Codage cortical de la synesthésie graphème-couleur

Mathieu Ruiz

▶ **To cite this version:**

Mathieu Ruiz. Codage cortical de la synesthésie graphème-couleur. Médecine humaine et pathologie. Université de Grenoble, 2014. Français. NNT : 2014GRENS020 . tel-01091142v2

HAL Id: tel-01091142

https://theses.hal.science/tel-01091142v2

Submitted on 6 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Sciences Cognitives, Psychologie et Neurocognition**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Mathieu RUIZ

Thèse dirigée par **Michel DOJAT**
co-encadrée par **Jean-Michel HUPÉ**

préparée au sein de **l'Institut des Neurosciences de Grenoble**
et du **Centre de Recherche Cerveau et Cognition**
dans **l'École Doctorale Ingénierie pour la Santé la Cognition et l'Environnement**

Codage Cortical de la Synesthésie Graphème-Couleur

Thèse soutenue publiquement le **10/11/2014**,
devant le jury composé de :

Dr. Bertrand, THIRION
Directeur de Recherche INRIA (France), Rapporteur
Prof. Daniel, KIPER
Professeur à l'université de Zurich (Suisse), Rapporteur
Dr. Mark, PRICE
Professeur assistant à l'université de Bergen (Norvège), Examinateur
Prof. Anne, GUÉRIN-DUGUÉ
Professeure à l'université de Grenoble (France), Présidente
Dr. Jean-Michel, HUPÉ
Chargé de Recherche CNRS (France), Co-encadrant de thèse
Dr. Michel, DOJAT
Ingénieur de recherche INSERM (France), Directeur de thèse

Université Joseph Fourier / Université Pierre Mendès France /
Université Stendhal / Université de Savoie / Grenoble INP

Résumé

La synesthésie est un phénomène fascinant qui offre une opportunité privilégiée d'étudier chez les sujets sains les bases neurales de l'expérience subjective. Les synesthètes graphème-couleur (1 à 5 % de la population – qui ignorent le plus souvent l'être) associent arbitrairement et systématiquement une couleur spécifique à chaque lettre ou chiffre. Ce travail de thèse se focalise sur ces synesthésies et explore l'implication, dans l'expérience subjective de couleurs synesthésiques, des régions corticales actives lors de la perception des couleurs "réelles". Dans une étude préalable réalisée par l'équipe d'accueil utilisant l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf), une telle implication des "aires de la couleur" n'a pas été observée (Hupé et al. 2012). Une analyse statistique "classique" (univariée) du traitement des données mesurées était utilisée. Cette thèse vise à déterminer si les couleurs synesthésiques reposent sur les réseaux neuronaux des couleurs réelles en utilisant une technique d'analyse statistique multivariée (MultiVoxel Pattern Analysis – MVPA). A la différence de l'analyse univariée celle-ci se se base sur des ensembles de voxels (les pixels en 3D qui composent les images acquises) et prend en compte leurs motifs d'activation correspondant spécifiquement à l'encodage d'une information donnée par le cerveau. Cet encodage est réalisé au niveau neuronal et l'IRMf en donne une quantification non-invasive et indirecte au travers des répercutions hémodynamiques induites par l'activation neuronale. Cette modélisation multivariée des données fait des MVPA une approche particulièrement adaptée à la mesure d'informations encodées finement de manière distribuée. Le but de ce travail est d'explorer son efficacité pour l'étude de la synesthésie graphème-couleur où l'analyse classique n'a pas fourni de résultats concluants. En pratique, elle nécessite cependant l'utilisation de protocoles spécifiques, la maîtrise des nombreux paramètres qui influent radicalement sur son fonctionnement et l'utilisation conjointe de l'analyse univariée. Dans la première étape de cette thèse, nous avons évalué différents aspects méthodologiques qu'il est important de maîtriser afin d'obtenir des résultats robustes et une analyse fiable. Ensuite, nous avons comparé le traitement des couleurs réelles et synesthésiques chez deux groupes de 20 synesthètes et de

non synesthètes. Nous n'avons pas trouvé d'évidence du traitement des couleurs synesthésiques sur les réseaux neuronaux de traitement de la couleur réelle. Cela peut signifier que les bases neuronales des couleurs synesthésiques ne se situent ni dans les aires visuelles rétinotopiques ni dans les aires de l'expertise visuelle (les aires de la "voie ventrale"). Cela peut également signifier que, bien que ces aires soient impliquées, ce ne sont pas les réseaux neuronaux de traitement des couleurs réelles qui sont activés lors de la perception de couleurs synesthésique. D'un point de vue méthodologique, il est possible que les signaux mesurés par l'IRMf ne permettent pas d'observer ce codage partagé. Ces résultats posent donc la question des limites de l'interprétation des signaux mesurés en IRMf très indirectement liés à l'activité neuronale. L'identification des réseaux neuronaux impliqués dans l'expérience subjective des couleurs synesthésiques reste donc une problématique ouverte.

Mots clés : IRMf, MVPA, Couleur, Subjectivité, Conscience.

Cortical coding of grapheme-color synesthesia

Abstract

Synesthesia is a fascinating phenomenon that offers the opportunity to study the neural bases of subjective experiences in healthy subjects. Grapheme-color synesthetes (1 to 5 % of the population – who do not know it most of the time) arbitrarily and systematically associate a specific color to letters or digits. This PhD thesis work focuses on this type of synesthesia and explores whether common neural networks are involved both in “real” color perception and synesthetic color experience. In a previous study from the host team using functional Magnetic Resonance Imaging (MRI), no implication of “color areas” where found (Hupé et al., 2012). A standard (univariate) statistical analysis of the data processing was used. This PhD thesis aims at determining if synesthetic colors involve real color neural networks with the use of a multivariate statistical technique (Multivoxel Pattern Analysis – MVPA). Unlike univariate analysis it uses sets of voxels (the pixels in 3D forming the images) and take into account their patterns of activation linked to the encoding of specific information in the brain. This encoding is performed at the neuronal level and fMRI indirectly and non-invasively quantifies it through hemodynamic variations induced by the neuronal activity. MVPA is a particularly adapted approach to measure fine grained and distributed information encoding. The goal of the thesis is to explore its efficiency for the study of grapheme-color synesthesia for which standard analyses failed. In practice, it requires the use of specific protocols, mastering numerous parameters influencing the results and the joint use of univariate analysis. In the first step of this thesis, we evaluated different methodological aspects to optimize the processing chain in order to obtain robust and reliable results. Then, we compared the neural processing of real colors and synesthetic colors in 2 groups of synesthetes (n=20) and non synesthetes (n=20). We found that synesthetic colors processing does not share common neural networks with real color processing. This suggests that the neural bases of synesthetic colors are not localized in the retinotopic visual areas or in the visual expertise areas (the “ventral pathway” areas). This may also suggest that, although those areas are involved, different neural networks are implicated in real color and synesthetic color perception. These results raise the

question of the limits of the interpretation of the signal measured by fMRI, indirectly linked to the neuronal activity. The identification of the neural networks involved in the subjective experience of synesthetic colors remains an open issue.

Keywords: fMRI, MVPA, Color, Subjectivity, Consciousness.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à me remercier d'avoir tenu jusque-là. Ce n'est déjà pas facile pour quelqu'un de me supporter quelques heures, alors imaginez toute une vie.

Je souhaite remercier les suspects habituels ; d'abord mes directeurs de thèse qui m'ont fait confiance pour mener à bien ce projet de thèse. Ils m'ont enseigné la rigueur de la méthode scientifique, une manière de penser qui me servira en toute circonstance. Je tiens à remercier Jean-Michel Hupé pour m'avoir appris à me battre pour faire les choses bien et à toujours m'améliorer, et Michel Dojat pour m'avoir appris à jauger mon travail et à appliquer mes efforts en conséquence.

Je voudrais remercier l'équipe 5 du GIN pour m'avoir accueilli et accepté malgré mes comportements manifestement bizarres. Je voudrais remercier particulièrement Marie Claude Zanoni pour son aide face à la terrible administration et pour avoir géré le casse-tête que représentaient (et représentent encore à l'heure où j'écris ces lignes) la gestion administrative de nos expériences ; Olivier Montigon pour avoir conçu un matériel optimal pour nos expériences et avoir toujours été disponible pour nous aider à les tester ; Jan Warnking pour m'avoir sauvé à de nombreuses reprises dans l'écriture de scripts Matlab, sur le fonctionnement de Lyx, etc. ; Mélina Bouldi qui a écrit sa thèse en parallèle de la mienne et avec qui je travaillais pour garder le moral ; les membres de l'équipe, car l'ambiance y est très bonne grâce à eux, et ce fut un plaisir d'y rester pendant 4 ans.

Je voudrais aussi remercier les membres du CerCo, mon premier laboratoire, duquel je ne suis finalement jamais totalement sorti depuis 7 ans et demi. En deuxième année de licence Florence Rémy me faisait rentrer dans le laboratoire et je commençais à travailler avec Olivier Joubert, Denis Fize et Michèle Fabre-Thorpe. Jean Michel Hupé m'a ensuite pris sous son aile dès le master. Je les remercie tous pour m'avoir aidé et fait confiance alors que je n'étais pas le meilleure des élèves à l'université. C'est un laboratoire avec une très bonne ambiance également et c'était vraiment un plaisir d'interagir avec tous ses membres.

Je remercie également les rapporteurs de cette thèse, Bertrand Thirion et Daniel Kiper, pour avoir accepté de lire et commenter ce long manuscrit ; et Anne Guérin-Dugué et Mark Price pour avoir examiné ce travail et participé au jury. Je remercie également les sujets de mes expériences et particulièrement les synesthètes qui se sont déplacés, parfois de loin, et qui ont toujours montré de l'intérêt pour mon sujet de recherche et une très grande motivation pour les tests.

Je terminerai en remerciant ceux qui m'ont soutenu dans ma vie personnelle ; mes amis qui ont toujours su m'écouter, me conseiller et me dire de la fermer quand j'en avais besoin ; mes parents pour n'avoir jamais mis en doute que j'arriverais à faire ce que je veux, et ma sœur parce que je l'aime bien.

Table des matières

Résumé i

Abstract v

Remerciements vii

Table des matières ix

Introduction Générale 1

État de l'art 5

1 Vision des couleurs 7

1.1 Définition de la couleur 7

1.2 Physique des couleurs : le spectre lumineux 8

1.3 Neurophysiologie du traitement chromatique du spectre lumineux 10

1.4 Conclusion 18

2 Les Synesthésies, une fenêtre sur la phénoménologie de l'esprit 19

2.1 Définition et historique des synesthésies 20

2.1.1 Définition 20

2.1.2 Historique 22

2.2 Dimension perceptuelle de la synesthésie 26

2.2.1 Caractérisation de l'expérience synesthésique 26

2.2.2 L'attention visuelle est-elle nécessaire au traitement des couleurs synesthésiques ? 28

2.2.3 Interactions avec les couleurs réelles 31

2.3 Dimension linguistique et mémorielle de la synesthésie graphème-couleur 37

2.4 Les bases neurobiologiques de la synesthésie graphème-couleur 39

2.4.1 Théories sur les bases neuroanatomiques des synesthésies. . . . 40

2.4.1.1 Connexions directes vs. Connexions indirectes 42

2.4.1.2 Connexions structurelles et fonctionnelles 43

2.5 Conclusion 44

3 Les analyses en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle 47

3.1 L'insatisfaisant *statu quo* des analyses classiques en IRMf 49

3.1.1 Analyse classique univariée 49

3.1.1.1 Historique 49

3.1.1.2 Définition formelle 50

3.1.1.3 Avantages et inconvénients des analyses univariées . . . 53

3.1.2 Analyse multivariée classiques 55

3.2 Une solution au *statu quo* : les analyses de motifs multivariés ? 56
3.2.1 Définition 57
3.2.2 Étapes pour réaliser des MVPA 60
3.2.2.1 Étape 1 : séparation des données 60
3.2.2.2 Étape 2 : prétraitement des données 61
3.2.2.3 Étape 3 : obtenir les motifs d'activité 61
3.2.2.4 Étape 4 : sélectionner les variables (voxels) 62
3.2.2.5 Étape 5 : entrainer le classifieur 63
3.2.2.6 Étape 6 : tester le classifieur 65
3.2.2.7 Étape 7 : analyse statistique des performances du classifieur 65
3.3 Défis méthodologiques des MVPA 66
3.3.1 Paradigmes blocs (PB) et évènementiels lent (PEL) vs. paradigmes évènementiels rapides (PER) 67
3.3.2 Paradigme : quantité de données vs. qualité des données 68
3.3.3 Lissage spatial 69
3.3.4 Choix du classifieur 71
3.3.5 Heuristique des classifications multivariées 73
3.3.6 Sélection de variables (voxels) 74
3.3.7 Problème des comparaisons multiples 78
3.3.8 Analyses de groupe 79
3.4 Conclusion 80

4 Études de neuroimagerie de la vision **83**

4.1 Cartographie rétinotopique des aires visuelles 83

4.2 Centres de couleurs 87

4.3 Codage cortical de la perception des couleurs 91

4.3.1 Étude Engel et al. (1997a) 91

4.3.2 Étude Parkes et al. (2009) 94

4.3.3 Étude Brouwer and Heeger (2009) 99

4.3.4 Conclusion 104

4.4 Neuroimagerie de la synesthésie graphème-couleur 105

4.4.1 Étude Hubbard et al. (2005) 105

4.4.2 Études Rouw and Scholte (2007) et Rouw and Scholte (2010) . . . 108

4.4.3 Étude Hupé et al. (2012a) 109

4.4.4 Conclusion 111

4.5 Analyses MVPA : des premiers protocoles aux études sur l'imagerie mentale 112

4.5.1 Étude Haxby et al. (2001) 112

4.5.2 Étude Reddy et al. (2010) 114

4.5.3 Étude Stokes et al. (2011) 116

4.5.4 Étude Thirion et al. (2006) 117

4.5.5 Conclusion 119

Synthèse de l'état de l'art et programme expérimental **121**

Méthodes pour utiliser les analyses de motif multivariées 123

5 Optimiser les protocoles évènementiels très rapides 125

5.1 Introduction . . . 125

5.2 Matériels et Méthodes . . . 126

5.2.1 Sujets . . . 126

5.2.2 Protocoles expérimentaux . . . 126

5.2.2.1 Stimuli . . . 127

5.2.2.2 Tâche attentionnelle . . . 128

5.2.3 Acquisitions IRM . . . 128

5.2.4 Analyses des données IRM . . . 129

5.2.5 Classifications . . . 130

5.3 Résultats . . . 133

5.3.1 Compromis entre quantité et qualité des échantillons . . . 133

5.3.2 Combiner des sessions . . . 134

5.4 Discussion . . . 134

6 Matériels et Méthodes de l'étude synesthésie 139

6.1 Participants . . . 139

6.2 Déroulement des expériences . . . 142

6.3 Séquences IRM . . . 143

6.4 Expériences . . . 144

6.4.1 Cartographie rétinotopique . . . 144

6.4.1.1 Protocole expérimental . . . 144

6.4.1.2 Prétraitements IRM 146
6.4.1.3 Analyse de données 149
6.4.2 Localiseurs 152
6.4.2.1 Protocoles 152
6.4.2.2 Prétraitements IRM 154
6.4.2.3 Analyse de données 155
6.4.3 Synesthésies 156
6.4.3.1 Protocoles 156
6.4.3.2 Prétraitement IRM 161
6.4.3.3 Analyse de données 161
6.4.4 Psychophysique 163
6.5 Enregistrement oculaire 163

7 Résultats méthodologiques 165

7.1 Optimiser les pré-traitements des données : lissage spatial 165
7.1.1 Étude synesthésie 166
7.1.2 Étude parole 168
7.1.3 Expériences préliminaires 169
7.1.4 Discussion 170
7.2 Optimiser la méthode de sélection des voxels 171
7.2.1 Optimiser la méthode de sélection 172
7.2.2 Optimiser le nombre de voxels sélectionnés 173
7.3 Combinaisons de ROIs 175
7.4 Conclusion : conseils pour l'utilisation des MVPA 177

Traitement des couleurs réelles et synesthésiques **179**

8 Résultats de l'étude synesthésie **181**

8.1 Classification des couleurs réelles 182

8.1.1 Aires visuelles ventrales 183

8.1.2 Aires rétinotopiques 184

8.1.3 Effet de la taille des ROIs 187

8.1.4 Discussion intermédiaire 189

8.1.5 Searchlight 189

8.2 Classification des couleurs synesthésiques 190

8.2.1 Classification des graphèmes 192

8.2.1.1 Aires visuelles ventrales 192

8.2.1.2 Aires visuelles rétinotopiques 195

8.2.1.3 Performances de la searchlight 196

8.2.2 Classification croisée : lettres et chiffres 196

8.2.2.1 Aires visuelles ventrales 199

8.2.2.2 Aires rétinotopiques 200

8.2.2.3 Searchlight 202

8.3 Classifications croisées : cercles de couleurs et graphèmes 203

8.3.1 Entraîner sur les cercles de couleurs, tester sur les graphèmes . . 203

8.3.1.1 Aires visuelles ventrales 206

8.3.1.2 Aires rétinotopiques 207

8.3.1.3 Searchlight 210

8.3.2 Entraîner sur les graphèmes, tester sur les cercles de couleurs . . 210

8.3.2.1 Aires visuelles ventrales 213

Discussion, conclusion et perspectives **221**

Discussion **223**

Traitement des couleurs réelles 223

Traitement des couleurs synesthésiques 227

Traitement partagé des couleurs réelles et synesthésiques 229

Conclusion **233**

Perspectives **235**

Protocole évènementiel très rapide et MVPA 235

Clignements des yeux 235

Méthodes de sélection 236

Localiseurs fonctionnels 236

Au-delà des aires visuelles 237

Searchlight surfacique 237

Matrices de confusion et codage neuronal 238

Force d'association des couleurs synesthésiques 239

Analyses de groupe 239

Bibliographie **241**

Annexes **259**

Questionnaire Synesthésies **261**

Appel à participant **267**

Répertoire des synesthésies de MM48 **269**

Questionnaire Médical pour passation d'IRM **273**

Test des 15 couleurs désaturées du Lanthony **275**

Test d'Edimbourgh simplifié **277**

Matériels et Méthodes de l'étude de G. Grabski et M. Sato... **279**

Article de Conférence : Use of Pattern-Information Analysis... **293**

Article : Assessment of the Hemispheric Lateralization... **303**

Curriculum vitæ **327**

Introduction Générale

La synesthésie graphème-couleur est un phénomène subjectif où l'individu associe arbitrairement et systématiquement une couleur spécifique à chaque lettre ou chiffre. Les synesthètes représentent 1 à 5 % de la population et ignorent le plus souvent leur spécificité. Ils expliquent invariablement qu'ils ont ces expériences colorées depuis aussi longtemps qu'ils peuvent s'en souvenir. Parce que ce phénomène fait partie intégrante de l'expérience qu'ils ont des graphèmes depuis leur enfance, il leur est difficile de décrire leur expérience synesthésique. Ils la décrivent cependant sans ambiguïté comme une perception colorée. Ces caractéristiques font de la synesthésie graphème-couleur un modèle intéressant de l'expérience subjective des couleurs qui s'affranchit de l'influence des mécanismes de bas niveau de traitement de la couleur.

L'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) permet de quantifier indirectement et de manière non invasive l'activité du cerveau. Elle mesure les fluctuations hémodynamiques induites par l'activité neuronale. Elle permet donc d'inférer la manière dont l'information est codée par le cerveau bien qu'elle ne mesure pas directement l'activité neuronale. L'IRMf a donc été utilisée pour mieux comprendre la manière dont l'information colorée est encodée par le cerveau. Des aires spécifiques au traitement de la couleur ont été mises en évidence dans le cortex visuel ventral dans des régions connues pour y être sensibles, comme l'ont montré les études d'électrophysiologie chez l'animal.

La communauté scientifique travaillant sur la synesthésie graphème-couleur a émis l'hypothèse que les couleurs synesthésiques pourraient être encodées dans les mêmes régions cérébrales que les couleurs réelles. Cette hypothèse a donné lieu à de nombreuses études aux résultats contradictoires, certaines trouvant une activation des aires traitant la couleur lorsque des sujets synesthètes percevaient des graphèmes achromatiques, et d'autres non. L'absence de résultats convergents est probablement due à la faible quantité de signal utilisable dans les données d'IRMf

et le manque de puissance des analyses classiquement utilisées. Une nouvelle méthode d'analyse des données d'IRMf, l'analyse de motifs multivariée (MVPA), a néanmoins montré une plus grande sensibilité au codage de l'information par le cerveau. Cette méthode se base sur l'analyse de motifs d'activation d'ensembles de voxels plutôt que sur l'activité individuelle de voxels ou sur l'activité moyenne de régions d'intérêt. Le but de cette thèse était d'utiliser les MVPA pour décoder le codage des couleurs synesthésiques dans les aires de traitement de la couleur réelle. Au préalable, un travail méthodologique sur les MVPA a été réalisé afin de les utiliser de manière robuste et d'obtenir des résultats fiables.

Nous allons d'abord présenter les bases neurophysiologiques de la vision des couleurs. La couleur est l'interprétation du spectre lumineux par un système biologique, le système visuel. Nous allons donc présenter les étapes de traitement de l'information lumineuse en partant de l'organe sensoriel qui la reçoit, l'œil, jusqu'à son traitement cortical. Les études d'électrophysiologie chez l'animal ont permis de mieux comprendre ces étapes et comment le spectre lumineux est encodé par le cerveau.

Nous décrivons ensuite la synesthésie graphème-couleur. Les premières études sur ce phénomène fascinant remontent au XIXe siècle. Nous allons présenter les premières théories élaborées sur ce sujet, puis décrire comment les chercheurs d'aujourd'hui essaient de la caractériser par des expériences de psychophysique. La description du fonctionnement de la synesthésie graphème-couleur par une approche comportementale est en effet essentielle à la compréhension de sa nature. Pour finir, nous présentons les théories neurobiologiques proposées pour expliquer son encodage dans le cerveau.

Le troisième chapitre de l'état de l'art décrit les analyses de neuroimagerie. Il commence avec la présentation des méthodes classiquement utilisées, et détaille leurs limitations. Nous présentons ensuite les MVPA, des méthodes d'analyse issues du domaine de l'intelligence artificielle, et plus spécifiquement de l'apprentissage automatique, qui ont réussi à décoder certains traitements opérés par le cerveau jusque-là inaccessibles aux analyses classiques. Nous indiquons ensuite étape par étape comment les utiliser. Ces méthodes sont cependant récentes dans le domaine de la neuroimagerie, nous terminons donc par une liste de défis méthodologiques auxquels elles font face.

Le dernier chapitre de l'état de l'art synthétise les trois premiers en présentant des études marquantes de neuroimagerie fonctionnelle pour chacun de ces domaines. Nous y présentons d'abord comment l'IRMf a permis de cartographier les aires visuelles de bas niveau et celles impliquées dans le traitement des couleurs. Nous présentons ensuite des études représentatives de la controverse sur le traitement des

couleurs synesthésiques par les centres de la couleur. Nous terminons par la présentation d'études ayant utilisé les MVPA pour comprendre les mécanismes de l'imagerie mentale, un fonctionnement cognitif proche de l'expérience synesthésique.

La deuxième partie de la thèse présente l'ensemble des expériences réalisées. Tout d'abord les expériences pilotes nous ont permis de définir un paradigme évènementiel rapide (PER) adapté aux analyses MVPA. Les PER sont en effet difficilement utilisables en combinaison avec les analyses MVPA car l'information très résumée des données qu'ils produisent est insuffisante. Nous présentons ensuite les matériels et méthodes de l'étude que nous avons utilisés pour explorer le codage partagé des couleurs réelles et synesthésiques. Nous avons inclus 40 sujets (20 synesthètes et 20 contrôles) pour 3 sessions d'IRMf d'une heure chacune étalées sur deux jours. Nous détaillons les protocoles expérimentaux et les analyses nous permettant de définir des régions d'intérêt fonctionnelles (e.g. délinéer les aires visuelles de bas niveau par cartographie rétinotopique). Nous présentons également le protocole sur le codage partagé des couleurs synesthésiques et le détail des analyses que nous avons réalisées avec les MVPA. Nous terminons cette partie en présentant des travaux méthodologiques qui nous on permis de trouver les paramètres optimaux d'analyse de nos résultats. L'utilisation des MVPA en neuroimagerie est récente, et la littérature n'explique pas encore de manière claire comment les paramètres devraient être configurés. Nous avons regardé l'influence du lissage spatial des données, étape couramment utilisée dans les analyses classiques. Nous avons également essayé d'optimiser notre méthode de sélection des voxels dans les régions d'intérêts afin d'obtenir de meilleures performances.

La troisième partie présente les résultats que nous avons obtenus. Nous avons d'abord vérifié que les MVPA nous permettaient de décoder les couleurs réelles. Puis nous avons testé le codage des couleurs synesthésiques et le codage partagé des couleurs réelles et synesthésiques. Finalement, nous fournissons une interprétation des résultats que nous avons obtenus et proposons des perspectives d'analyses supplémentaires pour cette étude.

État de l’art

« Quand on ne sait rien, on peut tout de même trouver des choses, avec de l’imagination. »"

(Boris Vian)

Chapitre 1

Vision des couleurs

L'expérience que nous avons de la vision est fortement marquée par la perception de couleurs. Celle-ci est considérée intuitivement comme une propriété des objets ou des sources lumineuses qui les émettent. La couleur est pourtant l'interprétation du spectre lumineux par un système biologique, le système visuel. Nous allons présenter chacune des étapes de traitement de l'information lumineuse, de l'œil au cortex visuel qui permettent à terme la perception de couleurs.

1.1 Définition de la couleur

> Sensation résultant de l'impression produite sur l'œil par une lumière émise par une source et reçue directement (couleur d'une source : flammes, etc.) ou après avoir interagi avec un corps non lumineux (couleur d'un corps). (www.larousse.org)
>
> Caractère d'une lumière, de la surface d'un objet (indépendamment de sa forme), selon l'impression visuelle particulière qu'elles produisent ; propriété que l'on attribue à la lumière, aux objets, de produire une telle impression. (Le Petit Robert)

A la lecture de ces définitions, il apparaît clairement que la couleur n'existe qu'en tant qu'interprétation d'un spectre lumineux (caractérisé par des propriétés physiques) par un système vivant (caractérisé par des propriétés biologiques). Ce n'est pas une propriété des sources lumineuses ou des objets, mais une construction cognitive, basée sur un substrat biologique qui transforme le spectre lumineux en

une propriété phénoménologique. Elle ne peut donc être décrite qu'en fonction du système biologique qui la perçoit. Nous allons présenter les différents aspects de traitement de l'information colorée chez l'homme en partant de la stimulation physique à son origine (le spectre lumineux), l'organe sensoriel qui intègre ce signal (l'œil), jusqu'aux transformations du traitement sous-cortical et cortical qui mène à une perception de couleur.

1.2 Physique des couleurs : le spectre lumineux

Le spectre lumineux est la portion visible (ou spectre visible) par l'œil humain du spectre électromagnétique. Le spectre électromagnétique est la représentation de l'ensemble de la gamme des longueurs d'ondes du rayonnement électromagnétique (voir Figure 1.2.1 gauche). Les rayons X et les ultra-violets sont par exemple des rayonnements électromagnétiques qui ne sont pas visibles par l'œil humain. Les unités de mesure de ces rayonnements sont la longueur d'onde λ, la fréquence ν et l'énergie photonique E. Ces grandeurs sont équivalentes du point de vue spectral, nous les utiliserons donc indifféremment.

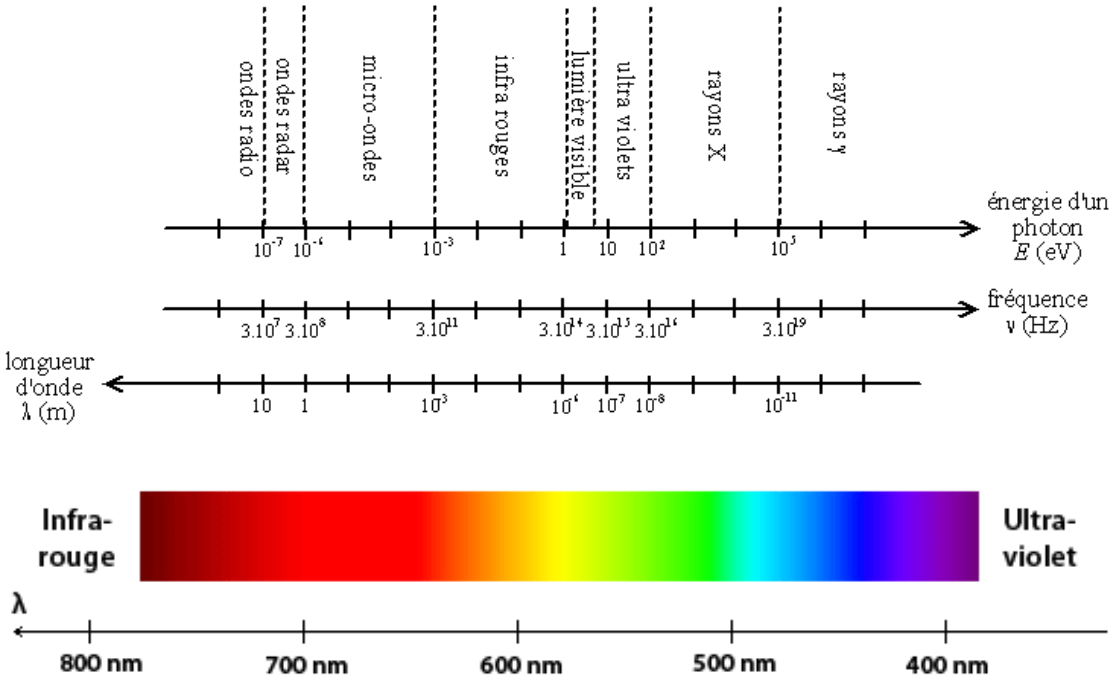


Figure 1.2.1 – Spectre électromagnétique. Haut : classement des ondes électromagnétiques par longueur d'onde, fréquence et énergie des photons (wikipedia.org). Bas : spectre électromagnétique visible. Les couleurs correspondent à la couleur perçue par un observateur humain "standard" pour une lumière monochromatique de longueur d'onde donnée.

On décrit le spectre visible par la sensibilité moyenne de l'œil humain dans une gamme de longueurs d'ondes qui va de 390nm à 780nm pour une sensibilité maximale autour de 555nm. La Figure 1.2.1 haut offre une vision agrandie du spectre visible présenté dans la Figure 1.2.1 bas. Cette représentation largement utilisée induit faussement que chaque longueur d'onde (spectre monochromatique, ou plutôt monofréquentiel, c'est-à-dire qui ne contient qu'une seule fréquence/longueur d'onde) a *per se* une couleur particulière (il s'agit en fait de la perception d'un observateur humain "standard"). Cependant, la majorité des spectres lumineux que nous percevons sont polychromatiques, c'est-à-dire qu'ils contiennent de nombreuses fréquences à des intensités différentes. La Figure 1.2.2 présente les spectres de luminance énergétique (aussi appelés spectre de radiance – terme adopté sous l'influence de l'anglais) de deux surfaces perçues comme vertes (sur un écran d'ordinateur et dans un jardin). Il s'agit de la mesure par un spectrophotomètre de l'intensité lumineuse émise par une surface pour chaque longueur d'onde (en unité standard internationale : $W.m^{-2}.sr^{-1}$, Watt par mètre carré par stéradian). Que le spectre

vienne d'une scène naturelle ou d'une couleur projetée sur un écran d'ordinateur, nous percevons majoritairement des spectres polychromatiques (Figure 1.2.2). Il est intéressant de noter que les couleurs métamères sont des couleurs qui, dans des conditions d'observation définies, sont perçues comme étant identiques bien que n'ayant pas le même spectre lumineux[1]. Si les spectres diffèrent, mais que la perception des couleurs que nous avons est identique, celui veut dire que la transformation du spectre lumineux en perception de couleur par notre système visuel n'est pas parfaite. Nous allons maintenant décrire les mécanismes neurophysiologiques à l'origine de cette perception.

