

Analyse d'enregistrements neuronaux par matrices d'électrodes extracellulaires : le problème du tri des potentiels d'action.

Christophe Pouzat

Mathématiques Appliquées à Paris 5 (MAP5)
Université Paris-Descartes et CNRS UMR 8145
`christophe.pouzat@parisdescartes.fr`

Jeudi 21 février 2013

Outline

Introduction

Aspects expérimentaux

Le tri des potentiels d'action

L'électromyographie

Aspects logiciels

Une brève introduction à un problème biologique

Les neurophysiologistes cherchent à enregistrer de nombreux neurones simultanément car :

- ▶ ils peuvent ainsi collecter plus de données par expérience ;
- ▶ ils ont de bonnes raisons de penser qu'une partie du « traitement de l'information » effectué par les neurones implique une corrélation dans l'activité de ceux-ci : c'est l'hypothèse du **liage perceptif par synchronisation**.

Qu'est-ce que le liage perceptif ?

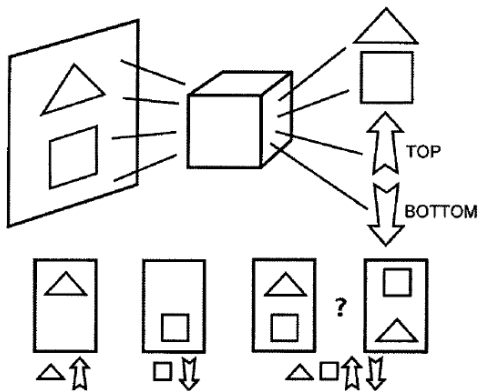


Figure 1. Rosenblatt's Example

Figure : Un exemple caricatural d'un système à 4 neurones. Un neurone détecte les triangles, un autre les carrés, un troisième détecte un objet dans l'hémi-champ visuel supérieur et le dernier un objet dans l'hémi-champ visuel inférieur.

Un exemple incontournable quand on parle du liage perceptif



Tous droits réservés

Figure : Que voyez vous ?

Problèmes expérimentaux posés par l'étude du liage perceptif

- ▶ il faut être sûr que l'animal reconnaît le stimulus complexe, c'est-à-dire qu'il faut le **conditionner** ;
- ▶ si on souhaite travailler avec des vertébrés on est alors forcé d'employer des chats ou des singes ;
- ▶ on se retrouve ainsi, après avoir passé des mois à conditionner l'animal, à chercher des neurones synchronisés dans des réseaux qui en comportent environ 10^7 ... On cherche donc, de mon point de vue, une aiguille dans une botte de foin ;
- ▶ les enregistrements *in vivo* chez les vertébrés sont instables : le coeur de l'animal doit battre et les artères se dilatent ; c'est-à-dire que le tissu bouge par-rapport aux électrodes d'enregistrements.

Extension du *proboscis* et conditionnement associatif chez les insectes

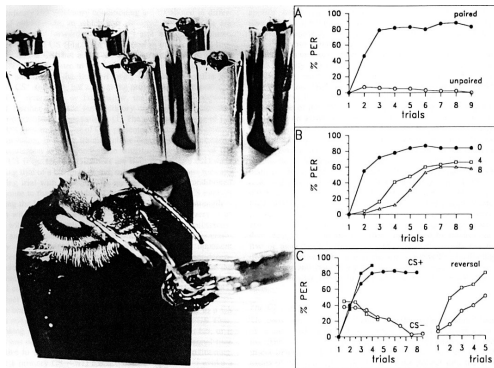


Figure : Courbes d'apprentissage obtenues chez l'abeille (*Apis mellifera*) par Hammer et Menzel (1995).

Ce que nous cherchons à faire expérimentalement

- ▶ une série de très belles expériences par Martin Hammer suggère qu'une partie des changements neuronaux déclenchés par le conditionnement a lieu dans le premier relais olfactif : **le lobe antennaire** ;
- ▶ l'idée est alors de tester la réponse des neurones du lobe antennaire à un mélange de molécules simples comme le citral et l'octanol, chez des insectes conditionnés ou non à reconnaître le mélange ;
- ▶ **Pour mettre en évidence une éventuelle synchronisation, il nous faut nécessairement enregistrer plusieurs neurones à la fois, si possible pendant longtemps.**

Exemple d'enregistrement *in vivo* chez un insecte

Vue de l'extérieur, l'activité des neurones se manifeste par l'émission d'impulsions électriques très brèves : **les potentiels d'action**.

