l'algorithme de base pour estimer les fonctions $\hat{g}_{i,k}$.

2- Estimation des fonctions $w_{i,k}$:
Pour estimer les fonctions $w_{i,k}$ nous utilisons une expression de même nature que pour l'algorithme de base :

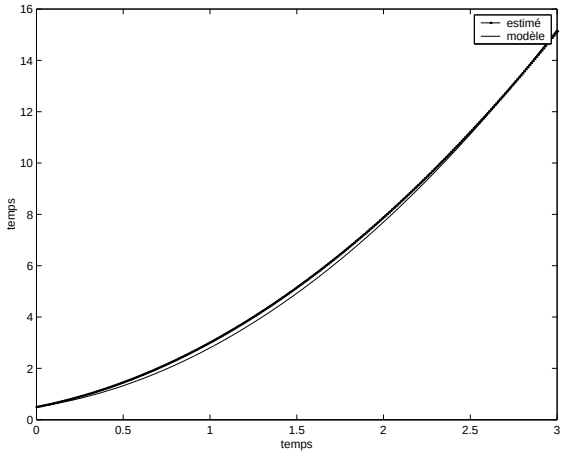
$$\widetilde{w}_{i,k} = \hat{g}_{i,k} - \hat{\mu}_k \tag{1.119}$$

Nous n'imposons plus de contrainte supplémentaire d'indépendance puisque celle-ci a été prise en compte explicitement dans l'estimation des vecteurs $\boldsymbol{\alpha}_{i,k}$. Enfin, nous imposons l'équivalent dans le domaine $\mathbb{F}^{-1}$ de la contrainte d'identifiabilité définie sur les $\tilde{w}_{i,k}$ de la manière suivante :

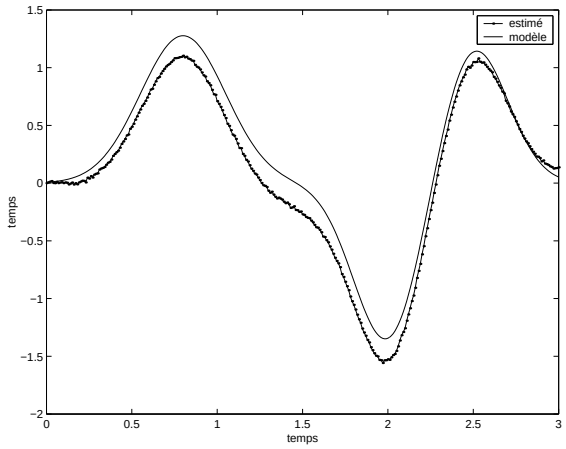
$$\hat{w}_{i,k} = \tilde{w}_{i,k} - \bar{\tilde{w}}_{i,k} \tag{1.120}$$



(a) La fonction φ_i et son estimée.



(b) Le polynôme P_i et son estimé.



(c) La fonction $m_i \circ P_i$ et son estimée.

FIG. 1.14 – Exemple d'utilisation du modèle RPL pour l'estimation des composantes de la fonction φ_i.

où le terme $\bar{\tilde{w}}_{i,k}$ est la moyenne arithmétique des fonctions estimées $\tilde{w}_{i,k}$.

3- Estimation de la fonction μ_k :
Nous appliquons la même procédure que pour la première méthode d'estimation. Nous obtenons l'expression suivante :

$$\hat{\mu}_k = 1/N \sum_{i=1}^{N} \hat{g}_{i,k} = 1/N \sum_{i=1}^{N} \hat{P}_{i,k} \circ z_i \tag{1.121}$$

4- Convergence de l'algorithme :
Nous appliquons la même procédure que l'approche de base.

Simulation

Nous allons évaluer les performances d'estimation de l'algorithme d'estimation proposé ainsi que sa version modifiée. Pour tester l'approche de base, nous allons dans un premier temps simuler des signaux qui respectent le modèle de forme noyau à l'ordre $k = 2$. Ces signaux sont inspirés d'alternances positives de potentiels évoqués auditifs mesurés proche d'un relais nerveux (Colliculus Inferieur). Nous simulons N=10 signaux s_i sans bruit générés dans l'intervalle $t \in [0, T = 8]$ à partir d'une gaussienne en utilisant une approximation analytique de sa fonction de répartition (incluant la fonction statistique **erf**). Les signaux sont échantillonnés avec un pas $\Delta T = 0.02$. Nous générons les polynômes $P_{i,2}$ et les fonctions de forme ω_i de la manière suivante :

$$\begin{aligned} P_{i,2}(t) &= a_{0,i} + a_{1,i}t + a_{2,i}t^2 \\ a_{0,i} &= 0.1(i - (N+1)/2), a_{1,i} = 1 + 0.02T(i - (N+1)/2), \\ a_{2,i} &= -0.02(i - (N+1)/2) \quad \forall i = 1 : N \end{aligned} \tag{1.122}$$

$$\begin{aligned} \breve{m}_i(t) &= 0.06(i - (N+1)/2)\bar{g}_0(t, 4, 0.3) \\ \breve{\nu}_i(t) &= t + \breve{m}_i(t), \breve{\omega}_i(t) = \breve{\nu}_i^{-1}(t), \quad \forall i = 1 : N \end{aligned} \tag{1.123}$$

Les intégrales normées des signaux sont obtenues par l'expression suivante dans $\mathbb{F}$ à partir de l'approximation analytique de la fonction de répartition d'un signal gaussien ($m = 4, \sigma = 1$) :

$$\begin{aligned} S_i(t_i) &= G(\breve{\nu}_i\{P_i(t_i)\}), \\ G(t) &= 1/2(1 + (\mathbf{erf}(t-4))/\sqrt{2}) \end{aligned} \tag{1.124}$$

où t et t_i sont respectivement l'axe de référence ou support de G et de S_i. Nous définissons le signal de forme noyau $\Gamma_{CS,2}$ comme étant le signal suivant dans $\mathbb{F}$:

$$\Gamma_{CS,2} = G \circ \bar{\breve{\omega}}_i, \quad S = \Gamma_{CS,2} \circ {\bar{\breve{\omega}}_i}^{-1}, \quad \bar{\breve{\omega}}_i = 1/N \sum_{i=1}^{N} \breve{\omega}_i. \tag{1.125}$$

De cette manière, nous garantissons que les fluctuations de forme se moyennent bien sur le signal de forme noyau. En définissant de nouvelles transformations, nous pouvons réécrire l'équation (1.124) respectant le modèle de forme noyau de la manière suivante :

$$S_i(t_i) = \Gamma_{CS,2}(\nu_i\{P_i(t_i)\}), \quad \nu_i = \bar{\breve{\omega}}_i^{-1} \circ \breve{\nu}_i, \quad \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} \omega_i(t) = t, \quad \forall i \tag{1.126}$$

Nous obtenons les signaux normalisés en surface dans le domaine temporel en dérivant par rapport à t_i l'équation (1.124) :$s_i^*(t_i) = [S_i(t_i)]'$. Nous représentons les signaux ainsi générés en figure 1.15.

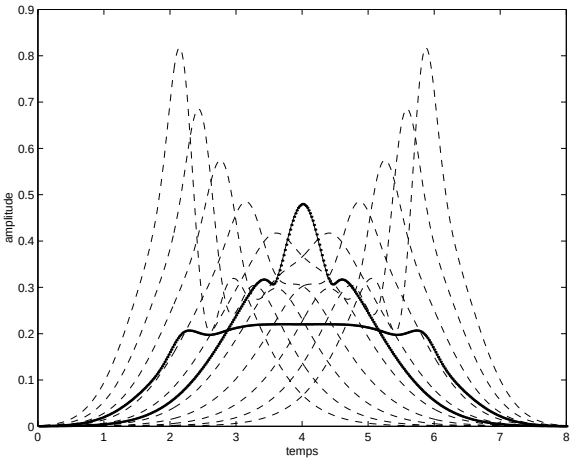
Nous appliquons la méthode d'estimation de base. le degré des polynômes est supposé connu. Nous discuterons par la suite le cas où il est inconnu. Le critère de convergence de l'algorithme est fixé à $\Delta EQIM = 0.001$. L'intervalle y est fixé à $[0.001, 0.996]$ et est il est échantillonné de la même manière que t. Nous procédons à l'estimation des paramètres et fonctions inconnus du modèle en appliquant la procédure décrite précédemment après avoir effectué les opérations d'inversion pour obtenir les S_i^{-1}. L'intervalle (ne contenant pas la fluctuation de forme) employé pour l'application de la condition d'indépendance contient 20>(k+1=3) points $A = [y_2, .., y_{11}, y_{M-11}, .., y_{M-2}]$ avec $M = 401$ qui est le nombre d'échantillons. Ces points correspondents à deux portions en début et fin des fonctions de répartition inverses z_i. Elles sont fixes pour les N signaux.

L'algorithme converge après 7 itérations et nous donne les résultats exposés en figure 1.16. Nous observons une bonne estimation du modèle avec un coût de réalignement $EQIM = 7.23 \cdot 10^{-5}$. De même nous calculons l'erreur moyenne RMS entre le signal de forme noyau et son estimé et le signal ISA respectivement : $e_{RMS,\hat{\mu}} = 0.043$ et $e_{RMS,ISA} = 1.86$. De même, nous mesurons l'erreur moyenne RMS normalisée pour chaque coefficient polynomial : $e_{RMS,\hat{a}_0} = 0.03$,$e_{RMS,\hat{a}_1} = 0.01$ et $e_{RMS,\hat{a}_2} = 0.02$. Concernant les fluctuations de forme, nous observons l'influence du choix des portions dans la qualité d'estimation des n_i. En effet, en pratique, l'utilisation d'un intervalle de points supérieur à $k + 1$ points influe sur la qualité d'estimation et permet une meilleure estimation que l'utilisation de $k+1$ points. L'inconvénient majeur est que cela nécessite la connaissance des intervalles en z_i où la fluctuation de forme est nulle. D'autre part, il se peut qu'il n'y ait pas ce type d'intervalle sur les fluctuations de forme n_i d'où la nécessité d'avoir recours à d'autres approches d'estimation comme celle que nous proposons dans la version modifiée. Finalement, nous représentons en figure 1.17 les signaux réalignés dans $\mathbb{R}^+$ par les polynômes estimés. Ils sont déterminés par l'expression suivante : $\breve{s}_{i,2}^* = [(\hat{g}_i)^{-1}]'$. Nous pouvons observer que toute la variabilité temporelle a été éliminée, il ne reste plus que la fluctuation de forme.

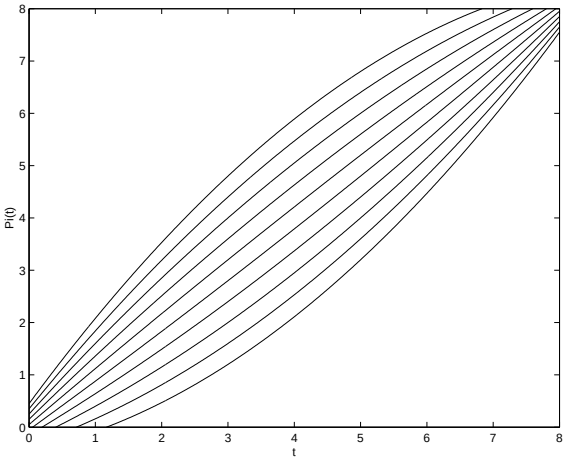
Estimation par l'approche modifiée

Nous avons proposé une deuxième approche d'estimation qui n'utilise pas d'information *a priori* sur la nullité des fluctuations de forme dans l'estimation du modèle de forme noyau. Dans la simulation qui suit, nous allons tester les performances de l'approche et commenter les résultats obtenus. Nous simulons N=10 signaux sans bruit de la même manière que la simulation précédente sur l'intervalle $t = [0, 10]$ avec un pas $\Delta T = 0.02$. Le signal de forme noyau est généré de la même manière que précédemment à partir d'un signal gaussien ($m = 5, \sigma = 1$). Nous générons Les polynômes $P_{i,2}$ d'ordre $k = 2$ et les fonctions de forme ω_i de la manière suivante :

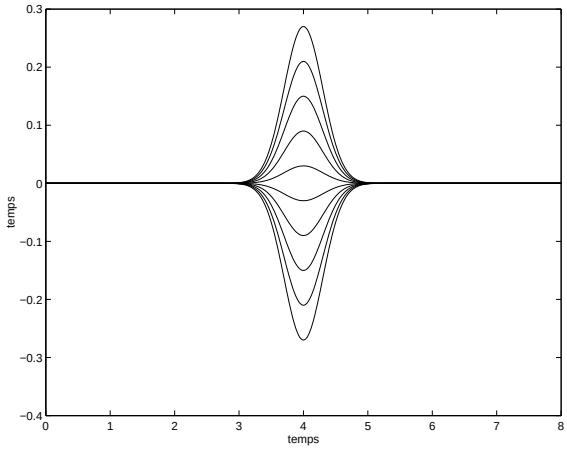
$$\begin{aligned} P_{i,2}(t) &= a_{0,i} + a_{1,i}t + a_{2,i}t^2 \\ a_{0,i} &= 0.12(i - (N+1)/2), a_{1,i} = 1 + 0.016T(i - (N+1)/2), \\ a_{2,i} &= -0.016(i - (N+1)/2) \quad \forall i = 1 : N \end{aligned} \tag{1.127}$$



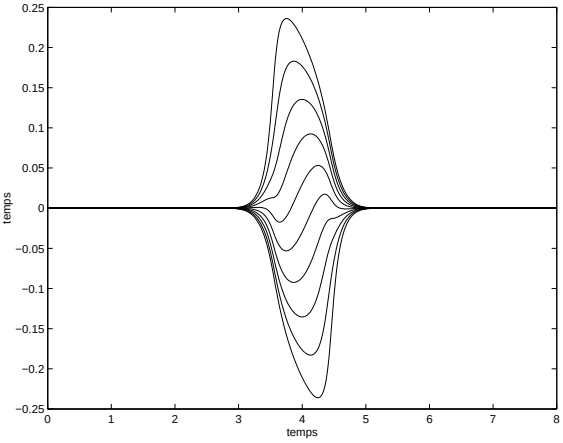
(a) Les signaux simulés, le signal de forme noyau et la moyenne conventionnelle.



(b) Les polynômes P_i simulés.

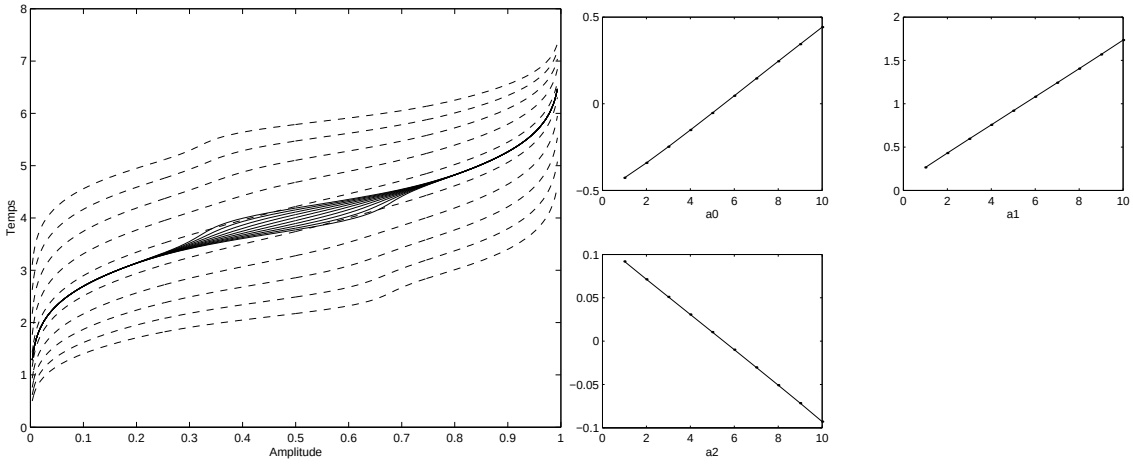


(c) Les fluctuations de forme $\breve{m}_i$.



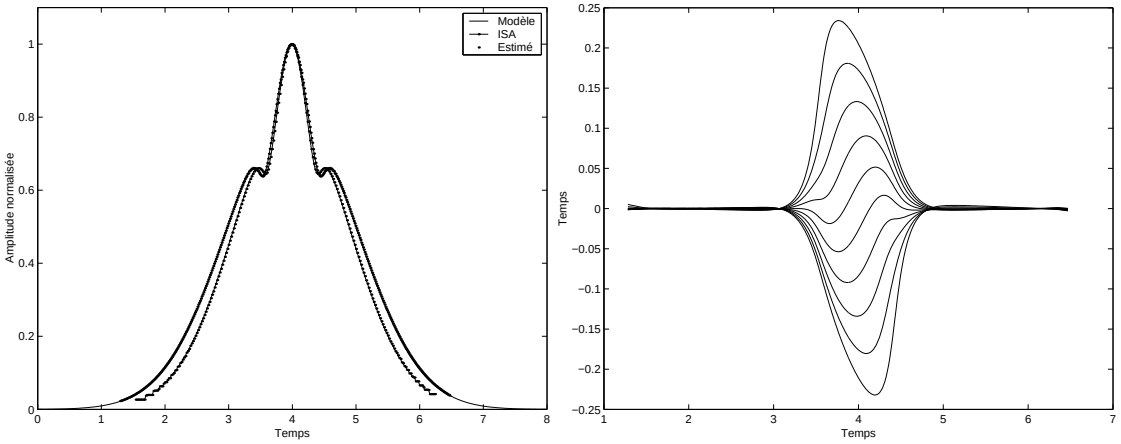
(d) Les fluctuations de forme n_i.

FIG. 1.15 – Simulation du modèle de forme noyau à l'ordre $k = 2$.



(a) Les signaux z_i et réalignés $\hat{g}_i$.

(b) Les coefficients polynômiaux estimés.



(c) Le signal de forme noyau, simulé et estimé, et le signal de forme moyenne ISA.

(d) Les fluctuations de forme $\hat{n}_i$ estimées.

FIG. 1.16 – Estimation du modèle de forme noyau par l'approche de base.

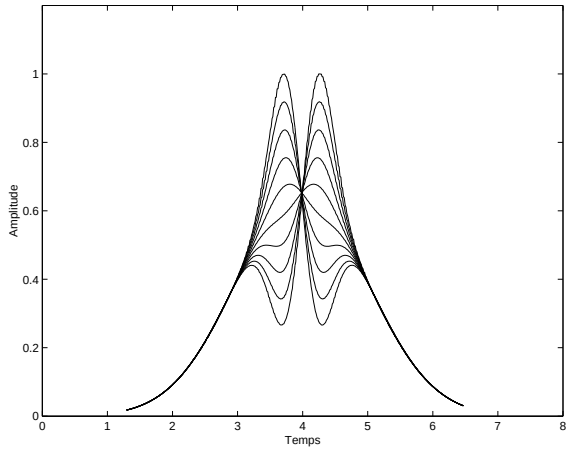


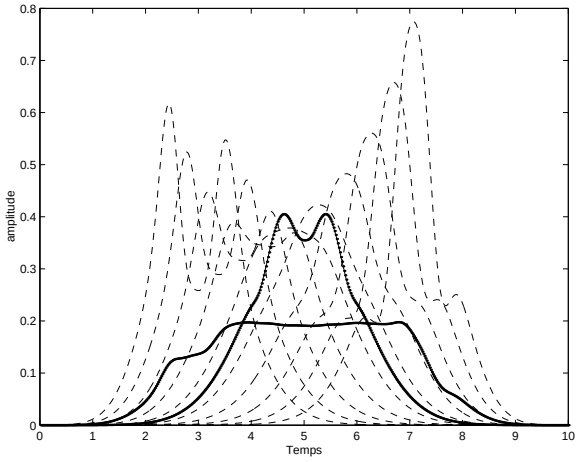
FIG. 1.17 – Les signaux réalignés $\breve{s}^*_{i,2}$

$$\begin{aligned} f_{i,1}(t) &= 0.04(i-(N+1)/2)\bar{g}_0(t,4.5,0.3) \\ f_{i,2}(t) &= -0.04(i-(N+1)/2)\bar{g}_0(t,5.5,0.3) \\ \breve{m}_i(t) &= f_{i,1}(t)+f_{i,2}(t), \quad \forall i=1:N \end{aligned} \tag{1.128}$$

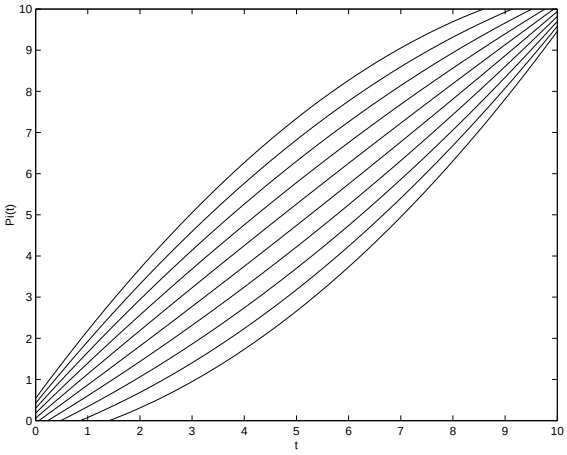
Nous remarquons que ces fonctions de fluctuations de forme sont centrées en zéro. Nous pouvons voir les différents signaux simulés en figure 1.18. Entre autres, la fluctuation de forme a un support plus large que lors de la première simulation.

Nous appliquons l'algorithme modifié proposé en fixant le coefficient de pondération du critère $\mathcal{C}$ à la valeur $\rho = 4$ et l'intervalle de recherche de λ à 17 valeurs réparties de manière non linéaire dans l'intervalle $[10^{-8}, 1]$. Nous supposons l'ordre des polynômes connu. Le critère de convergence de l'algorithme est fixé à $\Delta EQIM = 0.001$. L'intervalle y est fixé à $[0.001, 0.999]$ et est échantillonné de la même manière que t. Nous procédons à l'estimation des paramètres et fonctions inconnus du modèle après avoir effectué les opérations d'inversion pour obtenir les S_i^{-1} en utilisant le seuillage avec les bornes de y (voir section 1.2.3). La position utilisée de début des signaux pour le critère $\mathcal{C}$ est $i_0 = 10$. Le nombre d'échantillons est égal à $M = 501$.

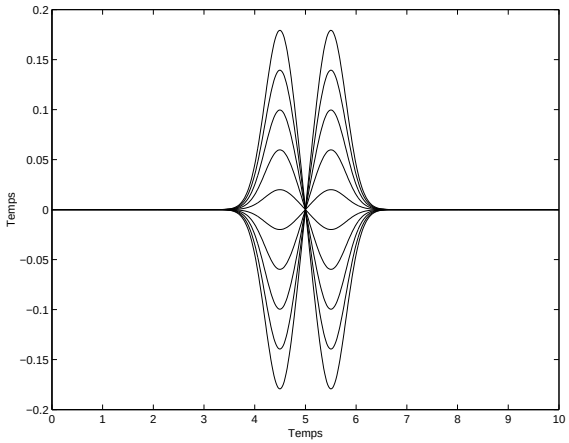
L'algorithme converge après 11 itérations et nous donne les résultats exposés en figure 1.19. Nous observons une estimation acceptable du modèle avec un coût de réalignement $AISE = 2.39 \cdot 10^{-4}$ assez petit mais d'un ordre de grandeur plus important comparativement à l'approche de base. Nous calculons l'erreur moyenne RMS sur M valeurs entre le signal de forme noyau et son estimé et le signal ISA respectivement : $e_{RMS,\hat{\mu}} = 0.29$ et $e_{RMS,ISA} = 2.14$. De même, nous mesurons l'erreur moyenne RMS normalisée sur N pour chaque coefficient polynomial : $e_{RMS,\hat{a}_0} = 0.4$,$e_{RMS,\hat{a}_1} = 0.05$ et $e_{RMS,\hat{a}_2} = 0.07$. Nous observons des erreurs d'estimation acceptables mais plus importantes que celles obtenues avec la première approche indépendamment de la simulation (fluctuations de forme différentes). Ce résultat est attendu puisque la deuxième méthode ne respecte pas toutes les conditions d'identifiabilité du modèle comme nous l'avons décrit précédemment. En revanche, dans cette simulation, la solution choisie par l'approche reste acceptable en terme d'erreur d'estimation. Nous voyons bien que la condition d'indépendance est le point qui cause le plus de problème avec la possibilité de compensation entre le terme



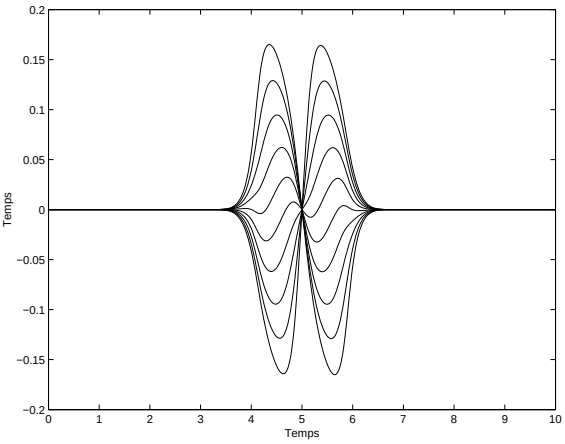
(a) Les signaux simulés, le signal de forme noyau et la moyenne conventionnelle.



(b) Les polynômes P_i simulés.

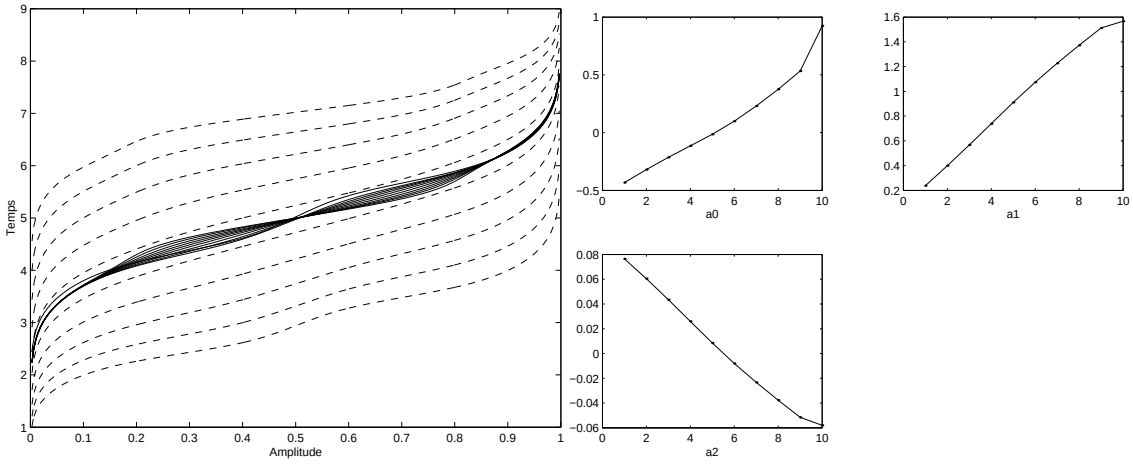


(c) Les fluctuations de forme $\check{m}_i$.



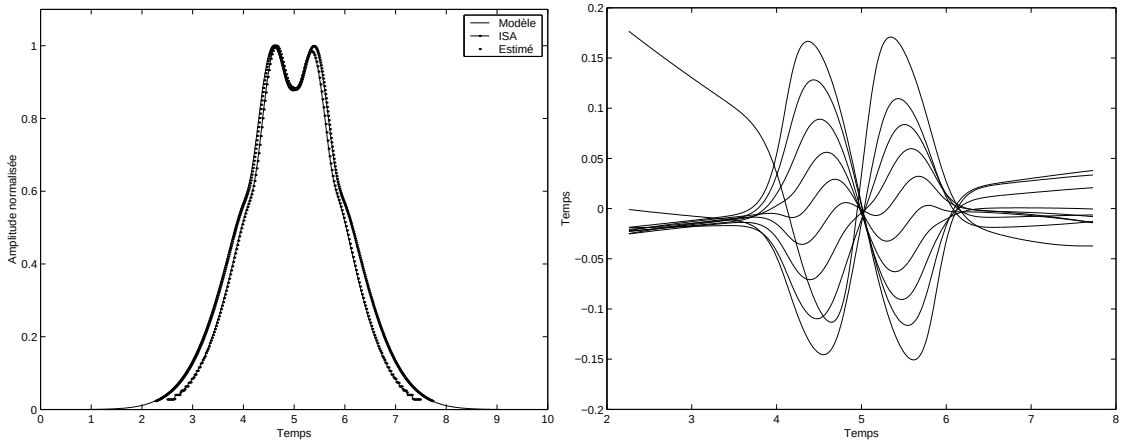
(d) Les fluctuations de forme n_i.

FIG. 1.18 – Simulation du modèle de forme noyau $k = 2$.



(a) Les signaux z_i et réalignés $\hat{g}_i$.

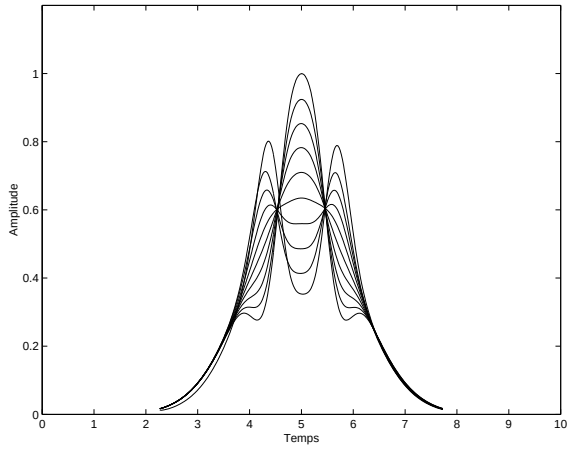
(b) Les coefficients polynômiaux estimés.



(c) Le signal de forme noyau, simulé et estimé, et le signal de forme moyenne ISA.

(d) Les fluctuations de forme $\hat{n}_i$ estimées.

FIG. 1.19 – Estimation du modèle de forme noyau par l'approche modifiée.



(a) Les signaux z_i et réalignés $\hat{g}_i$.

FIG. 1.20 – Les signaux réalignés $\breve{s}^*_{i,2}$

polynomial et la fluctuation de forme comme nous le voyons sur l'allure des $\hat{n}_i$ estimées en figure 1.19. Malgré cela, dans ce cas de figure, la méthode arrive à réaligner les signaux et séparer les fluctuations temporelles des fluctuations de forme comme nous pouvons le voir sur la figure 1.20. Si nous appliquons l'approche aux signaux utilisés dans l'estimation par l'approche de base, nous obtenons de mauvais résultats (non présentés). Cela est grandement dû à la nature non centrée (sur t) des n_i.

Dans cette approche, la qualité d'estimation dépend du type de fluctuation de forme. De plus, une fluctuation d'amplitude importante et à large support rendrait la séparation des variabilités beaucoup plus ardue. Cela n'est pas le cas dans nos simulations et probablement dans la réalité. En effet, les approches proposées travaillent sur les intégrales normées où la fluctuation de forme est plus faible que celle observée sur les signaux de par l'opération d'intégration. Et comme les signaux et fonctions considérés par le réalignement sont croissant, il s'en suit une limitation de l'amplitude des fluctuations de forme.

Nous pensons que la méthode proposée pourrait être améliorée en augmentant le nombre de valeurs testées pour la recherche des paramètres de filtrage du vecteur $\boldsymbol{\lambda}$ avec aussi l'utilisation d'un critère plus adéquat que celui proposé (prise en compte possible dans la structure du critère du type de fluctuation de forme). Le critère proposé à été construit d'une manière heuristique à partir d'essais sur plusieurs configurations de φ_i.

En perspectives, et d'une manière plus générale, l'estimation des paramètres et fonctions inconnus du modèle de forme noyau, en respectant la condition d'indépendance entre terme polynomial et fluctuation de forme, pourrait être mieux appréhender en utilisant d'autres approches d'estimation qui exploite mieux les propriétés des fluctuations de forme (moindres carrés pondérés sous contraintes, paramétrisation des fluctuations de forme, etc..).

Influence du degré polynomial

Jusqu'à maintenant nous avons toujours eu connaissance du degré polynomial du modèle. Mais si nous ne le connaissons pas comment le choisir et comment interpréter les résultats obtenus ? Si les fluctuations de forme et la tendance polynomiale dans le modèle sous-jacent de génération de signaux sont séparables à un degré choisi (pas de chevauchement polynomial comme nous l'avons explicité dans la condition d'indépendance) ou en d'autres termes le modèle est identifiable, alors le modèle de forme noyau à ce degré serait capable de décrire une variabilité temporelle et une fluctuation de forme correspondante.
Ainsi, nous pouvons imaginer l'obtention de plusieurs signaux de forme noyau à différents ordres pour le même ensemble de signaux. Les variabilités estimées à ces ordre pourrait être source d'information du processus sous-jacent de génération. En effet, l'ordre k permetterait de fixer une frontière particulière entre fluctuation temporelle et de forme. Pour chaque valeur de k, les fluctuations temporelles et de forme observées seraient différentes. Leur interprétation dépendrait de la connaissance *a priori* du processus. Si nous nous intéressons à décrire la variabilité de forme au sens des affinités (modèle SIM), nous choisirons le modèle CISA qui est un cas particulier du modèle de forme noyau avec $k = 1$.

Pour illustrer ces observations, Nous simulons $N = 10$ signaux positifs générés sur 900 échantillons dans [0,9] et présentant une fluctuation temporelle polynomiale d'ordre $k = 3$ et une fluctuation de forme décrites comme suit :

$$\begin{aligned}
P_{i,3}(t) &= a_{0,i} + a_{1,i}t + a_{2,i}t^2 + a_{3,i}t^2 \\
a_{0,i} &= 0.1(i - (N+1)/2), a_{1,i} = 1 + 0.1(i - (N+1)/2), \\
a_{2,i} &= -0.025(i - (N+1)/2), a_{3,i} = 0.0022 * (i - (N+1)/2) \quad \forall i = 1 : N \\
\breve{m}_i(t) &= t + (i - (N+1)/2)0.06(\bar{g}_0(t, 3, 0.2) + \bar{g}_0(t, 5, 0.2))
\end{aligned} \tag{1.129}$$

Nous estimons les inconnues du modèle de forme noyau pour $k = 1$ (modèle CISA), $k = 2$ et $k = 3$ par l'approche de base proposée avec un choix judicieux des $k+1$ points à fluctuations de forme nulles.

Pour tous les ordres, nous montrons les fonctions de répartitions inverses S_i^{-1} originales et leur versions réalignées en figure 1.21, les polynômes en figure 1.22, les profils de coefficients polynomiaux en figure 1.23, les signaux réalignés et les forme noyau obtenues en figure 1.24 ainsi que les fonctions d'écart de forme estimés en figure 1.25.
Si l'objectif est de minimiser la dispersion de la fluctuation de forme (réalignement optimal), alors nous pourrions imaginer un critère pour illustrer la qualité de réalignement de l'ordre minimisant la fluctuation de forme globale autour du signal de forme noyau. Ce critère pourrait être de la forme :$\mathbf{C}(k) = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}[\mu_k - \hat{g}_{i,k}]^T[\mu_k - \hat{g}_{i,k}]$. Si on applique ce critère à la simulation, on obtient :$\mathbf{C}(1) = 694.06$, $\mathbf{C}(2) = 61.81$ et $\mathbf{C}(3) = 36.16$ respectivement. Sur la base de minimisation du critère sur les 3 degrés, le degré choisi serait l'ordre $k = 3$.
Si l'on s'intéresse à l'allure des lois d'évolution polynomiale sur les 10 signaux (pris de gauche à droite), nous pouvons observer une différence notable suivant le degré. En effet, il n'y a que sur l'ordre $k = 3$ que nous obtenons des lois linéaires sur les 4 paramètres (a_0, a_1, a_2, a_3). Pratiquement, l'allure de ces lois pourrait contenir de l'information sur le processus de génération comme par exemple, l'influence de l'intensité de la stimulation dans la génération du potentiel évoqué (voir chapitre 2). Si l'objectif est de détecter cette linéarité, on pourrait concevoir un critère qui mesure la linéarité des lois. Celui-ci permettrait de choisir un degré grâce à cette information.

Concernant les signaux de forme noyau, ils sont pratiquement semblables avec de petites différences pour les trois degrés. La forme noyau obtenue résume la statistique de forme observée à chaque degré (pics et vallées multiples). Nous définirons plus en détails, dans la section qui suit, cette notion de statistique de forme. Concernant les fluctuations de forme estimées en figure 1.25, nous voyons l'influence de l'ordre de réalignement polynomial des intégrales normées sur l'allure des signaux. Ainsi, la diversité des degrés permet d'étudier les formes des signaux sur plusieurs niveaux selon les besoins de l'application. Il est à noter que nous retrouvons bien, par l'estimation, la configuration du modèle de simulation utilisé de degré $k = 3$.

Identifiabilité du modèle de forme noyau

Dans ce paragraphe, nous démontrons l'identifiabilité du modèle nécessaire à la garantie d'unicité de solution de notre modèle. Comme pour le modèle CISA, nous supposons qu'il existe deux solutions différentes, μ et $\mu^{'}$, qui lient les signaux z_i par les équations suivantes fidèles au modèle de forme noyau sans bruit dans $\mathbb{F}^{-1}$:

$$\begin{aligned} \mu_k(y) &= P_{i,k}(z_i(y)) + w_{i,k}(y) \quad \forall i = 1 : N, y \in [0,1] \\ \mu_k^{'}(y) &= P_{i,k}^{'}(z_i(y)) + w_{i,k}^{'}(y) \quad \forall i = 1 : N, y \in [0,1] \end{aligned} \tag{1.130}$$

Si nous remplaçons l'expression de z_i de la première équation dans la seconde :

$$\mu_k^{'}(y) = P_{i,k}^{'} \circ P_{i,k}^{-1}\{\mu_k(y) - w_{i,k}(y)\} + w_{i,k}^{'}(y), y \in [0,1] \tag{1.131}$$

A l'inverse du modèle CISA, il est difficile d'utiliser cette formalisation pour la démonstration. Cette difficulté est due à l'interaction non linéaire entre les polynômes et les fonctions de fluctuations de forme. Pour contourner ce problème, nous imposons la condition de nullité des fluctuations de forme sur $k+1$ points quelconques $[y_1, ..., y_{k+1}]$. En d'autres termes, les polynômes deviennent observables en ces points, la dernière équation devient :

$$\mu_k^{'}(y) = P_{i,k}^{'} \circ P_{i,k}^{-1}\{\mu_k(y)\}, y \in [y_1, ..., y_{k+1}] \tag{1.132}$$

D'après l'équation nous pouvons écrire que $P_{i,k}^{'} \circ P_{i,k}^{-1} = f_k$ ne dépend pas de i puisque μ et $\mu^{'}$ ne dépendent pas de i. De plus, si nous imposons que $\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} P_{i,k}^{-1}(t) = t$ et $\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} {P_{i,k}^{'}}^{-1}(t) = t, \forall t$ alors pour ces $k+1$ valeur en y correspondent $k+1$ valeurs en t où nous pouvons écrire :

$$\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} {P_{i,k}^{'}}^{-1} \circ f_k(t) = f_k(t) = t, t \in [t_1, ..., t_{k+1}] \tag{1.133}$$

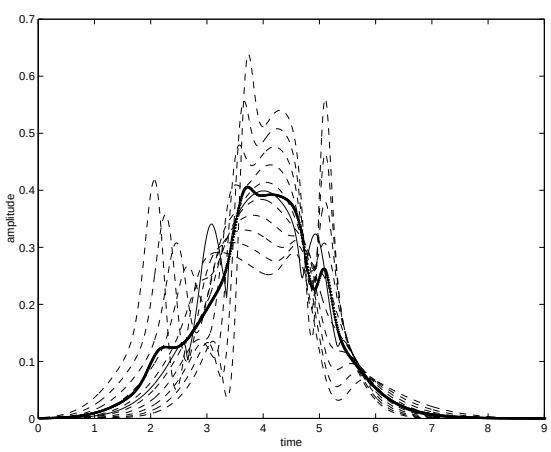
De cette équation nous pouvons déduire que $f_k(t) = P_{i,k}^{'} \circ P_{i,k}^{-1}(t) = t, t \in [t_1, ..., t_{k+1}]$. Puisque les $P_{i,k}$ et $P_{i,k}^{'}$ sont de nature polynômiale d'ordre k et respectent la dernière équation sur $k+1$ points alors l'égalité $P_{i,k}^{'} = P_{i,k}$ est garantie. Les polynômes sont donc identifiables.

Pour la suite de la démonstration, nous utiliserons une autre équation qui résulte de la soustraction des deux équations de (1.130) :

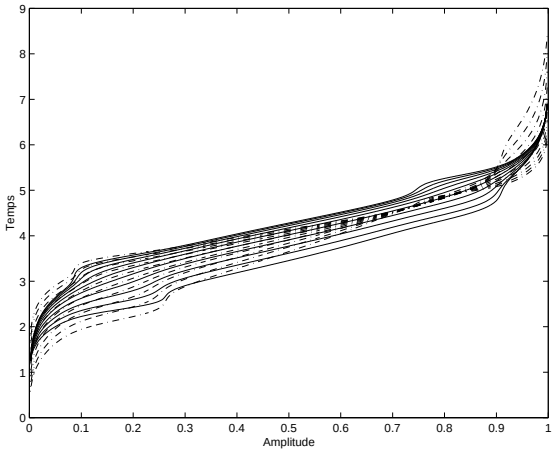
$$\mu_k^{'}(y) - \mu_k(y) = (P_{i,k}^{'} - P_{i,k}) \circ z_i(y) + (w_{i,k}^{'}(y) - w_{i,k}(y)) \tag{1.134}$$

Puisque les polynômes sont égaux, l'équation devient :

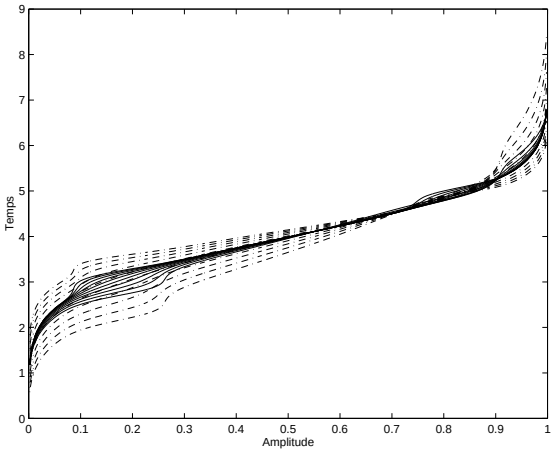
$$\mu_k^{'}(y) - \mu_k(y) = w_{i,k}^{'}(y) - w_{i,k}(y) \tag{1.135}$$



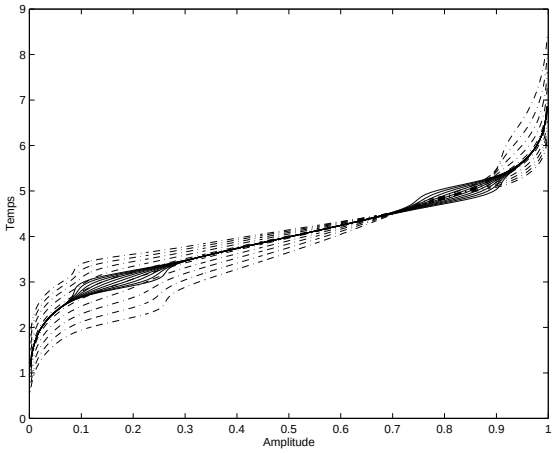
(a) Les signaux générés s_i^* et leur moyenne classique.



(b) k=1

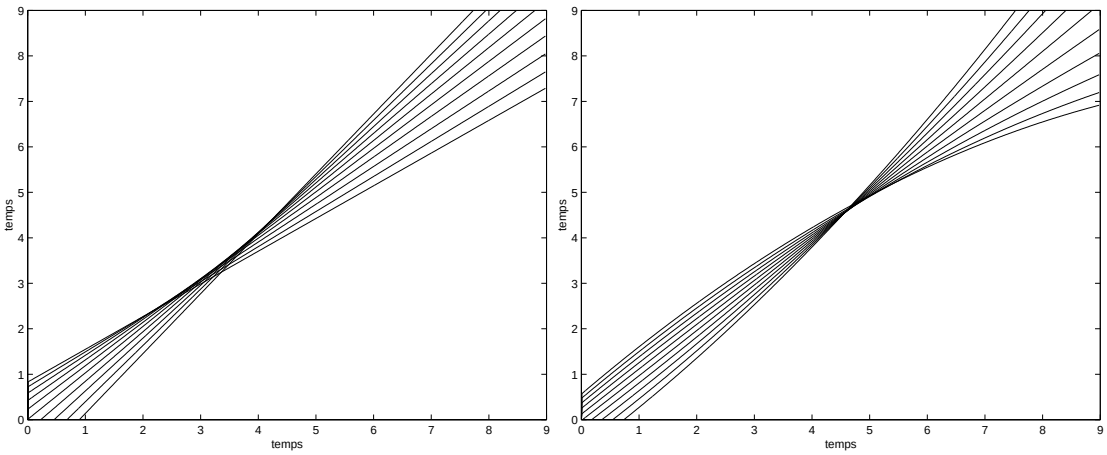


(c) k=2

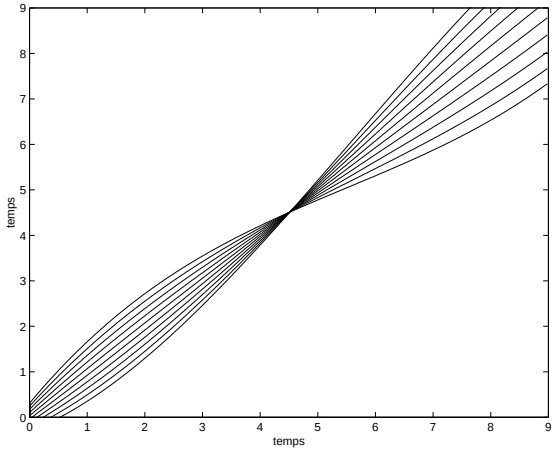


(d) k=3

FIG. 1.21 – Les signaux générés, les fonctions de répartition inverses S_i^{-1} et leurs versions réalignées $\widehat{g}_{i,k}$ pour les trois degrés.

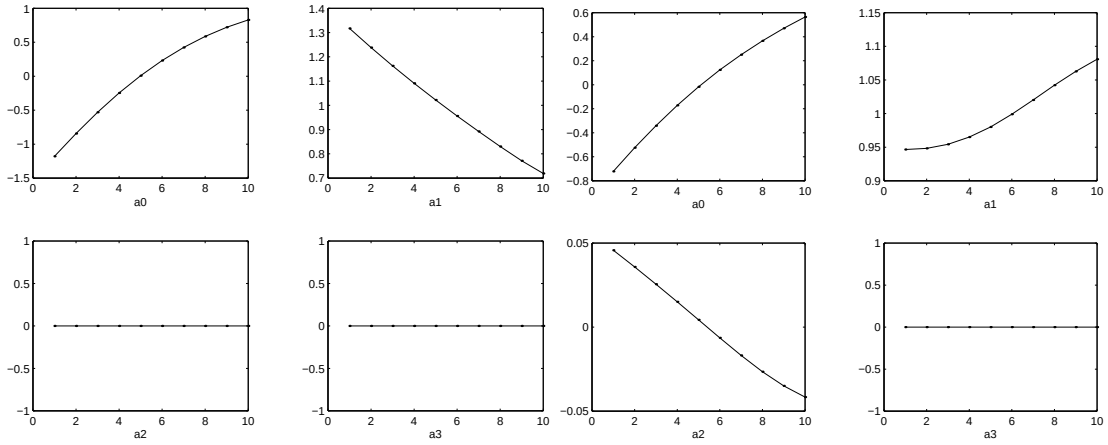


(a) k=1 (b) k=2

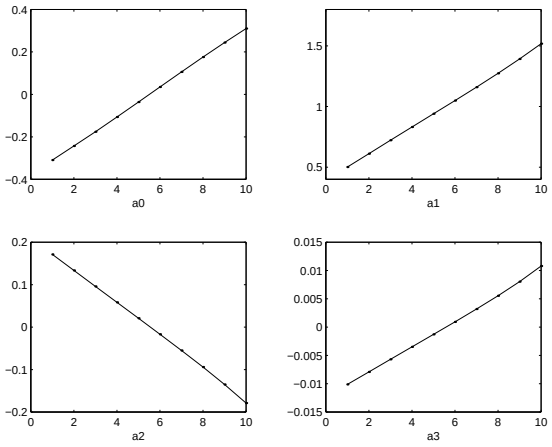


(c) k=3

FIG. 1.22 – Les polynômes estimés $\widehat{P}_{i,k}$ pour les trois degrés.

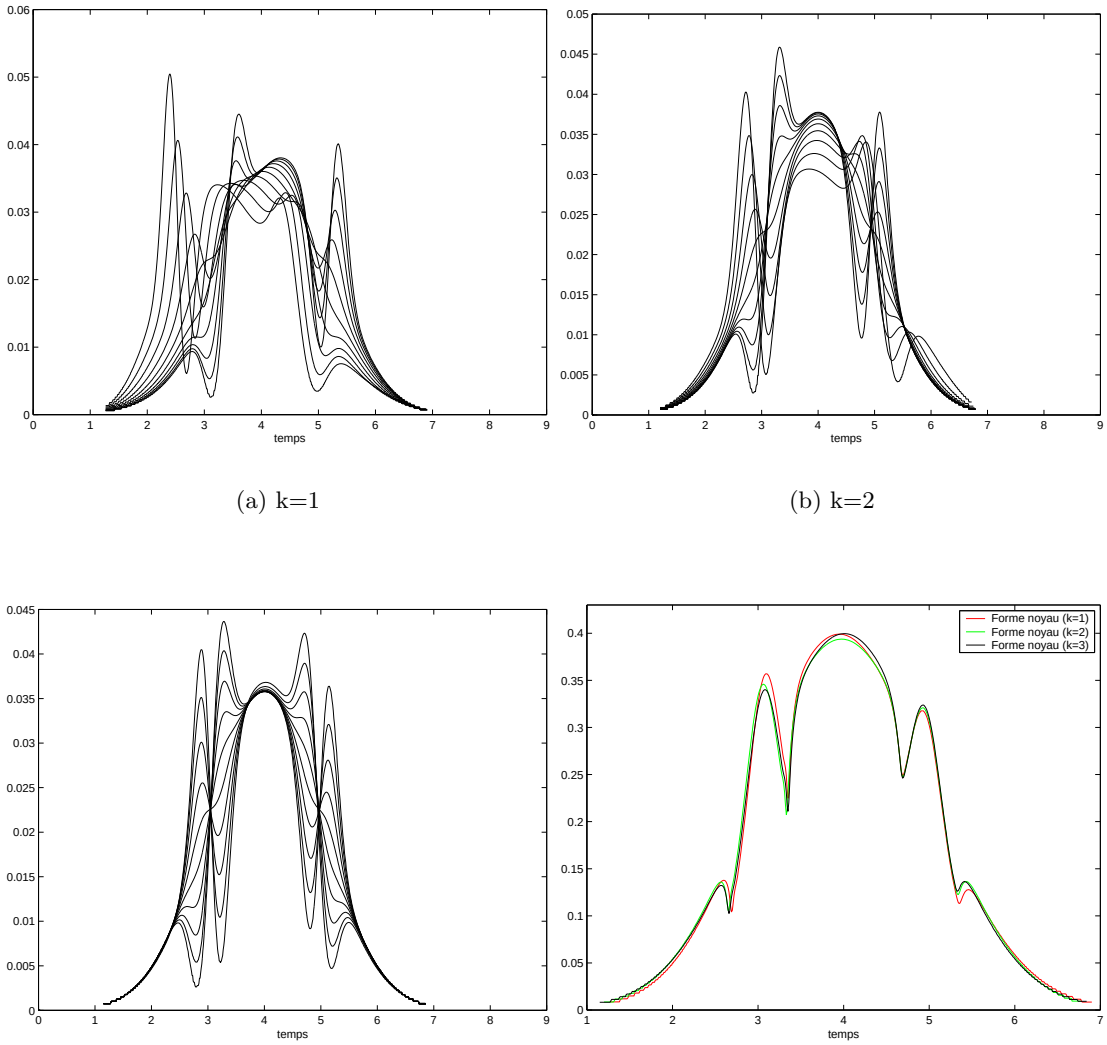


(a) k=1 (b) k=2



(c) k=3

FIG. 1.23 – Les lois d'évolution polynomiales estimées pour les trois degrés.



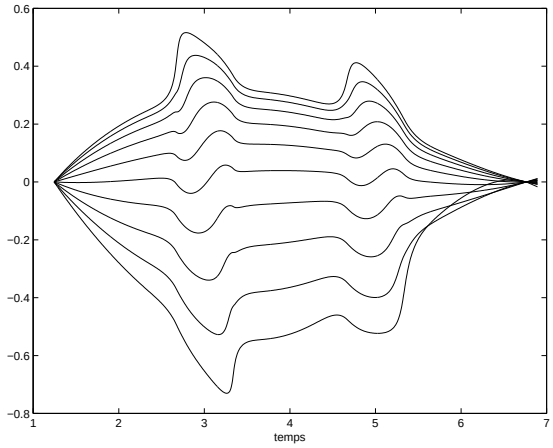
(a) k=1

(b) k=2

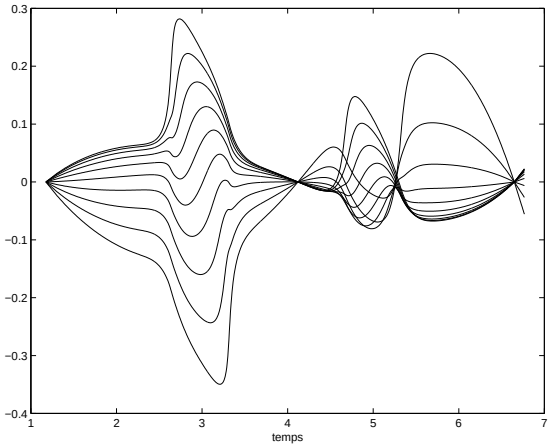
(c) k=3

(d) Les signaux de forme noyau estimés.

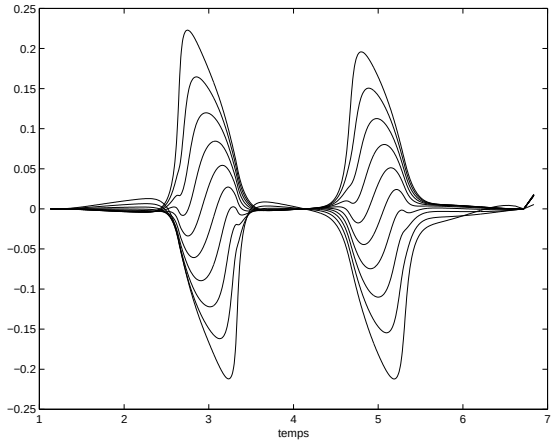
FIG. 1.24 – Les signaux réalignés $\breve{s}^*_{i,k}$ et les $\gamma^*_{CS,k}$ estimés pour les trois degrés.



(a) k=1



(b) k=2



(c) k=3

FIG. 1.25 – Les fonctions de fluctuation de forme $\widehat{n}_i$ estimées pour les trois degrés.

D'après cette équation, nous pouvons écrire $w'_{i,k}(y) - w_{i,k}(y) = h_k(y)$ qui est indépendant de i. Si nous calculons la somme sur i de cette dernière expression et appliquons la condition : $\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} w'_{i,k}(y) = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} w_{i,k}(y) = 0, y \in [0,1]$, nous obtenons $h(y) = 0, y \in [0,1]$ et $w'_{i,k} = w_{i,k}$. Les fonctions de flucutations de forme sont identifiables.
En utilisant ce dernier résultat dans (1.135), nous obtenons l'égalité $\mu'_k = \mu_k$. Le signal de forme noyau est identifiable et ainsi l'identifiabilité du modèle proposé à l'ordre k est démontrée.

1.2.6 Etude comparative

Comme nous l'avons montré précédemment, toutes les approches présentées permettent l'obtention d'une moyenne d'ensemble qui a ses caractéristiques propres selon les hypothèses de l'approche sur la variabilité de forme présente dans les signaux. Nous pouvons dégager deux contextes distincts. Le premier est celui du recalage de courbes où l'hypothèse de structure commune est imposée et permet l'estimation d'une moyenne structurelle. Il concerne les approches DTW et SMR. Un deuxième contexte, plus large que le premier, consiste à n'imposer aucune restriction à la variabilité de forme des signaux dans l'estimation d'une moyenne. C'est le cas pour les approches ISA et dérivées et l'approche FCA. Nous allons comparer et discuter les résultats de simulation et de cas réels des approches pour chaque contexte.

Le but de cette étude comparative est d'une part de souligner les similitudes et les différences entre les approches à travers des simulations et applications sur des signaux réels et ainsi aider l'utilisateur à choisir une approche particulière selon le contexte de son application.

Recalage de courbes

Nous comparons les approches pour plusieurs types de fluctuations temporelles incarnées par les fonctions de recalage ν_i en supposant que les signaux ont la même structure. Une partie de l'étude comparative a été publiée dans [38]. Dans cette section, l'étude inclut aussi une application sur cas réels concernant le recalage de courbes relatives à la croissance chez l'homme.

a) Transformations temporelles affines : Nous générons $N = 100$ signaux x_i de 150 échatillons répartis dans l'intervalle [0,T=1.5] et simulant des potentiels cérébraux (ERP) [13] à partir d'un modèle : $x_i(t) = a_i\mu(v_i(t))$ où μ est la fonction de forme génératrice et v_i les fluctuations temporelles. Dans un premier temps, nous les considérons comme affines ($v_i(t) = (t - b_i)/c_i$). Les paramètres a_i,b_i et c_i sont des réalisations de processus gaussiens $\mathcal{N}_a(1, 0.2)$, $\mathcal{N}_b(0, 0.0052)$ et $\mathcal{N}_c(1, 0.0.085)$. De plus, ces paramètres respectent les conditions $\bar{a} = 1$ et $\bar{v}(t) = t$. Les signaux et fluctuations générés sont exposés en figure 1.26. Nous appliquons respectivement les méthodes DTW, SMR, ISA et FCA pour estimer une moyenne d'ensemble. Les approches SMR et DTW sont configurées respectivement ainsi : q=2,p=8, 20 tirages et $\theta = 1/3T$. Nous obtenons les signaux exposés en figure 1.27.