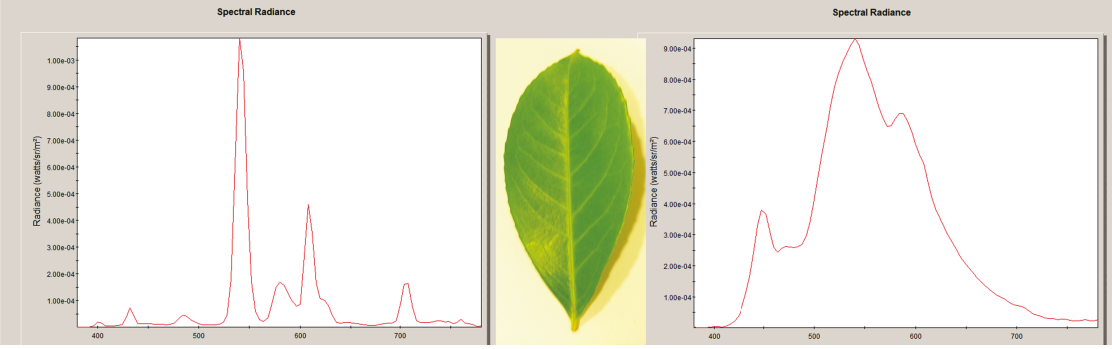


Figure 1.2.2 – Spectre de luminance énergétique (ou spectre de radiance) d'une feuille de troène. Gauche : spectre mesuré directement sur la feuille en lumière artificielle d'intérieur. Droite : spectre mesuré sur la photo de la feuille projetée sur l'écran d'un ordinateur. La discrétisation de l'information spectrale par l'appareil photo, et sa reproduction par un système de 3 phosphores (R, G et B) sur l'écran de l'ordinateur rend le spectre mesuré très différent, même si la feuille "réelle" et "digitalisée" sont visuellement très similaires.

1.3 Neurophysiologie du traitement chromatique du spectre lumineux

L'œil est l'organe sensoriel qui permet de capter la lumière grâce à des cellules photosensibles, les photorécepteurs. Ce sont des neurones[2] qui composent la couche postérieure de la rétine, ensemble de cellules qui vont traiter l'information lumineuse avant de la relayer vers un traitement sous-cortical (Figure 1.3.1). Il y a deux

1. Les couleurs isomères ont quant à elles toujours la même apparence, c'est-à-dire toujours le même spectre lumineux, quelles que soient les conditions d'éclairage.
2. Ils ne génèrent cependant pas de potentiels d'action, agissant de manière continue plutôt que discrète.

catégories de photorécepteurs, les cônes, impliqués dans la perception photopique (à forte luminosité) et la perception des couleurs, et les bâtonnets, impliqués dans la perception scotopique (faible luminosité) et achromatique. Les cônes contiennent une grande quantité de pigments photosensibles qui changent de conformation lorsqu'ils reçoivent des photons, et entrainent une cascade moléculaire qui fait varier le potentiel électrique de la cellule. Il existe trois types de cônes appelés Long, Medium, et Short (LMS – en français long, médium et court) en référence aux gammes de longueurs d'ondes que leur photopigment absorbe le plus [3] (Figure 1.3.2). La perception des couleurs chez l'humain est trichromatique, c'est-à-dire basée sur une discrétisation du spectre lumineux par trois spectres d'absorbance. C'est le ratio d'activation des trois types de cônes qui, interprété par le cerveau, conduit à une perception colorée.

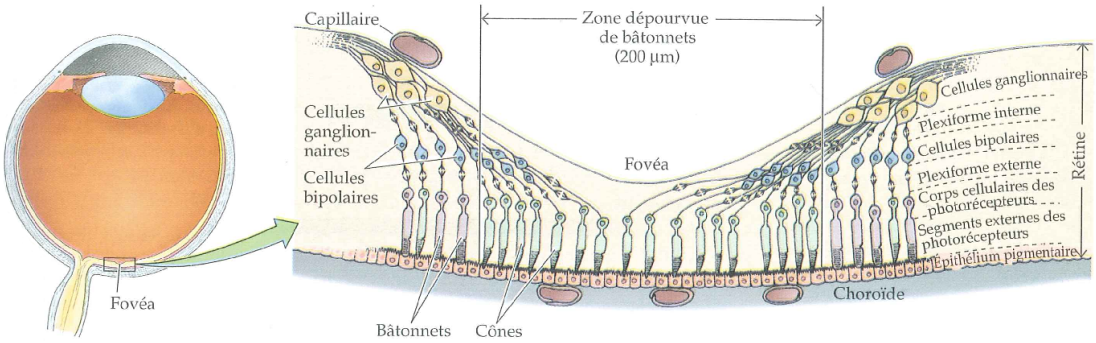


Figure 1.3.1 – Structure cellulaires et couches de la rétine (tiré de Purves et al., 2001). La lumière arrive par le haut et doit traverser toutes les couches cellulaires transparentes avant de toucher les photorécepteurs (on dit que la rétine humaine est inversée). Au moins 60 types de cellules différentes ont été décrites pour la rétine des mammifères (Masland, 2011), dont seulement quelques uns sont représentés sur ce dessin.

La nature trichromatique de la construction de la couleur par le cerveau a été proposée par Young puis Helmholtz. En effet ce dernier s'est rendu compte que le mélange de 3 couleurs primaires (couleurs monochromatiques, i.e. d'une seule longueur d'onde) permettait de reconstituer n'importe quelle couleur perçue. Cette observation a été formalisée avec une expérience de concordance dans laquelle une couleur de composition inconnue (test) doit être reproduite en manipulant l'intensité de 3 lumières de longueur d'onde fixe (les primaires). L'identité (i.e. la fréquence)

3. Ils étaient autrefois appelés Rouge, Vert et Bleu (pour Long, Medium et Short respectivement) et on retrouve encore des représentations des cônes colorés selon cette terminologie.

de ces primaires n'est pas importante, il suffit de connaître l'intensité de chacune pour produire une couleur blanche lorsqu'elles sont mélangées. Il est ensuite possible d'inférer n'importe quelle couleur avec un ratio de chacune de ces primaires par rapport à la couleur blanche. Il est d'ailleurs mathématiquement possible de calculer les fonctions de concordance de couleur pour n'importe quel ensemble de primaires choisies (même pour des couleurs n'existant pas, par exemple en utilisant des intensités négatives ; le diagramme de couleur de la CIE 1931 en est un exemple – voir annexe). Le fonctionnement trichromatique indique que des lumières spectralement différentes peuvent apparaître identiques (métamères) lorsque les ratios d'activation des 3 types de cônes sont les mêmes.

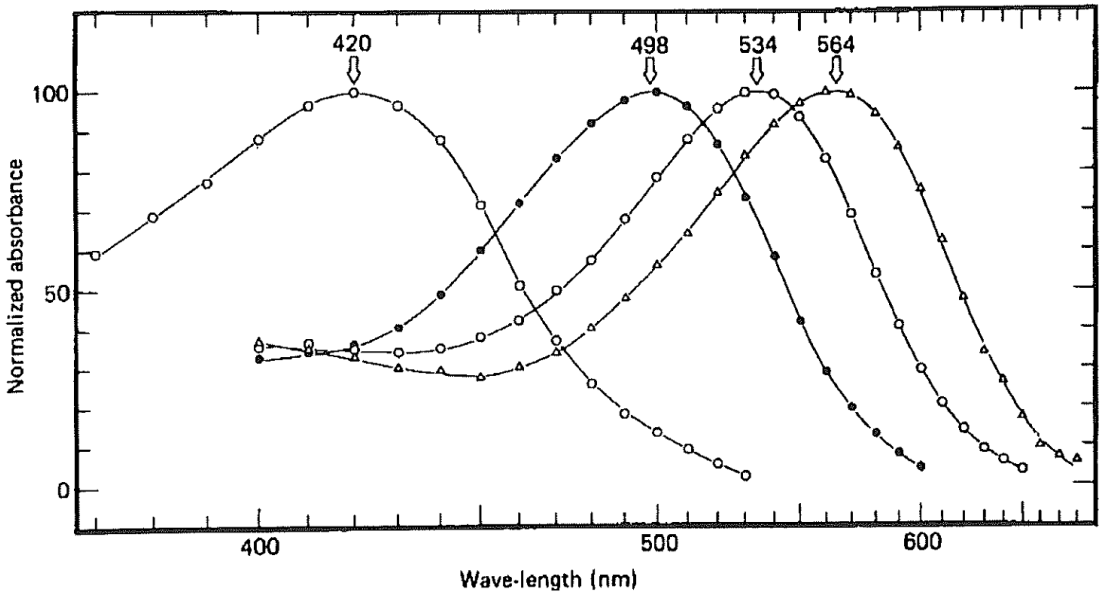


Figure 1.3.2 – Spectre d'absorbance normalisé des photorécepteurs en fonction de la lumière monochromatique excitatrice (en nm). Les spectres d'absorbance maximale à 420 nm, 498 nm, 534 nm et et 564 nm correspondent aux cônes courts, bâtonnets, cônes médiums et cônes longs respectivement. (tiré de Kaiser and Boynton, 1996)

L'information lumineuse échantillonnée par les cônes est ensuite traitée par les cellules des couches successives de la rétine. Les cellules bipolaires transfèrent l'information aux cellules ganglionnaires, neurones (à potentiel d'action) dont les axones composent le nerf optique et projettent vers les corps géniculés latéraux (Figure 1.3.3). Au niveau des cônes et des cellules ganglionnaires, les cellules horizontales et amacrines modulent respectivement l'information reçue et envoyée par les cellules bipolaires en tenant compte de l'activité des cônes et des cellules

bipolaires voisines. Ces modulations par interactions latérales sont localement impliquées dans la sensibilité aux contrastes de luminance, mais également dans la création de voies (aussi appelés axes) neuronales sensibles aux différences d'activité entre les cônes.

La voie magnocellulaire traite l'information de luminosité en additionnant l'information des cônes L et M – intégration de type "L+M" / "-L-M" communément appelée "axe blanc/noir". La voie parvocellulaire est basée sur la différence d'activité entre les cônes L et M – intégration de type "L-M" / "M-L" communément appelée "axe rouge/vert". La voie koniocellulaire soustrait l'activité des cônes L et M à l'activité des cônes S – intégration de type "S-(L+M)" / "(L+M)-S" communément appelé "axe bleu/jaune" (Figure 1.3.4). Ces axes dit "cardinaux" (Krauskopf et al., 1982) ne correspondent pas aux couleurs rouge/vert et bleu/jaune, mais sont perçues comme rouge/cyan et violet/citron vert (Wuerger et al., 2005). L'intégration des signaux sous forme de ratios d'activité est formalisée par la théorie des mécanismes d'opposition de couleurs Hurvich and Jameson (1957). Elle a été initialement proposée par Hering (1878) qui avait remarqué qu'il n'est pas possible de percevoir une couleur contenant à la fois du rouge et du vert, ou une couleur contenant à la fois du bleu et du jaune ; mais qu'il est possible de percevoir des couleur contenant à la fois du rouge et du bleu (violet) ou du vert et du jaune (chartreuse).

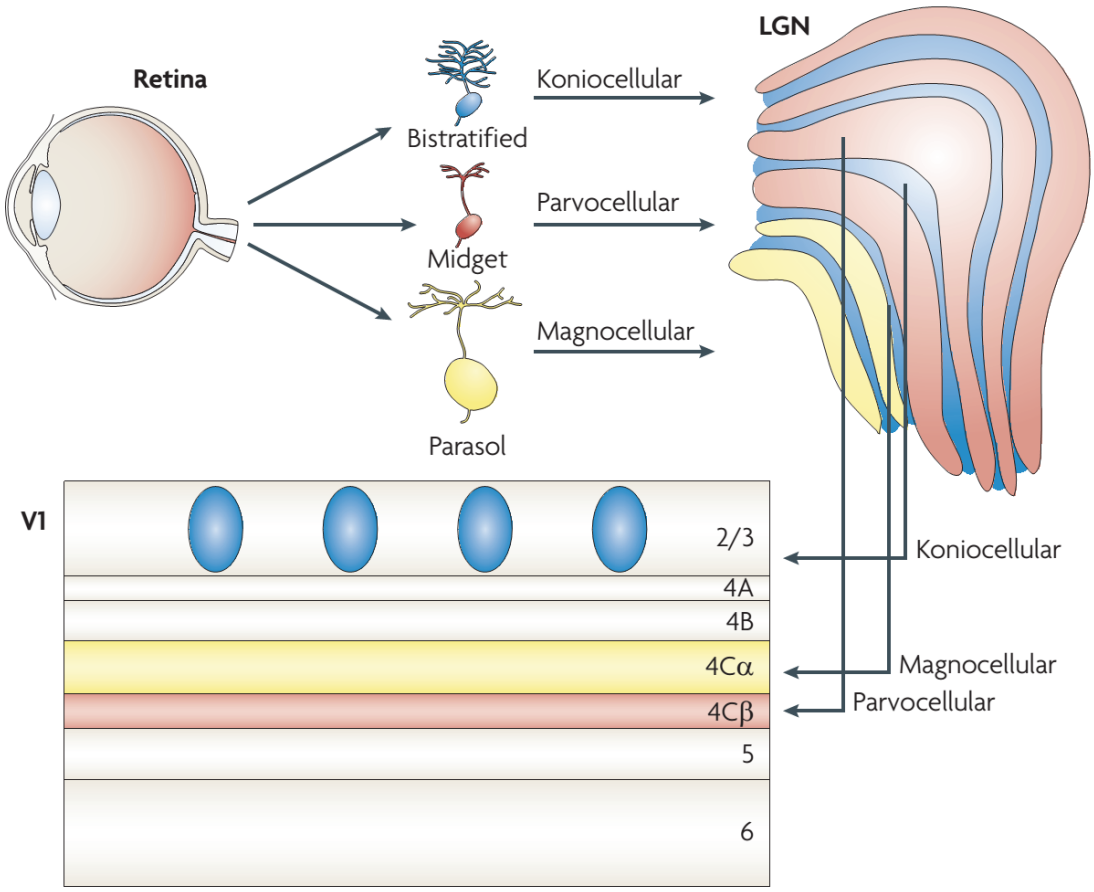


Figure 1.3.3 – Projections de la rétine au cortex visuel primaire (tiré de Nassi and Callaway, 2009). Les cellules bistratifiées, naines et parasols de la rétine produisent respectivement les voies konio- parvo- et magnocellulaires. Ces projections arrivent dans des couches dédiées à chaque voies dans le CGL puis dans le cortex visuel primaire.

Les cellules ganglionnaires projettent leurs axones vers le corps géniculé latéral (CGL). Le CGL est une subdivision du thalamus qui traite l'information visuelle. Il possède une organisation rétinotopique (c'est-à-dire que chaque point de la rétine projette vers une zone précise, et que deux point proches dans la rétine sont proches dans le CGL) mais également en fonction des axes que nous venons de décrire avec 2 couches magnocellulaires, 4 couches parvocellulaires et 6 couches koniocellulaires (Figure 1.3.3). L'apport du CGL dans le traitement de l'information chromatique n'est cependant pas clair. En effet, les axes magno- parvo- et koniocellulaires sont déjà définis au niveau des cellules ganglionnaires (Field et al., 2010) et

les enregistrements réalisés dans le CGL confirment l'organisation en opposition de couleurs de ces voies (Derrington et al., 1984).

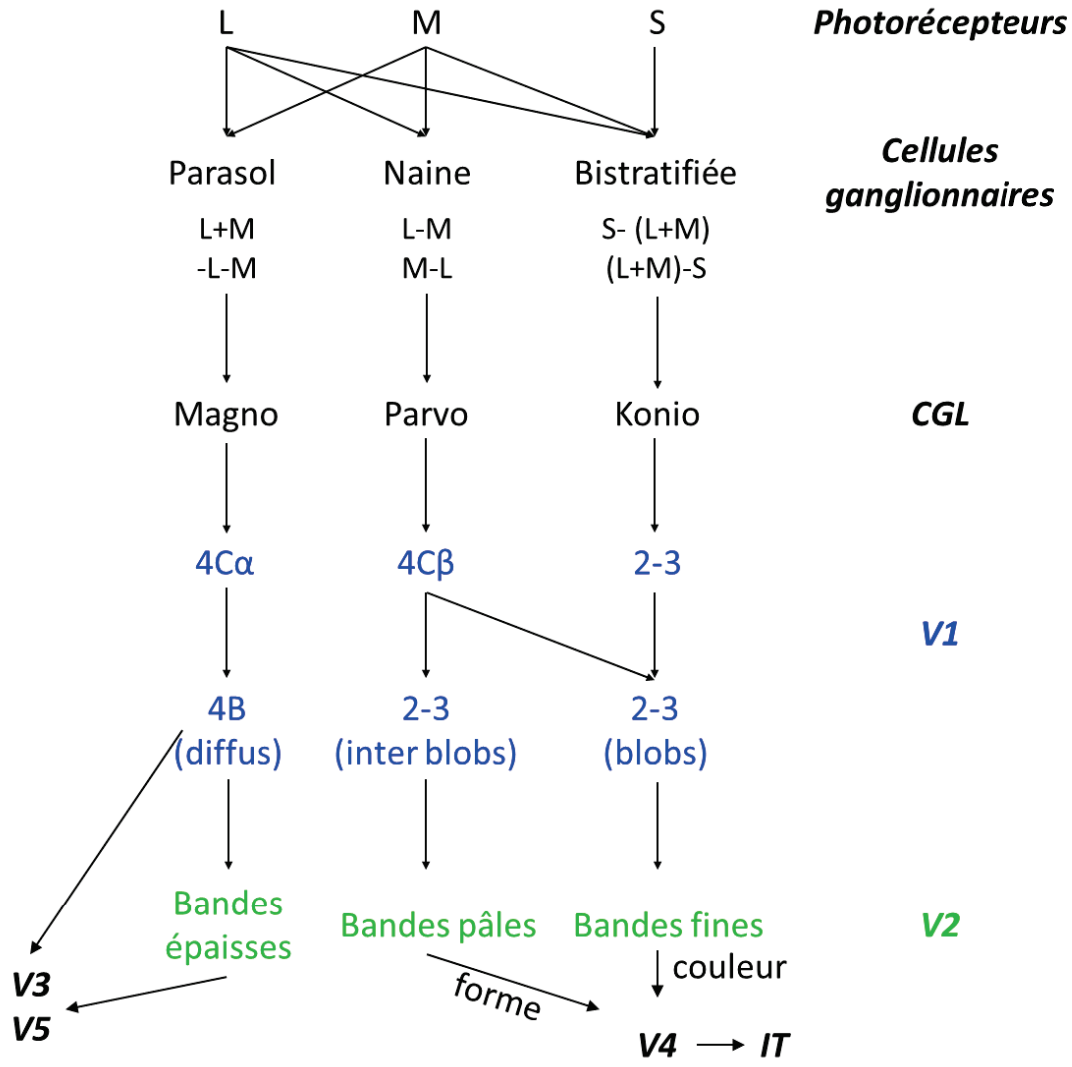


Figure 1.3.4 – Connectivité de la rétine au cortex (aimablement partagé par Michel Dojat et inspiré par Sincich and Horton, 2005).

Les neurones du CGL projettent principalement leurs axones vers le cortex visuel primaire (V1). Le cortex cérébral est composé de 6 couches cellulaires : la voie magnocellulaire projette sur les couches 4Cα et 6, la voie parvocellulaire vers les couches 4Cβ, 4A et 6 et la voie koniocellulaire vers les blobs des couches 2 et 3

(Figure 1.3.4). Les réponses neuronales aux variations chromatiques dans les aires visuelles de bas-niveau restent cependant largement incomprises (Horwitz et al., 2007; Gegenfurtner, 2003). En effet, l'objectif des neurophysiologistes est de relier l'activation des cônes dans la rétine (un modèle largement décrit et robuste) aux réponses neuronales dans les aires corticales. La caractérisation de cette relation est cependant difficile car les champs récepteurs de ces populations neuronales ne semblent pas cantonnés aux variations chromatiques, mais également dépendants des propriétés spatio-temporelles (taille, fréquence) des stimuli utilisés. Horwitz et al. (2007) expliquent que les résultats des travaux de Livingstone and Hubel (1984), Roe and Ts'o (1999) et Ts'o and Gilbert (1988) établissant une relation entre axes cardinaux et activité des neurones dans V1 pourraient être dus au faible nombre de stimuli utilisés (paires rouge/vert et jaune/bleu) mais aussi au fait que l'activité des cônes n'a pas été quantifiée directement.

Le second problème est l'apparente absence de relation entre les réponses des neurones de V1 et l'activation des cônes dans la rétine. Horwitz and Hass (2012) ont néanmoins montré récemment que des modèles non-linéaires décrivent ces relations selon les mêmes axes que ceux trouvés dans le CGL. D'un autre côté les réponses neuronales à 11 couleurs ont été enregistrées par imagerie optique (Xiao et al., 2003). L'imagerie optique consiste à émettre une lumière infrarouge dont la diffusion et l'absorption est modulée par l'activité des neurones. Xiao et al. (2003) ont mis en évidence chez le primate non-humain que les couleurs présentées étaient organisées en colonnes d'environ 160 μm (Figure 1.3.5). Les projections de V1 vers V2 sont aujourd'hui assez bien connues (Sincich and Horton, 2005). Il n'y a cependant pas encore de consensus par rapport aux réponses des populations neuronales de V2 à des stimuli chromatiques. La Figure 1.3.4 indique donc une organisation potentielle, mais les difficultés pour caractériser les bandes (stripes) qui composent V2 empêchent de définir une correspondance claire entre les stimuli utilisés et les réponses neuronales associées. Xiao et al. (2003) ont cependant montré par imagerie optique que ces mêmes couleurs sont encodées le long des bandes fines (thin stripes) de l'aire V2 dans des ensembles d'environ 0.07-0.32 mm de largeur et 1.3mm de côté. Les cortex visuels primaires et secondaires semblent donc contenir des cartes organisées d'encodage des couleurs suivant les axes de CGL pour V1 et des teintes spécifiques de couleurs pour V1 et V2. Cette architecture semble toutefois moins structurée que l'information d'orientation ou de dominance oculaire.

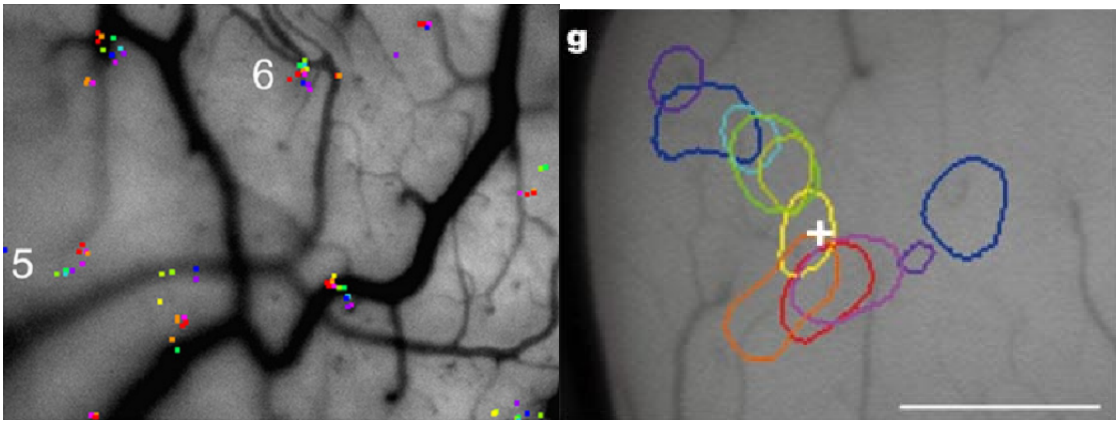


Figure 1.3.5 – Imagerie optique de la sélectivité à la couleur des aires V1 et V2. Gauche : carte des pics d'activité de l'aire V1 pour les 11 couleurs présentées par Xiao et al. (2007). Droite : carte des pics d'activité de l'aire V2 (Xiao et al., 2003).

L'aire V2 projette vers l'aire V4 des informations impliquées dans le traitement de la chrominance (Sincich and Horton, 2005). L'aire V4 a été décrite très tôt pour son traitement spécifique des couleurs (Zeki, 1973). Zeki (1973) a montré que l'aire V4 du singe présente des neurones sélectifs aux couleurs organisés en colonnes de couleurs préférées différentes. Il a été également montré que l'aire V4 pourrait coder des informations de constance de couleur[4] et de définition de formes basées sur la chrominance (Wild et al., 1985; Bushnell et al., 2011; Roe et al., 2012). Il est important de noter que, de la même manière que pour les aires visuelles de plus bas niveau (V1, V2, mais aussi le CGL), l'aire V4 est également engagée dans des traitements d'informations non-chromatiques comme la forme, le mouvement et la profondeur (Roe et al., 2012).

Les études de neurophysiologie donnent des informations très précises sur les préférences de populations neuronales et leur connectivité. Elles sont cependant réalisées chez le primate non-humain. Bien que leur système visuel soit très proche de celui de l'humain, il est difficile d'obtenir des informations sur la subjectivité de leur perception. De plus l'aire V4 du primate non-humain est présente dans le cortex visuel ventral et dorsal (pour lequel elles représentent chacune un quart champ visuel Roe et al., 2012) alors que l'existence d'une aire V4 dorsale chez l'homme est actuellement sujette à débat dans la littérature (Wade et al., 2008; Winawer et al., 2010; Brewer et al., 2005). Les enregistrements sur le primate non-humain sont

4. Le mécanisme de constance des couleurs permet d'identifier une couleur indépendamment du contexte chromatique et lumineux qui l'entoure. C'est par exemple ce qui permet de dire qu'une pomme est rouge qu'elle soit présentée à la lumière du soleil ou dans une pièce peu illuminée.

plus souvent réalisés dans l'aire V4 dorsale car elle est plus facilement accessible que son homologue ventral. Wade et al. (2008) ont montré que les parties dorsales et ventrales semblent avoir le même rôle fonctionnel, et en particulier dans le traitement de l'information chromatique. En dépit de ces différences, ces aires pourraient partager des rôles fonctionnels chez le primate non-humain et humain (Roe and Ts'o, 1999; Wade et al., 2008). L'étude de la vision des couleurs par la neuroimagerie fonctionnelle, technique non-invasive applicable chez l'homme, a permis d'apporter un éclairage nouveau sur le traitement de l'information chromatique par le cortex chez l'humain (voir section 4 Études de neuroimagerie de la vision).

1.4 Conclusion

La perception des couleurs est le résultat du traitement du spectre lumineux par le système visuel. Les études menées sur le sujet ont permis de mieux comprendre les transformations de l'information lumineuse opérées à chaque étape du système visuel. Elles indiquent qu'il n'existe pas un espace de représentation des couleurs par le cerveau, mais une transformation progressive de ces espaces en fonction des traitements opérés par chaque région cérébrale. Les mécanismes neurobiologiques sous-tendant l'espace colorimétrique de notre perception (c'est à dire la manière dont nous percevons consciemment les couleurs) n'est cependant pas entièrement compris. L'imagerie mentale, c'est à dire l'expérience visuelle sans avoir la sensation visuelle associée, suppose qu'il existe dans notre cerveau une représentation des couleurs qui ne nécessite pas la transformation active du spectre lumineux par le système visuel.

La synesthésie graphème-couleur est un phénomène subjectif proche de l'imagerie mentale où des couleurs sont associées arbitrairement et systématiquement à des lettres ou des chiffres achromatiques. Cela fait de ce phénomène un modèle très intéressant pour étudier les mécanismes de traitement de la couleur sans l'influence du traitement de bas niveau du spectre visuel. Nous présentons la synesthésie graphème-couleur dans le chapitre suivant.

Chapitre 2

Les Synesthésies, une fenêtre sur la phénoménologie de l’esprit

> “Quand je parle, quand je lis, quand je pense à une date, un chiffre. . . les couleurs apparaissent automatiquement, et les mots sont comme projetés dans une salle noire circulaire (qui semble être l’intérieur de ma tête).
>
> - Dès que je pense à un chiffre, je le vois en couleur et classé parmi les autres selon une représentation bien particulière (comme une échelle avec des paliers tous les 10 chiffres, et l’angle de vision qui change à ce moment-là).
>
> - Pour les lettres, elles sont toutes alignées horizontalement, et comme pour les chiffres, mon angle de vue change à certains moments. Chaque lettre est colorée et a une importance plus ou moins grande par rapport aux autres. Par exemple, le A qui est rouge est la lettre qui ressort le plus dans un mot, une phrase ou même un texte. Le E est plus en retrait, plus discret, comme le I et le L. Le O (noir) m’aspire comme un trou noir. . .
>
> - Quand je pense à une date c’est un peu différent puisque je me place immédiatement dans une sorte de graphique. Par exemple, le 7 avril : je vois le 7 violet foncé (avec un peu de marron) qui avance vers moi, et le mot ”avril “ (bordeaux) qui fuit vers l’horizon à 40°.
>
> - Les années sont, comme les chiffres, rangées en échelle et je tourne autour de cette échelle selon l’année à laquelle je pense. Et elles sont aussi en couleur.”

Ces quelques lignes, écrites par MM33 sujet synesthète de notre étude, décrivent

ses expériences synesthésiques. Elles mettent en avant la richesse de l'expérience synesthésique. Elle décrit comment les couleurs apparaissent ("automatiquement", "dans une salle noire"), explique les représentations spatiales ("alignées horizontalement") et les relations entre les lettres ("Le E est plus en retrait, plus discret"). Ce témoignage est caractéristique de l'expérience synesthésique et chaque synesthète peut parler de ses synesthésies avec beaucoup de détails. Leurs descriptions diffèrent cependant énormément. Certains disent voir la couleur sur un écran mental, d'autres dans leur champ visuel ; les couleurs précises associées aux lettres et aux chiffres par exemple ne sont jamais les mêmes, etc. Dans ce chapitre nous allons d'abord définir les synesthésies et expliquer comment, au-delà des différences inter-individuelles, elles présentent des caractéristiques stables d'un individu à l'autre. Nous allons ensuite détailler les premières descriptions scientifiques qui en ont été faites au XIXe siècle. Nous présentons ensuite comment les scientifiques tentent actuellement de caractériser ce phénomène. Nous indiquons enfin les théories neurobiologiques qui ont été proposées pour l'expliquer.

2.1 Définition et historique des synesthésies

2.1.1 Définition

La synesthésie (du grec "syn", avec – union, et "aesthesis", sensation) peut être décrite comme un phénomène subjectif dans lequel des expériences sensorielles, représentationnelles, cognitives ou émotionnelles induites (appelée **concurrents**) s'ajoutent à une perception, une représentation cognitive, ou une émotion inductrice (appelé **inducteur**). Elles impliquent souvent, mais pas toujours un mélange des modalités : par exemple l'audition colorée se caractérise par une expérience de couleur (modalité visuelle) lors de la perception d'un son (modalité auditive) ; dans le cas de de la synesthésie lettre-couleur la perception de lettres (modalité visuelle) entraine une expérience colorée (modalité visuelle).

Les expériences synesthésiques sont :

- **Additives** : l'expérience synesthésique ne se substitue pas à son inducteur, elle est vécue simultanément (dans le cas de la synesthésie graphème-couleur, l'expérience de la couleur synesthésique n'empêche pas la perception du graphème).
- **Arbitraires** : l'attribution d'une qualité expérientielle additive distincte de l'inducteur ne peut se faire selon des critères logiques car il n'y a pas de critère commun qui permette de définir à la fois l'inducteur et le concurrent.

Dans le cas de la synesthésie graphème-couleur, les graphèmes se définissent par l'information sémantique et phonétique qu'ils véhiculent (e.g. "A" est une lettre qui se prononce de plusieurs manière selon les mots dans lesquels elle apparaît et qui se différencie des autres lettres par son utilisation dans les mots et dans ses prononciations) alors que la couleur est une propriété de la surface des objets et des spectres lumineux directement perçus. Il n'y a donc aucun critère commun qui permette d'associer la couleur rouge plutôt que la couleur verte à la lettre "A").