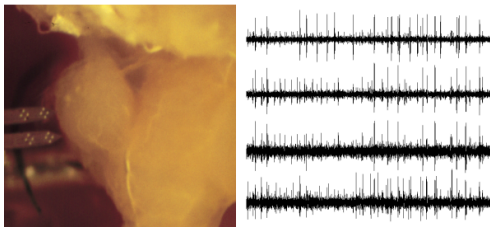


Figure : A gauche, le cerveau et la sonde d'enregistrement qui comporte 16 électrodes (les points brillants). La largeur d'une branche de la sonde est de $80\ \mu\text{m}$. A droite, 1 sec d'enregistrement sur 4 électrodes. Les pics sont des potentiels d'action.

Pourquoi des *tetrodes* ?

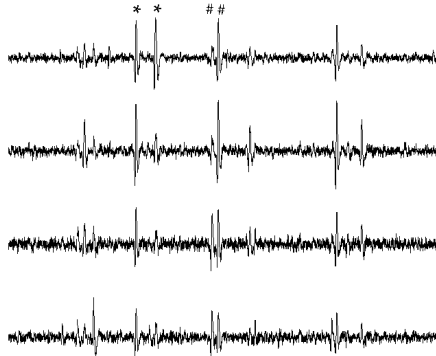


Figure : Les dernières 200 ms de la figure précédente. Avec le site du haut seulement il serait difficile de classifier correctement les deux premiers grands pics (« * * »). Avec seulement le site du bas, il serait difficile de classer correctement les deux pics marqués par les « # # ».

D'autres techniques sont aussi applicables à ce système

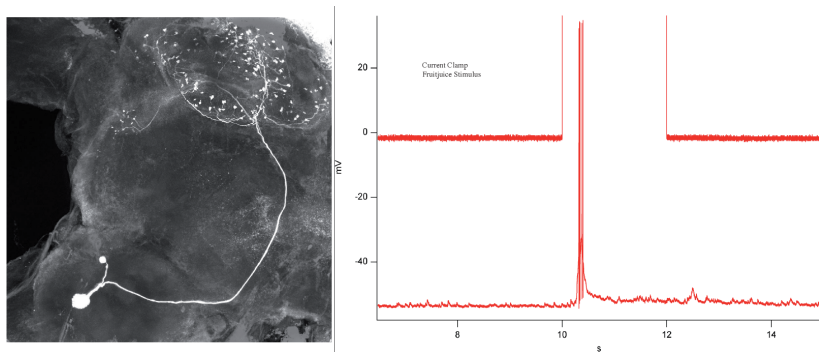


Figure : Un exemple d'enregistrement intracellulaire couplé à l'imagerie calcique. Ici **une cellule unique est enregistrée**. Données obtenues par Moritz Paehler et Peter Kloppenburg (Université de Cologne).

Problèmes posés par l'analyse des enregistrements extracellulaires multiples : le tri des potentiels d'action

Pour exploiter nos enregistrements extracellulaires il nous faut :

- ▶ déterminer combien de neurones contribuent à l'enregistrement ;
- ▶ pour chacun des neurones, trouver certaines caractéristiques comme la forme du potentiel d'action (PA) sur chacun des sites d'enregistrement, la statistique de décharge, etc ;
- ▶ pour chaque événement ou « pic » (*spike*) détecté, trouver la probabilité pour qu'il ait été généré par chacun des neurones du modèle ;
- ▶ répondre aux questions ci-dessus avec une méthode aussi automatique que possible.

Un problème analogue (1)

- ▶ imaginons une salle où plusieurs personnes sont assises et parlent une langue inconnue (de nous) ;
- ▶ supposons de plus que des micros sont placés dans la salle et que l'enregistrement nous est fourni ;
- ▶ notre tâche est d'isoler ou de reconstituer le discours de chaque personne.

Un problème analogue (2)



Figure : On a ainsi ce genre de situation... (Que Brueghel me pardonne !)

Un problème analogue (3)

Pour accomplir notre tâche on peut utiliser les caractéristiques suivantes :

- ▶ certaines personnes ont une voix grave alors que d'autres ont une voix aiguë ;
- ▶ certaines personnes parlent fort, d'autres parlent tout bas ;
- ▶ une personne peut-être proche d'un des micros et plus éloignée d'un autre de sorte que son discours est enregistré simultanément par au moins deux micros mais avec des différences d'amplitudes.
- ▶ certaines personnes parlent pratiquement tout le temps alors que d'autres ne font qu'acquiescer ou désapprouver de temps en temps, c'est-à-dire que la statistique du discours change d'une personne à l'autre ;
- ▶ l'amplitude du discours est souvent modulée au cours de la phrase.