L'approche DTW retrouve globalement la forme commune mais sur un axe temporel biaisé. Ces erreurs de réalignment sont grandement dues à l'utilisation de la moyenne classique comme signal de référence pour l'initialisation de l'algorithme. En effet, la moyenne est altérée en forme par la présence des fluctuations temporelles importantes (échelle et latence). De part la fonction d'alignement qui tient compte de l'alignement des dérivées, l'algorithme DTW n'arrive pas à se "désaligner" de la moyenne classique. Wang et Gasser proposent une stratégie de sélection du signal de référence le plus adéquat suivant la nature des fluctuations [13]. Une autre difficulté

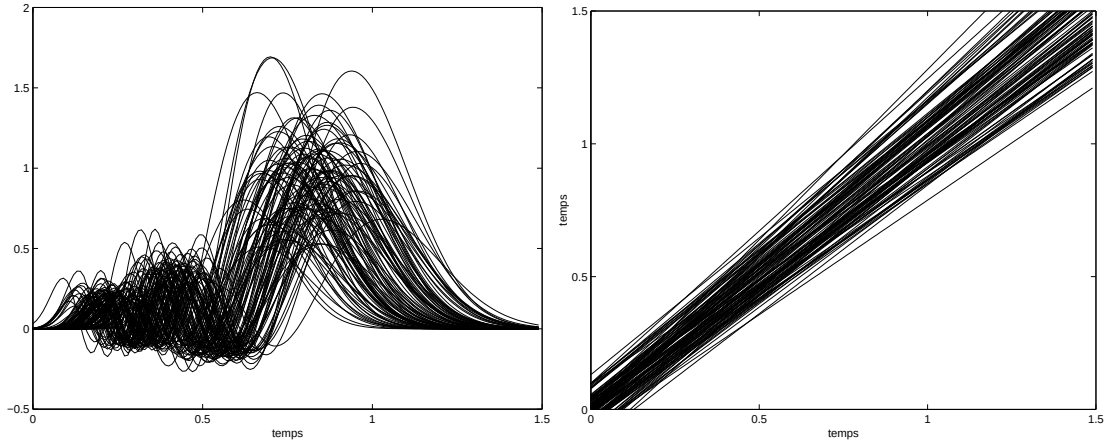


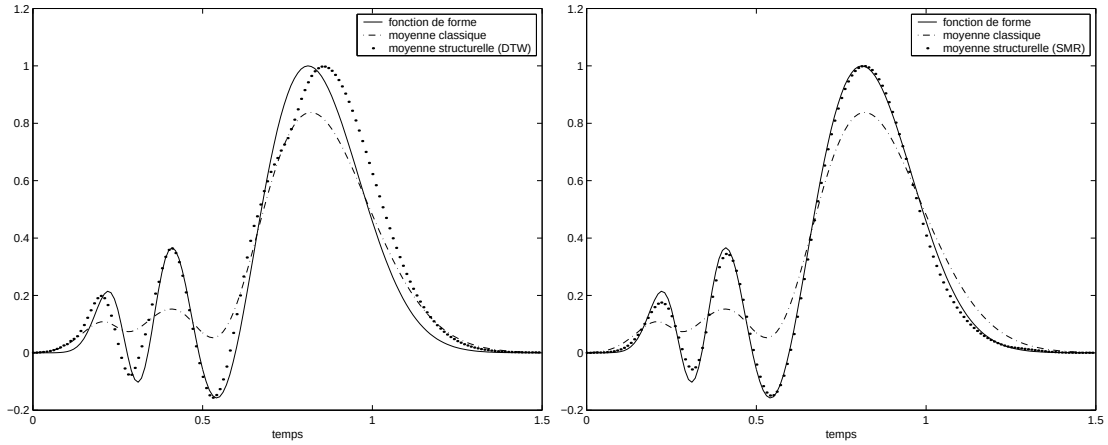
FIG. 1.26 – Signaux générés (a) dans le cas de fluctuations temporelles linéaires (b).

est le mélange dans le signal d'une composante variant lentement (pic principal) et une autre beaucoup plus rapide (les oscillations avant le pic). Quand les fluctuations temporelles sont moindres, l'approche arrive à bien estimer la moyenne structurelle [38].

L'approche SMR arrive à contourner ces difficultés grâce à la paramétrisation "douce" et commune des warpings et l'ajout du paramètre a_i dans le processus d'estimation de la moyenne structurelle. Au final, l'approche est plus flexible et robuste au phénomène de surcorrespondance (overfitting), qui interprète la fluctuation d'amplitude en fluctuation temporelle, contrairement aux approches non paramétriques du genre de la méthode DTW [14]. De plus, la méthode semble moins sensible à l'initialisation avec la moyenne classique. Cela se voit sur le signal estimé qui correspond bien à la fonction de forme μ.

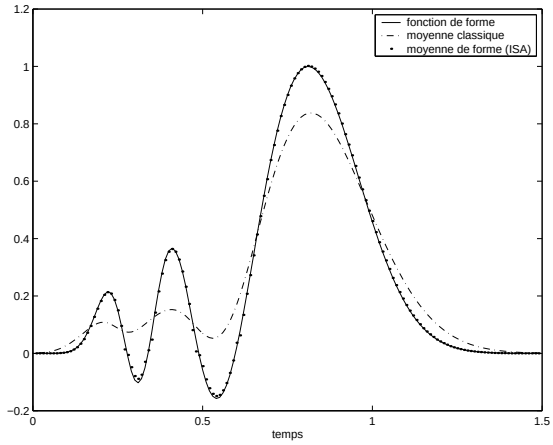
Concernant les approches ISA et FCA, même si elles travaillent dans un contexte de forme beaucoup plus large que le contexte de recalage de courbes, elles fournissent de bonnes estimées de μ. Ainsi, l'approche ISA est celle qui fournit la meilleure estimée des 4 approches proposées. En effet, si nous calculons l'erreur quadratique moyenne RMS nous obtenons par ordre décroissant $e_{RMS,DTW} = 0.0796$, $e_{RMS,FCA} = 0.0299$, $e_{RMS,SMR} = 0.0194$ et $e_{RMS,ISA} = 0.0060$. Pour l'approche ISA, ce résultat est théoriquement attendu pour le cas affine si les conditions sont respectées (voir section 1.2.3). Nous pouvons noter que les approches ISA et FCA n'utilisent pas de signal d'initialisation comme les approches DTW et SMR dans l'estimation de leur moyenne respective. L'approche FCA fait moins bien que l'approche ISA entre autre à cause de la présence d'alternances négatives qui gênent le processus de réalignement employé par l'approche (utilisation des signaux en valeur absolue dans le calcul de la carte de réalignement temporel).

b) Transformations temporelles non linéaires : Dans ce cas de figure, les signaux x_i sont liés à la fonction de forme μ par des transformations temporelles non linéaires quadratiques de la forme [18] : $v_i(t) = t - b_i t(T-t), |b_i| < 1, \bar{b} = 0$. Le paramètre b_i est généré suivant la procédure décrite dans [13]. La fonction de forme μ est générée à partir de la somme de trois signaux de forme gaussienne. Elle simule, par exemple, un spectre chromatographique. Nous générons avec ce modèle ainsi défini N=100 réalisations de 150 échantillons linéairement disposés dans

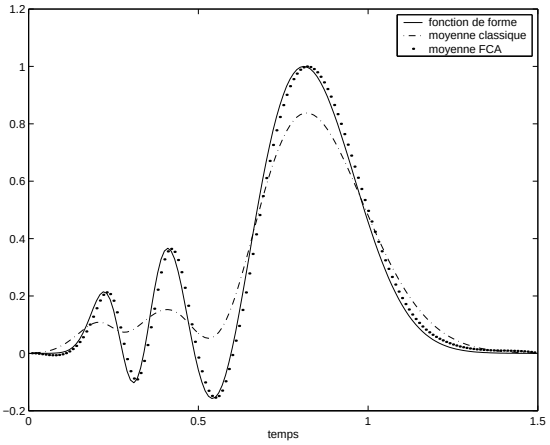


(a)

(b)

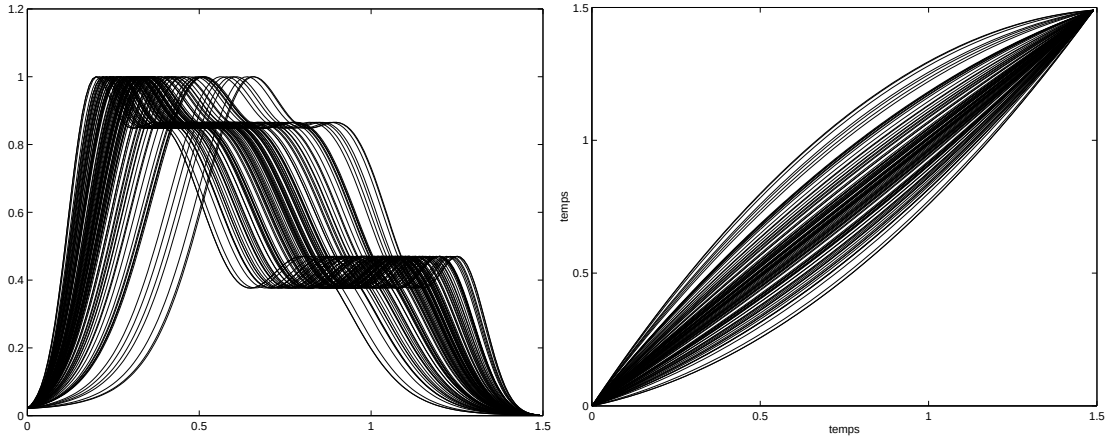


(c)



(d)

FIG. 1.27 – Moyenne structurelle estimée par (a) DTW, (b) SMR, (c) moyenne de forme ISA et (d) moyenne convexe FCA dans le cas de fluctuations temporelles linéaires.



(a) (b)

FIG. 1.28 – Signaux générés (a) dans le cas de fluctuations temporelles non linéaires (b).

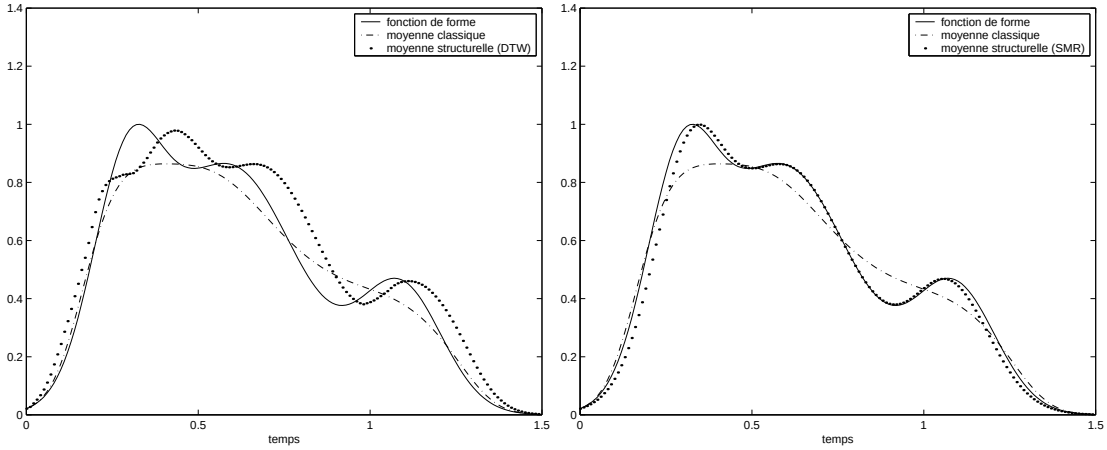
$[0, T = 1.5]$. Nous représentons les signaux et transformations temporelles en figure 1.28 et les moyennes estimées par les quatre approches en figure 1.29.

Comme pour le cas affine, nous obtenons des moyennes assez homogènes à l'exception de l'approche DTW en raison des points discutés précédemment. Les moyennes estimées par les approches SMR et ISA semblent les plus proches de la fonction de forme théorique. Nous mesurons l'erreur quadratique moyenne (RMS) et obtenons par ordre décroissant :$e_{RMS,DTW} = 0.0898$, $e_{RMS,FCA} = 0.0429$, $e_{RMS,ISA} = 0.0349$ et $e_{RMS,SMR} = 0.0332$. Nous pouvons noter la proximité de l'erreur de l'approche ISA avec celle de SMR pour ce cas de figure. Théoriquement et dans le cas non linéaire, ISA et la moyenne structurelle ne peuvent être semblables puisque les approches ne réalignent pas les mêmes signaux. Nous pouvons noter que l'approche FCA fournit aussi une bonne estimation.

c) Application sur des signaux réels : Nous appliquons les différentes approches étudiées pour réaligner $N = 59$ courbes qui correspondent à l'évolution de la vitesse de croissance en taille en fonction de l'âge de 59 jeunes filles. Ces courbes sont obtenues à partir de la dérivation temporelle (en utilisant l'estimateur à noyau de la dérivée décrit dans [33]) de courbes de taille en fonction de l'âge définies sur l'intervalle $[2, 18]$ années et issues de l'étude de croissance de Berkeley [56]. Ces signaux sont téléchargeables sur le site :
ftp ://ego.psych.mcgill.ca/pub/ramsay/FDAfuns/Matlab/.

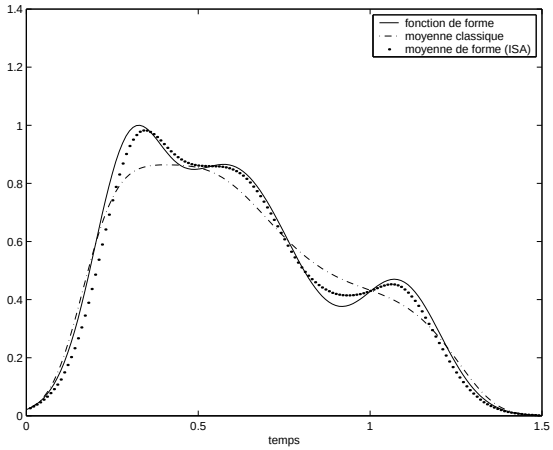
Les signaux sont, à la base, non linéairement échantillonnés sur 31 valeurs. Les signaux sont échantillonnés sur 100 points équidistants sur $[2, 18]$ années. Les caractéristiques principales de ces courbes sont l'amplitude et la position du pic de croissance pubertal. La dynamique ou dispersion de ces caractéristiques dans un ensemble empêchent de trouver le comportement "moyen" par l'opération de moyennage classique [57]. Nous appliquons les méthodes SMR (q=3,p=12, 40 tirages aléatoires), FCA et ISA pour estimer une moyenne d'ensemble à partir de ces courbes exposées dans la figure 1.30. Nous obtenons les moyennes exposées dans la même figure.

Nous remarquons que les trois moyennes (structurelle estimée par SMR, FCA et ISA) sont

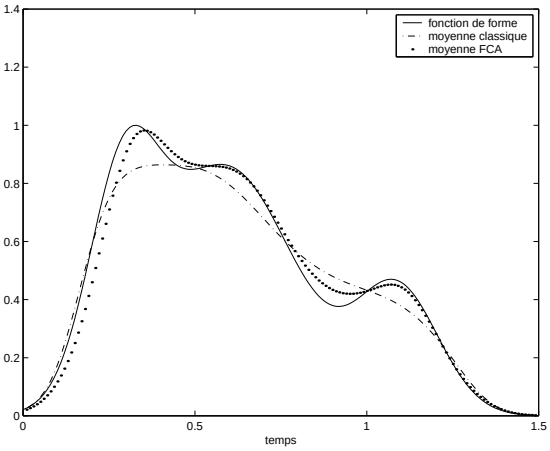


(a)

(b)

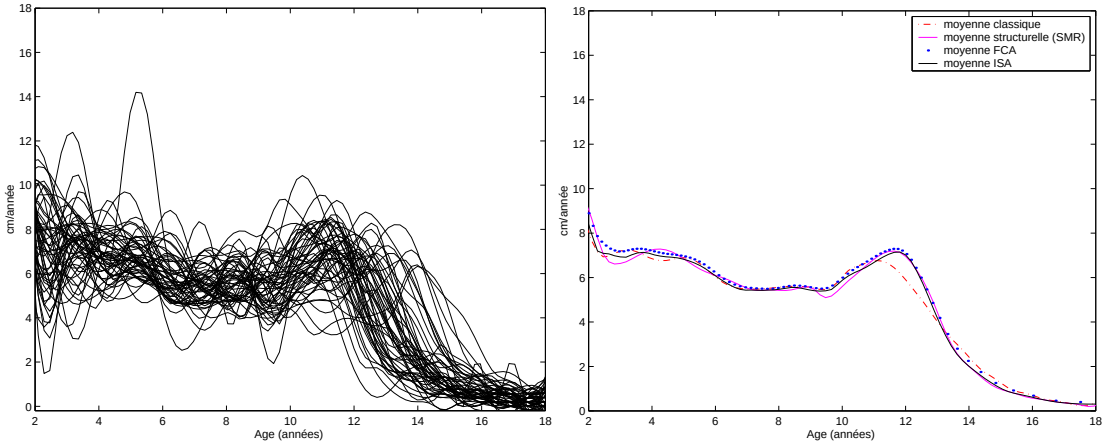


(c)



(d)

FIG. 1.29 – Moyenne structurelle estimée par (a) DTW, (b) SMR, (c) moyenne de forme ISA et (d) moyenne convexe FCA dans le cas de fluctuations temporelles non linéaires.



(a) Les courbes de vitesse de croissance de la taille de 59 jeunes filles.

(b) Les moyennes classique (– . – rouge), structurelle (– magenta), FCA (. bleu) et ISA (– noir).

FIG. 1.30 – Comparaison des approches sur des signaux réels.

très proches et décrivent le pic de croissance pubertal sur un axe de référence d'une manière quasi similaire. Cela indique, dans ce cas de figure, un bon recalage des signaux par l'approche ISA puisque les deux autres approches ont donné de bons résultats comparativement à l'approche Landmark Registration (prise comme référence) dans une application similaire [14], [21]. Nous notons une différence notable avec le pic de la moyenne classique d'environ 0.5 cm/année en amplitude et 6 mois en position.

Entre autres, ces différents résultats illustrent le potentiel d'approches qui travaillent dans un contexte plus général que le recalage de courbes dans des applications de ce type.

Analyse de variabilité de forme sans restrictions

Dans cette section, nous nous intéressons au calcul d'une moyenne d'ensemble en présence d'une variabilité de forme des signaux sans restrictions comme la présence d'une structure sousjacente commune. Pour cela, nous générons N=6 signaux à partir du modèle de génération supposé en recalage de courbes (voir section 1.2.1) mais en utilisant des transformations des abscisses v_i qui ne respectent pas la condition de stricte monotonicité. Nous définissons la fonction de forme génératrice comme le signal gaussien $g(t, 1, 0.2)$ et les v_i de la manière suivante :

$$\begin{aligned} v_i(t) &= t_1 - (0.025i)g(t_1, 0.1, 1), i = 1, ..., N/2 \\ v_i(t) &= t_1 + (0.033i)g(t_1, 0.1, 1), i = N/2 + 1, ..., N \\ t_1 &= \frac{(t - b_i)}{a_i}, \bar{b} = 0, \bar{a} = 1 \end{aligned} \tag{1.136}$$

Nous exposons les signaux obtenus et les transformations v_i en figure 1.31. Les signaux obtenus présentent des fluctuations de forme mais aussi des fluctuations affines du support. Nous appliquons, comme précédemment, les 3 approches SMR (q=2,p=8,20 tirages), FCA et ISA

pour estimer une moyenne d'ensemble. Nous obtenons les signaux exposés dans la même figure.

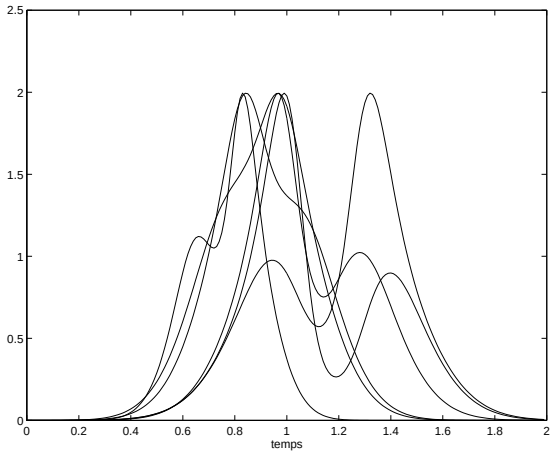
La forme de la moyenne structurelle obtenue est éloignée d'une forme gaussienne. Son interprétation reste complexe. Ce résultat est attendu puisque le modèle de génération ne respecte pas les hypothèses imposées en recalage de courbes.

Les résultats obtenus pour cet exemple pour les approches FCA et ISA sont intéressants à discuter. En effet, nous obtenons des signaux qui sont cohérents en terme de représentativité de la variabilité de forme de l'ensemble. Si nous regardons la moyenne ISA, nous observons des caractéristiques de forme présentes dans les signaux : un épaulement à gauche de faible amplitude dû à deux signaux, un pic principal du à la présence d'un pic important dans plusieurs signaux et enfin un deuxième pic à droite dû au deux signaux à double bosse. Les mêmes composantes semblent être présentes dans le signal FCA mais plus atténuées. Cela est dû en grande partie à l'influence de la variation d'amplitude qui pondère la forme des signaux dans le calcul de la moyenne FCA. Pratiquement, si nous changeons l'amplitude d'un signal de l'ensemble par un facteur constant, la moyenne FCA change de forme. Elle n'est pas invariante à un facteur d'amplitude.
L'approche ISA ne souffre pas de ce problème puisque les signaux sont normalisés sur les intégrales normées. Ainsi la moyenne ISA ne tient compte que des fluctuations des signaux normés par leurs aires indépendamment d'un facteur d'amplitude. En revanche, les deux approches FCA et ISA retrouvent le support de référence. Nous notons que les deux approches utilisent les intégrales normées des signaux mais d'une manière différente. Pour ISA, l'utilisation se justifie théoriquement puisque les signaux sont définis comme des densités de probabilité de variable aléatoire et la transformation d'une variable aléatoire à l'autre ne peut se faire que sur les fonctions de répartition. Pour l'approche FCA, le recours aux intégrales normées n'est dû qu'à des considérations pratiques pour fournir une carte de transformation temporelle. L'approche FCA utilise la fonction de répartition inverse moyenne $\bar{X}_N(t)$ pour projeter la moyenne convexe de l'espace synchrone vers l'espace observé. Ce signal n'est autre que Γ_{ISA}^{-1} si tous les signaux ont le même support (intervalle de définition commun).

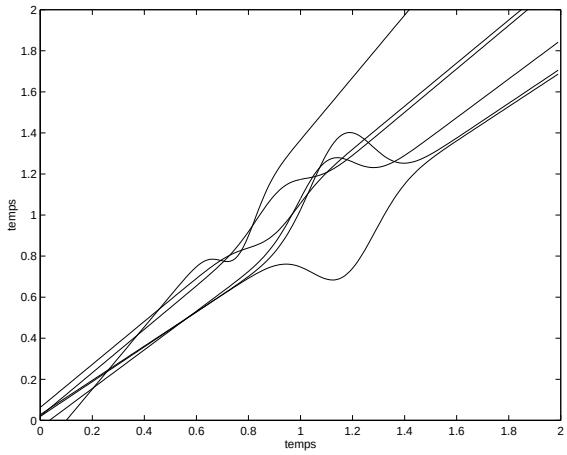
Pratiquement, si l'objectif d'une application est de supprimer une variabilité temporelle d'un axe "biologique" pour accéder à l'axe de référence "physique" et observer le signal de génération et la fluctuation d'amplitude, alors les méthodes de recalage de courbes sont conseillées. En revanche, l'approche FCA est mieux adaptée si l'objectif est d'accéder à une fluctuation d'amplitude sans hypothèse particulière sur la causalité des transformations liant les signaux. Si, par contre, c'est l'accès à la forme qui prime par le biais de l'obtention d'une moyenne de forme invariante à certaines transformations et contenant les caractéristiques dominantes d'un ensemble de signaux, les approches ISA, CISA et forme noyau seraient plus adéquates. En effet, la fonction φ (et son inverse ψ), liant les intégrales normées des signaux dans ces modèles, contient toute l'information de forme. Les approches d'estimation de moyennes structurelle et convexe restent implicitement liées à la variabilité de forme des signaux mais elles ne possèdent pas les propriétés indispensables pour mesurer celle-ci. Nous discuterons avec plus de détails cet aspect important dans la section qui suit.

1.3 Partitionnement et statistique de forme des signaux

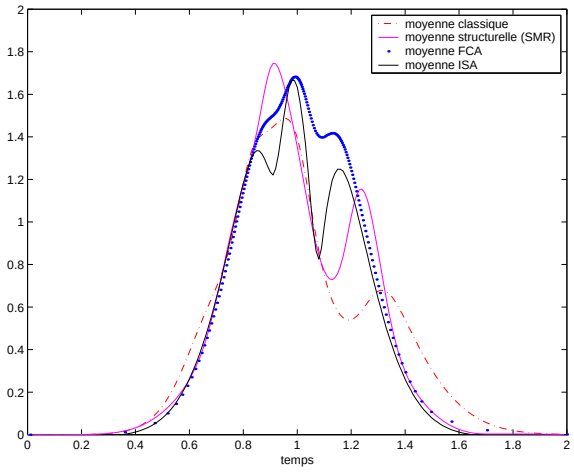
Si nous voulons mesurer une dispersion de forme dans un ensemble de signaux et pouvoir les séparer en classes distinctes, il est nécessaire d'avoir à notre disposition des outils statistiques



(a) Les signaux simulés de formes différentes.



(b) Les transformations v_i.



(c) Les moyennes classique (– . – rouge), structurelle (– magenta), FCA (. bleu) et ISA (– noir).

FIG. 1.31 – Comparaison des approches sur des signaux simulés.

dédiés spécifiquement à l'analyse de forme. Ces outils consistent précisément en une moyenne de forme de l'ensemble et une distance de forme qui permet d'avoir accès à la variance fonctionelle de forme de l'ensemble. Pour cela, ces outils doivent respecter certaines conditions d'invariance pour détecter la fluctuation de forme intrinsèque parmi d'autres fluctuations. L'existence de tels outils en traitement du signal biomédical est utile dans la détection de pathologies particulières. Comme nous le montrons tout au long de la thèse, la variabilité de forme d'un signal est souvent corrélée aux caractéristiques du processus biologique sous-jacent. Cette variabilité peut revêtir un caractère "sain" ou au contraire être symptomatique d'une pathologie. La difficulté principale est de distinguer entre ces deux types de variabilité pour être capable de reconnaître le comportement anormal. L'allure de la moyenne d'ensemble est aussi susceptible de contenir de l'information et participe à la séparation des signaux. Nous trouvons dans la littérature plusieurs travaux menés dans ce sens. Si les signaux respectent l'hypothèse de structure commune, les transformations temporelles non linéaires h_i (warping) décrivent totalement la variabilité de forme (au sens visuel) présente dans l'ensemble. Gervini et Gasser analysent la dispersion de ces transformations à travers leur paramétrisation sur des courbes de croissance [14]. Cette analyse permet de séparer les hommes des femmes à partir de la statistique (moyenne, variance) des paramètres des warpings. Nous nous inspirerons de cette étude, au chapitre 2, pour mesurer la dispersion des warpings sur les potentiels évoqués intracraniens.

Kaddoumi et al. [58] ont utilisés la méthode ISA et un critère de similarité MFR modifié pour mesurer et analyser la dispersion spatiale de forme d'ondes ECG sur 64 positions d'acquisition en employant une technique récente d'acquisition haute résolution multi électrodes (High Resolution ECG mapping) sur des personnes saines et souffrantes de certaines pathologies cardiaques. L'étude a permis de séparer ces populations en se basant sur ce critère.
Une autre application intéressante est le classement de forme des signaux. Elle consiste, en utilisant des méthodes non supervisées, à partitionner un ensemble en L classes homogènes en forme en minimisant la variance intraclasse et en maximisant la variance interclasse mesurée par une distance (ou critère) de forme. Dans cette thèse, nous utiliserons cette démarche avec un algorithme de ce type défini comme l'approche des nuées dynamiques (anglais k-means) [59] et l'utiliserons dans plusieurs applications sur des signaux réels et de simulation.

Mais tout d'abord, nous allons expliciter le concept d'égalité de forme et décrire les propriétés théoriques nécessaires aux outils d'analyse de forme. De même, nous illustrerons ces définitions sur des exemples de mesure de statistique de forme et de partitionnement de signaux en simulation en utilisant les approches étudiées.

1.3.1 Définitions et propriétés

Si nous voulons décrire une statistique de forme d'un ensemble de signaux, il est nécessaire de définir quand deux signaux sont égaux en forme. De plus, nous aurons aussi besoin d'une distance de forme, capable de mesurer un écart de forme, et d'une moyenne de forme qui serait le "centre de gravité" au sens des formes de cet ensemble de signaux. Pour caractériser cette dispersion de forme intrinsèque, cette distance et cette moyenne posséderaient la propriété d'être invariant vis à vis de certaines transformations autorisées par la définition d'égalité de forme.
La propriété la plus importante que la définition d'égalité de forme doit posséder est d'être une relation d'équivalence sur l'ensemble des signaux. Seulement dans ce cas, chaque signal appartient exactement à un sous-ensemble (classe d'équivalence) de la partition associée à cette relation. Pour définir la notion d'égalité de forme nous pouvons donner la partition *a priori* ou, plus communément, donner le groupe de transformations sur l'ensemble des signaux qui ne changent pas la forme. Ainsi, la structure de groupe de ces transformations assure la propriété

d'équivalence de la relation d'égalité de forme.

En d'autres termes, les signaux x et y sont de même forme si $x = T(y)$ où T est une transformation élément d'un groupe G pour la composition. Une façon commode de définir cette relation est de considérer T sous la forme :

$$y = T_1 \circ x \circ T_2 \Leftrightarrow \text{les signaux } x \text{ et } y \text{ sont de même forme} \tag{1.137}$$

où T_1 et T_2 sont des transformations appartenants à des ensembles donnés. Elles peuvent agir sur la phase (warping) et l'amplitude des signaux. Comme décrit précédemment, T_1 et T_2 appartiennent respectivement à deux groupes de fonctions qui peuvent être semblables ou différents. Dans ce qui suit, nous présentons des exemples de définition d'égalité de forme.

1- Modèle invariant de forme (Shape Invariant Model) : c'est la définition classique la plus communément acceptée. Elle explicite l'égalité de forme au sens visuel. Elle lie deux signaux $x(t)$ et $y(t)$ comme suit :

$$y = kx(at + b) + c \Leftrightarrow \text{les signaux } x \text{ et } y \text{ sont de même forme} \tag{1.138}$$

une autre définition admise est :

$$y = kx(\frac{t-b}{a}) + c \Leftrightarrow \text{les signaux } x \text{ et } y \text{ sont de même forme} \tag{1.139}$$

où a, b, c et k sont des constantes, $a > 0$,$k > 0$. Nous pouvons noter que, dans cette définition, les transformations T_1 et T_2 appartiennent au groupe des fonctions croissantes affines. Pratiquement, un sous groupe peut être considéré pour $c = 0$, qui correspond au retrait de la ligne de base.

2- Modèle de décalage non linéaire (Non Linear Shift Model) : cette définition décrit l'égalité de forme pour le modèle de génération employé en recalage de courbes et défini comme le modèle de décalage non linéaire [18] (voir section 1.2.1). Elle autorise des transformations temporelles non linéaires strictement croissantes entre les signaux y et x sur un support commun [0,T] :

$$y = kx(v(t)) + c \Leftrightarrow \text{les signaux } x \text{ et } y \text{ sont de même forme} \tag{1.140}$$

où $k > 0$, c sont des constantes et v ($v(0) = 0$ et $v(T) = T$) appartient à un sous groupe des fonctions strictement croissantes. D'après la définition, T_1 appartient au groupe affine et T_2 au groupe défini précédemment. Nous remarquons que cette définition restreint la fluctuation temporelle à un même support. Elle n'a plus de sens visuel mais permet de mesurer une variabilité de forme indépendamment d'une transformation non linéaire "parasite" de l'axe temporel.

3- Méthode des Fonctions de Répartition (MFR) : dans cette définition, x et y sont supposés positifs sur des supports qui peuvent être distincts. Si nous définissons X et Y comme leur intégrales normées respectivement, l'égalité de forme peut s'écrire [35] :

$$Y = X \circ \varphi \Leftrightarrow \text{les signaux } x \text{ et } y \text{ sont de même forme} \tag{1.141}$$

où φ appartient à un groupe Φ de fonctions croissantes. Les signaux x et v sont proportionnels aux dérivés de X et Y. Nous pouvons déduire une autre définition de l'égalité de forme :

$$y = k\varphi^{'} x \circ \varphi \Leftrightarrow \text{les signaux } x \text{ et } y \text{ sont de même forme} \tag{1.142}$$

où $[']$ définit l'opération de dérivation. On peut montrer que cette définition entre dans le cadre de la définition générale de (1.137). Cette relation décrit le modèle de φ-similitude [35]. Nous pouvons remarquer que, si φ appartient au groupe des fonctions croissantes affines, nous retrouvons la relation d'égalité de forme au sens visuel (SIM) défini précédemment. Cette importante propriété justifie l'utilisation de la méthode des fonctions de répartition pour mesurer un écart de forme au sens visuel.

Une fois la définition de l'égalité de forme établie, il est nécessaire de proposer une mesure d'écart de forme qui soit si possible une distance au sens mathématique. Pour la définition visuelle (SIM), une première proposition a été faite avec le critère de similarité employant la méthode des fonctions de répartition [35]. Ce critère consiste à mesurer l'écart quadratique moyen entre la fonction φ, définie à partir de deux signaux, et une régression affine sur celle-ci. Ce critère a permis de détecter de très petites différences de forme sur des spectres chromatographiques [37]. En revanche, il ne constitue pas une distance entre signaux (absence de la condition d'inégalité triangulaire). Le critère MFR a pour propriété principale d'être invariant lorsque les deux signaux sont de même forme et soumis aux transformations affines définies dans le modèle de forme invariant. En revanche, il perd cette propriété d'invariance lorsque les deux signaux sont de formes différentes.

Pour caractériser la statistique de forme d'un ensemble de signaux, nous devons aussi avoir un centre de gravité ou moyenne au sens de la forme qui minimise la dispersion moyenne (variance) des écarts de forme de cet ensemble. A l'égal de la distance, cette moyenne de forme doit être invariante vis à vis des transformations autorisées par la définition d'égalité de forme. Pour la définition au sens visuel, une première tentative pour répondre à cette problématique a été de proposer l'approche ISA. Cette approche fournit un signal moyen qui peut être considéré comme une moyenne de forme. En revanche, comme nous l'avons démontré, le signal ISA ne posséde pas l'invariance par rapport aux transformations temporelles affines. Malgré cela, l'approche, couplée au critère MFR, a été appliquée avec succès dans des applications de classement de signaux [39], [40]. Ces résultats indiquent que la moyenne ISA et le critère MFR, même s'ils ne possèdent pas toutes les propriétés optimales, peuvent fournir un partitionnement de formes cohérent.

En continuité des méthodes MFR et ISA, nous avons voulu présenter de nouveaux outils pour décrire la dispersion de forme (au sens visuel) d'un ensemble de signaux. Ces outils sont la moyenne de forme corrigée CISA et la distance CISA. L'objectif sous-jacent était d'obtenir des outils capables de décrire cette dispersion et respectant toutes les conditions théoriques imposées. En travaillant sur les fonctions de répartition, l'idée principale était de transformer, d'une manière biunivoque, ces fonctions d'un espace de base vers un nouvel espace susceptible de permettre un accès direct à la variation de forme intrinsèque. Pour cela, nous avons proposé l'opération de réalignement affine des signaux et l'estimation d'une nouvelle moyenne de forme intrinsèque. Cette nouvelle moyenne sert de signal de référence pour un réalignement affine optimal. Elle possède aussi la propriété, manquante à la moyenne ISA (voir section 1.2.4), d'être invariante pour les transformations affines (temporelle et d'amplitude). De plus le nouvel espace de représentation F^{-1} permet de définir une distance de forme (distance L^2) au sens strict (voir section 1.2.4). Cette distance est bien invariante vis à vis des transformations affines puisqu'elle mesure la dispersion de forme intrinsèque après réalignement temporel affine et normalisation de surface.

Par contre, l'ensemble de définition est limité aux N signaux utilisés pour estimer cette nou-

velle moyenne et accéder au nouvel espace de mesure. Si nous rajoutons un signal à l'ensemble, il faudra recalculer le signal de référence qui permet un alignement optimal et l'élimination de la fluctuation temporelle affine sur un nouvel ensemble de $N+1$ signaux. De la même manière, la distance CISA est tributaire de l'ensemble de réalignement. Elle ne peut être utilisée pour mesurer l'écart de forme entre des signaux n'appartenant pas à l'ensemble de réalignement. Cette limitation de l'approche ne nous gêne pas pour mesurer la dispersion de forme d'un ensemble de signaux ou le partitionner. En effet, cet ensemble est généralement défini au préalable.
Cette remarque se confirme au vu des bons résultats de classement obtenus sur des signaux réels (ECG) et décrits en détails en chapitre 3.

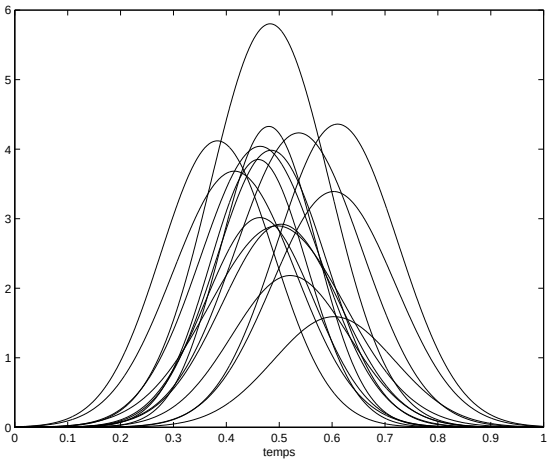
Le modèle de forme noyau peut être considéré comme une tentative d'extension de l'approche CISA pour caractériser la forme d'un ensemble de signaux. L'accès direct à la variation de forme intrinsèque dans le nouvel espace se fait en utilisant des fonctions polynomiales, de degré k, croissantes. Dans cette espace, nous définissons une distance qui permet de mesurer les écarts et une moyenne qui est le centre de gravité au sens de cette définition.

Les approches de recalage de courbes peuvent être utilisées pour décrire une variabilité de forme au sens de la définition 2 (NLSM) après un prétraitement des signaux (normalisation d'amplitude) garantissant l'invariance en amplitude. L'approche de moyennage convexe permet d'accéder séparément aux variabilités temporelles et d'amplitude, constituant la variabilité de forme, sans hypothèse *a priori* de structure commune. Elle peut aussi être employée à la même tâche et nécessite le même prétraitement. Par contre, son formalisme n'inclut pas la prise en compte de la notion de forme au sens visuel tout comme les autres approches de recalage de courbes classiques. En effet, dans [42], nous comparons sur des exemples de simulation, la première mouture incomplète de l'approche CISA et l'approche FCA dans une application de mesure de dispersion de forme au sens visuel. Les résultats montrent clairement la non prise en compte de la forme dans l'approche FCA (et sa distance) à l'inverse de l'approche CISA sous son premier formalisme. Dans la section qui suit, nous allons illustrer, par quelques exemples inspirés de cette étude comparative, les propriétés dédiées à l'analyse de forme des approches CISA et d'estimation de forme noyau présentées dans ce chapitre.

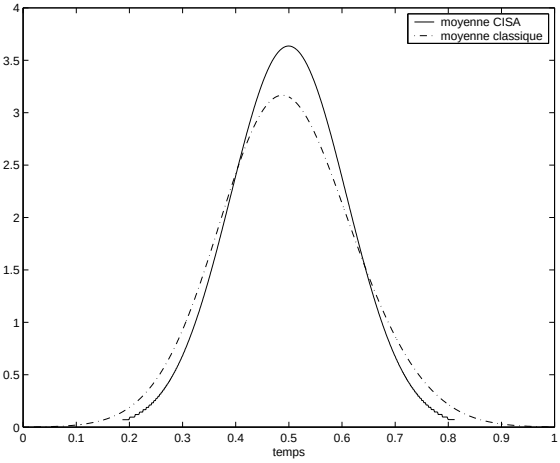
1.3.2 Illustrations en simulation

Dans un premier temps, nous simulons $N = 15$ signaux gaussiens de même forme sur l'intervalle $[0, 1]$. Les signaux présentent une variabilité temporelle affine et une variabilité d'amplitude linéaire. Ces variabilités sont générées d'une manière aléatoire (processus gaussiens). Nous exposons les signaux obtenus en figure 1.32. Nous estimons la moyenne CISA et calculons la moyenne classique que nous exposons sur la même figure. La moyenne CISA conserve la forme commune à l'inverse de la moyenne classique. Nous calculons la distribution de la distance CISA entre la moyenne et les signaux. Comme nous pouvons le voir sur la figure, nous retrouvons une dispersion de forme nulle. Ces résultats sont en accord avec les propriétés décrites précédemment.

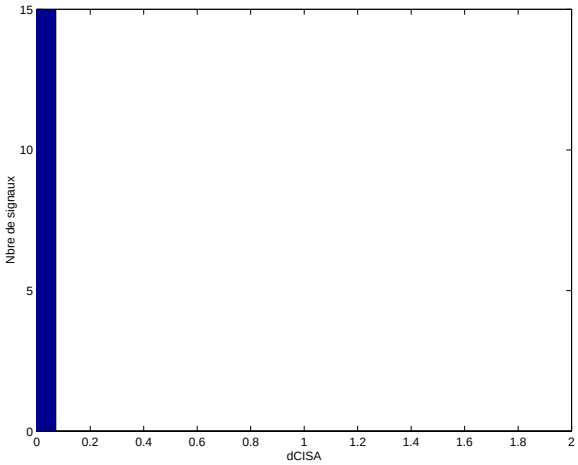
Un deuxième cas est de considérer les signaux différents en forme. Nous générons $N = 15$ signaux s_i de forme différente par la somme de deux gaussiennes qui varient en amplitude et en support indépendamment de manière aléatoire affine. Nous montrons les signaux obtenus en figure 1.33. Nous observons une dipersion de forme importante au sens visuel. De la même manière, nous exposons les moyennes CISA et classique calculées. La moyenne CISA capte bien les caractéristiques de forme de l'ensemble sur un support moyen à l'inverse de la moyenne classique. La dispersion de forme importante se retrouve sur l'allure de la distribution de la



(a) Les signaux simulés.

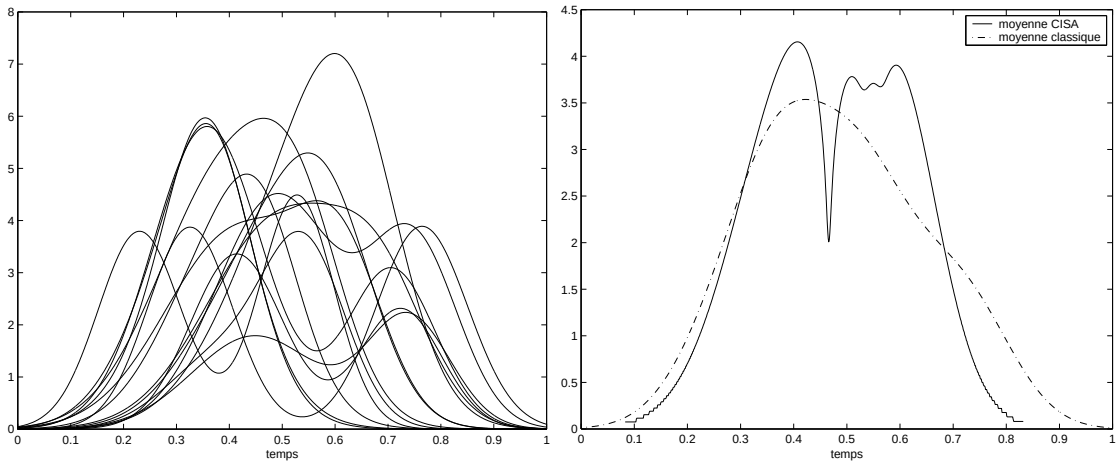


(b) Les moyennes classique et CISA.



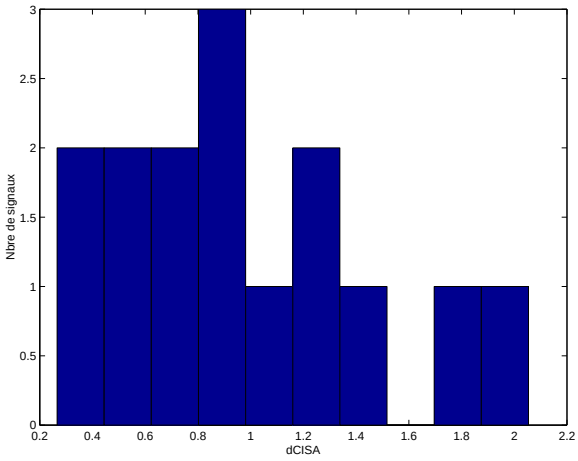
(c) Distribution de la distance d_{CISA}.

FIG. 1.32 – Mesure de dispersion de forme d'un ensemble de signaux de même forme.



(a) Les signaux simulés.

(b) Les moyennes classique et CISA.



(c) Distribution de la distance d_{CISA}.

FIG. 1.33 – Mesure de dispersion de forme au sens visuel d'un ensemble de signaux de formes différentes.

distance CISA. Par la suite, nous sélectionnons certains signaux suivant leur distance CISA à la moyenne. Nous considérons trois intervalles : $d_{CISA}(\gamma_{CISA}, s_i) < 0.4$, $0.8 < d_{CISA}(\gamma_{CISA}, s_i) < 1.2$ et $1.8 < d_{CISA}(\gamma_{CISA}, s_i)$. Nous exposons en figure 1.34, les signaux obtenus pour chaque intervalle. Les résultats obtenus sont intéressants à commenter. Pour le premier intervalle, la forme du signal sélectionné ressemble à celle de la moyenne CISA justifiant une valeur moindre de la distance CISA. La seconde sélection retrouve des signaux similaires en forme dans l'ensemble dont la distance est dans le second intervalle. Leur forme est éloignée de celle de la forme moyenne. La dernière retrouve un signal de forme radicalement différente de celle de la forme moyenne. De ce fait, le signal est positionné à l'extrémité de la distribution. Au vu de ces observations, la distribution de la distance CISA peut être assimilée à une "distribution de forme" relative à la moyenne.

De la même manière, nous reprenons la dernière simulation et nous estimons le signal de forme noyau après réalignement polynomial ($k = 2$). nous exposons le signal obtenu et la distribution de la distance $d_{CS,2}$. La forme du signal moyen semble être proche de celle de la moyenne CISA. La distribution obtenue est différente de celle de la distance CISA. En effet, elle présente des intervalles vides qui indique une plus grande séparation entre sous-ensemble de forme dans cet ensemble. Cette observation se confirme si l'on observe la sélection des signaux en utilisant les mêmes intervalles que précédemment avec la distance CS.

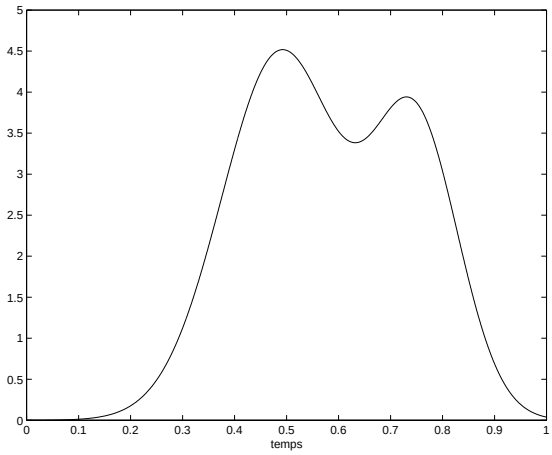
Ainsi, la moyenne CISA et sa distance sont capables de décrire une statistique de forme au sens visuel présente dans un ensemble de signaux et justifient leur utilisation dans des applications de partionnement de signaux au sens de la forme. De même, au sens d'un réalignement polynomial, l'approche de forme noyau peut être employée pour mesurer une dispersion de forme. Par contre, l'interprétation des résultats nécessite des connaissances *a priori* sur le processus de génération des signaux.

1.4 Conclusion

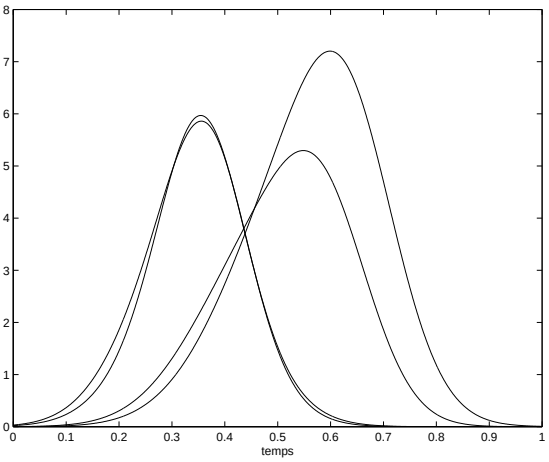
L'éventail des méthodes présentées dans ce chapitre a comme points communs la modélisation, grâce à un formalisme fonctionnel, et la mesure de variabilité d'un ensemble de signaux essentiellement liée à la variabilité de forme. Toutes ces méthodes ont recours à un réalignement temporel. Les opérations, linéaires ou non linéaires, de réalignement s'effectuent soit sur les signaux eux mêmes soit sur leurs intégrales normées. Nous proposons, dans ce chapitre, des outils spécifiques d'analyse statistique de la variabilité de forme.

Les exemples d'applications en biomédical, cités dans la littérature, et exposés dans cette thèse montrent l'intérêt d'une utilisation précise de la notion de forme à la fois pour détecter des changements d'états (détection de l'apnée du sommeil ou d'altérations neurosensorielles) et modéliser ces changements d'états.

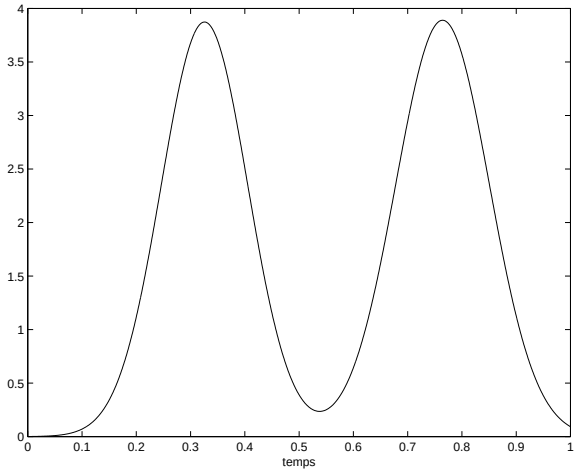
Enfin, nous espérons que cette étude pourra permettre d'établir un lien entre les communautés du traitement du signal et d'analyse statistique fonctionnelle dans un contexte d'étude de variabilité des signaux.



(a) Les signaux obtenus pour le premier intervalle.

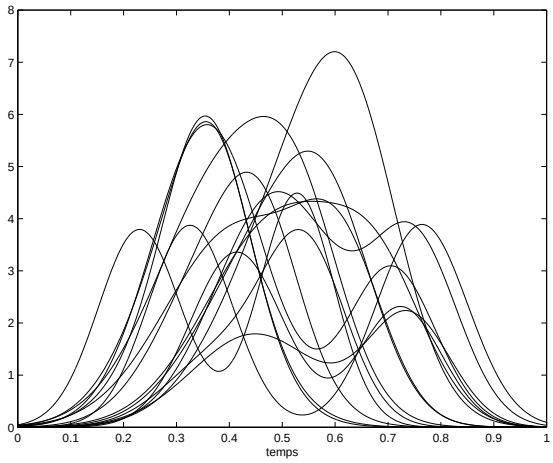


(b) Les signaux obtenus pour le second intervalle.

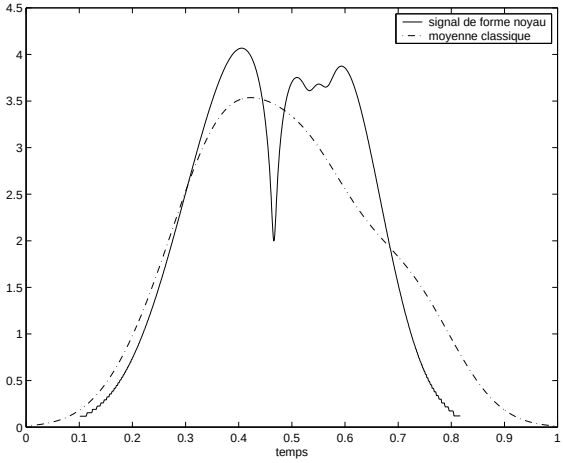


(c) Les signaux obtenus pour le dernier intervalle.

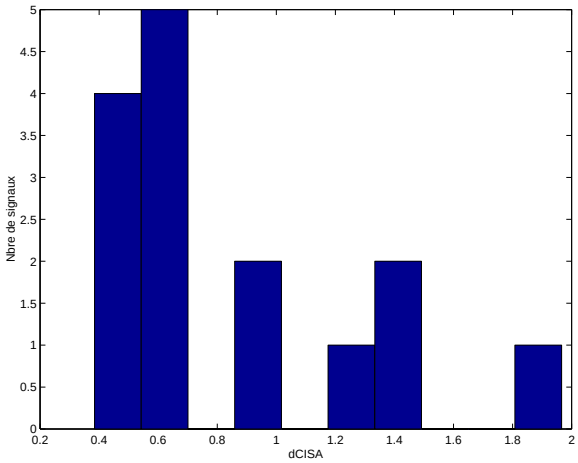
FIG. 1.34 – Sélection de forme au sens visuel à partir de la distribution de la distance CISA.



(a) Les signaux simulés.

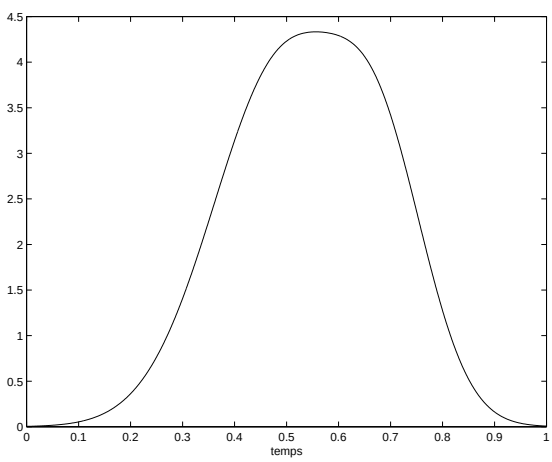


(b) La moyenne classique et le signal de forme noyau ($k = 2$).

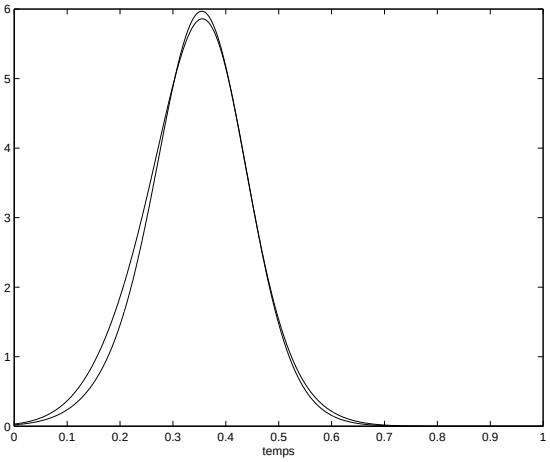


(c) Distribution de la distance $d_{CS,2}$.

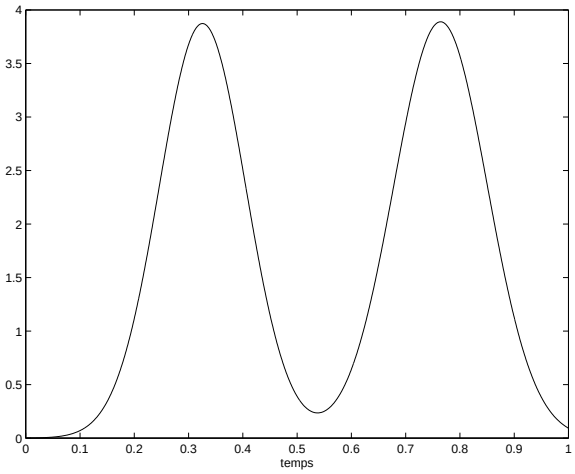
FIG. 1.35 – Mesure de dispersion de forme au sens d'un réalignement polynomial ($k = 2$) d'un ensemble de signaux de formes différentes.



(a) Les signaux obtenus pour le premier intervalle.



(b) Les signaux obtenus pour le second intervalle.



(c) Les signaux obtenus pour le dernier intervalle.

FIG. 1.36 – Sélection de forme au sens d'un réalignement polynomial ($k = 2$) à partir de la distribution de la distance $d_{CS,2}$.

Chapitre 2

Analyse et modélisation de l'activité électrique neuronale auditive

2.1 Introduction

L'oreille est l'un des organes les plus complexes du corps humain. Elle est capable de discerner des sons très proches en fréquence et de faible énergie. Les mécanismes participant à l'audition sont divers et variés. Nous pouvons citer la transduction acoustico-mécanique, l'amplification non linéaire, le codage spatio-temporel du son et bien d'autres. Il arrive que cette machinerie complexe s'enraye sous l'effet de pathologies aujourd'hui bien connues comme la surdité, l'hyperacousie, l'acouphène etc.. Dans ce chapitre, nous allons particulièrement nous intéresser au phénomène acouphénique à travers une analyse et une modélisation de signaux. L'acouphène consiste en une sensation sonore (bourdonnement, sifflement, sonnerie etc..) en absence de tout stimulus d'origine externe. C'est un problème de santé publique dans la mesure où il touche environ 10% de la population en France (particulièrement les 60 ans et plus). Parmi ces personnes, certaines développent des désordres psychologiques qui peuvent pousser même au suicide (0.5 % de cette population). Malheureusement, Il n'existe pas jusqu'à ce jour de remède définitif à ce dysfonctionnement auditif. En effet, certaines thérapies sont proposées mais elles ne s'attaquent qu'aux conséquences de l'acouphène et non à ses causes. Cela est dû en grande partie à notre ignorance des processus complexes sous-jacents.

Ainsi, le phénomène acouphénique dans toutes ses déclinaisons est encore mal connu. Le processus l'engendrant et sa localisation précise sur la chaîne auditive font encore l'objet de spéculation. Plusieurs hypothèses sont proposées dans la littérature mais qui n'ont pas fait l'objet d'une validation rigoureuse. Ce fait est principalement dû à l'absence de critères objectifs de mesure de l'influence de l'acouphène sur le système auditif qui pourraient valider telle ou telle approche. De plus, les chercheurs doivent se contenter de mesures subjectives basées sur des questionnaires chez l'homme et des modèles comportementaux chez l'animal pour mesurer l'acuité de l'acouphène.

L'objectif principal du chapitre est l'exploration fonctionnelle de l'acouphène. En effet, nous nous proposons dans ce chapitre d'analyser et de modéliser différents signaux issus de l'animal (activité spontanée et potentiels évoqués) sous influence d'un ototoxique, le salicylate, qui génère artificiellement un type d'acouphène. Le but est de tester en simulation plusieurs scénarios physiologiquement plausibles générant ce type d'acouphène et confronter les résultats obtenus avec les observations expérimentales issues d'une littérature récente. L'influence des ces scénarios sur l'activité spontanée simulée sera mesurée par un index spectral, issu de la littérature,

et à l'aide d'un nouvel index d'écart de forme. La simulation de l'activité spontanée utilisera un modèle direct simplifié mais suffisant pour exprimer des tendances de variation physiologiquement interprétables.