— **Automatiques (inévitables)** : l'expérience synesthésique est si fortement liée à l'inducteur qu'il est impossible pour le synesthète d'empêcher l'expérience du concurrent (e.g. il n'est pas possible pour un synesthète d'éviter son expérience synesthésique comme il n'est pas possible de ne pas voir en ouvrant les yeux). On parle donc d'automatisme[1]. Cette notion est cependant à nuancer car si l'association est bien présente, le synesthète n'en est pas toujours conscient (il est courant de rencontrer un synesthète qui s'ignore et qui dirait par exemple : "C'est vrai, mais je n'avais jamais réalisé que le 5 est bleu clair pour moi"). Certains synesthètes nécessitent également de se concentrer quelques secondes pour que l'expérience synesthésique leur vienne.

— **Involontaires** : le déclenchement de l'expérience synesthésique et le choix de l'association synesthésique n'est pas dépendant de la volonté du synesthète. Le déclenchement dépend de l'occurrence de l'inducteur. Le choix des associations vient probablement d'interactions complexes entre apprentissage, contexte culturel et fonctionnement cross-modal intrinsèque du cerveau (Ward and Simner, 2003; Blake et al., 2005; Rich et al., 2005; Simner et al., 2005; Hancock, 2006; Ward et al., 2006; Witthoft and Winawer, 2006; Barnett et al., 2008; Witthoft and Winawer, 2013; Witthoft et al., 2013).

— **Idiosyncrasiques** : les associations étant arbitraires et reposant sur des mécanismes indépendants de la volonté du synesthète, elles diffèrent systématiquement d'un synesthète à l'autre (e.g. Le "A" peut être rouge pour un synesthète et vert pour un autre).

De nombreux types d'associations synesthésiques existent. Les formes les plus fréquentes sont les séquences spatialisées (représentation spatiale de séquences, telle que la suite des chiffres, les jours de la semaine etc.), les personnifications (donner des personnalités à des objets ou des concepts), l'audition colorée (expérience de couleurs induites par la perception de sons) et la synesthésie graphème-couleur (association de couleurs à des symboles linguistiques tels que lettres, chiffres, ponctuations etc.). Le terme graphème est utilisé pour différencier les associations linguis-

1. Automatisme au sens faible par opposition à l'utilisation d'automatique en perception qui signifie le plus souvent un traitement qui ne requiert pas de ressources attentionnelles (voir 2.2 Dimension perceptuelle de la synesthésie).

tiques induites par la vision et l'audition (phonèmes). Les associations graphème-couleur sont présentes chez 1 à 10% de la population (Simner et al., 2006b; Chun and Hupe, 2013). Des formes moins fréquentes de synesthésies ont été détaillées dans des études de cas. L'estimation formelle de leur fréquence dans la population n'a pas pu être réalisée. On peut y retrouver les associations goûts-forme (Cytowic, 2002), mots-goûts (Ward and Simner, 2003), individus-couleur (allant jusqu'à l'expérience d'auras autour des gens – Ward, 2004), sons-forme (Luria, 1987), etc. Dans ce travail de thèse, nous nous sommes focalisés sur l'étude de la synesthésie graphème-couleur. Afin de ne pas contraindre la portée de notre réflexion, nous présenterons les synesthésies comme un ensemble cohérent mais en focalisant les exemples sur la synesthésie graphème-couleur.

2.1.2 Historique

Si les synesthésies provoquent un regain d'intérêt croissant depuis la fin des années 1990 à la fois dans la communauté scientifique mais aussi dans les médias culturels et de vulgarisation scientifique, elles furent déjà étudiées au XIXe siècle. A l'instar de leur redécouverte dans les années 1980 par hasard et indépendamment par le neurologue Cytowic aux Etats-Unis et le neuroscientifique Baron-Cohen en Angleterre, ce sont des médecins qui offrirent la première description scientifique (médicale) des synesthésies. Le Dr Sachs décrivit deux cas de pseudophotesthésie (fausses sensations de couleurs provoquée par des graphèmes), sa sœur et lui-même, dans le cadre de recherches sur l'albinisme dont ils étaient atteints (Suarez de Mendoza, 1890; Dann, 1998).

A cette époque plusieurs points de vue médicaux et scientifiques s'affrontaient au sujet des synesthésies (Dann, 1998). En suivant Dann, nous pouvons les classer en 3 catégories. Le premier suppose une régression des sens chez les synesthètes : l'évolution des organismes ayant permis de progressivement différencier les sens, leur réunion constituerait un fonctionnement pathologique. Ces idées furent principalement partagées par les psychiatres et neurologues voyant dans les synesthésies un autre symptôme de l'hystérie (Dann cite par exemple les psychiatres Charles Ferré et Félix Le Dantec). Le deuxième point de vue suppose que la synesthésie est en réalité une évolution des systèmes perceptuels de l'humain. Le dernier point de vue était de considérer la synesthésie comme un sujet d'étude sur lequel on connait peu (voire rien) et d'essayer avec les moyens de l'époque de le caractériser de la manière la plus précise possible. Cette vision modérée était partagée par des médecins et chercheurs comme Bleuler et Lehmann, Suarez de Mendoza, Flournoy, et au début du XXe siècle Wheeler et Cutsforth. Des études récentes ont fait

écho à l'idée que les synesthésies développent les systèmes perceptuels. Elles ont montré que la synesthésie améliore les performances en relation avec le traitement du concurrent. Par exemple Banissy et al. (2009) ont montré que les synesthètes graphème-couleur discriminaient mieux les couleurs que les synesthètes toucher-miroir[2], mais que les synesthètes toucher-miroir discriminaient mieux les textures que les synesthètes graphème-couleur. Les synesthètes présentant les deux formes de synesthésie présentaient de meilleures discriminations des textures et des couleurs. Les études de Luria sur le mnémoniste Shereshevsky ont également montré que les synesthésies, en enrichissant les perceptions, semblaient permettre de développer une meilleure mémoire (Luria, 1987). Shereshevsky et d'autre 'savants' connus plus récemment (l'autiste Asperger Daniel Tammet par exemple) avaient et ont de nombreuses synesthésies, mais potentiellement d'autres particularités cognitives (voire des troubles comme l'autisme pour le cas de Tammet) qui rendent difficile de savoir ce qui est dû à la synesthésie seule.

Bleuler et Lehmann ont été parmi les premiers à fournir des travaux scientifiques sur les synesthésies et à proposer qu'elles émergent d'un croisement des sens (Dann, 1998). Suarez de Mendoza et Flournoy ont présenté des dizaines de synesthésies au travers d'études de cas de synesthètes. Suarez de Mendoza a fourni un résumé en 60 points de ses observations et celles des chercheurs de son temps (Suarez de Mendoza, 1890) et Flournoy a proposé des théories sur le fonctionnement des synesthésies (Flournoy, 1893). Wheeler et Cutsforth ont travaillé principalement sur le cas de Cutsforth qui était aveugle, synesthète et spécialiste de l'introspection (Dann, 1998). Nous allons maintenant présenter plus en détail les apports de ces pionniers au travail scientifique qui est réalisé à l'heure actuelle sur les synesthésies.

Le rapport que les synesthètes font de leurs expériences synesthésiques est toujours extrêmement détaillé à la fois d'un point de vue perceptif et émotionnel[3]. Les premières études scientifiques sur les synesthésies se sont donc focalisées sur des études de cas. De nombreuses études de cas ont été publiées au XIXe siècle (Suarez de Mendoza, 1890). Les similitudes entre tous ces rapports ne sont pas passés inaperçues aux yeux de Fechner puis Bleuler et Lehmann (Dann, 1998). En 1876 Fechner a réalisé une étude sur 347 sujets afin de déterminer si des correspondances existent entre sons et couleurs (Dann, 1998). Dann ne fait pas mention du

2. Quand ils perçoivent le fait qu'une personne est en train de réaliser une action (par exemple toucher une partie de leur corps), ces synesthètes ressentent cette action comme s'ils l'avaient réalisée eux-mêmes. Il a été dit que ce n'est pas une forme de synesthésie car les associations synesthésiques sont arbitraires (Rothen and Meier, 2013). En effet ce n'est pas le cas ici car la sensation "synesthésiques" est au même endroit que là où la personne se touche.

3. MM, une des synesthètes qui a participé à nos expériences de psychophysique en 2010, a eu beaucoup de mal à passer nos tests car la vue de graphèmes dans une couleur qui ne leur correspondait pas provoquait chez elle une sensation de malaise profond.

nombre de synesthètes avérés dans cette population mais indique seulement que les critères permettant de déterminer ceux qui étaient synesthètes étaient certainement trop vagues, laissant la possibilité aux "sujets les plus imaginatifs et esthétiquement articulés d'imaginer une suite de couleurs pour exprimer le sentiment qu'ils associaient avec un son particulier". La même critique est faite de l'étude réalisée en 1881 par Bleuler et Lehmann : ils trouvèrent 76 synesthètes dans une population interrogée de 596 sujets mais ne purent déterminer s'ils percevaient tous les couleurs dans leur champ visuel. Ils furent cependant les premiers à proposer que les synesthésies pourraient venir d'un croisement des sens.

Les travaux de Bleuler et Lehmann ainsi que ceux de 12 autres chercheurs ont été revus par Suarez de Mendoza (1890) qui y a ajouté 8 "observations" (études de cas) personnelles. Il en ressort un résumé en 60 notions principales sur les synesthésies qui incluent des descriptions de formes de synesthésies et leurs fréquences (e.g. "42. Quelques sujets prêtent des couleurs aux noms propres de personnes, le plus souvent aux prénoms."), et sur leurs qualités phénoménologiques (e.g. "49. Le plus grand nombre de personnes n'extériorisent pas la sensation ; elles la voient en quelque sorte en elles par l'imagination."). La conclusion de son livre offre une synthèse des théories sur les bases neurobiologiques des synesthésies proposées par les chercheurs de son époque. La première théorie est d'ordre ophtalmologique : un excès de fibres visuelles (i.e. nerf visuel), ou une lésion de l'œil provoquent les perceptions synesthésiques (1848 par Cornaz [4], suivi par Wartmann [5] et Marcé [6]). Il fut proposé en 1863 par Perroud qu'il s'agissait seulement d'associations d'idées sans illusion ou hallucination [7]. Chabalier proposa qu'il s'agissait de troubles de l'idée et d'illusion pour les synesthésies d'ordre visuel, mais pas d'hallucination [8]. Selon Kaizer (1872 [9], 1881 [10]) et Schenkl, ces habitudes seraient ancrées depuis l'enfance [11]. En 1873 Lussana propose que les centres sensoriels des sons et des couleurs pourraient être proches [12]. Cette hypothèse est associée à une possible hyperconnectivité entre ces centres (Nuel [13]). Pouchet et Tourneux [14] proposent un trajet anormal des fibres de nerfs sensoriels. Cette hypothèse est complétée par Pédrono [15], Ba-

4. **CH.-A.-E. Cornaz.** *Des abnormités congénitales des yeux et de leurs annexes.* Lausanne, 1848.
5. **E. Wartmann.** *Deuxième mémoire sur le daltonisme.* Genève, 1849.
6. **L.-V. Marcé.** *Des altérations de la sensibilité.* Thèse d'agrégation. Paris, 1860.
7. **Perroud.** *Mémoires de la Société des Sciences médicales de Lyon*, 1863.
8. **Chabalier.** *Journal de Médecine de Lyon*, août 1864.
9. **H. Kaiser.** *Conpendium de physiol. optik ;* Wiesbaden, 1872.
10. **H. Kaiser.** *Knapp's Archiv für Augenheilkunde*, octobre 1881.
11. **Schenkl.** *Prager med. Wochenschr*, 1881, n°4
12. **F. Lussana.** *Fisiologia dei Colori.* Padoue, 1873.
13. **J. Nuel.** *Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales ;* 83e volume, article *Rétine*.
14. **Pouchet et Tourneux.** *Précis d'Histologie humaine et d'histogénie ;* 2e édition, 1878.
15. **Pedrono.** *Journal de Médecine de l'Ouest*, 1882. – *Annales d'Oculistique*, novembre-décembre 1882.

ratoux[16] et Rochas[17] qui l'acceptent si ce trajet anormal est sous-tendu par un nombre très supérieur de fibres par rapport à la normale. Pour finir, Férêt proposa une différence de connectivité fonctionnelle[18] et Urbantschitsch, des réflexes qui impliquent les sens ou le nerf trijumeau[19]. Suarez de Mendoza conclut qu'une activation sensorielle n'était pas nécessaire et qu'une évocation mentale était suffisante. Il fait l'hypothèse que les centres de la couleur sont activés par les couleurs synesthésiques comme s'ils l'étaient par les couleurs réelles[20], que les associations viennent de l'enfance de manière consciente ou inconsciente, et fait l'analogie avec les illusions et les hallucinations.

En introduction de son livre, Flournoy (1893) reprend toutes les observations faites par le passé (y compris les 60 notions de Suarez de Mendoza) pour proposer une vision organisée de cette phénoménologie variée. Il propose une échelle d'intensité des expériences synesthésiques qui peuvent être objectivées (i.e. perçues dans le champ visuel) jusqu'à pensées (i.e. uniquement vécues à l'état d'idée, sans perception interne). Une deuxième échelle, parallèle à la première, a trait à la spatialisation de la synesthésie, celle-ci pouvant être imaginée (i.e. sans localisation définie) jusqu'à localisée (i.e. occupant une place définie dans l'espace qu'il soit mental ou dans le champ visuel). Il proposa également qu'indépendamment du type de synesthésie, 3 types d'association existaient et qu'elles pourraient agir de concert ou interférer l'une sur l'autre. Les associations affectives viennent de la relation émotionnelle que 2 sensations ont partagée directement ou indirectement. Les associations habituelles viennent de la présentation répétée des 2 stimuli associés (e.g. voir constamment des calendriers en colonne et se représenter les mois de l'année en colonne). Les associations privilégiées s'ancrent sans pouvoir leur attribuer de raison particulière et en une seule fois. Flournoy décrit les souvenirs d'enfance que nous avons pu garder sans se souvenir d'une valence émotionnelle sur le moment. Il décrit également qu'elles peuvent venir de l'éducation, de l'expérience de la vie et de l'instruction. Si la majorité de la littérature actuelle a négligé la valence émotionnelle des synesthésies (mais voir Cytowic, 2002) nous avons remarqué qu'elle était systématiquement présente et extrêmement forte chez tous nos sujets. La relation entre associations habituelles et celles des associations privilégiées qui s'ancrent sans raison particulière ou peut-être par une exposition constante et inconsciente, se retrouve dans la théorie proposée par Winawer et Witthoft (2006 ; 2013) dans laquelle une compétition entre apprentissage et contexte culturel est supposée dans la mise en place des associations.

16. **J. Baratoux.** *Revue de Laryngologie, d'Otologie et de Rhinologie*, 1883, n° 3.
17. **A. de Rochas.** *La Nature*, 18 avril 1885, n° 620 ; 30 mai 1885, n° 626 ; 3 octobre 1885, n° 644.
18. **Ch. Féré.** *Le Bulletin médical*, 1887, n° 83 ; n° 87. – *La Semaine médicale*, 1887, n° 52.
19. Pas de référence citée
20. Chez un sujet, la sensation synesthésique de rouge était abolie par la perception réelle du vert.

En 1920, Wheeler et son étudiant Cutsforth qui était synesthète et aveugle ont étudié très précisément la phénoménologie des synesthésies en ayant recours à l'introspection (Dann, 1998). L'introspection consiste à observer soi-même la cascade d'états mentaux qui suivent une stimulation. Cutsforth était un introspectionniste expérimenté et pouvait disserter longuement sur une seule seconde d'expérience d'un stimulus qui lui était présenté. Ils arrivèrent à la conclusion que les synesthésies sont des composantes essentielles de la manière de penser des synesthètes et qu'elles font partie intégrante de leur construction du sens (la signification). Pour reprendre le titre du chapitre qui évoque ces expériences dans le livre de Dann, "The meaning of synesthesia is meaning", "La signification de la synesthésie est la signification". Cette vision de la synesthésie en tant que rapport au sens trouve écho dans les témoignages des synesthètes. Alors que nous demandions à EQ (une des synesthètes qui a participé à nos expériences de psychophysique de 2010) de déterminer la visibilité d'une lettre sans prêter attention à la couleur synesthésique, elle répondit que cela n'était pas possible pour elle car la couleur synesthésique "est" la lettre, que les deux sont une seule et même entité indissociable dans son esprit. Wheeler et Cutsforth ont abordé un aspect de l'expérience synesthésique qui n'a à notre connaissance pas été évoqué (en tout cas pas en ces termes) par la communauté scientifique actuelle. Elle semble pourtant au cœur du fonctionnement des synesthésies.

Par la suite, de moins en moins de recherches ont été réalisées sur les synesthésies. Quelques articles ont été publiés jusqu'à leur redécouverte (médiatisée) par Cytowic et Baron-Cohen dans les années 80. Il est cependant à noter les travaux de Lawrence Marks qui publia régulièrement sur les synesthésies depuis 1975 et continue encore à ce jour à écrire sur le sujet (Marks, 1975; Marks and Mulvenna, 2013). Ces 20 dernières années ont vu le développement de 3 thématiques, 'la dimension perceptuelle des synesthésies', 'la dimension linguistique' et 'les théories sur leurs bases neurobiologiques'. Nous allons présenter ces trois axes dans les sections suivantes.

2.2 Dimension perceptuelle de la synesthésie

2.2.1 Caractérisation de l'expérience synesthésique

Les études de cas, les questionnaires, et de manière moins formelle les discussions avec les synesthètes mettent en avant le caractère cognitif ambigu des synesthésies. L'utilisation de questionnaires a en effet permis de mettre en évidence

la grande variabilité inter-individuelle qui existe entre les synesthètes. Par exemple le questionnaire utilisé par Edquist et al. (2006) pose des questions sur la localisation des synesthésies (e.g. dans l'esprit ou dans le champ visuel), sur les couleurs synesthésiques (e.g. elles sont perçues quand les graphèmes sont vus ou imaginés, etc.), et sur l'imagerie mentale (l'expérience synesthésique semble proche de l'imagerie mentale, il est donc intéressant de comparer les capacités d'imagerie mentale des synesthètes). Le questionnaire développé par J-M. Hupé est accessible en Annexe 8.3.2.1. Ces questionnaires ont cependant leurs limitations car il a été montré qu'à 1 an d'intervalle les mêmes synesthètes pouvaient donner des réponses différentes (Edquist et al., 2006). Il est donc important de réaliser des test-retest espacés dans le temps afin de vérifier la stabilité des réponses des sujets. A cet égard, le choix des couleurs synesthésiques pour chaque lettre et chiffre grâce à une palette de couleur électronique reste à l'heure actuelle le test-retest utilisé dans la majorité des études. Cette méthode est néanmoins également limitée car les couleurs synesthésiques associées aux graphèmes peuvent changer au cours du temps (ce phénomène n'est pas courant, mais nous avons pu en être témoins pour certains de nos sujets ; voir également Simner, 2012).

Les synesthésies dont les concurrents s'expriment au travers d'une modalité sensorielle sont plus faciles à étudier car ils sont le plus souvent décrits à l'aide de la terminologie de la perception (par exemple les couleurs synesthésiques dans la synesthésie graphème-couleur sont décrites comme... des couleurs). Pourtant les synesthètes sont parfaitement capables de différencier les concurrents synesthésiques de leur perception du monde réel. Par exemple un synesthète graphème-couleur sera toujours capable de dire que la 'vraie' couleur d'un A est 'vert', mais que pour lui la couleur synesthésique vécue est 'rouge'. Cette distinction entre perception réelle et expérience synesthésique a été étudiée par Seth (2014) du point de vue de l'épistémologie des sciences cognitives. Il explique que dans des conditions normales, tout contenu perceptuel est caractérisé par une véridicité subjective (ou présence perceptuelle) ; la perception est 'vécue' comme réelle car étant une représentation fidèle du monde. En revanche, cette véridicité subjective manque aux synesthésies. Elles sont subjectivement vécues, mais elles n'ont pas de présence concrète dans le monde, ce dont les synesthètes sont conscients (cela leur cause par ailleurs des contradictions indésirables car l'expérience subjective peut être en même temps particulièrement vivide).

Ce travail de thèse porte sur le codage partagé des couleurs réelles et synesthésiques. La nature cognitive de l'expérience synesthésique et plus particulièrement sa dimension perceptuelle nous intéresse donc car si les couleurs synesthésiques se comportent au moins en partie comme les couleurs réelles, nous pou-

vons supposer qu'elles partagent des réseaux neuronaux communs. Il a été proposé que si les couleurs synesthésiques sont d'origine perceptuelle, elles devraient se comporter comme des couleurs réelles dans des manipulations expérimentales. Leur traitement attentionnel, leurs propriétés psychophysiques de bas niveau, et leur interaction avec les couleurs réelles ont donc fait l'objet de nombreuses études.

2.2.2 L'attention visuelle est-elle nécessaire au traitement des couleurs synesthésiques ?

Une caractéristique importante des couleurs réelles est leur traitement pré-attentif lorsqu'elles sont présentées à fort contraste (Treisman and Gelade, 1980; Wolfe, 1998). Un traitement pré-attentif des couleurs synesthésiques indiquerait donc qu'elles sont d'origine perceptuelle. Le paradigme de choix pour tester si un traitement est pré-attentif est la recherche visuelle. En psychophysique une recherche visuelle consiste à trouver un élément cible parmi des éléments distracteurs, par exemple trouver un "L" parmi des "T" (Figure 2.2.1 gauche). Cette recherche est dite sérielle car la similarité entre ces deux lettres est telle que le sujet doit parcourir l'espace de recherche en se focalisant sur des zones différentes successivement afin de réussir à trouver la cible. Cette recherche requiert de l'attention visuelle afin d'être réalisée. Les recherches dites 'parallèles' ne nécessitent pas d'attention visuelle pour être réalisées. Elles fonctionnent de manière pré-attentives, et il est dit que l'information saute aux yeux (traduction littérale de l'anglais pop-out). C'est le cas par exemple d'une recherche d'un "T" rouge parmi des "T" bleus, i.e. une couleur cible parmi de nombreux distracteurs de couleurs fortement contrastées (Figure 2.2.1 gauche). La tâche demandée au sujet dans une recherche visuelle est le plus souvent de trouver la cible le plus rapidement possible dans des ensembles contenant peu à beaucoup de distracteurs. Cela permet de calculer des "pentes" de recherche (Figure 2.2.1 droite). Si la recherche est sérielle, le temps nécessaire pour trouver la cible augmente avec la taille des ensembles alors que dans une recherche parallèle la pente reste nulle indépendamment du nombre de distracteurs.

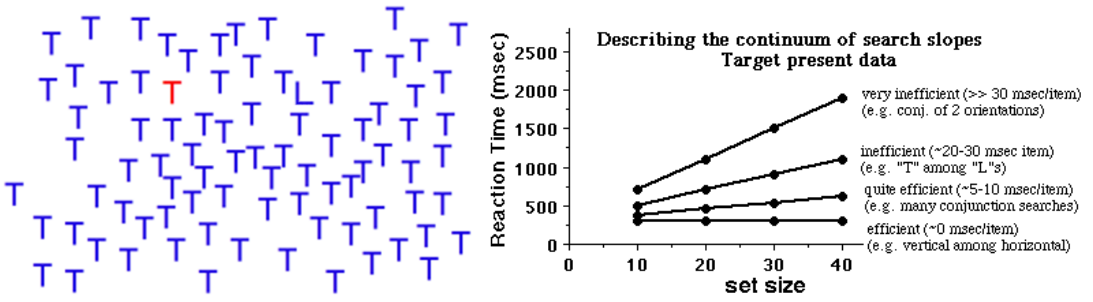


Figure 2.2.1 – **Recherche visuelle.** Gauche : stimulus de recherche visuelle. Une recherche difficile, sérielle, peut être réalisée en cherchant un “L” parmi de nombreux “T”. Une recherche simple, parallèle, peut être réalisée en cherchant un “T” rouge parmi des “T” bleu. Droite : résultats théoriques obtenus lors de recherches visuelles. Le temps de réponse est présenté en fonction du nombre d’éléments présents à l’écran durant la recherche. Les droites représentent des résultats typiques de différentes recherches visuelles. Plus la pente augmente plus la recherche est difficile et indique le besoin de ressources attentionnelles. Les cas présentés à gauche se retrouvent sur la première droite en partant du bas (pente nulle) pour la recherche du “T” et sur la troisième en partant du bas pour la recherche du “L”. (Graphique emprunté à Wolfe, 1998).

De nombreuses études sur les synesthésies ont utilisé des paradigmes de recherche visuelle et certaines de leurs variantes. Des recherches visuelles “classiques” ont été utilisées avec une cible et plusieurs distracteurs (Palmeri et al., 2002; Laeng et al., 2004; Edquist et al., 2006; Sagiv et al., 2006; Gheri et al., 2008) ; d’autres présentaient plusieurs cibles arrangées dans une forme géométrique (Ramachandran and Hubbard, 2001; Rothen and Meier, 2009; Ward et al., 2010; Rich and Karstoft, 2013) ; une équipe présenta les stimuli sur un fond coloré congruent ou incongruent avec la couleur synesthésique de la cible (Smilek et al., 2001, 2003).

Parmi ces études, seules 4 ont mis en avant un traitement pré-attentif des couleurs synesthésiques (Smilek et al., 2001, 2003; Ramachandran and Hubbard, 2001; Palmeri et al., 2002). Pour Ramachandran and Hubbard (2001) et Palmeri et al. (2002), les synesthètes trouvaient les cibles plus rapidement que les sujets contrôles. Alors que Ramachandran and Hubbard (2001) n’ont pas présenté les pentes de recherches, Palmeri et al. (2002) montrent que les pentes de recherches sont effectivement moins accentuées chez le synesthète, mais pas non plus nulles (Figure 2.2.2). Ce résultat indiquerait plutôt que moins d’attention visuelle est nécessaire chez les sy-

nesthètes, mais pas aucune. D'un autre côté, Smilek et al. (2001; 2003) ont trouvé qu'en présence d'un fond coloré comme la couleur synesthésique de la cible, la recherche devenait plus difficile. Cela suggère que lorsque le stimulus était présenté au synesthète la couleur synesthésique se superposait au graphème avant qu'il ait pu l'identifier. Cela indiquerait un traitement pré-attentif de la couleur synesthésique.

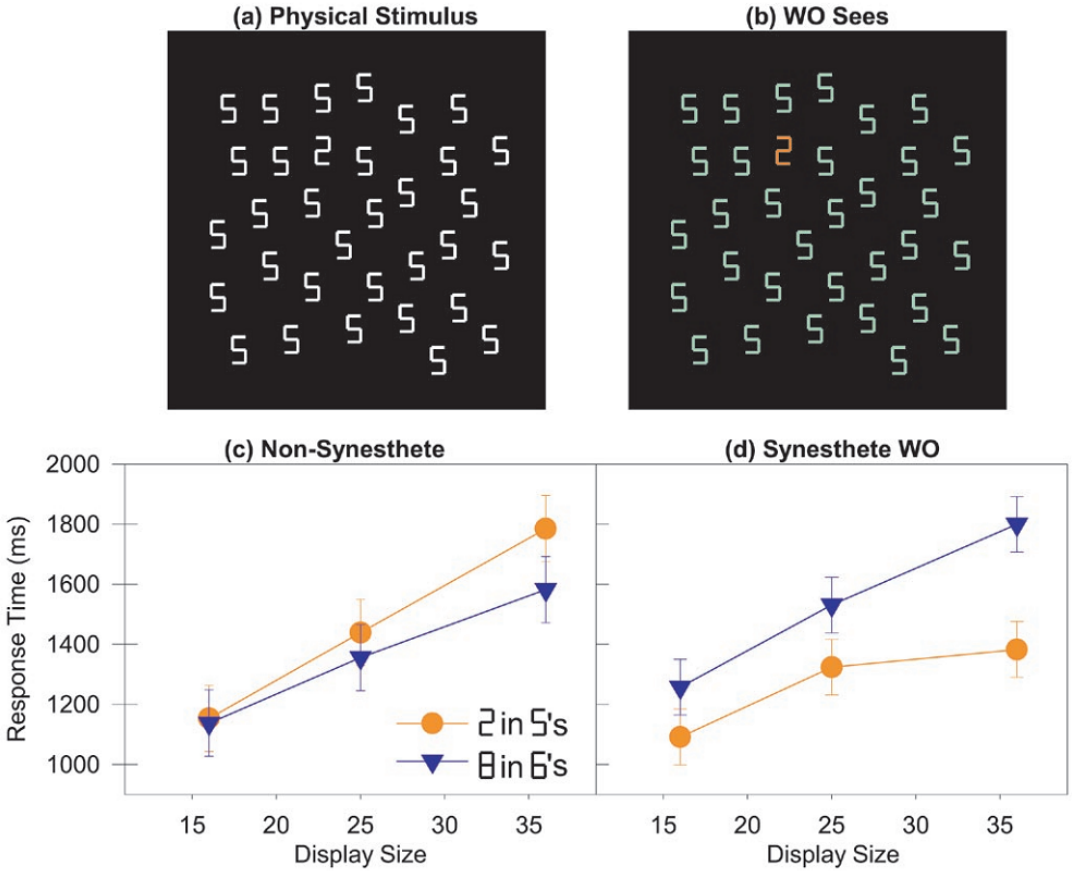


Figure 2.2.2 – Stimuli et résultats de l'étude de Palmeri et al. (2002). (a) : le stimulus est composé de plusieurs distracteurs (le chiffre 5) et d'une cible (le chiffre 2). (b) : ce que le sujet synesthète "voit". Les chiffres ont été colorés avec les couleurs que le sujet WO associe. (c) pente de recherche des sujets non synesthètes. En ordonnée le nombre de chiffres présentés dans le stimulus est indiqué et en abscisse le temps de réponse. Ce test a été réalisé avec un 2 caché au milieu de 5 et un 8 caché au milieu de 6. (d) : les temps de réponse du synesthète WO.

Cependant, peu de sujets synesthètes étaient inclus (1 ou 2) dans ces études. Les études ayant testé un nombre plus important de synesthètes (de 7 à 13) n'ont pas reproduit ces résultats (Edquist et al., 2006; Gheri et al., 2008; Rothen and Meier, 2009; Rich and Karstoft, 2013). Trois autres études ont trouvé des pentes plus faibles pour les synesthètes mais on proposé une explication différente (Laeng et al., 2004; Sagiv et al., 2006; Ward et al., 2010). L'avantage observé chez les synesthètes viendrait de leur capacité à assigner la couleur synesthésique sur le graphème après l'avoir identifié lors d'une recherche sérielle. Là où un individu sans synesthésie reviendrait sur des zones déjà sondées, les synesthètes n'auraient qu'à continuer à chercher dans des zones non explorées précédemment, leur offrant un gain de temps. L'avantage serait d'autant plus rapide si la tâche consiste à trouver une forme géométrique cachée puisque trouver un faible nombre de graphèmes est déjà extrêmement informatif sur l'identité de la forme et guide la suite de la recherche (Ward et al., 2010, 36 synesthètes). Cette théorie est soutenue par Laeng et al. (2004) qui ont trouvé que leur sujet synesthète était particulièrement plus rapide que les contrôles si la cible apparaissait dans son focus attentionnel autour de la croix de fixation. Les études de recherche visuelle semblent indiquer qu'il n'y a pas de traitement pré-attentif des couleurs synesthésiques. Ce constat est en accord avec la théorie selon laquelle la perception de couleurs synesthésiques passe avant tout par l'identification (i.e. la catégorisation consciente) des inducteurs (graphèmes). Un traitement pré-attentif des couleurs synesthésiques ne pourrait se baser que sur une détection pré-attentive de formes spécifiques qui s'avèrent être des graphèmes.