Le problème du tri des PAs ne concerne pas que les électrophysiologistes de l'insecte

L'électromyographie est une méthode d'exploration fonctionnelle très employée en Neurologie.

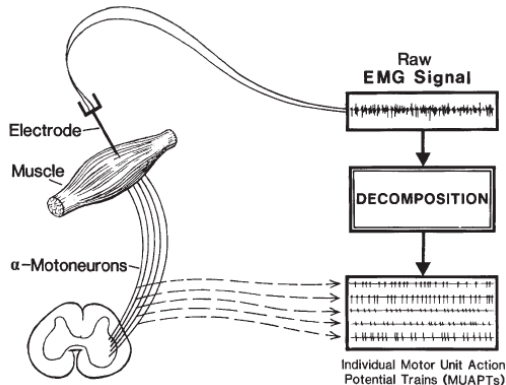


Figure : Fig. 1 de Stashuk (2001) *J Electromyogr Kinesiol* **11** :151-173.

L'électromyographie

- ▶ en électromyographie, les PAs sont générés par des **unités motrices** : groupes de fibres musculaires innervées par un même motoneurone ;
- ▶ l'analyse des données brutes est pratiquement toujours faite « à la main » par le neurologue ;
- ▶ cette technique est un outil permettant de différencier les atteintes neurogènes (quelque chose ne va pas au niveau du motoneurone) des atteintes myogènes (quelque chose ne va pas aux niveau des fibres musculaires).

Le tri des PAs comme une succession de problèmes statistiques « standards »

Le problème du tri des PAs peut en fait être rattaché à un corpus méthodologique déjà très avancé. En effet, il nécessite :

1. la détection des événements suivit d'une réduction de la dimension de l'espace utilisé pour les représenter ; c'est une étape de **pré-traitement** ;
2. une agglomération / identification de groupes (classification non supervisée) ; cette étape peut-être entièrement ou partiellement automatisée suivant les données ;
3. une **classification** des événements. Cette dernière étape peut-être aussi bien modérément que très coûteuse en calcul suivant les données.

Le tri des PAs en une figure

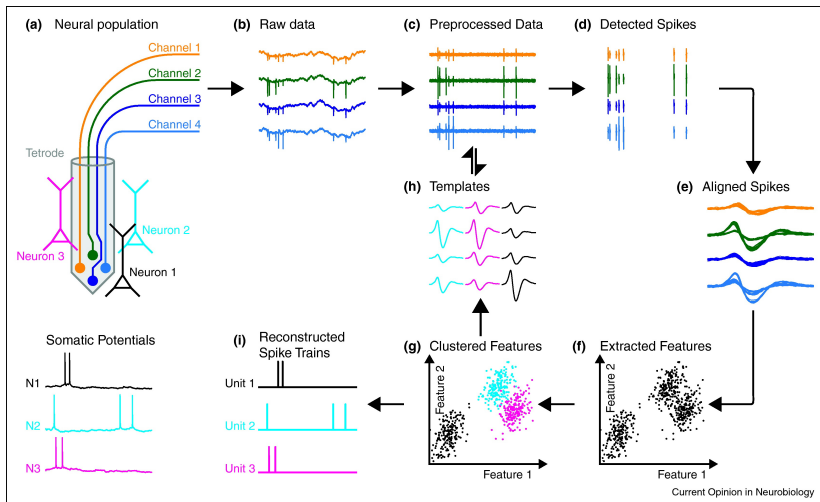


Figure : Fig. 1 de Einevoll et col. (2012) *Current Opinion in Neurobiology* **22** : 11-17.

Le tri des PAs comme problème de développement logiciel

Comme les logiciels disponibles sont « insatisfaisants », nous en avons développé un avec pour objectifs :

- ▶ utiliser le plus possible d'outils *open source* distribués sous licence GPL ;
- ▶ pouvoir développer sous Linux tout en laissant la possibilité aux utilisateurs de travailler avec Windows ou MacOS ;
- ▶ avoir des possibilités de visualisation poussées ;
- ▶ avoir le plus grand choix possible d'algorithmes de classification ;
- ▶ éviter de réinventer la roue, c'est-à-dire, réutiliser au maximum des logiciels/bibliothèques déjà existants et **ayant fait leurs preuves**.

Le choix de R comme logiciel d'analyse



- ▶ R est un puissant logiciel d'analyse de données ;
- ▶ R est un véritable et très élégant langage de programmation ;
- ▶ R permet une mise en œuvre simple de « l'analyse de données reproductible ».