Après une description anatomique et neurophysiologique du processus d'audition et de l'acouphène, deux types de signaux seront analysés. D'abord l'activité spontanée composite (ASC) récoltée sur la fenêtre ronde de la cochlée fera l'objet d'une étude poussée. Elle représente la somme des contributions des fibres nerveuses auditives en absence de stimulus sonore. Ce signal permet l'accès au comportement global des fibres auditives disposées sur toute la cochlée. Dans un premier temps, nous expliciterons un modèle mathématique de génération de l'ASC et de sa densité spectrale. Par la suite, trois mécanismes d'altérations neuronales seront proposés. Deux scénarios, combinant ces mécanismes et explicitant les effets du salicylate, seront testés en simulation et discutés. Nous montrerons la pertinence de l'utilisation du critère de forme, en complémentarité avec le critère spectral, pour mesurer objectivement des altérations de l'ASC dues au salicylate. De même, une nouvelle méthode de détection d'altérations localisées de l'ASC sera proposée. Elle utilise l'approche CISA explicitée en chapitre 1. Comme le critère de forme, elle se base sur l'analyse de forme de l'histogramme d'amplitude de l'ASC. Ces deux mesures (spectrale et d'écart de forme) devraient permettre une meilleure caractérisation des mécanismes générant l'acouphène.

Le deuxième volet de l'étude consistera en l'analyse des potentiels évoqués, mesurés sur les relais auditifs après le nerf auditif, par une stimulation sonore de fréquence donnée et en présence de salicylate. Cette étude est complémentaire de la première et aura pour objectif de mieux comprendre l'influence du salicylate sur une activité neuronale évoquée. Nous appliquerons des techniques de recalage de signaux décrites en chapitre 1 pour étudier les lois de morphing des potentiels ainsi que leurs altérations temporelles en présence de l'ototoxique. Finalement, les différents résultats seront regroupés et commentés pour améliorer l'analyse objective du phénomène acouphénique sous ototoxique chez l'animal.

2.2 Description anatomique et neurosensorielle de l'audition

Dans cette section, nous allons décrire avec plus de détails les mécanismes et les organes mis en jeu dans l'opération d'audition de l'oreille externe jusqu'aux voies auditives centrales chez le mammifère. En effet, les organes de l'audition chez les mammifères sont très semblables mais varient en dimension. Ainsi, les études faites chez l'animal peuvent aider à mieux comprendre et soigner les pathologies auditives chez l'homme.

2.2.1 L'oreille

L'oreille comprend 3 parties, l'oreille externe, l'oreille moyenne et l'oreille interne :

- *l'oreille externe :* Elle est constituée du pavillon et d'un conduit auditif fermé par une membrane élastique (le tympan) et de la forme d'un petit tuyau de 2 à 4 cm de long et de 0,5 à 1 cm de diamètre chez l'homme, creusé dans l'os temporal. La peau qui le tapisse contient de très nombreuses glandes qui sécrètent le cérumen (substance grasse et jaunâtre). Des poils retiennent les poussières. Le rôle principal du conduit auditif est l'amplification sonore par un phénomène de résonance.

- *l'oreille moyenne :* C'est elle qui contient les osselets reliant le tympan à la fenêtre ovale et

assurant la transmission des vibrations du tympan. Elle se présente comme une cavité prolongée en avant par la trompe d'Eustache qui aboutit dans le pharynx : à chaque déglutition elle assure l'équilibre de pression entre l'oreille moyenne et l'extérieur, condition indispensable à la mobilité optimale du tympan. Sa limite externe est le tympan, et sa limite interne est une paroi osseuse percée de deux orifices, la fenêtre du vestibule (ou fenêtre ovale) et la fenêtre de la cochlée (ou fenêtre ronde). Le tympan (tympanon = tambourin) est une membrane mince et translucide de tissu conjonctif fibreux dont la face externe est recouverte de peau et la face interne d'une muqueuse. Cette membrane est déformable et fragile. Il a la forme d'un cône aplati dont le sommet pénètre dans l'oreille moyenne. Les ondes sonores font vibrer le tympan, qui transfère cette énergie aux petits osselets. C'est un tissu vivant qui est capable de cicatrisation quand il est percé. Mais, plus les cicatrisations se font tard dans l'âge, plus elles sont épaisses et dures et donc elles diminuent la souplesse et les possibilités de déformation du tympan d'où une moins bonne audition. La chaîne des osselets comprend 3 os, suspendus dans l'oreille moyenne par des ligaments : le marteau, l'enclume et l'étrier. La " poignée " du marteau est rattachée au tympan, et la base de l'étrier s'insère dans la fenêtre ovale. L'enclume s'articule avec le marteau et l'étrier par des articulations synoviales. Les osselets transmettent le mouvement vibratoire du tympan à la fenêtre ovale qui, à son tour, agite les liquides de l'oreille interne. Les mouvements du tympan entraînent des mouvements identiques d'avant en arrière du dernier osselet, l'étrier. Cette chaîne des osselets entraîne une amplification des sons de l'ordre de 20 à 30 dB sur toutes les fréquences par un rapport de surface entre fenêtre ovale et tympan fenêtre (ovale 10 fois plus petite en surface que tympan) et de levier des osselets, de plus des phénomènes de résonance amplifient les fréquences entre 1.000 et 10.000 Hz avec un maximum vers 4.000 Hz [60].

- *L'oreille interne :* De forme complexe et agrandie sur la figure 2.1 [1], elle comprend une cavité rigide de forme complexe, le labyrinthe osseux, dans laquelle flotte un organe souple et creux de forme comparable : le labyrinthe membraneux. Il contient deux liquides, l'endolymphe et la périlymphe. L'endolymphe occupe une cavité interne centrale du labyrinthe membraneux et la périlymphe des espaces des deux cotés de l'endolymphe. Deux membranes s'opposent à l'écoulement de la périlymphe dans l'oreille moyenne : la fenêtre ovale, déjà citée, et la fenêtre ronde. Le labyrinthe osseux est un système de canaux tortueux creusé dans l'os qui comprend deux régions : le vestibule (saccule+ utricule+canaux semi-circulaires) et la cochlée. Le labyrinthe membraneux est un réseau de vésicules et de conduits membraneux logé dans le labyrinthe osseux. Le vestibule est la cavité ovoïde située au centre du labyrinthe osseux. Il est situé à l'arrière de la cochlée. C'est un organe qui abrite les récepteurs de l'équilibre qui réagissent à la gravité et codent les changements de position de la tête. (sert à détecter les accélérations de la tête, contrôle les mouvements des yeux quand on bouge, assure le maintien de l'équilibre).

2.2.2 La cochlée et les cellules ciliées

La cochlée (cochlea = limaçon) est une cavité osseuse spiralée et conique de taille variable selon l'espèce animale. Elle naît de la partie antérieure du vestibule, puis elle décrit environ deux tours et demi autour d'un pilier osseux appelé columelle. Le conduit cochléaire membraneux serpente au centre de la cochlée et se termine en cul de sac à son sommet. Il abrite l'organe spiral (ou organe de Corti), le récepteur de l'audition. La cochlée est chargée de la transduction hydromécanique de l'onde sonore. La cochlée est divisée en trois cavités distinctes. Ces cavités sont : la rampe vestibulaire, unie au vestibule et contiguë à la fenêtre ovale, le conduit cochléaire proprement dit empli d'endolymphe, et la rampe tympanique emplie de périlymphe, qui se termine à la fenêtre de la cochlée. Les deux rampes tympanique et vestibulaire communiquent au sommet de la cochlée (apex) dans une région appelée hélicotrème (= ouverture dans la

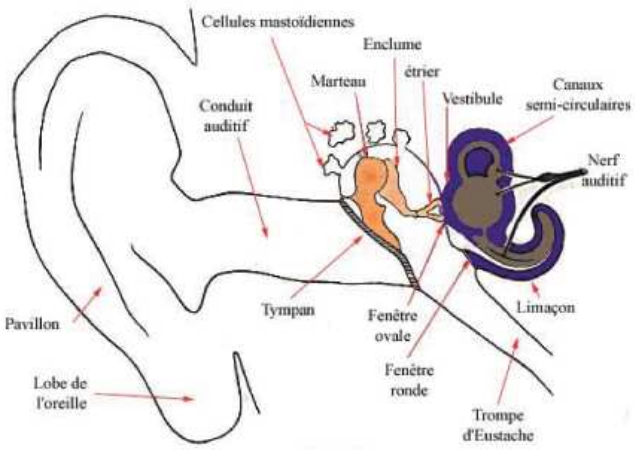


FIG. 2.1 – Description anatomique de l'oreille.

spirale). Nous pouvons voir en figure 2.2 une coupe transversale du limaçon.

La cochlée est composée de plusieurs unités identiques. Sur la membrane basilaire, il existe des cellules de support et des cellules nerveuses situées de part et d'autre d'une structure de support. Les cellules nerveuses sont chargées de coder les vibrations. On trouve des cellules ciliées sensorielles externes (CCE) et des cellules ciliées sensorielles internes (CCI), dont la base est entourée par les fibres afférentes du nerf cochléaire. Chez l'homme, on compte environ 12.000 CCE connectées à 3000 fibres nerveuses auditives (10%) et de 3.000 à 5.000 CCI connectées à 30.000 fibres (90%). Les cellules ciliées sont ainsi nommées car leur pôle apical (plaque cuticulaire) en contact avec l'endolymphe, porte une centaine de stéréocils en 3 rangées de tailles différentes. Le reste de la cellule est localisé dans le compartiment périlymphatique. Schématiquement, les deux types cellulaires, cellules ciliées internes (CCI) et externes (CCE), diffèrent par la forme de leur corps cellulaire (en poire pour la CCI et cylindrique pour la CCE), ainsi que par l'arrangement des stéréocils (en ligne pour la CCI et en W pour la CCE) (voir figure 2.3).

Les cellules ciliées externes (CCE)

Sur la figure 2.4, nous voyons que les CCE font synapse avec des neurones de type II (vert) ; rien n'est connu à propos du rôle de ce système : peut-être informe-t-il le système nerveux de l'état de contraction des CCE. Ces dernières sont directement innervées par les grosses terminaisons axoniques (rouge) de neurones situés bilatéralement dans le complexe olivaire supérieur médian (MSO) : c'est le système efférent médian dont le rôle pourrait être de modérer l'électromotilité (mécanisme actif) des CCE. En effet, les cellules externes sont douées de mobilité (l'électromotilité)[61] : elles ont la possibilité faire contracter leur corps cellulaire et ainsi de faire bouger leurs cils .De cette façon, elles peuvent amplifier les vibrations qu'elles recoivent. Ainsi, si les cellules externes vibrent beaucoup, elles augmentent les vibrations des CCI, amplifiant leur stimulation. Le contrôle rétro-actif, indiqué ci-dessus, du système nerveux peut détecter l'endroit où la vibration est la plus importante : il peut alors y avoir un retour nerveux vers les cellules externes pour bloquer l'amplification.

L'amplificateur a un rôle de sélection en fréquence.

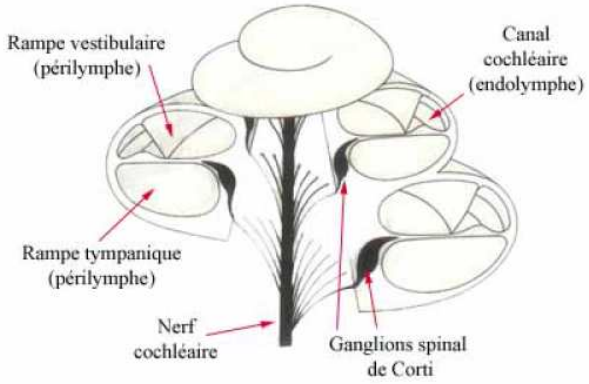
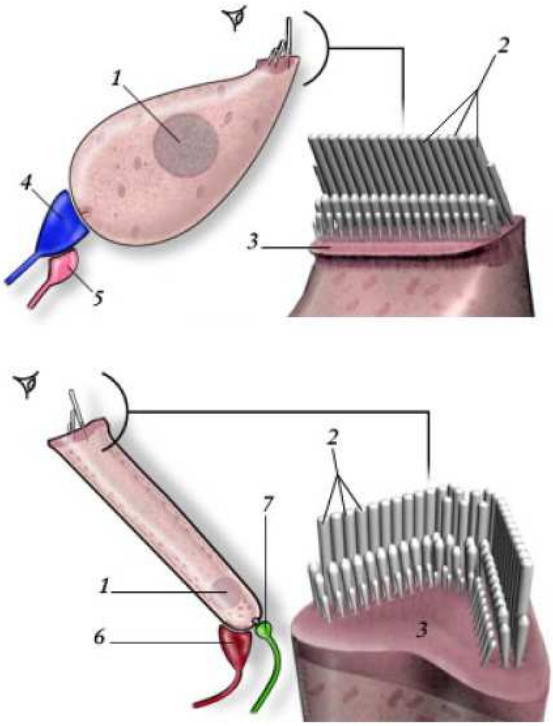


FIG. 2.2 – Description anatomique de la cochlée [1].



1. Noyau
2. Stéréocils
3. Plaque cuticulaire
4. Nerf auditif (neurone de type I)
5. Efférence latérale
6. Efférence médiane
7. Nerf auditif (neurone de type II)

FIG. 2.3 – Les cellules ciliées internes (CCE) en haut et externes (CCI) en bas [1].

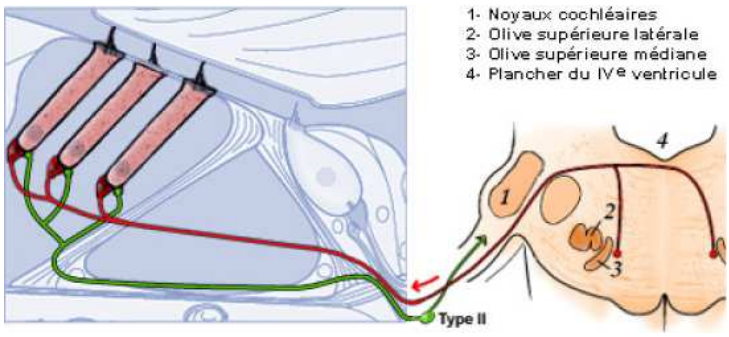


FIG. 2.4 – Les cellules ciliées externes (CCE)[1].

Pour résumer, la fonction principale des cellules auditives ciliées externes consiste à renforcer mécaniquement le mouvement de l'organe de Corti, afin d'augmenter la stimulation mécanique des cellules ciliées internes. Ce mécanisme augmente l'audibilité de sons à bas niveau et contribue également la sélectivité en fréquence.

Les cellules ciliées internes (CCI)

Sur la figure 2.5, nous pouvons observer que les CCI font synapse avec tous les neurones de type I (décrit ci-après) du ganglion spiral, formant le système afférent radial (= nerf auditif : bleu) qui relie la cochlée aux noyaux cochléaires [60]. C'est par là que partent tous les messages auditifs vers le cerveau. Le système efférent latéral (rose), issu de petits neurones de l'olive supérieure homolatérale (LSO), effectue un rétro-contrôle sur la synapse CCI/fibre afférente : on ne connaît pas son rôle mais on sait qu'il intervient notamment dans les trauma acoustiques. Nous expliquerons par la suite en détail l'implication des CCI dans la transduction du signal sonore. Les cellules les plus fragiles du récepteur auditif sont les cellules externes ; on les perd davantage avec l'âge. Si l'organe auditif est malmené, ces cellules partent en priorité. Il en est de même s'il y a attaque par des produits externes ou internes ou lors de maladies. Il y a perte progressive de l'amplification et donc une moins bonne audition. S'il y a encore des cellules internes, une audition dégradée peut être restaurée par des amplificateurs.

2.2.3 Les fibres nerveuses auditives (nerf auditif)

Comme nous l'avons vu précédemment, le nerf auditif à travers ses fibres nerveuses est le premier réseau nerveux qui transmet l'information sonore après stimulation des cellules ciliées. Tous les neurones de type I sont disposés sur le ganglion spiral, formant le système afférent radial qui relie la cochlée aux noyaux cochléaires. Ils sont reliés aux CCI et transmettent les trains de potentiels générés par l'activation des CCI. Il existe aussi des neurones de type II, en faible proportion comparativement aux neurones de types I. Sur la figure 2.7, nous pouvons voir les différentes innervations afférentes des cellules ciliées. Les gros neurones de type I de grosse taille et myélinisés (95% des neurones ganglionnaires) ont une branche périphérique unique connectée aux CCI (10 type-I par CCI en moyenne). Les neurones de type II, plus petits et non myélinisés, suivent une route spirale, vers la base de la cochlée, pour aller connecter une dizaine de CCEs, généralement de la même rangée. Nous pouvons voir en figure 2.7 l'innervation afférentes des cellules ciliées. Le chat dispose d'environ 50.000 de ces neurones afférents primaires et le rat

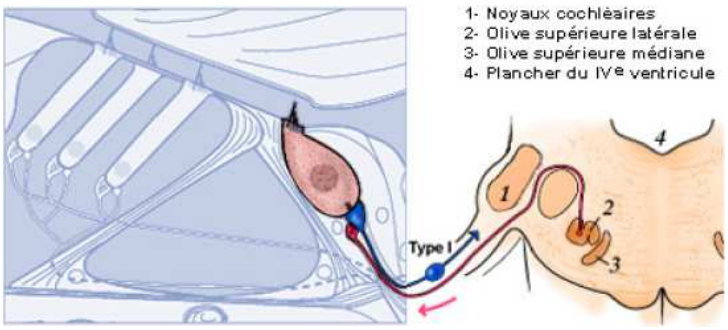


FIG. 2.5 – Les cellules ciliées internes (CCI)[1].

d'environ 16.000 neurones. Chez l'homme, ils sont au nombre de 25.000 à 30.000 neurones [60], [61].
Les fibres du nerf auditif présentent un arrangement selon les fréquences, dit tonotopique, telles que celles provenant de l'apex de la cochlée (fréquences graves) soient au centre, entourées par celles issues de la base (fréquences aiguës).

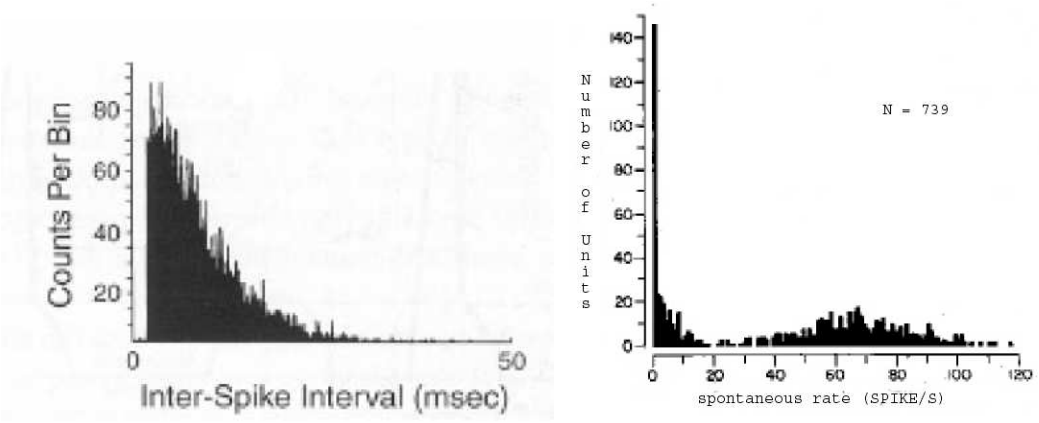
L'activité spontanée

Il a été démontré expérimentalement que les fibres nerveuses auditives peuvent se décharger en absence de tout stimulus sonore [62]. Cette activité de décharge est définie comme l'activité spontanée. L'occurrence des ces décharges spontanées semble être totalement aléatoire. La statistique de décharge spontanée peut s'exprimer par un processus aléatoire discret. Ce processus se caractérise par une densité de probabilité des intervalles entre les décharges (spike) qui peut être approximer à une densité d'intervalle issue d'un processus de Poisson avec période réfractaire. Nous pouvons voir dans en figure 2.6, l'allure d'un histogramme des intervalles inter-impulsions décrivant le comportement de décharge d'une fibre auditive avec un début correspondant à la période réfractaire absolue (<1ms), un pic à environ $5 \sim 7$ ms du à l'effet de la période réfractaire relative puis une diminution en exponentielle similaire à un processus de poisson homogène. En section 2.4.1, nous étudierons en détails la statistique de décharges des fibres nerveuses auditives.

Les fréquences de décharges des fibres nerveuses se répartissent selon une distribution bimodale décrite dans [62] et exposée en figure 2.6. Le mode principal représente la population à fréquence de décharge spontanée élevée (>20 imp/s) et un mode secondaire partagé par les fibres à fréquence de décharge spontanée moyenne (entre 0.5 imp/s et 20 imp/s) et les fibres à basses fréquence de décharge spontanée (<0.5 imp/s). Ces fréquences de décharges sont corrélées avec le type de fibre, à seuil de sensitivité bas ou élevé, et au diamètre de la fibre auditive. Le mode primaire représente environ 64 % des fibres et le mode secondaire 34 % [62].

2.2.4 Les voies auditives centrales

Les signaux nerveux du stimulus auditif se propagent du nerf auditif à travers les voies auditives dans le tronc cérébral jusqu'au cortex auditif. Sur le chemin de la cochlée au cortex, les signaux passent à travers différents noyaux nerveux. Le nombre de fibres nerveuses augmente et



(a) Histogramme des intervalles de décharge spontanée d'une fibre nerveuse auditive [60].

(b) LDistribution des fréquences de décharge spontanée [62].

FIG. 2.6 – Caractéristiques de l'activité spontanée des fibres nerveuses auditives.

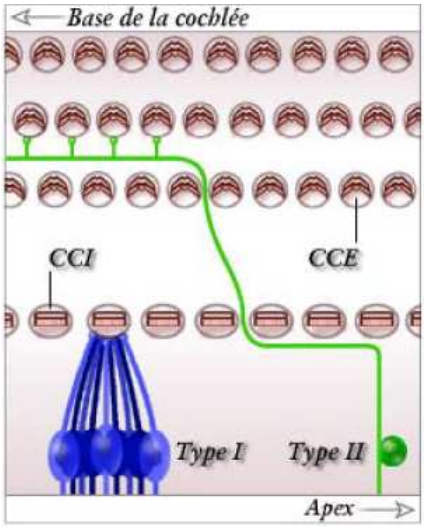


FIG. 2.7 – Innervation des cellules ciliées [1].

les analyses de signal deviennent plus complexes à chaque niveau des voies auditives centrales. Le cortex auditif primaire représente la perception et la sensation des sons et le cortex auditif associatif traite le stimulus linguistique et l'information des paroles et autres sons qui transportent l'information. Dans le système nerveux, il existe des agglomérats de cellules nerveuses ayant un fonctionnement commun identifiable (motricité, sensibilité) ; on les regroupe sous le nom de " noyaux " [60], [63].

Les noyaux cochléaires

Ils sont le premier relais pour les informations provenant des cellules internes et externes. Ils sont liés à une certaine représentation du niveau sonore et participent au réflexe stapédien produit par le nerf facial (contraction du muscle de l'étrier lors de stimulation de forte intensité). Chez les animaux, on peut déceler des réflexes conditionnés aux sons (on reconnaît le son mais on ne peut pas donner sa nature).

Le noyau olivaire

Après les noyaux cochléaires, l'information sonore passe à un niveau supérieur et subit un traitement plus complexe, plus structuré qui permet d'extraire des éléments de perception. C'est là que se situe les cellules dont les axones forment le rétrocontrôle nerveux cochléaire (système efférent). C'est le premier niveau qui reçoit des informations provenant des parties droite et gauche du système auditif et joue un rôle primordial dans le codage de la localisation des sons. Il y a analyse en terme de variation de niveau, de variation de fréquence, de variation de la position de la source sonore.

Le noyau du lemnisque latéral

Il aurait un rôle dans la localisation spatiale d'un son. Il pourrait avoir des connexions avec les centres susceptibles de déclencher des mouvements de la tête. Le colliculus inférieur a une action dans l'analyse des sons en terme de niveau sonore, de variation de fréquence, de position dans l'espace. Il existe une comparaison entre l'information auditive et ses variations et entre l'information visuelle et ses variations.

Les deux colliculi (inférieur et supérieur)

Ils échangent leurs informations visuelles et auditives. Des réajustements ont lieu à ce niveau s'il y a handicap auditif ou visuel.

Les corps genouillés médians (situés dans le thalamus) et le cortex

On peut difficilement faire la différence entre ce qui est traité par l'un et l'autre. Les informations sont traitées sous forme de localisation spatiale et de signification.

Le rôle schématique des structures impliquées dans l'audition (voir figure 2.8) peut être résumé de la manière suivante :
- *hémisphère (cortex) et corps genouillé médian :* signification, localisation.
- *colliculus inférieur :* localisation spatiale, niveau sonore et variation du niveau sonore, fréquence et variation de la fréquence, relations audition-vision.
- *noyau du lemnisque latéral :* localisation spatiale et réflexes auditifs ? (mouvements de la tête)

- *noyau olivaire :* comparaison entre 2 oreilles, , localisation spatiale, rétroaction sur le codage nerveux primaire de la cochlée.
- *noyaux cochléaire :* réactions primaires aux sons, premiers codages d'informations entre canaux fréquentiels.
- *oreille :* sélection en fréquence réception, amplification.

2.2.5 Transmission et codage de l'information sonore

Lorsque un son est émis à une fréquence précise, il se propage en s'amplifiant dans le conduit auditif et fait vibrer le tympan. Ces vibrations entraînent le mouvement des osselets dont l'étrier qui est le plus proche de la fenêtre ronde. Quand celui-ci vibre, une force résultante sur la fenêtre ovale crée un mouvement ondulatoire dans le liquide et génère un mouvement dans la membrane basilaire (voir figure 2.9). Ce mouvement stimule les cellules ciliées. L'amplitude maximale de l'onde qui se déplace a lieu à différents endroits de la membrane basilaire selon la fréquence sonore par un phénomène de résonance. Chez l'homme, les hautes fréquences (jusqu'à 20000 Hz) stimulent les membranes basilaires proches de la fenêtre ovale et les basses fréquences (à partir de 20 Hz) stimulent les membranes apicales (apex). Ce phénomène hydromécanique a été décrit pour la première fois par Georg von Békésy (prix Nobel de médecine en 1961) à partir d'études sur des cadavres frais [64].

La stimulation des cellules auditives internes (CCI) résulte dans la délivrance d'un neurotransmetteur qui déclenche une activité électrique des fibres nerveuses dans le nerf auditif. Les stéréocils des cellules sensorielles ne sont pas tous de même taille. Ils sont organisés en rangées de stéréocils de même taille et sont disposés sur une même cellule selon une taille croissante. Deux stéréocils voisins sont reliés par un filament protéique, le lien apical (tip link) qui mesure 150 nm. La zone d'insertion du lien apical sur le stéréocil le plus haut se fait à proximité d'un canal ionique (canal K+ mécano-sensible). Selon le type de mouvement des stéréocils, le lien apical sera plus ou moins tendu. Lorsqu'il est en tension maximale, il entraîne une ouverture du canal ionique normalement fermé. Il s'ensuit un courant cellulaire responsable d'une dépolarisation et d'un potentiel cellulaire. Ceci produit une transmission synaptique à la base de la cellule sensorielle qui entraîne un potentiel d'action (spike) dans les fibres nerveuses du nerf VIII reliées à cette CCI [60], [61]. Cette transmission s'effectue d'une cellule à l'autre par des molécules d'une substance chimique qui s'écoule à travers la jonction inter-neuronale appelée synapse. Cette substance chimique, le neurotransmetteur, va modifier la perméabilité de la membrane cellulaire à certains ions, ce qui a pour effet de dépolariser celle-ci [60]. La cellule ciliée réagit comme une cellule nerveuse. Il existe initialement au niveau de la cochlée un potentiel électrique de repos de 80 millivolts. La génération du potentiel d'action au niveau de la fibre nerveuse n'est pas systématique et dépend de la quantité de neurotransmetteur reçu et de l'historique de décharge de la fibre (période réfractaire absolue et relative). L'arrivée d'un stimulus sonore, en dépolarisant la membrane des cellules ciliées, produit ce que l'on appelle le potentiel microphonique. Celui-ci reflète les mouvements de la membrane basilaire et dépend de l'intensité et de la fréquence du stimulus. Nous allons décrire dans ce qui suit les principaux principes de codage de l'information sonore au niveau de la cochlée et des fibres nerveuses.

Discrimination fréquentielle

Von Békésy [64] a montré que les vibrations de la membrane basilaire variaient en amplitude selon la fréquence sonore. Cette étude a montré clairement que des localités spécifiques de la

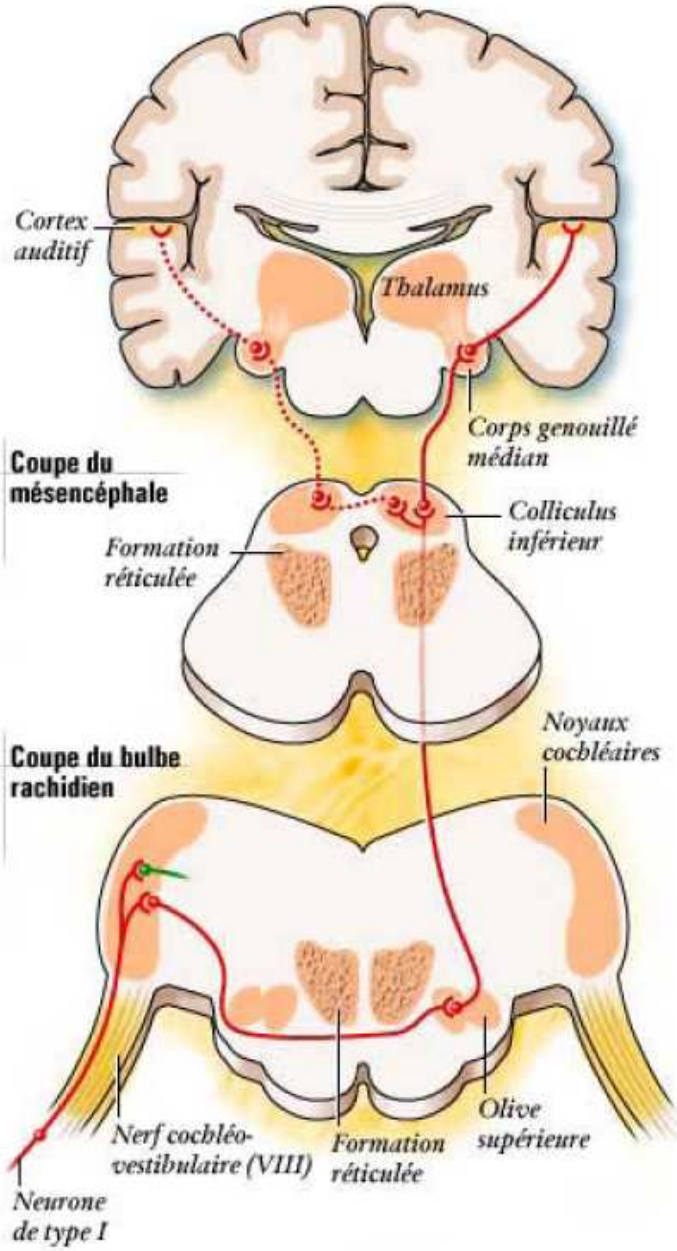
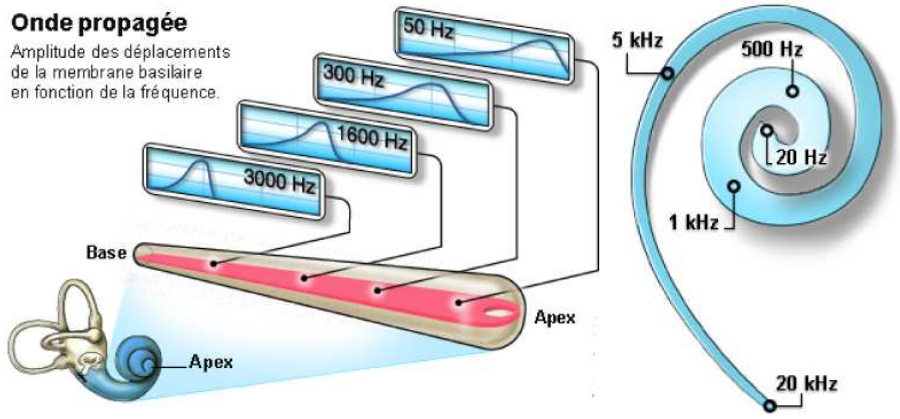


FIG. 2.8 – Représentation schématique des voies auditives centrales [1].



(a) Résonances de la membrane basilaire.

(b) Tonotopie de la cochlée.

FIG. 2.9 – Caractéristiques de la cochlée [1].

cochlée sont dédiées à l'audition de fréquences spécifiques.

Principe de localité

Ce principe issu de l'étude citée précédemment stipule que chaque cellule ciliée est adaptée pour répondre à une fréquence spécifique déterminée par sa position sur la cochlée. Cette théorie propose que le cerveau est capable de discerner la fréquence de stimulation selon la localité des neurones qui se déchargent. De la même manière que les cellules ciliées, les fibres nerveuses auditives sont adaptées pour réagir à une fréquence spécifique, définie comme la fréquence caractéristique [60].

Principes de volée de décharges et de verrouillage de phase

La discrimination fréquentielle ne se fait pas seulement par la résonance de la membrane basilaire mais aussi par l'information véhiculée par les instants de décharges des fibres nerveuses. Ainsi, un phénomène a été décrit et consiste en la modulation de fréquence de l'activité cumulée de décharges des fibres nerveuses en synchronicité avec la fréquence du stimulus. C'est le principe de verrouillage de phase. Il est aussi défini comme le principe de décharges à la volée [65], [63].

Discrimination en amplitude

L'audition humaine peut traduire une dynamique d'intensité sonore d'approximativement 110 dB. Les fibres auditives prises individuellement ne peuvent reproduire qu'une dynamique limitée à 40 dB. La dynamique est reproduite en augmentant la fréquence de décharge des fibres selon l'intensité. La plage de 110 dB pourrait être coder en partageant la population des fibres en groupes en accord avec leur sensibilité. Ainsi, il existe deux groupes de fibres : les fibres à faible seuil de sensibilité et donc très sensibles et les fibres à haut seuil de sensibilité beaucoup moins sensibles. Quand les fibres à faible seuil atteignent leur fréquence maximale de décharge,

les fibres à seuil élevés commencent à décharger plus rapidement que durant l'activité spontanée. Les fibres à seuil bas sont caractérisées par des fréquences de décharges spontanées élevées et une faible dynamique. Les fibres à seuil bas ont des fréquences de décharges spontanées plus basses et une dynamique plus grande. Il existe une troisième catégorie de fibres à seuil et fréquence de décharge spontanée moyens qui fait la jonction entre les deux premières catégories de fibres nerveuses [65], [60].

2.2.6 L'exploration fonctionnelle du système auditif

Pour comprendre les différents mécanismes et processus entrant dans l'audition, il est nécessaire de pouvoir étudier les fonctions de chaque élément de la chaîne auditive. Cette exploration fonctionnelle se fait en recueillant différents signaux d'une manière invasive ou non-invasive à différentes localités de celle-ci. L'analyse des signaux en fonction d'une stimulation particulière, une altération de l'anatomie ou l'influence médicamenteuse permet de mieux comprendre le fonctionnement de chaque élément. Nous nous intéresserons particulièrement aux signaux électrophysiologiques qui nous renseignent sur l'excitation et la propagation de l'activité électrique d'origine neuronale dans un contexte particulier. En effet, les potentiels auditifs reflètent l'activité électrique des diverses structures nerveuses impliquées dans le codage des sons. Les potentiels unitaires sont enregistrés directement dans une seule cellule ou fibre nerveuse. Les potentiels composites, recueillis à distance, reflètent l'ensemble des potentiels unitaires.

Les Potentiels unitaires

Une micro-électrode de verre permet d'enregistrer l'activité unitaire d'une fibre du nerf auditif ou d'un autre noyau auditif. Cette fibre auditive répond à la stimulation sonore par l'envoi d'un potentiel d'action (PA) vers le cerveau. Le délai (latence) entre le stimulus sonore et le potentiel est d'environ 1 ms. L'amplitude des PA unitaires est de l'ordre de la dizaine de millivolt (mV). Cette mesure permet d'étudier individuellement le comportement des fibres et particulièrement leur taux de décharge à travers l'analyse de l'histogramme des intervalles de décharges suivant le type et l'intensité du stimulus [66]. Dans la figure suivante, nous pouvons observer un PA issu d'une fibre du nerf auditif. Il est possible d'enregistrer aussi par ce procédé l'activité spontanée de la fibre. Par la suite, l'analyse de la distribution d'intervalles inter-impulsions (ou spikes) peut nous renseigner sur la statistique de décharge spontanée de la fibre.

Le potentiel cochléaire composite

Une macro-électrode placée sur le promontoire, près de la fenêtre ronde, permet d'enregistrer le potentiel d'action composite (PAC) du nerf auditif qui reflète l'activité synchrone de l'ensemble des potentiels d'action unitaires en réponse à une stimulation sonore de courte durée. Le potentiel est plus complexe que le potentiel d'action unitaire, mais la première onde (N1) correspond à la sommation des potentiels unitaires de la figure précédente. L'amplitude du PAC mesurée entre N1-P1 est de l'ordre de quelques dizaines de microvolts (μV). A faible niveau de stimulation acoustique, les réponses successives à une même stimulation sont additionnées pour éliminer le bruit du fond parasite. Nous pouvons voir dans la figure qui suit l'allure d'un PAC recueilli sur la fenêtre ronde. Cette technique, applicable chez l'homme, est aussi appelée électrocochléogramme [67]. Cette onde varie en amplitude et en latence en fonction du contenu fréquentiel et l'intensité du stimulus sonore.

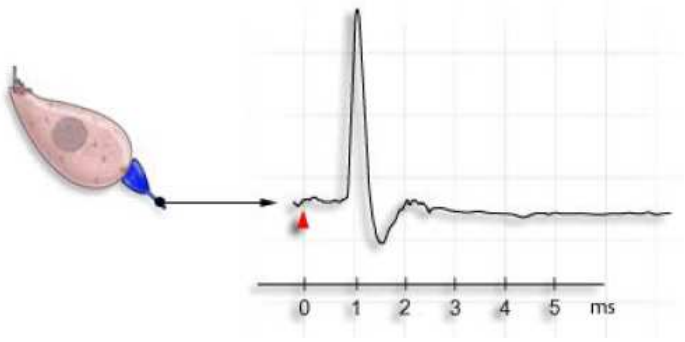


FIG. 2.10 – Enregistrement d'un potentiel d'action unitaire (PU) sur une fibre du nerf auditif (technique expérimentale sur l'animal)[1].

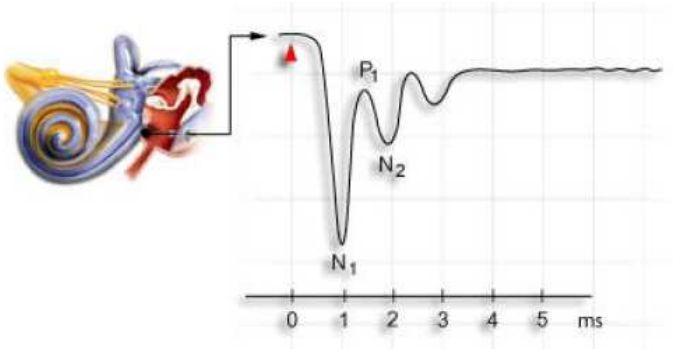


FIG. 2.11 – Acquisition du potentiel d'action composite (PAC) chez l'homme [1].

L'activité spontanée cochléaire composite (ASC)

Une macro-électrode, placée de la même manière que pour le PAC, permet d'enregistrer l'activité spontanée et asynchrone des fibres auditives en absence d'excitation sonore. Une analyse spectrale du signal enregistré permet une étude globale de l'activité neuronale dans certains contextes (ex : acouphènes) en absence de stimulation. Nous développerons l'étude de ce signal dans les sections qui suivent.

Les potentiels évoqués (PE) issus des relais auditifs

De la même manière que pour la cochlée, il est possible de recueillir des potentiels au niveau du noyau cochléaire, le colliculus inférieur, etc.. Les électrodes peuvent être placés tonotopiquement sur les relais et nous permettre d'accéder à l'activité neuronale spécifique en fréquence. Nous nous intéresserons à cette mesure en section 2.5.

2.3 Description du phénomène acouphénique

Dans cette section nous allons nous atteler à définir le phénomène acouphénique à travers la description des différentes hypothèses présentées dans la littérature engendrant sa génération et l'implication des différents éléments de la chaîne auditive. L'acouphène est classiquement défini comme une sensation auditive (sifflement, bourdonnement, etc..) se produisant en l'absence de tout stimulus sonore [68], [69]. C'est une pathologie, symptôme d'un dysfonctionnement neurosensoriel. Il se décline en deux genres : l'acouphène objectif et l'acouphène subjectif.

L'acouphène objectif : Il se caractérise pas le fait de pouvoir être percu objectivement par une autre personne (enregistrements, otoémissions spontanées,..). Il est principalement dû à des anomalies vasculaires et/ou a des contractions musculaires anormales ou à des défauts structuraux de l'oreille moyenne. Ce type d'acouphène ne concerne que peu de cas.

L'acouphène subjectif : Il n'est entendu que par la personne souffrante. Son origine peut se situer à n'importe quel niveau des voies auditives et fait intervenir des mécanismes encore méconnus. Dans ce qui suit, c'est ce type que nous définirons comme acouphène.

La plupart des personnes ont déjà ressenti un acouphène. L'apparition du phénomène est généralement liée à une cause réversible comme l'écoute musicale à forte intensité, l'ingestion d'aspirine ou de quinine, ou des perturbations de l'oreille moyenne. La sensation peut subsister de quelques secondes à plusieurs jours [69]. Pourtant, chez 5-15 % de la population, la perception de l'acouphène est permanente [69]. La prévalence générale de l'acouphène chronique est de 12 % après 60 ans et de 5 % entre 20 et 30 ans [70]. Il est à noter que cela peut se déclarer à n'importe quel âge. L'acouphène est suffisamment perturbant pour altérer la qualité de vie en engendrant troubles du sommeil et détresse psychique. La plupart des cas d'acouphène chronique sont associés à des pertes de l'audition liées à l'âge ou à l'exposition sonore. L'acouphène est donc un problème de santé publique qui justifie l'important effort de recherche fourni par la communauté scientifique [68]. Plusieurs procédures sont proposées pour alléger la sensation d'acouphène chez les patients [69]. Mais il n'existe pas actuellement de traitements susceptibles d'éliminer totalement l'acouphène.

Le phénomène acouphénique reste encore malconnu et plusieurs hypothèses tentant d'expliquer sa génération sont décrites dans la littérature [68]. Cette diversité des hypothèses est due en

grande partie à l'hétérogénéité observée dans la population des acouphènes. Une seul modèle ou théorie ne peut donc expliquer la présence de l'acouphène chez tous les patients. Deux grandes familles de mécanismes sont susceptibles de générer l'acouphène : les mécanismes d'origine cochléaire définis comme périphériques et les mécanismes d'origine non-cochléaire défini comme centraux [68], [69]. L'implication et l'interaction entre ces deux familles de mécanismes dans la génération de l'acouphène ne sont pas clairement définis et font l'objet de plusieurs études. Dans ce qui suit nous allons passer en revue les principales hypothèses de génération issues de travaux expérimentaux basés principalement sur l'administration d'ototoxiques censés générer l'acouphène comme le salicylate. Dans cette optique et à titre d'exemple, Cazals [71] dresse un panorama complet des différentes altérations neurosensorielles auditives induites par le salicylate observées par différentes études chez l'animal et l'homme. Dans [69] et [68], un état de l'art couvrant la description des mécanismes de génération et de perception du phénomène acouphénique et présenté. Nous exposerons aussi les différentes pistes de réflexion qui se dégagent des principaux travaux effectués jusqu'à ce jour.

2.3.1 Les sources et mécanismes de génération de l'acouphène

Dans cette partie, nous allons passer en revue les principaux foyers et mécanismes susceptibles de contribuer à la génération de l'acouphène et décrits dans la littérature. En effet, l'étude du phénomène acouphénique a fait l'objet d'une littérature abondante. Le nombre important d'études dédiées à ce phénomène s'explique par la complexité du phénomène d'audition d'une part et la multiplicité des agents y participant d'autre part.

Altérations des propriétés des cellules ciliées externes (CCE)

Plusieurs hypothèses mettent en avant un rôle primordial de la cochlée dans la génération de l'acouphène. En effet, celle-ci couplée au nerf auditif forme le premier maillon de la chaîne auditive. Il est supposé qu'un dysfonctionnement au niveau de la cochlée peut être interprété par les maillons suivants de la chaîne auditive comme une information sonore. Jastreboff [72], [73] a décrit les dommages subis dans la partie basale de la cochlée suite à une exposition à une stimulation sonore intense ou à des agents ototoxiques. Ces dommages affectent les CCE d'abord puis les CCI si le traitement est répété. Trois configurations peuvent apparaître : i)des CCE et CCI non fonctionnelles, ii) des CCE non fonctionnelles et iii) des CCI fonctionnelles et des CCE et CCI intactes. La deuxième catégorie semble être suspectée dans la génération de l'acouphène. En effet le couplage défectueux entre les CCI et les CCE pourrait altérer la stimulation neuronale et son interprétation par le cerveau. L'altération de la stimulation neuronale sera discutée par la suite. Cette altération serait causée par la réduction de l'inhibition contrôlée par les CCE. Cette réduction d'inhibition rendrait une partie bien localisée (ou le découplage CCE et CCI est présent) de la membrane basilaire plus active d'où une perception tonale de l'acouphène. Ce modèle de génération de l'acouphène pourrait être appliqué aussi bien aux acouphènes temporaires qu'aux acouphènes permanents.

Lepage [74] propose un autre schéma où les CCE altérées seraient toujours mises en cause. En effet, un des rôles des CCE normales est de contrôler le seuil de sensibilité des CCI. Ce seuil fixe le niveau à partir duquel l'excitation au niveau des CCI doit être considérée comme un son. Il n'est pas nul mais correspond à un seuil de bruit de fond. Dans cette optique, on peut imaginer qu'une perte de motilité des CCE peut entraîner une perte du contrôle de ce seuil de référence. Une stimulation considérée normalement comme inaudible peut alors être perçue comme un acouphène. Si ce dysfonctionnement n'apparaît que dans une zone localisée de la membrane

basilaire, la perception de l'acouphène sera tonale en fonction de la tonotopie. Récemment, une étude sur le produit de distorsion fréquentiel en réponse à deux fréquences sonores [75] chez le cochon d'Inde en présence d'ototoxique, le salicylate (générateur d'acouphènes), a été menée. Ce type d'oto-émission, spécifique en fréquence, permet de réaliser un audiogramme objectif reflétant l'état fonctionnel des CCE. L'étude a montrée l'altération du processus actif des CCE. Cette étude réaffirme le rôle central des CCE dans la génération d'acouphène d'origine cochléaire.

Activation des récepteurs N-methyl d-aspartate (NMDA)

Une étude récente, en présence de salicylate, démontre l'activation des récepteurs NMDA au niveau de la cochlée en plus des dommages sur les CCE [76]. Ces récepteurs interviennent dans la réparation synaptique après excitotoxicité. L'étude montre sur des résultats issus d'une nouvelle procédure comportementale chez le rat que l'inhibition de la cyclooxygenase, un mécanisme moléculaire nécessaire au bon fonctionnement cellulaire, est un des mécanismes responsables de la génération de l'acouphène sous salicylate. Cette inhibition est effectuée à travers l'activation des récepteurs NMDA cochléaires. Ce type d'acouphène a pu être réduit par injection d'antagonistes NMDA dans le fluide cochléaire [76].

Altérations de l'activité neuronale spontanée

L'étude de l'activité spontanée dans les structures neuronales auditives est un élément prépondérant dans la compréhension de la physiologie du phénomène acouphénique [71]. Plusieurs hypothèses de génération de l'acouphène se basent sur la présence d'une activité spontanée altérée au niveau du nerf auditif et/ou au niveau des autres relais auditifs. Ces altérations seraient mal interprétées par le cerveau et source de la perception acouphénique. Trois type d'altération sont suspectées : l'augmentation ou diminution du taux de décharges des neurones, l'altération temporelle des occurrences de décharge (bouffée de décharges/burst ou spike double) et enfin changement dans la synchronicité de décharge neuronale. Ces trois schémas seront étudiés, en simulation, dans les sections suivantes.

Altérations sur le nerf auditif

Evans et al.[77] ont observé les premiers une hyperactivité au niveau du nerf auditif en présence de salicylate. Cette observation était en totale contradiction avec la littérature qui indiquait que les pathologies cochléaires chroniques induites expérimentalement avaient plutôt tendance à réduire l'activité spontanée. Cette diminution a été rapportée par Kiang et al. [78] sur la base d'études sur les chats. Ainsi l'étude d'Evans et al. sur 6 chats a montré que des doses de salicylate de 400 mg/kg induisaient une augmentation significative des fréquences de décharges spontanées (FDS) mesurées sur des fibres auditives à fréquences caractéristiques et de décharge élevées. De plus, le seuil de sensibilité de ces fibres montra une élévation importante contrairement aux chats dits de contrôle. L'étude de l'histogramme des intervalles de décharge inter-spike a aussi montré l'apparition d'un pic entre 0.6 et 1 ms. Ce pic semble provenir d'un phénomène de burst ou de spike double dans l'activité de décharge des fibres. Une autre étude sur le chat [79] a montré au contraire une stabilisation voire une légère diminution des FDS après injection de salicylate à dose égale à 200 mg/kg. L'auteur constata quand même sur quelques fibres une augmentation de la FDS. Une autre étude plus récente sur les fibres auditives des gerbilles [80] montre une nette diminution des FDS élevées aux mêmes doses avec présence des signes comportementaux chez l'animal associés à l'acouphène. Mulheran [81] obtient ce

résultat sur les cochons d'Inde mais après injection de quinine, un autre ototoxique générant l'acouphène. Ces résultats contradictoires démontrent la complexité du phénomène engendré au niveau des fibres auditives après injection de salicylate ou de quinine. Schreiner et Synder [82] ont été les pionniers dans la mesure de l'activité spontanée d'un ensemble de fibres auditives à partir d'une électrode placée sur le nerf auditif. Ils montrèrent que le spectre moyen du signal recueilli contient certaines périodicités. En effet, après injection de salicylate chez le chat à dose de 200 mg/kg, le spectre moyen montrait une augmentation d'un pic de fréquence de 200 Hz souvent accompagné par la diminution d'un pic plus large à 1 kHz. L'augmentation du pic à 200 Hz pouvait être réduite après injection de 6 mg/kg de lidocaïne, une drogue connue pour réduire temporairement l'acouphène chez plusieurs patients. L'injection d'une nouvelle dose de 125 mg/kg augmentait de nouveau ce pic à 200 Hz.

Martin et al. [83] ont étudié le spectre moyen du signal issu du nerf auditif chez l'homme. L'étude a été menée sur 14 patients devant subir une opération chirurgicale neurologique. Parmi ces patients, sept d'entre eux souffraient d'acouphène chronique pré et post-opératoire. Un pic spectral à environ 200 Hz a été trouvé chez ces sept patients. Ce pic a aussi été observé chez trois patients ayant un acouphène pré-opératoire seulement.

Cazals et al. [5] ont étudié le spectre moyen de l'activité spontanée recueillie sur la fenêtre ronde de cochons d'Inde en présence de salicylate. Un traitement de plusieurs semaines leur fut administré pour générer l'acouphène. Les mesures de signaux furent faites à partir d'électrodes implantées d'une manière chronique sur des cochons d'Inde éveillés. Cette méthodologie permet de faciliter le monitoring et d'éviter les interférences sur le spectre moyen dues à l'anesthésie décrites dans [84]. Des doses intramusculaires de 200 mg/kg de salicylate furent administrées aux cochons d'Inde deux fois par jour pendant deux ou trois semaines. Les spectres mesurés ne présentaient que le large pic à 1 kHz. Aucune variation des seuils de sensibilité du potentiel d'action composite (PAC) ne fut observée qui aurait indiqué une perte de l'audition. Ce pic spectral à 1 kHz diminua d'une manière importante pendant plusieurs heures immédiatement après l'injection chez certains animaux. Par contraste, sur plusieurs jours de traitement, ce pic augmenta progressivement jusqu'à dépasser son amplitude initiale avant le traitement pour revenir après à cette valeur plusieurs semaines après la cessation du traitement. Une augmentation similaire du pic à 1 kHz a pu être obtenue après audition d'un bruit blanc à environ 55 dB SPL (unité d'amplitude non linéaire se référant au seuil minimum audible). Ce bruit a induit une élévation des seuils des PAC d'environ 15 dB principalement pour les hautes fréquences (8-20 kHz) chez les animaux de contrôle. Chez les animaux traités, l'augmentation fut de 25 dB comme si le bruit s'ajoutait à un bruit interne préexistant. L'audition de tonalités pures à 16 et 20 kHz fut altérée chez les cochons d'Inde traités. Les auteurs expliquent les altérations spectrales décrites comme l'effet de changement de synchronicité de décharge d'une sous population de fibres auditives appartenant à une région tonopique bien localisée correspondant aux hautes fréquences entre 16 et 20 kHz. Cette zone particulière serait la source du pic à 1 kHz. Récemment, une étude de simulation du spectre de l'activité neuronale auditive [85] a proposé une autre origine possible de ce pic spectral. L'hypothèse proposée réfute la proposition de génération par synchronicité de l'activité des fibres et attribue l'allure du spectre à la forme du potentiel d'action unitaire (PU). De plus, une autre hypothèse est proposée concernant les altérations spectrales en présence de salicylate. Nous discuterons plus longuement l'origine du spectre de l'activité spontanée de nerf auditif ainsi que les différentes hypothèses de ses altérations en présence de salicylate dans les sections suivantes.

Altérations sur les autres relais auditifs

Plusieurs études récentes sur l'activité spontanée neuronale des relais auditifs après la cochlée suspectent une forte composante centrale dans la génération de l'acouphène. L'hypothèse proposée consiste en une sous excitation due à un dysfonctionnement d'origine cochléaire qui déséquilibrerait les processus neuronaux d'inhibition et d'excitation en réduisant le processus d'inhibition. Il en résulterait une hyperactivité des relais auditifs centraux source d'une mésinterprétation auditive du cerveau [69]. Cette hypothèse réfuterait aussi une hyperactivité possible du nerf auditif. Cette inhibition diminuée a été indirectement démontrée après de petites doses de salicylate par une augmentation des FSD des neurones du noyau central et externe du colliculus inferieur dans [72] et [86] et dans le cortex auditif secondaire [87]. Dans le cortex auditif primaire, une petite dose de salicylate n'a pas produit de changement de FDS [88] alors qu'une dose plus importante produit des changements [87]. Les FDS des fibres neuronales du noyau cochléaire dorsal (NCD) furent augmentées chez le hamster après administration d'un autre ototoxique, le cis-platine [89]. La quinine semblerait augmenter les FDS dans le cortex auditif secondaire (CAS) [87] mais pas au niveau du cortex auditif primaire (CAP) [90]. Des traumatismes auditifs généreraient des altérations des FDS au niveau du NCD et du CAP [69]. Tous ces résultats indiquent une hyperactivité neuronale spontanée sur les structures auditives corticales et subcorticales après injection d'ototoxiques ou traumatismes auditifs. Cependant, le lien entre cette hyperactivité et la perception de l'acouphène reste flou et sujet de recherches.

Concernant les bouffées de décharges, il a été observé une augmentation de ce phénomène après injection de salicylate sur le noyau externe du colliculus inférieur [86]. Par contre, aucun changement n'a été observé sur les structures corticales [69]. Des mesures de corrélations sur les décharges de plusieurs neurones ont indiqué une augmentation de synchronicité de décharges au niveau du CAP immédiatement après un traumatisme auditif concernant les neurones dédiés tonotopiquement aux fréquences de la stimulation sonore [91] et après injection de quinine [90]. Une étude sur les potentiels évoqués auditifs (PEA) mesurés sur le scalp montre une altération d'une composante chez les personnes souffrantes d'acouphènes [92].

Toutes ces études semblent confirmer la présence d'un élément central cortical et subcortical dans la génération de l'acouphène. Des travaux récents utilisant l'imagerie médicale chez l'homme appuient cette hypothèse en observant des changements chez les personnes souffrant d'acouphène sur le colliculus inférieur, le cortex auditif mais aussi les structures limbiques associées à l'émotion [69].

Réorganisation corticale

Un autre changement qui a été bien documenté est l'altération des cartes tonotopiques au niveau du CAP après exposition à un traumatisme sonore [69]. Des études basées sur la magnétoencéphalographie (MEG) montrent que la fréquence perçue durant l'acouphène est anormalement sur-représentée dans la région dédiée à cette fréquence dans le CAP [93]. Certains travaux ont lié ce changement de région tonotopique couplé à la perte auditive au phénomène de membre fantôme après amputation et la réorganisation somatotopique qui s'en suit [69]. Cette analogie entre l'acouphène et le phénomène du membre fantôme a été abordée la première fois par Goodhill en 1950 [68]. Cette réorganisation corticale est générée par la dé-afférentation des neurones responsables de la zone cochléaire endommagée. Ces neurones changent de fréquences caractéristiques et prennent des valeurs aux alentours de la lésion induisant une sur-représentation de ces fréquences et la sensation de l'acouphène. Ce phénomène a été observé aussi bien chez l'homme que chez l'animal [69], [68].

Implications psychiques

Jastreboff a décrit un modèle neurophysiologique [72], [73] où il expose l'idée de réseaux neuronaux dans le cerveau qui se focalisent sur la perception de l'acouphène qui pour l'auteur est considéré comme un phénomène naturel. En effet, puisque tout le monde peut percevoir un acouphène dans un environnement silencieux, la perception de l'acouphène ne serait pas due à un système auditif déficient. L'auteur avance l'hypothèse d'une origine cochléaire de l'acouphène chronique avec une déficience des mécanismes d'habituation liés à la réactivité et l'émotion. Ainsi chez une personne saine, la perception de l'acouphène disparaît après un laps de temps court comme si le cerveau décidait de ne plus considérer cette stimulation comme un son. Par contre, chez les personnes souffrantes, l'auteur suppose la présence d'un réenforcement émotionnel négatif lié à la tension, le stress et l'émotion qui aurait pour effet d'augmenter la sensation d'acouphène par la focalisation anormale du cerveau sur cette stimulation. Cette théorie de déficience d'habituation a été récemment validée expérimentalement chez l'homme sur des mesures de potentiels évoqués [94]. Ce modèle suppose donc la présence d'une composante émotionnelle dans la génération de l'acouphène. Une étude récente [95] sur le noyau cochléaire dorsal (NCD) va aussi dans ce sens. En effet, dans cette étude, en plus de l'hyperactivité décrite du NCD après un traumatisme acoustique, les auteurs avancent la participation d'autres structures non auditives liées au NCD et impliquées dans le contrôle de l'attention et des réponses émotionnelles.