2.2.3 Interactions avec les couleurs réelles

Des études basées sur des paradigmes de Stroop ont apporté des informations supplémentaires sur le statut des couleurs synesthésiques par rapport aux couleurs réelles. Le paradigme originel de Stroop consiste à présenter des termes de couleurs (e.g. "rouge") dans une couleur d'encre congruente ou non (e.g. rouge ou vert) et de demander au sujet de dire le plus rapidement possible la couleur de l'encre. Par extension ce paradigme nécessite de nommer le plus rapidement possible un stimulus qui est présenté en conjonction avec un unique distracteur sémantique verbal (Belanger and Cimino, 2002). Une variante a été utilisée pour étudier l'interaction entre couleurs réelles et couleurs synesthésiques. Un graphème est présenté dans une couleur congruente ou non avec sa couleur synesthésique et le synesthète doit soit dire la couleur réelle (de l'encre – Odgaard et al., 1999; Dixon et al., 2000) soit nommer la couleur synesthésique (Dixon et al., 2004). Une variante du Stroop est de présenter un graphème noir en priming (présentation d'un 'pré-stimulus' pouvant

influencer le traitement du stimulus d'intérêt) avant un patch de couleur (Mattingley et al., 2001). Dans cette étude, lorsque le primer était visible, les temps de réponse étaient plus long pour un patch de couleur incongruente avec la couleur synesthésique du primer. En revanche lorsque le primer était présenté de façon subliminale, aucun effet d'interférence n'était observé. Ces résultats ont permis de mettre en évidence que la perception consciente de l'inducteur était nécessaire à la perception d'une couleur synesthésique.

Une étude de la même équipe montra également que des ressources attentionnelles devaient être allouées au traitement de l'inducteur pour percevoir le concurrent synesthésique (Mattingley et al., 2006). Dans cette étude, les synesthètes réalisaient un paradigme de Stroop dans lequel une lettre primer était présentée puis recouverte par un damier entouré d'une couleur (voir protocole Figure 2.2.3 haut). Les sujets réalisaient une double-tâche à laquelle le sujet devait donner deux réponses successives. La première tâche du sujet était de nommer le plus rapidement possible la couleur entourant le damier. Cette tâche était réalisée en condition de "faible" et "forte" charge attentionnelle. Les bordures en opposition du damier (haut gauche / bas droite, et haut droite / bas gauche) ne faisaient pas la même taille. Le sujet devait indiquer quelle bordure était la plus large. Une condition de "faible" et de "forte" charge attentionnelle étaient générées avec une forte et une faible différence de taille de bordure respectivement. Les résultats indiquèrent que les synesthètes étaient ralentis lorsque les couleurs synesthésiques et réelles étaient incongruentes, comme montré dans les autres études de Stroop synesthésique, alors que les sujets contrôles avaient les mêmes temps de réponse en conditions congruentes et incongruentes (Figure 2.2.3 bas). Ils montrèrent également que les temps de réponse pour la condition congruente chez les synesthètes étaient plus longs en condition de forte charge attentionnelle par rapport à une faible charge attentionnelle (interaction entre congruence et charge attentionnelle : 107 et 149 ms de différence moyenne entre les essais congruents et incongruents pour la condition de forte et faible charge attentionnelle respectivement $F(1, 26) = 10.62, p < 0.05$). Cela indique que des ressources attentionnelles sont nécessaires pour traiter les couleurs synesthésiques.

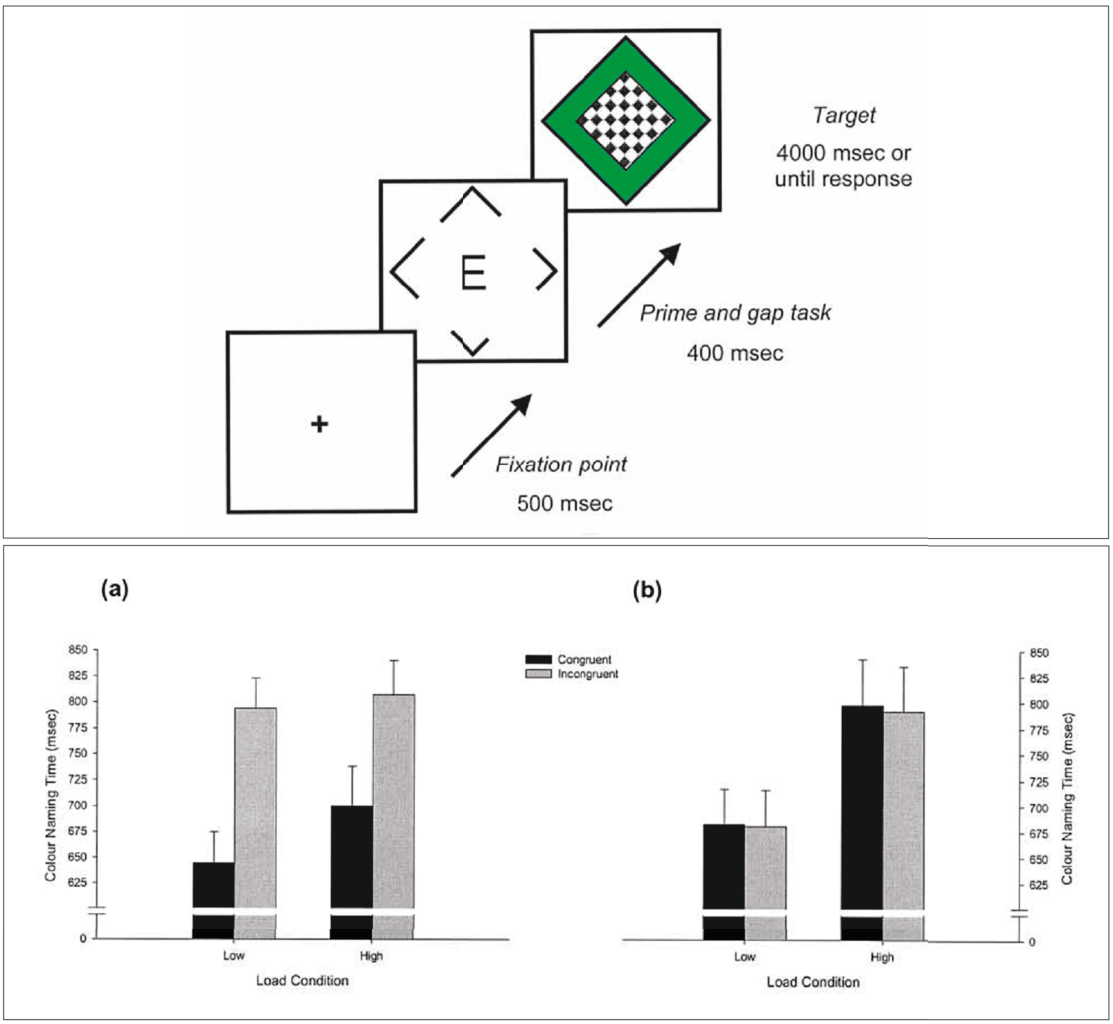


Figure 2.2.3 – Protocole et résultats de l'étude Mattingley et al. (2006). Haut : protocole. Bas : les temps de réponse sont donnés en condition de faible (low) et forte (high) charge attentionnelle pour des stimuli congruents (barres noires) et incongruents (barres grises). Les résultats des synesthètes (n=14) et des contrôles (n=14) sont présentés à gauche et à droite respectivement. Les barres d'erreur indiquent l'erreur standard. Chez les synesthètes les temps de réponse sont plus longs pour les essais congruents dans la condition de forte charge attentionnelle.

En utilisant un Stroop pour synesthètes mais en employant des couleurs complémentaires, Nikolic et al. (2007) ont montré sur 6 synesthètes graphème-couleur que l'interférence mesurée (augmentation des temps de réponse) est supérieure

lorsque la couleur incongruente présentée est complémentaire de la couleur synesthésique (i.e. elles sont encodées par un canal de couleurs opposées, rouge-vert ou jaune-bleu). Cela invite à penser que le traitement des couleurs synesthésiques est similaire à celui des couleurs réelles et ce à un bas niveau du traitement de l'information visuelle. Ce résultat est cependant en contradiction avec la littérature. Laeng et al. (2005) ont trouvé chez 182 étudiants une interférence réduite lorsque les couleurs (réelles) utilisées dans un Stroop traditionnel étaient opposées sur un axe rouge-vert et bleu-jaune par rapport à des paires de couleurs non opposées (e.g. bleu et rouge).

Hong and Blake (2008) ont réalisé trois expériences sur des mécanismes bas-niveau du traitement des couleurs. La première était une expérience d'ajustement de brillance (brightness matching paradigm). Un panneau contrôle contient une couleur (réelle ou synesthésique – par un graphème) sur un fond de couleur définie. La tâche du sujet est d'ajuster la couleur présentée sur un fond de couleur différente dans un panneau test pour qu'elle corresponde à celle du panneau contrôle. Les couleurs réelles étaient affectées par le fond du panneau test, mais pas les couleurs synesthésiques. Les deux autres expériences étaient basées sur la méthode d'annulation de teinte (hue cancellation method – Hurvich and Jameson, 1957). Cette méthode se base sur le fonctionnement des axes de couleurs opposées (rouge-vert et bleu-jaune). Par exemple une couleur rouge est présentée et le sujet doit ajouter du vert à cette couleur jusqu'à ce qu'elle n'apparaisse ni rouge ni verte, atteignant ce qu'on appelle un jaune à l'équilibre ou jaune unique (equilibrium yellow et unique yellow). La première expérience essayait de générer une adaptation chromatique de court terme (short-term chromatic adaptation – Jameson and Hurvich, 1972; Jameson et al., 1979) avec des couleurs synesthésiques. L'adaptation chromatique altère la couleur perçue. Par exemple après une exposition à une couleur rouge, la perception d'une couleur jaune sera déplacée vers le vert. Aucune adaptation aux couleurs synesthésique n'a été mesurée par la méthode d'annulation de teinte (Figure 2.2.4). La dernière expérience, sans adaptation chromatique ne montra également aucune influence des couleurs synesthésiques sur l'annulation de teinte.

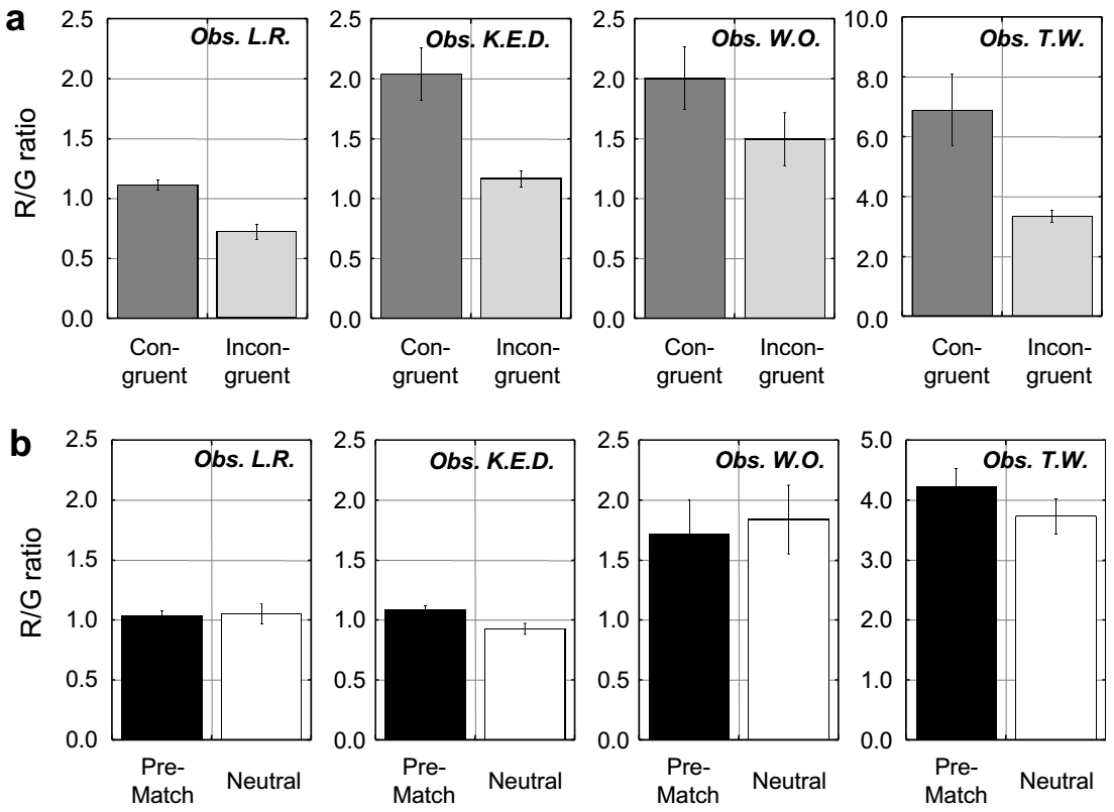


Figure 2.2.4 – Résultats de l'étude Hong and Blake (2008). a : ratio Rouge/Vert (R/G) pour le jaune à l'équilibre après adaptation aux couleurs réelles correspondant aux couleurs synesthésiques. Les résultats sont présentés pour la condition congruente (les lettres étaient de couleur rougeâtre) et la condition incongruente (les lettres étaient de couleur verdâtre). Ces résultats sont présentés pour 4 synesthètes. b : résultats pour l'adaptation aux couleurs synesthésiques (les lettres étaient présentées en gris). Les ratios sont présentés pour le jaune à l'équilibre avant l'adaptation (Pre-Match) et après adaptation (Neutral). Les moustaches indiquent l'écart type sur les essais. Dans b) on observe peu de différences entre Pre-Match et Neutral (barres noires et blanches de taille équivalente). Le résultat attendu serait qu'après adaptation (Neutral) le ratio R/G devrait être plus important si les couleurs synesthésiques adaptent les réseaux des couleurs réelles.

Kim et al. (2006) ont réalisé une expérience de mouvement apparent ambigu sur deux sujet synesthètes. La manipulation des stimuli permet de biaiser le sens de rotation perçu. Ils ont trouvé que les couleurs synesthésiques biaisaient le sens perçu du mouvement, mais également qu'elles le biaisaient en combinaison avec

des couleurs réelles. Ils ont également réalisé une expérience de rivalité binoculaire (binocular rivalry) : la présentation de stimuli est réalisée en vision monoculaire. Des stimuli similaires ont tendance à être regroupés (ne présentant pas de rivalité) alors que des stimuli différents vont être perçus en alternance (rivalité entre les 2 stimuli). Les résultats montrent que les couleurs synesthésiques similaires ont tendance à être regroupées alors que celles de couleurs différentes non. De plus, les couleurs synesthésiques et les couleurs réelles étaient également regroupées ensemble (Figure 2.2.5). Ces résultats semblent indiquer que les couleurs synesthésiques peuvent être groupées (liées) avec les couleurs réelles.

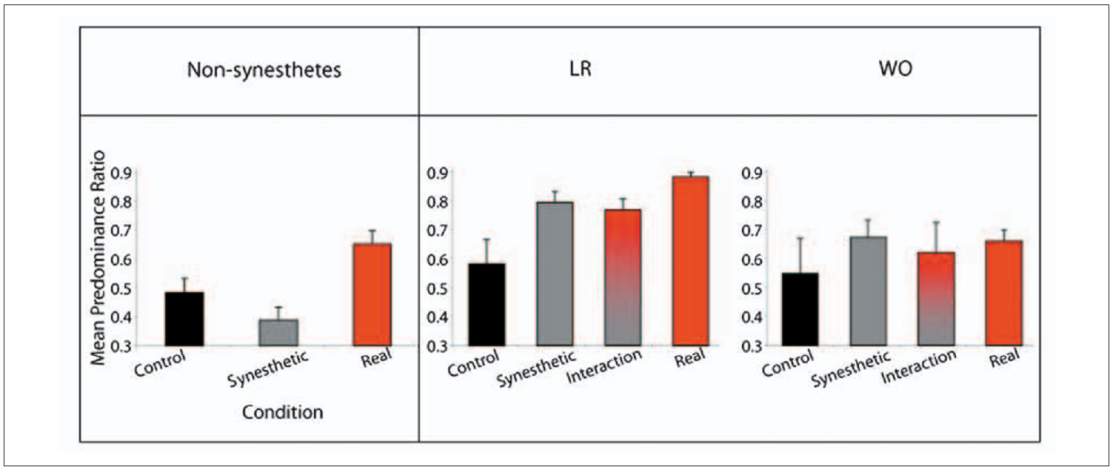


Figure 2.2.5 – Résultats de rivalité binoculaire de l'étude Kim et al. (2006). Dans la condition contrôle (control) des stimuli n'induisant pas d'expérience synesthésique étaient utilisés. Dans ce cas le ratio indique l'apparition de n'importe lequel des stimuli. Dans les conditions synesthésique (synesthetic), réelle (real) et d'interaction (interaction avec un stimulus qui induit une couleur synesthésique et un qui induit une couleur réelle), l'axe des ordonnées indique le ratio entre perception groupée et dissociée des stimuli présentés à chaque œil. Les barres d'erreur indiquent l'erreur standard. Chez les synesthètes les conditions synesthésique, d'interaction et réelles sont supérieures au contrôle indiquant que les stimuli sont plus souvent regroupés grâce à leur couleur.

L'ensemble de ces études montre des résultats contradictoires concernant les caractéristiques des couleurs synesthésiques et leur interaction avec des couleurs réelles. Cependant il semblerait qu'à mesure que l'on monte dans la hiérarchie visuelle (et au-delà) les couleurs réelles et synesthésiques interagissent de plus en plus entre elles. En effet des expériences sur les propriétés bas-niveau ne semblent

pas indiquer que les couleurs synesthésiques se comportent comme des couleurs réelles, mais à un plus haut niveau des interactions semblent apparaître. Les interactions de plus haut niveau observées dans les tests de Stroop indiquent que les couleurs synesthésiques sont probablement similaires aux couleurs réelles dans ces traitements sémantiques et de contrôle cognitif.

2.3 Dimension linguistique et mémorielle de la synesthésie graphème-couleur

La définition que nous avons donnée des synesthésies stipule clairement que les modalités sensorielles ne sont pas seules à être impliquées dans les associations. La synesthésie de personnification des chiffres et des lettres est un exemple clair qu'un inducteur visuel peut entraîner l'activation d'un concurrent conceptuel (les synesthésies de personnification sont aussi définies comme des constructions cognitives de haut-niveau par Simner, 2012). Cependant, l'idée selon laquelle la synesthésie graphème-couleur est uniquement une association entre modalités visuelles est sous-tendue. Il s'agit de la manière la plus communément partagée de considérer ces synesthésies, mais cette manière semble pourtant oublier un versant crucial de l'association, la nature linguistique des stimuli que sont les graphèmes. Simner (2012), indique que "des études de prévalences ont montré que 88% des synesthésies sont induites par des unités de langage telles que des graphèmes, phonèmes et mots (Simner et al., 2006a,b)" et que c'est le plus souvent le traitement linguistique qui est déclencheur plutôt que la forme sensorielle (par exemple la forme des lettres ou le son produit).

Les synesthètes graphème-couleur rapportent qu'ils ont associé les mêmes couleurs spécifiques à des lettres depuis "toujours" (i.e. aussi loin que leur mémoire leur permet). L'acquisition des associations synesthésiques a donc dû se développer durant l'enfance. Simner et al. (2009; 2013) testèrent des enfants pour la synesthésie graphème-couleur dans deux sessions espacées d'une période de 12 mois (entre l'âge de 6/7 ans à 7/8 ans), et ensuite 3 ans après. Ils montrèrent que les enfants détectés en tant que synesthètes avaient acquis de nouvelles associations entre les deux sessions successives alors que les enfants les plus jeunes avaient déjà appris la séquence alphabétique complète. Ces résultats suggèrent que les associations graphème-couleur sont acquises une fois que les bases de la lecture sont maîtrisées et qu'elles se développent par-dessus. Watson et al. (2014) proposent que les synesthésies facilitent l'apprentissage à la manière d'un moyen mnémotechnique. Cette idée est contradictoire avec le fait que les associations sont acquises une

fois que les bases de la lecture sont maîtrisées. L'apprentissage de la lecture est néanmoins un mécanisme complexe. Il n'est pas impossible que les associations se créent et/ se renforcent pendant l'apprentissage de la lecture fluide dans les années qui suivent l'apprentissage scolaire mais aussi durant l'apprentissage de l'écriture.

Les synesthésies sont arbitraires et idiosyncrasiques. Il est important de ne pas confondre ces deux critères. L'association entre un graphème et une couleur est forcément arbitraire puisqu'il n'y a pas de critère de définition commun entre eux. Ces associations diffèrent d'un individu à l'autre, ce qui indique leur idiosyncrasie. Cependant, le critère d'arbitrarité peut s'appliquer à un deuxième niveau, celui dans le 'choix' des associations entre graphèmes et couleurs. Et c'est de cette manière que se manifeste le critère d'idiosyncrasie qui est particulièrement manifeste dans l'observation isolée de synesthètes. L'expérience que l'on obtient en rencontrant de nombreux synesthètes nous a permis de remarquer qu'il existe des régularités dans le choix des couleurs des synesthètes graphème-couleur, régularité également observée dans plusieurs études.

La revue de Simner (2007) sur les aspects psycholinguistiques des synesthésies fournit un résumé des résultats de la littérature sur ce qu'elle appelle les "règles linguistiques implicites qui gouvernent les préférences [d'associations]". 1) les graphèmes qui sont plus fréquemment utilisés tendent à s'associer à des termes de couleurs plus fréquemment utilisés (e.g. "A" serait plus souvent rouge que "Q" qui pourrait être violet – Simner et al. (2005)). 2) Les associations tendent à se former en se basant sur la première lettre du mot (e.g. "B" est bleu ou "J" est jaune (Rich et al., 2005; Simner et al., 2005)). 3) Les petits nombres (Shanon, 1982) et les lettres à haute fréquence d'apparition ont tendance à être appariées avec des couleurs qui apparaissent tôt dans la typologie de Berlin et Kay (Berlin and Kay, 1969). Barnett et al. (2008) ont également observé ce lien avec la typologie de Berlin et Kay et rapportent des associations qui se retrouvent communément dans la littérature (e.g. "0" et "O" étant souvent blancs, et "1" et "I" étant souvent blancs ou noirs, etc.), bien que d'autres ne correspondent pas toujours (e.g. "J" pouvant être plus souvent bleu dans leur étude, orange dans Rich et al., 2005 ou rouge pour Simner et al., 2005). Dans leur étude Beeli et al. (2007) ont comparé les valeurs en teinte (Hue), Saturation et Luminance (espace HSL) des graphèmes de 19 synesthètes avec la fréquence d'utilisation de ces lettres. Ils trouvèrent une corrélation positive entre fréquence d'utilisation des chiffres et luminance. La corrélation était négative avec la saturation, mais cet effet était entrainé par les chiffres "0" et "1". S'ils n'étaient pas considérés (car outliers), une faible corrélation positive était observée. Les résultats étaient moins tranchés pour les lettres, mais une faible corrélation positive était observée entre leur fréquence et la saturation.

Ces préférences d'associations ont cependant pu être liées à des processus de mémorisation indépendant des aspects linguistiques (Blake et al., 2005; Witthoft and Winawer, 2006, 2013). Les synesthètes que ces équipes ont interrogés avaient des ensembles de lettres aimantées et colorés durant leur enfance. Witthoft and Winawer (2006) ont trouvé sur un sujet qu'il y avait une forte corrélation entre les couleurs des aimants et les couleurs synesthésiques associées. Dans une étude plus récente, Witthoft and Winawer (2013) ont trouvé 11 synesthètes possédant le même ensemble de lettres aimantées (vendu par Fisher-Price entre 1972 et 1989). Le niveau de concordance entre cet ensemble et les couleurs des synesthètes est extrêmement fort. Les quelques exceptions ont tendance à être plus en accord avec les tendances observées dans la population générale de synesthètes. Ces tendances suivent supposément les pressions culturelles et également linguistique présentées dans le paragraphe précédent. Ils concluent que l'établissement des associations synesthésiques se fait sur une compétition entre pressions linguistiques et de mémorisation sur des ensembles établis (comme les ensembles de lettres colorées) ou culturelles (e.g. 'M' jaune pour MacDonald).

L'ensemble de ces résultats pointent vers une composante linguistique importante dans la synesthésie graphème-couleur. Cela n'enlève pas les caractérisations "perceptuelles" présentées dans la section précédente et l'influence de la mémoire, mais indique seulement qu'en plus d'être composée de deux constructions visuelles (les graphèmes et la couleur), qui répondent à certaines règles perceptuelles et cognitives, la dimension conceptuelle/linguistique des graphèmes joue un rôle de fond dans l'expression de ces synesthésies.

2.4 Les bases neurobiologiques de la synesthésie graphème-couleur

Le sujet de cette thèse porte sur les corrélats neuronaux de la synesthésie graphème-couleur. En effet, si les synesthésies ont une existence phénoménologique, des modifications physiologiques (fonctionnelles et/ou structurelles) devraient être présentes dans le cerveau. Cela implique d'une part la possibilité de théoriser le fonctionnement neurobiologique des synesthésies à partir de comptes rendus phénoménologiques et de mesures psychophysiques et d'autre part d'obtenir une caractérisation neurophysiologique qui valide ou invalide les théories proposées permettant ainsi de les réactualiser.

2.4.1 Théories sur les bases neuroanatomiques des synesthésies.

Les théories sur les bases neuroanatomiques des synesthésies ont été classées en 2 sous-groupes orthogonaux (théories non exclusives et même complémentaires) : le caractère direct ou indirect de la connexion entre 2 régions cérébrales, et la qualité de la connexion, structurelle ou fonctionnelle. Cette vision résumée a été proposée par Bargary and Mitchell (2008 – voir Figure 2.4.1)[21]. Nous allons en présenter les caractéristiques majeures.

21. Bargary and Mitchell (2008) utilisent le terme 'aire', consignant les traitements à des zones définies. Les 'aires' du schéma peuvent néanmoins être considérées comme des modules cognitifs.

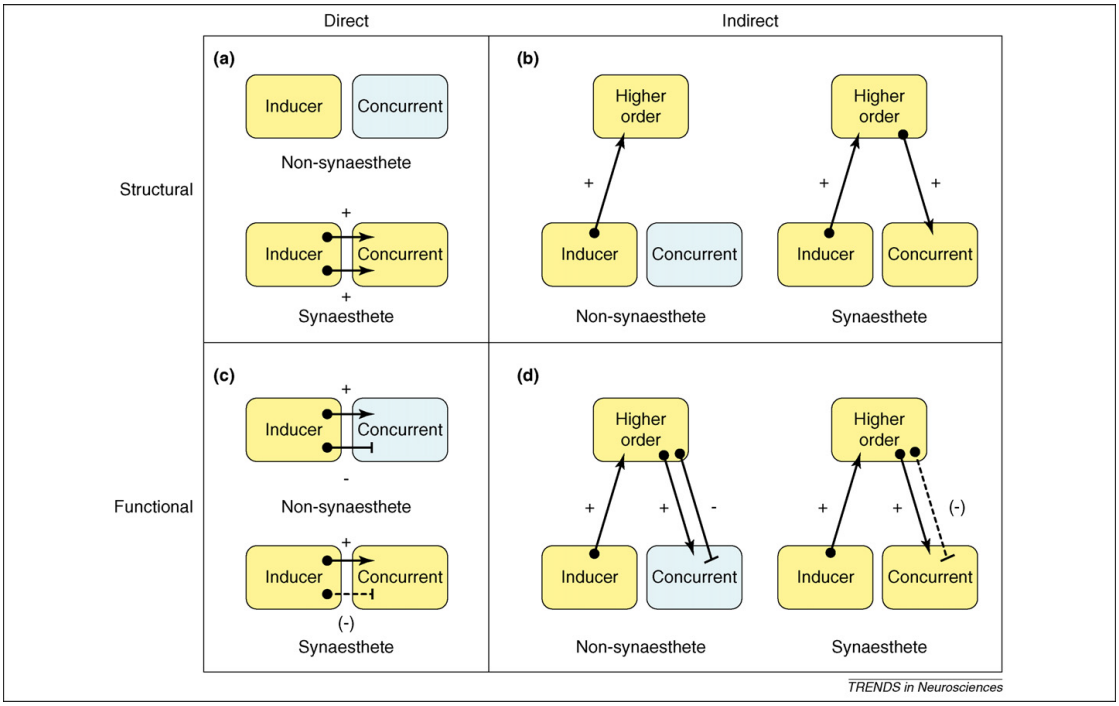


Figure 2.4.1 – Modèles de synesthésie (tirés de Bargary and Mitchell, 2008). Les modèles diffèrent dans le trajet proposé pour l'activation croisée (directe ou indirecte) entre l'aire de l'inducteur et l'aire du concurrent et les différences sous-jacentes proposées chez les synesthètes (structurelles ou fonctionnelles). Les aires jaunes sont actives (en commençant avec l'aire de l'inducteur) et les aires bleues claires sont inactives. Les connexions excitatrices sont montrées avec des flèches à terminaisons pointues et les connexions inhibitrices avec des terminaisons plates. Les lignes en pointillé représentent des connexions structurellement présentes mais sans effet fonctionnel (une variation du modèle de la désinhibition proposerait une diminution structurale des connexions inhibitrices comme raison à l'excès d'activations croisées). Les connexions de l'aire du concurrent aux aires de plus haut-niveau en (b) et (d) ne sont pas montrées pour raison de simplicité, mais notez que de telles connexions posent un problème pour les modèles indirects car il entraînent une boucle excitatrice récurrente. Notez aussi qu'une connectivité indirecte et entrainée par le thalamus plutôt que par des aires corticales de plus haut-niveau est aussi possible.

2.4.1.1 Connexions directes vs. Connexions indirectes

La connexion la plus simple que l'on peut imaginer entre 2 régions est une connexion directe. Les connaissances que nous avons du cerveau montrent que le traitement d'informations similaires se déroule dans des aires proches les unes des autres (voir Felleman and Van Essen, 1991, pour un exemple sur le cortex visuel). Par exemple le traitement cortical de l'information visuelle débute dans le cortex visuel primaire (V1). La majorité des projections axonales de V1 partent vers V2, aire adjacente. De proche en proche les aires adjacentes et maximalement connectées se transfèrent l'information visuelle tout en apportant des traitements supplémentaires. A un plus haut niveau du traitement de l'information visuelle, les aires traitent l'information de manière très spécifique (par exemple dans la voie ventrale on peut trouver des aires impliquées dans la reconnaissance des visages dans la FFA (Kanwisher et al., 1997; Tsao and Livingstone, 2008), des scènes dans la PPA (Epstein and Kanwisher, 1998; Epstein, 2008) ou des séquences de lettres dans la VWFA (Cohen et al., 2000; Dehaene and Cohen, 2011). Des aires traitant des informations très différentes peuvent donc se retrouver proches spatialement. Il a été proposé que la synesthésie graphème-couleur est le produit d'une connectivité anormale entre une aire traitant les graphèmes (potentiellement la VWFA) et une aire traitant les couleurs ("V4" – Zeki, 1973; Zeki et al., 1991) , des aires étant très proches spatialement dans la voie ventrale du cortex visuel (Figure 2.4.2). L'activation de l'aire traitant les graphèmes entrainerait directement l'activation de l'aire traitant les couleurs (Figure 2.4.1 colonne de gauche). Il est important de noter que la définition de ces aires dépend du protocole utilisé pour les définir. Nous présentons en détail la controverse autour des régions sélectives à la couleur en section 4.2 Centres de couleurs.

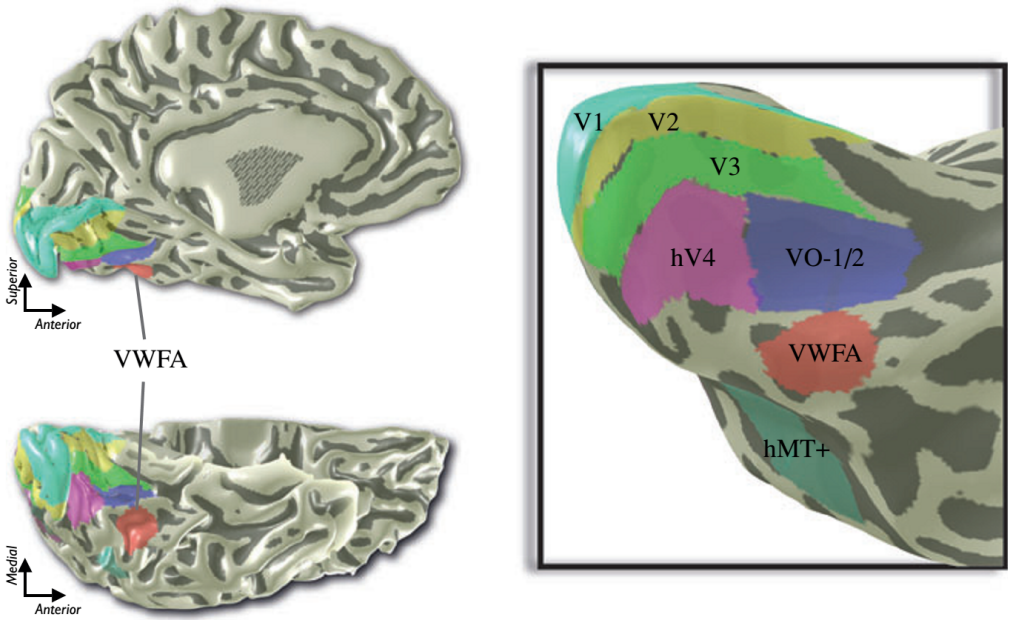


Figure 2.4.2 – Représentation des aires rétinotopiques ventrales et de la VWFA (tiré de Wandell et al., 2012)

Le deuxième type de connexion proposé est indirect. Il implique la présence d'une troisième région qui fait le lien (à la manière d'un hub) entre l'aire traitant l'inducteur et l'aire traitant le concurrent. Lors de la présentation de l'inducteur, l'information remonte jusqu'à son aire de traitement spécifique puis continue vers des aires de traitement de plus haut-niveau (ou plus-bas niveau avec le thalamus, comme proposé par Bargary and Mitchell, 2008 dans la légende de la Figure 2.4.1). L'une de ces aires, supposément associative, activerait de manière anormale par feedback l'aire de traitement du concurrent. Le cortex pariétal a été proposé comme aire associative candidate reliant anormalement les aires traitant l'inducteur et le concurrent.