Implication du noyau cochléaire dorsal (NCD)

Plusieurs études ont montré une origine centrale de l'acouphène plutôt que périphérique [95]. L'évidence la plus flagrante est la persistance de sensation d'acouphène même après le sectionnement du nerf auditif [95]. Le candidat central mis en avant par des études récentes serait le noyau cochléaire dorsal (NCD) [96], [95], [97]. Dans cette dernière étude, l'ablation chez les rats du NCD semble influencer la perception de l'acouphène suivant des résultats basés sur un modèle comportemental de l'acouphène. Dans [96], il est décrit en détail, en plus d'une hyperactivité, une possible altération de la plasticité neuronale du NCD suite à un traumatisme acoustique ou l'influence d'un ototoxique. Ces fluctuations de plasticité peuvent être modulées par des structures auditives et non auditives.
Dans une autre étude récente [98], une simulation est présentée. Le modèle simule le comportement des fibres nerveuses auditives et issues du NCD à diverses stimulations sonores après une perte auditive. Les résultats de simulation montrent qu'une diminution de l'activité des fibres auditives due à une altération des CCE après le traumatisme auditif diminue dans un premier temps l'activité des fibres du NCD. La persistence de la diminution de l'activité des fibres auditives introduit, à long terme, l'instauration d'un phénomène de compensation au niveau des fibres du DCN les rendant plus actives. L'objectif de cette hyperactivité est de compenser la perte de stimulation d'entrée venant des fibres auditives. Cette compensation se traduit par un phénomène de plasticité homéostatique. Ce phénomène consiste en un réequilibrage des poids synaptiques ou des changement d'exitabilité intrinsèque [98], [96]. Ainsi, de part cette hyperactivité, le DCN devient plus sensible à d'autres sources comme décrit dans [96].
Le rôle du NCD dans la génération de l'acouphène reste complexe. En effet, si le NCD était la source de l'acouphène son ablation devrait diminuer la sensation sonore parasite. Une étude récente [97] démontre le contraire où, malgré l'ablation du NCD, la sensation acouphénique persiste. Les auteurs avancent une persistence de l'acouphène dans les relais suivants le NCD similaire au phénomène de membre fantôme décrit précédemment. L'étude démontre aussi le

rôle primordial du NCD dans la transmission et la modulation de l'intensité de l'acouphène aux autres relais centraux.

En section 2.5, nous nous intéresserons tout particulièrement à la réponse évoquée spécifique en fréquence du NCD en présence de salicylate. Cette étude nous permettera de mieux comprendre les altérations subies par celui-ci en présence d'acouphène.

2.3.2 Mécanismes de perception de l'acouphène

L'acouphène est un phénomène complexe qui pourrait faire intervenir plusieurs processus. Sa perception est un autre aspect qui n'est pas encore élucidé. Une possibilité serait, comme nous l'avons décrit précédemment, la sur représentation des fréquences en bordure de la lésion dans les cartes tonotopiques. Cette hypothèse induirait une localisation précise par les sujets de la fréquence de perception de l'acouphène après mesure d'audiogramme. Des mesures psychoacoustiques démentent ce fait. En effet, les fréquences choisies par les sujets pour représenter leur acouphène ne favorisent pas les fréquences en bordure de la perte auditive pas plus que les fréquences où l'audition est normale [69]. Les sujets choisissent plutôt des fréquences couvrant l'intervalle où se situe la perte auditive. Deux autres phénomènes qui pourraient engendrer la perception de l'acouphène au niveau central sont l'augmentation des FSD ou la synchronicité d'excitation neuronale. Ces phénomènes ont déjà été observés chez l'animal (voir section précédente). L'augmentation des FDS a été notée à l'intérieur et à l'extérieur de la zone de réorganisation dans le cortex suite à la perte auditive, alors que la synchronicité neuronale semble être confinée dans la région réorganisée. Cette importante remarque apporterait plus de crédit à un rôle majeur de la synchronicité de l'activité neuronale dans la perception de l'acouphène au niveau du cortex auditif [69].

Une autre piste issue d'observations des propriétés psychoacoustiques de l'acouphène suggère l'influence de la dynamique neuronale de la zone lésée dans la perception de l'acouphène. En effet, il est bien connu que l'audition de sons externes peut masquer l'acouphène. Chez environ 50% des patients, les fréquences de stimulation les plus efficaces sont celles couvrant l'acouphène. Cela voudrait dire qu'une stimulation au dessus du seuil d'audition de la région concernée par la perte auditive pourrait permettre une désagrégation d'une activité neuronale atypique (synchronisée ?). Si ces sons masquant sont présentés pendant 30 à 60 secondes et stoppés, la sensation d'acouphène disparaît pour réapparaître graduellement après un intervalle de temps qui va de quelques secondes à plusieurs minutes [69]. Cette ségrégation de la représentation sensorielle liée à l'acouphène a été tentée récemment sur le chat [99]. En effet, dans cette étude, il fut observé sur des chats adultes une diminution de la perte auditive et une organisation tonotopique corticale quasi normale après un traumatisme sonore quand ces derniers sont plongés dans un environnement sonore haute fréquence plusieurs semaines d'affilée. L'exposition à des fréquences sonores élevées fut plus efficace dans la réduction de la perte auditive et de la réorganisation corticale que celle à des fréquences basses.
Enfin, Il ne faudrait pas oublier la composante émotionnelle qui pourrait moduler aussi la perception de l'acouphène à travers des variations de plasticité neuronale qui se propageraient depuis le NCD (voir section précédente).

2.4 Modélisation et Analyse de l'activité spontanée composite (ASC)

Dans cette section nous allons nous intéresser à l'analyse et à la modélisation de l'activité spontanée composite (ASC) recueillie sur la fenêtre ronde. Ce signal correspond à l'activité neuronale globale des neurones afférents du nerf auditif en absence de stimulation sonore [85]. Le signal est collecté à l'aide d'une électrode posée proche de la fenêtre ronde. Il peut aussi contenir des contributions d'activité musculaire et venant des noyaux cochléaires [100].
Plusieurs études récentes démontrent l'intérêt de l'analyse de l'ASC afin de mieux comprendre les mécanismes de codage neuronaux et les pathologies cochléaires neurosensorielles. En effet, il a été confirmé l'origine principalement neuronale de ce signal en altérant la neurotransmission [100] . Des mesures sur l'ASC peuvent donc servir d'index à des manipulations pharmacologiques ou chirurgicales sur la cochlée et son entrourage susceptibles d'aider à la compréhension des processus neurosensoriels auditifs [85], [101], [102]. Ces études s'appuient principalement sur l'utilisation du spectre (ou densité spectrale de puissance) de cette activité spontanée comme mesure objective des altérations neuronales introduites pas ces manipulations. D'après ces études, cette activité spontanée semble être dominée par l'activité des fibres nerveuses à FDS importantes et fréquences caractéristiques hautes qui se répartissent dans la région basale de la cochlée proche de la fenêtre ronde [100]. D'après cette étude, les auteurs concluent en déclarant que l'analyse de l'ASC du cochon d'Inde apparaît comme un outil intéressant pour l'investigation des causes et mécanismes cochléaires responsables de l'acouphène puisqu'il est moins invasif que les mesures faites fibre par fibre. L'étude de Sendowski et al. [3] conclue de la même manière en préconisant des mesures sur des animaux anesthésiés (diminution de la contamination spectrale de l'ASC par d'autres sources non neuronales), thermorégulés et en absence totale de bruit ambiant. Nous montrerons dans notre étude que l'analyse et la modélisation de l'ASC permet ainsi d'avoir une vue d'ensemble sur le comportement des fibres auditives qui n'est pas possible avec des mesures faîtes au niveau de la fibre. Tout ces travaux indiquent un intérêt croissant à la compréhension de la génération de l'activité spontanée. Cette compréhension passe nécessairement par un formalisme dans la génération du signal et qui permet une analyse quantitative de celui-ci en complément de l'analyse qualitative, fruit d'observations sur le signal. Dans la littérature récente, aucun modèle de génération de l'activité spontanée dédié au test de mécanismes d'altérations neurosensorielles n'est décrit. Nous essaierons de combler ce vide par la présente étude.

En nous basant sur les observations de ces derniers travaux, nous allons présenter un modèle simplifié de l'ASC qui prend en compte la composante présynaptique liée à l'occurrence de décharge et la composante postsynaptique représentée par le potentiel d'action unitaire (PU). Ce modèle va nous servir par la suite au test de plusieurs scénarios de génération de l'acouphène au niveau cochléaire en présence de salicylate chez le cochon d'Inde. Ces scénarios se basent principalement sur la combinaison de trois mécanismes possibles : l'altération des occurrences de décharges spontanées avec diminution ou augmentation des FDS, impulsion ou spike double et présence de synchronicité neuronale. Au cours de ce test, nous présenterons un nouvel outil d'analyse : la mesure d'écart de forme relatif de l'histogramme d'amplitude de l'ASC. En effet, nous allons expliciter l'influence des altérations neuronales sur l'histogramme d'amplitude de l'ASC. Par la suite, nous simulerons les expérimentations décrites dans Cazals et al [5] et montrerons la pertinence de l'emploi de la mesure d'écart de forme relatif comme index, en complémentarité avec l'amplitude spectrale usitée, de l'influence du salicylate. Une analyse spectrale classique sera aussi effectuée au cours de ce test. Nous nous intéresserons aussi à une formalisation mathématique de la densité spectrale de puissance (DSP) de l'ASC. Ce modèle de la DSP nous permettra d'expliquer les résultats obtenus au cours de l'analyse spectrale et

de les commenter en relation avec les résultats expérimentaux issus de la littérature. Nous présenterons aussi une application de classification de forme, employant la technique CISA décrite en chapitre 1, sur des histogrammes d'amplitude dits sains et pathologiques pour illustrer le potentiel de ce type d'approche dans la détection de pathologie neurosensorielle.

2.4.1 Modèle mathématique de génération de l'ASC et de sa densité spectrale de puissance

La modélisation mathématique d'un processus naturel est un outil puissant qui aide à la compréhension suivant son degré d'intégration des mécanismes réels de génération. Le modèle peut être très proche de la réalité physique du processus dans la définition des équations (modèle de connaissance) ou au contraire, afin de réduire la complexité, le modèle essaie de reproduire les signaux ou mesures observées en considérant le processus à modéliser comme une boite noire (modèle de représentation). Nous voyons bien que ces deux approches possèdent des avantages et des inconvénients. Si l'on s'intéresse à réduire la complexité et le temps de calcul, le modèle de représentation est plus recommandé. Par contre, si l'on veut mesurer l'influence de mécanismes bien particuliers, le modèle de connaissance est plus intéressant. En général, un mélange des deux approches est utilisé et offre un compromis entre complexité et temps de calcul et réalité analytique ou physique. Ce type de modèle est très utile dans l'établissement d'un lien direct entre paramètres internes (physiologiques) au processus et signaux mesurés. En règle général, l'accès à ces paramètres à partir de l'observation des signaux est complexe et nécessite le recours à des méthodes inverses d'estimation.

Dans la modélisation du processus auditif cochléaire, nous pouvons citer les travaux de Sumner et al. [103] et de Zhang et al. [104]. Leurs modèles respectifs émulent le filtrage non linéaire introduit par la transduction hydromécanique de la membrane basilaire et des CCE, la transduction mécano-électrique et la transmission synaptique au niveau des CCI puis les décharges sur les fibres auditives en présence de stimulation sonore. Ces modèles se présentent sous forme d'enchaînement de blocs spécialisés. Cette structure modulable séquentielle permet d'apporter des améliorations à chaque étage sans remettre en cause tout le modèle. Ils permettent d'obtenir l'activité de décharge d'une fibre auditive particulière (fréquence caractéristique, FDS) en réponse à une variété de stimulations.

Un autre modèle phénoménologique a été proposé et permet de simuler des PAC en présence de stimulation sonore. Le modèle calcule les histogrammes post-stimulus suivant plusieurs degrés d'intensité et type d'excitation sonore au niveau du nerf auditif en se basant sur une approximation de lois réelles issues de mesures sur les fibres nerveuses chez le chat [105]. Ces histogrammes sont sommés pour obtenir l'histogramme global qui sera convolué avec un potentiel unitaire estimé pour enfin obtenir le CAP. Cette approche permet l'obtention d'un potentiel d'action composite et tient compte des distributions de paramètres (seuil, fréquence caractéristique et FDS) à partir d'une simulation de 5000 fibres.

Concernant la modélisation de la réponse neuronale spontanée composite, il est à noter qu'il existe très peu de travaux sur ce sujet. Nous pouvons citer l'étude de Dolan et al. [106] qui propose un modèle très simplifié de l'activité asynchrone (spontanée). Ce modèle incorpore un facteur d'échelle en amplitude sur le potentiel unitaire dépendant de la distance de la fibre au site de mesure. Un modèle sur une fibre est présenté par Rubinstein et al. [107] qui génère une "pseudo activité spontanée" en excitant un modèle complexe de la jonction CCI-synapse par un train d'impulsions électriques haute fréquence. L'objectif de cette modélisation est d'amélio-

rer la dynamique de transmission électrique de l'information sonore par implant cochléaire et de restaurer une activité spontanée déficiente en cas d'acouphène. Nous remarquons qu'aucune étude de la littérature n'a été faite sur la modélisation phénoménologique de l'activité spontanée d'ensemble ou globale dans le cadre de l'aide à la compréhension du phénomène acouphénique d'origine périphérique.

Dans notre étude, nous utiliserons un modèle simplifié de l'ASC permettant la simulation d'un nombre suffisant de fibres nerveuses pour décrire des comportements neurophysiologiques précis. A cet effet nous allons nous inspirer de travaux sur la modélisation du signal électromyographique de surface (EMGS) [108], [109], [110]. En effet, nous remarquons une analogie entre la génération de l'activité électrique produite par des fibres musculaires et mesurée par une électrode de surface et celle des fibres nerveuses auditives mesurée par une électrode sur la fenêtre ronde.

Ainsi, nous pouvons considérer l'ASC mesurée sur la fenêtre ronde comme la sommation des contributions de chaque fibre nerveuse répartie sur la cochlée. A son tour, la contribution de chaque fibre nerveuse peut être modélisée par un peigne (ou train) de Dirac, représentant les occurrences de décharges spontanées, convolué avec un potentiel unitaire considéré comme identique sur toutes les fibres [111]. Dans la figure suivante, une représentation schématique du modèle de génération de l'ASC sans bruit additif est proposée. Nous pouvons exprimer l'activité spontanée composite (ASC) $m(t)$ définie sur un intervalle $[0, T]$ par l'équation suivante :

$$m(t) = \sum_{i=1}^{N} u_i(t) = \sum_{i=1}^{N} h * \Pi_i(t) = \sum_{i=1}^{N} \sum_{k=1}^{K_i} h * \delta(t - t_{k_i}) \tag{2.1}$$

où $u_i(t)$ est l'activité spontanée de chacune des N fibres, $h(t)$ représente le potentiel unitaire généré par la dépolarisation de la membrane cellulaire (supposé invariable d'une fibre à l'autre) et $\Pi_i(t)$ est le peigne de décharge de chaque fibre possédant une statistique particulière que nous décrirons en détails par la suite. Ce peigne de décharges est composé de K_i impulsions de même amplitude. Son allure est liée au flux de neurotransmetteur circulant dans la jonction CCI-synapse. La variable τ_i représente l'intervalle inter-impulsions pour une fibre donnée. C'est une variable aléatoire que nous étudierons en détails par la suite. Nous allons favoriser les fibres proches de l'électrode en se limitant, pour des considérations de calcul numérique, à simuler un nombre de fibres nerveuses à FDS élevées. Ces fibres sont les plus représentatives dans la génération du signal composite (ayant le plus de poids). A l'inverse du modèle de génération du signal EMGS, les variations de diamètre et de vitesse de conduction pour chaque fibre ne seront donc pas considérés. En effet, vu la proximité de l'électrode de mesure du site de génération et les faibles dimensions des fibres, leur effet est considéré comme négligeable [100]. Ainsi, nous supposons que chaque fibre contribue de la même manière à la génération du signal.

Pratiquement, l'objectif du modèle proposé n'est pas de faire une simulation la plus proche du cas réel mais de faire ressortir un comportement prépondérant des fibres simulées suivant une certaine configuration de paramètres physiologiques et qui pourra être extrapoler à l'ensemble réel des fibres. Il est à noter que le nombre important de fibres dans la réalité (16000 chez le cochons d'Inde) rend la simulation coûteuse en temps de calcul puisque, pour nous rapprocher du cas continu et avoir une bonne estimation de la statistique d'excitation, nous générerons des répétitions de plusieurs secondes d'activité avec un pas temporel faible (100 microsecondes). Ainsi, dans les simulations qui suivent et pour des considérations de temps de calcul, nous ne considérerons qu'un nombre de fibres limité à N=500 fibres.

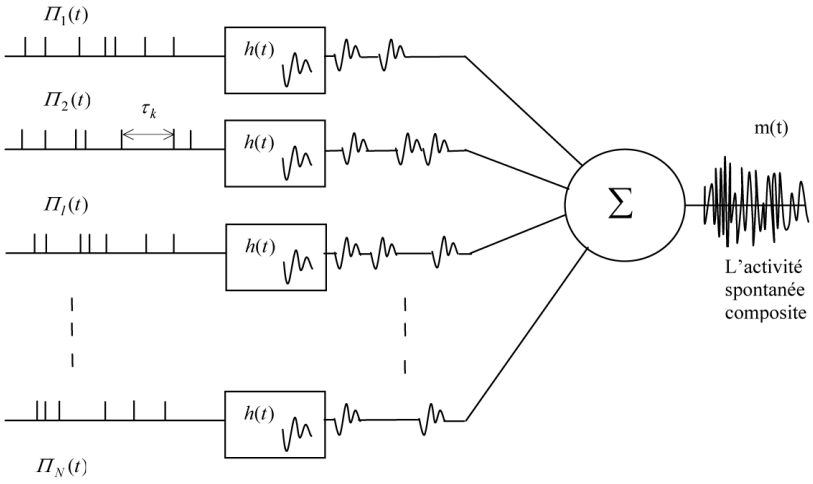
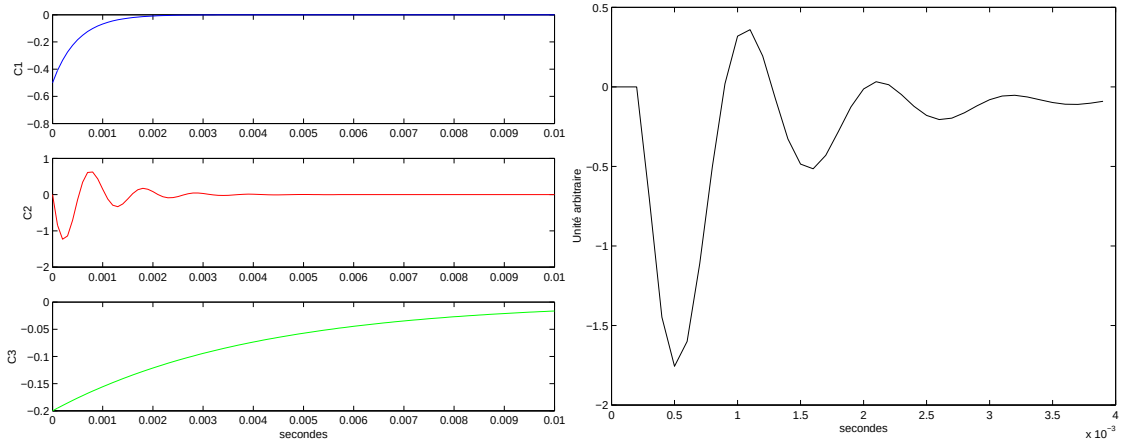


FIG. 2.12 – Modèle de l'ASC.

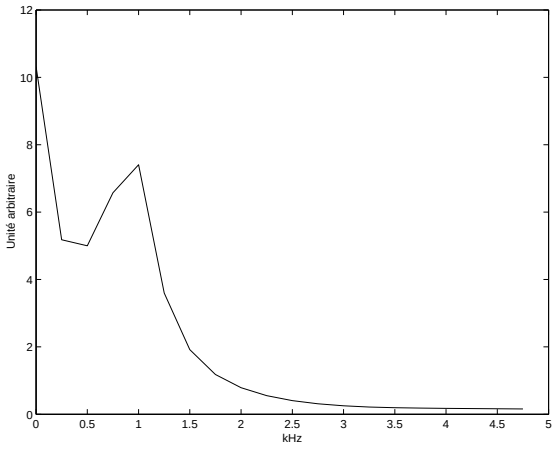
Simulation du potentiel unitaire (PU)

Comme nous l'avons décrit précédemment, le potentiel unitaire (PU) est un potentiel d'action résultant de la dépolarisation de la membrane cellulaire synaptique à la réception d'une quantité suffisante de neurotransmetteur. Sa forme et son amplitude diffère d'une espèce animale à l'autre. Dans toutes nos simulations, nous considérerons le cas du cochon d'Inde. Le potentiel d'action unitaire et le potentiel d'action composé (PAC), récoltés sur la fenêtre ronde du cochon d'Inde, ont fait l'objet d'études poussées pour comprendre leur génération et leurs différentes composantes [102]. En effet, les deux potentiels sont liés dans le sens où, pour une stimulation haute fréquence très brève, le PAC est considéré comme une sommation de quelques PU supposés synchrones pour ce type de stimulation [105], [102]. Une approche consiste à utiliser ce PAC comme prototype de PU [112]. Une autre alternative pour l'obtention du PU est sa modélisation. McMahon et al. [85] proposent un modèle phénoménologique de PU chez le cochon d'Inde qui tient compte explicitement du comportement électrique de la membrane cellulaire. Il est le résultat de la somme de trois réponses électriques. La première résulte de l'activation d'un courant Na^+ et est de la forme : $C_1(t) = I_{Na} e^{-t/\tau_{Na_{on}}} e^{-t/\tau_{Na_{off}}}$. La deuxième composante est une sinusoïde amortie qui représente les oscillations du canal Na^+ qui générerait les potentiels N1, P2, N2 et parfois P3 et N3 [102]. Elle s'écrit de la forme : $C_2(t) = A_S e^{-t/TT} \sin(2\pi F_S)$. Enfin, la troisième composante représente l'influence du courant de repolarisation I_R et s'écrit : $C_3(t) = -I_R e^{-t/\tau_{R_{on}}} e^{-t/\tau_{R_{off}}}$. Son origine serait probablement extracellulaire.
L'expression finale de $h(t)$ est : $h(t) = \sum_{i=1}^{3} C_i(t)$. L'avantage de travailler avec ce modèle est d'avoir la possibilité d'observer l'influence de chaque paramètre sur la forme du PU et son implication par la suite dans le calcul de l'ASC. Dans toutes nos simulations, nous opterons pour ce modèle avec un choix adéquat de paramètres. Nous pouvons observer en exemple, dans les figures qui suivent, l'allure des trois composantes et le PU qui en résulte ainsi que son spectre pour le jeu de paramètres suivant : $I_{Na} = 0.5$, $\tau_{Na_{on}} = \tau_{Na_{off}} = 0.001$, $A_S = 1.7$, $F_S = 950$, $TT = 0.0008$, $I_R = 0.2$,$\tau_{R_{on}} = 0.005$ et $\tau_{R_{off}} = 0.02$. Nous pouvons remarquer le large pic négatif issu de la propagation du courant Na^+ dans la membrane cellulaire et les potentiels suivants P_1, N_2 et P_2, etc.. L'origine de ces potentiels n'est pas clairement connue [113]. Ils étaient supposés originaires du noyau cochléaire dorsal (NCD) puis ensuite issus de la propaga-



(a) Les trois composantes du potentiel unitaire.

(b) Le potentiel unitaire (PU).



(c) Spectre du potentiel unitaire (PU).

FIG. 2.13 – Simulation du potentiel unitaire (PU) chez le cochon d'Inde.

tion du courant postsynaptique K^+ [114]. Récemment, des études détaillées ont été menées pour comprendre l'origine du potentiel d'action composite (PAC) et ses composantes afin de pouvoir dégager des mesures objectives de diagnostic de certaines pathologies [113]. Il est clair que la compréhension du processus de génération du PAC nécessite la compréhension de celle du PU.

Génération des occurrences de décharges spontanées

Comme nous l'avons décrit précédemment, les fibres nerveuses ont la capacité à se décharger spontanément (ou après stimulation) en générant des PU. Les occurrences de ces décharges successives sont irrégulières. Elles peuvent être représentées par une succession d'impulsions qui crée un train d'impulsions. Ce train d'impulsions peut être considéré comme le produit d'un processus aléatoire ponctuel [2], [111]. Le processus ponctuel le plus usité pour décrire l'activité de décharge neuronale est le processus de Poisson à période réfractaire [60]. Dans ce qui suit, nous allons définir en général la statistique des processus ponctuels et en particulier celle du processus de Poisson à période réfractaire qui est un processus de renouvellement.

Le processus ponctuel

Un processus ponctuel est défini de telle manière que la probabilité qu'un événement ait lieu dans l'intervalle de temps $[t, t+\Delta t]$ est donnée par [2] :

$$\begin{aligned} Pr[\text{un événement a lieu dans } [t,t+\Delta t]|N_t, w_t] &= \mu(t; N_t, \mathbf{w}_t)\Delta t \\ Pr[\text{plus d'un événement a lieu dans } [t,t+\Delta t]|N_t, \mathbf{w}_t] &= o(\delta t) \end{aligned} \tag{2.2}$$

où N_t est le nombre d'événements qui ont eu lieu avant l'instant t (les observations sont supposées commencées à $t = 0$) ; $\mathbf{w}_t$ est le vecteur des occurrences temporelles des ces événements : $\mathbf{w}_t = [w_1, ..., w_{N_t}]$.
Ces équations signifient que pas plus d'un événement ne peut avoir lieu dans un intervalle suffisamment petit et la probabilité qu'un événement ait lieu dans ce petit intervalle est proportionnelle à sa durée. Les grandeurs N_t et $\mathbf{w}_t$ décrivent l'historique du processus, détaillant le nombre et les instants des événements qui ont eu lieu avant l'instant t. Il est à noter que les probabilités sont conditionnelles : elles dépendent de l'historique du processus ponctuel. Cette définition est la plus fidèle pour décrire les nonstationnarités et les dépendances des processus ponctuels utilisés pour modéliser d'une manière réaliste les occurrences de décharges neuronales [2]. La grandeur non négative $\mu(t; N_t, \mathbf{w}_t)$ est définie comme l'intensité du processus ponctuel. L'intensité a comme unité des événements par seconde et peut être considérée comme la fréquence instantanée d'événements. L'intensité peut dépendre du temps et de l'historique du processus ponctuel. Si elle dépend du temps, le processus est non stationnaire. Ces variations de fréquence peuvent être d'origine déterministe comme une stimulation du neurone où stochastique. D'un point de vue neurophysiologique, l'historique peut être lié aux propriétés de la dynamique de la membrane cellulaire neuronale ou aux variations transitoires de concentrations ioniques [2]. Comme exemple, nous pouvons citer la fréquence de décharge qui s'annule pendant un laps de temps (la période réfractaire absolue) après l'occurrence d'un potentiel d'action pour ensuite revenir à sa valeur initiale selon une loi exponentielle (période réfractaire relative). Cela indique clairement l'influence de l'historique dans le processus de décharge neuronale.

Le processus de Poisson

Le processus de Poisson est un processus ponctuel réduit à sa plus simple expression. Il est l'équivalent, pour les processus ponctuels, du processus gaussien pour les processus aléatoires

continus [2]. Son intensité ne dépend pas de l'historique : $\mu(t; N_t, \mathbf{w}_t) = \lambda(t)$. La quantité $\lambda(t)$ peut être constante indiquant un processus stationnaire homogène ou nonstationnaire sous l'influence d'un processus exogène déterministe, c'est le processus de poisson inhomogène, ou stochastique pour générer le processus de Poisson doublement stochastique.
Si nous voulons calculer la probabilité d'avoir n événements ayant lieu entre les instants t et $t+T$,avec $t, T > 0$, nous pouvons exprimer, en utilisant l'équation (2.2), la probabilité $Pr[N_{t+T} - N_t = n]$. Si nous supposons un petit intervalle ΔT après $t+T$, nous obtenons l'expression suivante [2] :

$$\begin{aligned} Pr[N_{t+T+\Delta T} - N_t = n] = \quad & Pr[N_{t+T} - N_t = n](1 - \lambda(t+T)\Delta T \quad - o(\Delta T)) \\ & + Pr[N_{t+T} - N_t = n-1]\lambda(t+T)\Delta T \end{aligned} \tag{2.3}$$

En réarrangeant l'expression et en prenant la limite $\Delta T \to 0$, on obtient l'équation différentielle suivante [2] :

$$\frac{\partial Pr[N_{t+T} - N_t = n]}{\partial T} = -\lambda(t+T)(Pr[N_{t+T} - N_t = n] - Pr[N_{t+T} - N_t = n-1]) \tag{2.4}$$

La solution de cette équation est de la forme :

$$Pr[N_{t+T} - N_t = n] = \frac{1}{n!}(\int_t^{t+T} \lambda(\alpha)d\alpha)^n exp\{-\int_t^{t+T} \lambda(\alpha)d\alpha\}, n = 0, ... \tag{2.5}$$

Nous pouvons aussi exprimer, à partir de l'équation (2.5), la densité de probabilité des intervalles inter-impulsions τ_N. La probabilité qu'aucun événement n'ait lieu durant l'intervalle T suivant w_{N_t} égale la probabilité que l'intervalle τ_{N_t+1} soit supérieur à T : $Pr[N_{t+T} - N_t = 0] = Pr[\tau_{N_t+1} > T]$. Si nous notons la densité de probabilité du $(N_t+1)^{\text{ème}}$ intervalle inter-impulsion $p_{\tau_{N_t+1}}(\tau)$, nous pouvons écrire :

$$\int_T^{\infty} p_{\tau_{N_t+1}}(\alpha)d\alpha = exp\Big\{ - \int_{w_{N_t}}^{w_{N_t}+T} \lambda(\beta)d\beta \Big\} \tag{2.6}$$

En dérivant par rapport à T, nous obtenons l'expression de la densité de probabilité des intervalles inter-impulsions :

$$p_{\tau_{N_t+1}}(\tau) = \lambda(w_{N_t} + \tau)exp\Big\{ - \int_{w_{N_t}}^{w_{N_t}+\tau} \lambda(\beta)d\beta \Big\} \tag{2.7}$$

Dans le cas où le processus de Poisson est homogène (stationnaire), nous avons $\lambda(t) = \lambda_0$. Les équations (2.5) et (2.7) deviennent :

$$\begin{aligned} Pr[N_{t+T} - N_t = n] &= \tfrac{(\lambda_0 T)^n}{n!} \exp\{-\lambda_0 T\}, n = 0, ... \\ p_\tau(\tau) &= \lambda_0 \exp\{-\lambda_0 \tau\} \end{aligned} \tag{2.8}$$

Nous obtenons la loi de Poisson classique pour la probabilité du nombre d'impulsions et la distribution en exponentielle des intervalles inter-impulsions.

Le processus de renouvellement

Un processus de renouvellement est un processus ponctuel dont la dépendance de l'intensité à l'historique se limite à l'instant d'occurrence du dernier événement [115] :$\mu(t; N_t, \mathbf{w}_t) = \mu(t; N_t, w_{N_t})$. Ainsi les intervalles inter-impulsions sont des variables aléatoires statistiquement

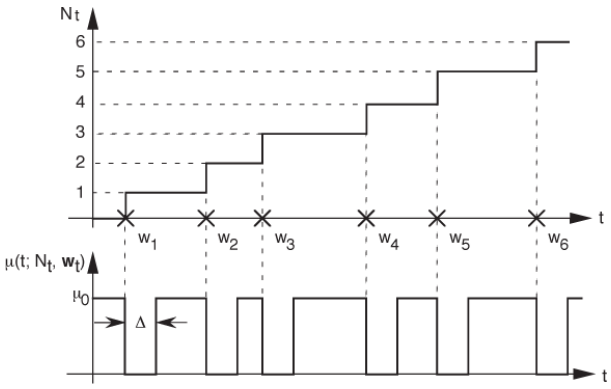


FIG. 2.14 – Processus de dénombrement N_t et intensité μ [2].

indépendantes, avec une probabilité de l'occurrence de l'impulsion dépendant du temps écoulé depuis la dernière impulsion. Quand l'intensité ne dépend pas du temps absolu, elle est seulement fonction de l'intervalle $t - w_{N_t}$ écoulé depuis la dernière impulsion : $\mu(t; N_t, \mathbf{w}_t) = f(t - w_{N_t})$. Comme nous l'avons décrit précédemment, le processus de décharges spontanées de la fibre auditive peut être considérée comme un processus de renouvellement. En effet, l'influence de la période réfractaire ne dépend que de l'intervalle temporel depuis la dernière décharge. Nous pouvons décrire l'influence de la période réfractaire absolue sur l'intensité par : $f(\tau) = \mu_0 \upsilon(\tau - \Delta)$ où μ_0 représente l'intensité constante d'un processus de Poisson, la grandeur Δ représente la période réfractaire absolue et $\upsilon(t)$ est une fonction de Heaviside. Nous pouvons voir en figure 2.14, le processus de dénombrement N_t et les variations de l'intensité du processus de Poisson avec période réfractaire absolue.

Nous pouvons introduire aussi l'effet de la période réfractaire relative qui suit la période réfractaire absolue. Elle correspond à un retour graduel à l'équilibre électrique de la membrane neuronale après une décharge. Cela se traduit par un recouvrement graduel de l'intensité μ d'une valeur nulle à μ_0. Nous pouvons l'exprimer par l'équation différentielle suivante : $\tau_{ref} \frac{d\mu}{dt} = \mu_0 - \mu$. La grandeur τ_{ref} représente la constante de temps lié au temps de recouvrement de l'intensité à sa valeur normale μ_0.
En combinant l'effet des deux périodes réfractaires à un processus de Poisson homogène d'intensité μ_0 nous obtenons une bonne approximation du processus de décharges spontanées des fibres nerveuses auditives [66].
Pratiquement, l'accès à la mesure de μ_0 s'effectue en mesurant le taux de décharge moyen r. En effet, il est défini comme le rapport du nombre d'impulsions k sur un intervalle de temps T. C'est une estimation de l'intensité μ [2]. Si nous prenons le cas de la période réfractaire absolue, nous pouvons démontrer que : $r = \mu_0/(1 + \Delta_{abs}\mu_0)$. Le taux de décharge moyen r est plus petit que l'intensité μ_0 en présence de période réfractaire. Une autre mesure pratique utilisée pour caractériser le processus ponctuel est le coefficient de variation [66]. Il permet de mesurer la régularité d'un processus. Son expression est : $CV(\tau) = \sigma[\tau]/E[\tau]$. Où $E[\tau] = \int_0^\infty \alpha p_\tau(\alpha) d\alpha$ et $\sigma(\tau) = (E[\tau^2] - (E[\tau])^2)^{1/2}$ sont respectivement l'espérance et l'écart-type de l'intervalle inter-impulsions τ. Nous pouvons montrer que pour un processus de Poisson d'intensité λ_0 le coefficient $CV = \frac{\lambda_0^{-1}}{\lambda_0^{-1}} = 1$. Plus ce coefficient est important, plus le processus est irrégulier.

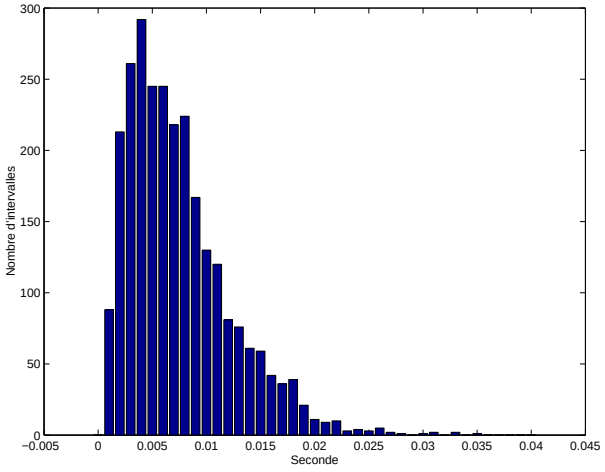


FIG. 2.15 – Simulation de l'activité de décharge spontanée d'une fibre auditive.

Pour simuler un processus de décharges d'une fibre auditive sur intervalle T_{max}, nous utilisons les équations mathématiques décrites précédemment et respectons les étapes de l'algorithme suivant :

1 - Tirage aléatoire d'un intervalle τ_i suivant une distribution de probabilité exponentielle (Processus de Poisson d'intensité λ_0).

2 - Si la valeur de $\tau_i > \Delta_{relative}$ (période réfractaire relative) alors nous conservons ce tirage.

3 - Si $\Delta_{abs} < \tau_i < \Delta_{relative}$ alors nous basculons vers un processus de renouvellement d'intensité $\mu(t) = \lambda_0(1 - \exp(-(t - \Delta_{abs})/\tau_{ref}))$ (solution de l'équation différentielle). Pour générer l'instant t d'occurrence respectant cette statistique, nous effectuons plusieurs tirages aléatoires successifs x respectant une distribution de probabilité uniforme pour chaque instant t discrétisé sur un pas Δt. Lorsque nous obtenons $\Delta t\mu(t) > x$ alors $\tau_i = t$. Cette approche se justifie par l'expression de la probabilité de décharge $\Delta t\mu(t)$ (voir (2.2)) pour de petit pas d'échantillonnage Δt=100 μS.

4 - Ajout de τ_i à la somme des précédents intervalles (pour tout les cas de figure) : $T_i = T_{i-1} + \tau_i$. A chaque instant T_i est générée une impulsion.

5 - Si $T_i > T_{max}$, l'algorithme est stoppé et $T_i = T_{max}$ sinon, retour à l'étape 1.

En figure (2.15), nous pouvons voir l'histogramme inter-impulsions ($T_i - T_{i-1} = \tau_i$) d'une simulation d'un processus de décharge spontanée d'une fibre. Il est généré à partir d'un Processus de Poisson d'intensité $\lambda_0 = 200$ imp/s sur $T_{max} = 20$ secondes. Les paramètres liés à la période réfractaire sont fixés à $\Delta_{abs} = 0.7$ ms, $\Delta_{relative} = 20$ ms et $\tau_{ref} = 3.5$ ms (constante de temps du recouvrement exponentiel). Ces valeurs se rapprochent des mesures expérimentales citées dans la littérature [77]. Nous pouvons estimer la fréquence de décharge spontanée (FDS) de cette fibre nerveuse simulée par l'expression $\widehat{FDS} = \frac{k}{T_{max}}$(taux moyen) où k est le nombre de décharges

dans l'intervalle T_{max}. Pour cet exemple, nous obtenons $\widehat{FDS} = 134.4 < \lambda_0$ imp/s. Cette diminution s'explique par l'influence des périodes réfractaires sur la fréquence de décharge mesurée. Dans les prochaines simulations, nous tiendrons compte de cette diminution de l'intensité dans la génération de l'ASC. Si nous voulons générer une activité à FDS donnée, nous utiliserons une valeur de λ_0 plus grande, corrigée par l'inverse du facteur approximatif de diminution.

Pour générer l'ASC, il ne reste plus qu'à utiliser l'équation (2.1) avec l'expression commune de $h(t)$ et la génération des occurrences de décharge spontanée pour chaque fibre. Nous générons une distribution des FDS_i qui représente le mode principal décrit précédemment en section 2.2 à partir d'une distribution λ_{0_i} corrigée comme décrit précédemment.

Modélisation de la densité spectrale de puissance de l'ASC

Dans cette section nous allons nous intéresser à la modélisation de la densité spectrale de puissance (DSP) de l'ASC et des peignes de décharges des fibres auditives. En effet, pour valider les mécanismes susceptibles de générer l'acouphène, il est nécessaire d'avoir une expression mathématique de spectre de l'ASC et de ses composantes (ou DSP) puisque celui-ci est l'index objectif employé dans les études sur l'acouphène citées en littérature. Ce modèle permettra d'expliquer l'influence spectrale sur l'ASC (et ses composantes) des phénomènes neuronaux possibles s'établissant dans le nerf auditif durant l'acouphène. Comme point de départ, nous pouvons utiliser l'équation (2.1). En effet, si l'ASC $m(t)$ est considérée comme la somme des contributions de chaque fibre et comme un processus aléatoire stationnaire, nous pouvons exprimer $R_m(f)$, la densité spectrale de puissance (DSP) de $m(t)$, par [109], [108] :

$$R_m(f) = \sum_{i=1}^{N} R_{u_i}(f) + \sum_{i,j=1, i\neq j}^{N} R_{u_i u_j}(f) \tag{2.9}$$

où les termes R_{u_i} représentent les DSP des N fibres et les termes $R_{u_i u_j}$ les DSP croisées liées aux fonctions d'intercorrélation des contributions des fibres. Le terme R_{u_i} peut être décomposé de la manière suivante :

$$R_{u_i}(f) = \mid H(f) \mid^2 R_{\Pi_i}(f) \tag{2.10}$$

où $H(f)$ est la transformée de Fourier de la réponse impulsionnelle $h(t)$ et $R_{\Pi_i}(f)$ est la DSP du peigne de décharge $\Pi_i(t)$. Si nous considérons dans un premier temps l'absence de corrélation entre les contributions des fibres, nous pouvons écrire en remplaçant l'équation (2.10) dans (2.9) :

$$R_m(f) = \sum_{i=1}^{N} \mid H(f) \mid^2 R_{\Pi_i}(f) \tag{2.11}$$

En prenant comme point de départ la fonction d'autocorrélation $r_{\Pi_i}(\tau) = E[\Pi_i(t)\Pi_i(t-\tau)] = E[\sum_{k_i=1}^{K_i} \sum_{j_i=1}^{K_i} \delta(t - t_{k_i})\delta(t - t_{j_i} - \tau)]$, où K_i représente le nombre de décharges, pour la fibre i, dans un intervalle d'observation $[0, T]$. Nous obtenons [111], [109] :

$$r_{\Pi_i}(\tau) = \lambda_i(\delta(\tau) + c_i(\tau) + c_i(-\tau)) \tag{2.12}$$

où les $\lambda_i = FDS_i$ sont les fréquences de décharge des fibres. La fonction c_i est la densité de probabilité conditionnelle, pour la fibre i, qui décrit la probabilité d'avoir une décharge à $t + \tau$

à la condition qu'une décharge précédente ait eu lieu à t ($\tau > 0$). Elle peut s'écrire :

$$\begin{aligned} c_i(\tau) &= p_{\tau,i}(\tau) + \int_0^\infty p_{\tau,i}(\tau^{'}) p_{\tau,i}(\tau - \tau^{'}) d\tau^{'} \\ &+ \int_0^\infty \int_0^\infty p_{\tau,i}(\tau^{'}) p_{\tau,i}(\tau^{''}) p_{\tau,i}(\tau - \tau^{'} - \tau^{''}) d\tau^{'} d\tau^{''} + ... \end{aligned} \tag{2.13}$$

où $p_{\tau,i}(\tau)$ est la densité de probabilité des intervalles τ pour la fibre i. D'une manière alternative, c_i peut être calculée récursivement en utilisant l'expression [111], [109] :

$$c_i(\tau) = p_{\tau,i}(\tau) + \int_0^\infty p_{\tau,i}(\tau^{'}) c_i(\tau - \tau^{'}) d\tau^{'} \tag{2.14}$$

En combinant la transformée de Fourier de cette récursion à celle de $r_{\Pi_i}(\tau)$ la densité spectrale R_{Π_i} peut s'exprimer [111], [109] :

$$\begin{aligned} R_{\Pi_i}(f) &= \lambda_i (1 + C_i(f) + C_i^*(f)) \\ &= \lambda_i \Big(1 + \frac{P_{\tau,i}(f)}{1 - P_{\tau,i}(f)} + \frac{P_{\tau,i}^*(f)}{1 - P_{\tau,i}^*(f)} \Big), \quad f \neq 0 \end{aligned} \tag{2.15}$$

Les termes $P_{\tau,i}(f)$ et $P_{\tau,i}^*(f)$ sont respectivement la transformée de Fourier de la densité de probabilité $p_{\tau,i}$ et son complexe conjugué. En simplifiant l'équation (2.15) et en la remplaçant dans (2.11), nous obtenons :

$$R_m(f) = \sum_{i=1}^{N} \lambda_i \mathrm{Re} \left(\frac{1 + P_{\tau,i}(f)}{1 - P_{\tau,i}(f)} \right) \mid H(f) \mid^2, \quad f \neq 0 \tag{2.16}$$

Si les fibres nerveuses ont un peigne de décharge qui respecte un processus de Poisson homogène d'intensité λ_{0_i}, les équations (2.10) et (2.16) deviennent respectivement [111] :

$$\begin{aligned} R_{u_i}(f) &= \mid H(f) \mid^2 \lambda_{0_i}, \quad f \neq 0 \\ R_m(f) &= \sum_{i=1}^{N} \mid H(f) \mid^2 \lambda_{0_i}, \quad f \neq 0 \end{aligned} \tag{2.17}$$

En effet, en remplaçant dans (2.13) l'expression de $p_{i,\tau}(\tau)$, nous obtenons une DSP $R_{\Pi_i}(f) = \lambda_0$ constante sur toutes les fréquences non nulles. La DSP de l'ASC n'est plus alors qu'une recopie à un facteur près de $\mid H(f) \mid^2$. De plus, si nous tenons compte de l'influence de la période réfractaire absolue Δ_{abs}, Les fibres se déchargent alors à une fréquence $\lambda_i = \lambda_{0_i}/(1 + \lambda_{0_i} \Delta_{abs})$. L'expression de la densité spectrale $R_{u_i}(f), \quad f \neq 0$ pour une fibre i devient alors [111] :

$$R_{u_i}(f) = \mid H(f) \mid^2 \lambda_i \Big(1 + 2 \frac{\lambda_i^2}{(2\pi f)^2} (1 - \cos(2\pi f \Delta_{abs})) + 2 \frac{\lambda_i}{2\pi f} \sin(2\pi f \Delta_{abs}) \Big)^{-1} \tag{2.18}$$

L'expression de la DSP de $m(t)$ pour $f \neq 0$ devient alors :

$$R_m(f) = \sum_{i=1}^{N} \mid H(f) \mid^2 \lambda_i \Big(1 + 2 \frac{\lambda_i^2}{(2\pi f)^2} (1 - \cos(2\pi f \Delta_{abs})) + 2 \frac{\lambda_i}{2\pi f} \sin(2\pi f \Delta_{abs}) \Big)^{-1} \tag{2.19}$$

L'introduction de la période réfractaire a pour effet de rendre le processus de Poisson plus régulier [111]. En effet, si $\lambda_{0_i} \to +\infty$ alors $\lambda_i = 1/\Delta_{abs}$ (limite supérieure de la fréquence de décharge). A titre de validation, si nous fixons $\Delta_{abs} = 0$, nous retrouvons bien les équations dans

(2.20) avec $\lambda_i = \lambda_{0_i}$. L'influence de la période réfractaire relative sur le spectre de puissance R_{Π_i} a aussi été décrite mathématiquement dans [116].

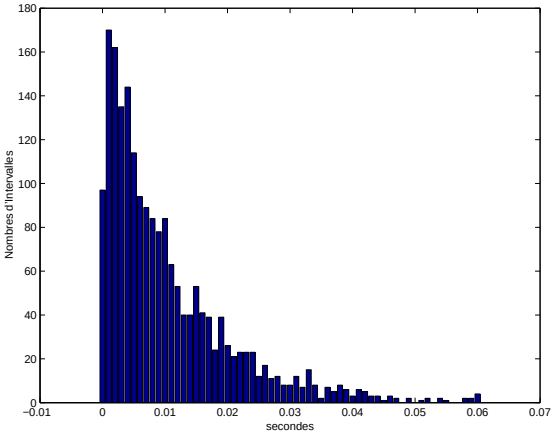
Nous pouvons voir dans la figure 2.16, la DSP du peigne de décharge $R_{\Pi_i}(f)$ d'une fibre simulé avec $\lambda_0 = 100$ imp/s sans période réfractaire et avec période réfractaire absolue $\Delta_{abs} = 0.7$ ms. La durée de simulation est de 20 secondes avec $\Delta t = 10^{-4}$ secondes. Nous utilisons la méthode du périodogramme amélioré de Welch [117] pour estimer la DSP de l'ASC simulée. Nous utilisons un fenêtrage de Hamming de taille $L = 256$ points et un facteur de recouvrement de 50%. Cette configuration a pour but d'avoir un bon compromis entre la minimisation du bias et celle de la variance de l'estimation spectrale. Nous pouvons voir l'adéquation entre l'expression théorique (trait gras) et l'estimée (trait fin) pour chaque cas. Nous utiliserons la même méthode d'estimation de la DSP, avec la même configuration, dans toutes les analyses qui suivent.

Finalement et à titre d'exemple, nous simulons 3 secondes d'ASC en utilisant le modèle décrit précédemment. Le nombre de fibres est fixé à $N = 500$ fibres avec un comportement de décharge de Poisson à période réfractaire aux mêmes paramètres que les simulations précédentes. La réponse impulsionnelle $h(t)$ est simulée avec un jeu de paramètres adéquats comme décrit dans la section précédente. Dans la figure 2.17, nous pouvons voir l'ASC (corrigée en moyenne) et les DSP de l'ASC et du peigne de décharge cumulé $\sum_{i=1}^{N} R_{\Pi_i}(f)$. Nous pouvons voir aussi la distribution simulée des λ_i avec $E[\lambda_i] = 67$ imp/s, représentant les FDS élevées décrites dans [**?**].

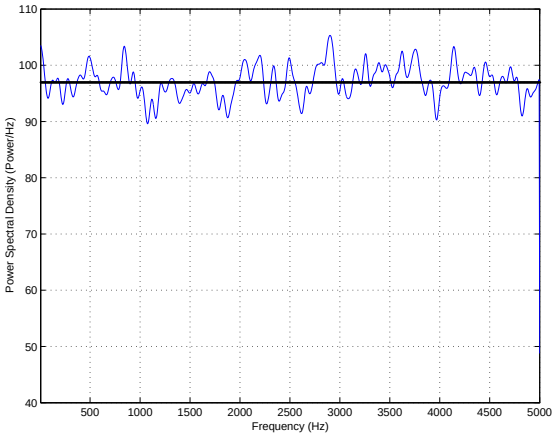
Concernant la DSP de l'ASC, nous retrouvons bien le pic principal à 1 kHz décrit dans la littérature. Pour comparer la simulation et réalité, nous montrons, dans la figure 2.18, un tracé de DSP d'ASC réelle issu de [3]. Nous notons une bonne adéquation entre les deux densités spectrales en supposant la présence d'un bruit blanc de faible énergie qui se superpose à l'activité neuronale simulée. D'autres sources parasites (muscle, relais auditifs, bruit de mesure), qui influencent généralement la partie basse fréquence du spectre, ne seront pas prises en compte dans notre simulation. De ce fait, il est utile de rappeler que notre simulation est partielle aussi bien dans le nombre de fibres simulées que dans leur type où les fibres à FDS et fréquence caractéristique élevées sont privilégiées. En effet, c'est dans cette catégorie de fibre qu'il a été décrit, dans la littérature, des altérations du comportement spontané durant l'expérimentation. De plus, ces fibres semblent être prépondérantes dans le signal mesuré [100]. Nous rappelons que l'objectif premier de cette modélisation est de simuler un comportement d'ensemble en présence de salicylate interprétable physiologiquement et non pas de fournir un modèle le plus fidèle possible à la réalité.

2.4.2 Simulation de mécanismes d'altération neurosensorielle cochléaire

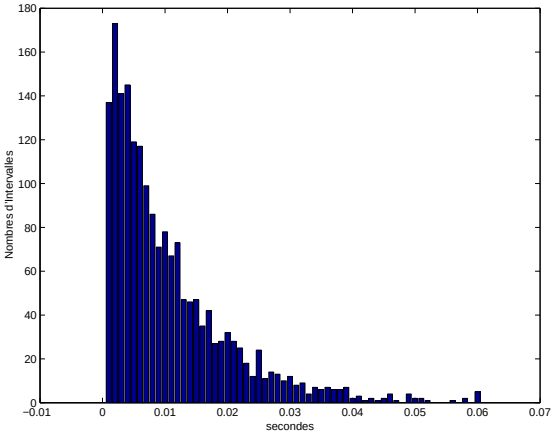
Dans cette section, nous allons nous intéresser à la simulation à l'aide du modèle présenté en section précédente des mécanismes d'altérations neurosensorielles au niveau de la cochlée. Ces altérations sont supposées apparaître après injection de salicylate chez le cochon d'Inde et générer l'acouphène. Nous allons essayer, à travers ces simulations, d'expliciter les phénomènes neuronaux responsables des variations spectrales de l'ASC décrites dans la littérature. Ces mécanismes nous serviront à proposer des scénarii d'altération neurosensorielle en présence de salicylate. Il est important de rappeler qu'aucune étude similaire n'est décrite dans la littérature. Ces variations peuvent être à court terme (quelques heures après l'injection) ou à long terme (après plusieurs semaines de traitement). Nous considérerons trois mécanismes possibles : augmentation/diminution des FDS des fibres auditives, apparition de phénomène de double im-



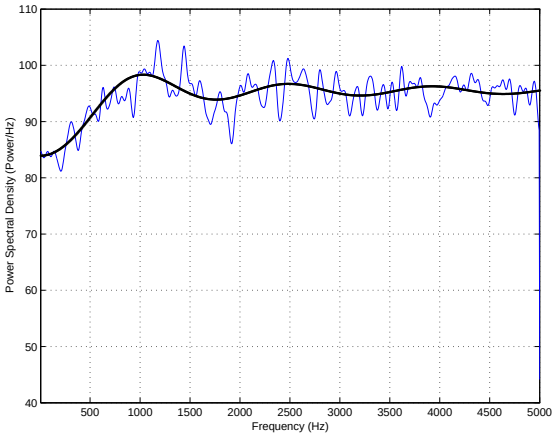
(a) La distribution des intervalles τ sans période réfractaire.



(b) La DSP du peigne de décharge $R_{\Pi_i}(f)$ sans période réfractaire.

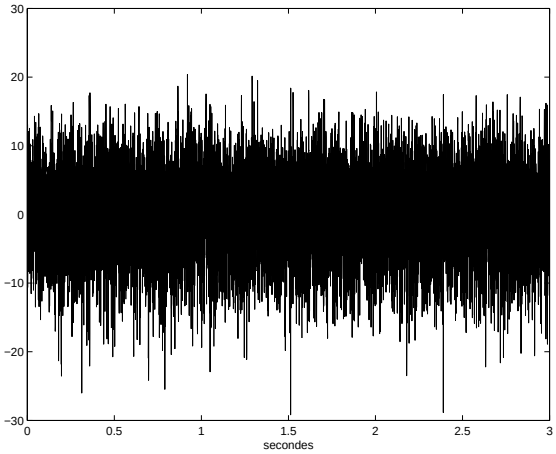


(c) La distribution des intervalles τ avec période réfractaire.

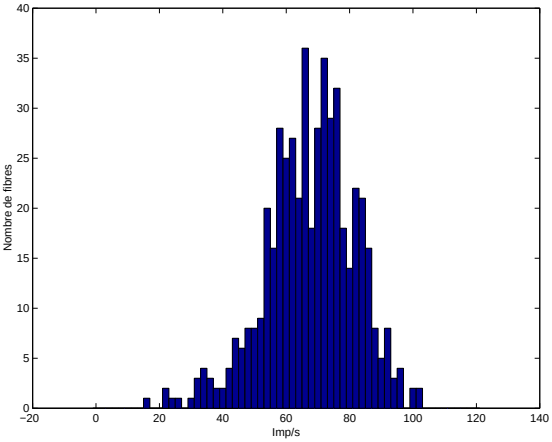


(d) La DSP du peigne de décharge $R_{\Pi_i}(f)$ avec période réfractaire.

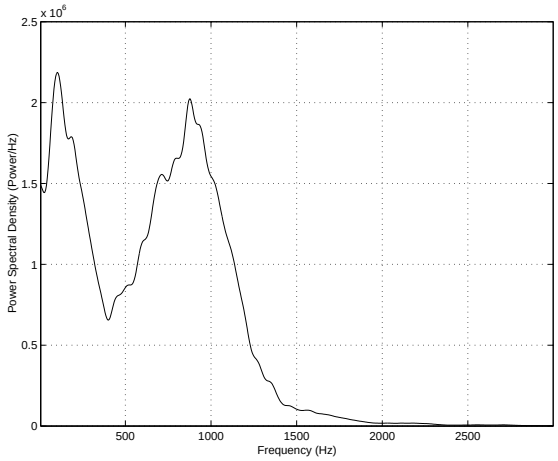
FIG. 2.16 – DSP du peigne de décharge d'un processus de Poisson avec et sans période réfractaire.



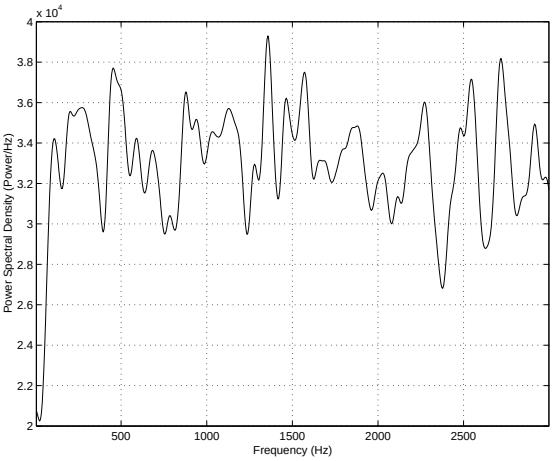
(a) Simulation de l'ASC.



(b) Distribution des FDS des fibres auditives simulées (N=500).



(c) La DSP de l'ASC.



(d) La DSP du peigne de décharge cumulé.

FIG. 2.17 – Simulation de l'ASC ches le cochon d'Inde.

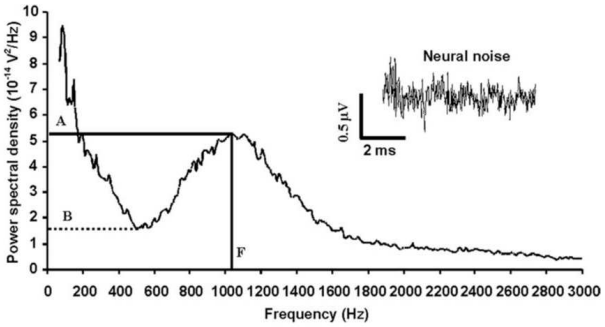
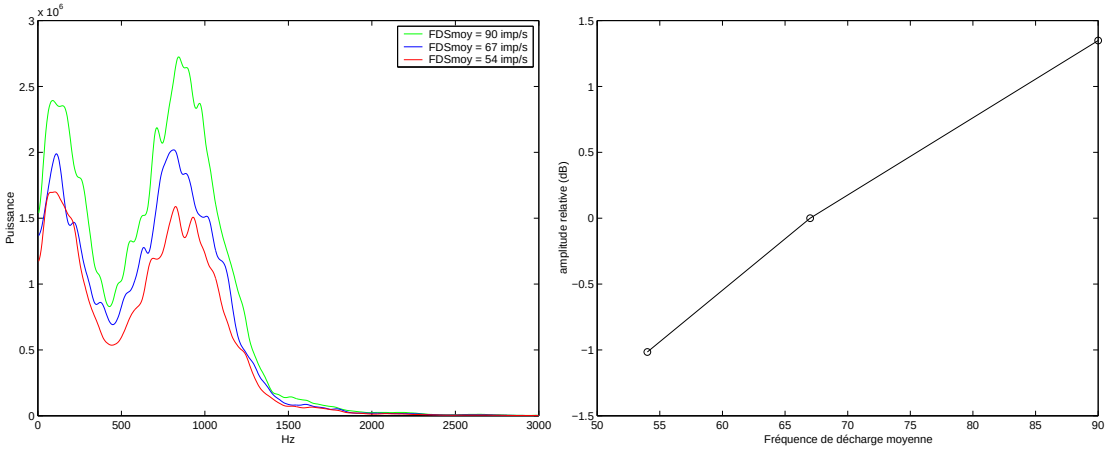


FIG. 2.18 – DSP de l'ASC réelle [3].

pulsions et enfin apparition de trains de décharges corrélés sur un certain nombre de fibres. Ces phénomènes pourraient apparaître seul ou combinés entre eux. Ces mécanismes n'ont qu'une action présynaptique (générant la décharge). Ils respectent l'hypothèse que l'action du salicylate sur l'ASC n'altère que le recrutement des fibres et ne change pas l'amplitude ou la forme du PU. Cette hypothèse est appuyée par les observations résumées dans [71] où aucune variation d'amplitude ou de forme du PAC, en réponse à une stimulation de forte intensité et haute en fréquence, n'a été observée sous des doses raisonnables de salicylate (200 à 400 mg/kg). Pour chaque mécanisme, nous essaierons, d'apporter des justifications physiologiques à l'instauration de celui-ci en présence de salicylate.

Augmentation ou diminution des fréquences de décharge spontanée (FDS)

Le premier phénomène étudié est l'altération des FDS des fibres nerveuses du nerf auditif. En effet, nous supposons une variation homogène de la distribution des FDS par un décalage celle-ci introduisant suivant le sens de déplacement une augmentation ou diminution des FDS. Comme décrit en section 2.3, ce mécanisme simple pourrait intervenir en présence d'acouphène. Grâce au modèle présenté, nous allons simuler ce mécanisme sur en ensemble de N=500 fibres. En figure 2.19, nous montrons les trois DSP de l'ASC simulée sur 3 secondes pour trois distributions des $FDS_i = \lambda_i$ différentes. Nous utilisons le même potentiel unitaire que précédemment. L'unité de l'amplitude des DSP n'a aucune réalité physique. Nous observons une variation significative de l'amplitude des DSP. La première (au milieu) est considérée comme saine avec $E[\lambda_i] = 67$ imp/s, la seconde (en haut) et la troisième (en bas) sont pathologiques avec respectivement $E[\lambda_i] = 54$ imp/s (diminution) et $E[\lambda_i] = 90$ imp/s (augmentation). Ces trois distributions sont générées à partir de distributions gaussiennes des intensité du processus de Poisson λ_{0_i} avec respectivement $E[\lambda_{0_i}]$ égale 80, 60 et 110 imp/s avec un coefficient de dispersion constant $\gamma = \sigma(\lambda_{0_i})/E[\lambda_{0_i}] = 1/4$. Nous traçons aussi l'évolution de l'amplitude du pic spectral à 1 kHz estimé sur une moyenne des raies spectrales dans l'intervalle [800,1100] Hz. Cette estimation sera faite systématiquement pour chaque mesure d'amplitude du pic spectral. Cette manipulation a pour objectif de diminuer l'erreur d'estimation de cette amplitude dû au nombre limité de fibres simulées et à la limitation de l'horizon d'observation ($T = 3$ sec.). Nous l'exprimons en dB relativement au seuil sain.
Pratiquement, ces variations d'amplitude s'expliquent par le fait que les fibres se déchargent plus ou moins que la normale sur un même intervalle temporel. Cela a pour effet de générer un peigne



(a) DSP de l'ASC simulée en fonction de la variation des FDS.

(b) Profil de variation relative du pic spectral en fonction de la variation des FDS.

FIG. 2.19 – Simulation du mécanisme de variation des FDS.

de décharge cumulé plus ou moins énergique réparti en puissance suivant la densité spectrale étudiée précédemment. Cela se vérifie avec l'expression de $\sum_{i=1}^{N} R_{u_i}(f)$ où si l'on suppose une variation constante par un facteur positif α des FDS_i, on peut exprimer la nouvelle DSP par $\sum_{i=1}^{N} R'_{u_i}(f) = \alpha \sum_{i=1}^{N} R_{u_i}(f)$ (voir équation (2.15)).La diminution ou l'augmentation uniforme des FDS des fibres agit donc comme un facteur multiplicatif sur la DSP de l'ASC. Ce mécanisme nécessite une augmentation ou diminution globale des FDS_i pour influer sur l'amplitude de la densité spectrale. Cela est dû, comme nous l'avons montré, à une proportionnalité directe des FDS_i avec l'amplitude de la densité spectrale.

Physiologiquement, ces variations globales de fréquence de décharge spontanée en présence de salicylate seraient liées à la nature des fibres (seuil de sensibilité, fréquence caractéristique) [80]. Comme décrit en section 2.3, la diminution des FDS de l'activité spontanée pourrait s'expliquer par l'altération du couplage CCE-CCI qui atténuerait la stimulation aléatoire présynaptique en présence de salicylate.

Apparition de décharges doubles

Dans ce paragraphe, nous allons étudier l'éventualité de l'apparition d'impulsions doubles lors de décharges spontanées des fibres auditives en présence de salicylate. Nous définissons ces décharges multiples comme la succession d'une ou plusieurs impulsions après l'impulsion principale aléatoire. Ces impulsions sont supposées être prévisibles puisqu' elles apparaissent dans un intervalle de temps connu après l'impulsion principale. Nous allons simuler grace à notre modèle le phénomène de décharges multiples en présence de salicylate et essayer d'interpréter physiologiquement les résultats obtenus. En nous basant sur les observations de Evans et al. [77], nous simulons une décharge supplémentaire à la décharge principale après un délai fixe d'une milliseconde. D'après McMahon et al. [85], cette décharge double pourrait être du à une instabilité électrique de la membrane neuronale en présence de salicylate. La probabilité d'apparition de cette décharge supplémentaire est uniforme sur toutes les impulsions et proportionnelle au

pourcentage d'impulsion double sur le nombre total d'impulsions. Cette proportion est fixée par θ_{double}.
Nous pouvons voir en figure (3.3), les histogrammes inter-impulsions les DSP de 20 secondes d'activité spontanée d'une fibre a $FDS = 56$ imp/s sans double impulsions et après ajout des impulsions doubles avec $\theta_{double} = 0.1$. Cela correspond à 10% des impulsions de départ qui génèrent une double décharge. Nous pouvons observer les différences aux niveaux des histogrammes avec l'apparition d'un pic précoce à 1 ms dans l'histogramme avec double décharge. Ce phénomène est similaire a celui décrit dans [77]. Ce pic précoce se traduit dans la DSP du peigne de décharge par l'apparition d'une composante de forme sinusoidale de période en fréquences T_{double}=1 kHz.
Cette composante oscillante se justifie théoriquement si l'on reprend l'expression de la DSP du peigne de décharge (2.16). En effet, en présence de décharge double, la nouvelle densité de probabilité $p_{double}(\tau)$ a pour expression :

$$p_{double}(\tau) = g(\tau) / \int_0^\infty g(s)ds \tag{2.20}$$

avec $g(\tau) = (\theta_{double}\delta(t - \Delta_{double}) + p_\tau(\tau))$. On peut réécrire l'équation (2.20) de la forme :

$$p_{double}(\tau) = 1/aire_g(\theta_{double}\delta(t - \Delta_{double}) + p_\tau(\tau))) \tag{2.21}$$

avec $aire_g = \int_0^\infty g(s)ds$. Si l'on exprime la TF de cette densité, on obtient :

$$P_{\tau_{double}}(f) = 1/aire_g(\theta_{double} \exp(-j2\pi f \Delta_{double}) + P_\tau(f)) \tag{2.22}$$

Finalement, l'expression de la DSP du peigne de décharge prend pour expression :

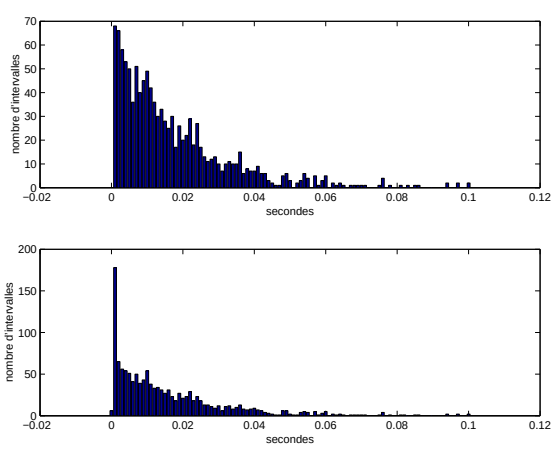
$$R_{\Pi_{double}}(f) = \lambda \mathrm{Re}\Big(\frac{1 + P_{\tau_{double}}(f)}{1 - P_{\tau_{double}}(f)}\Big), \quad f \neq 0 \tag{2.23}$$

D'après l'équation, les paramètres Δ_{double} et θ_{double} vont conditionner respectivement la fréquence et l'amplitude de l'oscillation. Au niveau de la DSP de l'activité spontanée de la fibre, nous notons une augmentation significative du pic à 1 kHz pour une augmentation réduite de la $FDS = \lambda$ (58 imp/s avant, 64 imp/s après) et 10% de décharges doubles. Cela est dû principalement à la répartition non uniforme en fréquence de l'énergie qui favorise les fréquences multiples de $f_{\Delta_{double}} = 1$ kHz.

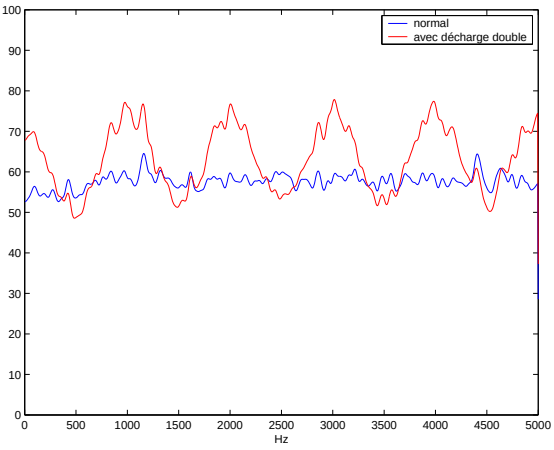
Nous simulons 3 secondes d'ASC avec $N = 500$ fibres pour plusieurs taux de décharge double (0, 10, 30 et 50 % des spikes). La distribution des FDS_i est centrée à l'origine en $E[FDS_i] = 67$ imp/s. Nous pouvons observer le même phénomène d'amplification de la DSP que pour une fibre (voir figure 2.21). Nous mesurons la variation relative à la mesure saine (en dB) du pic à 1 kHz. Pour atténuer l'influence du bruit, nous calculons l'amplitude du pic suivant la procédure décrite précédemment. Nous pouvons observer la forte amplification ($\approx$ 3dB) pour un taux de décharge double égal à 50%.

Modifications de la synchronicité neuronale de décharge

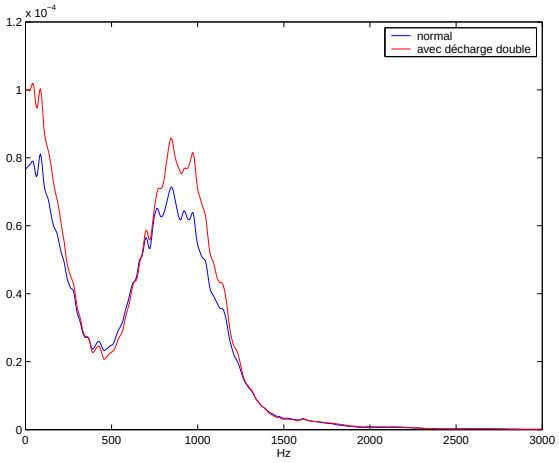
Il est décrit dans la littérature l'hypothèse de modifications de la synchronicité neuronale dans la génération de certains types d'acouphène. Au niveau du nerf auditif, Moller et al.[118] décrivent l'apparition d'acouphène lors d'une compression du nerf crânien VIII (par une tumeur ou un vaisseau sanguin). En effet, 40% des patients ayant subit une opération permettant



(a) Histogramme de l'activité spontanée sans (haut) et avec (bas) décharge double.

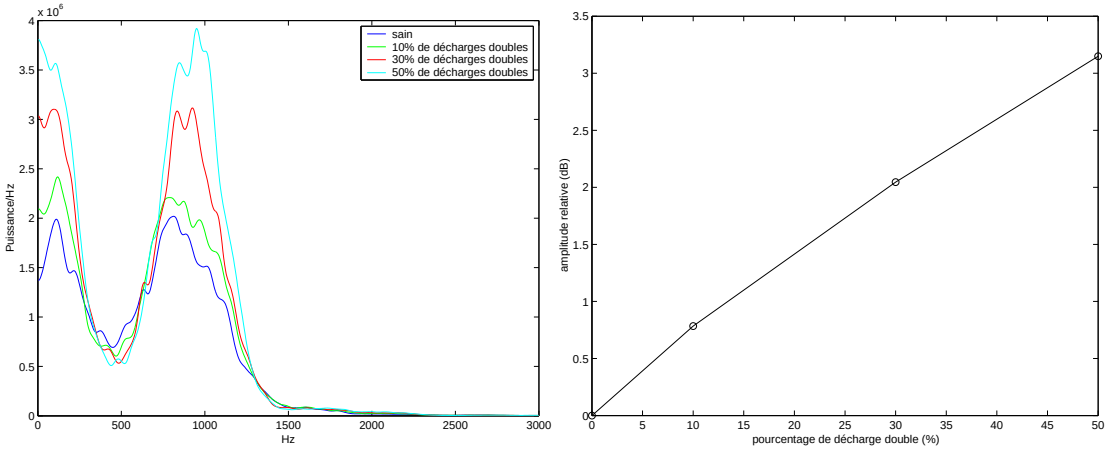


(b) DSP du peigne de décharge sans (bleu) et avec (rouge) décharge double.



(c) DSP de l'activité spontanée sans (bleu) et avec (rouge) décharge double.

FIG. 2.20 – Simulation du mécanisme de décharge double (10%) sur une fibre.



(a) DSP de l'ASC en fonction du taux de décharge double.

(b) variation relative du pic à 1kHz en fonction du taux de décharge double.

FIG. 2.21 – Influence du taux de décharge double sur la DSP de l'ASC.

une "décompression" des vaisseaux comprimés notent une diminution considérable voire une disparition totale de leur acouphène. Il est à ajouter que des lésions de la gaine entourant les fibres nerveuses, la myéline, peuvent apparaître suite à cette compression et rendre celles-ci perméables. Il en résulte la propagation des potentiels excitateurs sur plusieurs fibres et une synchronicité de décharge anormale qui pourrait ce traduire par la sensation d'acouphène.
Dans leur article, Cazals et al. [5] supposent l'instauration de synchronicité neuronale d'une population de fibres nerveuses spécifiques en fréquence après traitement chronique au salicylate. Ils supposent l'augmentation graduelle du pic à 1 kHz du spectre de l'ASC comme une conséquence de cette synchronicité de décharge. Cette dernière serait la source d'une sensation auditive de fréquence correspondant à la tonotopie atteinte. Nous allons essayer de simuler ce type d'altération et analyser les résultats obtenus sur le spectre de l'ASC.

Pour augmenter en simulation la synchronicité des peignes de décharges neuronales, il existe plusieurs approches [4]. Nous allons utiliser la technique d'élagage de processus de Poisson. En effet, il est possible de simuler un ensemble de trains d'impulsions corrélés avec une corrélation par paire homogène et à délai nul de la manière suivante : une réalisation d'un processus de Poisson d'intensité α est utilisé comme "processus générateur". Les trains corrélés sont obtenus par élagage [4] du processus générateur en supprimant des impulsions avec une probabilité fixée. Il peut être montré que ces processus "dilués" sont aussi de Poisson. Si la probabilité de suppression est de $1-\beta$, chaque processus généré a une intensité $\lambda_i = \alpha\beta$, et ses processus dilués sont corrélés, pris deux à deux, avec un coefficient de correlation égal à β [4]. En figure 2.22, nous décrivons ce processus d'élagage ave le processus générateur (en haut) qui nous fournit le les N processus élagués (en bas).
Nous simulons dans un premier temps, une paire de trains d'impulsions corrélés issus de deux fibres($\beta = 0.8$) et de même intensité $\lambda = 57$ imp/s. Ces deux trains sont simulés à partir d'un processus à intensité $\lambda = 72$ imp/s. On peut vérifier que $57 = 0.8 \times 72$. Nous comparons les fonctions d'intercorrélation et les DSP de la somme des activités obtenues pour cette paire de fibres et une paire aux activités de décharge indépendantes et de même intensité (voir figure 2.23).

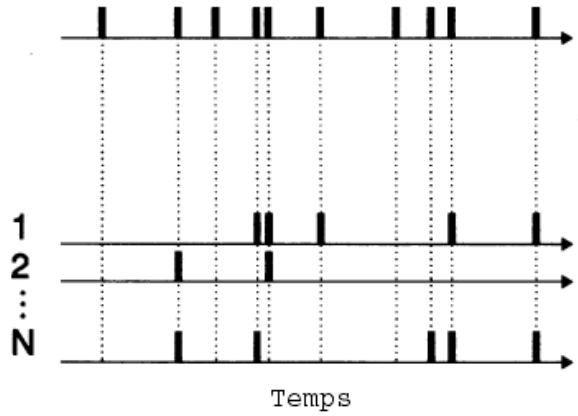


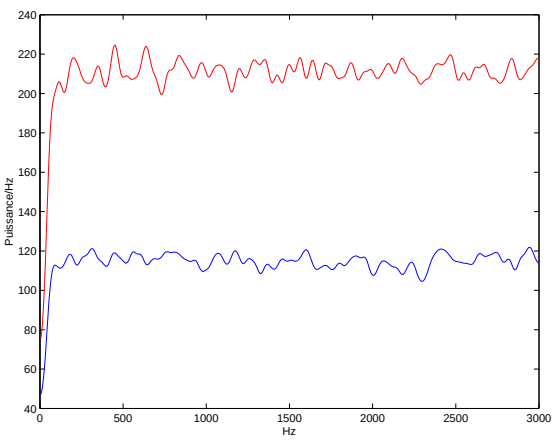
FIG. 2.22 – Opération d'élagage avec le processus générateur (en haut) et les N processus dilués et corrélés [4].

Nous observons la différence importante au niveau des DSP des activités cumulées. Si l'on reprend l'équation (2.9), cette différence s'explique par l'apparition de termes de DSP croisés qui s'ajoutent au niveau des trains de décharge. Ces DSP croisées sont les transformées de Fourier des fonctions d'intercorrélation de ces trains d'impulsions.Nous observons la différence aux niveaux des fonctions d'intercorrélation, avec une fonction quasi-nulle (corrélation résiduelle) pour la paire indépendante et l'apparition d'un pic d'amplitude proportionnelle au degré de corrélation en délai nul indiquant la présence d'une forte corrélation pour la seconde paire. La TF de cette fonction est une constante en fréquence d'amplitude liée au degré de corrélation.
Pour simuler une synchronicité accrue sur une sous population de fibres nerveuses auditives, nous supposons l'existence d'un foyer de synchronicité. Ce foyer est composé de K fibres à activité corrélée, avec un coefficient de corrélation fixe β, générée à partir d'un processus générateur d'intensité λ.

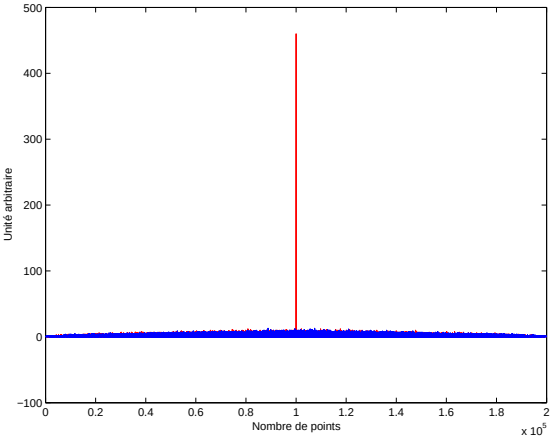
Nous simulons 3 secondes d'ASC saine (N = 500 fibres) et contenant un foyer de correlation composés chacun de $K = 25$ fibres. Le nombres de fibres corrélées représente 5 % de la population globale. Le coefficient de correlation β est fixé à [0,0.5,0.8]. L'intensité du processus générateur est prise de telle sorte que $\beta\lambda = 60$ imp/s pour chaque valeur de β. Nous observons, en figure 2.24, les DSP respectives et le profil d'évolution du pic à 1 kHz en fonction du coefficient de corrélation β. Les courbes montrent une augmentation significative de l'amplitude du pic dès la présence suivant le degré de corrélation.

2.4.3 Analyse de forme de la distribution d'amplitude de l'ASC

Dans ce paragraphe, nous allons présenter une nouvelle méthode d'analyse de l'ASC afin de détecter d'éventuelles altérations neurosensorielles : l'étude de la variation de forme de sa distribution d'amplitude. Ces altérations, si elles sont généralisées à toutes les fibres comme nous l'avons étudié, agissent d'une manière importante sur l'amplitude de la DSP. Sur l'amplitude du signal temporel, la même remarque peut être faite (identité de Parseval). Une mesure

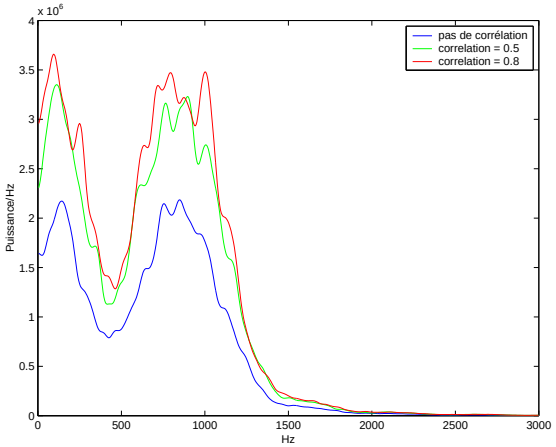


(a) DSP du peigne cumulé de la paire corrélée (en rouge) et non corrélée (en bleu).

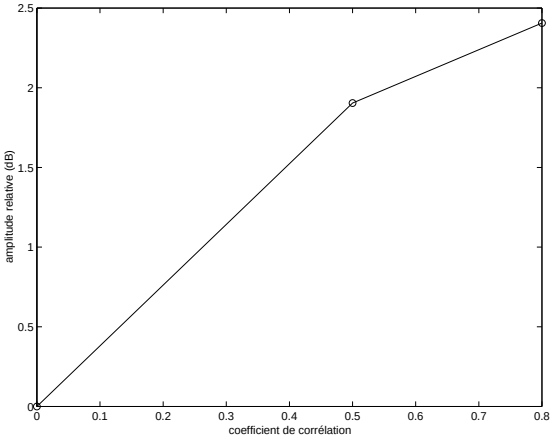


(b) fonction d'intercorrelation de la paire non corrélée (bleu) et corrélée (en rouge).

FIG. 2.23 – Simulation d'une paire de fibres nerveuses à activité corrélée.



(a) DSP de l'ASC en fonction du coefficient de corrélation.



(b) Profil de l'évolution relative de l'amplitude du pic à 1 kHz en fonction du coefficient de corrélation.

FIG. 2.24 – Influence du coefficient de corrélation sur la DSP de l'ASC.

d'amplitude (écart-type) sur ce signal aléatoire permet donc également de mesurer cette variation. Dans cette étude, nous montrerons, qu'en plus de changer l'amplitude spectrale, ces altérations neurosensorielles changent aussi la forme de la distribution d'amplitude de l'ASC. Il devient alors intéressant de considerer une possible mesure d'écart de forme relative comme index objectif de l'influence d'une pathologie ou d'un ototoxique.

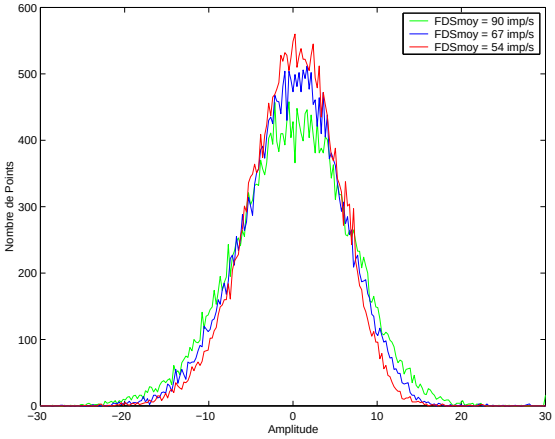
Dans un premier temps, nous allons essayer de justifier, par un cas de figure simple, l'utilité de l'analyse de forme de l'histogramme d'amplitude dans la détection d'éventuelles pathologies cochléaires qui altèrent la synchronicité de décharges des fibres. Pour cela, nous allons montrer que l'allure de l'histogramme d'amplitude de l'ASC est lié au degré de synchronicité de l'activité spontanée des fibres.

L'histogramme d'amplitude décrit la distribution des amplitudes sur un horizon temporel T de la variable ou processus aléatoire indépendamment des instants d'occurrence. Après normalisation, c'est une estimation (tronquée) de la densité de probabilité de la variable aléatoire d'amplitude du signal. Si le processus aléatoire est composé à son tour de sous processus aléatoires, la nature de la distribution globale dépend de l'indépendance et de l'hypothèse de distribution de même type des sous processus. Si ces deux conditions sont réunies et en présence d'un nombre important de sous processus, la distribution du processus aléatoires cumulé tend vers une distribution gaussienne (théorème de la limite centrale). Dans notre cas de figure, l'élaboration d'un lien théorique entre la statistique de l'amplitude de l'ASC et les statistiques de décharges des fibres n'est pas tâche aisée. Nous essayerons de l'illustrer pratiquement à travers des exemples simples. Nous utiliserons l'histogramme comme estimateur de la distribution d'amplitude. En effet, celui-ci nous semble suffisant pour notre application.

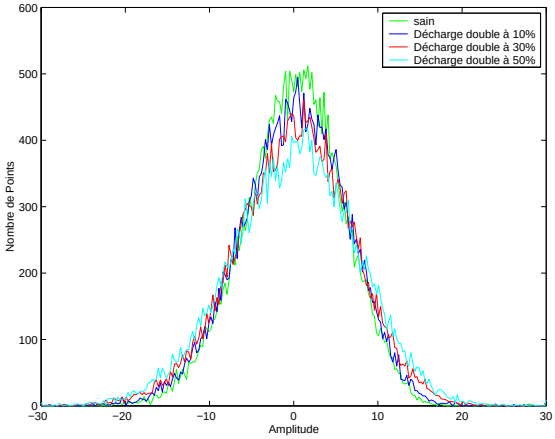
Ainsi, nous prenons pour exemple l'apparition d'une sous-population de fibres corrélées. Dans un enregistrement sain, l'activité de décharge des fibres est censée être quasi-indépendante (corrélation résiduelle) et leur distribution d'impulsion, qui génère, suivant la synchronicité de décharge instantanée des différentes fibres, les fluctuations d'amplitude de l'ASC, sont de même nature. La convolution avec le PU qui est asymétrique en amplitude introduit une certaine dissymétrie de la distribution d'amplitude globale qui se rapproche tout de même d'une distribution gaussienne. Si la pathologies cochléaire (ex : acouphène) introduit une corrélation des décharges d'un certain nombre de fibres cela aura pour effet d'altérer la distribution globale d'amplitude de l'ASC en favorisant l'apparition de certains niveaux d'amplitude.

A titre d'exemple illustratif, nous pouvons mesurer la probabilité d'avoir, sur un intervalle temporel fini T, la valeur de l'amplitude A de l'ASC égale ou supérieure à a_0. Nous notons cette probabilité dans un enregistrement sain comme $Pr(A \geq a_0) = P_0$. Supposons que la probabilité de cet événement corresponde à avoir au moins k_0 fibres à décharges synchrones (dont les contributions se somment pour avoir une amplitude sup. ou égale à a_0) n_0 fois dans l'intervalle T (PU supposé strictement positif et de courte durée). En présence de K fibres corrélées, Le nombre de fois ou au moins k_0 fibres sont synchrones en décharge augmente pour atteindre (suivant le nombre, l'intensité des fibres corrélées et leur coefficient de corrélation) la valeur $n_{cor} > n_0$ sur T. Cela veut dire que la probabilité de cet événement devient $Pr(A_{cor} \geq a_0) = P_{cor} > P_0$. Puisque la probabilité globale égale à l'unité, il s'en suit une diminution de la probabilité des niveaux d'amplitude qui auraient du apparaître en absence de cette corrélation. Ces variations de probabilité altère donc la forme de la distribution d'amplitude de l'ASC.

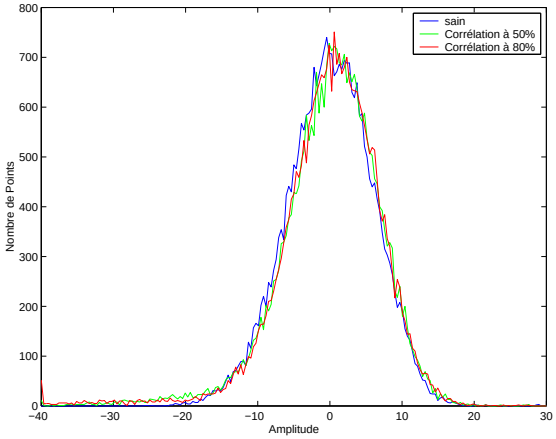
En figure 2.25, nous pouvons voir la nature des altérations de l'histogramme de l'ASC issue



(a) Histogrammes issus de la simulation du mécanisme 1.

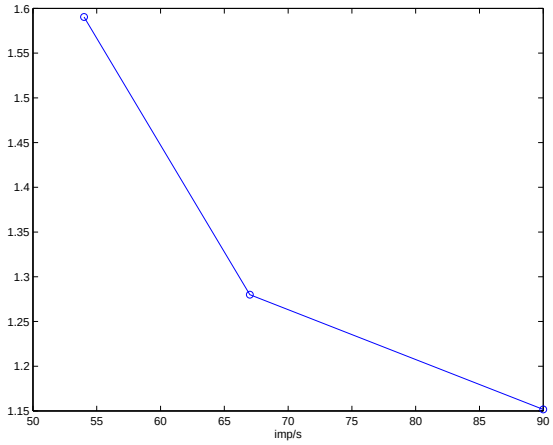


(b) Histogrammes issus de la simulation du mécanisme 2.

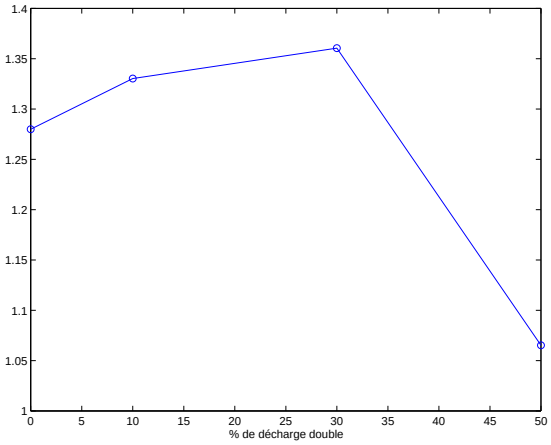


(c) Histogrammes issus de la simulation du mécanisme 3.

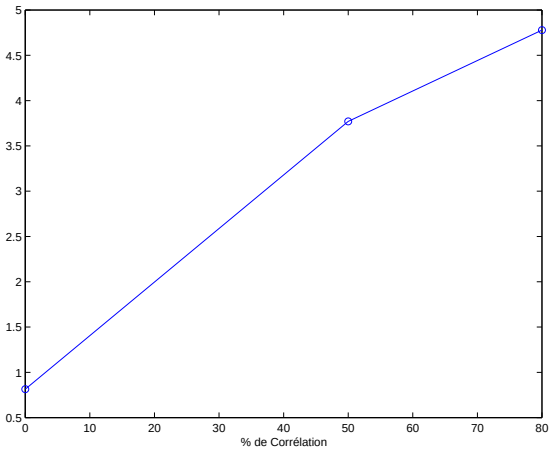
FIG. 2.25 – Influence des mécanismes simulés sur la forme de la distribution d'amplitude de l'ASC (I).



(a) Profil de variation du critère MFR (Mécanisme 1).



(b) Profil de variation de critère MFR (Mécanisme 2).



(c) Profil de variation du critère MFR (Mécanisme 3).

FIG. 2.26 – Influence des mécanismes simulés sur la forme de la distribution d'amplitude de l'ASC (II).

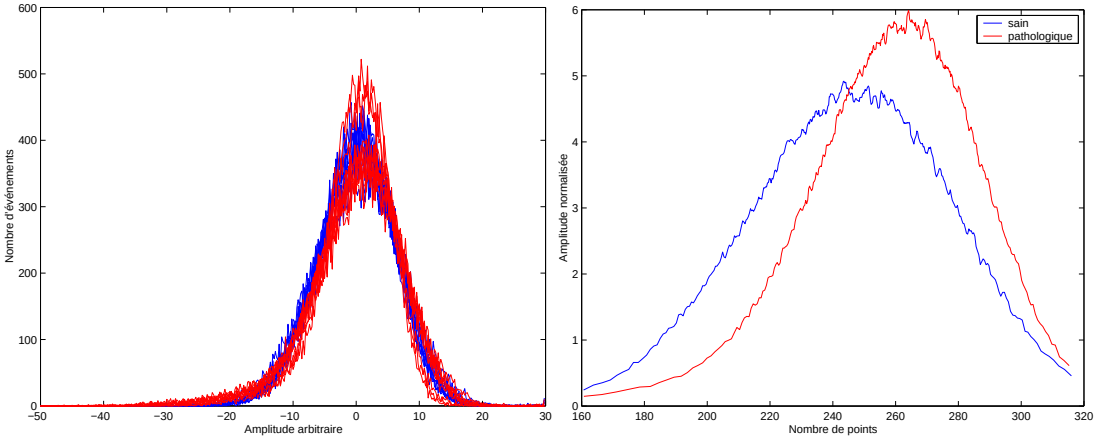
de la simulation du second mécanisme étudié avec un coefficient de corrélation progressif. Nous observons lors de l'absence de corrélation une distribution quasi symétrique. En présence de corrélation, la distribution devient plus asymétrique suivant le degré de corrélation avec l'apparition de niveaux d'amplitude négative (amplitude où le PU est le plus important en valeur absolue) absents dans l'histogramme sain.
Le même raisonnement peut être mené pour les deux autres mécanismes. En effet les modifications de la chronologie des trains d'impulsions unitaires influencent la synchronicité instantanée des fibres et donc la probabilité d'avoir un certain niveau en amplitude. Il s'en suit une modification de la forme de la distribution d'amplitude de l'ASC. Pour valider ce raisonnement, nous reprenons les simulations utilisées dans les 3 mécanismes et calculons les histogrammes d'amplitudes respectifs. Les histogrammes sont définis sur 250 valeurs réparties linéairement dans un intervalle [-30,30] pour les deux premiers mécanismes et [-40,30] pour le dernier. Pour chaque mécanisme, nous traçons le profil du critère MFR d'écart de forme (voir chapitre 1) par rapport à une gaussienne centrée zéro. Le critère est calculé à partir de B=100 points sur les fonctions de distributions. Le critère MFR devient, en quelques sorte, une mesure d'écart à la gaussiannité de la distribution de l'amplitude de l'ASC.
Comme nous pouvons le voir en figure 2.26, le profil contient une tendance pour chaque mécanisme indiquant une corrélation entre l'intensité de celui-ci et la forme et la distribution d'amplitude. Pour le premier mécanisme, on observe une augmentation de l'écart de forme en diminuant les FDS. Pour le second, la tendance n'est pas constante. On observe une augmentation suivant le degré de corrélation puis une chute pour $\theta_{double} = 0.5$. Enfin, pour le dernier, l'écart de forme augmente en fonction du degré de corrélation.

Classification de forme des distributions d'amplitude de l'ASC

Les altérations décrites précédemment peuvent concerner un nombre réduit de fibres auditives. Ainsi, on pourrait observer la présence d'un nombre réduit de fibres présentant un comportement pathologiques mais qui à l'échelle du signal composite n'est pas mesurable par une mesure énergétique (ou d'amplitude). En effet, cette mesure énergétique (ou d'amplitude) manque de sensibilité lorsqu'il s'agit de mesurer des altérations ne concernant qu'une sous-population réduite de fibres. De ce fait, la contribution de ces fibres, même si elle a un caractère pathologique, peut être facilement noyée dans l'intervariabilité de l'ASC d'une population clinique et rend très difficile voire impossible la discrimination par un critère d'amplitude entre une mesure saine et une mesure pathologique. Pour résumer, une augmentation non significative de l'amplitude de l'ASC ne signifie pas l'absence d'une variation significative de l'activité neuronale même localisée. Patuzzi et al.[101] citent à titre d'exemple l'apparition d'une sous population de fibres (5 %) qui aurait des FDS pathologiques qui doublent de valeurs passant de 10 imp/s (valeur initiale pour toute les fibres) à 20 imp/s. Il en résulterait une augmentation de l'énergie globale de l'ASC de seulement 5%. Ainsi, un comportement de décharge pathologique d'une sous-population de fibres (susceptible de générer un type d'acouphène) passerait inaperçu après analyse d'amplitude de l'ASC [101].

Pour tenter d'apporter une réponse à ce problème, nous nous proposons d'appliquer la méthode de classification de forme employant l'approche CISA explicitée en chapitre 1 à l'analyse de forme de l'histogramme d'amplitude de l'ASC. Cette analyse aura pour objectif de détecter et classer un ensemble de signaux pathologiques simulés. Nous simulerons ces signaux à l'aide du modèle et mécanismes étudiés.

Pour cela, nous utilisons la moyenne et la distance CISA (voir chapitre 1) et l'algorithme



(a) Distributions d'amplitude des signaux sains (en bleu) et pathologiques (en rouge).

(b) Moyenne CISA obtenue pour chaque classe.

FIG. 2.27 – Classification de forme des distributions d'amplitude de l'ASC.

de classement non supervisée des nuées dynamiques (k-means) pour essayer de séparer des distributions saines (absence de fibres corrélées) de distributions pathologiques (présence de fibres corrélées) sur un critère de forme. Pour cela, nous générons 10 signaux d'ASC sains (3 secondes, N=500 fibres, même configuration que précédemment) et 10 signaux pathologiques ($\beta = 0.2, N_{cor} = 25, \lambda_{cor} = 20$ imp/s). Le reste des fibres est générées de la même manière que pour les signaux sains. Pour simuler l'intervariabilité clinique, nous changeons aléatoirement l'amplitude du PU en le multipliant, pour chaque signal, par un coefficient a_i qui est une réalisation du processus aléatoire gaussien $\sigma(0.1, 1)$. Dans le processus de classification, nous appliquons la même procédure que pour les ondes P et explicitée en chapitre 3. Nous pouvons voir, en figure 2.27, les histogrammes des signaux sains (en bleu) et ceux des signaux pathologiques (en bleu) définis sur 400 points. Nous pouvons déjà voir à l'oeil une différence de forme réduite en plus de la variation d'échelle due aux fluctuations du PU. De ce fait, un critère d'amplitude, basé sur une mesure de l'écart-type, aura beaucoup de mal à différencier ces signaux. Nous appliquons l'algorithme, explicité au chapitre 1, avec l'intervalle $d = [0.005, 0.995]$. Nous obtenons une spécificité de 100 % et une sensibilité de 100 % avec un critère de séparation $R = 12.38$ (voir chapitre 3) indiquant une très bonne séparation des classes.
Ces résultats démontrent, en simulation, la pertinence de l'utilisation de l'analyse de forme de la distribution d'amplitude de l'ASC comme mesure objective de détection d'altérations neuronales cochléaires localisées. Il serait intéressant d'appliquer la méthode à d'autres pathologies localisées comme le phénomène de décharge double ou l'augmentation anormale des FDS d'une sous population de fibres nerveuses. A l'égal de la corrélation de décharge neuronale, ces pathologies sont susceptibles d'altérer la synchronicité de décharge instantanée et donc la forme de l'histogramme d'amplitude de l'ASC.

Il est important de rappeler que la classification s'est faite sur des signaux issus d'une simulation partielle de l'ASC. En effet, si l'on tient compte les sources autres que le nerf auditif et qui constituent l'ASC, on peut supposer une distribution d'amplitude supplémentaire qui aura pour effet de "diluer" l'effet de la synchronicité dans la forme de la distribution globale.

Dans une application sur des signaux réels, Il faudrait tenir compte de ses sources diverses et de leur influence sur la sensibilité de la méthode afin de mieux cerner son champs d'application. De plus, il serait nécessaire d'avoir recours à d'autres approches d'estimation des distributions d'amplitudes (ex : méthodes à noyau).

2.4.4 Test en simulation de scénarios d'altérations neurosensorielles en présence chronique de salicylate

Dans cette section, nous allons tester en simulation deux scénarios d'altérations neurosensorielles susceptibles de se produire en présence chronique de salicylate. Le premier scénario envisagé combine une diminution des FDS à court terme suivi de l'apparition d'une phénomène de décharge double. Le second combine une diminution des FDS suivi de l'apparition d'une synchronicité neuronale. Durant ce test, nous réaliserons, en simulation, le protocole expérimental décrit dans [5]. Ce protocole consiste en deux injections journalières (toutes les 12 heures) de salicylate à dose de 200 mg/kg sur trois semaines de traitement de plusieurs cochons d'Inde. Nous essaierons de reproduire, en simulation, les profils d'altérations mesurés par les auteurs sur un horizon de 9 heures après injection. Ces altérations seront mesurées par le critère spectral déjà décrit et une mesure de similarité MFR sur les histogrammes d'amplitude de l'ASC. Les résultats obtenus de la simulation seront comparés avec ceux décrits dans [5]. Les résultats de l'analyse de forme seront commentés afin de montrer la pertinence de cette analyse, complémentaire à l'analyse spectrale, pour le suivi précis de l'influence de salicylate sur l'ASC. La discussion, d'un point de vue physiologique, des résultats obtenus permettra de mieux comprendre la source des mécanismes suspectés dans l'altération de l'ASC en présence de salicylate.

Une étude importante à mener, avant la simulation des scénarios, est le test de la reproductibilité des mesures employant l'index spectral I_{spec} (amplitude estimée du pic à $900 \sim 1000$ Hz) et de forme I_{forme} (critère MFR). En effet, si les mesures varient beaucoup d'une réalisation du signal à une autre il serait nécessaire d'avoir recours à des simulations répétitives type Monté Carlo pour extraire un comportement moyen. Pour tester la reproductibilité, nous sélectionnons trois configurations du modèle de l'ASC qui correspondent aux trois mécanismes présentés. Pour chaque configuration, nous générons 10 signaux de 3 secondes puis calculons les coefficients de variation : $C_{spec} = \frac{std(I_{spec})}{\bar{I}_{spec}}$ et $C_{forme} = \frac{std(I_{forme})}{\bar{I}_{forme}}$. la valeur de ces critères indique la dispersion relative de la mesure à la moyenne. Pour les trois configurations, nous calculons les écarts de forme à partir d'histogrammes d'amplitude définis sur 200 points sur l'intervalle [-40,30]. Le critère MFR est calculer à partir de 100 points sur la régression affine de la fonction φ.

La première configuration considérée est une augmentation des FDS. Nous générons un signal issu de l'activité de $N = 500$ fibres avec $E[\lambda_0] = 100$ imp/s. Le choix des autres paramètres est similaire et aux simulations précédentes. Nous obtenons pour 10 tirages : $C_{spec} = \frac{6.30.10^4}{1.73.10^6} = 0.04$ et $C_{forme} = \frac{0.06}{0.72} = 0.08$. La deuxième configuration consiste en l'apparition du phénomène de double décharge. Les paramètres sont fixés à $\theta_{double} = 0.4$ et $E[\lambda_0] = 80$ imp/s. Nous obtenons les valeurs $C_{spec} = \frac{7.37.10^4}{2.66.10^6} = 0.02$ et $C_{forme} = \frac{0.12}{0.73} = 0.17$. Pour le troisième mécanisme, nous générons la configuration ($\beta = 0.3, N_{cor} = 25, \lambda_{cor} = 40$ imp/s). Nous obtenons les valeurs $C_{spec} = \frac{8.75.10^4}{2.52.10^6} = 0.02$ et $C_{forme} = \frac{0.11}{3.11} = 0.03$. A la lumière de ces résultats, le critère spectral semble posséder une bonne reproductibilité sur les trois configurations. Cela est du à l'estimation de celui-ci sur l'intervalle [800,1200] Hz qui a pour effet de gommer les variations dues aux bruits d'estimation et de modélisation. Concernant le critère de forme, la reproductibilité est moins bonne avec un écart-type $\sigma_{I_{forme}}$ à valeur maximum de 0.12. Cette erreur est due au

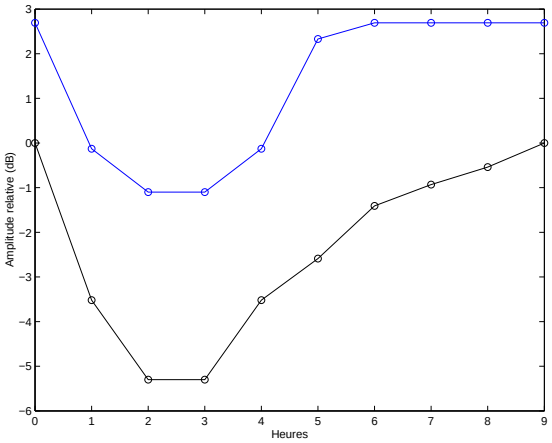
bruit présent sur les histogrammes d'amplitude. Cette valeur reste acceptable si l'on considère des écarts de forme de plus grande amplitude. Cela sera le cas pour les profils simulés dans ces scénarios. Ainsi, lors de la génération des scénarios, nous ne générerons qu'une réalisation par position dans les profils. L'objectif de cette étude est de faire ressortir une tendance de variation même légérement imprécise.

Scénario 1 : Diminution des FDS et décharges doubles

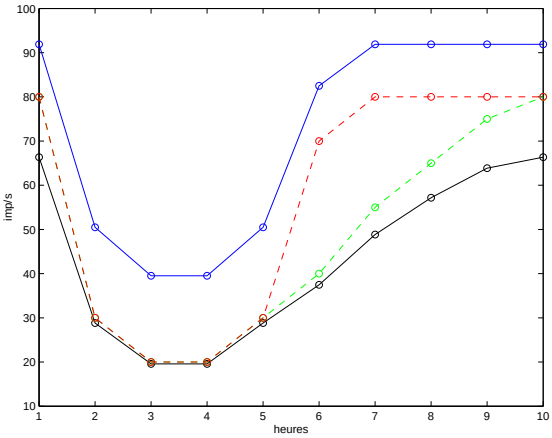
En combinant l'effet des deux mécanismes étudiés (variation des FDS et décharges doubles), nous allons tenter de simuler les phénomènes responsables des observations faites par Cazals et al. [5], Muller et al.[80] et Evans et al.[77] sur le spectre de l'ASC en présence chronique de salicylate. Nous étudierons aussi l'impact du scénario sur la forme de l'histogramme de l'ASC. Cette influence se compose d'un phénomène à court terme et un à long terme. La première observation expérimentale en présence de salicylate est la diminution du pic à 1 kHz et des fréquences de décharges spontanées à court terme sur une population de fibres (sur quelques heures) après une injection de 200 mg/kg chez les rongeurs [5], [80]. Nous pensons que ce phénomène est principalement du à une diminution globale importante des FDS des fibres à fréquence spontanée élevée. Chez le chat, Evans et al.[77] observent au contraire une augmentation de l'activité spontanée après une injection de 400 mg/kg. Muller et al. justifie cette augmentation par la forte toxicité du salicylate à cette dose chez le chat, provoquant des comportements neuronaux fortement perturbés. Nous supposons qu'une de ces perturbations est l'apparition de décharge double à un taux tellement important que cela pourrait masquer la diminution du à la baisse de stimulation aléatoire à la jonction CCI-synapse et introduire au contraire une augmentation apparente de l'activité spontanée. Cette augmentation serait due au phénomène de décharge double (instabilité cellulaire) et non pas à l'altération aux niveaux des CCE.

En présence de salicylate à 200 mg/kg, nous pouvons supposer l'absence du phénomène de double décharge à court terme. On n'observerait alors que la diminution décrite précedemment. Par contre, à long terme, nous supposons l'apparition progressive du phénomène de double décharge qui expliquerait l'augmentation observée du pic à 1 kHz dans [5]. Pour vérifier la plausibilité de ce scénario, nous avons simulé l'expérimentation de Cazals et al. [5] en générant un profil de variation de l'ASC en combinant l'influence des deux phénomènes à court et long terme (diminution et récupération post-injection, double décharge). Nous avons reproduit un premier profil correspondant à l'influence du salicylate sur 9 heures après l'injection la première semaine de traitement (deux prises journalières d'une dose de 200 mg/kg de salicylate) comme décrit dans [5]. Un deuxième profil est généré et correspond à l'influence du salicylate sur 9 heures mais après 3 semaines de traitement (voir figure 2.28). De la même manière, nous traçons en figure 2.29 le profil de variation de l'écart de forme la première semaine et la troisième. Les mesures sont faites à partir d'histogramme définis sur 250 points sur l'intervalle d'amplitude [-30,30].

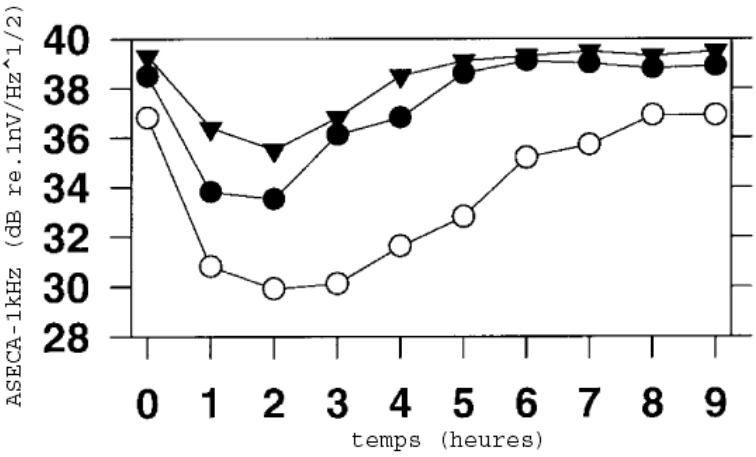
Pour simuler ces profils, nous générons 3 secondes d'ASC respectant un certain profil de variation des intensités λ_{0_i} représenté par $E[\lambda_{0_i}]$ en absence de décharge double puis avec décharge double ($\theta_{double} = 0.4$). Il en résulte deux profils de variation des FDS des fibres (voir figure 2.28). Sur ces profils, nous pouvons voir la variation de la stimulation aléatoire représentée par les courbes vertes et rouges des λ_{0_i} qui est pratiquement la même avec et sans double décharge. Au niveau des courbes de FDS, on observe un écart important entre courbes bleue et noire qui s'expliquerait seulement avec l'ajout de décharge double et indépendamment du phénomène de diminution. Sur le spectre de puissance, on peut noter une diminution importante



(a) Profils simulés de variation relative du pic à 1kHz en début (noir) et après 3 semaines (en bleu) de traitement.



(b) Profils de FDS simulés en début de traitement ($\overline{\lambda_{0_i}}$ en vert et $\overline{FDS_i}$ en noir) et après 3 semaines ($\overline{\lambda_{0_i}}$ en rouge et $\overline{FDS_i}$ en bleu).



(c) Profils de variation relative du pic à 1 kHz en début (en bas), après 2 (milieu) et 3 semaines (en haut) de traitement chez un cochon d'Inde [5].

FIG. 2.28 – Comparaison entre données simulées et réelles en présence de salicylate.

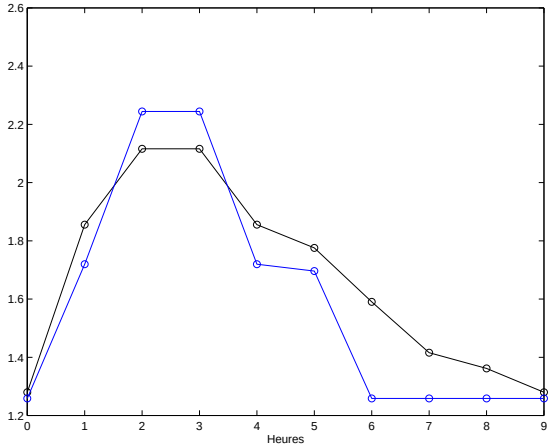


FIG. 2.29 – Profils simulés de variation relative du critère de forme MFR en début (noir) et après 3 semaines (en bleu) de traitement.

($5 \sim 6$ dB) suivie d'une récupération plus rapide durant l'atténuation de l'effet du salicylate après 3 semaines de traitement (habituation ?). Nous pouvons voir, en comparant avec les profils spectraux réels de [5], la ressemblance en appliquant les profils de FDS simulés présentés. Cependant, il est important de rappeler que l'étude dans [5] utilise le spectre de l'ASC alors que notre étude emploie sa DSP. Les valeurs obtenues ne sont donc pas comparables.

Les premières heures après l'injection, on observe à 3 semaines de traitement la superposition de la diminution globale des FDS et du phénomène de décharge double suivis d'une récupération (augmentation des FDS) plus rapide quand début de traitement puis une stabilisation (plateau) ou ne subsiste que l'effet de la décharge double. Ce mécanisme engendre une augmentation en moyenne des FDS de 67 à 92 imp/s et du pic à 1 kHz de 3 dB. En supposant le phénomène de double décharge progressif, il serait possible de simuler la courbe intermédiaire (à deux semaines) décrite dans [5] en prenant un $\theta_{double} \in [0, 0.4]$ et pratiquement le même profil de variation des λ_{0_i}.

Il est à noter qu'après quelques heures, il peut être supposé l'atténuation progressive de l'effet du salicylate (durée de vie de $6 \sim 12$ heures chez le cochon d'Inde). On pourrait considérer un phénomène de récupération aux niveaux des CCE qui engendrerait le retour à la normale de la stimulation aléatoire à laquelle s'ajoute un phénomène de décharge double qui met plus de temps à s'éliminer.
Cazals et al. [5] observent sur leur population de cochons d'Inde que l'atténuation la plus importante de la diminution à court terme coincide avec l'augmentation la plus forte du pic au long terme. Cela démontre une corrélation forte entre les deux phénomènes. Le scénario et mécanismes proposés dans notre étude s'accordent totalement avec cette observation. Dans leur étude, ils expliquent l'atténuation progressive de la diminution après 2 à 3 heures après injection à long terme par un phénomène de saturation mais reconnaissent que ce phénomène n'a pas été observé sur des études chez l'homme.

Une autre analyse de McMahon et al. [85] apportent du crédit au scénario proposée. En

effet, dans cette analyse un type d'acouphène dit "périphérique" est supposé être la conséquence de l'instauration d'un phénomène de résonance de la membrane neuronale périphérique. Dans certaines circonstances, un potentiel d'action produirait une résonance suffisamment importante pour recouper le seuil d'activation cellulaire et permettre ainsi la génération d'un deuxième potentiel d'action. Les auteurs assument que les deux mécanismes (variation des FDS et décharges doubles ou multiples) pourraient contribuer à l'instauration de l'acouphène d'origine cochléaire et spécialement dans le cas du salicylate.

En terme de forme, nous pouvons observer en figure 2.29, qu'à l'égal de l'amplitude spectrale, la critère MFR semble détecter l'altération due au mécanisme en mesurant un écart de forme de l'histogramme de l'amplitude de l'ASC. En troisième semaine de traitement, le profil d'écart de forme parraît un peu plus accentué entre 3 et 6 heures après injection de part le phénomène de double décharge. Cela correspond aux FDS basses décrites en figure 2.28.

D'un point de vue physiologique, la question qui reste en suspend est le rôle que joue le phénomène de décharge double dans la génération de l'acouphène. Est-il une conséquence de l'installation de l'acouphène (effet annexe) ou au contraire participe à la génération de l'acouphène ? D'après des travaux récents, la première hypothèse est plus envisagée. En effet, Schaette et al. [98] simulent la génération de l'acouphène par une sous stimulation du NCD qui engendre, à long terme, son hyperactivité du à un phénomène de plasticité homéostatique (voir section 2.3). En effet, cette hyperactivité du NCD aurait pour but de compenser la baisse d'activité au niveau du nerf auditif et serait interprétée comme un son par les relais auditifs suivants et donc source d'acouphène. Dans cette optique, une hyperactivité du nerf auditif, supposée par plusieurs études, serait en complète contradiction avec cette proposition. Il peut être donc supposé que l'augmentation "relative" de l'activité neuronale périphérique introduite par le phénomène de décharge double n'est qu'une tentative "ratée" du système efférent (complexe olivaire latéral) de rééquilibrer l'activité déficiente du nerf auditif ou un effet supplémentaire de la toxicité du salicylate [70]. Cette toxicité qui altère le flux de neurotransmetteur à la jonction CCI-synapse [76] et le processus actif des CCE, serait responsable de l'apparition d'une instabilité électrique du potentiel d'activation postsynaptique. En cas de dommages auditifs sévères, la perturbation neuronale est permanente et même en présence de mécanisme de compensation (décharge double) c'est la diminution chronique (ou l'absence dans les cas extrêmes) de l'activité des fibres nerveuses auditives qui prédomine, source possible de l'acouphène.

Scénario 2 : Diminution des FDS et synchronicité neuronale de décharge

Comme pour le paragraphe précédent, nous simulons un scénario d'altérations neurosensorielles en présence de salicylate décrit dans [5] en tenant compte cette fois-ci de l'apparition de synchronicité de décharge. En effet, nous simulons les profils de variations du pic spectral, après injection de salicylate, en supposant la présence de deux mécanismes : la variation des FDS et une synchronicité neuronale de décharge accrue. Comme pour le phénomène de double décharge, nous combinons les deux mécanismes pour générer des profils susceptibles de ressembler à ceux décrits dans [5]. Nous simulons l'action du salicylate après 3 semaines par l'apparition de fibres à activité corrélée. Ces fibres sont au nombre de $K = 25$ fibres avec un coefficient de corrélation $\beta = 0.5$. Les courbes des résultats obtenus pour l'analyse spectrale sont présentés en figure 2.30. Concernant l'analyse de forme, les courbes des profils de variation du critère MFR sont présentées en figure 2.31. La fréquence de décharge commune de ces fibres suit le profil (cyan) sur la figure 2.30. Il est supposé une diminution de cette fréquence commune liée à la diminution globale. On peut aussi observer le profil de diminution globale des intensités

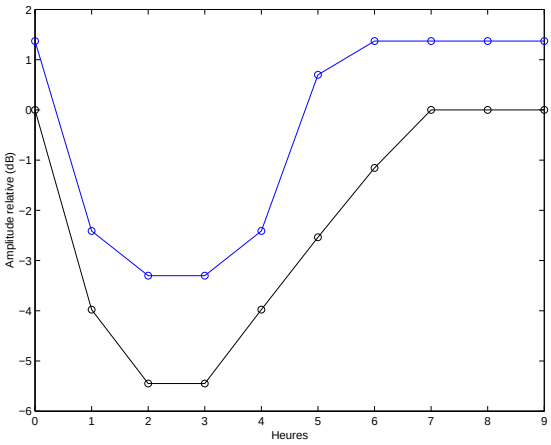
de Poisson λ_{0_i} au début du traitement (en vert) et après 3 semaines (en rouge). Les profils des $\overline{FDS_i}$ sont intéressants à commenter. En effet, on observe, après apparition d'une synchronicité neuronale accrue, une variation quasi-nulle des FDS. Cela s'explique par le faible nombre de fibres corrélées (5%) et l'absence d'influence de la corrélation sur la fréquence de décharge.