2.4.1.2 Connexions structurelles et fonctionnelles

Les théories de connexions directes et indirectes peuvent se décliner sous une implémentation structurelle ou fonctionnelle. La théorie de la connexion structurelle propose que le nombre de projections axonales entre les aires de traitement de l'inducteur et du concurrent (théorie directe) ou l'aire associative et le concurrent

(théorie indirecte) est supérieur à la normale (i.e. chez un non-synesthète), entraînant des stimulations de l'aire traitant le concurrent peu ou pas exprimées naturellement. La synesthésie que nous étudions est décrite sous le terme "développementale" (ou "idiopathique" dans la littérature du XIXe siècle), c'est-à-dire qu'elle est très certainement due à des facteurs génétiques qui entraînent une maturation et un fonctionnement du cerveau différent de la norme (Baron-Cohen et al., 1993, 1996)[22]. Le nombre de connexions synaptiques à la naissance correspond environ à 150% du nombre chez l'adulte (Huttenlocher and Dabholkar, 1997; Ward, 2013). L'élagage de ces connexions temporaires fait partie de la maturation normale du cerveau. Il a donc été proposé qu'une mutation d'un gène impliqué dans l'élagage neuronal serait à l'origine d'une capacité amoindrie à l'élagage des connexions superflues, entrainant des activations de l'aire traitant le concurrent.

Cependant le cerveau est un organe plastique, apprenant constamment et réajustant les relations entre les aires et au sein des aires en pondérant les poids synaptiques. La théorie de la connexion fonctionnelle suppose que les aires impliquées dans les synesthésies sont connectées structurellement de manière similaire à celles des non-synesthètes mais que leurs relations fonctionnelles diffèrent. Afin d'éviter des activités aberrantes, les aires connectées structurellement s'inhibent entre elles. Il a été proposé que dans le cas de la synesthésie, ces aires se désinhibent, ce qui entraîne des activations anormales. Cette désinhibition pourrait être due également à la mutation d'un gène impliqué dans la genèse de protéines et de neurotransmetteurs, bien que l'impact potentiel de telles mutations pourrait aller au-delà des synesthésies (Bargary and Mitchell, 2008).

2.5 Conclusion

Les témoignages des synesthètes mettent en avant la richesse de leurs expériences subjectives. En étudiant les synesthésies, les chercheurs ont tenté depuis plus d'un siècle de comprendre et d'objectiver la phénoménologie de l'esprit. La synesthésie graphème-couleur est un modèle particulièrement intéressant pour étudier la perception des couleurs car elle permet de générer des expériences colorées similaires à l'imagerie mentale de manière systématique et sans engager les réseaux neuronaux de bas niveau de traitement de la couleur. La synesthésie graphème-couleur a été étudiée selon trois axes de recherche. Les couleurs réelles présentées à fort-contraste sont traitées de manière pré-attentionnelle (premier axe). Cela

22. Elle est à séparer de la synesthésie 'acquise' qui est due à des facteurs environnementaux (comme la prise de drogue), ou à des atteintes physiques du cerveau (accident et pathologies). Nous ne détaillerons pas ces synesthésies qui dépassent les objectifs de ce travail (mais voir Afra et al., 2009, pour une revue détaillée).

ne semble cependant pas être le cas des couleurs synesthésiques. Si les couleurs synesthésiques sont traitées sur les réseaux neuronaux des couleurs réelles, elles devraient interagir avec elle (deuxième axe). Les résultats présentés dans la littérature semblent contradictoires à ce sujet. Il est possible que les différences de résultats soient dues au fait que la synesthésie graphème-couleur possède une composante linguistique et mémorielle (troisième axe). Les résultats de cette littérature indiquent qu'il est possible que les corrélats neuronaux de la synesthésie graphème-couleur ne se situent pas dans les aires traitant les couleurs réelles. Des théories ont été proposées pour expliquer les bases neurobiologiques de la synesthésie graphème-couleur. Elles supposent une connectivité anormale entre les aires traitant les graphèmes et les aires traitant la couleur. L'utilisation de techniques de neuroimagerie pourraient permettre de caractériser les bases neurobiologiques de la synesthésie graphème-couleur.

Chapitre 3

Les analyses en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

L'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf ou Résonance Magnétique Nucléaire fonctionnelle – RMNf) permet de quantifier indirectement le fonctionnement du cerveau. Il s'agit de placer l'objet à imager (soit la tête d'un sujet) au centre d'un champ magnétique puissant (généralement 3 Tesla, alors que le champ magnétique terrestre est de l'ordre de 4.7 10^{-5} Tesla). Les objets diamagnétiques n'interagissent pas avec le champ magnétique alors que les objets paramagnétiques le perturbent. Cette différence d'interaction avec le champ magnétique est à la base du signal mesuré en IRMf. En effet, l'activité neuronale entraine une demande énergétique en dioxygène et glucose. Cela entraîne une augmentation du flux sanguin local et une augmentation de la quantité de sang oxygéné supérieure à la quantité de sang désoxygéné dans le sang présent dans le réseau veineux (le sang artériel est saturé en dioxygène). En effet, l'apport en dioxygène est supérieur à sa consommation par les cellules. L'oxygène est transporté dans les hématies par une protéine appelée hémoglobine. L'hémoglobine porte un atome de fer chargé (Fe++) sur lequel peuvent se lier deux atomes d'oxygène. Lorsque des atomes d'oxygène sont liés à l'hémoglobine (oxy-hémoglobine) l'atome de fer est neutralisé et l'oxy-hémoglobine est diamagnétique. En revanche, si aucun atome d'oxygène n'est lié à l'atome de fer, désoxy-hémoglobine, la molécule est paramagnétique. Le signal RMN mesuré va dépendre du rapport $\frac{oxy-hémoglobine}{désoxy-hémoglobine}$. Plus ce rapport est élevé plus le signal augmente. Ainsi l'activité neuronale va induire une augmentation du signal RMN : c'est l'effet BOLD, Blood Oxygen Level Dependent

(Dépendant du Niveau d'Oxygénation du Sang). La désoxy-hémoglobine joue le rôle d'agent de contraste endogène. Le signal RMN mesuré est une mesure indirecte de l'activité cérébrale filtrée par la réponse hémodynamique dont les caractéristiques sont dépendantes du sujet, voire des régions cérébrales.

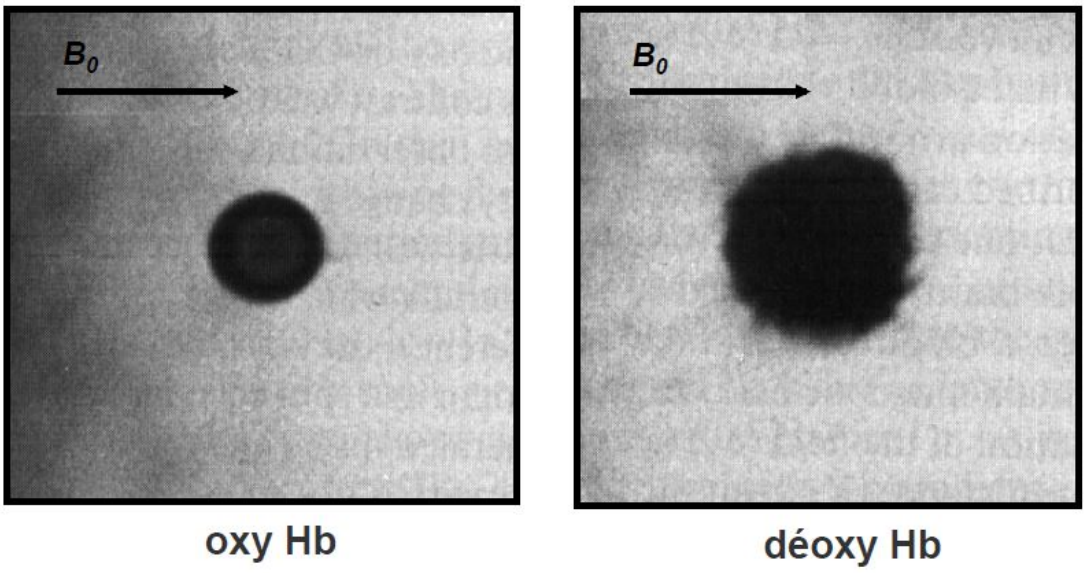


Figure 3.0.1 – IRM d'un capillaire en verre rempli de sang chargé en oxy-hémoglobine (gauche) et en désoxy-hémoglobine (droite). Le champ magnétique B0 est déformé par l'effet paramagnétique de la désoxy-hémoglobine et le signal RMN mesuré est abaissé (en noir sur la Figure). (tiré de Ogawa et al., 1990)

Nous utilisons des séquences d'imagerie écho-planaires (Echo-Planar Imaging – EPI) pour mesurer le signal BOLD sur plusieurs coupes, et dans chaque coupe en chaque point d'une grille. Cela produit un volume tri-dimensionnel dont les cubes constitutifs sont appelés voxels (pour pixels volumétriques). Les avantages de la technique EPI est qu'elle permet d'acquérir une image de la totalité du cerveau rapidement (nous pouvons acquérir un ensemble de 30 coupes de 3mm d'épaisseur en moins de 2s) ce qui permet de suivre les variations dans le temps du flux sanguin dont la résolution temporelle est de l'ordre de la seconde. Les inconvénients sont que ces acquisitions rapides accumulent peu de signal et qu'elles sont très sensibles aux artéfacts veineux (sang fortement chargé en désoxy-hémoglobine) et aux cavités remplies d'air (e.g. les sinus paranasaux).

En acquérant successivement des EPI pendant plusieurs dizaines de secondes, il est

possible d'observer les variations du signal BOLD d'un sujet entre différentes phases de repos et de stimulation. Les protocoles d'IRMf utilisés en sciences cognitives utilisent les variations du signal BOLD pour inférer l'implication de régions cérébrales dans une tâche donnée. Cependant les nombreux volumes acquis, et la faible quantité de signal enregistré (les variations du volume sanguin varient entre 2 et 5 % du volume basal), nécessitent des méthodes d'analyses dédiées. Depuis les débuts de l'IRM, les analyses dites "standard" ont été largement utilisées, mais également très critiquées. Nous allons présenter les causes potentielles des problèmes posés et présenter de nouvelles analyses qui pourraient pallier à leurs carences.

3.1 L'insatisfaisant *statu quo* des analyses classiques en IRMf

Les analyses que nous décrivons sous les termes de "standards", "classiques" ou "traditionnelles", ne forment pas un groupe homogène. En effet, ces adjectifs ne leurs ont été donnés qu'en vertu de leur utilisation prédominante en neuroimagerie fonctionnelle depuis des années. D'un point de vue formel les analyses se séparent en "univariée" et "multivariée". Les premières, largement majoritaires, analysent les blocs constitutifs des images IRM, les voxels (pixels volumétriques), indépendamment les uns des autres. Dans ces analyses, un seul paramètre varie (e.g. l'intensité d'un voxel varie au cours du temps) et c'est pour cela que cette opération répétée pour chacun des dizaines voire centaines de milliers de voxels composant une image IRM a été appelée une analyse massivement univariée. Les analyses multivariées considèrent que plusieurs paramètres (toujours les voxels) varient de manière dépendante. Elles ont été moins couramment utilisées que les analyses univariées et la littérature en neuroimagerie des synesthésies en est représentative : sur les 43 études présentées par Hupé et Dojat (soumis), une seule contient une analyse multivariée (et il s'agit d'un protocole de connectivité de repos). Chacune de ces méthodes présentent des avantages et inconvénients, que nous allons présenter dans les sections suivantes.

3.1.1 Analyse classique univariée

3.1.1.1 Historique

La nécessité d'analyser des séries d'images du cerveau en fonctionnement acquises au cours du temps date d'avant les débuts de l'IRM fonctionnelle. En effet, la base

de l'IRMf, l'effet BOLD, a été décrite par Ogawa et al. en 1990, mais depuis plusieurs dizaines d'années la tomographie par émission de positons (TEP) était utilisée pour imager de façon invasive le corps humain et le cerveau en mesurant le flux sanguin régional par l'injection d'un traceur radioactif (Portnow et al., 2013). Son utilisation était néanmoins limitée à des analyses par soustraction de signal moyenné dans des régions d'intérêt (Region Of Interest – ROI). C'est finalement l'année de la description de l'effet BOLD par Ogawa que Friston et al. (1990) a proposé une méthode de cartographie statistique paramétrique (Statistical Parametric Mapping – SPM) permettant d'effectuer des statistiques voxels-à-voxel en imagerie cérébrale par TEP. Cette méthode, associée à celle de la théorie des champs aléatoires (Random Field Theory, Worsley et al., 1992) a permis à la TEP d'être utilisée de manière courante en neuroimagerie des fonctions cognitives Cabeza and Nyberg (1997). L'application que nous connaissons des cartographies statistiques paramétriques vient du fait de leur utilisation à large échelle en IRMf, notamment pour l'étude de la cognition, puisque cette technique non-invasive est facilement répétable chez un même sujet.

3.1.1.2 Définition formelle

Le calcul d'une carte statistique paramétrique se fait en deux étapes : l'estimation de la variation de signal due aux conditions testées et le test statistique proprement dit. Pour estimer la variation de signal due aux conditions testées, les apparitions des conditions (onsets) sont convoluées avec une Fonction de Réponse Hémodynamique (Hemodynamic Response Function – HRF) théorique. Le modèle obtenu représente une estimation théorique du signal BOLD (Figure 3.1.1). L'estimation du signal correspond à un évènement donné et est plus ou moins difficile en fonction du type de paradigme utilisé. Les paradigmes de présentation de stimuli peuvent être en bloc (PB – pendant plusieurs dizaines de secondes le même type de stimulus est présenté), ou évènementiel (toutes les quelques secondes le type de stimulus présenté change). On peut différencier les paradigmes évènementiels lents et rapides : les paradigmes évènementiels lents (PEL) laissent le temps à la réponse hémodynamique de monter et redescendre en changeant de stimulus toutes les dizaines de secondes ; en revanche, les paradigmes évènementiels rapides (PER) changent de stimulus toutes les quelques secondes, ce qui implique que les réponses hémodynamiques générées par les stimuli successifs se superposent. Afin d'estimer en chaque voxel d'intérêt la part de signal correspondant à chaque évènement, nous pouvons utiliser un modèle de régression linéaire.

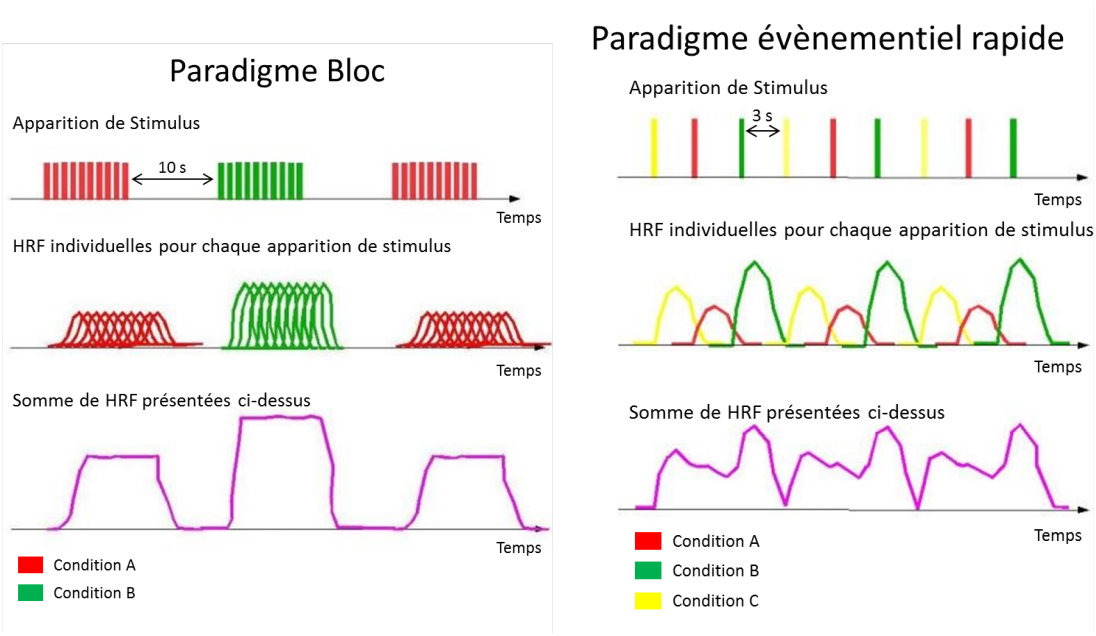


Figure 3.1.1 – Paradigmes d'IRMf et modèles HRF et BOLD associés. Gauche : paradigme bloc. Droite : paradigme évènementiel rapide. Dans les deux schémas, la première colonne correspond à l'apparition des conditions dans le temps, la deuxième colonne montre la convolution entre la fonction de réponse hémodynamique et l'apparition des stimuli, la troisième montre la somme des fonctions de réponses hémodynamiques.

Nous présentons ici de manière formelle la régression linéaire évoquée dans le paragraphe précédent, le Modèle Linéaire Général (General Linear Model – GLM). Le GLM consiste à estimer une variable aléatoire Y (e.g. le signal BOLD mesuré) en chaque voxel (1 à N) en fonction d'une variable explicative X (e.g. la séquence d'apparitions des conditions) suivante :

$$Y = X\beta + \varepsilon \tag{3.1.1}$$

où Y est une variable aléatoire ($dim(Y) = N$) de distribution supposée normale, X est la variable explicative ($dim(X) = N \cdot P$), β est l'ensemble des paramètres à estimer ($dim(\beta) = P$), et ε est le vecteur contenant les erreurs résiduelles ($dim(\varepsilon) = N$). On les suppose de distribution Gaussienne de moyenne zéro et de variance σ^2. Le calcul des paramètres β est une régression linéaire avec minimisation du terme d'erreur par moindres carrés. Elle est réalisée indépendamment pour chaque voxel du cerveau (estimation massivement univariée). Le GLM permet d'obtenir un ensemble

des paramètres β en chaque voxel pour chaque condition et chaque session acquise durant l'examen IRM.

La deuxième étape consiste à effectuer un test statistique paramétrique qui est un Test Statistique d'Hypothèse Nulle (Null Hypothesis Statistical Testing). Pour comparer deux conditions C_1 et C_2 on pose l'hypothèse nulle H_0 qu'il n'y a aucune différence d'intensité de signal entre les deux conditions. On peut donc réaliser un test de student à deux échantillons indépendants. Ce test requiert que la distribution des résidus du modèle soit normale, tout comme l'homoscédasticité [1] des conditions, ce qui est normalement le cas pour du signal BOLD, et que les deux échantillons soient indépendants, ce qui très peu probable à cause de la dépendance temporelle dans la succession des conditions lors d'une acquisition (l'optimisation du paradigme permet d'amoindrir ces effets). Il est néanmoins largement utilisé et son équation est de la forme :

$$t = \frac{\bar{\beta}_1 - \bar{\beta}_2}{s_{\beta_1\beta_2} \cdot \sqrt{\frac{2}{n}}}$$

où $\bar{\beta}_1$ et $\bar{\beta}_2$ sont les moyennes des conditions 1 et 2 respectivement et le dénominateur de t est l'erreur standard de la différence des deux moyennes.

$$s_{\beta_1\beta_2} = \sqrt{\frac{1}{2}(s^2_{\beta_1} + s^2_{\beta_2})}$$

$s_{\beta_1\beta_2}$ est le grand écart type. $s^2_{\beta_1}$ et $s^2_{\beta_2}$ sont des estimateurs non biaisés de la variance des deux échantillons. Pour le test de significativité, les degrés de liberté pour ce test correspondent au nombre d'échantillons utilisés pour estimer $\bar{\beta}$ auquel on soustrait le nombre de conditions contrastées. Le nombre de degrés de liberté permet de déterminer la forme de la fonction de densité de probabilité (Probability Density Function) de Student. Il est alors possible de déterminer "p", la probabilité de rejeter à tort l'hypothèse nulle H_0 alors qu'elle est vraie. Un seuil de significativité de $p < 0.05$ est conventionnellement utilisé en science. Il indique qu'il y a au maximum 5 de chances de rejeter l'hypothèse nulle à tort et de dire faussement que les conditions 1 et 2 diffèrent significativement. Lorsque plus de deux conditions sont comparées, un test de Fisher est utilisé. Nous ne le décrivons pas ici, mais son hypothèse nulle H_0 est l'absence de différences entre les n conditions comparées.

1. Variance égale

3.1.1.3 Avantages et inconvénients des analyses univariées

Les analyses massivement univariées ont été (et sont toujours) largement utilisées en neuroimagerie car elles combinent un modèle mathématique facile à interpréter (c'est un modèle linéaire), à une facilité et une rapidité d'utilisation grâce à des modules tels que SPM[2] pour Matlab ou FSL[3] par exemple. Elles ont permis d'investiguer de manière non-invasive et dans un cadre statistique robuste le fonctionnement du cerveau sain à un moment où la localisation et la caractérisation des fonctions cognitives se faisaient encore principalement sur modèle animal, sur modèle pathologique (avec des patients), et de manière invasive avec la TEP. Cette volonté de localisation et de caractérisation des fonctions cognitives se retrouve entièrement dans la question posée par les analyses univariées "Les états cérébraux provoqués par la condition 1 diffèrent-ils des états cérébraux provoqués par la condition 2 dans une région donnée ?". Il s'agit d'une approche dite "guidée par l'hypothèse", c'est-à-dire que l'expérimentateur fait l'hypothèse d'une différence de fonctionnement entre des conditions, et analyse les données en fonction de cette hypothèse. Elle a également été caractérisée comme étant une approche de *"labellisation et analyse*" c'est à dire que les activations des voxels sont d'abord labellisées en fonction des conditions puis analysées par recherche de différences statistiques (O'Toole et al., 2007).

Cette méthode pose problème car elle caractérise l'engagement des voxels un à un tout en supposant une indépendance spatiale et fonctionnelle entre eux. Non seulement il n'y a pas d'indépendance locale entre les voxels car l'arborisation vasculaire entre voxels voisins est fortement liée, mais il n'y en a pas non plus entre régions éloignées qui fonctionnent ensemble de par la corrélation de leur activité. Les recherches en neurosciences montrent en effet que le fonctionnement du cerveau peut être compris comme un ensemble de réseaux neuronaux interconnectés les uns aux autres. Ce fonctionnement renforce l'idée selon laquelle la simple activité neuronale brute (et en réalité la réponse hémodynamique consécutive) en un point donné n'est pas représentative de ce codage. D'un point de vue statistique, en appliquant un seuil "d'activation" pour définir si un voxel est engagé ou non dans un état cérébral, il est fort probable que de nombreux voxels ne soient pas considérés à tort. Ce seuil statistique est pourtant nécessaire dans les analyses univariées. Comme nous l'avons présenté dans la définition formelle des analyses univariées, un seuil statistique de 5 % de chance de rejeter l'hypothèse nulle à tort est communément utilisé. En testant des milliers de voxels (une analyse massivement univariée, donc) il est certain qu'au moins 5 % d'entre eux sont des faux

2. http ://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/
3. http ://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL

positifs (augmentation de l'erreur de type I ou α). Il est donc important de tenter de corriger ce problème de comparaisons multiples. Nous n'allons pas rentrer dans les détails ici, mais seulement indiquer qu'il n'y a pas de méthode optimale pour opérer ces corrections et qu'elles augmentent les risques d'erreur de type II ou β, c'est à dire qu'elles augmentent le nombre de faux négatifs.

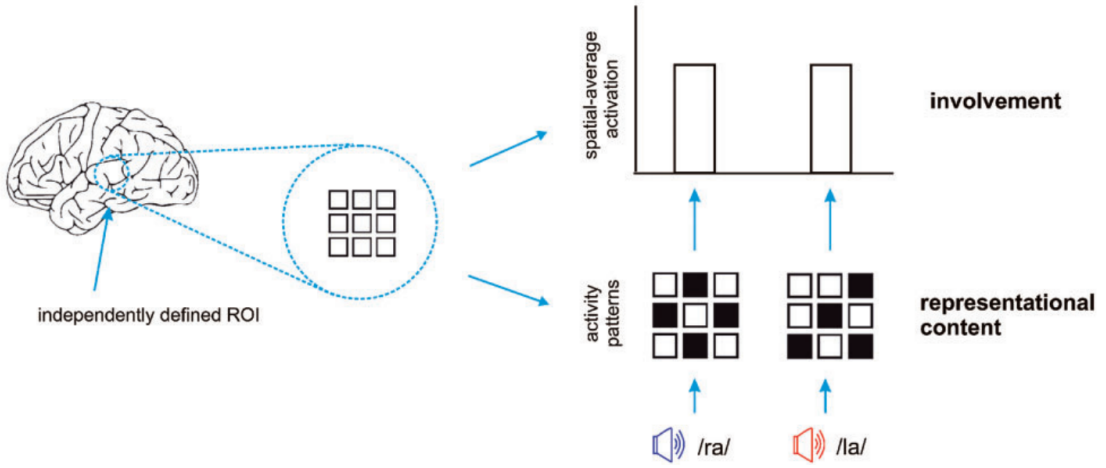


Figure 3.1.2 – Activité voxel à voxel et moyenne dans une ROI vs. motifs d'activation (tiré de Mur et al., 2009) : une ROI est schématisée par un quadrillage de 3 voxels par 3. Les motifs sont associés à une condition de perception du phonème /ra/ et /la/. Du point de vue de l'activité moyenne des ROIs, il est impossible de déterminer si elle est impliquée dans la discrimination des deux phonèmes. En revanche les motifs d'activation le permettent, ils décodent donc le contenu représentationnel encodé dans l'activité des voxels.

Les analyses opérées sont soit au niveau du voxel soit au niveau d'une ROI dans laquelle on moyenne l'activité de tous les voxels. Ces méthodes sont suffisantes lorsque les fonctions cognitives étudiées provoquent de larges activations dans des zones bien définies (i.e. l'activité de nombreux voxels varie dans le même sens). Une analyse au niveau du voxel montrerait que l'ensemble de la zone est activé, et une analyse moyennée au niveau de la ROI serait représentative de cette activité massive. En revanche si l'activité est distribuée et relativement étendue, l'activité de voxels individuels donne l'impression de représenter du bruit et la moyenne d'une ROI est altérée par le bruit que représentent des voxels de non intérêt. De plus, si on ne regarde pas l'activité d'une zone par rapport à une ligne de base, mais en comparaison de deux conditions, l'information voxel à voxel n'est pas informative (par exemple dans la Figure 3.1.2 le premier voxel de la première ligne est activé

dans les deux cas, on pourrait donc penser qu'il n'y a pas de différence entre les deux conditions, mais le premier voxel de la deuxième ligne n'est pas activé dans un cas et activé dans l'autre, on pourrait donc penser qu'il y a une différence entre les deux conditions). Si l'information est moyennée, il peut ne pas y avoir de différence d'activation entre 2 conditions, mais comme le montre la Figure 3.1.2, le motif d'activation sous-jacent peut différer. L'ensemble de ces observations laisse penser qu'il est crucial de prendre en compte la nature multivariée des données IRM. Nous allons maintenant présenter les analyses multivariées "classiques" qui ont été utilisées dans la littérature de neuroimagerie.

3.1.2 Analyse multivariée classiques

Les analyses multivariées ont rapidement fait leur entrée dans le monde de la neuroimagerie car il a été rapidement évident que les analyses univariées non seulement ne tenaient pas compte de la nature multivariée du signal IRM, mais également qu'une grande partie des données n'était pas utilisée. Les analyses emblématiques de cette mouvance sont les analyses en composantes principales (Principal Component Analysis – PCA) et les analyse en composantes indépendantes (Independent Component Analysis – ICA). Ces analyses décomposent les ensembles de voxels plus ou moins corrélés entre eux en composantes linéairement décorrélées. Les composantes sont organisées de manière à ce que la première explique le maximum de variance, la deuxième un peu moins, ainsi de suite. Ces composantes ont la forme de motifs d'activation (i.e. des volumes 3D de la forme du cerveau). Cette méthode pose la question "Quels motifs d'activité expliquent des variations entre des cartes cérébrales ?". Cette méthode se fait de manière non supervisée (l'algorithme procède sans intervention de l'expérimentateur), et a donc été appelée approche guidée par les données. Elle a également été caractérisée d'approche *"d'analyse et labellisation"* c'est-à-dire que les activations des voxels sont d'abord analysées par l'algorithme non supervisé puis les motifs expliquant le maximum de variance sont labellisés par l'expérimentateur (O'Toole et al., 2007).

La méthode ne fournit cependant aucune information sur les sources de variabilité détectées, elle reste "aveugle" à la structure du paradigme expérimental. Le chercheur doit donc inspecter les motifs et déterminer les origines les plus probables. Cela cause plusieurs types de problème. D'abord la quantité de signal utile dans l'IRMf représente 2 à 5 % du signal total. Il est donc fortement probable que les composantes qui contiennent le plus de variance soient en réalité du bruit. Ensuite, laisser le chercheur déterminer quelles composantes représentent du signal utile mais également ce que ce signal représente biaise l'interprétation des résultats.

Nous n'allons pas développer plus avant les analyses multivariées classiquement utilisées car nous ne les utilisons pas pour notre travail de thèse et parce qu'elles représentent une base théorique et pratique large et difficile à synthétiser brièvement. C'est d'ailleurs la difficulté d'interprétation des résultats qui a probablement conduit à une utilisation marginale de ces méthodes comparativement aux méthodes univariées classiques.

3.2 Une solution au *statu quo* : les analyses de motifs multivariés ?

Toute méthode a ses avantages et inconvénients et les analyses classiquement utilisées, qu'elles soient univariées ou multivariées, n'échappent pas à la règle. Les analyses univariées informent sur la localisation d'une fonction cérébrale mais n'indiquent pas comment cette fonction cérébrale est encodée ; les analyses multivariées indiquent comment l'information est encodée, mais ne fournissent pas de lien entre les conditions expérimentales et les fonctions cérébrales. Cette impossibilité d'obtenir "où" et "comment" l'information est encodée avec une seule technique est ce qui est appelé le *status quo* des analyses standard d'IRMf. De nouvelles méthodes d'analyse inspirées des recherches en intelligence artificielle et plus précisément de l'apprentissage automatique (machine learning) ont réussi à pallier à ce *status quo* et ont commencé à être utilisées en neuroimagerie dans les années 90 (O'Toole et al., 2007). Elles n'ont cependant pas été présentées comme telles et leur apparition n'a pas été suffisamment remarquée pour entrainer la communauté scientifique à les utiliser. C'est avec l'étude de Haxby et al. (2001) que les analyses de motifs multivariés se sont ajoutées à la boîte à outils des neuroscientifiques imageurs. Deux raisons principales leur ont permis de s'imposer : la mise en avant d'une question scientifique chère aux cogniticiens, le statut de l'encodage de l'information par le cerveau, modulaire contre distribué, et la présentation de la méthode en termes simples qui permet de la reproduire aisément. L'intérêt suscité par les promesses de cette méthode d'analyse a stimulé les publications scientifiques les utilisant (les nombreuses revues de littérature et tutoriels d'utilisation des MVPA en sont la preuve – O'Toole et al., 2007; Pereira et al., 2009; Haynes and Rees, 2006; Mur et al., 2009; Norman et al., 2006; Formisano and Kriegeskorte, 2012; Haxby, 2012; Mitchell et al., 2004; Lemm et al., 2011), mais également la création de nombreux modules et programmes faciles d'utilisation. Nous allons maintenant présenter cette méthode en expliquant pourquoi elle se pose en solution au problème du *status quo*. Nous expliquerons les étapes fondamentales dans leur utilisation, puis

présenterons des études phares d'intérêt pour la thèse présentée. De nombreux verrous méthodologiques ont cependant été mis en avant et nous les présenterons à la fois comme mise en garde et motivation dans le projet.