Concernant le pic spectral, on peut observer une augmentation non négligeable d'environ 1.5 dB avant l'injection journalière et après 3 semaines ainsi qu'une forte atténuation de la diminution après 2 à 3 heures de l'injection. Ces deux phénomènes sont corrélés à l'égal du phénomène de double décharge. Il est évident que ses variations peuvent être encore plus amplifiées en changeant le nombre (5% dans cette simulation) et/ou le degré de corrélation (0.5 dans cette simulation) des fibres corrélées. Toutes ces observations rendent tout à fait plausible le scénario de synchronicité d'activité neuronale progressive en présence chronique de salicylate.

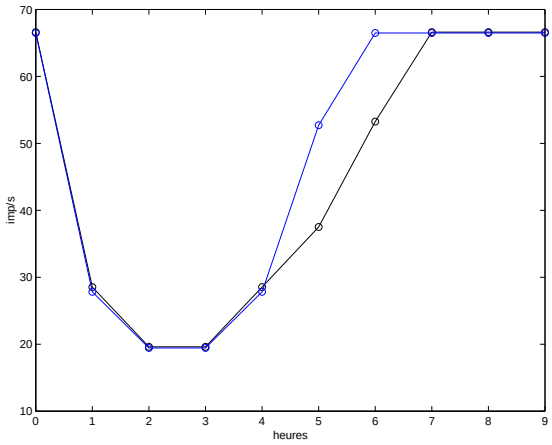
En terme de forme, nous observons, en figure 2.31, un important écart de forme entre les deux profils dû à l'apparition d'une synchronicité neuronale accrue. Nous pouvons observé sur le tracé à trois semaines l'effet de la combinaison de la diminution des fréquences de décharge et le phénomène de corrélation. Cet effet se présente sous la forme d'un creux dans le profil. Ce creux pourrait s'expliquer par le phénomène de diminution des fréquences de décharge qui a tendance à rapprocher en forme l'histogramme de la gaussienne (voir figure 2.26). Enfin, à l'égal du premier scénario, la mesure d'écart de forme à une gaussienne de la distribution d'amplitude semble être un bon candidat pour mesurer l'influence de synchronicité de décharge accrue sur l'ASC.

Physiologiquement, il n'existe pas dans la littérature de justification à l'apparition d'une possible synchronicité au niveau du nerf auditif en présence de salicylate à l'instar des autres relais auditifs centraux [68]. On pourrait supposer, comme pour le phénomène de décharge double, la présence d'une rétroaction du système efférent à l'action du salicylate par le biais du complexe olivaire supérieur chargé de stabiliser le phénomène de décharge au niveau de la jonction CCI-synapse. L'apparition de cette synchronicité de décharge localisée sur zone tonotopique particulière (hautes fréquences), en plus de la diminution de l'activité neuronale, pourrait être mal interprétée par les relais auditifs suivants et contribuer à la génération de l'acouphène comme supposé dans [5]. Par contre, Cazals et al. supposent la génération du pic à 1 kHz par une activité neuronale localisée et synchrone qui favorise cette fréquence de décharge. Nous montrons clairement par la simulation que cette hypothèse semble fausse. En effet, le pic à 1 kHz est une spécificité de la transformée de Fourier $H(f)$ et la corrélation introduit une augmentation généralisée en fréquence dans la DSP du signal sans apparition de fréquence de décharge préférentielle.

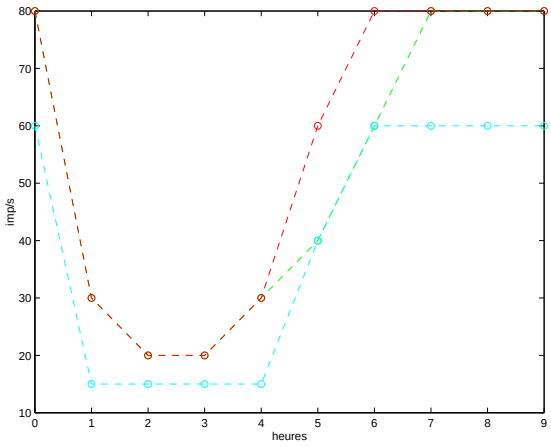
Dans une démarche expérimentale et pour départager les deux scénarios suivant le cas étudié (décharge double ou synchronicité neuronale de décharge), il faudrait étudier les FDS des fibres sur le long terme (3 semaines). En effet, comme nous le montre nos simulations, le phénomène de double décharge altère la distribution des FDS (augmentation en moyenne) alors que la perturbation localisée de synchronicité neuronale de décharge n'a pratiquement aucun effet sur celle-ci si elle concerne une faible proportion de fibres. L'analyse de l'histogramme des intervalles de décharge serait aussi utile puisqu'en présence de décharge double celui-ci est altéré (apparition d'un pic précoce). Au niveau de l'ASC, comme nous l'avons montré, une analyse de forme pourrait aussi aider à départager les deux scénarios. En effet, les histogrammes d'amplitude issus de ces scénarios semblent contenir des différences de forme spécifiques.



(a) Profils simulés de variation relative du pic à 1kHz en début (noir) et après 3 semaines (en bleu) de traitement.



(b) Profils de FDS simulés en début de traitement ($\overline{FDS_i}$ en noir) et après 3 semaines ($\overline{FDS_i}$ en bleu).



(c) Profils de FDS simulés en début de traitement ($\overline{\lambda_{0_i}}$ en vert), après 3 semaines ($\overline{\lambda_{0_i}}$ en rouge) et des FDS des fibres corrélées après 3 semaines (en cyan).

FIG. 2.30 – Simulation des profils décrits dans [5] en tenant compte de la synchronicité neuronale.

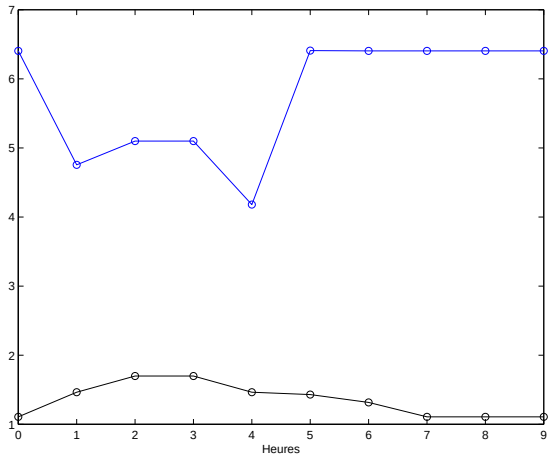
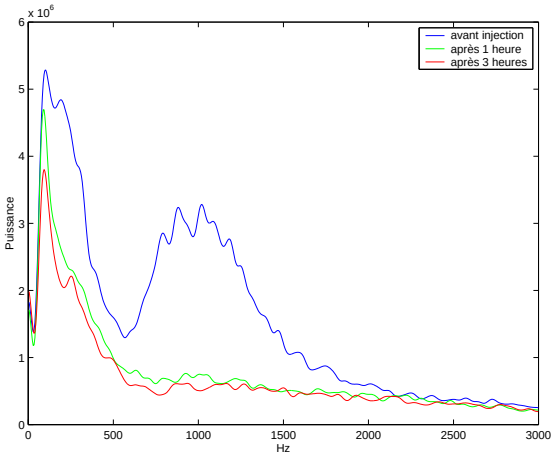


FIG. 2.31 – Profils simulés de variation relative du critère de forme MFR en début (noir) et après 3 semaines (en bleu) de traitement.

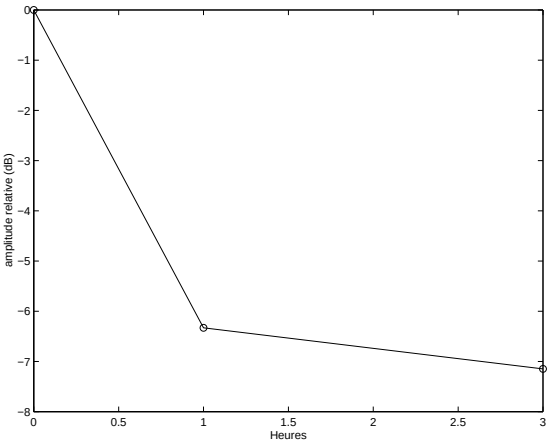
Illustration sur des signaux réels

Nous allons essayer d'illustrer une partie des scénarios proposés sur des signaux réels par une analyse spectrale et de forme des histogrammes d'amplitude. Cette illustration concerne l'effet à court terme (sur 3 heures) en début de traitement et supposé être dû à une baisse globale des FDS. Pour cela, nous disposons de trois enregistrements de trois secondes (avant injection, après 1 et 3 heures de l'injection) d'ASC issus d'électrodes implantés d'une manière chronique proche de la fenêtre ronde d'un cochon d'Inde. La fréquence d'échantillonnage est de 10 kHz. Nous observons en figure 2.32, les DSP et le profil de variation du pic à 1 kHz. Nous observons aussi les histogrammes d'amplitude correspondants (définis sur 400 points) et le profil de variation du critère MFR relatif à une gaussienne. Ce profil indique clairement qu'en plus d'une variation d'amplitude, représentée par la variation des écarts-types, s'ajoute une variation de forme. Nous observons des écarts non nuls avec une tendance qui diminue avec le temps. L'écart de forme est mesuré sur 300 points. A l'égal de l'amplitude du pic spectral, l'écart de forme diminue avec l'effet du salicylate. Ce résultat et en complète contradiction avec les résultats de simulation si nous reprenons le scénario à court terme qui suppose la diminution drastique des FDS. En effet, en simulation nous trouvons un profil d'écart de forme qui augmente.

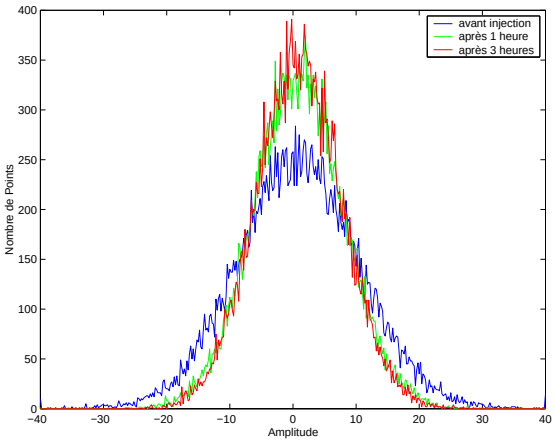
Nous allons essayer d'expliciter cette contradiction. Pour cela, nous pouvons supposer que l'ASC résulte, dans la réalité, de la superposition d'une distribution d'amplitude due à l'activité neuronale (légèrement asymétrique) et de bruits divers ayant une distribution se rapprochant plus d'une distribution gaussienne. D'après le scénario envisagé, l'activité neuronale ayant tendance à diminuer sous l'influence de l'ototoxique, son poids dans le mélange diminue. En terme d'écart de forme, avec le temps, le mélange a une distribution ou histogramme d'amplitude dont la forme se rapproche plus d'une gaussienne.
Pour valider cette explication et à titre d'exemple, nous reprenons les simulations effectuées pour générer la diminution des FDS (sur 3 heures) et ajoutons un terme de bruit ayant une distribution normale $\mathcal{N}(m = 0, \sigma = 4)$.
Nous traçons en figure 2.33, les DSP, les histogrammes et les profils de variation du pic spectral et du critère de forme obtenus. Pour générer les signaux, nous reprenons la même configuration



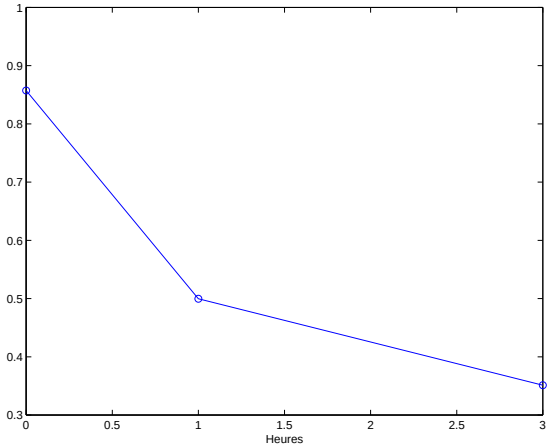
(a) DSP d'ASC réelle sous salicylate



(b) Profils de variation relative du pic spectral sous salicylate.

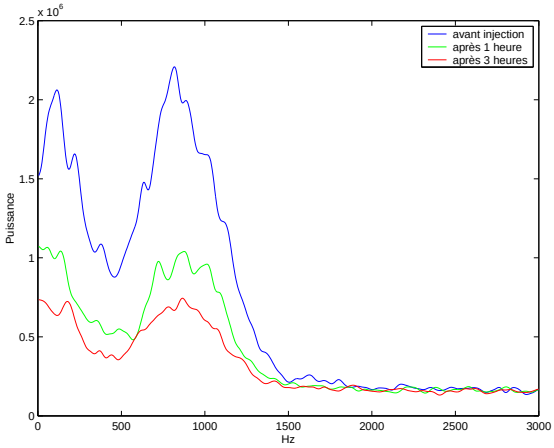


(c) Histogrammes des amplitudes sous salicylate.

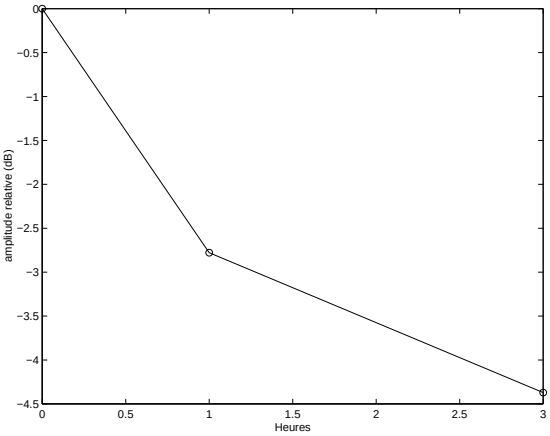


(d) Profils de variation relative du critère MFR sous salicylate.

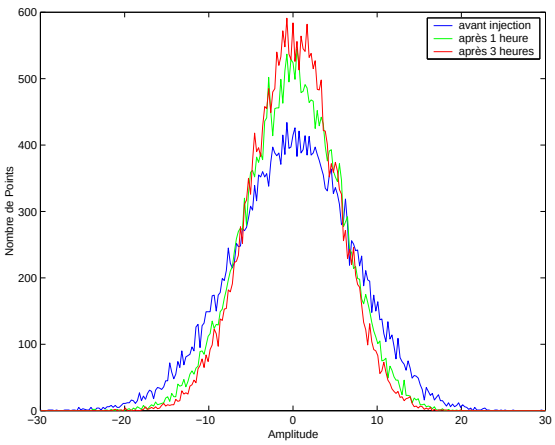
FIG. 2.32 – Profils réels de variation relative du pic spectral et du critère de forme MFR avant (bleu) et après 1 heure (vert) et 3 heures (rouge) de salicylate.



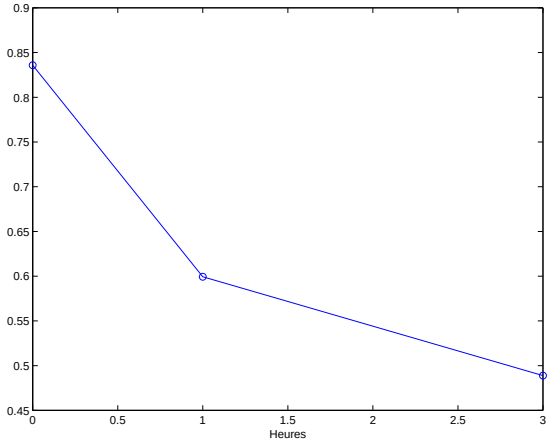
(a) DSP d'ASC simulée sous salicylate



(b) Profils de variation relative du pic spectral sous salicylate.



(c) Histogrammes des amplitudes sous salicylate.



(d) Profils de variation relative du critère MFR sous salicylate.

FIG. 2.33 – Profils simulés de variation relative du pic spectral et du critère de forme MFR avant (bleu) et après 1 heure (vert) et 3 heures (rouge) de salicylate.

utilisée dans les scénarios. Nous pouvons noter la similitude des signaux obtenus avec la réalité. Dans le cas réel, la diminution de l'activité neuronale semble encore plus drastique. Comme explicité précédemment, la tendance du profil du critère MFR s'inverse et nous retrouvons un profil proche de la réalité. Les histogrammes sont définis sur 250 points et l'écart de forme est calculé sur 100 points.

Le nombre signaux réels étudiés est trop faible pour valider une partie des résultats de simulation mais ils permettent d'apporter un crédit supplémentaire à la plausibilité de certains mécanismes présentés. Concernant l'analyse de forme, il faudrait mener une étude, en simulation et sur cas réels, plus détaillée sur des histogrammes moins bruités (estimés sur une durée d'observation plus importante).

A l'égal du spectre, nous pensons que la mesure de l'écart de forme de l'histogramme d'amplitude de l'ASC pourrait servir comme index objectif de l'influence du salicylate et de la présence d'acouphène. Elle permet d'accéder à une information supplémentaire, l'écart à la gaussiannité de la distribution de l'amplitude de l'ASC, et qui peut s'interpréter physiologiquement (altérations de synchronicité de décharges).

De plus, nous pensons que cette mesure est plus sensible à la détection d' altérations neuronales localisées comparativement à des mesures d'énergie sur l'ASC ou son spectre. Enfin, la mesure d'écart de forme étant, par définition, insensible à la variation linéaire d'amplitude de l'ASC (variation d'échelle de l'abscisse de l'histogramme), il serait possible de dégager des mesures et profils de variation d'écarts de forme généralisables à tous les animaux et permettant une détection, robuste à l'intervariabilité, de la présence de l'acouphène sous salicylate.

En perspectives, il serait intéressant de valider les scénarios présentés sur une base importante de signaux réels et sur un horizon temporel de plusieurs semaines. L'étude pourrait se faire sur plusieurs cochons d'Inde afin de tester la généralisation des observations. L'analyse de forme effectuée permettrait, entre autres, à aider à trancher entre les deux scénarios présentés. En terme de simulation, il faudrait considérer l'introduction d'un bruit relatifs à toutes les sources autres que neuronales (estimé sur des signaux réels) qui rendrait la simulation plus proche de la réalité. Cette modélisation pourrait aider à confirmer (ou infirmer) les diverses observations présentées.

2.5 Analyse de variabilité des potentiels composites issus de relais auditifs

Dans cette section, nous allons nous intéresser, à l'inverse des sections précédentes, à l'activité auditive intracranienne évoquée. Cette activité se présente sous la forme de potentiels évoqués (PE) générés par des cellules nerveuses à décharges plus ou moins synchronisées par un stimulus sonore et issus de relais nerveux auditifs. Nous porterons un intérêt particulier à l'étude des signaux issus du noyau cochléaire et du colliculus inférieur sous influence du salicylate. En effet, nous avons explicité, en section 2.3, leur possible implication dans la génération de l'acouphène. Nous effectuerons une analyse de variabilité temporelle de ces potentiels en présence de salicylate. En terme de forme, nous supposerons la présence d'une structure commune aux signaux. Ainsi, nous utiliserons une des approches de recalage de signaux décrites en chapitre 1.

L'objectif de cette étude, complémentaire de l'étude sur l'ASC, est de présenter de nouveaux outils pour caractériser l'influence du salicylate à partir d'analyses de variabilité temporelle sur les potentiels évoqués issus de relais auditifs.
La mesure de latence est la méthode usuelle pour mesurer la variabilité temporelle des potentiels auditifs. En effet, cette méthode est utilisée depuis longtemps dans des applications aussi diverses que l'étude des facteurs engendrant la presbyacousie [119], l'analyse de l'influence de la stimulation électrique chronique sur la cochlée [120], la compréhension du processus de développement et de maturité de la cochlée [121] etc.. L'étude des latences consiste à mesurer les temps d'apparition des différents pics successifs. Les instants mesurés correspondent à l'apparition de l'amplitude maximum pour le pic positif ou minimum pour le pic négatif. En fonction de la variation d'un paramètre (ex : niveau d'excitation), on peut tracer une courbe qui correspond à la loi de variation de la latence du pic en fonction de ce paramètre. Mais cette mesure à l'inconvénient majeur d'être sensible au bruit et aux variations de forme. De plus, de part sa nature scalaire et ponctuelle, elle ne capte qu'une partie de la variabilité temporelle. L'équipe de Y. Cazals a clairement montré, en employant cette méthode, l'influence du salicylate sur les PE [122]. Elle se traduit par une baisse en amplitude et un retard dans la génération du PE.

Une approche fonctionnelle a pour avantage de considérer toute la variation temporelle sur toute la fenêtre d'observation et de mesurer des évolutions non linéaires sur la fenêtre d'observation. Ce cas de figure est souvent rencontré dans l'étude des PE qui résultent de la propagation électrique dans les tissus neuronaux inhomogènes.

Dans notre étude, nous nous proposons donc d'utiliser les approches fonctionnelles explicitées en chapitre 1, et spécialement une des techniques de recalage de courbes, la méthode SMR pour analyser des PE réels issus de noyaux auditifs. Cette approche permet de paramétriser les fonctions temporelles et de dégager un jeu de paramètres, localisés en temps, qui peuvent être utilisés comme indicateur de la variabilité temporelle. Cette étude permettra de mesurer, avec plus de précision, l'influence du salicylate, à court terme, sur le PE.

Une première étude permettra la modélisation du morphing du PE en fonction de l'intensité et du type d'excitation. Ce modèle permet de dégager des lois de variation temporelle susceptibles de contenir des informations interprétables sur le plan physiologique et permettant la détection des altérations neuronales relayées sur les différents noyaux. Nous illustrerons cette approche avec une application sur des signaux réels sains issus du colliculus inferieur (CI).

Par la suite, la méthodologie présentée sera utilisée à des fins de caractérisation de l'influence, à court-terme, du salicylate sur différents noyaux auditifs à partir de l'analyse des lois de variation temporelle suivant l'intensité du stimulus. Cette analyse sera effectuée sur deux relais auditifs : noyau cochléaire et colliculus inférieur et à deux fréquences de stimulation (2 et 16 kHz).

En deuxième partie, nous nous intéresserons à la mesure de variabilité temporelle sur un niveau d'excitation en présence de salicylate. L'étude portera aussi sur le noyau cochléaire et le colliculus inférieur. Le but est de mesurer la dispersion des fonctions temporelles (ou warping) suivant la fréquence de stimulation et de l'utiliser, couplée à l'analyse des profils de variations, comme critère de mesure de l'influence du salicylate. Cette dispersion de réponse aux stimuli répétitifs pourrait contenir de l'information sur la stabilité et l'homogénéité des processus neuronaux auditifs liés aux relais étudiés.

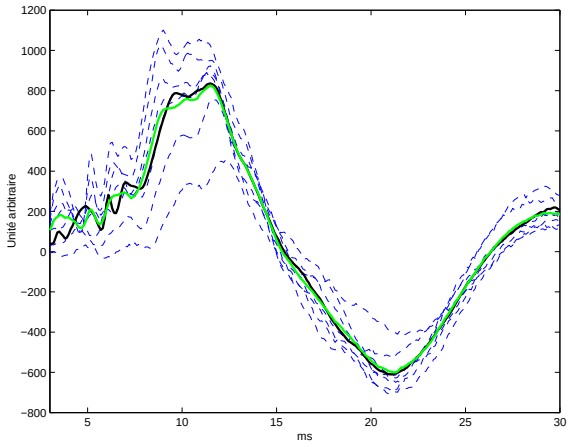
Finalement, nous essayerons de discuter et d'interpréter les résultats obtenus afin de proposer la meilleure approche pour des études plus poussées en perspective.

2.5.1 Analyse et modélisation de l'évolution de forme (morphing) des PE suivant la stimulation sonore

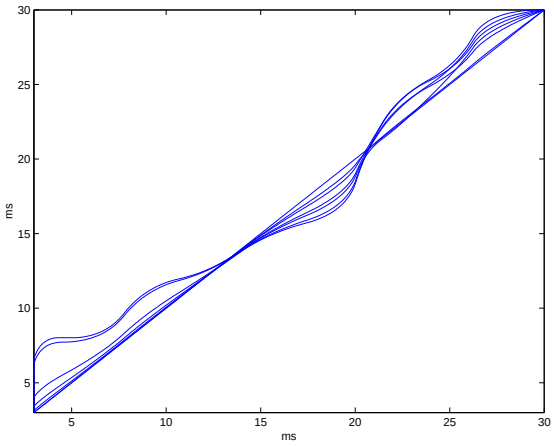
Dans ce paragraphe, nous présentons une application de l'approche de recalage de signaux explicitée en chapitre 1. L'objectif est de calculer une structure, composée de la moyenne structurelle, des fonctions temporelles (warping) et du coefficient d'amplitude, permettant de capter la variabilité du potentiel auditif suivant l'intensité et le type de la stimulation sonore. Cette opération à pour but de modéliser la variation du potentiel (morphing) suivant les paramètres de stimulation. Ce modèle estimé sur un nombre de signaux sera validé sur des signaux n'appartenant pas à l'ensemble d'estimation.

Pour cela, nous disposons de 13 signaux issus d'une voie (électrode) placée sur le colliculus inférieur d'un cochon d'Inde sain et en réponse à un clic aspécifique en fréquence. Chaque signal représente un niveau d'excitation (20 jusqu'à 80 dB SPL (sound pressure level), 5 dB d'intervalle) et est obtenu à partir d'une moyenne de 1000 réalisations pour améliorer le RSB (rapport signal à bruit). Les signaux sont échantillonnés à 10 kHz.
Dans un premier temps, nous n'utilisons que les niveaux principaux pairs (7 niveaux, 20 à 80 dB). Nous appliquons l'approche SMR sur une fenêtre temporelle de 27 ms avec les paramètres q=4 et p=12. Ce choix nous semble judicieux en vue de l'allure du signal susceptible de contenir plusieurs caractéristiques structurales cachées. Nous définissons le nombre de recherche préliminaire de solution à $N_{sol} = 40$ (voir chapitre 1) dans le but de parcourir au mieux l'espace d'optimisation. L'opération est réitérée N=5 fois. Nous prenons la solution au coût d'alignement le plus petit. Nous obtenons les résultats décrits en figure 2.34. Nous pouvons voir les fonctions temporelles (warping) relatives au premier signal (intensité égale à 80 dB SPL).

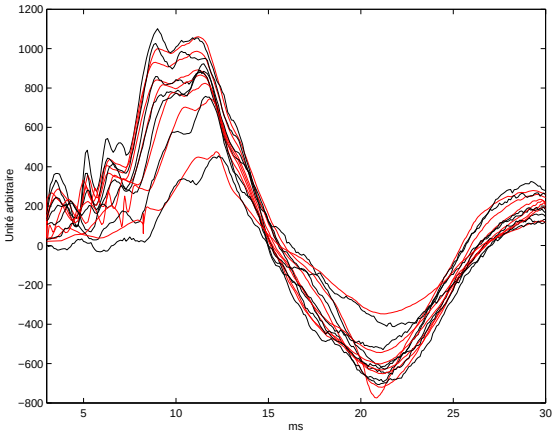
Pour tester la validité des lois obtenues, nous effectuons une interpolation cubique de celle-ci et calculons les valeurs des coefficients de la base temporelle aux valeurs intermédiaires impairs multiples de 5 dB de 25 à 75 dB (valeurs encerclées dans la figure 2.35).
Par la suite, nous générons les signaux virtuels à partir des transformations temporelles v_i estimées (inverses des warping), calculées à partir des coefficients interpolés et appliquées sur la moyenne structurelle. Les signaux obtenus sont multipliés par les coefficients d'amplitudes qui sont aussi interpolés, de la même manière, à partir de la loi de variation de l'amplitude (voir figure 2.35).
Sur les niveaux pairs, nous pouvons observés la bonne adéquation entre les signaux réels (en noir) et les signaux simulés (rouge). Sur les niveaux impairs (non utilisés dans l'estimation du modèle), nous notons aussi une bonne adéquation entre les signaux réels (noir) et ceux crées à partir de l'interpolation des lois de variations (rouge).
Nous observons une variation temporelle importante non linéaire sur toute la longueur du signal. Cette variation est relativement plus importante en première partie de signal. Les potentiels sont synchrones en deuxième partie de signal. Cette information serait inaccessible avec une estimation simple de décalage. Cette observation se confirme sur l'allure des composantes de la base de paramétrisation sur la figure 2.35 ou la deuxième composante est prépondérante. Vu la qualité de la modélisation, l'hypothèse de structure globale commune semble se confirmer dans ce cas de figure. Concernant l'amplitude, on peut remarquer la forte croissance de 20 à 40 dB puis l'apparition d'une pente plus petite au delà.



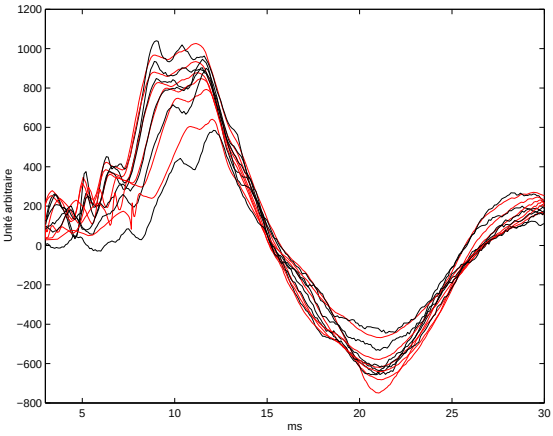
(a) Potentiels évoqués (tiré bleu), moyenne classique (vert) et moyenne structurelle (noir).



(b) Evolution des fonctions temporelles (warping) relatives au signal d'intensité de 80 dB.

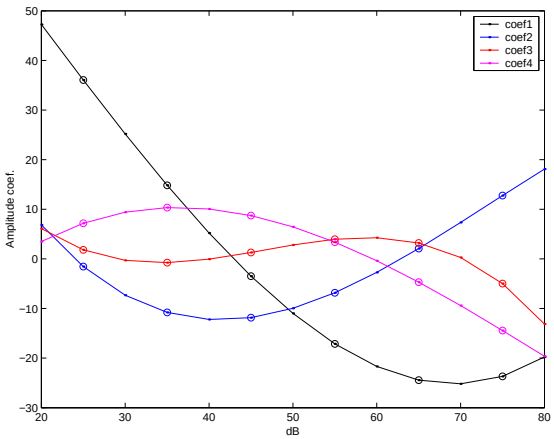


(c) Signaux réels (noir) et reconstruits (rouge) (20,30,40,50,60,70,80 dB).

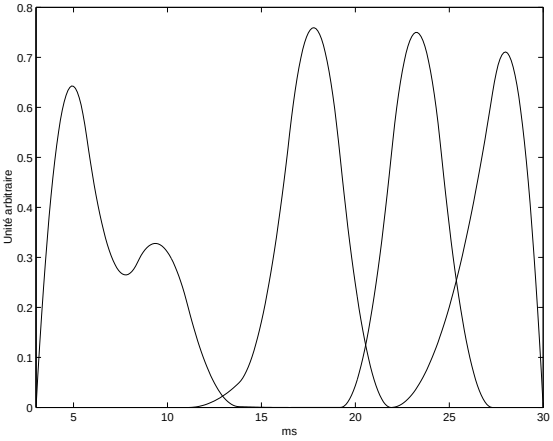


(d) Signaux réels (noir) et reconstruits (rouge) (25,35,45,55,65,75 dB).

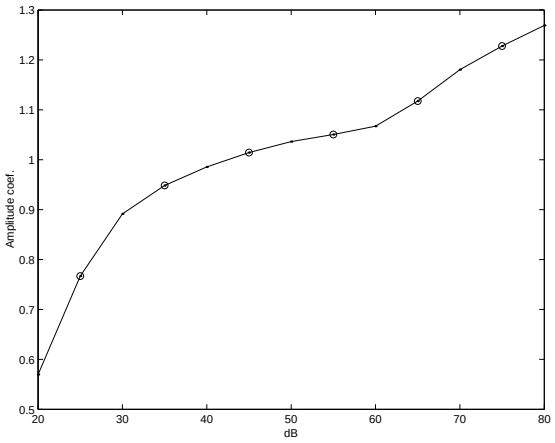
FIG. 2.34 – Analyse du Morphing des potentiels issus du colliculus inférieur.



(a) Lois de variation des coefficients temporels.



(b) Base utilisée pour la paramétrisation des fonctions temporelles (warping).



(c) Loi de variation du coefficient d'amplitude relative.

FIG. 2.35 – Loi de variation du potentiel en fonction de l'intensité du clic.

Dans une application de détection de pathologies, la modélisation présentée permettrait d'obtenir des lois de variations temporelles et d'amplitude (morphing), relatives à la moyenne structurelle, du potentiel en fonction de l'intensité et du type d'excitation. Ainsi, une pathologie particulière pourrait être détecter ultérieurement en comparant les lois dites saines avec des lois susceptibles d'être altérer par la pathologie (ex : acouphène) chez l'animal. Une première démarche pour atteindre cet objectif serait de tester la sensibilité de la méthode chez l'animal après injection d'ototoxique.
Pour cela, nous allons appliquer la méthodologie présentée dans le but de caractériser l'influence du salicylate sur les fluctuations temporelles des PE de différents noyaux auditifs.

Analyse des PE du noyau cochléaire sous salicylate

Dans cette section nous allons nous intéresser à la caractérisation des PE du noyau cochléaire sous salicylate. Comme nous l'avons décrit en section 2.3, celui-ci pourrait jouer un rôle crucial dans la génération de l'acouphène. L'objectif de ce travail est d'étudier les lois de déformation temporelle des PE en fonction de l'intensité sous salicylate. Elle est complémentaire aux études du style de [122].

Dans l'étude présente, nous voulons employer une technique de recalage de courbe qui permet un accès à la variabilité temporelle nonlinéaire. Cette technique devrait nous permettre "d'automatiser" la mesure de l'influence du salicylate (pas de recherche visuelle des pics) et d'être plus robuste à la variabilité de forme des PE, principal points faibles des approches classiques.

Pour effectuer l'étude, nous disposons des signaux issus de deux cochons d'Inde (IC1 et IC3) implantés d'une manière chronique avant et après injection (quelques heures) de 200 mg/kg de salicylate. Tout les signaux réels de ce chapitre ont été acquis par Mr Y. Cazals (dir. de recherche INSERM, Laboratoire de physiologie neurovégetative, unité mixte UMR 6153 CNRS - 1147 INRA, Marseille). Nous disposons de 1000 enregistrements en réponse à des stimulations répétitives (toutes les 24 ms), très brèves et spécifiques en fréquence (16 et 2 kHz). Le choix des fréquences n'est pas fortuit puisque le salicylate induit principalement une perte auditive importante aux hautes fréquences (16 kHz) [5]. L'intensité d'excitation couvre l'intervalle [30,60] dB SPL pour la fréquence d'excitation de 2 kHz (8 signaux) et [40,60] dB SPL pour la fréquence de 16 kHz (6 signaux). Pour chaque niveau d'excitation, nous calculons une moyenne de 1000 signaux pour améliorer le RSB. Une fois les moyennes obtenues, nous réalignons, pour chaque fréquence, les signaux issus des deux cochons d'Inde. Nous utilisons l'approche SMR avec la même méthodologie décrite précédemment. Nous utilisons la configuration q=3 et p=12. Cette configuration nous semble adapter à localiser temporellement la variabilité des signaux (début, milieu et fin). En effet, il doit y avoir assez de composantes pour déterminer la bonne portion qui contient une fluctuation significative.

Pour la fréquence de 2 kHz, les résultats sont présentés en figure 2.36 et 2.37. Les résultats concernant la fréquence de stimulation de 16 kHz sont exposés en figure 2.38 et 2.39. Nous pouvons voir pour chaque fréquence, les signaux originaux et réalignés ainsi que la base de modélisation des warping et les profils de l'écart entre coefficients sains et pathologiques de la paramétrisation $(\beta_{i,sain} - \beta_{i,path})$ où $i = 1, 2, 3$ est l'indice de la composante en fonction de l'intensité. Ces coefficients représentent l'amplitude de la déformation relative à la moyenne structurelle et introduite par les composantes de la base de paramétrisation.

- *Fréquence de stimulation à 2 kHz :* D'après les résultats sur la figure 2.37, la remarque principale que nous pouvons faire est la présence d'une certaine homogénéité significative dans les profils des différences pour les deux cochons d'Inde (IC1, bleu et IC3, bordeaux) sur la composante 1. Sur cette composante la plus significative, l'amplitude de l'écart diminue (en valeur absolue) selon que l'intensité augmente. A partir de 40 dB, ces différences sont relativement faibles. A cette fréquence, le salicylate semble induire un faible décalage temporel sur le PE issu du noyau cochléaire.

Sur les autres composantes, nous ne remarquons pas une tendance commune significative. En effet, les supports des composantes concernées sont étroit et ne permettent pas de capter une variabilité importante. Nous pouvons aussi remarquer la présence d'amplitudes négatives dues au fait que la mesure est relative à la position de la moyenne structurelle. A titre d'exemple, puisque la moyenne structurelle se place au centre de la variabilité temporelle, on pourrait supposer avoir cette moyenne placée entre les PE sains et pathologiques. Le signe de la déformation temporelle de chaque PE suivrait alors sa position relative à la moyenne structurelles. C'est pour cela que nous utilisons la différence des coefficients β_i qui nous permet de faire ressortir une tendance indépendamment des positions des PE.

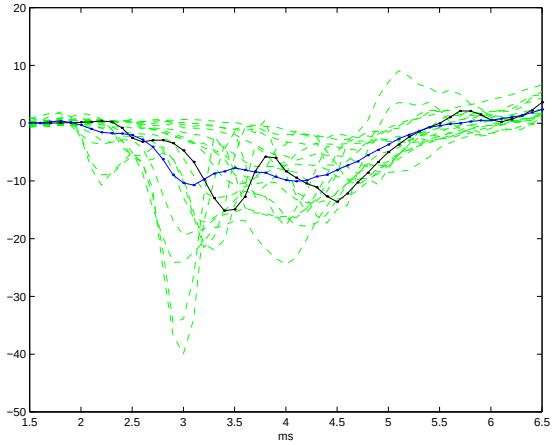
- *Fréquence de stimulation à 16 kHz :* A cette fréquence, nous retrouvons une déformation temporelle décroissante suivant l'intensité sur la composante qui capte la majeur partie de la variabilité (composante 2). En revanche, Les différences sont plus importantes comparativement à la fréquence de 2 kHz. Ainsi, le salicylate semble altérer la propagation du PE issu du colliculus à la fréquence de 16 kHz d'une manière plus importante que pour la fréquence de 2 kHz. Les déformations temporelles (relatives à l'état sain) atteignent une amplitude max pour 40 dB de 0.8 ms. Pour avoir un ordre de grandeur en ms, il suffit de multiplier les écarts par l'amplitude maximum de la composante concernée. Les profils des deux autres composantes ne sont pas significatifs.

En terme de structure, la variation semble faible entre la moyenne des signaux réalignés sains (en bleu) et pathologiques (en rouge) pour les deux fréquences pour chaque cochon d'Inde.

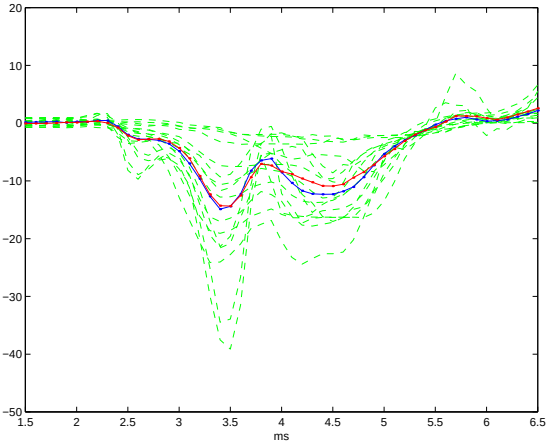
Analyse des PE du colliculus inférieur sous salicylate

Dans ce paragraphe, nous reprenons l'étude précédente et l'appliquons aux PE issus du colliculus inférieur. Ce relais joue rôle important dans la transmission de l'information sonore vers le cortex auditif. Plusieurs études indique un comportement perturbé de celui-ci en présence de salicylate (voir section 2.3). Ces perturbations pourraient participer à l'instauration et à la pérennisation de l'acouphène. L'étude est faite sur deux cochons d'Inde (IC2 et IC3). Nous respectons la même procédure pour réaligner 8 signaux à 2 kHz et 6 signaux à 16 kHz. Les résultats obtenus sont exposés en figure 2.40 et 2.41 pour la fréquence de 2 kHz et en figure 2.42 et 2.43 pour la fréquence de 16 kHz.

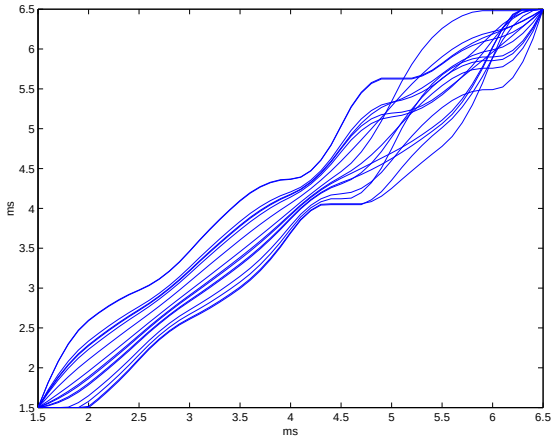
- *Fréquence de stimulation à 2 kHz :* En regardant, sur la figure 2.41, les écarts sur les coefficients de la composante 2 pour (qui concerne la première partie du signal) pour les deux cochons d'Inde, nous observons des déformations faibles (d'amplitude absolue max entre 0.2 et 0.4 ms). En revanche, ces écarts semblent stable et ne pas dépendre de l'intensité sonore. La structure des signaux semble être conservée pour chaque cochon d'Inde d'après la ressemblance entre moyenne globale des signaux réalignés sains et pathologiques.



(a) Potentiels évoqués (tiré vert), moyenne classique (bleu) et moyenne structurelle (noir).

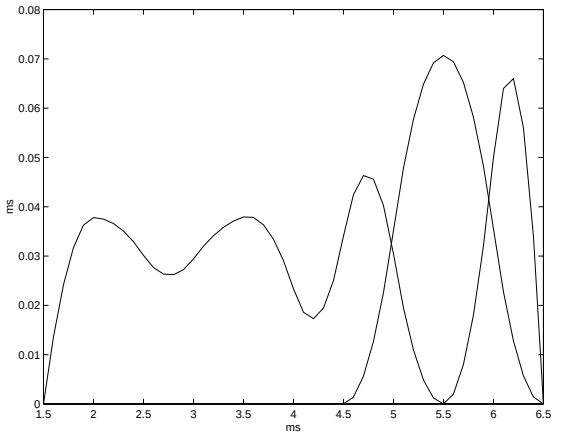


(b) PE réalignés (tiré vert), moyenne des PE sains réalignés (bleu) et moyenne des PE réalignés sous salicylate (rouge).

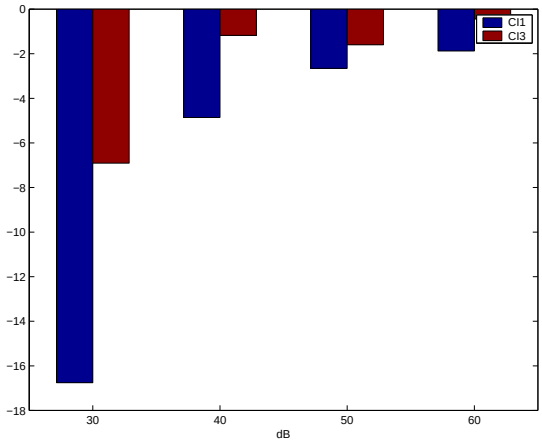


(c) Fonctions temporelles (warping) estimées.

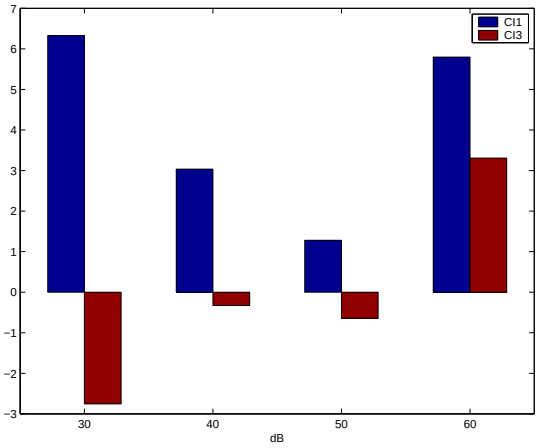
FIG. 2.36 – Analyse du Morphing des potentiels issus du noyau cochléaire avec stimulationn sonore à 2 kHz et sous salicylate (I).



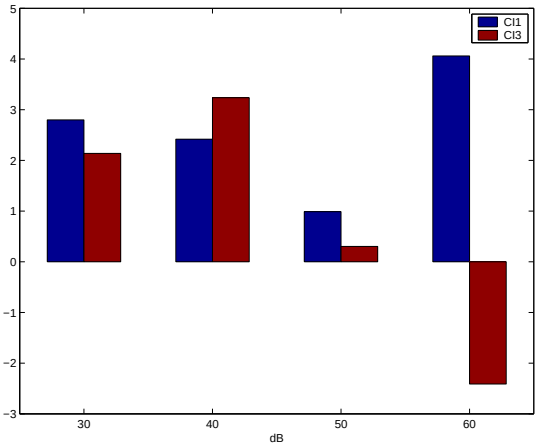
(a) Base de paramétrisation des warping estimés.



(b) Variations de la composante 1 en fonction de l'intensité.

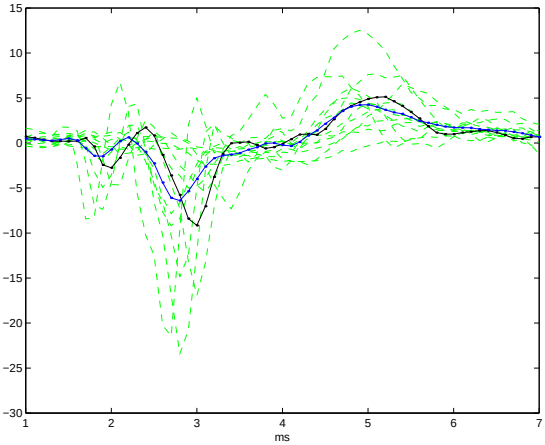


(c) Variations de la composante 2 en fonction de l'intensité.

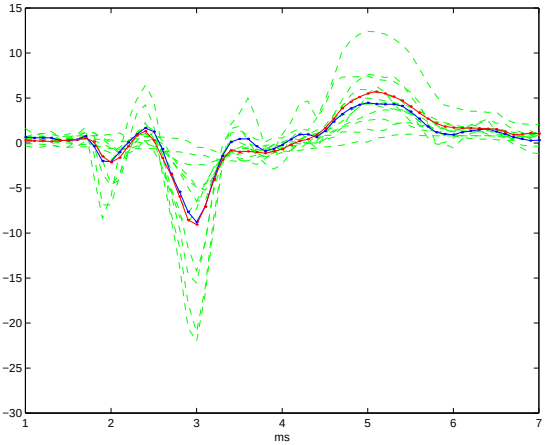


(d) Variations de variation de la composante 3 en fonction de l'intensité.

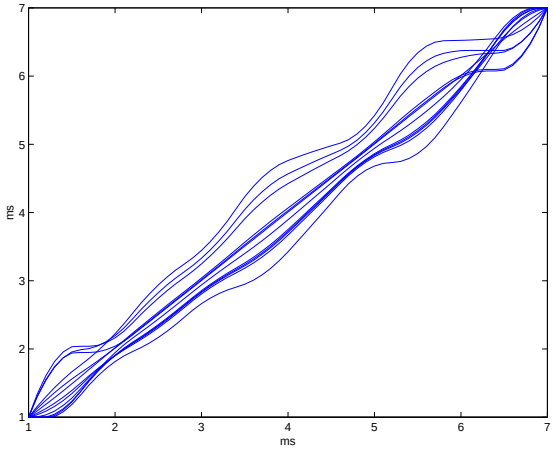
FIG. 2.37 – Analyse du morphing des potentiels issus du noyau cochléaire avec stimulation sonore à 2 kHz et sous salicylate (II).



(a) Potentiels évoqués (tiré vert), moyenne classique (bleu) et moyenne structurelle (noir).

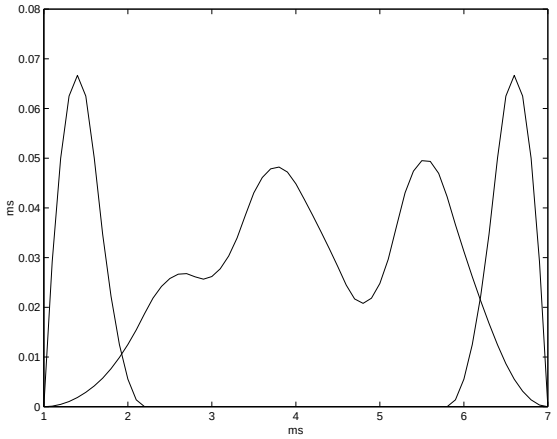


(b) PE réalignés (tiré vert), moyenne des PE sains réalignés (bleu) et moyenne des PE réalignés sous salicylate (rouge).

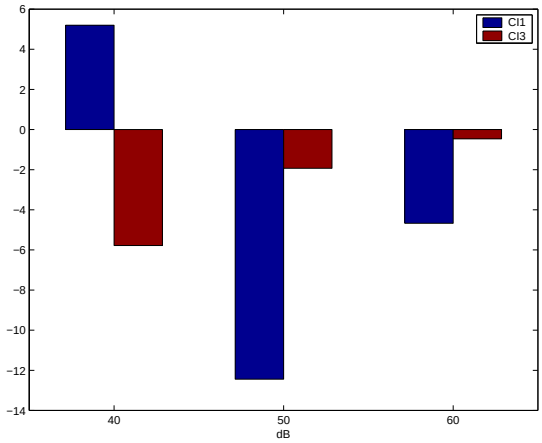


(c) Fonctions temporelles (warping) estimées.

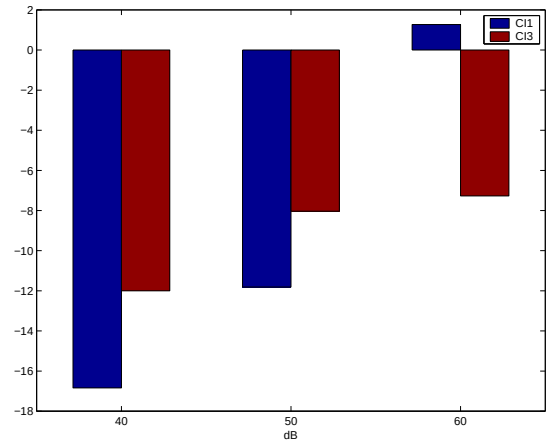
FIG. 2.38 – Analyse du morphing des potentiels issus du noyau cochléaire avec stimulation sonore à 16 kHz et sous salicylate (I).



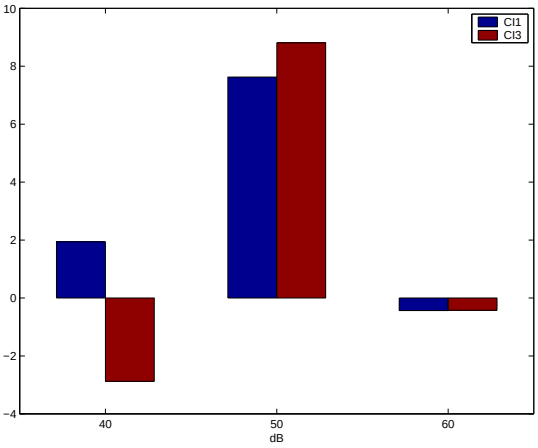
(a) Base de paramétrisation des warping estimés.



(b) Variations de la composante 1 en fonction de l'intensité.



(c) Variations de la composante 2 en fonction de l'intensité.



(d) Variations de la composante 3 en fonction de l'intensité.

FIG. 2.39 – Analyse du morphing des potentiels issus du noyau cochléaire avec stimulation sonore à 16 kHz et sous salicylate (II).

- *Fréquence de stimulation à 16 kHz :* Nous observons sur la figure 2.43 des écarts importants indiquant des déformations temporelles importantes sur les trois composantes qui se partagent la variabilité. A titre d'exemple, nous obtenons pour la composante 1 une amplitude maximale de déformation égale à 0.96 ms. De plus, nous observons clairement, à l'allure des moyennes globales des signaux réalignés, des fluctuations de forme importantes sur les signaux avant et après injection.

Pour résumer et concernant le noyau cochléaire, les altérations en présence de salicylate, semblent être majoritairement temporelles et conservant la structure. Elles sont plus importantes en hautes fréquences qu'en fréquences plus basses où elles sont mineures.

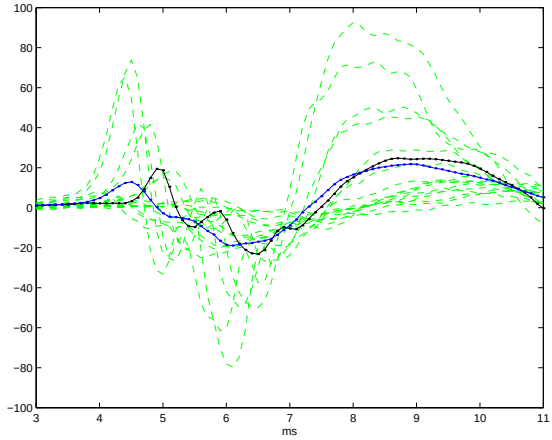
Sous l'effet du salicylate, la réponse du colliculus semble être faiblement altérer (présence de petits écarts temporels, pas de variation de structure) à une stimulation sonore brève de 2 kHz relativement à la fréquence de 16 kHz ou l'altération semble importante tant en fluctuations temporelles que de structure (forme). Cela semblerait indiquer un comportement fortement perturbé du colliculus inférieur en réponse aux stimulations de hautes fréquences en présence de salicylate.

2.5.2 Analyse de la variabilité des fonctions temporelles des PE

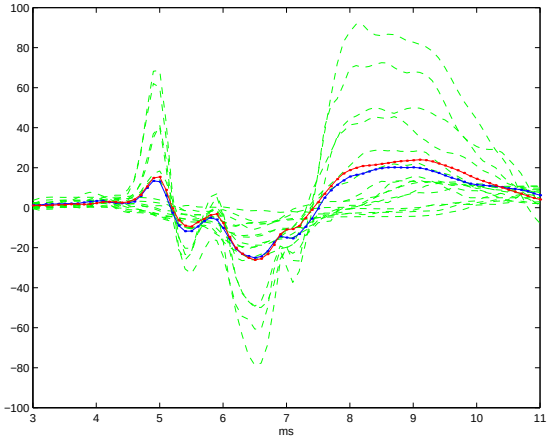
A l'inverse de l'étude précédente, au lieu de nous intéressés aux profils d'évolution temporelle de moyenne de signaux suivant le seuil d'excitation nous allons analyser la variabilité temporelle des réponses successives au même seuil de stimulation aux deux fréquences. Physiologiquement, cette étude nous permettra de mesurer le degré de synchronicité des réponses neuronales d'une part mais aussi d'autre part la stabilité du processus auditif sur les relais étudiés d'une réalisation à une autre.
Pour cela, nous appliquons la méthode SMR (q=3 et p=12) sur une portion de signaux adéquate. Cette configuration nous semble adapter à localiser temporellement la variabilité des signaux (début, milieur et fin). Ces signaux consistent en 2×25 moyennes faites sur 40 signaux successifs (intervalles de 24 ms) avant injection et après injection à une fréquence donnée. Ces valeurs représentent un compromis entre l'amélioration du RSB et la préservation d'une possible variabilité temporelle présente dans les signaux. L'analyse est effectuée sur 3 cochons d'Inde pour le noyau cochléaire (IC1, IC2 et IC3) et 2 cochons d'Inde (IC2 et IC3) pour le colliculus inférieur. Pour minimiser l'influence de l'intensité sur la dispersion temporelle, nous choisissons des niveaux de stimulation importants (50 et 60 dB SPL). Pour mesurer la variabilité temporelle pour chaque fréquence, nous calculons l'écart type de la dispersion des 3 coefficients des composantes estimées pour chaque cas. Nous portons les résultats obtenus en figure 2.44 pour le noyau cochléaire et 2.45 pour le colliculus inférieur respectivement. Comme nous pouvons le voir, certains signaux contiennent du bruit (RSB minimum d'environ $15 \sim 20$ dB). En présence de bruit, l'approche SMR peut quand même être appliquée, dans une certaine mesure, à ces signaux bruts sans lissage additionnel [14].

Concernant le noyau cochléaire, nous nous intéresserons au variations des deux premières composantes qui captent la majeur partie de la variabilité temporelle des PE. Nous observons des dispersions plus ou moins constantes (avant et après injection) sur les trois cochons d'Inde et à fréquence de stimulation de 2 kHz. En revanche, il a une nette augmentation de la dispersion à 16 kHz. Cette observation indique un désynchronisme augmenté sur les PE répétitifs.

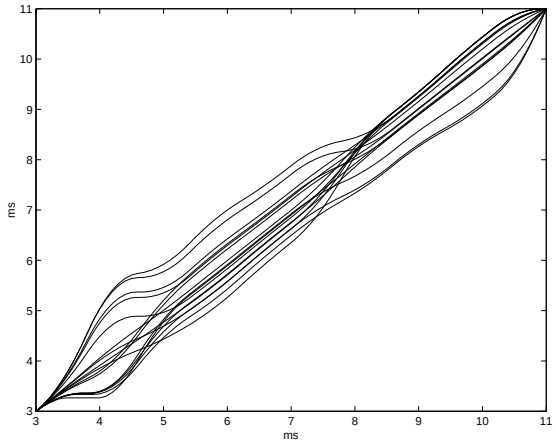
Pour le colliculus inférieur et à 2 kHz de stimulation, nous obtenons au contraire une nette



(a) Potentiels évoqués (tiré vert), moyenne classique (bleu) et moyenne structurelle (noir).

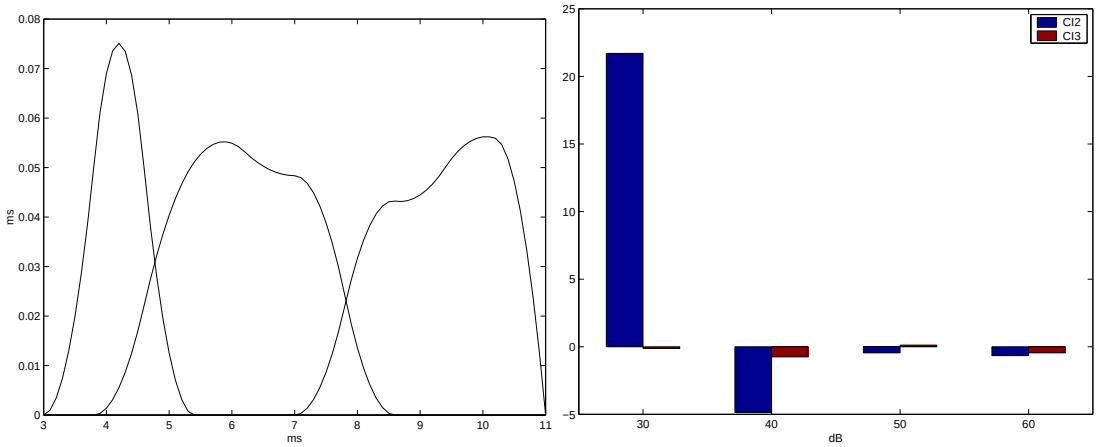


(b) PE réalignés (tiré vert), moyenne des PE sains réalignés (bleu) et moyenne des PE sous salicylate (rouge).