3.2.1 Définition

Les Analyses de Motif MultiVariés (MutiVariate Pattern Analysis – MVPA) [4] sont comme leur nom l'indique des méthodes d'analyses qui prennent en compte l'aspect multivarié des données d'IRMf. Cependant, elles combinent les avantages des analyses univariées et multivariées classiques car elles permettent de déterminer "Où" et "Comment" l'information est codée dans le cerveau. Les ensembles de voxels considérés sont appelés motifs d'activation cérébrale. Toutefois, à la différence des analyses multivariées classiquement utilisées dans lesquelles les motifs sont produits **par l'analyse**, les motifs des MVPA représentent le signal BOLD et sont utilisés **pour l'analyse**. De plus, les conditions associées à chaque motif sont connues. Dans le premier cas il s'agit d'un apprentissage non-supervisé car les analyses apprennent les régularités dans le signal en étant aveugles aux conditions expérimentales. Dans le deuxième cas on parle d'apprentissage supervisé car l'expérimentateur impose les conditions expérimentales à l'apprentissage. La notion d'apprentissage se base sur des algorithmes de classification automatique (statistic classification) appelés couramment classifieurs.

4. Aussi appelées Analyse de Motif MultiVoxel mais le terme "multivarié" est plus général que "multivoxel" qui ne se réfère qu'aux méthodes d'imagerie. Elles sont également appelées IRMf de Motif d'Information (pattern-information fMRI) par Formisano and Kriegeskorte (2012).

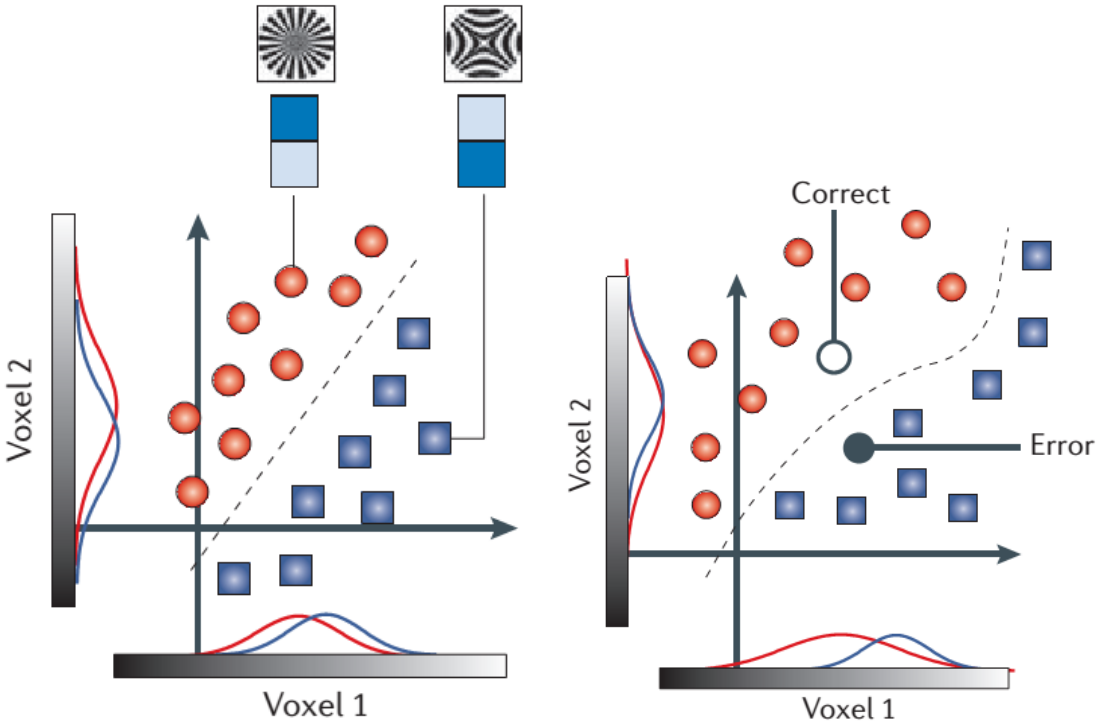


Figure 3.2.1 – Représentation d'un espace de classification en 2 dimensions (tiré de Haynes and Rees, 2006). Les deux dimensions représentent l'activité de 2 voxels pour plusieurs occurrence de perception de stimuli visuels. La distribution de l'activité des voxels est représentée sous forme de courbes sur chaque axe. La superposition moyenne des distributions gaussienne présenterait un cas difficile de discrimination univarié des deux stimuli. En revanche, quand les deux voxels sont considérés sous forme de motifs, la séparation linéaire des motifs est évidente (gauche). Droite : présentation d'une frontière non-linéaire pour séparer les motifs des deux conditions. Des motifs d'un ensemble de test (appartenant à la catégorie rouge) sont représentés en tant que décision correcte ou erronée du classifieur.

La majorité des classifieurs apprennent les régularités dans le signal en projetant les motifs dans des espaces multidimensionnels dont le nombre de dimensions dépend du nombre de variables incluses (i.e. du nombre de voxel dans l'ensemble sélectionné pour notre cas). Dans ces espaces multidimensionnels, un motif représente un point et l'ensemble des motifs d'une condition représente un nuage de point. Par exemple dans la Figure 3.2.1 une version en deux dimensions montre l'intensité du signal du voxel 1 en abscisse et celle du voxel 2 en ordonnée. Le but du clas-

sifieur est de trouver une frontière permettant de séparer deux nuages de points représentant des conditions différentes. Mathématiquement, cette frontière prend la forme d'une droite, d'un plan, et d'un hyperplan en 2 dimensions, 3 dimensions et n dimensions respectivement (voir Figure 3.2.1 pour un exemple à 2 dimensions). La frontière de classification peut être linéaire (Figure 3.2.1 gauche) ou non-linéaire (Figure 3.2.1 droite). Afin de vérifier la généralisation du modèle créé on entraine le classifieur à trouver la frontière entre 2 conditions sur un ensemble de motifs "d'entraînement", puis on teste ce modèle sur un ensemble de motifs de "tests" qui n'ont pas été utilisés pour entrainer le classifieur. Ainsi dans la Figure 3.2.1 droite, un motif correspondant à la condition rouge sera correctement classifié s'il est placé du côté rouge de la frontière, mais sera considérée comme une erreur s'il est placé du côté bleu (et inversement pour un motif de la condition bleue ; ce raisonnement est le même pour une frontière linéaire comme dans le cas de la Figure 3.2.1 gauche). Chaque échantillon testé est classifié correctement ou incorrectement. Cela permet de déterminer une performance de classification, c'est-à-dire un pourcentage de réussite du classifieur à discriminer les deux conditions sur bases des motifs d'activation.

Cette méthode d'analyse permet donc effectivement de déterminer où l'information est codée dans le cerveau : si les ensembles de voxels utilisés permettent de différencier les deux conditions, alors ces conditions sont en partie traitées par cet ensemble de voxel[5]. Elle permet également de déterminer comment l'information est codée dans le cerveau puisque les motifs indiquent les variations d'activité de chaque voxel (que ce soient des augmentations ou des diminutions de signal, que ces variations soient importantes ou non et que l'amplitude du signal soit forte ou faible) et comment ces variations prises ensemble représentent l'état cérébral pour chaque condition (par exemple un voxel peut être faiblement activé pour une condition et fortement activé pour l'autre, mais un autre voxel peut avoir le comportement inverse). Nous allons maintenant présenter en détails les étapes pour réaliser les MVPA.

5. Il est à noter qu'on ne peut pas directement inférer un lien causal direct de la zone dans le traitement de ces conditions, mais seulement que cette zone est impliquée dans leur traitement.

3.2.2 Étapes pour réaliser des MVPA

3.2.2.1 Étape 1 : séparation des données

Par convention on considère que la première étape pour réaliser des MVPA est de séparer les données en ensembles d'entraînement et de test[6]. Cette étape est cruciale car l'ensemble avec lequel le classifieur sera entrainé doit être différent de celui sur lequel il sera testé. En effet, si on veut tester la généralisation du modèle généré par le classifieur il est important de le tester sur des données qui n'ont pas été utilisées pour l'entrainer[7]. Entrainer et tester le classifieur sur le même ensemble de données produit des performances surévaluées surtout dans les cas de surdimensionalité (i.e. avoir beaucoup de variables, voxels, pour peu d'échantillons, ce qui est souvent le cas en IRMf ou plusieurs centaines de voxels composent des échantillons qui ne sont que de quelques dizaines (voir section 3.2.2.4 Étape 4 : sélectionner les variables (voxels) pour plus de détails). Il est donc de bonne pratique de prendre en compte la séparation des données voulues pour les ensembles d'entraînement et de test lors de la préparation du protocole expérimental. Dans les cas où une grande quantité d'échantillons est générée par le protocole expérimental, les données pourront être séparées en deux ensembles de taille égale, un pour entrainer, et un pour tester le classifieur. Cette étape peut ensuite être réalisée en inversant les ensembles utilisés pour entrainer et tester le classifieur. Cela génère deux modèles qui devraient générer des performances similaires avec les ensembles de test si les données sont homogènes. Cette étape de "validation croisée" (cross-validation) permet à la fois d'utiliser toutes les données pour l'analyse et sert de garde-fou (sanity check) pour vérifier si les données sont fiables (i.e. s'il n'y a pas eu de biais dans l'acquisition des données). La performance retenue est la moyenne des deux classifications.

Toutefois les protocoles d'IRMf produisent généralement peu d'échantillons en comparaison du nombre de voxels considérés. Il est donc fréquent de ne pas pouvoir séparer les données en deux ensembles égaux car trop peu d'échantillons seraient fournis pour l'entraînement du classifieur. En revanche, l'ensemble de test peut être réduit puisque chaque échantillon est testé indépendamment sur le classifieur. Il est donc courant de trouver des configurations de validations croisées en k-échantillons (k-fold), c'est-à-dire que l'ensemble des données est séparé non pas en 2, mais en k

6. L'expression "par convention" est utilisée car si cette étape ne devient évidente qu'au moment de l'entraînement et du test du classifieur elle requiert de penser dès la création du protocole expérimental comment les données seront utilisées pour les classifications.

7. Il est intéressant de noter que dans les analyses standard, en IRMf ou même en psychophysique, les modèles sont toujours générés sur l'ensemble des données. Une séparation en ensemble de données d'entraînement et de tests permettrait dans ces cas aussi d'éviter la surévaluation des résultats.

parties, l'entraînement étant réalisé sur k-1 échantillons, et le test sur l'échantillon restant, générant une moyenne sur k classifications. Dans la validation croisée, il est possible de choisir k sur un critère totalement arbitraire (e.g. séparer 10 acquisitions en 5 échantillons ; les entraînements se feraient donc sur 8 acquisitions, et 2 acquisitions restantes seraient testées). En IRMf il est tellement difficile d'obtenir un grand nombre d'échantillons pour entrainer les classifieurs qu'un cas particulier des validations croisées en k-échantillons est utilisé, le "leave-one-out" (littéralement "en laisser un de côté"). Le leave-one-out maximise le potentiel d'apprentissage en séparant en nombre d'échantillons maximal du moment que ces échantillons sont indépendants les uns des autres. Si des échantillons ne sont pas indépendants, par exemple en ayant des échantillons provenant de la même acquisition, les performances de classification vont être surévaluées dans le cas où un échantillon est présent dans l'ensemble d'entraînement et l'autre échantillon dépendant est dans l'ensemble de test.

3.2.2.2 Étape 2 : prétraitement des données

Les MVPA nécessitent que les images acquises soient prétraitées de la même manière que pour les analyses univariées. Cela englobe les étapes d'interpolation temporelle pour les paradigmes évènementiels rapides (slice timing), puis le réalignement des images quel que soit le paradigme utilisé. Dans les analyses standards univariées, il est courant de lisser spatialement les données afin d'augmenter le ratio signal sur bruit et la normalité des résidus. Cependant la littérature fournit des informations contradictoires en ce qui concerne le lissage spatial des données pour faire des MVPA. Nous en parlerons plus en détail dans la partie défis méthodologiques des MVPA (section 3.3.3 Lissage spatial)

3.2.2.3 Étape 3 : obtenir les motifs d'activité

Si un paradigme en bloc est utilisé, les données brutes peuvent être directement utilisées pour réaliser les classifications, mais il est plus souvent conseillé d'enlever les tendances dues aux variations du signal à très faible fréquence et de normaliser le signal afin de s'affranchir des différences inter-acquisitions. Il est également possible de réaliser un GLM et d'utiliser les estimations de variation de signal. Cette méthode permet de prendre en compte le délai dû à la réponse hémodynamique en pondérant le signal sans se baser uniquement sur un critère temporel (e.g. considérer un décalage de 6 secondes – i.e. 3 images à un TR de 2 s – pour être sur le pic de la réponse hémodynamique). Dans le cas où un paradigme évènementiel rapide est

utilisé, l'estimation par un GLM des variations de signal par condition est obligatoire car les réponses hémodynamiques des conditions successives se superposent et il est impossible d'attribuer une condition à un échantillon. Dans certains cas on peut même utiliser les résultats de contrastes (les valeurs de t du test de Student) pour réaliser les classifications, ou dans un cas plus simple calculer l'effet principal de chaque condition, ce qui correspond à normaliser les estimations par les résidus du modèle généré par le GLM.

3.2.2.4 Étape 4 : sélectionner les variables (voxels)

Les échantillons obtenus sont des images 3D du cerveau qui contiennent un grand nombre de voxels (plusieurs dizaines à plusieurs centaines de millier en fonction de la résolution). Comme nous l'avons indiqué précédemment, les classifieurs projettent les échantillons dans des espaces qui contiennent autant de dimensions qu'il y a de voxels dans l'échantillon. Un principe des classifications multivariées est que le nombre d'échantillons dans l'ensemble d'entraînement doit être égal ou supérieur au nombre de variables considérées si on veut que la frontière de classification trouvée par le classifieur soit généralisable. La conséquence directe de ce problème de dimensionnalité (appelé aussi malédiction de la dimension) est que si trop de peu d'échantillons sont fournis par rapport au nombre de voxels, il va y avoir surapprentissage du classifieur (appelé aussi sur-ajustement). Il existe mathématiquement une infinité de frontières qui peuvent séparer les nuages de points de deux conditions (quel que soit le nombre d'échantillons). Moins il y a des échantillons et moins la frontière optimale trouvée par le classifieur est représentative de la véritable distribution des nuages théoriques des deux conditions. Dans ce cas il y a surapprentissage car le classifieur a appris à discriminer les conditions sur bases d'échantillons non représentatifs de la population[8]. Il est cependant intéressant de noter que malgré des configurations généralement très déséquilibrées avec des espaces surdimensionnés par rapport au nombre d'échantillons, les classifieurs utilisés sur des données d'IRMf fournissent généralement des performances significatives satisfaisantes, voire très proches du résultat optimal (une performance de 100 % est rarement atteignable dans la mesure où le signal BOLD est très bruité).

Pour des raisons mathématiques il est donc important de sélectionner les voxels sur lesquels on va réaliser les MVPA, mais c'est également important pour des raisons conceptuelles. Cela force à avoir des hypothèses sur la localisation probable

8. Par exemple dans la Figure 3.2.1 il est facile d'imaginer que si un seul représentant de chaque condition était présent, la frontière de discrimination pourrait être très différente de celle qu'on observe avec l'ensemble des exemples fournis dans la figure originale.

du traitement des conditions étudiées. Par exemple on peut supposer que la reconnaissance d'une image repose sur des traitements bas niveau du système visuel, on sélectionnerait donc des voxels dans les cortex visuels primaires et secondaires, mais si on suppose que la reconnaissance de l'image repose sur des traitements sémantiques, on sélectionnerait des voxels dans des régions de plus haut niveau de traitement de l'information dans la voie ventrale par exemple ou dans des aires impliquées dans le langage. Pour sélectionner les voxels on peut donc se baser sur des localiseurs fonctionnels (des protocoles d'IRMf permettant de définir des régions en fonction de leur rôle fonctionnel – e.g. le complexe occipito-latéral est une région fortement activée dans le traitement des objets – Grill-Spector et al., 2001) ou des régions anatomiquement définies (par exemple le cortex occipital si on s'intéresse à la vision). Il est également possible de sélectionner les voxels sur base de l'activité des voxels des acquisitions qui sont analysées avec les MVPA. Il faut cependant faire attention à ne pas tomber dans un raisonnement circulaire, c'est-à-dire sélectionner pour l'entraînement les voxels qui donnent les meilleures performances avec l'ensemble de test. Il est donc possible de sélectionner par une analyse univariée (F-test, chaque condition vs les autres) les voxels qui codent au moins une différence entre deux conditions à condition que cette analyse ait été faite uniquement sur l'ensemble d'entraînement. En revanche, on peut sélectionner par un GLM les voxels les plus actifs quelle que soit la condition (T-test, toutes conditions vs. le repos) sans avoir à le faire uniquement sur l'ensemble d'entraînement car il s'agit d'un test orthogonal à l'analyse réalisée par le classifieur (le classifieur cherche à discriminer les conditions entre elles, pas les conditions du repos).

3.2.2.5 Étape 5 : entrainer le classifieur

Une fois les voxels sélectionnés, on linéarise le échantillon "épuré" afin d'obtenir des colonnes de n voxels (n représentant le nombre de voxels sélectionnés), chaque colonne représentant une condition particulière, et chaque ligne représentant le même voxel pour toutes les conditions (Figure 3.2.2). Une liste d'attributs récapitule pour chaque échantillon la condition à laquelle il appartient et l'organisation de la validation croisée. Les données sont ensuite entrées dans le classifieur qui va générer un modèle de décodage (une frontière de classification) par ensemble d'entraînement.

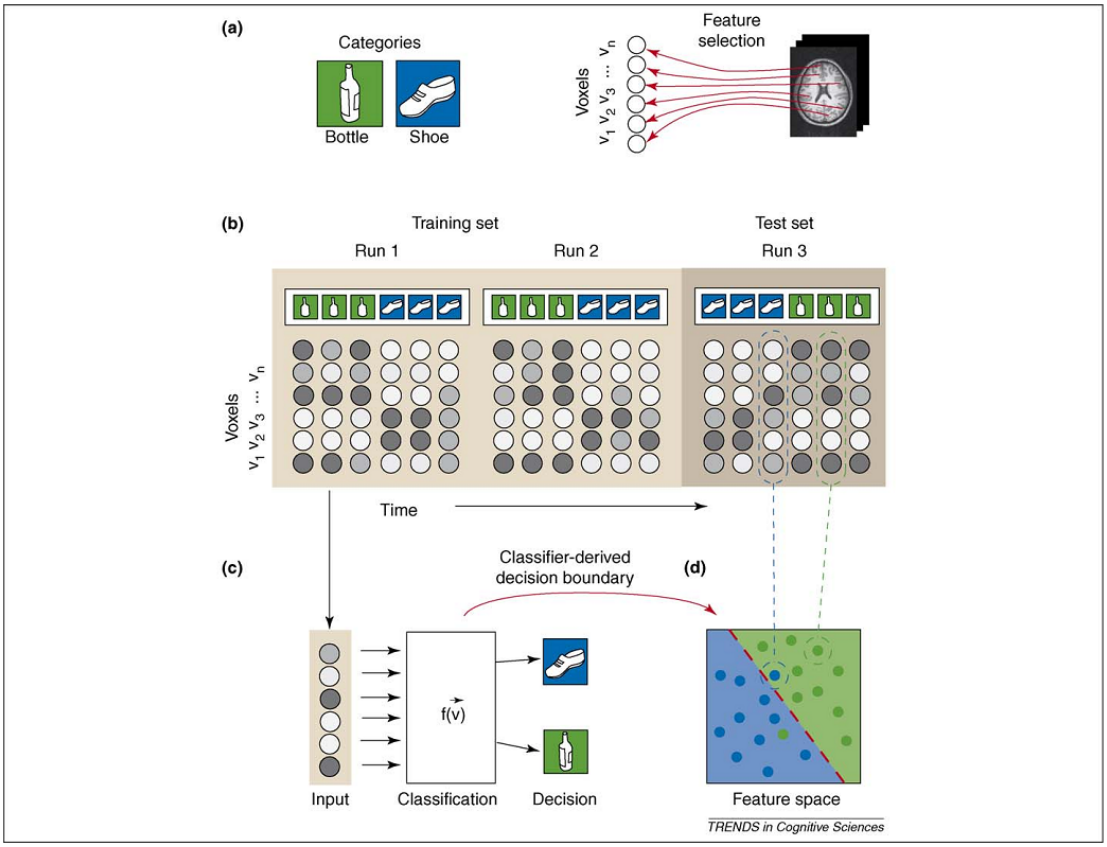


Figure 3.2.2 – Résumé des étapes de classification (tiré de Norman et al., 2006). (a) Les conditions du paradigme expérimental sont clairement définies (bouteilles et chaussures) et une sélection des voxels d'intérêt est réalisée. (b) Les voxels composent des motifs qui sont associés à la condition que le sujet était en train de voir. Les échantillons sont également séparés afin de créer des ensembles d'entraînement et des ensembles de test (ces ensembles sont indépendants puisque venant d'acquisitions – runs – différentes). (c) Les échantillons de l'ensemble d'entraînement sont fournis avec les conditions correspondantes au classifieur qui génère un modèle de décodage et une frontière de décision. (d) représentation simplifiée en 2 dimensions des motifs et de la frontière de décision.

Il existe de nombreux algorithmes de classification : les machines à vecteurs de support (Support Vector Machine – SVM), analyse Linéaire discriminante (Linear Discriminant Analysis – LDA), classification naïve bayesienne (Naive Bayes Classification), réseaux de neurones etc. On les classe généralement en deux groupes, linéaires et non-linéaires, sachant que certains supportent les deux possibilités (e.g.

le SVM). Les classifieurs linéaires considèrent l'activité de tous les voxels sélectionnés ensemble mais ne prennent pas en compte d'interaction entre les voxels (i.e. des variations corrélées entre 2 voxels). L'interprétation des résultats est simple car un seul poids (i.e. l'importance du voxel dans la décision de classification) est attribué à chaque voxel. Les classifieurs non-linéaires ne calculent pas des pondérations par voxel, il est donc difficile d'en interpréter les résultats. De plus les classifieurs non linéaires ne produisent généralement pas des performances supérieures aux classifieurs linéaires (car ils ont tendance à surapprendre) et leur utilisation a été déconseillée car en présence de performances significativement différentes de la chance ils n'indiquent pas nécessairement que l'information est traitée dans la région considérée (voir section 3.3.4 Choix du classifieur).

3.2.2.6 Étape 6 : tester le classifieur

Une fois que le classifieur a trouvé la frontière de discrimination entre deux conditions, on le teste avec un ensemble de données indépendant, l'ensemble de test. Le classifieur projette les motifs dans l'espace multidimensionnel : en fonction de leur placement par rapport à la frontière (qu'on peut appeler dans ces cas-là, frontière de décision) ils seront attribués à une condition ou l'autre. Si la condition attribuée par l'algorithme correspond à la condition réelle de l'échantillon, la classification est un succès (et un échec si les conditions diffèrent). Une fois cette opération réalisée sur tous les échantillons au travers de tous les échantillons de validation croisée, la performance moyenne est calculée.

3.2.2.7 Étape 7 : analyse statistique des performances du classifieur

Les performances d'un classifieur peuvent être statistiquement analysées de plusieurs manières. Il est d'abord possible de vouloir déterminer si la performance pour un sujet est supérieure à la chance. Dans ce cas on réalise un chi² ou un test binomial afin de déterminer s'il y a significativement plus de succès que d'échecs. On peut également réaliser une statistique de groupe, c'est-à-dire prendre la performance moyenne des validations croisées de chaque sujet et réaliser un test de Student pour déterminer si les performances sont significativement supérieures à la chance (mais voir notre présentation de l'étude de Brouwer and Heeger (2009) comme mise en garde, section 4.3.3 Étude Brouwer and Heeger (2009)). Il s'agit d'un test unilatéral car les performances ne peuvent théoriquement pas être inférieures à la chance. Les statistiques sur les performances des classifieurs sont donc basiques, mais il peut arriver que la distribution nulle représentant les données

qu'on utilise ne réponde pas aux exigences des tests paramétriques cités précédemment (communication personnelle de Formisano et Valente, MVPA workshop Marseille, 2012). En effet la communauté scientifique, consciente de ce problème, demande maintenant de plus en plus que les statistiques traditionnelles soient complétées avec des tests de permutation. Elles consistent à mélanger les attributs (qui rattachent les conditions à leurs échantillons), réaliser une classification, et répéter le procédé un grand nombre de fois. Certains mélanges donnent des distributions proches de la distribution réelle des attributs, et d'autres en sont "maximalement éloignés". L'ordonnancement des performances obtenues permet de trouver la valeur de performance à 95 %, seuil statistique à dépasser pour que la performance du sujet soit considérée significative. Cependant ces tests sont aussi sensibles aux valeurs extrêmes (outliers) alors qu'ils ne font pas l'hypothèse d'une distribution normale et d'homoscédasticité des données. Il peut donc être difficile d'interpréter des différences entre deux groupes analysés si l'on est pas sûr que toute chose est égale par ailleurs.

3.3 Défis méthodologiques des MVPA

> *"Les MVPA sont présentées comme une alternative efficace au GLM. Elles fournissent de meilleurs résultats que le GLM pour détecter des activations cérébrales qui ont un ratio signal sur bruit faible tout en fournissant des résultats similaires à des données analysées correctement par le GLM. Grâce aux efforts des méthodologistes, de nombreux modules sont aujourd'hui accessibles gratuitement, offrant une interface utilisateur simple à utiliser pour les novices qui veulent réaliser des MVPA. En parallèle, des neuroscientifiques donnent l'impression naïve qu'il est simple d'obtenir des résultats remarquables en utilisant les MVPA. Dans ce papier, nous rapportons différentes expériences que nous avons réalisées en utilisant les MVPA pour mieux comprendre les effets de plusieurs paramètres clés dans notre analyse de données et ensuite notre interprétation finale. Nous nous focalisons sur trois points méthodologiques qui, s'ils sont mieux maitrisés, aideront les scientifiques à faire le bon choix pour une utilisation correcte des MVPA :"* Ruiz et al., 2012

Ce passage est l'introduction de notre article (Ruiz et al., 2012) présenté à la conférence MICCAI (Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention, voir Annexe 8.3.2.1). Il résume parfaitement la situation actuelle des MVPA ; victimes de leurs succès et d'une utilisation facilitée, peu de travaux méthodologiques ont

été rapportés pour mieux en cerner les conditions de validation face à des données d'IRMf. Le présent travail de thèse n'a pas la prétention de donner des solutions à tous les problèmes identifiés, mais de fournir un regard critique sur ces méthodes tout en essayant de définir les conditions pour une analyse précise des données acquises sur les synesthésies graphème-couleur. Nous allons maintenant présenter en détails les mécanismes constitutifs des MVPA. Nous pourrons ainsi soit fournir les recommandations de la littérature si le sujet a été suffisamment étudié, soit proposer des travaux spécifiques dont nous montrerons les résultats dans la 4.5.5 Méthodes pour utiliser les analyses de motif multivariées.

3.3.1 Paradigmes blocs (PB) et évènementiels lent (PEL) vs. paradigmes évènementiels rapides (PER)

Nous avons montré que le GLM fournit une estimation de la variation du signal même pour les PER dans lesquels les réponses hémodynamiques générées par les évènements successifs se superposent (voir section 3.1.1.2 Définition formelle). Cette solution a été particulièrement utile car les PB et PEL entrainent une habituation et une perte d'attention du sujet, alors que les PER, en changeant rapidement, fournissent une stimulation plus proche des conditions naturelles de perception de stimuli (et plus proche des contextes d'expérimentation psychophysique habituels).

Dans le cadre des MVPA, le problème se transpose avec une complexité plus grande. En effet, il est nécessaire d'avoir des nombreux échantillons pour diminuer l'influence de la malédiction de la dimension. Pour les PB et PEL, il suffirait simplement d'estimer à quel moment la réponse hémodynamique est maximale et utiliser toutes les images acquises jusqu'au prochain bloc (ou évènement). En pratique cette méthode est peu utilisée car les échantillons obtenus sont très bruités, il est donc plus courant de moyenner les images, ou d'utiliser un GLM pour obtenir un échantillon par évènement. Dans le cas des PER, prendre les images brutes ou moyenner n'est pas possible car les réponses hémodynamiques se superposent. Il faut donc utiliser un GLM qui va estimer la variation de signal sur un ensemble d'occurrences de stimuli. C'est ici que les PER sont clairement sous-optimaux par rapport aux PB et PEL, plusieurs occurrences d'un stimulus servent à estimer un seul échantillon, alors que pour les PB et PEL une occurrence génère un échantillon[9]. Les PB et PEL (dans une moindre mesure) représentent donc la majorité des paradigmes utilisés avec les MVPA (pour des études utilisant les PER voir Brouwer and Heeger, 2009;

9. Pour les PEL l'enchaînement toutes les 10 secondes par exemple fait que peu d'occurrences peuvent être présentées dans les quelques minutes que dure une acquisition, mais le ratio temps/occurrence reste en faveur des PEL

Freeman et al., 2011; Kay et al., 2008; Misaki et al., 2010; Mumford et al., 2012; Turner et al., 2012; Kriegeskorte et al., 2007). Le plus souvent la durée minimale entre deux évènements est de 4s. Ce temps inter-stimulus semble approprié pour obtenir une bonne estimation de la réponse hémodynamique surtout si l'enchaînement des évènements optimise la différenciation des conditions (utilisation d'un code maison qui optimise l'enchaînement des évènements pour maximiser leur détection par un GLM).

3.3.2 Paradigme : quantité de données vs. qualité des données

La section précédente présente les paradigmes utilisables en IRMf et la manière de les utiliser en combinaison aux MVPA. Au-delà des différences conceptuelles entre ces paradigmes, c'est la quantité et la qualité des données fournies aux classifieurs qui est d'importance. D'un côté, plus grand est le nombre d'échantillons fournis aux classifieurs, moins ces derniers sont sensibles à la malédiction de la dimension. D'un autre coté moins les échantillons sont bruités, meilleure sera l'estimation de la position de la catégorie dans l'espace des variables et la frontière de classification sera plus représentative de la population générale. Quel que soit le paradigme, ces deux aspects, de nombreux échantillons et des échantillons avec un bon rapport signal sur bruit, sont en opposition et il faut choisir un compromis. A cet égard, les PB et les PEL permettent d'obtenir de nombreux échantillons bruités, mais s'ils sont moyennés ou estimés via un GLM, il est possible d'améliorer leur rapport signal-sur-bruit. C'est pour cette raison qu'ils sont particulièrement utilisés en MVPA. En revanche pour les PER, le seul moyen d'obtenir une estimation du signal est de réaliser un GLM. Il est donc crucial de penser son protocole afin d'obtenir plus d'échantillons estimés avec suffisamment d'occurrences.

En utilisant un PER, Mumford et al. (2012) ont proposé de générer des estimations pour chaque évènement d'une séquence, plutôt que de faire une estimation pour chaque condition basée sur toutes les occurrences de cet évènement dans la séquence (la méthode classique). Ils ont trouvé que les performances de classification étaient légèrement meilleures quand les temps inter-stimulus étaient très courts (entre 0 et 4 s). Cela veut dire que de nombreux échantillons mal estimés permettaient de générer une meilleure frontière de classification. D'un autre côté, Coutanche and Thompson-Schill (2012) ont proposé une optimisation des PB estimés avec un GLM. Ils ont trouvé que le PB offrant le meilleur rapport quantité/qualité des échantillons se faisait avec des "miniblocs" durant moins longtemps que les blocs habituels, mais en en faisant un plus grand nombre dans une acquisition. Un

inconvénient est que ces miniblocs sont dépendants car acquis en même temps, ils doivent donc être considérés comme un groupe unis lorsque les ensembles d'entraînement et de test sont générés pour la validation croisée. Cette méthode peut être appliquée aux PER en générant au sein des acquisitions des blocs "indépendants" dans lesquels chaque condition est répétée plusieurs fois (plusieurs évènements pour chaque condition). Puisque ces blocs sont acquis lors d'une même séquence, ils ne sont pas vraiment indépendants du point de vue du signal, mais il est possible de générer des GLM qui les distinguent, ce qui produit plus d'estimations, donc plus d'échantillons pour les classifications.

3.3.3 Lissage spatial

Le lissage spatial est une étape de prétraitement des données qui revient à appliquer un filtre gaussien tridimensionnel aux données. Cela permet d'augmenter le rapport signal sur bruit en diminuant le bruit dans les données, mais également d'améliorer la normalité des données pour réaliser des statistiques paramétriques qui font l'hypothèse que les données sont distribuées de façon gaussienne. Cette étape est donc souvent appliquée dans les analyses classiques univariées : les données sont lissées avec un filtre gaussien de valeur à mi-hauteur égale à 2 ou 3 fois la taille du voxel (e.g. pour un voxel de 3x3x3 mm le filtre appliqué peut être 6x6x6 mm à mi-hauteur).

La littérature de revue des MVPA a rapidement recommandé d'éviter de lisser les données (Mur et al., 2009). En effet, la puissance des MVPA vient de leur capacité à profiter des légères différences présentes entre les voxels dans les motifs d'activation, lisser ces différences devrait donc dégrader les performances des classifieurs. Si cet avis est proposé de manière relativement unanime dans la communauté, les études regardant spécifiquement l'effet du lissage sur les performances des classifieurs fournissent des résultats contradictoires. Par exemple LaConte et al. (2005) ont trouvé qu'augmenter le lissage améliorait les SVM (c'est-à-dire qu'elles utilisaient moins de vecteur de support), alors que Etzel et al. (2011) ont observé qu'un fort lissage (10x10x10 mm pour des voxels de 4x4x4 mm et 2.29x2.29x4 mm) entrainait une dégradation de 5 % des performances. D'un autre côté, Ethofer et al. (2009) ont montré une amélioration de 1 à 1.5 % les performances de classification avec un filtre plus de trois fois supérieur à la taille des voxels (10x10x10 mm pour des voxels de 3x3x3).

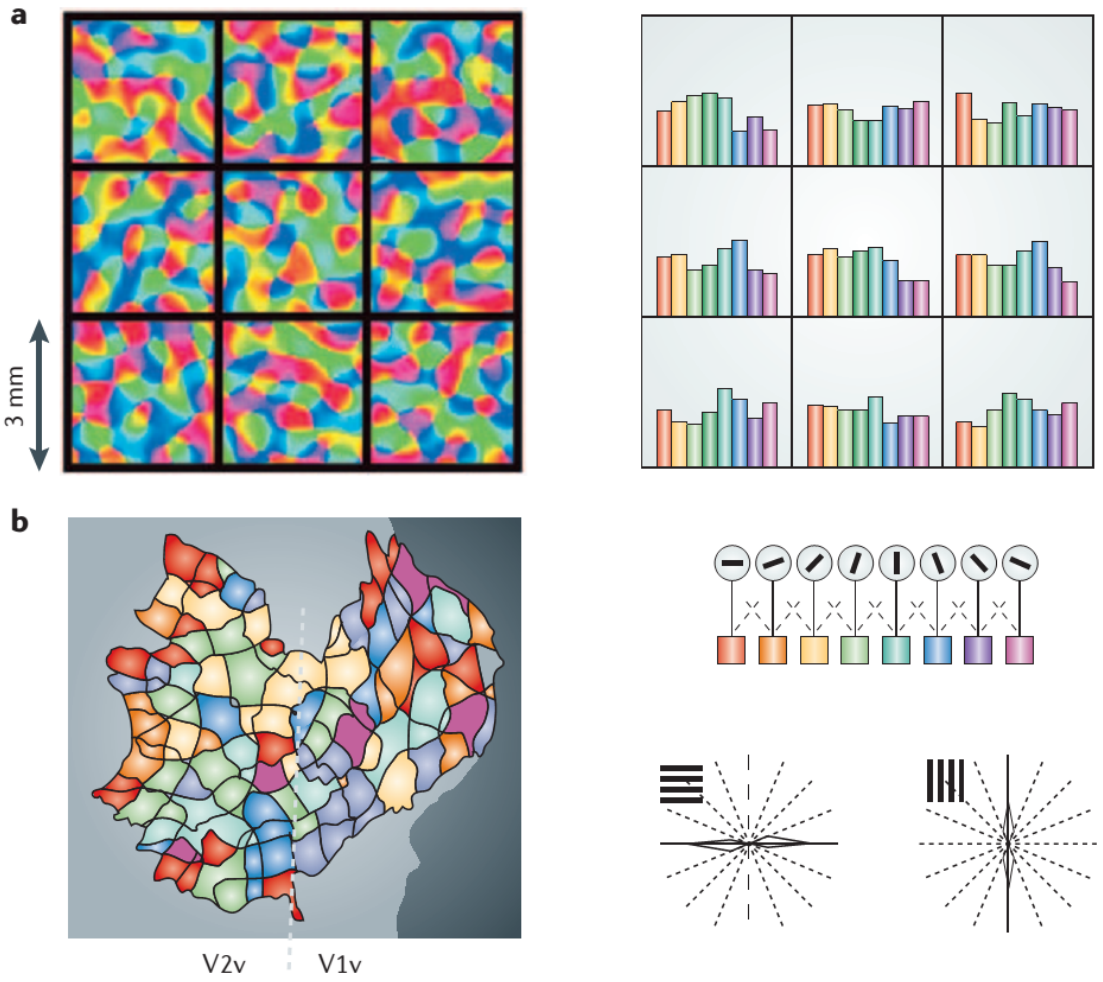


Figure 3.3.1 – Théorie de l'hyperacuité appliquée à l'organisation en colonnes de préférences d'orientation dans les aires V1 et V2 ventrales (tiré de Haynes and Rees, 2006). a) Représentation en 2 dimensions de l'échantillonnage des colonnes d'orientation par des voxels de 3mm de côté (gauche) et histogramme des orientations échantillonnées dans chaque voxel (droite). Dans un voxel, le nombre de colonnes pour chaque orientation préférée diffère, générant un signal un peu plus fort pour l'orientation majoritaire. b) Carte des orientations majoritaires échantillonnées par les voxels (gauche). A droite et en haut est présenté le code couleur des orientations ; en bas sont présentées les performances de deux classifieurs (SVM) pour discriminer des grilles orientées.

L'influence du lissage spatial a particulièrement été mise en avant par la contro-

verse sur l'hyperacuité des MVPA. Kamitani and Tong (2005) ont réussi à décoder l'orientation de barres orientées (8 orientations différentes) dans le cortex visuel primaire de sujet humains. La résolution de leurs voxels, 3x3x3mm, ne permet théoriquement pas d'accéder à l'organisation des colonnes d'orientations (0.5mm de côté). Il a donc été supposé que les MVPA permettent de capter des tendances dans les voxels (l'information la plus représentée au sein d'un voxel) permettant une analyse au-delà de la résolution limite (Figure 3.3.1). Le lissage spatial a été étudié dans ce débat car s'il ne dégrade pas les performances cela indique qu'il n'y a pas d'hyperacuité et que l'information permettant de discriminer les orientations est distribuée plus globalement. Alors qu'Op de Beeck (2010) a trouvé que le lissage spatial ne dégradait pas les performances de classification, Swisher et al. (2010) et Freeman et al. (2011) trouvaient qu'il les dégradaient mais Swisher et al. (2010) remarque qu'un léger lissage (de l'ordre de la taille du voxel) améliorait les performances d'un sujet qui avait particulièrement bougé durant les acquisitions. Freeman et al. (2011) trouvèrent cependant qu'un biais radial (présence d'un plus grand nombre de colonnes d'orientation en direction de la fovéa) représenté à plus grande échelle sur le cortex que les colonnes d'orientations permettait d'expliquer la classification des barres orientées dans le protocole de Kamitani and Tong (2005). Ces résultats favorisent l'hypothèse selon laquelle les MVPA ne permettent pas d'hyperacuité et qu'il s'agit d'un codage à une échelle plus grande qui a été décodé.

Ces résultats contradictoires sur le lissage spatial posent à la fois une question méthodologique et une question sur le codage de l'information dans le cortex. Du point de vue méthodologique ils pourraient avoir des avantages (e.g. corriger les mouvements des sujets pour avoir des motifs d'activation mieux estimés et retirer des valeurs extrêmes qui provoquent une moins bonne estimation des frontières de classification) et des inconvénients (e.g. enlever les petites différences entre voxels qui rendent les motifs uniques). Il semble donc important de tester par nous-mêmes l'influence du lissage sur nos données. D'un autre coté, la controverse sur l'hyperacuité des MVPA a soulevé la possibilité d'inférer l'échelle à laquelle l'information est codée dans le cortex Ethofer et al. (2009). Une information largement distribuée mais avec des activations fortes localement peut bénéficier du lissage contrairement à une information distribuée avec des activations localement faibles.

3.3.4 Choix du classifieur

Les classifications sont réalisées par des algorithmes appelés classifieurs. Ces algorithmes sont nombreux et peuvent exister sous différentes implémentations (par

exemple libSVM en c++ et SVC avec le module scikit-learn en python). On peut scinder le choix des classifieurs en deux questions : quel classifieur utiliser ? et doit-on utiliser une implémentation linéaire ou non linéaire ? La littérature est assez claire au sujet des différences entre classifieurs : si les classifieurs les plus couramment utilisés (LDA, SVM, réseaux neuronaux, etc.) ont chacun des avantages et inconvénients qu'il faut prendre en compte en fonction du type de données que l'on traite, il semblerait que pour les données IRMf, tous se valent et peu de différences sont à noter (Mur et al., 2009). En ce qui concerne le choix entre classifieur linéaire et non linéaire, la littérature est une fois de plus claire sur le sujet. Les classifieurs non linéaires sont à éviter car leurs performances sont difficilement interprétables. En effet les classifieurs non linéaires calculent des interactions entre les voxels qui peuvent représenter des informations qui ne sont pas traitées par le cerveau, mais qui sont simplement présentes dans le stimulus. Par exemple, un classifieur non linéaire est capable de différencier des photos de visages en fonction des émotions, pourtant chaque voxel composant l'image ne contient aucune information par rapport à l'émotion (exemple emprunté à Norman et al., 2006). Les classifieurs non linéaires seraient pourtant des outils intéressants pour mieux comprendre le fonctionnement du cerveau puisqu'ils prennent en compte des interactions entre voxels qui existent certainement dans le fonctionnement neuronal (Norman et al., 2006), mais leur tendance à surapprendre Mur et al. (2009) et à ne pas fournir de performances supérieures aux classifieurs linéaires n'en font pas un outil optimal.

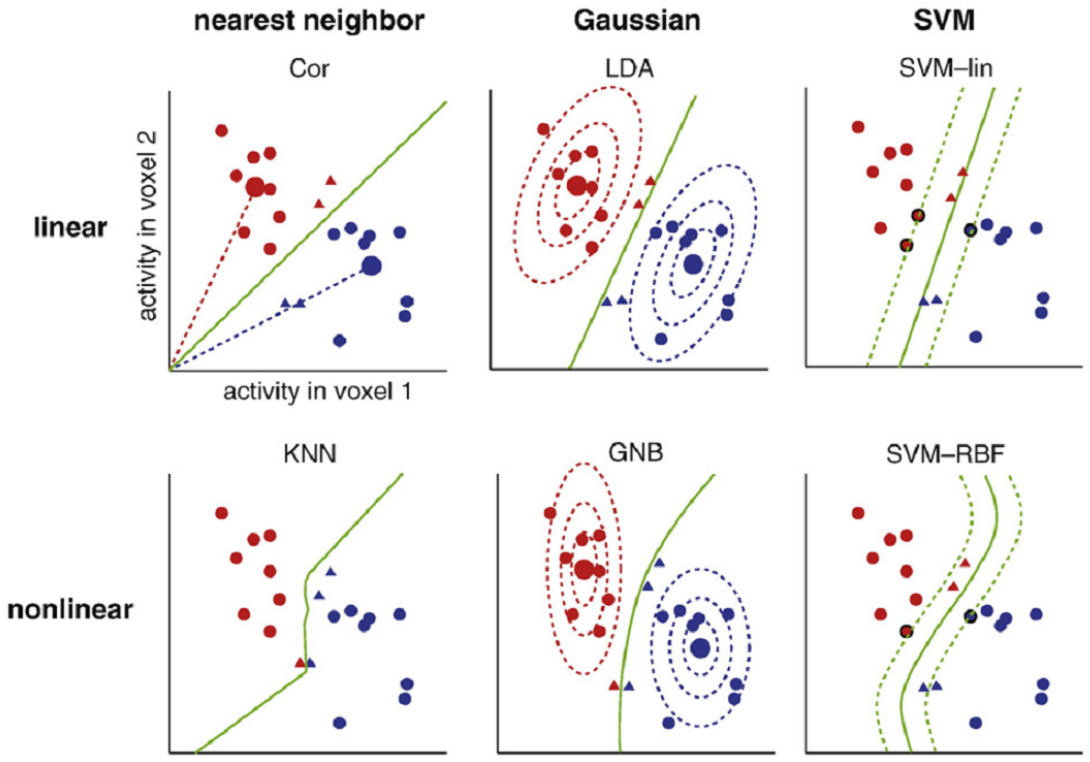


Figure 3.3.2 – Détermination des frontières de décision par 3 classifieurs linéaires et 3 classifieurs non linéaires (tiré de Misaki et al., 2010).

3.3.5 Heuristique des classifications multivariées

Les heuristiques définissent les stratégies utilisées par les classifieurs dans le cas où plus de deux catégories doivent être discriminées. Nous avons présenté jusque-là la problématique de classification sous un angle binaire, c'est-à-dire discriminer deux catégories sur la base de motifs d'activation, mais de nombreux protocoles expérimentaux comptent plus de 2 catégories à la fois. Or un classifieur projette uniquement deux catégories dans un espace multidimensionel et les discrimine par un hyperplan. Pour discriminer plus de deux catégories les algorithmes proposent généralement deux heuristiques : l'heuristique un-contre-tous (one-versus-all), et l'heuristique un-contre-un (one-versus-one) – voir Figure 3.3.3. Par exemple dans le cas où on veut discriminer 4 catégories (e.g. des stimulations rouges, vertes, bleues et jaunes – R, G, B, J), on peut entrainer 4 classifieurs avec une heuristique un-contre-tous (e.g. R/VBJ, V/RBJ, B/RVJ, J/RVB) ou 6 classifieurs avec une heuristique un-contre-un (e.g. R/V, R/B, R/J, V/B, V/J, B/J). Les échantillons de l'ensemble

de test sont classifiés par tous les classifieurs (4 ou 6 dépendant de l'heuristique dans notre exemple) et la catégorie assignée à l'échantillon testé est votée à la majorité des classifieur (par exemple dans l'heuristique un-contre-un, les résultats des classifieurs binaires peuvent être, 3 rouges, 2 vert, et 1 bleu, alors la catégorie assignée à l'échantillon testé est rouge). Dans le cas d'un *ex æquo*, c'est la fonction de décision qui a la plus grande valeur qui assigne la catégorie (dans certaines implémentations, il n'y a pas de vote mais directement comparaison des valeurs des fonctions de décision).

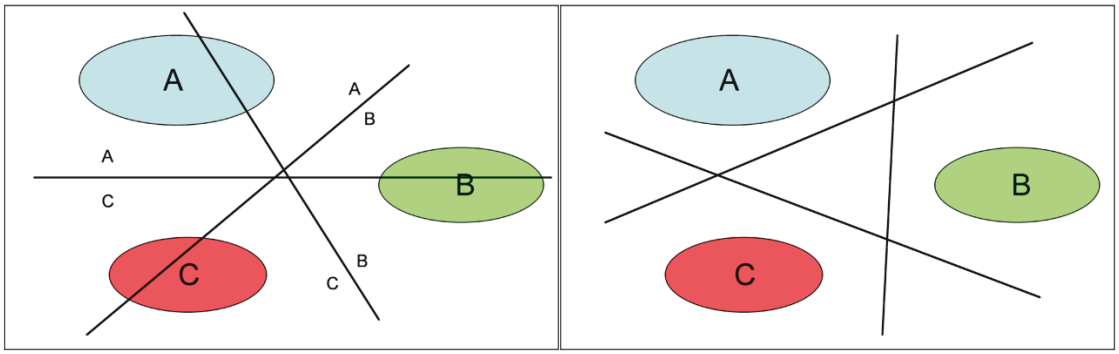


Figure 3.3.3 – Représentations des heuristiques de classifications sur 3 catégories. Gauche : heuristique un-contre-un. Droite : heuristique un-contre-tous (tiré de Aisen, 2006).

Ces heuristiques ne sont cependant pas optimales car discriminer des motifs d'activation sur base un-contre-tous discrimine une catégorie réelle d'une catégorie artificielle contenant n-1 catégories ; et discriminer les motifs sur base un-contre-un ne prend pas en compte toutes les catégories pour trouver les frontières de discrimination. L'heuristique optimale devrait discriminer toutes les catégories à la fois. De tels algorithmes existent mais sont computationnellement couteux et leurs solutions se rapprochent à terme d'une classification binaire de type un-contre-tous (Hsu and Lin, 2002). En tout état de cause, la littérature de neuroimagerie n'a pas véritablement considéré le problème ni cherché à savoir si des différences sont observables entre les deux heuristiques dans les performances.

3.3.6 Sélection de variables (voxels)

La sélection des voxels est un point crucial des défis méthodologiques que les MVPA doivent surmonter. En effet à cause du faible nombre d'échantillons obtenus par les études IRMf, les classifications sont souvent réalisées en situation de surdimensionalité (trop de voxels considérés par rapport au nombre d'échantillons). Il est sous

optimal de réaliser une MVPA sur cerveau entier car il y a trop de voxels. La solution pour diminuer le nombre de voxels sélectionnés passe d'abord par la définition d'une ROI. Cette ROI peut être obtenue anatomiquement (par exemple conserver uniquement les voxels du lobe occipital), ou par une région définie fonctionnellement par une autre étude IRMf. Certaines régions fonctionnelles sont réutilisables en prenant les coordonnées de la littérature. Cela cause cependant des problèmes de correspondances anatomiques car les coordonnées de la littérature sont fournies dans un espace normalisé (Talairach et Tournoux, ou MNI) et qu'une déformation et un lissage sont nécessaires pour les appliquer dans l'espace du sujet. Il est possible de palier à ces problèmes en ajoutant des acquisitions de localiseurs dans ses protocoles IRM. Les localiseurs sont des protocoles utilisés en IRMf pour définir une région selon son implication fonctionnelle dans une tâche. Par exemple le LOC est fortement activé par la perception d'objets, et l'aire MT/V5 par la perception de mouvement. En revanche cela a l'inconvénient de rendre les protocoles IRMf conçus pour des analyses MVPA particulièrement longs (et souvent sur 2 examens séparés).

L'utilisation de ROIs permet de diminuer énormément le nombre de voxels considérés. Cependant il se peut que ce ne soit pas suffisant, car certaines ROIs comptent plusieurs centaines à plusieurs milliers de voxels (dépendant de la résolution des acquisitions). Il est donc courant de réaliser une deuxième sélection au sein des ROIs. Les critères pouvant être utilisés sont l'activité globale des voxels (c'est-à-dire l'activation des voxels dans toutes les conditions par rapport au repos ; en général une statistique univariée type test de Student), ou la différence d'activité des voxels par rapport aux conditions (c'est-à-dire un contraste qui différencie toutes les conditions ; en général une statistique univariée de type test de Fisher). L'activité globale est facile d'utilisation et il s'agit d'un contraste orthogonal[10] au contraste d'intérêt pour la classification (détecter des différences entre les conditions). Il peut donc être calculé sur l'ensemble des données sans risque de circularité (Friston et al., 2006). Kriegeskorte et al. (2009) a toutefois fait remarquer que si les protocoles sont déséquilibrés (plus d'occurrences d'une condition que d'une autre), ou s'il y a une dépendance temporelle, les contrastes ne peuvent pas être considérés comme orthogonaux. Ces deux problèmes sont donc facilement évitables si le protocole est équilibré et si la validation croisée est basée sur des ensembles indépendants. L'inconvénient de la sélection sur l'activité est qu'elle met de côté des voxels faiblement activés qui pourraient être pertinents pour la classification, ce que l'on souhaitait initialement éviter en utilisant des analyses multivariées. D'un autre côté, il a été montré par Smith et al. (2010) que plus les voxels sont globalement activés, plus le rapport signal sur bruit augmente et les performances s'améliorent. Les classifieurs sont donc également influencés par l'activité des voxels, et des voxels faiblement

10. Deux contrastes sont considérés comme orthogonaux si leur produit scalaire est égal à zéro

activés peuvent être délétères en augmentant la dimensionnalité sans apporter suffisamment de signal pour améliorer les performances. Les sélections sur base de la différence d'activité par rapport aux conditions constituent par contre un raisonnement circulaire. Les voxels sont sélectionnés sur la base d'un test qui, même s'il est univarié, différencie les voxels avec la même question que celle que le classifieur pose (discriminer les conditions). Cette sélection ne peut donc être réalisée que si les valeurs de F permettant la sélection sont calculées uniquement sur l'ensemble d'entraînement, ou sur un ensemble indépendant de l'ensemble de test.

Il existe également des méthodes de sélections multivariées. Les premières reposent sur les analyses multivariées non supervisées utilisées classiquement en IRMf (ICA, PCA, SVD – Mourão-Miranda et al. (2006); Brouwer and Heeger (2009)). Il est en effet possible de récupérer les vecteurs propres expliquant la majorité de la variance et de les utiliser directement pour les classifications. Cela réduit considérablement le nombre de variables sélectionnées (moins d'une dizaine de vecteurs propres par rapport à plusieurs centaines de voxels). Cependant la nécessité pour le chercheur d'interpréter ce à quoi la variance captée est due, constitue toujours un inconvénient à l'utilisation de ces méthodes. Pour pallier à ce problème de la même manière qu'au *status quo* des analyses classiques, il a été proposé de sélectionner les variables grâce à des analyses multivariées supervisées, c'est-à-dire en utilisant des classifieurs. Ces méthodes sont communément appelées "wrappers" qui vient de l'anglais "emballer", car elles contiennent à la fois une méthode de sélection et une méthode de classification.

La plus connue est l'élimination récursive des variables (Recursive Feature Elimination – RFE). Elle réalise des classifications successives (au moyen du classifieur de son choix) en éliminant à chaque cycle un pourcentage (défini par l'expérimentateur) de voxels les moins informatifs pour la classification (Guyon et al., 2002). Cette méthode a l'avantage de ne pas avoir d'*a priori* sur la localisation des fonctions étudiées en pouvant débuter avec de nombreux voxels (idéalement le cerveau entier). Elle comporte cependant des inconvénients non négligeables : 1) Chaque classifieur a sa manière propre de calculer l'implication (i.e. la pondération) des voxels dans la classification. Comme il ne s'agit pas d'un procédé statistique, mais d'un processus interne au classifieur, il n'a pas pour vocation de servir pour la sélection des variables. A cet égard une sélection sur base d'un test statistique univarié est plus explicite et mieux contrôlable. 2) Les pondérations calculées sur un grand nombre de voxels (durant les premiers cycles) ne sont pas un bon moyen de sélection car elles sont mal estimées en situation de surdimensionalité. 3) Il n'y a pas de contrainte de parcimonie spatiale pour la sélection des voxels. Cela veut dire que les voxels sélectionnés peuvent être éloignés les uns des autres sans être contigus, générant

un motif “sel et poivre” ne reflétant probablement que du bruit. 4) L’intégralité de ces étapes devrait idéalement être réalisée avec l’ensemble d’entraînement (i.e. l’ensemble d’entraînement est de nouveau séparé en ensemble d’entraînement et ensemble de test) afin de ne pas tomber dans un raisonnement circulaire. Pour toutes ces raisons il a été proposé par De Martino et al. (2008) de procéder d’abord à une sélection des voxels par une méthode univariée puis de réaliser dans ce sous-ensemble cohérent une RFE. La même idée peut être proposée en utilisant une ROI définie fonctionnellement en première sélection de voxels. Cependant, le problème de circularité reste entier puisque peu d’échantillons sont généralement obtenus lors d’une expérience IRMf et qu’il est couteux de réaliser une validation croisée sur l’ensemble d’entraînement.

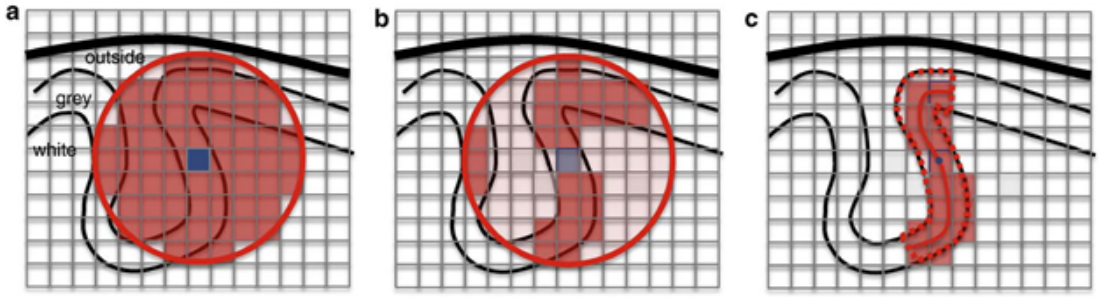


Figure 3.3.4 – Comparaison entre searchlight volumique et surfacique (tiré de Oosterhof et al., 2011) : sur un replis de la surface corticale une searchlight volumique prend à la fois des voxels de la matière blanche (a) et du ruban cortical opposé dans le sillon (b). Une searchlight surfacique, en calculant les distances entre les voxels sur le ruban cortical déplié évite ces deux problèmes (c).

La dernière méthode “wrapper” proposée est la searchlight (ou projecteur en anglais). Elle génère automatiquement des ROIs sphériques dans lesquelles elle réalise des classifications (avec le classifieur choisi par l’expérimentateur). Pour générer les ROIs, l’algorithme se positionne sur un voxel et crée une sphère d’un rayon défini par l’expérimentateur. Tous les voxels dans cette sphère constituent une ROI dans laquelle la classification est réalisée. La performance obtenue est attribuée au voxel central puis une nouvelle ROI est définie pour le voxel voisin. A terme, chaque voxel du cerveau se voit attribué une performance de classification. Cette méthode a l’avantage une fois de plus de ne pas avoir d’*a priori* sur la localisation des fonctions étudiées et a été utilisé pour cette raison en recherche exploratoire. En revanche la définition des sphères est purement mathématique et ne prend pas en compte les différences anatomiques (particulièrement en prenant les voxels de

la substance blanche) ou les différences fonctionnelles. Une amélioration de la searchlight a été proposée pour être utilisée uniquement sur la surface corticale (Chen et al., 2011; Oosterhof et al., 2011). Au lieu de générer des ROIs sphériques, ce sont des ROIs circulaires qui sont placées sur la surface corticale en 2 dimensions. On fait donc maintenant la distinction entre searchlight volumique et surfacique. Les searchlight surfaciques ont l'avantage de ne pas inclure de voxels venant de la matière blanche, et de respecter la proximité fonctionnelle des voxels (i.e. les voxels se faisant face dans un sillon peuvent être plus proche spatialement l'un de l'autre que d'un voxel plus bas dans le sillon, pourtant leur rôle fonctionnel diffère probablement plus – voir Figure 3.3.4). Si la searchlight surfacique a moins d'inconvénients que la volumique, elle reste cependant basée sur le même postulat : un codage local de l'information. De plus elle a aussi l'inconvénient de ne pas délimiter des régions fonctionnelles. Pour finir elles réalisent chacune un grand nombre de classifications (autant que de voxels dans le volume cérébral ou la surface corticale) ce qui nécessite de réaliser un test statistique par classification. Cela veut dire que le problème des comparaisons multiples que les analyses multivariées arrivaient à éviter est de nouveau présent.

3.3.7 Problème des comparaisons multiples

Le problème des comparaisons multiples est récurrent dans les analyses massivement univariées car elles nécessitent de corriger (adapter) les seuils statistiques pour les prendre en compte. La méthode la plus rudimentaire consiste à faire une correction de Bonferroni, c'est-à-dire diviser le seuil statistique de significativité par le nombre de tests réalisés. Cela génère le plus souvent des seuils drastiques augmentant le risque de type II (i.e. augmenter le nombre de faux négatifs). Nous n'allons pas détailler plus avant les méthodes permettant de corriger les comparaisons multiples, mais seulement dire que les méthodes basées sur la théorie des champs aléatoires a permis d'équilibrer les risques de type I et II. Des solutions comme des tests de permutation ont été proposés, mais sont couteux. Les analyses multivariées ne sont pas affectées par les comparaisons multiples puisque tous les voxels d'un échantillon constituent un point dans un espace multidimensionnel. Il est à noter qu'elles y sont tout de même sensibles dans le cas où plusieurs classifications sont réalisées sur des ROIs différentes par exemples (à l'instar des analyses univariées qui moyennent les voxels d'une ROI). En ce qui concernent les searchlight elles introduisent le problème des comparaisons multiples dans le domaine des classifications et quelques études ont commencé à proposer des solutions (Etzel et al., 2009; Kriegeskorte and Bandettini, 2007; Stelzer et al., 2012).

3.3.8 Analyses de groupe

L'un des points cruciaux dans la compréhension du fonctionnement du cerveau est de pouvoir quantifier la stabilité (anatomique ou fonctionnelle) d'une fonction étudiée. Pour répondre à cette question les études de groupe sont particulièrement informatives car les différences inter-individuelles sont censées masquer la variabilité pour ne faire ressortir que ce qui est généralisé au groupe. Le verrou méthodologique majeur quel que soit le type d'analyse, est d'être capable de mettre dans un même espace commun des cerveaux anatomiquement très différents (en terme de taille, du nombre de circonvolutions, de la forme des circonvolutions, etc.). Si on sait que certaines fonctions cognitives sont très bien cantonnées à une localisation anatomique (par exemple le cortex visuel primaire se situe toujours autour du sillon calcarin, et l'aire V5/MT, impliquée dans le traitement du mouvement est basée dans un sillon médio-temporal – d'où le nom MT dans sa dénomination chez le primate non humain – facilement reconnaissable chez tous les sujets), il n'est pas certain que les fonctions suivent cette anatomie (par exemple comment définir une fonction par sa localisation anatomique si certains sillons mineurs ne sont pas présents chez tous les sujets ?). De nombreux outils ont été proposés pour déformer les cerveaux des sujets dans un espace commun. L'outil de normalisation de SPM permet par exemple de déformer les cerveaux pour les mettre directement dans l'espace MNI mais prend peu en compte les anatomies des cerveaux pour le faire. L'algorithme DARTEL (Ashburner, 2007) se base sur les masques de matière grise et matière blanche pour mettre tous les sujets d'un groupe dans un référentiel commun, sorte de cerveau moyen du groupe. Pour finir, d'autres programmes (comme Brainvoyager et Brainvisa) proposent de recaler directement les surfaces corticales sur la base de la position des sillons. Si ces méthodes proposent des solutions sensées, il n'est pas encore possible de déterminer laquelle est la plus adaptée (si tant est qu'une méthode soit adaptée à toutes les situations).