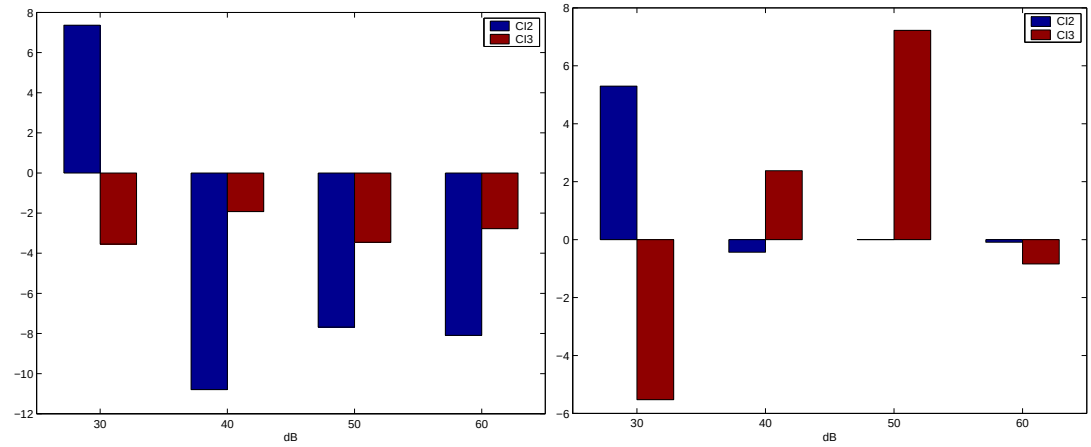
(c) Fonctions temporelles (warping) estimées.

FIG. 2.40 – Analyse du morphing des potentiels issus du colliculus inférieur avec stimulation sonore à 2 kHz et sous salicylate (I).



(a) Base de paramétrisation des warping estimés.

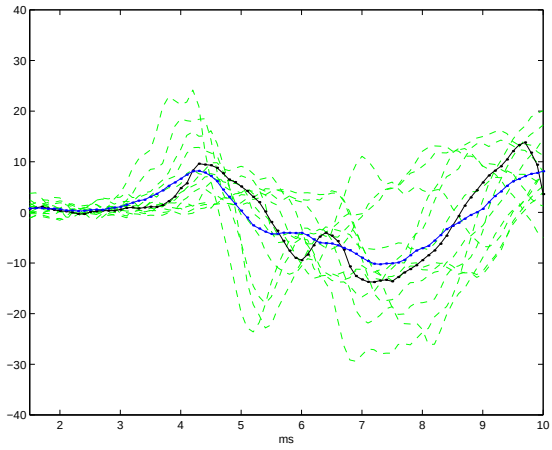
(b) Variations de la composante 1 en fonction de l'intensité.



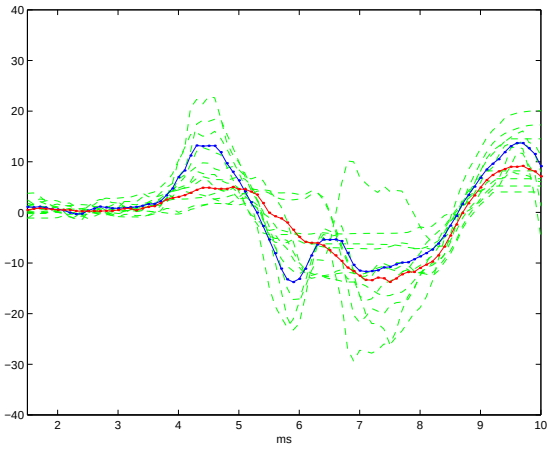
(c) Variations de la composante 2 en fonction de l'intensité.

(d) Variations de la composante 3 en fonction de l'intensité.

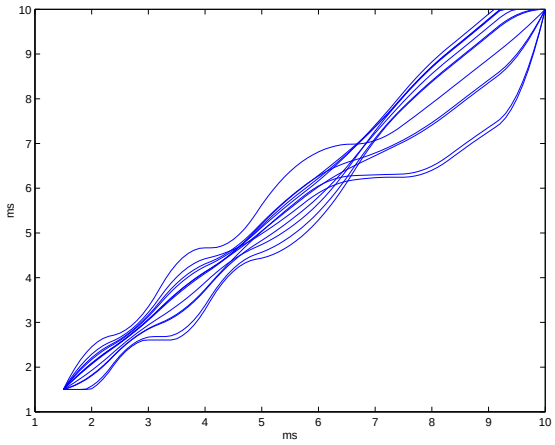
FIG. 2.41 – Analyse du morphing des potentiels issus du colliculus inferieur avec stimulation sonore à 2 kHz et sous salicylate (II).



(a) Potentiels évoqués (tiré vert), moyenne classique (bleu) et moyenne structurelle (noir).

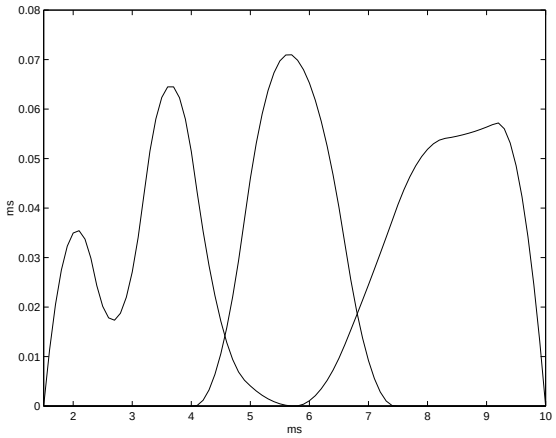


(b) PE réalignés (tiré vert), moyenne des PE sains réalignés (bleu) et moyenne des PE sous salicylate (rouge).

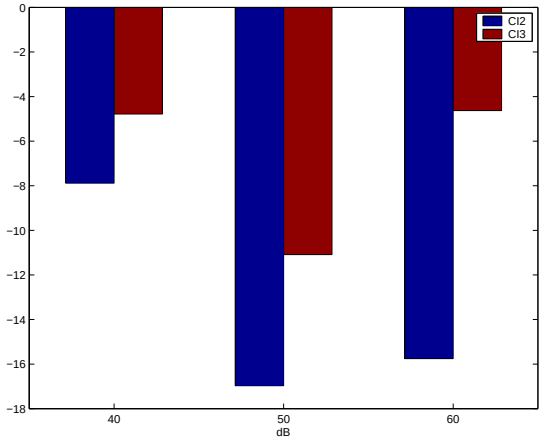


(c) Fonctions temporelles (warping) estimées.

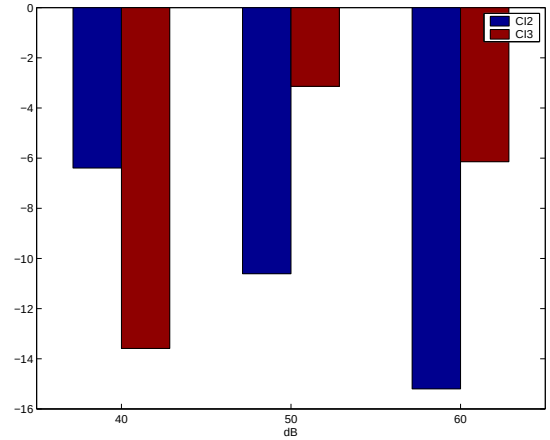
FIG. 2.42 – Analyse du morphing des potentiels issus du colliculus inférieur avec stimulation sonore à 16 kHz et sous salicylate (I).



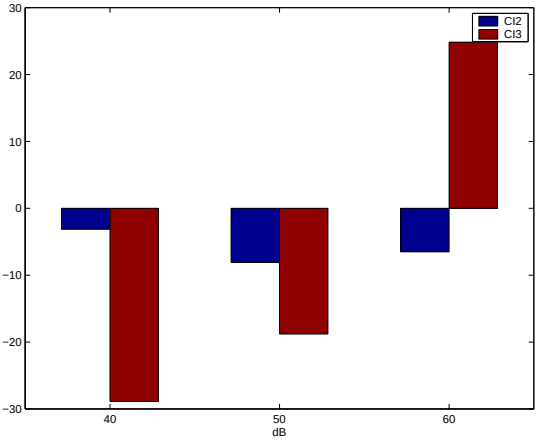
(a) Base de paramétrisation des warping estimés.



(b) Variations de la composante 1 en fonction de l'intensité.

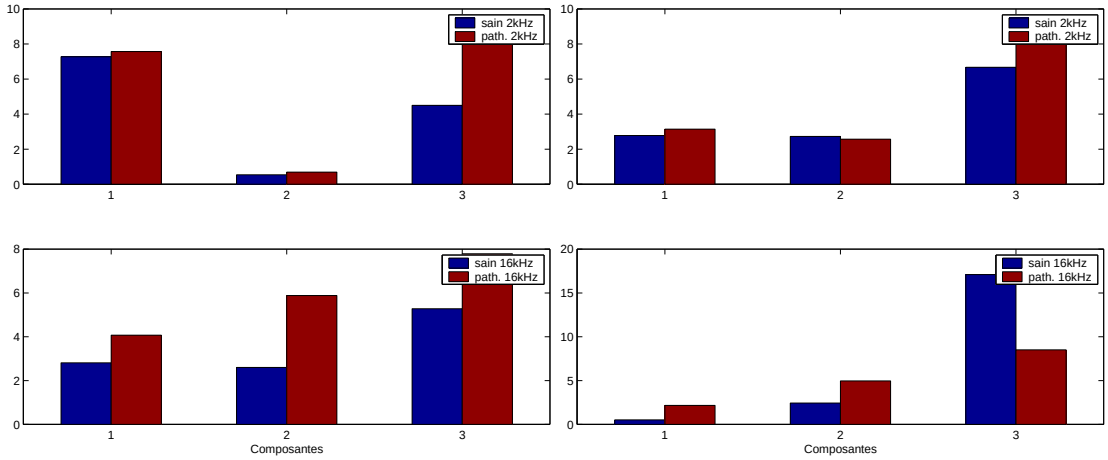


(c) Variations de la composante 2 en fonction de l'intensité.



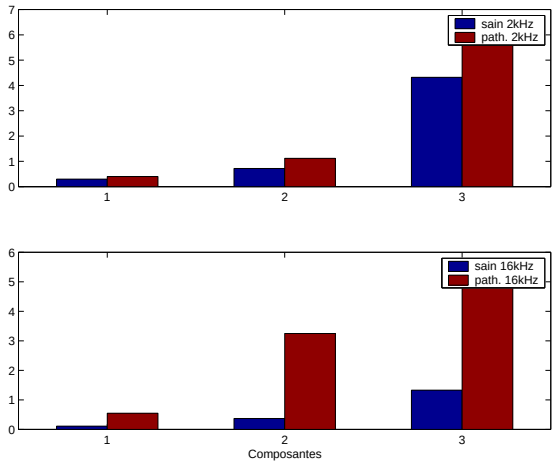
(d) Variations de la composante 3 en fonction de l'intensité.

FIG. 2.43 – Analyse du morphing des potentiels issus du colliculus inferieur avec stimulation sonore à 16 kHz et sous salicylate (II).



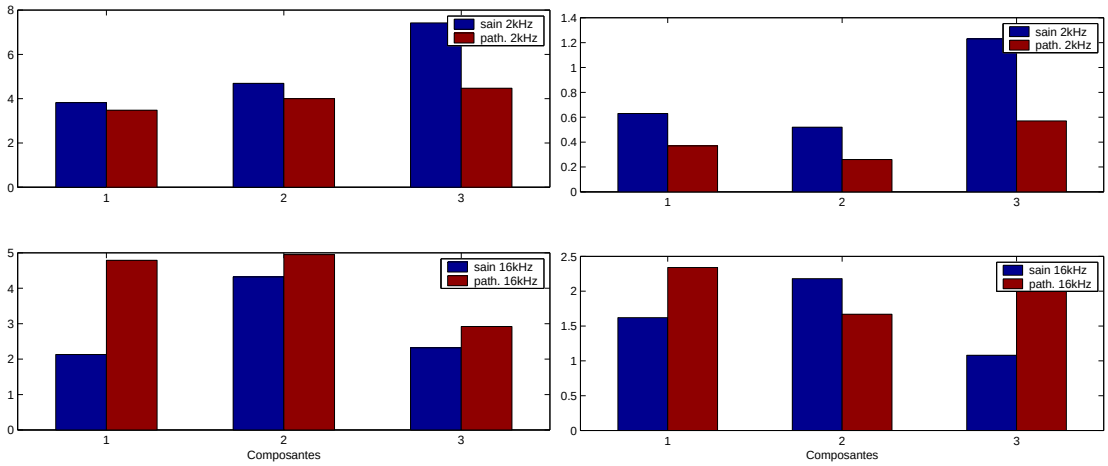
(a) Cochon d'Inde CI1 et intensité à 60 dB.

(b) Cochon d'Inde CI2 et intensité à 50 dB.



(c) Cochon d'Inde CI3 et intensité à 60 dB.

FIG. 2.44 – Analyse de variabilité temporelle des PE issus du noyau cochléaire des 3 cochons d'Inde avant et après injection de salicylate et stimulation à 2 et 16 kHz.



(a) Cochon d'Inde CI1 et intensité de 50 dB.

(b) Cochon d'Inde CI2 et intensité de 60 dB.

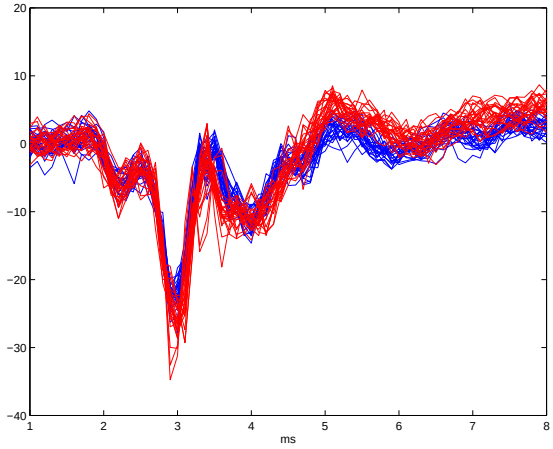
FIG. 2.45 – Analyse de variabilité temporelle des PE issus du colliculus inférieur de 2 cochons d'Inde (CI2 et CI3) avant et après injection de salicylate et stimulation à 2 et 16 kHz.

diminution de la dispersion des coefficients des composantes des warping après injection de salicylate (voir figure 2.45). Cela semble indiquer un synchronisme accru sous l'effet de l'ototoxique à cette fréquence. Par contre, à 16 kHz et tout comme le noyau cochlaire, nous observons une augmentation de la dispersion sur les mesures et après injection.

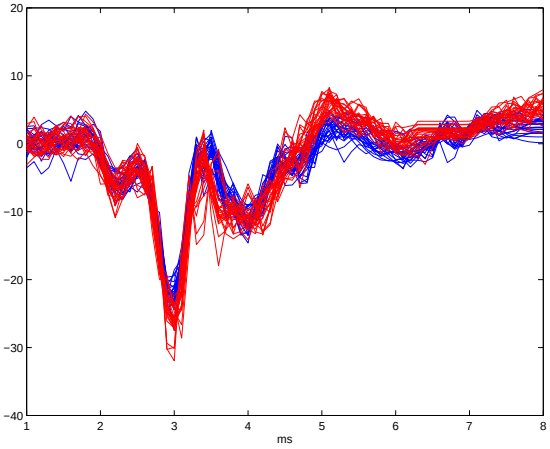
Pour illustrer ces observations, nous montrons en figure 2.46 et 2.47 les résultats obtenus pour le cochon d'Inde IC3 à 60 dB de stimulation. A la fréquence de 2 kHz, nous observons un faible décalage entre signaux sains et pathologiques. De plus, la dispersion est légèrement plus importante en présence de salicylate. Par contre, à 16 kHz, le décalage est important avec une plus grande dispersion des signaux sous salicylate. Nous pouvons aussi noter visuellement l'atténuation en amplitude due à la perte auditive engendrée par l'ototoxique et la variation de forme du PE. Cette variation de forme surtout vers la fin du PE explique les valeurs importantes des coefficients de la composante temporelle 3.

Nous illustrons les résultats concernant le colliculus inférieur en montrant les mesures faites sur le cochon d'Inde IC3 en figure 2.48 et 2.49. Nous remarquons paradoxalement une dispersion temporelle plus petite après injection qu'avant pour la fréquence de 2 kHz sur les nuages des coefficients. Nous notons aussi une déformation temporelle représentée par l'écart des moyennes des coefficients. A la stimulation de 16 kHz, la dispersion est beaucoup plus importante après injection. Nous pouvons noter visuellement une altération de la forme globale du PE et de son amplitude à 16 kHz. Cette altération, comme pour le noyau cochléaire, se traduit par des coefficients temporels importants en fin de signal. Cette altération est principalement due à la perte auditive.

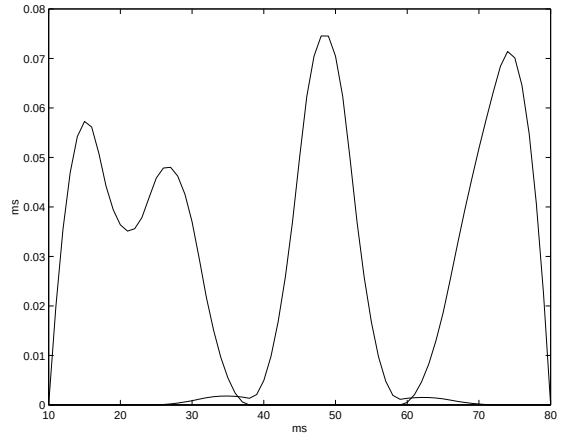
D'un point de vue physiologique, les observations, décrites dans cette section, sur les PE en présence de salicylate pourraient être dues à deux phénomènes. Le premier, et certainement le plus prépondérant, est la perte auditive. Elle se traduit par une baisse de l'intensité perçue générant une latence supplémentaire et une dispersion accrue aux niveaux des PE. Sous salicy-



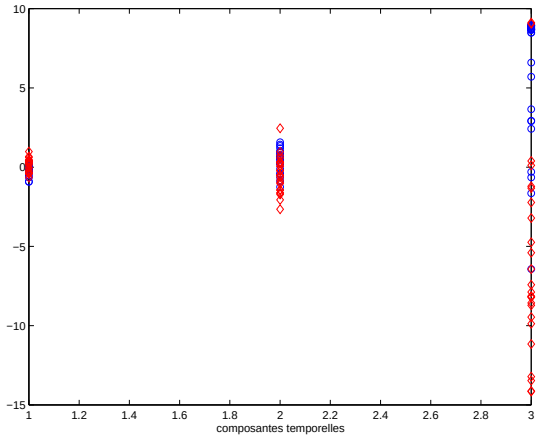
(a) Potentiels évoqués sains (bleu) et pathologiques (rouge).



(b) Potentiels évoqués réalignés sains (bleu) et pathologiques (rouge).

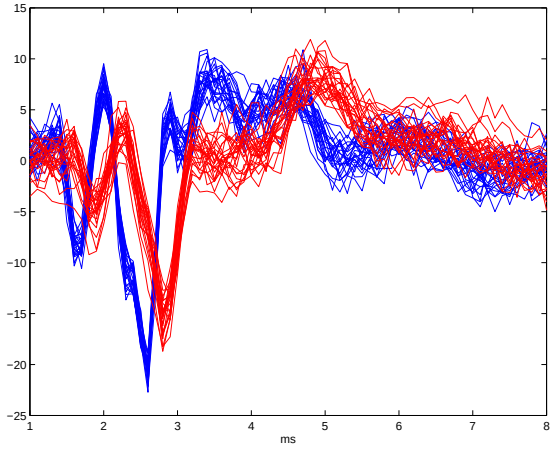


(c) Base de paramétrisation des warping.

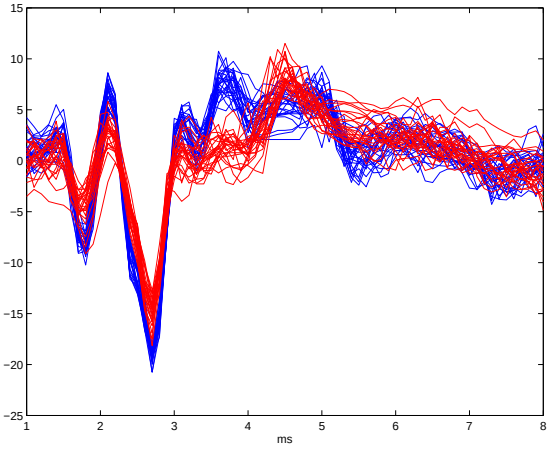


(d) Coefficients estimées (coef.1, coef.2 et coef.3).

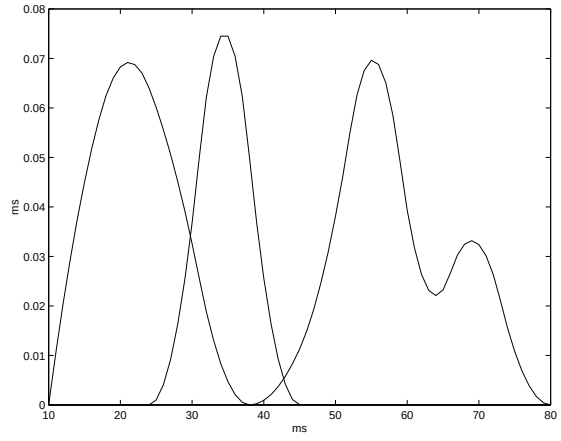
FIG. 2.46 – Analyse de variabilité temporelle des PE issus du noyau cochléaire du cochon d'Inde 3 avant et après injection de salicylate à stimulation de 2 kHz.



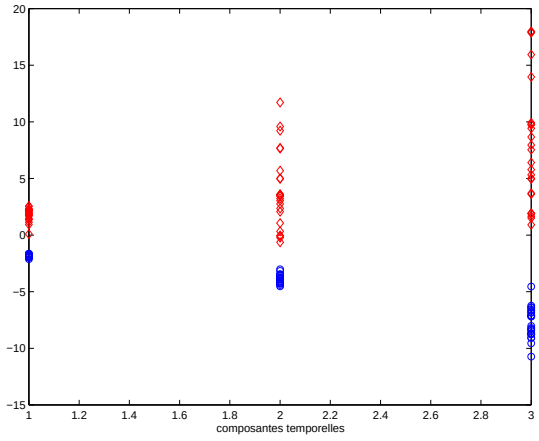
(a) Potentiels évoqués sains (bleu) et pathologiques (rouge).



(b) Potentiels évoqués réalignés sains (bleu) et pathologiques (rouge).

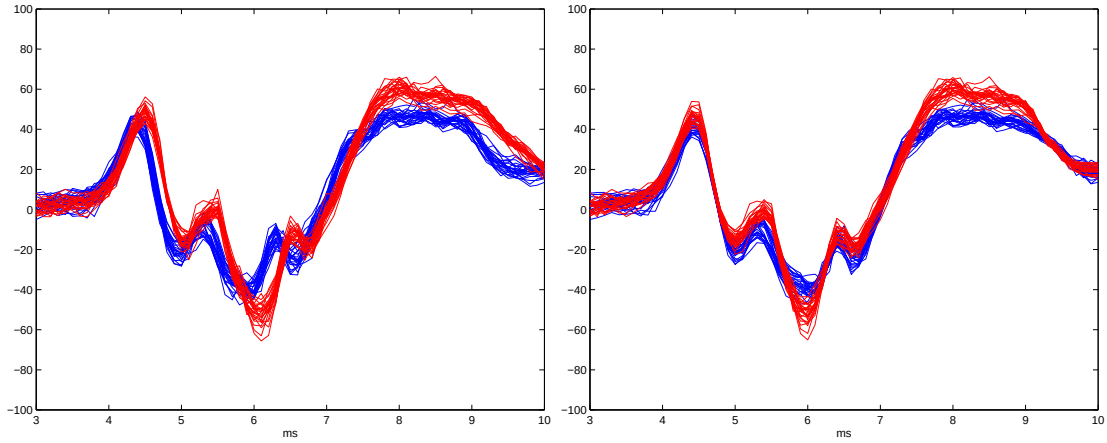


(c) Base de paramétrisation des warping.



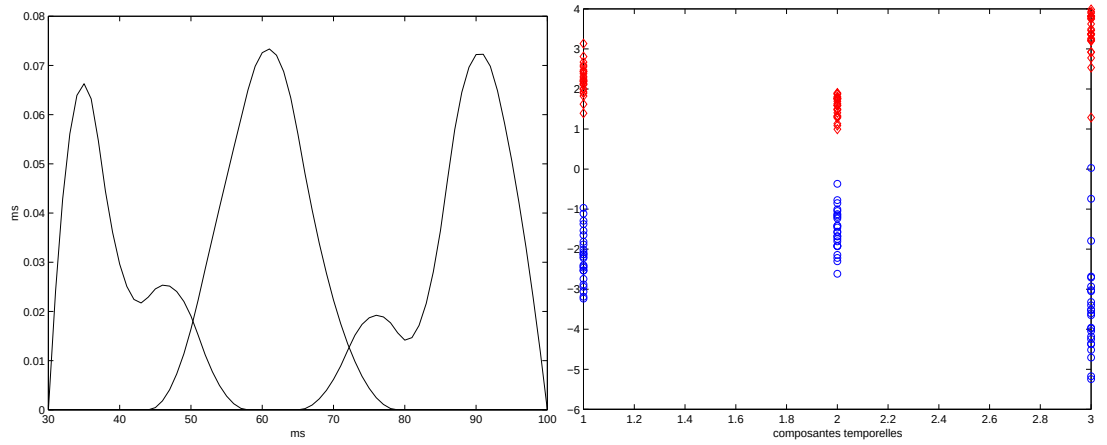
(d) Coefficients estimées (coef.1, coef.2 et coef.3).

FIG. 2.47 – Analyse de variabilité temporelle des PE issus du noyau cochléaire du cochon d'Inde 3 avant et après injection de salicylate à stimulation de 16 kHz.



(a) Potentiels évoqués sains (bleu) et pathologiques (rouge).

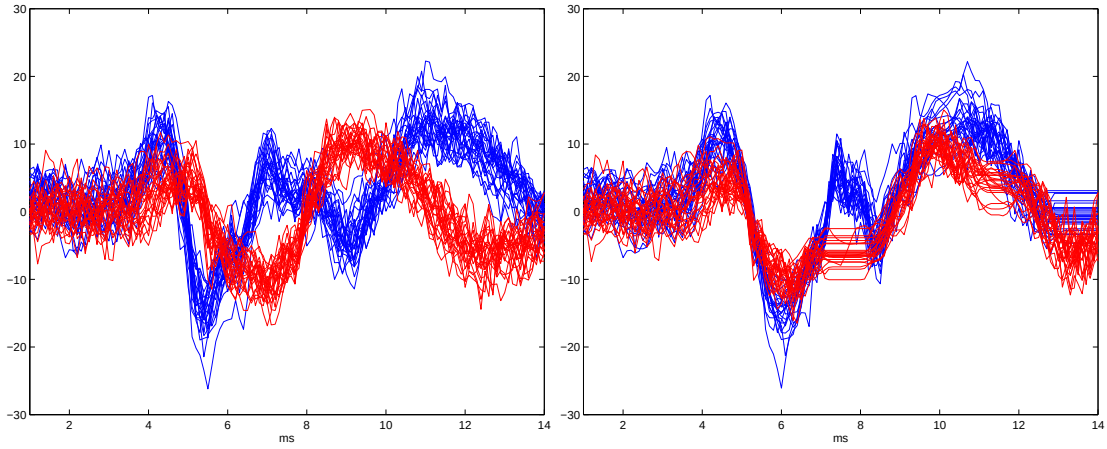
(b) Potentiels évoqués réalignés sains (bleu) et pathologiques (rouge).



(c) Base de paramétrisation des warping.

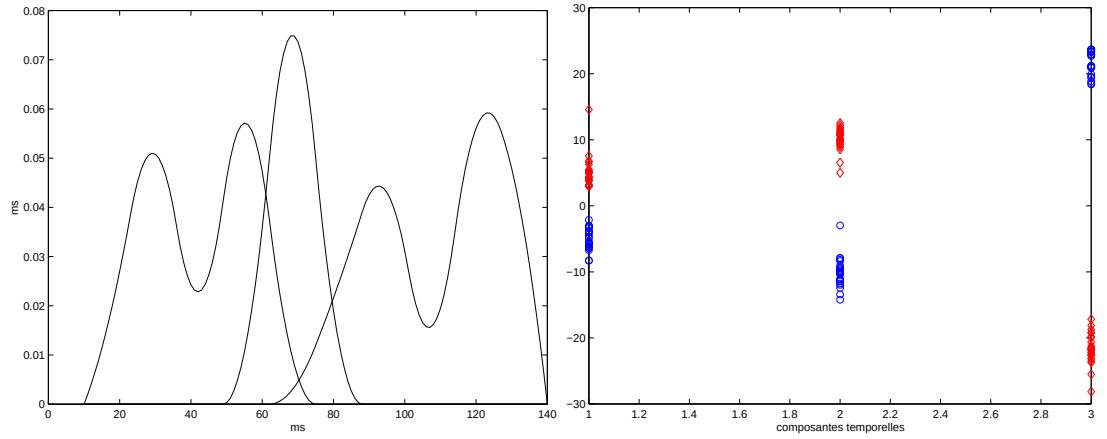
(d) Coefficients estimées (coef.1, coef.2 et coef.3).

FIG. 2.48 – Analyse de variabilité temporelle des PE issus du colliculus inférieur du cochon d'Inde 3 avant et après injection de salicylate à stimulation de 2 kHz.



(a) Potentiels évoqués sains (bleu) et pathologiques (rouge).

(b) Potentiels évoqués réalignés sains (bleu) et pathologiques (rouge).



(c) Base de paramétrisation des warping.

(d) Coefficients estimées (coef.1, coef.2 et coef.3).

FIG. 2.49 – Analyse de variabilité temporelle des PE issus du colliculus inférieur du cochon d'Inde 3 avant et après injection de salicylate à stimulation de 16 kHz.

late, elle est plus importante aux hautes fréquences expliquant une partie des résultats obtenus. Cette plage en fréquence a déjà été décrite comme la plage où est ressenti l'acouphène généré par traitement chronique au salicyate tant chez l'homme que chez l'animal [5], [71]. Ainsi, il semble exister une forte corrélation entre perte auditive et apparition d'acouphène. Cette observation a été encore récemment validée expérimentalement dans [123].

Le deuxième phénomène à considérer et peut être l'influence du salicylate sur les canaux ioniques au niveau de la membrane cellulaire nerveuse [124], [125]. En effet, des études récentes mettent en avant l'influence du salicylate sur les canaux à sodium au niveau des relais auditifs [124]. Une étude in vitro sur des neurones issus du colliculus inférieur montre que le salicylate bloque ces canaux à sodium [124]. Dans la cellule nerveuse, ces canaux sont responsables de la phase rapide d'initiation et d'extinction du potentiel d'action [124]. De plus, ces canaux jouent un rôle critique dans la propagation de ce potentiel d'action cellulaire. Sur une échelle macroscopique, on peut supposer que ces altérations d'excitabilité et de propagation se traduisent sur les PE par une variabilité temporelle non linéaire et de forme suivant des intensités différentes ou à une même intensité et à des stimulation sonore répétitives. Cela pourrait expliquer le résultat inattendu de la diminution de la dispersion des PE répétitifs sur le colliculus inférieur à 2 kHz (ou la perte auditive semble moindre). En pratique, pour pouvoir dissocier l'influence des deux phénomènes possibles, il faudrait estimer précisément la perte auditive est soustraire celle-ci à l'intensité de stimulation utilisée après injection pour la comparaison (PE sain et pathologique).

2.6 Conclusion

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à l'étude et la compréhension des processus engendrés lors de l'instauration de l'acouphène. Ces processus sont complexes et mal connus. Cette compréhension passe par l'établissement d'un formalisme dans la génération des signaux. Ce formalisme permet de mieux quantifier l'influence de mécanismes supposés être présents durant l'acouphène. Ainsi nous avons présenté, pour la première fois, un modèle simple, physiologiquement interprétable, de génération de l'activité spontanée composite (ASC) recueillie sur la cochlée du cochon d'Inde. Ce signal reflète l'activité du nerf auditif, premier maillon de la chaine auditive. Le modèle présenté nous a permis de tester des scénarios suspectés d'altération neurosensorielles sous l'influence d'un ototoxique, le salicylate et générateur d'acouphène. En plus de l'index spectral déjà existant, nous avons proposé d'utiliser un index de forme pour mesurer l'influence de ces scénarios sur le signal. Ce critère de forme mesure l'écart à la gaussiannité de la distribution d'amplitude de l'ASC. Ce critère semble sensible pour détecter les altérations et fournit plus d'information sur le type d'altération que le pic spectral usuel. Nous avons aussi utilisé l'approche CISA pour classer ces distributions d'amplitude et permettre la détection d'altération neurosensorielles localisées.

Par la suite, nous nous sommes aussi intéressés à l'activité évoquée de relais auditifs en présence de salicylate. Nous avons étudié la variabilité temporelle des potentiels évoqués issus du noyau cochléaire et du colliculus inférieur, deux relais fortement suspectés dans l'instauration de l'acouphène. Les études présentées peuvent être considérées comme des étapes de validation d'outils fonctionnels pour l'analyse temporelle, en complément des mesures usuelles, des PE sous salicylate. Une fois ces étapes franchies, il pourrait être envisagé une analyse beaucoup plus poussée de l'influence chronique du salicylate sur les PE issus de relais auditifs, à court et long terme, à l'aide des techniques et études présentées.
En termes de retombées industrielles, l'entreprise MXM prévoit de continuer la collaboration

pour notamment l'implémentation, en exploitant les résultats décrits, des méthodes d'analyse de variabilité des PE dans son futur programme de calibrage objectif des ses implants cochléaires.

Chapitre 3

Analyse de forme de l'onde P de l'électrocardiogramme (ECG)

3.1 Introduction

Au cours de la thèse, nous avons eu l'opportunité de traiter plusieurs applications relatives à l'analyse du signal électrocardiographique (ECG). Ce signal électrophysiologique résulte de l'activité électrique du coeur mesuré par des électrodes positionnés sur le thorax. Ce signal présente plusieurs composantes relatives aux dépolarisations et repolarisations de zones spécifiques du coeur. Nous nous intéresserons particulièrement à l'analyse de forme de l'onde P, relative à la dépolarisation des oreillettes. En effet plusieurs études récentes décrivent l'analyse morphologique de l'onde P comme pertinente pour la compréhension du processus de génération sous-jacent et la détection de pathologies [126], [127]. Dans ce chapitre, trois études liées à l'analyse de forme seront présentées : la détection de l'apnée du sommeil, l'étude de la fibrillation auriculaire et l'étude de l'évolution de forme de l'onde P durant l'effort. La première application, la détection de l'apnée du sommeil à partir de l'analyse de forme de l'onde P, de par son caractère original, sera beaucoup plus détaillée dans ce chapitre que les autres applications abordées.

3.2 Genèse du signal ECG

Le coeur se compose d'une partie droite et d'une partie gauche, ainsi que de quatre valves qui obligent le sang à couler dans la bonne direction. Du côté gauche comme du côté droit, on distingue une oreillette (la chambre supérieure) et un ventricule (la chambre de pompe principale). L'oreillette droite reçoit par les veines le sang peu oxygéné revenant des organes vers le coeur. Elle dirige le sang veineux au ventricule droit. Le ventricule droit chasse le sang à travers les poumons, où celui-ci s'oxygène avant de traverser l'oreillette gauche pour parvenir au ventricule gauche, qui envoie le sang dans le corps [128].

Pour que le coeur pompe efficacement le sang, les milliers de cellules musculaires cardiaques des oreillettes et des ventricules doivent se contracter de façon cohérente. Cette coordination est déclenchée par une impulsion électrique. Le noeud sinusal ou sinoatrial (S.A), situé dans l'oreillette droite, crée un courant électrique. De là, le courant électrique passe de cellule en cellule et génère la contraction (systole) des fibres cardiaques. Après contraction, il y a décontraction (diastole). Le courant atteint le noeud atrio-ventriculaire (A.V), à la jonction entre oreillettes et ventricules. Traversant ce noeud, le courant excite rapidement toutes les cellules

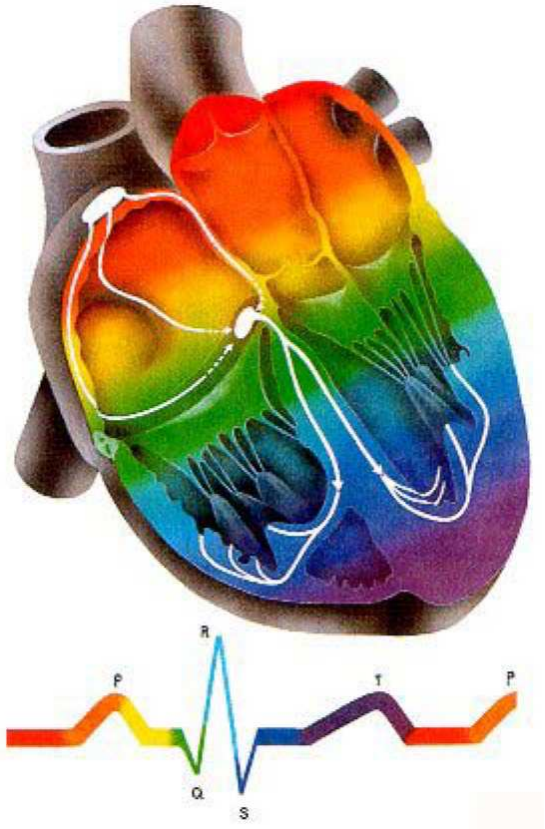


FIG. 3.1 – Parcours de l'onde électrique durant la contraction cardiaque (Image : Fondation Suisse de Cardiologie).

des ventricules par le réseau conductif du système de His-Purkinje [128]. Ce parcours est décrit sur la figure 3.1. Le signal ECG est le résultat de cette activité électrique cardiaque recueillie sur des électrodes positionnés sur le thorax. Les diverses composantes de l'ECG (ondes) décrivent le trajet de l'excitation électrique des oreillettes aux ventricules. Nous pouvons citer les composantes principales : 1) l'onde P relative à la dépolarisation des oreillettes, 2) le complexe QRS relatif à la dépolarisation des ventricules et enfin 3) l'onde-T relative à la repolarisation des ventricules.
Nous exposons en figure 3.2 ce parcours électrique, générateur des composantes de l'ECG, et les phases de la contraction cardiaque associées.

Chaque contraction du coeur est donc déclenchée électriquement. La répétition de ces phénomènes donne le rythme cardiaque. En situation normale, le noeud sinusal "bat la mesure", il est le stimulateur cardiaque (pacemaker) naturel. Il a la propriété d'adapter sa cadence aux besoins de l'organisme, grâce à sa sensibilité à la stimulation par le système nerveux autonome d'une part et aux hormones, l'adrénaline par exemple, d'autre part [128]. En conséquence, il accélère lors d'un effort physique ou d'une émotion, il ralentit au repos.

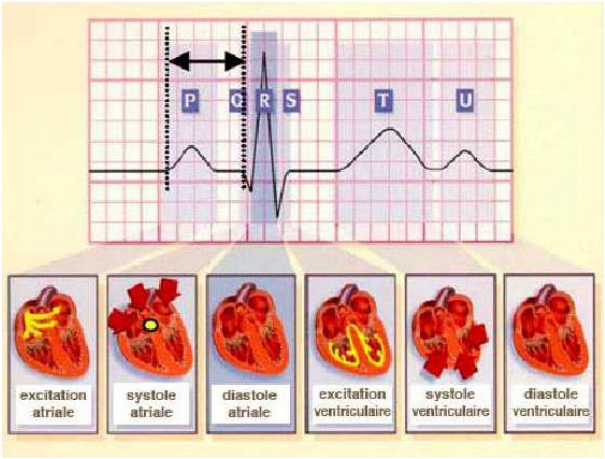


FIG. 3.2 – Parcours de l'onde électrique et phases de la contraction cardiaque - Effets sur l'ECG (Image : Marquette Electronics).

3.3 Détection de l'apnée obstructive du sommeil

Nous nous proposons de détecter des épisodes d'apnée obstructive du sommeil en nous basant seulement sur une analyse du signal ECG. Cette application illustre l'utilité de l'analyse de la variabilité de forme dans un problème pratique de classification de signaux ECG.

L'apnée obstructive du sommeil est un désordre du sommeil courant où la respiration est altérée par une obstruction partielle ou totale des voies aériennes supérieures. La prévalence de cette pathologie est estimée entre 2-4% [129] dans la population adulte. Cette pathologie peut avoir des conséquences importantes sur la santé comme l'augmentation du risque de maladies cardiovasculaires, l'hypertension, et une mauvaise récupération entraînant la somnolence [130].

L'apnée du sommeil est communément définie comme la cessation de la respiration durant le sommeil [131]. S'il n'y a pas cessation de respiration mais réduction significative du volume d'air dans les poumons alors l'événement respiratoire est défini comme un hypopnée. Les praticiens divisent généralement l'apnée du sommeil en 3 catégories : obstructive, centrale, et apnée mixte. L'apnée obstructive du sommeil (Obstructive Sleep Apnea) est caractérisée par des pauses intermittentes de la respiration durant le sommeil. Les voies aériennes sont obstruées au niveau de la langue et du palais. Ainsi, l'air ne pénètre pas dans les poumons malgré des efforts respiratoires continus. Ce phénomène est typiquement accompagné d'une réduction de l'oxygénation du sang et provoque un micro réveil. L'apnée centrale du sommeil est un état neurologique qui cause l'arrêt de tout effort de respiration durant le sommeil. Ce phénomène est aussi accompagné de diminution de l'oxygénation sanguine. Pour ce type d'apnée, les voies aériennes ne sont pas nécessairement obstruées. L'apnée mixte du sommeil combine apnée obstructive et centrale. D'une manière usuelle, le diagnostic définitif de l'apnée du sommeil est effectué en comptant le nombre d'épisodes d'apnée et d'hypopnée sur une période de temps (ex : une nuit de sommeil). La moyenne de ce dénombrement par heure définit un standard, l'index Apnée/hypopnée ou l'index de perturbation respiratoire.

La polysomnographie est utilisée pour mesurer ces indices dans des applications cliniques. Le polysomnogramme nécessite l'enregistrement de l'électroencephalogramme (EEG), l'électrooculogramme (EOG) et l'électromyogramme (EMG) pour déterminer les stades du sommeil. De plus, Il nécessite aussi une sonde nasale qui mesure le flux d'air, une ceinture abdominale pour mesurer les mouvements thoraciques liés à l'effort respiratoire et la saturation sanguine en oxygène pour scruter la respiration. Enfin, il comprend l'électrocardiogramme (ECG) pour la mesure de la fréquence cardiaque et la détection des arrythmies. Typiquement, une nuit de sommeil est nécessaire, voire deux nuits d'enregistrement sont nécessaires avant d'établir un diagnostic plus ou moins fiable. L'acquisition de polysomnogrammes est coûteuse à cause du protocole et matériel nécessaires. Elle nécessite la disponibilité de personnels pour une longue durée en laboratoires du sommeil.

En raison de tous ces facteurs économiques et logistiques, il a été estimé que le diagnostic de l'apnée du sommeil est souvent sous évalué [129]. Ainsi, des techniques qui pourraient permettre d'établir un diagnostic fiable de l'apnée du sommeil et qui ne nécessiteraient que quelques mesures simples, sans avoir recours à des laboratoires spécialisés, seraient d'une utilité majeure. Dans cette optique, des mesures, sur une nuit, basées sur l'oxymétrie et le flux aérien ont été étudiées. L'investigation du signal ECG à partir d'enregistrements de longue durée (Holter) a aussi été menée pour la détection de l'apnée obstructive [132].

La possibilité de détecter les épisodes d'Apnée Obstructive du Sommeil (AOS) en utilisant l'ECG est basée sur (a) les changements connus des intervalles RR suivant que la fréquence de battements cardiaques augmente et diminue en réponse de l'apnée et (b) les changement de l'amplitude du complexe QRS par la modulation de l'ECG par la respiration.

En complément de ces approches qui ont fourni des résultats de détection de l'apnée encourageants [132], nous avons voulu explorer une possible influence de l'apnée sur la forme du signal ECG et particulièrement l'onde P. De tels changements pourraient être liés à des altérations de propagation du champs électrique dans les oreillettes comme dans le cas de l'ischémie [126], [127].

Pour cela, nous proposons d'utiliser l'approche CISA, explicitée en chapitre 1, pour identifier des épisodes d'AOS par classement de forme de l'onde P. Pratiquement, nous décrivons une différence de forme entre moyenne CISA issues d'épisodes d'apnée et d'épisodes sains sur plusieurs patients souffrants d'AOS. Nous décrivons en détail la procédure dans la section qui suit.

3.3.1 Classement de forme des ondes P

Dans la littérature, la classification morphologique des ondes-P a déjà été abordée [126] ,[133]. Les méthodes proposées font appel à des modèles ou paramètres de l'onde P. Même si ces approches fournissent des résultats probants, elles ne comparent pas directement les formes mais des paramètres de modèle ou de variation plus ou moins liés à la forme du signal.

Dans cette section, nous utilisons l'approche CISA (moyenne et distance) couplée à l'algorithme des nuées dynamiques (k-means) [59] pour construire un outil de classement de forme de l'onde P. La méthode sera utilisée pour effectuer deux types de classement. Le premier que nous définissons comme "macro-classement" a pour objectif de classer les formes d'ondes P prototypes extraites de 163 segments d'ECG échantillonnés à 128 Hz. Ces segments concernent 2 minutes chacun et proviennent de 7 patients souffrants d'AOS.

Le deuxième classement proposé, dit "micro-classement", est appliqué sur un segment pathologique et analyse la forme, battement par battement, pour détecter plus précisément la position de l'épisode d'apnée. Ce classement sera appliqué sur quelques segments pour illustrer la sensibilité de l'approche proposée.

Macro-classement de forme

Pour effectuer ce classement nous utilisons la base de données des segments. Elle est composée de 95 épisodes sains et 68 épisodes pathologiques contenant un épisode d'AOS, de 10 secondes ou plus, centré sur le segment. Ces segments ont été extraits d'enregistrements polysomnographiques provenant de l'Hôpital Universitaire de St Vincent, Dublin, Irlande, en utilisant un système d'acquisition polysomnographique Jaeger-Toennies.

La labellisation des segments a été faite par une analyse polysomnographique d'un expert. Pour chaque segment, les ondes-P sont segmentées par référencement au complexe QRS. Par la suite, ces ondes-P sont corrigées en ligne de base, suréchantillonnées (par un facteur de 5) et filtrées par splines cubiques. Les artefacts sont aussi éliminés par seuillage en amplitude. Pour chaque segment, un prototype de forme de l'onde P de forme est calculé. Pour cela, nous utilisons l'approche CISA pour estimer la dispersion de forme des ondes-P du segment. Les signaux, à une distance CISA inférieure à un écart-type de la moyenne CISA, sont sélectionnés. La moyenne classique de ces signaux est prise comme prototype du segment. Cette procédure permet d'améliorer le RSB (rapport signal à bruit) et d'éviter la contamination en forme du prototype par des signaux nuisibles (ex : à forme atypique ou provenant d'un intervalle sain).

Pour chaque sujet, les prototypes des segments concernés sont traités par l'approche CISA après un fenêtrage adéquat. Le critère de convergence de l'approche est fixée à $\Delta EQ\breve{I}M = 10^{-5}$ et l'intervalle de la variable y dans le domaine $\mathbb{F}^{-1}$ est pris égal à $[0.02, 0.96]$. Par la suite nous appliquons l'algorithme de classement des nuées dynamiques (k-means) pour classer les signaux en deux classes [59].

La méthode consiste a séparer les signaux en classes (cluster) qui maximisent la variance interclasse et minimisent la variance intra-classe. Cette opération peut être aussi exprimée par un problème de minimisation globale où les quantités à minimiser sont la somme de distances relatives aux centres de gravité [59]. Classiquement, la méthode emploie la moyenne conventionnelle et la distance L^2 dans $\mathbb{R}$ comme centre de classe et distance de classement respectivement. Nous nous proposons d'utiliser cette approche pour classer des formes dans $\mathbb{F}^{-1}$, en utilisant la moyenne CISA et sa distance comme centre et distance de classe respectivement. Pour effectuer cette opération, nous respectons les étapes suivantes :

1 - L'ensemble des signaux (sains et pathologiques) sont réalignés dans $\mathbb{F}^{-1}$ en appliquant l'approche CISA.

2 - L'algorithme des nuées dynamiques est lancé avec une initialisation aléatoire des centres de classes pour classer les signaux réalignés dans $\mathbb{F}^{-1}$. Les signaux sont classés suivant leurs distances aux centres de classes. Après cela, pour chaque classe, la moyenne est calculée et la distance L^2 utilisée pour mettre à jour les classes jusqu'à convergence. Cette étape est répétée L fois.

3 - La solution finale de classement est choisie selon la maximisation d'un critère de séparation des classes et de sa redondance parmi les L essais. Le critère de séparation R représente le

Sujet	#Segments Sains	#Segments Apnéïques	Sens. (%)	Spec. (%)	R
1	15	11	91	93	1.95
2	10	8	87	80	1.94
3	15	10	70	73	0.74
4	10	10	60	100	2.83
5	15	10	90	80	1.34
6	15	10	80	86	1.35
7	15	9	88	73	1.31

TAB. 3.1 – Résultats de classement de forme par l'approche CISA.

ratio entre la distance entre les centres de classes finaux et la somme des écart-types intra-classe. Un ratio supérieur à 1 indique une bonne séparation des classes.

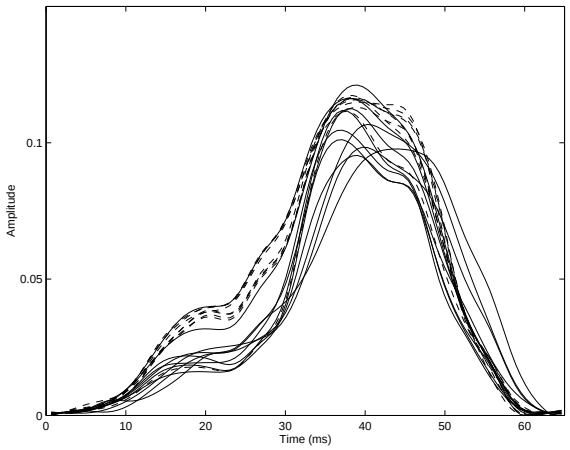
Nous appliquons cette procédure pour effectuer un classement des ondes P en deux classes (normal, apnée), avec $L = 15$ essais, séparément pour chaque sujet. Pour les 7 sujets, nous obtenons les résultats décrits dans la table 3.3.1. Pour chaque sujet, le nombre de segments, normaux et apnéïques considérés, la spécificité et la sensibilité ainsi que les valeurs de R sont également indiquées. Dans la figure 3.3, nous montrons les ondes P originales et réalignées par les affinités estimées concernant le sujet 2. Nous pouvons aussi observer les centres de classes CISA finaux obtenus par l'approche. Pour la plupart des sujets, la séparation est bonne si l'on se réfère au critère R. Comme nous pouvons le voir sur la table 1. La méthode proposée atteint une sensibilité moyenne de 80.9 % et une spécificité moyenne de 83.6 % avec une sensibilité maximale de 91 % et une spécificité maximale de 93 %.
Ces résultats semblent indiquer une forte corrélation entre variation de forme de l'onde P et présence d'apnée obstructive du sommeil. Dans une étude précédente, nous avons obtenu un résultat similaire mais sur une base de données plus petite et un formalisme incomplet de l'approche CISA [43].

Micro-classement de forme

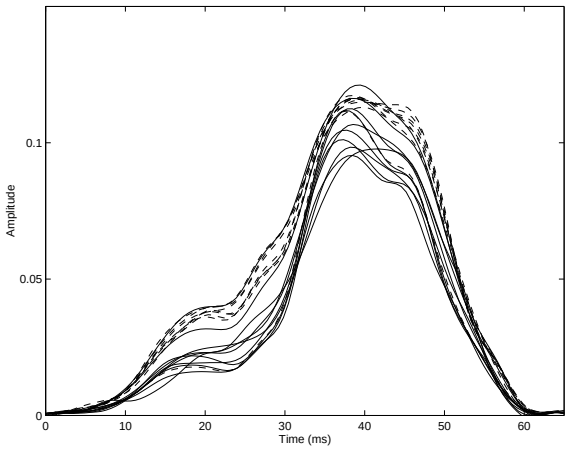
Comme nous l'avons évoqué précédemment, nous nous intéressons à tester la sensibilité de l'approche CISA dans la détection précise du début et fin d'épisodes d'AOS dans un segment pathologique. Nous illustrons cette idée sur deux exemples choisis. Le premier exemple concerne l'étude d'un segment typique de la base de données. Toutes les ondes P du segment sont extraites du segment suivant la procédure décrite précédemment. La procédure de classement proposée est alors appliquée sur l'ensemble de ces ondes P. Nous pouvons voir sur la figure 3.4 que ce segment contient un épisode d'AOS, centré sur celui-ci, à partir de l'observation du signal de respiration (en haut de la figure). Cette mesure de respiration consiste en la détection de mouvement thoracique employé en polysomnographie. Le signal est échantillonné sur 8 Hz. Nous montrons aussi la saturation en O_2 mesurée sur l'index et échantillonnée à 8 Hz.

La classement obtenu (”1” apnée et ”0” sain), battement par battement (entre 120 et 140 batt. sur les deux minutes), est bien corrélé avec les événements respiratoires liés à l'apnée. Nous notons une bonne correspondance pour le début et la fin de l'épisode entre les deux signaux.

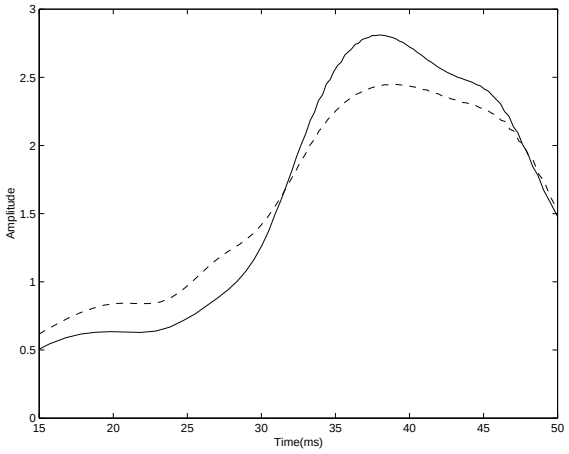
Le deuxième segment étudié est un exemple intéressant où l'on note une succession rapide d'épisodes d'AOS. Comme nous pouvons le voir sur la figure 3.4, la méthode de classement que



(a) Les ondes-P (trait) et ondes-P apnéïques (tiré) (classification de l'expert) avant réalignement.

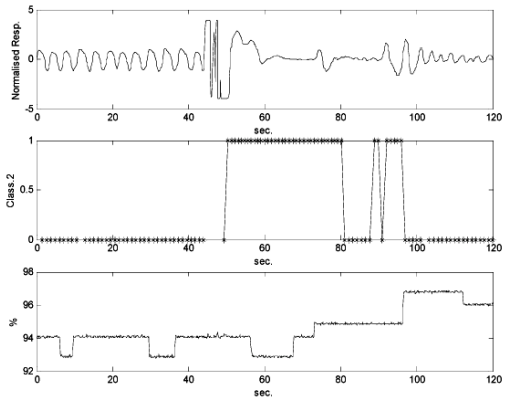


(b) Les ondes-P (trait) et ondes-P apnéïques (tiré) après réalignement.

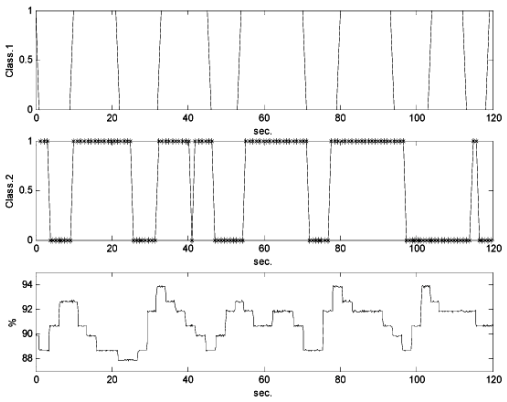


(c) Les centres de classe CISA finaux (trait = normal, tiré = apnéïque).

FIG. 3.3 – Resultats du classement par l'approche CISA des segments du sujet 2.



(a) La respiration, le classement CISA et la saturation O_2 pour le premier segment étudié.



(b) La détection par l'expert, par le classement CISA et la saturation O_2 pour le second segment étudié.

FIG. 3.4 – Détection fine d'épisodes d'AOS par classement CISA.

nous proposons (au milieu de la figure) retrouve pratiquement le même classement obtenu par un expert à partir de l'analyse des données complètes de respiration présente dans le polysomnogramme (en haut dans la figure). Sur ce segment, l'apparition des épisodes d'AOS semble être corrélée avec certains profils de variation de l'oxygénation sanguine indiquant un degré important d'hypoxie.

Ces résultats semblent indiquer une bonne sensibilité, dans certains cas, de l'approche proposée dans la détection fine d'épisodes d'AOS.

3.3.2 Classification des paramètres temporels

En plus de l'estimation de la fluctuation de forme, la méthode CISA permet simultanément d'estimer les paramètres affines (échelle et décalage) utilisés dans la procédure de réalignement. Ces paramètres pourraient être aussi employés pour reconnaître des épisodes d'apnée. Pour tester cette hypothèse, nous analysons les coefficients issus de l'opération d'alignement dans la procédure de classement des 7 sujets en section 3.3.1. Nous essayons de trouver une corrélation (par classification par seuil) entre la variation de ces paramètres et la labellisation (normal et pathologiques), faite par l'expert, des segments concernés pour chaque sujet. Chez deux sujets, la variation d'échelle semble dominer et montre une augmentation en présence d'apnée. Nous utilisons un seuil d'échelle $\alpha_{seuil} = 1$ qui maximise la performance de classification pour les deux classes basée seulement sur les variations du paramètre d'échelle estimé. Nous exposons les résultats dans la table 3.3.2. Cette valeur correspond à l'échelle de référence du signal CISA. En effet, il ne faut pas oublier que les paramètres affines estimés sont relatifs à la moyenne CISA. La classification se fait par décision simple de seuillage. Si le paramètre α_i, estimé à partir de l'onde P prototype, est supérieur à 1 (compression du signal) alors le segment est considéré comme apnéïque sinon il est classé comme sain.

Pour deux autres sujets, l'apnée semble induire des variations d'échelle et de décalage. Pour

Subject	#Segments Sains	#Segments Apnéïques	Sens. (%)	Spec. (%)	α_{thr}
1	15	11	82	73	1
2	10	8	87	80	1

TAB. 3.2 – Classification basée sur le paramètre d'échelle estimé.

Subject	#Segments Sains	#Segments Apnéïques	Sens. (%)	Spec. (%)	γ_{thr}(ms)
4	10	10	80	80	0
7	15	9	88	73	0.8

TAB. 3.3 – Classification basée sur les paramètres d'échelle et de décalage estimés.

la tâche de classification, nous utilisons un paramètre qui combine les deux effets $\gamma_i = \beta_i/\alpha_i$. Pour ces sujets nous avons essayé de trouver une valeur du seuil γ_{thr} qui maximise la performance de classificiation. Ainsi, pour un sujet, si le paramètre γ_i est plus grand que γ_{thr}, le signal est considéré comme apnéïque sinon, le segment est classé comme normal. Les résultats sont exposés dans la table 3.3.2. Chez les trois sujets restants, les paramètres temporels ne semblent pas être corrélés, d'une manière significative, à l'apparition de l'apnée. En vue des résultats, les épisodes d'apnée semblent pouvoir altérer la durée et la position de l'onde P (intervalle PR) d'une manière spécifique au sujet.

Tout au long de cette section, nous avons montré une application originale de l'approche CISA : la détection de l'apnée obstructive du sommeil par classement de forme de l'onde P. Cette étude est la première à déceler une corrélation entre altération de la forme de l'onde P et l'occurrence d'un épisode d'apnée obstructive du sommeil. Une limitation de l'étude est la fréquence relativement faible d'échantillonnage des signaux (128 Hz). L'utilisation d'enregistrements ECG échantillonnés à une fréquence supérieure pourrait améliorer les performances de l'analyse de forme. De plus, la mesure de variation de forme de l'onde P pourrait être combinée aux mesures existantes de variabilité du RR et de respiration extraite de l'ECG pour améliorer un peu plus les performances de classement. L'approche CISA présentée en chapitre 1 et appliquée dans cette étude à la détection de l'apnée a fait l'objet d'une soumission en revue (acceptée sous réserve de modifications mineures) en revue [44].

3.4 Fibrillation auriculaire et forme de l'onde P

La fibrillation auriculaire est causée par une multitude d'impulsions, générées par plusieurs foyers, provoquant une sorte de "tempête électrique" dans les oreillettes (voir figure 3.5). Ces stimulations multiples font vibrer les oreillettes au détriment de la contraction des ventricules. Toute activité synchronisée a disparu et par conséquent l'effet mécanique, c'est-à-dire la contraction coordonnée des oreillettes, n'a plus lieu. Le coeur perd environ 20% de sa force. Le ventricule peut momentanément compenser cette perte, mais à long terme l'épuisement de ses forces contractiles peut conduire à l'insuffisance cardiaque.

Récemment, il a été observé que les patients ayant eu des attaques de Fibrillation Auriculaire (FA) pouvaient présenter des défauts de conduction électrique dans les oreillettes mesurables sur l'onde P [126], [133]. Ces défauts de conduction sont dus aux altérations des propriétés électriques du tissu cardiaque par les attaques. Ils se traduisent au niveau de l'onde P, le potentiel issu de la propagation électrique dans les oreillettes, par des changements de sa forme.

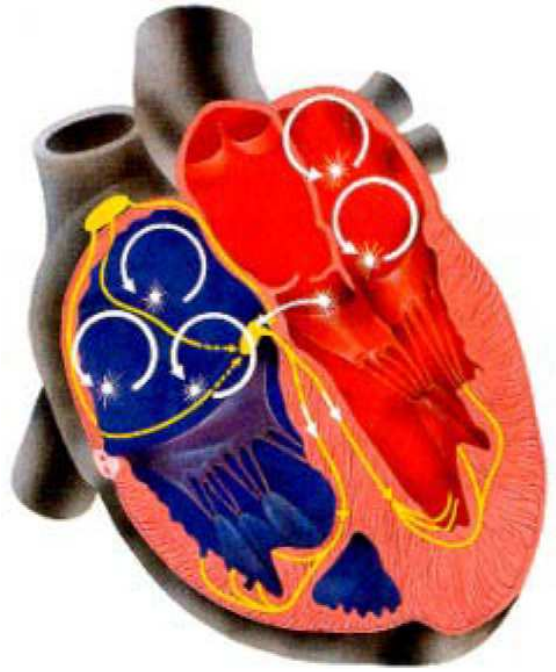


FIG. 3.5 – Génération de la fibrillation auriculaire (Image : Fondation Suisse de Cardiologie).

Un objectif intéressant serait d'étudier ces altérations comparativement à des signaux sains et pouvoir construire un critère permettant la détection du risque de FA. Carlson et al. [126] ont proposé une méthode paramétrique, basée sur un modèle d'états, pour classer les ondes P. Le principal inconvénient de ce type d'approche paramétrique est l'absence de lien direct vers une interprétation physiologique. Le but de notre étude est de proposer une méthode de classement de forme des signaux adaptée à la problématique. Cette approche emploie le concept d'égalité de forme au sens visuel qui est plus facilement accepté par les praticiens [15], [39]. La méthode proposée utilise l'algorithme des nuées dynamique couplé à la moyenne ISA, pour le calcul des centres de classes, et le critère MFR, pour mesurer l'écart de forme.

Pour cela, nous définissons la version de base du critère MFR. Elle consiste à calculer l'écart de forme sur toute la fonction φ qui lie les intégrales normées de deux signaux positifs s et v : $S(t) = V(\varphi(t))$. Ainsi, le critère a pour expression discrétisée :

$$\mathcal{C}(s,v) = \frac{1}{M}\sqrt{\sum_{i}^{M}(\varphi(t_j) - \alpha t_j - \beta)^2}$$

$$\mathcal{C}_{MFR}(s,v) = \frac{\mathcal{C}(s,v) + \mathcal{C}(s,v)}{2} \tag{3.1}$$

où M représente le nombre de points utilisés dans le calcul du critère. Les paramètres α et β sont estimés par regression linéaire sur toute la fonction φ. La deuxième opération a pour but de symmétriser le critère. Sous cette définition, le critère MFR mesure ainsi l'écart à la linéarité de la fonction φ, indicateur d'une variation de forme au sens visuel (voir section 1.3).

Stratégies	#Seg. Sains (S)	#Seg. Path. (P1)	#Seg. Path. (P2)	Sens. (%)	Spec. (%)
Num. 1	20	6	14	60	60
Num. 2	19	11	10	75	70

TAB. 3.4 – Classement de forme d'ondes P pour la détection de la FA.

Si nous ne disposons pas d'*a priori* sur la dispersion, nous pouvons utiliser une version modifiée, $\mathcal{C}_{1,MFR}$, du critère $\mathcal{C}$, qui cherche à séparer au mieux les deux signaux s et v. Elle a pour expression :

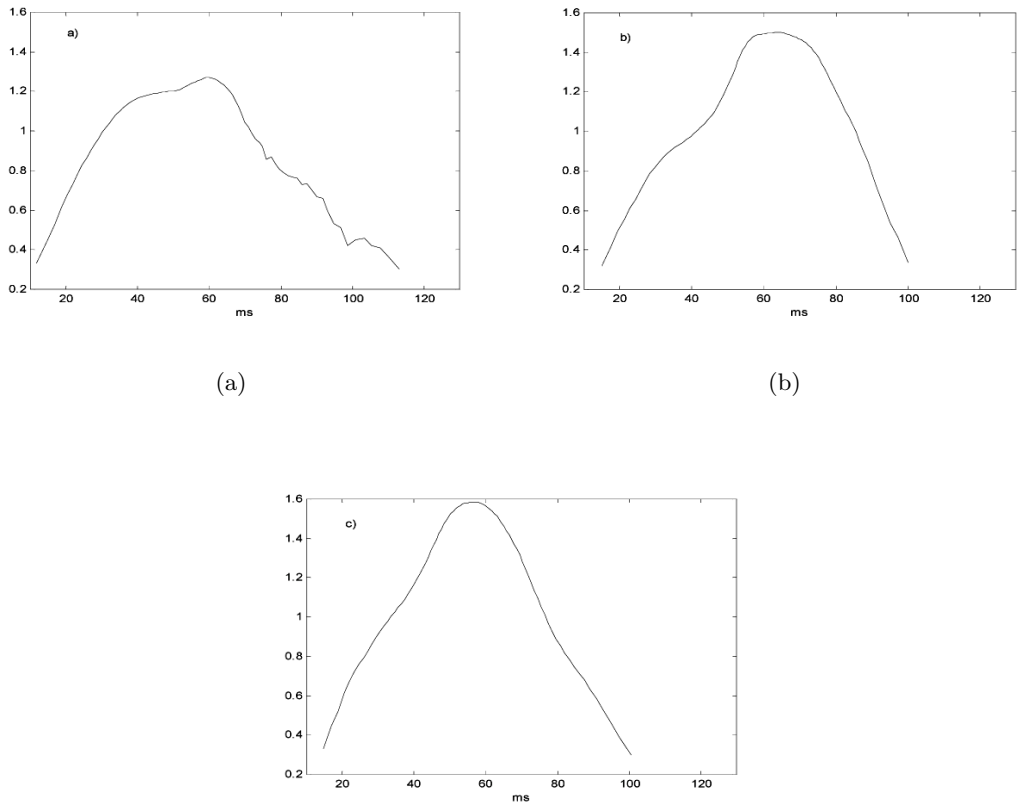
$$\begin{aligned} \mathcal{C}_i'(s,v) &= \Big(\frac{1}{i}\sum_{j=1}^{i}(\varphi(t_j)-\alpha_i t_j-\beta_i)^2 + \frac{1}{M-W-i-1}\sum_{j=i+W+1}^{M}(\varphi(t_j)-\alpha_i t_j-\beta_i)^2\Big)^{\frac{1}{2}} \\ \mathcal{C}(s,v) &= max_i(\mathcal{C}_i'(s,v)) \end{aligned} \tag{3.2}$$

où W est une fenêtre utilisée pour estimer α_i et β_i par régression linéaire sur une portion de φ. En fait, on mesure l'écart maximal entre φ et une estimée de sa tangente.

La deuxième variante du critère est spécifique à l'application. En effet, sur les ondes P pathologiques, il a été noté plusieurs types d'altérations de forme. Ces types semblent être liés à la localité du défaut de conduction (oreillette droite ou gauche). Les deux types engendrent une asymétrie sur l'onde P [133]. Nous allons exploiter cette information *a priori* pour concevoir un critère MFR modifié, $\mathcal{C}_{2,MFR}$ capable de discerner entre les deux types d'altérations. Pour cela, nous utilisons la même expression que la version de base. La différence réside dans l'estimation des paramètres α et β sur un intervalle $j = 1, ..., L$.

Pour classer les signaux, nous élaborons deux stratégies. La première stratégie consiste à définir 3 classes en utilisant l'algorithme des nuées dynamiques et le critère $\mathcal{C}_{1,MFR}$. Les classes correspondent aux signaux sains (S), pathologique 1 (P1) et pathologique 2 (P2). Ces deux dernières classes correspondent respectivement à un défaut de conduction dans l'oreille gauche et droite respectivement.
La deuxième stratégie est à deux étapes. La première étape consiste à classer, à l'aide du critère $\mathcal{C}_{2,MFR}$, les signaux en deux classes (S+P2) et P1. En effet, le critère détecte le premier type de déformation, initialisation rapide de l'onde P et extinction lente qui correspondrait à un défaut sur l'oreillette gauche [133]. La deuxième étape nécessite d'inverser les signaux p_i de la classe (P2+S) en temps :$p_i'(t) = p_i(T_i - t)$ avec T_i qui est le support temporel de p_i. Cette étape permet de détecter le deuxième type d'altération de forme, inverse du premier, et indicateur d'un défaut de conduction de l'oreillette droite Par la suite, nous appliquons la même procédure de classement employant $\mathcal{C}_{2,MFR}$ pour classer les signaux de (S+P2) en S et P2. Pour éviter la contamination en forme des centre de classe, nous utilisons un seuillage des signaux à moyenner sur la base du critère employé.

Nous testons les méthodes proposées pour classer des ondes P issues de 20 enregistrements de 1 minute d'ECG, échantillonnés à 1 kHz, de patients ayant souffert d'épisodes de FA et 20 enregistrements sains. Les signaux ont été acquis au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Brest, France par l'équipe de Prof. J. J. Blanc. les ondes P de chaque segment ont été segmentées par des praticiens et corrigées en ligne de base. Pour l'opération de classement, chaque segment est représenté par la moyenne ISA, sur environ une série de 35 battements, des ondes P concernées.



(a) (b)

(c)

FIG. 3.6 – Centre de classe ISA finaux pour les signaux (a) pathologiques P1, (b) pathologiques P2 et (c) sains (S).

Pour chaque stratégie de classement, nous obtenons les résultats exposés dans la table 3.4. Nous illustrons ces résultats sur la figure 3.6 où nous exposons les centres ISA finaux pour la stratégie 2. Les fonctions φ sont calculées sur $M = 89$ points. Pour le calcul des critères, nous fixons les valeurs $W = 45$ et $L = 36$.

En accord avec les résultats, nous observons une bonne détection des patients dans la classe P1 particulièrement avec la stratégie 2 (9/11 signaux bien classés contre 6/6 pour l'approche 1). Les différences de forme avec les enregistrements sains et pathologiques P2 sont importants. Au contraire, les patients de la classe P2 semblent difficiles à détecter par l'approche. Cela est principalement dû aux faibles différences de forme des signaux avec les signaux sains. Pour cette classe, la stratégie 2 fait mieux que la première (6/10 bien classés contre 6/14). De la même manière pour les enregistrements sains, les résultats de la seconde approche sont meilleurs (14/19 enregistrements bien classés contre 12/20).

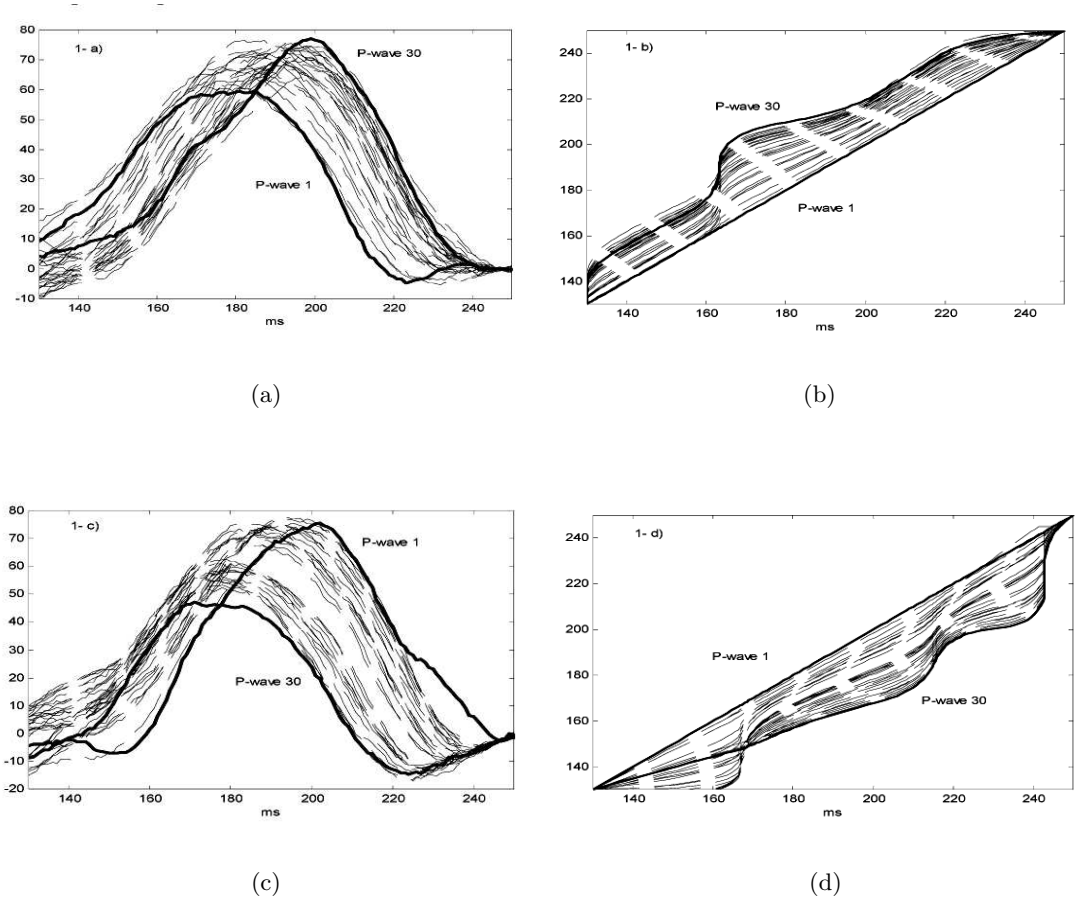
D'après la figure 3.6, la forme dominante, asymétrique, des ondes P de la classe P1 est bien caractérisée par une montée rapide et une descente lente avec un allongement de la durée de l'onde. A l'inverse, la forme de la classe P2 a les caractéristiques inverses avec conservation du support. L'onde P saine est caractérisée par une forme quasi symétrique. Toutes ces observations sont pertinentes avec les observations de la littérature [133]. Les erreurs de classement obtenues par nos approches peuvent s'expliquer par plusieurs hypothèses :
- L'utilisation d'un critère de similarité sous optimal pour l'application.
- La présence de plus de deux classes pathologiques dans les signaux.
- Une variabilité de forme naturelle qui rend le classement de forme difficile.
- La présence d'enregistrements de personnes présentant des défauts de conduction mais n'ayant pas encore fait d'épisodes de fibrillation.

L'application présentée illustre la possibilité d'adapter les méthodes d'analyse de forme présentées à reconnaître des formes particulières selon l'application et l'*a priori* que l'on possède. Cette étude a fait l'objet d'une publication [40].

3.5 Etude d'évolution de forme durant l'effort

Il est bien connu que, durant l'exercice, le système nerveux sympathique devient actif chez les personnes saines. Cette activation a pour effet d'augmenter le rythme cardiaque et de diminuer la durée de l'onde P [134]. Cette information peut aider à mieux détecter certaines pathologies comme la fibrillation auriculaire [134]. En plus de la durée de l'onde P, l'analyse de forme est pertinente et liée directement à l'activité électrique des oreillettes comme décrit précédemment. L'étude présente s'intéresse à décrire l'influence de l'effort sur la forme de l'onde P à travers l'analyse de lois d'évolution de forme en exercice et en récupération. Pour effectuer cette tâche, nous utiliserons une méthode de recalage de courbes : l'approche SMR décrite en chapitre théorique. Cette permet de lier les ondes P à travers des transformations temporelles non linéaires. Sous une hypothèse de structure commune, elle permet un suivi de forme précis suivant l'évolution d'un état (ici exercice).

Pour cela, nous étudierons deux enregistrements ECG ($f_{ech} = 1$ kHz) sous exercice à charge maximale graduée (vélo) suivi d'arrêt abrupt de l'exercice. Ces enregistrements sont issus d'un couple de sujets masculins (A et B). Après 5 min. d'échauffement, le test consiste en un exercice de 8 min. à charge progressive linéaire de 60% à 100% VO2max (consommation d'oxygène



(a) (b)

(c) (d)

FIG. 3.7 – Evolution de la forme de l'onde P de l'enregistrement A : (a) en phase d' exercice, (b) les warping associés (relatifs à l'onde 1), (c) en phase de récupération et (d) les warping associés (relatif à l'onde 1).

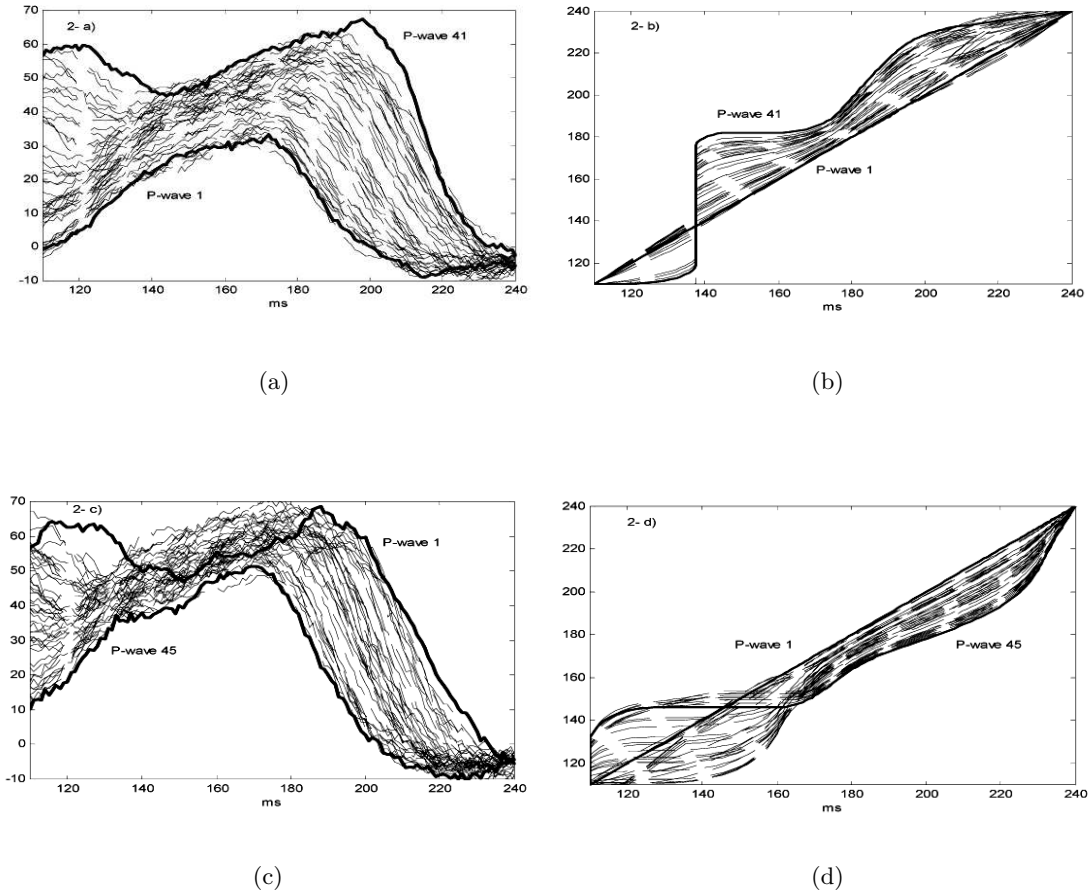


FIG. 3.8 – Evolution de la forme de l'onde P de l'enregistrement B : (a) en phase d' exercice, (b) les warping associés (relatifs à l'onde 1), (c) en phase de récupération et (d) les warping associés (relatifs à l'onde 1).

maximale), suivi d'un arrêt immédiat brutal. Les signaux ECG sont simultanément enregistrés. Par la suite, ils sont segmentés en deux parties : une partie exercice et une partie récupération. Pour extraire la loi d'évolution de forme, la méthode SMR est appliquée sur plusieurs signaux représentatifs de portions différentes le long de l'enregistrement. Les paramètres de l'approche sont fixés à $q = 3$ et $p = 9$. Ainsi, des formes significatives d'onde P sélectionnées des deux parties de l'enregistrement sont liées ensemble par l'approche. Pour la représentation des warping, l'axe temporel de référence est pris correspondant au début de chaque partie (exercice et récupération).

- *Enregistrement A :* l'enregistrement ECG de ce patient contient approximativement 2800 battements cardiaques (définis sur 250 points) segmentés et alignés sur le complexe QRS. Pour la partie exercice, 30 signaux, moyennés sur 10 battements successifs pour améliorer le RSB, sont sélectionnés à partir du 350^{eme} battement, à un pas de 50 battements (la fin de l'exercice est aux environs du 2200 battement). Pour la partie exercice, nous extrayons 30 ondes P, moyennées sur 6 battements successifs, du 2310^{eme} battement et à un pas de 10 battements. Les ondes P sélectionnées sont définies sur 120 points. Nous appliquons la méthode SMR pour recaler ces

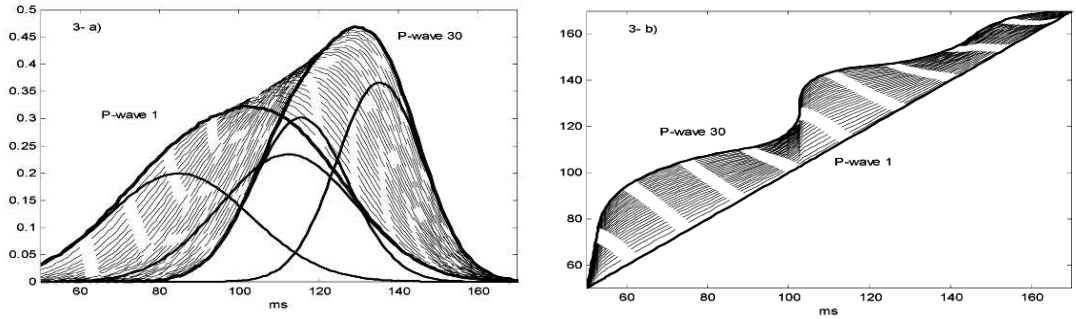
signaux. Nous exposons dans la figure 3.7, les warping estimés et transformés $\tilde{h}_i = h_i \circ h_{ref}^{-1}$, où h_{ref} est l'axe de référence choisi. Dans l'étude il correspond à $h_{ref} = h_1$ au premier signal de chaque lot (début de l'évolution de forme). Les résultats pour les deux parties du signal sont exposés. Nous pouvons voir les profils d'évolution des warping, changeant la forme, et les ondes P correspondantes. Nous pouvons remarquer une évolution de forme réversible de la forme de début (onde P "1" et onde P "30"). En effet, pour la partie exercice et en plus d'une diminution de la durée de l'onde P, selon que le rythme cardiaque augmente, nous remarquons une évolution asymétrique de forme caractéristique. Cette évolution consiste en la transformation d'une onde P initiale quasi symétrique et à sommet plat vers une onde P asymétrique, à initialisation rapide et extinction rapide, dotée d'un pic. Pour la phase de récupération, on observe un phénomène inverse. Nous pouvons voir aussi ce phénomène reversible sur les warping. Les warping de la phase de récupération semblent proches des fonctions inverses des warping de la phase d'exercice (surtout dans la partie 160,220 ms). La déformation rapide des warping en (b) avant la première bosse (à 170 ms) génère une dilatation source d'initiation lente et d'assymétrie. La partie à pente douce des warping (après 170 ms) indique une compression temporelle transformant le sommet plat en pic. Ces observations illustrent une lecture possible des altérations de forme sur les warping.

- *Enregistrement B :* l'enregistrement complet de ce patient contient environ 3000 battements traités de la même manière que précédemment. Pour la phase d'exercice, nous sélectionnons 41 signaux (début au 535^{eme} batt., moyenne sur 10 batts. au pas de 45 batts., fin de l'exercice au 2600^{eme} batt.). Pour la partie récupération, nous sélectionnons 45 batts. (début au 2600^{eme} batt., moyenne sur 6 batts. au pas de 8 batts.). Nous appliquons l'approche SMR pour réaligner les signaux et estimer les warping de chaque phase. Nous exposons les résultats sur la figure 3.8. Les ondes P sont définies sur 130 points. Nous pouvons observer la superposition progressive de l'onde T du battement précédent à l'onde P. Cette incursion de l'onde T est due à la diminution de l'intervalle RR (entre battements). Ce phénomène rend l'interprétation des résultats moins évidente. Par contre, l'influence de l'onde T n'explique pas l'évolution réversible de forme de l'onde P. En effet, et surtout dans la dernière partie du signal (au delà de 180 ms), nous observons, sur les warping à l'exercice, une pente douce (plus marquée que pour l'enregistrement A) est qui génére un pic et une extinction rapide de l'onde P. Ce point indique la présence du même phénomène réversible d'évolution de forme décrit sur l'enregistrement A. Pour améliorer l'observation du phénomène, une estimation de l'onde T peut être envisagée afin de retrouver l'onde P original par soustraction de cette onde estimée. Une technique de moyennage synchrone, utilisant l'approche de Woody [9], et prenant en compte ce problème a été récemment proposée au sein de l'équipe [135].

- *Simulation :* afin de comprendre les mécanismes physiologiques responsables de cette évolution, nous proposons un modèle simple de génération de l'onde P. Il consiste en la superposition de deux signaux, g_G et g_D décalés et de forme gaussienne. Ces signaux représentent la contribution au signal des oreillettes gauche et droite respectivement. Ce modèle nous permet de décrire un modèle d'évolution de l'onde P, définis sur 120 points dans l'intervalle [50,170] ms, sur $N = 30$ instants t_i :

$$P_i(t) = A_G g_G(t, \sigma_{i,G}, m_{i,G}) + A_D g_D(t, \sigma_{i,D}, m_{i,D}), i = 1, ..., N \tag{3.3}$$

avec $\sigma_{i,G} = \sigma_{0,G} - \alpha t_i$,$\sigma_{i,D} = \sigma_{0,D} - \alpha t_i$,$m_{i,G} = m_{0,G} + \beta_G t_i$ et$m_{i,D} = m_{0,D} + \beta_D t_i$. Les valeurs des différents paramètres sont : $A_G = 10$, $A_D = 9$, $\alpha = 0.16$, $\beta_G = 0.4$, $\beta_D = 0.6$, $\sigma_{0,G} = 19$, $\sigma_{0,D} = 20$, $m_{0,G} = 105$ ms et $m_{0,D} = 75$ ms. Pour la sélection des instants de génération de l'onde P durant l'exercice, nous utilisons une loi quadratique $t_i = \sqrt{150(i-1)}$. En effet, elle correspond bien à une sélection, linéaire en indice, des battements, tout au long de l'exercice,



(a) (b)

FIG. 3.9 – Simulation de l'évolution de forme de l'onde P durant l'exercice avec en (a) les ondes P simulées et (b) les warping associés (relatifs à l'onde 1).

qui se combine à un phénomène d'accélération du rythme cardiaque (raccourcissement des intervalles entre battements). Nous pouvons voir sur la figure 3.9, le résultat de cette simulation. Nous supposons que la contribution de l'oreillette gauche, en plus d'être décalée relativement à l'oreillette droite, est légèrement plus importante avec un support un peu plus étroit. Cela semble cohérent si l'on observe l'anatomie du coeur (oreillette gauche plus volumineuse que la droite et plus éloignée du site d'excitation). Nous observons une évolution de forme ressemblante aux données réelles. Cette ressemblance peut être constatée sur les signaux comme sur les warping associés. La simulation proposée permet d'avancer l'hypothèse suivante concernant l'origine du phénomène observé. Durant l'exercice, le rythme cardiaque augmente et la vitesse de conduction électrique(propagation des potentiels d'action) semble augmenter aussi. Cela se traduit par une diminution de support de l'onde P et une augmentation d'amplitude causées par un synchronisme accru des contributions des fibres cardiaques. En même temps, les potentiels composites des oreillettes semblent se rapprocher suivant l'augmentation de la vitesse de conduction. Ces observations sont déduites à partir de l'analyse du comportement des paramètres du modèle. Ces variations temporelles non linéaires semblent induire, en plus d'une diminution de durée de l'onde P, l'évolution de forme décrite expérimentalement. La phase de récupération peut être expliquée de la même manière en inversant le processus (retour à la normale de la vitesse de conduction et désynchronisme des contributions des fibres cardiaques). Il serait intéressant d'estimer les paramètres, physiologiquement interprétables, du modèle présenté sur des signaux réels en prenant compte d'une possible incursion de l'onde T. Les résultats obtenus dans cette section ont été publiés dans [136].

3.6 Conclusion

A travers les applications présentées, nous avons illustré le potentiel des méthodes proposées d'analyse de forme de l'onde P de l'ECG dans la détection de pathologie et l'étude de mécanismes physiologiques que ce soit au repos ou au cours d'un effort. Ces techniques pourraient être étendues à l'analyse des autres ondes (QRS et T) du signal ECG.

En particulier, on a pu montrer pour la première fois que la prise en compte de la variabilité forme d'une onde (l'onde P) de l'ECG permettait d'établir une relation directe, dans les cas

traités, avec l'apparition d'apnée du sommeil. L'analyse de forme et ici un complément, utile et original qui s'offre au praticien, à l'analyse des variations du rythme cardiaque pour le dépistage de l'apnée à partir de l'ECG.

Conclusion Générale

En conclusion générale, nous pouvons reprendre les points essentiels développés dans cette thèse. L'objectif initial était double, théorique et applicatif. La partie théorique commence par analyser et comparer les diverses approches qui traitent de la forme des signaux et de la mesure de leur variabilité. Deux familles d'approches ont été identifiées, celles qui modèlisent les variations par des fonctions composées avec les signaux eux mêmes (type warping) et celles qui passent par leurs intégrales normées, en supposant ou rendant les signaux positifs. Une étude comparative a permis de cerner leurs analogies et leurs différences ce qui devrait permettre d'éclairer, pour une application donnée, la démarche du praticien.
L'apport théorique majeur a été de proposer une nouvelle méthode (CISA) permettant de calculer un centre de gravité des formes d'un ensemble donné de signaux, à l'aide d'une vraie distance (distance L^2 appliquée aux fonctions de répartitions inverses réalignées sur un même support). Cette technique qui s'appuie sur la méthode ISA apporte une solution au calcul de différence de forme "intrinsèque" c'est à dire qui reste invariante pour toutes les transformations qui ne modifient pas la forme, en l'occurrence le groupe affine.
Une technique dérivée de CISA, dite de "forme noyau" (Core Shape Model) a également été proposée en ne considérant comme "déformation", dans les transformations de réalignement dans le support commun, que la partie qui ne se modélise pas par un polynôme de degré k fixé.

La motivation du travail théorique est en fait l'application à des problèmes actuels posés par la médecine ou l'électrophysiologie. Le premier domaine d'application qui tourne autour de la compréhension de l'acouphène, pose pratiquement des problèmes d'interprétation sur l'altération de la génération et la propagation des potentiels d'actions sur toute la chaîne auditive (nerf et relais auditifs). De nombreuses avancées, notamment dans la modélisation, devraient être publiées ultérieurement.

Le deuxième domaine, l'électrocardiographie, et plus particulièrement la forme de l'onde P, a permis d'obtenir des résultats significatifs. Le plus novateur est certainement d'avoir établi que l'apnée du sommeil pourrait se détecter, rien qu'en mesurant, grâce à notre approche, la variation de forme de l'onde P.

Ce travail devrait pouvoir s'illustrer dans d'autres applications et permettre un dialogue plus précis avec le médecin qui cherche à prendre en compte une variation de forme d'un signal.

Bibliographie

[1] R. Pujol. *Promenade autour de la cochlée.* Fac. Med. IURC Montpellier : http ://www.iurc.montp.inserm.fr/cric/audition.

[2] D. H. Johnson. Point process models of single-neuron discharges. *J. Comput. Neurosci*, 3 :275–299, 1996.

[3] I. Sendowski, F. Raffin, and D. Clarençon. Spectrum of neural electrical activity in guinea pig cochlea : Effects of anaesthesia regimen, body temperature and ambient noise. *Hear. Res.*, 211 :63–73, 2006.

[4] A. Kuhn, S. Rotter, and A. Aertsen. Correlated input spike trains and their effects on the response of the leaky integrate-and-fire neuron. *Neurocomp.*, 44-46 :121–126, 2002.

[5] Y. Cazals, K. C. Horner, and Z. W. Huang. Alterations in average spectrum of cochleoneural activity by long-term salicylate treatment in the guinea pig : a plausible index of tinnitus. *J. Neurophysiol.*, 8 :2113–2120, 1998.

[6] J. O. Ramsay and B. W. Silverman. *Functional Data Analysis.* Springer series in Statisitics. New York : Springer, 1997.

[7] T. Gasser and A. Kneip. Searching for structure in curve samples. *JASA*, 90(432) :1179–1187, December 1995.

[8] J. O. Ramsay and X. Li. Curve registration. *J. R. Statistic. Soc. B*, 60 :351–363, 1998.

[9] C. Woody. Characterization of an adaptative filter for the analysis of variable latency neuroelectric signals. *Med. Biol. Eng.*, 5 :539–553, 1967.

[10] D. Pham, J. Möcks, W. Köhler, and T. Gasser. Variable latencies of noisy signals : estimation and testing in brain potential data. *Biometrika*, 74 :525–533, 1987.

[11] P. Jaskowski and R. Verleger. Amplitudes and latencies of single trial erp's estimated by a maximum-likelihood method. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 46 :987–993, 1999.

[12] B. W. Silverman. Incorporating parametric effects into functional principal components analysis. *J. R. Statist. Soc. B*, 57 :673–89, 1995.

[13] K. Wang and T. Gasser. Alignment of curves by dynamic time warping. *Ann. Statist.*, 25 :1251–1276, 1997.

[14] D. Gervini and T. Gasser. Self-modelling warping functions. *J. Roy. Stat. Soc. B*, 66 :959–971, 2004.

[15] H. Rix, O. Meste, and W. Muhammad. Averaging signals with random shift and time scale fluctuations. *Meth. Inf. Med.*, 43 :13–16, 2004.

[16] J. Bigot. *Recalage de signaux et analyse de variance fonctionnelle par ondelettes. Applications au domaine biomédical.* Thèse de doctorat en mathématiques appliquées, Université Joseph Fourier, Grenoble, France, 2003.

[17] H. Sakoe and S. Chiba. Dynamic programming algorithm optimization for spoken word recognition. *IEEE Trans. Acoust. Speech Signal Process.*, 26 :43–49, 1978.

[18] K. Wang and T. Gasser. Synchronizing sample curves nonparametrically. *Ann. Stat.*, 27 :439–460.

[19] A. Kneip and T. Gasser. Statistical tools to analyze data representing a sample of curves. *Ann. Statist.*, 20 :1266–1305, 1992.

[20] G. M. James. Curve alignment by moments. *J. Am. Stat. Ass. (paper under review)*, 2005.

[21] X. Liu and H. G. Müller. Functional convex averaging and synchronization for time-warped random curves. *J. Am. Stat. Ass.*, 99 :687–699, 2004.

[22] B. B. Ronn. Nonparametric maximum likelihood estimation of shifted curves. *J. Roy. Stat. Soc. B*, 63 :243–259, 2001.

[23] A. Kneip, X. Li, K. B. Mac Gibbon, and J. O. Ramsay. Curve registration by local regression. *Can. J. Stat.*, 28 :19–29, 2000.

[24] C. Bugli. *Statistical tools for the analysis of event-related potentials in electroencephalograms.* Phd thesis in statistics, Université Catholique de Louvain, Belgium, 2006.

[25] J. Bigot. Landmark-based registration of curves via the continuous wavelet transform. *To appear in J. of Comp. and Graph. Statist*, 2006.

[26] H. Huang and B. Jansen. Eeg waveform analysis by means of dynamic time-warping. *Int. J. Biomed. Comput.*, 17 :135–144, 1985.

[27] T. Picton, M. Hunt, R. Mowrey, R. Rodriguez, and J. Maru. Evaluation of brainstem auditory evoked potentials using dynamic time warping. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 71 :212–225, 1988.

[28] L. Gupta, D. Molfese, R. Tammana, and P. Simos. Nonlinear alignment and averaging for estimating the evoked potentials. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 43, 1996.

[29] D. Cuesta. Dynamic time warping applied to the clustering of electrocardiographic signals. pages 504–505, Vienna, 1999. Proc. EMBEC99.

[30] K. Wang, H. Begleiter, and B. Porjesz. Warp-averaging event-related potentials. *Clin. Neurophysiol.*, 112 :1917–1924, 2001.

[31] H. Sadeghi, P. A. Mathieu, S. Sadeghi, and H. Labelle. Continuous curve registration as an intertrial gait variability reduction technique. *IEEE Trans. Neural. Syst. Rehab. Eng.*, 11(1) :24–30, 2003.

[32] Y. Munoz Maldonado, J. G. Staniswalis, L. N. Irwin, and D. Byers. A similarity analysis of curves. *Can. J. Stat.*, 30(3) :373–381, 2002.

[33] T. Gasser and H. Müller. Estimating regression functions and their derivatives by the kernel method. *Scand. J Statist.*, 11 :171–185, 1984.

[34] R.E. Bellman and S.E. Dreyfus. *Applied Dynamic Programming.* Princeton Univ. Press, 1962.

[35] H. Rix and J. P. Malengé. detecting small variations in shape. *IEEE trans. Syst. Man Cybern.*, SMC 10(1) :90–96, February 1980.

[36] H. Rix. Le traitement des formes en chimie analytique. *Analytica Chimica Acta*, 191 :467–472, 1986.

[37] H. Rix and J. P. Malengé. Detection of an impurity 1 perc. at low resolution 0.25. *J. High Res. Chrom. Comm.*, 3(4) :172–176, 1983.

[38] S. Boudaoud, H. Rix, and O. Meste. Integral shape averaging and structural average estimation : A comparative study. *IEEE Trans. Sig. Proc.*, 53(10) :3644–3650, October 2005.

[39] H. Rix, S. Boudaoud, and O. Meste. Clustering signal shapes : Applications to P-waves in ECG. In *Proc. EMBEC*, pages 364–365, vienna, 2002.

[40] S.Boudaoud, H.Rix, J.J. Blanc, J.C. Cornilly, and O.Meste. Integrated shape averaging applied to AF detection. In *IEEE Computers in Cardiology*, pages 125–128, 2003.

[41] W. H. Lawton, E. A. Sylvestre, and M. S. Maggio. Self modeling non linear regression. *technometrics*, 14(3) :513–532, 1972.

[42] S. Boudaoud, H. Rix, and O. Meste. Providing sample shape statistics with FCA and ISA approaches. In *Stat. Sig. Proc. IEEE Worshop SSP'05*, Bordeaux, Jul. 22-25 2005.

[43] S. Boudaoud, C. Heneghan, H.Rix, O.Meste, and C O'Brien. P-wave shape changes observed in the surface electrocardiogram of subjects with obstructive sleep apnoea. In *IEEE Computers in Cardiology*, pages 359–362, September 2005.

[44] S. Boudaoud, H. Rix, O. Meste, C. Heneghan, and C. O'Brien. Corrected integral shape averaging applied to obstructive sleep apnea detection from the electrocardiogram. *JASP EURASIP (in review)*, 2006.

[45] J. O. Ramsay. Estimating smooth monotone functions. *J. R. Statist. Soc. B*, 60 :365–375.

[46] W. Härdle, H. Liang, and J. Gao. *Partially linear models.* New York : Springer Verlag, 2000.

[47] N. E. Heckman. Spline smoothing in partly linear models. *J. R. Statist. B*, 48 :244–248, 1986.

[48] R. L. Eubank, E. L. Kambour, J. T. Kim, K. Klipple, C. S. Reese, and M. Schimek. Estimation in partially linear models. *Comput. Statist. Data Anal.*, 29 :27–34, 1998.

[49] M. G. Schimek. Estimation and inference in partially linear models with smoothing splines. *J. Stat. Plan. and Inf.*, 91 :525–540, 2000.

[50] P. Speckman. Kernel smoothing in partial linear models. *J. R. Statist. Soc. B.*, 50 :413–436, 1988.

[51] X. W. Chang and L. Qu. Wavelet estimation of partially linear models. *Comput. Statist. Data Anal.*, 47 :31–48, 2004.

[52] J. M. Fadili. Penalized partially linear models using sparse representations with an application to fmri time series. *IEEE Trans. Sig. proc.*, 53(9), 2005.

[53] G. Wahba. *Spline models for observational data.* SIAM, Philadelphia, 1990.

[54] J. D. Carew, G. Wahba, X. Xie, E. V. Nordheim, and E. Meyerand. Optimal spline smoothing of fMRI time series by generalized cross-validation. *NeuroImage*, 18 :950–961, 2003.

[55] P. J. Green and B. W. Silverman. *Nonparametric regression and generalizes linear models. A roughness penalty approach.* Chapman and Hall, London, 1994.

[56] J. O. Ramsay and B. W. Silverman. *Applied functional data analysis.* New York : Springer Verlag, 2002.

[57] T. Gasser, H. G. Müller, W. Köhler, L. Molinari, and A. Prader. Nonparametric regression analysis of growth curves. *Ann. Statist.*, 12 :210–229, 1984.

[58] B. Khaddoumi, H. Rix, O. Meste, M. Fereniec, and R. Maniewski. Body surface ECG signal shape dispersion. *à paraître dans IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, 2006.

[59] A. K. Jain, R. P. W. Duin, and J. Mao. Statistical pattern recognition : A review. *IEEE trans. Patt. Ana. and Mach. Intel.*, 22(1) :4–37, January 2000.

[60] C. D. Geisler. *From Sound to Synapse : Physiology of the mammalian ear.* oxford university press, 1998.

[61] P. Dallos. The active cochlea. *J. Neurosci*, 12(12) :4575–4585, December 1992.

[62] M. C. Liberman. Auditory-nerve response from cats raised in a low-noise chamber. *J. Acoust. Soc. Am.*, 63(2) :442–455, 1978.

[63] J.P. Kelly. *Hearing*, chapter 32, pages 481–499. Eds. new york : Elseviers edition, 1991.

[64] G. Von békésy. *Experiments in hearing*. New York : McGraw-Hill, 1960.

[65] (online book) Dep. Neurophysiol, University of Wisconsin - Madison. http ://www.neurophys.wisc.edu/hb/textbook. *Hearing and Balance*.

[66] M. C. Teich and S. M. Khanna. Pulse-number distribution for the neural spike train in the cat's auditory nerve. *J. Acoust. Soc. Am.*, 77(3) :1110–1128, 1985.

[67] R. Dauman and J. M. Aran. L'électrocochléographie. *Cah. oto-rhino-laryngol. chir. cervico-fac. audiophonol.*, 31(2) :73–126, 1996.

[68] D. M. Baguley. Mechanism of tinnitus. *Brit. Med. Bul.*, 63 :195–212, 2002.

[69] J. J. Eggermont and L. E. Roberts. The neuroscience of tinnitus. *TRENDS in Neurosciences*, 27(11), November 2004.

[70] C. Cuny. *Processus cognitifs et perennisation de l'acouphène*. PhD thesis, Lumière Lyon 2, 2002. Thèse de doctorat en psychologie cognitive.

[71] Y. Cazals. Auditory sensori-neural alterations induced by salicylate. *Prog. Neurobiol.*, 62 :583–631, 2000.

[72] P. J. Jastreboff. Phantom auditory perception (tinnitus) : mechanisms of generation and perception. *Neurosci. Res.*, 8 :221–254, 1990.

[73] P.J. Jastreboff and J.W. Hazell. A neurophysiological approach to tinnitus : clinical implications. *Brit. J. Aud.*, 27 :7–17, 1993.

[74] E. L. Lepage. *A model for cochlear origin of subjective tinnitus : excitatory drift in the operating point of inner hair cells.* Jack A. Vernon and Aage R. Moller Mechanisms of Tinnitus (Vol.Chapter 11pp. 115-148). Boston : Allyn and Bacon., 1995.

[75] Z. W. Huang, Y. Luo, Z. Wu, R. O. Jones, and H. B. Zhao. Paradoxical enhancement of active cochlear mechanics in long term administration of salicylate. *J. Neurophysiol.*, 93 :2053–2061, 2005.

[76] M. J. Guitton, J. Caston, J. Ruel, R. M. Johnson, R. Pujol, and J. L. Puel. Salicylate induces tinnitus through activation of cochlear nmda receptors. *J. Neurosci.*, 23 :3944–3952, 2003.

[77] E. F. Evans and T. A. Borerwe. Ototoxic effects of salicylates on the responses of single cochlear nerve fibres and on cochlear potentials. *Br. J. Audiol.*, 16 :101–108, 1982.

[78] N.Y. Kyang, E. Moxon, and R. Levine. Auditory-nerve activity in cats with normal and abnormal cochleas. In *Sensorineural Hearing Loss*, pages 241–276. Wolstenholm, G.E.W. and Knight, J. eds, 1970.

[79] P. H. Stypulowsky. Mechanisms of salicylate ototoxicity. *Hear. Res.*, 46 :113–146, 1990.

[80] M. Mü ller, R. Klinke, W. Arnold, and E. Oestreicher. Auditory nerve fibre responses to salicylate revisited. *Hear. Res.*, 183 :37–43, 2003.

[81] M. Mulheran. The effects of quinine on cochlear nerve fibre activity in the guinea pig. *Hear. Res.*, 134 :145–152, 1999.

[82] C. E. Schreiner and R. L. Synder. A physiological animal model of peripheral tinnitus. In *Proceedings of 3rd International Tinnitus Seminar*, pages 100–106. H. Feldmann. Karlsruhe : Harsch Verlag, 1987.

[83] W. H. Martin, J. W.Schwegler, J. Scheibelhoffer, and M. L. Ronis. Salicylate-induced changes in cat auditory nerve activity. *Laryngoscope*, 103 :600–604, June 1993.

[84] Y. Cazals and Z. W. Huang. Average spectrum of cochlear activity : a possible synchronized firing, its olivo-cochlear feedback and alterations under anaesthesia. *Hear. Res.*, 10 :81–92, 1996.

[85] C. M. McMahon and R. B. Patuzzi. The origin of the 900 hz spectral peak in spontaneous and sound-evoked round-window electrical activity. *Hear. Res.*, 173 :134–152, 2002.

[86] G. D. Chen and P. J. Jastreboff. Salicylate-induced abnormal activity in the inferior colliculus of rats. *Hear. Res.*, 82 :158–178, 1995.

[87] J. J. Eggermont and M. Kenmochi. Salicylate and quinine selectively enhance spontaneous firing rates in secondary auditory cortex. *Hear. Res.*, 117 :149–160, 1998.

[88] K. Ochi and J. J. Eggermont. Effects of salicylate on neural activity in cat primary auditory cortex. *Hear. Res.*, 95 :63–76, 1996.

[89] J.A. Kaltenbach, J. D. Rachel T. A. Mathog, J. Zhang, P. R. Falzarano, and M. Lewandowski. Cisplatin-induced hyperactivity in the dorsal cochlear nucleus and its relation to outer hair cell loss : relevance to tinnitus. *J. Neurophysiol.*, 88 :699–714, 2002.

[90] K. Ochi and J. J. Eggermont. Effects of quinine on neural activity in cat primary auditory cortex. *Hear. Res.*, 105 :105–118, 1997.

[91] A. J. Norenã and J.J Eggermont. Changes in spontaneous neural activity immediately after an acoustic trauma : implications for neural correlates of tinnitus. *Hear. Res.*, 183 :137–153, 2003.

[92] G.M. Gerken, P.S. Hesse, and J.J. Wiorkowski. Auditory evoked responses in control subjects and in patients with problem-tinnitus. *Hear. Res.*, 157 :52–64, 2001.

[93] N. Weisz, S. Moratti, M. Meinzer, K. Dohrmann, and T. Elbert. Tinnitus perception and distress is related to abnormal spontaneous brain activity as measured by magnetoencephalography. *PLOS Med.*, 2(6) :546–553, 2005.

[94] V. Walpurger, G. Hebing-Lennartz, H. Denecke, and R. Pietrowsky. Habituation deficit in auditory event-related potentials in tinnitus complainers. *Hear. Res.*, 181 :57–64, 2003.

[95] J. A. Kaltenbach. The dorsal cochlear nucleus as a participant in the auditory, attentional and emotional components of tinnitus. *Hear. Res.*, 216-217 :224–234, 2006.

[96] J. A. Kaltenbach. Tinnitus as a plastic phenomenon and its possible neural underpinnings in the dorsal cochlear nucleus. *Hear. Res.*, 206 :200–226, 2005.

[97] T. J. Brozoski and C. A. Bauer. The effect of dorsal cochlear nucleus ablation on tinnitus in rats. *Hear. Res.*, 206 :227–236, 2005.

[98] R. Schaette and R. Kempter. Development of tinnitus-related neuronal hyperactivity through homeostatic plasticity after hearing loss : a computational model. *Eur. J. Neurosci.*, 23 :3124–3138, 2006.

[99] A. J. Noreña and J. Eggermont. Enriched acoustic environment after noise trauma reduces hearing loss and prevents cortical map reorganization. *J. Neurosci.*, 25(3) :699–705, January 2005.

[100] G. D. Searchfield, D. J. B. Muñoz, and P. R. Thorne. Ensemble spontaneous activity in the guinea-pig cochlear nerve. *Hear. Res.*, 192, 2004.

[101] R. Patuzzi, D. Brown, and C. McMahon A. Halliday. Determinants of spectrum of the neural electrical activity at the round window : transmitter release and neural depolarisation. *Hear. Res.*, 190 :87–108, 2004.

[102] C. M. McMahon, D. J. Brown, and R. B. Patuzzi. Transient focal cooling at the round window and cochlear nucleus shows round window cap originates from cochlear neurones alone. *Hear. Res.*, 190 :75–86, 2004.

[103] C. J. Sumner, E. A. Lopez-Poveda, L. P. O'Mard, and R. Meddis. A revised model of the inner-hair cell and auditory-nerve complex. *J. Acoust. Soc. Am.*, 111(2178-2188), 2002.

[104] X. Zhang, M. G. Heinz, I.C. Bruce, and L. H. Carney. A phenomenological model for the responses of auditory-nerve fibers : I. nonlinear tuning with compression and suppression. *J. Acoust. Soc. Am.*, 109(2) :648–670, 2001.

[105] C. A. Miller, P. J. Abbas, and J. T. Rubinstein. An empirically based model of the electrically evoked compound action potential. *Hear. Res.*, 135 :1–18, 1999.

[106] D.F. Dolan, A.L. Nuttall, and G. Avinash. Asynchronous neural activity recorded from the round window. *J. Acoust. Soc. Am.*, 87(6) :2621–2627.

[107] J. T. Rubinstein, B. S. Wilson, C. C. Finley, and P. J. Abbas. Pseudospontaneous activity : stochastic independence of auditory nerve fibers with electrical stimulation. *Hear. Res.*, 127 :108–118, 1999.

[108] C.J. De Luca. Myoeletric manifestation of localized muscular fatigue in humans. *CRC Crit. Rev. Bio. Eng.*, 11(4) :251–279, 1982.

[109] Leif Sörnmo and Pablo Laguna. *Bioelectrical signal processing in cardiac and neurological applications.* Academic Press, 2005.

[110] Y. T. Zhang, P. A. Parker, W. Herzog, and A. Guimaraes. Distributed random electrical neuromuscular stimulation : Effects of the inter-stimulus interval statistics on the emg spectrum and frequency parameters. *J. Reha. Res. Dev.*, 31(4) :303–316, 1994.

[111] Gerstner and Kistler. *Spiking Neuron models : single neuron, populations, plasticity.* Cambridge university press, 2002.

[112] R.C. de Sauvage, Y. Cazals, J-P Erre, and J-M Aran. Acoustically derived auditory nerve action potential evoked by electrical stimulation : An estimation of the waveform of single unit contribution. *J. Acoust. Soc. Am.*, 73(2) :616–627, 1983.

[113] P.M. Sellick, R.B. Patuzzi, and D. Robertson. Primary afferent and cochlear nucleus contributions to extracellular potentials during tone-bursts. *Hear. Res.*, 176 :42–58, 2003.

[114] D.J. Brown, C.M. McMahon, and R. B. Patuzzi. K+ currents produce p1 in the rw cap : evidence from dc current bias, k+ channel blockage and recordings from cochlea and brainstem. *Hear. Res.*, 190 :60–74, 2004.

[115] D.R. Cox. *Renewal Theory.* Methuen, London, 1962.

[116] J. Franklin and W. Bair. The effect of a refractory period on the power spectrum of neuronal discharge. *SIAM J. on Appl. Math.*, 55(4) :1074–1093, 1995.

[117] P. Welch. The use of fast fourier transform for the estimation of power spectra : a method based on time averaging over short, modifed periodograms. *IEEE Trans. Audio Electroacous.*, 15 :70–73, 1967.

[118] M. B. Moller, A. R. Moller P. J. Jannetta, and H. D. Jho. Vascular decompression surgery for severe tinnitus : selection criteria and results. *Laryngoscope*, 103 :421–427, 1993.

[119] P. D. Allen, R. F. Burkard, J. R. Ison, and J. P. Walton. Impaired gap encoding in aged mouse inferior colliculus at moderate but note high stimulus levels. *Hear. Res.*, 186 :17–29, 2003.

[120] R. Charlet de Sauvage, D. Lima da Costa, J. P. Erre, and J. M. Aran. Electrical and physiological changes during short-term and chronic electrical stimulation of the normal cochlea. *Hear. Res.*, 110 :119–134, 1997.

[121] J. P. Huang, C. I. Berlin, J. K. Cullen, and R. Ananda. Development of the VIII th nerve compound action potential evoked by low-intensity tone pips in the mongolian gerbil. *Hear. Res.*, 88, 1995.

[122] Y. Cazals, X. Q. Li, C. Arousseau, and A. Didier. Acute effects of noradrenalin related vasoactive agents on the ototoxicity of aspirin : an experimental study in hte guinea pig. *Hear. Res.*, 36 :89–96, 1988.

[123] O. König, R. Schaette, R. Kempter, and M. Gross. Course of hearing loss and occurrence of tinnitus. *Hear. Res. (in press)*, 2006.

[124] Y. Liu and X. Li. Effects of salicylate on voltage-gated sodium channels in rat inferior colliculus neurons. *Hear. Res.*, 193 :68–74, 2004.

[125] Y. Liu, X. Li, C. Ma, J. Liu, and H. Lu. Salicylate blocks l-type calcium channels in rat inferior colliculus neurons. *Hear. Res.*, 205 :271–276, 2005.

[126] J. Carlson, R. Johansson, and S.B. Olsson. Classification of electrocardiographic P-wave morphology. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 48 :401–405, 2001.

[127] P. E. Polychronis and J. E. Gialafos. Future concepts in P-wave morphological analyses. *Cardiac Electrophysiol. Review*, 6(3) :221–224, 2002.

[128] J. Malmivuo and R. Plonsey. *Bioelectromagnetism.* Oxford University Press, 1995.

[129] T. Young, L. Evans, L. Finn, and M. Palta. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep*, 20 :705–706, 1997.

[130] A.S. Shamsuzzaman, B.J. Gersh, and V.K. Somers. Obstructive sleep apnea : implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*, 290(14) :1906–14, 2003.

[131] R. S. Leung and T. D. Bradley. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 164 :2147–2165, 2001.

[132] T. Penzel, J. McNames, P. de Chazal, B. Raymond, A. Murray, and G. Moody. Systematic comparison of different algorithms for apnoea detection based on electrocardiogram recordings. *Med. Biol. Eng. Comp.*, 40 :402–408, 2002.

[133] L. Clavier, J. M. Boucher, and J. J. Blanc. P-wave parameters for atrial fibrillation risk detection. In *18th Ann. Inter. Conf. IEEE EMBS*, 1996.

[134] Z. Ygit, H. Akdur, M. Ersanli, B. Okçun, and O. Guven. The effect of exercise to p-wave dispersion and its evaluation as a predictor of atrial fibrillation. *A.N.E.*, 8(4) :308–312, 2003.

[135] A. Cabasson, O. Meste, G. Blain, and S. Bermon. Optimality statement of the woody's method and improvement. Technical report, Laboratoire I3S - Sophia Antipolis, sept 2006. 9 pages.

[136] S. Boudaoud, O.Meste, and H.Rix. Curve registration for study of P-wave morphing during exercise. In *IEEE Computers in Cardiology*, pages 125–128, September 2004.