Au-delà des méthodes variées qui permettent de déformer les cerveaux dans un espace commun, les analyses de groupe sont possibles avec les analyses univariées standards principalement car elles détectent des activations massives et locales. Si ces activations sont présentes chez tous les sujets, il est alors possible de détecter cette activation dans l'espace commun en réalisant une analyse de second niveau (au niveau du groupe). La question des analyses de groupe avec les MVPA est beaucoup plus complexe. Nonobstant les différences anatomiques, il est fortement probable que les motifs d'activation diffèrent d'un individu à l'autre. Des tentatives d'analyse de groupe ont cependant été réalisées. Il est possible de réduire la dimensionnalité des acquisitions de tous les sujets en même temps en réalisant des décompositions en valeur singulières (Singular Value Decomposition – SVD – Mourão-

Miranda et al., 2005, 2006, 2009) ou des PCA (Wang et al., 2007). Davatzikos et al. (2005) ont segmenté le cerveau de chaque sujet en 560 cubes dans un espace commun et ont classifié sur base des valeurs de paramètre estimé moyen par région. La même technique a été utilisée par Mitchell et al. (2004) mais sur des régions d'intérêts préalablement définies. Les résultats d'une searchlight réalisée sur chaque sujet individuellement ont également pu être placés dans un espace commun pour faire une analyse de groupe (Oosterhof et al., 2011; Kriegeskorte et al., 2006, 2007). Brouwer and Heeger (2009) ont contourné le problème de la non-correspondance des voxels d'un sujet à l'autre. Ils ont gardé les sujets dans leur espace natif et extrait les voxels d'intérêt pour créer un "super-sujet" dont le nombre de voxels utilisé pour la classification est égal à la somme de tous les voxels choisis pour chaque sujet. Il n'y a donc pas de problème de correspondance entre les voxels puisque les voxels d'un sujet sont ajoutés à la liste des variables et non mis en regard de voxels déjà existants. Cette méthode augmente le nombre de variables sans augmenter le nombre d'exemples fournis à la classification, il est donc d'autant plus important de sélectionner les voxels pour ne pas être en situation de surdimensionalité. Ils ont cependant obtenu des classifications significatives au niveau du groupe, et répliqué ce résultat en appliquant une réduction de dimensionalité (PCA). Diminuer le nombre de variables n'a pourtant pas amélioré les performances. Si cette méthode semble intéressante principalement car elle n'impose pas que les sujets soient dans le même espace pour faire une analyse de groupe, il est difficile d'interpréter ce qu'une classification significative indique. Récemment Haxby et al. (2011) ont développé un algorithme "d'hyperalignement" permettant d'aligner les motifs d'activité de différents sujets (et non pas d'aligner les anatomies). Ils postulent que les motifs d'activité de différents sujets contiennent le même contenu informationnel pour une même tâche. L'algorithme trouve les régularités dans les motifs indépendamment de leurs distributions spatiales et les projette dans un espace commun dans lequel la classification est réalisée.

3.4 Conclusion

Les techniques de neuroimagerie nécessitent des méthodes de traitement et d'analyse des données sophistiquées. Les analyses couramment utilisées en IRMf ont permis d'inférer l'implication de régions cérébrales dans certaines fonctions cognitives. L'interprétation des résultats qu'elles fournissent est cependant limité car elles ne prennent pas en compte la nature multivariée du signal IRM. Les analyses de motif multivariées permettent d'inférer la manière dont l'information est encodée dans le cerveau car elles se basent simultanément sur l'activation de nombreux voxels

dans une région d'intérêt. Ces méthodes semblent donc appropriées pour étudier si les couleurs synesthésiques sont codées sur les réseaux neuronaux des couleurs réelles. Les MVPA sont cependant récentes et nécessitent qu'un travail méthodologique soit réalisé pour être sûr de les interpréter de manière fiable et d'obtenir des résultats robustes. Dans le prochain chapitre nous allons présenter comment la neuroimagerie a permis de mieux comprendre le système visuel, la perception des couleurs et la synesthésie graphème-couleur grâce à des analyses classiques et MVPA.

Chapitre 4

Études de neuroimagerie de la vision

Nous avons présenté le traitement neurophysiologique de l'information de couleur et les théories sur les bases neurales de la synesthésie graphème-couleur. Nous en avons déduit que les méthodes non-invasives de neuroimagerie telles que l'IRMf permettraient d'approfondir nos connaissances sur ces deux axes. Nous allons maintenant présenter des études phares de la neuroimagerie des couleurs et de la synesthésie graphème-couleur puis montrer comment les analyses de motif multivariés des données d'IRMf ont permis d'apporter des informations complémentaires à celles des analyses classiques. Les éléments de compréhension du système visuel et de la perception des couleur apportées par ces études reposent sur la connaissance des méthodes de caractérisation des aires visuelles par l'IRMf. La cartographie rétinotopique permet d'obtenir la localisation des aires rétinotopiques et nous allons la présenter en premier lieu.

4.1 Cartographie rétinotopique des aires visuelles

Les aires visuelles corticales se situent dans le pôle occipital, autour du sillon calcarin. Cette organisation a été mise en évidence il y a plus d'un siècle par Henschen (1893), Holmes and Lister (1916) et Holmes (1918). Holmes (1918) a inféré à partir des lésions de soldats blessés que le traitement de l'information visuelle est organisé sur la surface corticale. Il a déterminé la relation entre les déficits dans le champ visuel et la zone lésée sur le cortex (Figure 4.1.1 gauche). Les points proches

dans le champ visuel sont représentés à proximité les uns des autres sur le cortex. De plus, il a montré que le centre du champ visuel, la fovéa, est représenté dans la partie postérieure du sillon calcarin et qu'en avançant vers la partie antérieure on se déplace dans la périphérie du champ visuel. La partie fovéale prend également beaucoup plus de place que la partie périphérique, mettant en avant la propriété de magnification corticale du cortex visuel. La partie fovéale du champ visuel est très petite (environ 2° sur les 180° horizontaux du champ visuel complet) mais les cellules ganglionnaires récupèrent les entrées des cônes un-à-un, ce qui explique l'acuité visuelle élevée de cette zone du champ visuel. Dans la périphérie, les cellules ganglionnaires récupèrent les entrées de plusieurs cônes et bâtonnets à la fois, ce qui induit une faible acuité visuelle (l'information est moyennée en quelque sorte). Il y a donc beaucoup d'informations à transmettre de la partie fovéale et moins de la partie périphérique, ce qui explique la place qu'elles prennent sur le cortex visuel (Figure 4.1.1 droite).

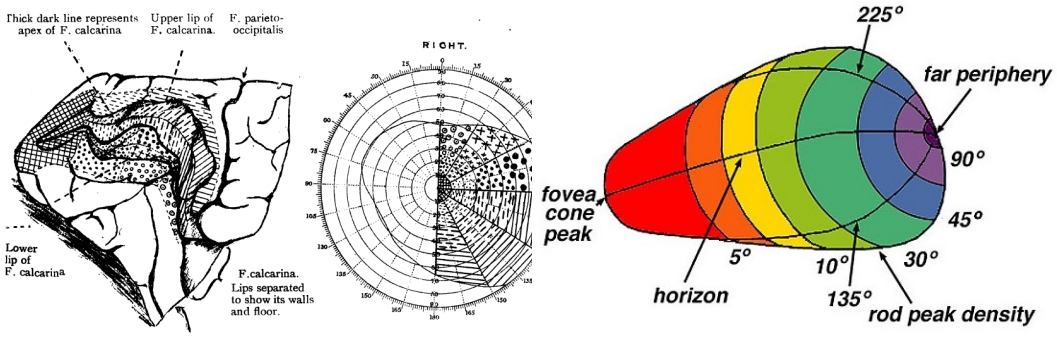


Figure 4.1.1 – Organisation rétinotopique du cortex visuel primaire. Gauche : dessin d'observation du sillon calcarin de l'hémisphère gauche, marqué de formes géométriques et leur correspondance avec le champ visuel droit (Tiré de Holmes, 1918). Droite : représentation schématique du cortex visuel primaire (Tiré de "The Primary Visual Cortex by Matthew Schmolesky", 2014).

Sereno et al. (1995) ont été les premiers à obtenir une cartographie par IRMf (i.e. de manière non invasive) des aires visuelles de bas-niveau chez l'humain. Ils ont supposé que si les hémichamps visuels gauches et droits projettent sur l'hémisphère controlatéral, et que les hémichamps supérieurs et inférieurs sont projetés respectivement dans la partie ventrale et dorsale du cortex autour du sillon calcarin, alors il serait possible d'imager la localisation de ces régions en stimulant visuellement des parties différentes du champ visuel. Ils utilisèrent un protocole de présentation de

stimuli visuels connus pour activer fortement les aires visuelles de bas niveau et qui encode la position dans le champ visuel par la phase du signal BOLD mesuré (phase encoding – DeYoe et al., 1994). Deux types de stimuli ont été utilisés : des secteurs (wedges) en rotation horaire et anti-horaire permettaient de connaître l'angle pour lequel les voxels répondent préférentiellement ; des cercles en expansion et en contraction permettaient de connaître l'excentricité pour laquelle les voxels répondent préférentiellement (voir Figure 4.1.2 gauche et droite pour un exemple des secteurs et des cercles que nous avons utilisés). Ces stimuli sont composés de motifs noirs et blancs qui s'inversent rapidement (les parties noires deviennent blanches et *vice versa*). Chacun de ces stimuli dynamiques sont présentés pendant 8.5 min au sujet qui doit en fixer le centre. Chaque position d'un stimulus est associée à une sinusoïde qui modélise son passage dans le champ récepteur d'un voxel. La phase de la corrélation de l'activité du voxel avec les multiples sinusoïdes indique la position pour laquelle le voxel était le plus activé. Ces analyses leur ont permis de générer les cartes de données brutes visibles en Figure 4.1.3 gauche et d'inférer la position des frontières entre les aires visuelles de bas niveau présentées en Figure 4.1.3 droite. Ils mirent en évidence les aires V1, V2, VP (anciennement V3) et V4 dans le cortex ventral, et V1, V2 et V3 dans le cortex dorsal.

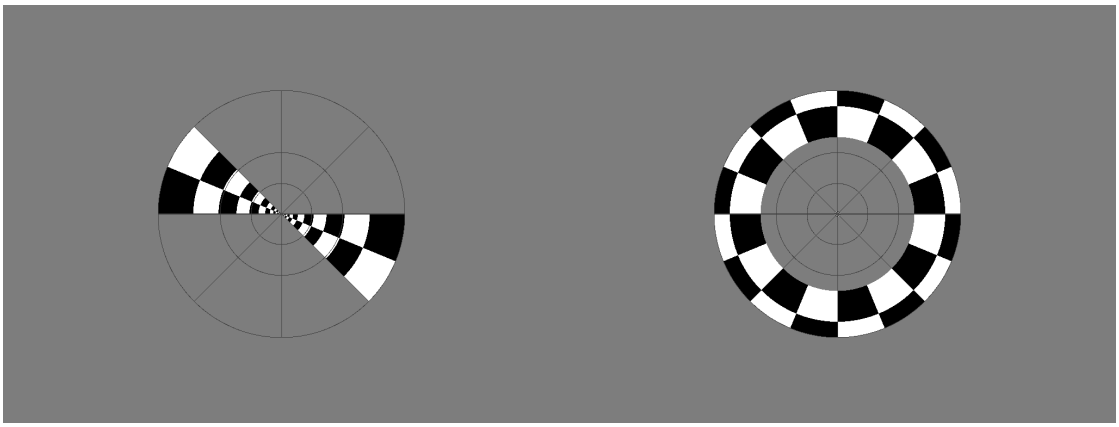


Figure 4.1.2 – Stimuli utilisés dans le protocole de cartographie rétinotopique. Gauche : secteurs générant des activations selon un angle défini. Ces stimuli tournent dans le sens horaire ou anti-horaire et couvrent 360° d'orientations possibles. Droite : cercles générant des activations à une excentricité définie. Ces stimuli s'étendent ou se contractent et couvrent 8° d'excentricité. Les lignes fines à l'intérieur des stimuli stabilisent la fixation du sujet et diminuent le bruit induit par les mouvements oculaires (Schira et al., 2009).

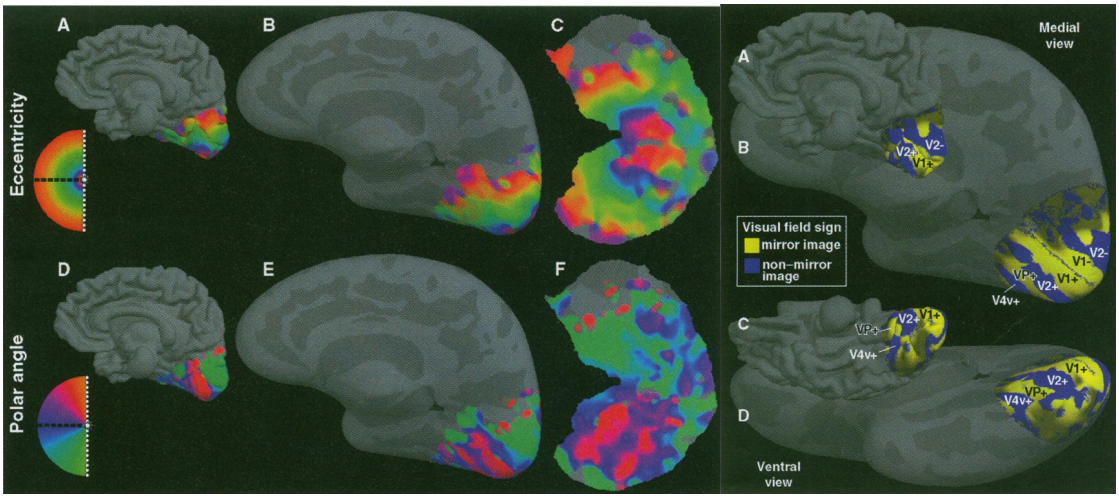


Figure 4.1.3 – Cartographie rétinotopique. Gauche : données brutes présentées sur une reconstruction d'un hémisphère cérébral (A, D), l'hémisphère gonflé (B, E), et le cortex occipital aplati (C, F). La ligne du haut présente les résultats d'excentricité et la ligne du bas les angles polaires. Droite : interprétation des données brutes d'angles polaires en ajoutant les frontières entre les aires. Une vue médiale est présentée en haut, et une vue ventrale en bas (tirée de Sereno et al., 1995).

Il est possible de cartographier des aires de plus haut niveau que les aires rétinotopiques V1 à V4 (Brewer et al., 2005). La méthode et les stimuli utilisés sont très similaires à quelques améliorations près. L'utilisation de lunettes de projection leur a permis d'utiliser des stimuli de 16° d'excentricité (au lieu de 6.5° maximal pour Sereno et al., 1995). Les champs récepteurs des neurones augmentent de taille au fur et à mesure qu'on avance dans la hiérarchie visuelle. A terme les aires visuelles de haut niveau sont moins systématiquement organisées que celles de bas niveau et deviennent invariantes à la position du stimulus dans le champ visuel. Le signal enregistré est donc plus important quand les stimuli sont plus grands. Ils trouvèrent des aires supplémentaires dans le cortex Ventral Occipital après l'aire V4 (VO-1 et VO-2), organisées autour d'un centre fovéal différent de celui des aires V1 à V4 (les aires V3A et V3B sont également organisées autour d'un autre centre fovéal). Cela a mis en évidence que plusieurs ensembles de représentations rétinotopiques sont organisées autour de différents centres fovéaux (Figure 4.1.4). Ce fut confirmé par la découverte de deux nouveaux ensembles (Amano et al., 2009), les aires Latérales Occipitales (LO-1 et LO-2) et les aires Temporales Occipitales (TO-1 et TO-2).

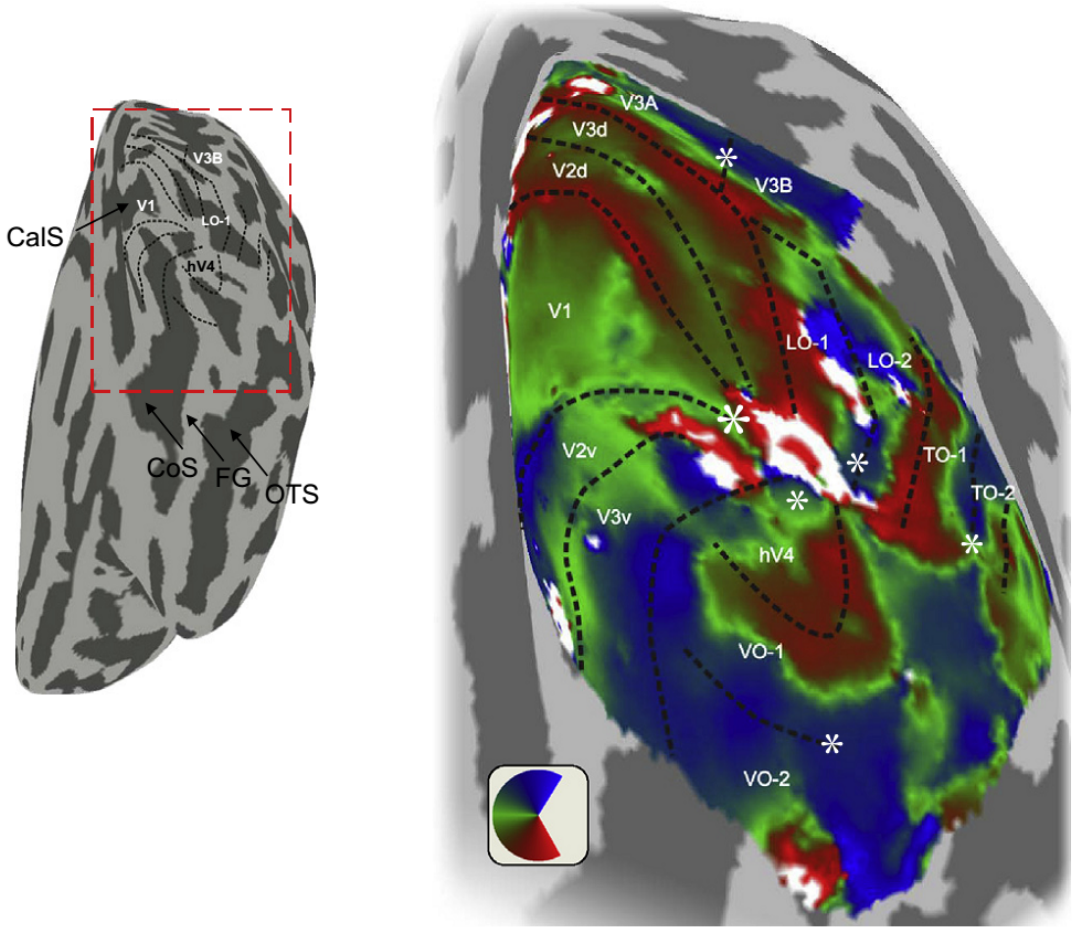


Figure 4.1.4 – Cartographie rétinotopique. Le signal angulaire est projeté sur la surface corticale gonflée. Les frontières entre les aires visuelles sont indiquées en tirets et les étoiles montrent les centres fovéaux des ensembles [V1, V2, V3, V4], [V3A, V3B], [LO-1, LO-2], [TO-1, TO-2] et [VO-1, VO-2] (tiré de Wandell and Winawer, 2011, mais initialement présenté dans Winawer et al., 2010 en vue conventionnelle).

4.2 Centres de couleurs

Les études de neuropsychologie ont fourni des indications sur la localisation cérébrale potentielle de fonctions cognitives. Zeki (1990), dans sa revue de littérature sur l'achromatopsie (déficience de la perception des couleurs), remarque que les

lésions à l'origine de ce syndrome sont principalement situées dans le cortex visuel ventral, proche de l'homologue humain de l'aire V4 décrite chez le primate non-humain (ceci a été confirmé dans des études différentes revues par Bartolomeo et al., 2014). Récemment, une relation directe entre activité neuronale dans une région légèrement antérieure à V4 (décrite comme V4α par les auteurs) et la perception des couleurs a été mise en évidence chez un patient implanté d'un ensemble d'électrodes pour déterminer l'origine de crises d'étiologie inconnue (Murphey et al., 2008). Le cortex visuel ventral proche de la région V4 semble donc impliqué dans la perception des couleurs chez l'humain. Les méthodes de neuroimagerie sont utiles pour étudier le cerveau en fonctionnement de manière semi-invasives (injection d'un traceur radioactif dans la tomographie par émission de positons) et non-invasives (Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle – IRMf). Nous présentons maintenant les principaux résultats de cette littérature.

L'équipe de Semir Zeki a fourni la première caractérisation par neuroimagerie (TEP) de régions activées par la couleur et qu'ils définirent comme l'aire V4 (Lueck et al., 1989; Zeki et al., 1991). Ils présentèrent à 9 sujets des stimuli de type Mondrian colorés de Land (Land, 1977) et contrastèrent le flux sanguin cérébral (FSC) induit à celui de versions achromatiques des Mondrian (voir Figure 4.2.1 pour un exemple de l'étude de McKeefry and Zeki, 1997). Une analyse de groupe dans l'espace de Talairach et Tournoux (Talairach and Tournoux, 1988)[1] a réussi à mettre en avant une région avec un plus fort FSC dans les gyrus linguaux et fusiformes sur la partie inférieure et médiale des lobes occipitaux. Ils confirmèrent ce résultat sur 12 sujets dans une étude en IRMf (McKeefry and Zeki, 1997). Les aires V1 et V2 étaient également activées en réponse aux couleurs, indiquant un traitement de l'information de couleur dans ces aires de bas niveau. Ils trouvèrent aussi que la même région était activée par des Mondrian présentés dans l'hémichamp supérieur ou inférieur. Ils l'interprétèrent comme un argument en faveur de l'existence d'une aire V4 uniquement ventrale chez l'humain. Ils n'ont pas comparé si cette aire activée par la couleur correspondait au V4 défini par cartographie rétinotopique (Sereno et al., 1995), mais DeYoe et al. (1996) indiquèrent que la topographie de V4 de l'étude de Zeki et al. (1991) correspondait à celle qu'ils trouvèrent pour l'aire V4 rétinotopique. Hadjikhani et al. (1998) ont réalisé une cartographie rétinotopique et trouvé une aire adjacente et antérieure à l'aire V4 rétinotopique, qu'ils nommèrent V8. Ils trouvèrent que seule l'aire V8 était sélective aux couleurs. Dans une communication personnelle rapportée par Zeki and Bartels (1999), Hadjikhani et Tootell indiquent cependant que leur aire V8 correspond à l'aire décrite par McKeefry and Zeki (1997).

1. Référentiel utilisé par la communauté scientifique pour partager les localisations spatiales dans un espace commun. L'espace du Montreal Neurological Institute est plus utilisé de nos jours (Evans et al., 1993).

La variabilité des interprétations vient probablement de l'utilisation de techniques qui ne quantifient pas la même chose : la sélectivité à la couleur d'un côté et l'organisation rétinotopique de l'autre. L'aire V4 définie par cartographie rétinotopique et l'aire V4 définie par paradigmes de sélectivité à la couleur pourraient ne pas être les mêmes. Nous spécifierons donc dans la suite du document si l'aire a été obtenue par paradigme de sélectivité à la couleur (couleur) ou par cartographie rétinotopique (rétinotopie).

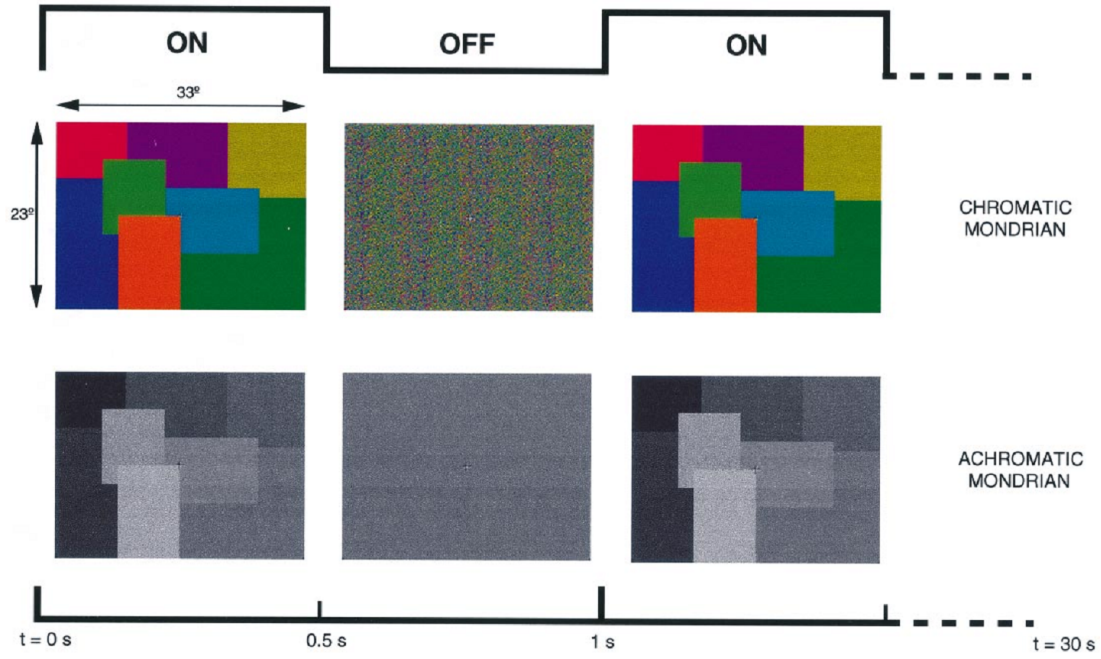


Figure 4.2.1 – Stimuli et protocole expérimental de McKeefry and Zeki (1997). Des acquisitions sont réalisées avec des stimuli chromatiques et des stimuli achromatiques. La structure du paradigme bloc est indiquée.

Dans une série d'expériences basées sur des stimuli Mondrian et des scènes naturelles, Bartels and Zeki (2000) trouvèrent une région antérieure à l'aire V4 (couleur) qu'ils nommèrent V4α. La même zone fut trouvée en réanalysant leurs premières expériences (McKeefry and Zeki, 1997; Zeki and Marini, 1998). Ils considérèrent que les aires V4 et V4α (couleur) font partie d'un ensemble qui traite spécifiquement la couleur, le complexe V4 (Figure 4.2.2 gauche). Face à la terminologie ambigüe de ces aires obtenues par différents protocoles, Brewer et al. (2005) réalisèrent une cartographie rétinotopique et des protocoles de sélectivité à la couleur dans les aires trouvées. La cartographie rétinotopique fournit une aire V4, appelée V4h (pour

humain) selon la terminologie de Wade et al. (2002), suivi d'aires Ventrales Occipitales (VO-1 et VO-2 - Figure 4.2.2 droite). Les protocoles de sélectivité à la couleur (ceux de McKeefry and Zeki, 1997 et Hadjikhani et al., 1998) mirent en évidence les mêmes aires du complexe V4 de Bartels and Zeki (2000), V4 et V4α, sur les aires rétinotopiques hV4 et VO-1.

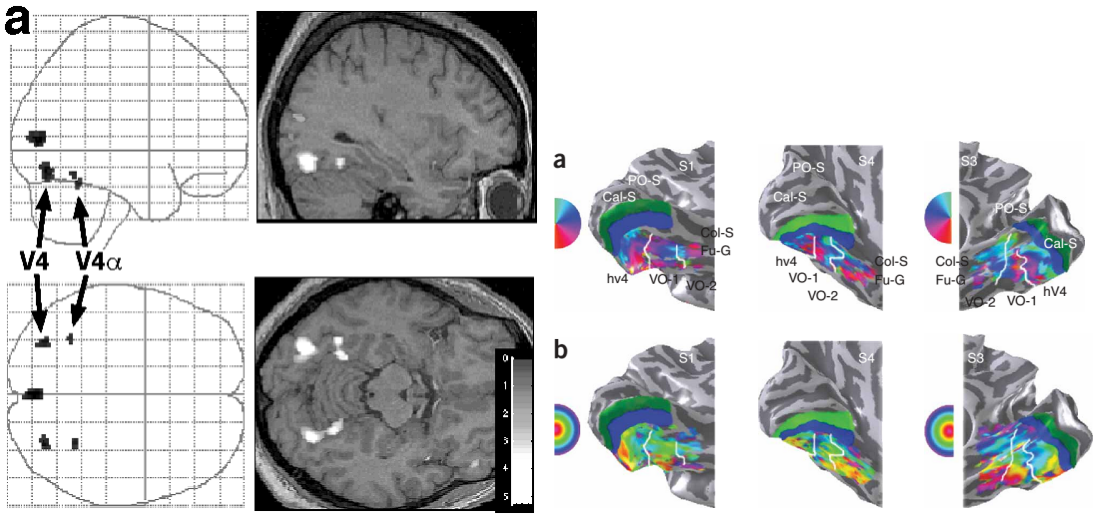


Figure 4.2.2 – Gauche : localisation de V4 et V4α sur un cerveau de verre et sur une acquisition anatomique (gauche – tiré de Bartels and Zeki, 2000). Droite : trois exemples de projection de cartographie rétinotopique des aires hV4, VO-1 et VO-2. a) Carte angulaire. b) Carte d'excentricité (tiré de Brewer et al., 2005).

Les études menées depuis l'expérience princeps de Lueck et al. (1989) montrent que plusieurs régions du cortex visuel ventral sont sélectives à la couleur. Ces régions semblent se situer sur des régions organisées rétinotopiquement (V4 et VO-1), ce qui indique une spécialisation des aires rétinotopiques dans le traitement des caractéristiques d'une scène visuelle (e.g. de la même manière que V1 traite l'information d'orientation, les axes cardinaux de chrominance issus du CGL, la dominance oculaire, etc.). L'utilisation du terme V4 ou de complexe V4 pour des aires sélectives à la couleur est cependant ambiguë par rapport à son utilisation pour les aires rétinotopiques. Wandell (1999) a proposé le terme plus neutre de région ventrale occipitale sélective à la couleur et l'expression "centres de la couleur" ("au pluriel donc") a été utilisée plus récemment (e.g. Hupé et al., 2012a).

4.3 Codage cortical de la perception des couleurs

Les études que nous avons présentées dans la section précédente ont mis en évidence la sélectivité à la couleur dans les aires ventro-occipitales du cortex visuel. Elles ont toutefois comparé des stimulations chromatiques à des stimulations achromatiques. La question posée relevait donc d'un traitement de l'information chromatique, mais pas de la distinction entre informations chromatiques différentes, c'est-à-dire le codage de l'espace chromatique (par exemple différencier une perception de rouge d'une perception de vert). Nous allons présenter trois études sur la discrimination d'information chromatique dans les aires visuelles.

4.3.1 Étude Engel et al. (1997a)

Engel et al. (1997a) ont testé chez l'humain la sélectivité des aires V1 et V2 aux différences de couleurs le long des axes cardinaux rouge/vert et bleu/jaune trouvés dans le CGL et qui correspondent à l'intégration des cônes L/M/S par les cellules ganglionnaires de la rétine (voir section 1.3 Neurophysiologie du traitement chromatique du spectre lumineux). Pour chacun de ces axes ils présentèrent des stimuli sur six directions de couleurs différentes à 3 niveaux de contraste (Figure 4.3.1 B et D : les points noirs représentent la position des couleurs utilisées dans l'espace colorimétrique LMS). Les stimuli étaient des disques quadrillés dynamiques (renversement de contraste entre deux couleurs) qui duraient 15 secondes et étaient séparées par 27 secondes d'écran gris (paradigme en bloc – Figure 4.3.1 A). Pour chaque stimulus présenté, ils ont mesuré la réponse BOLD. Ils ont ensuite défini un seuil, appelé isocontour, correspondant à 50 % de la réponse BOLD maximale enregistrée en moyenne dans chaque aire sur la totalité de l'expérience. Ainsi, la taille de l'isocontour indique la position des stimuli générant 50 % de réponse BOLD. Plus l'isocontour est petit, plus les stimuli qui en sont proches induisent une réponse BOLD forte. Dans les aires V1 et V2 (Figure 4.3.1 B, pour un exemple dans l'aire V1), l'isocontour de l'axe rouge/vert est étiré le long de la droite L=M (axe cardinal de luminosité) et aplati le long de la droite pour L et M de signes opposés (l'axe rouge, L=1, M=-1 / vert, L=-1, M=1). Cela indique que les stimuli le long de l'axe rouge/vert génèrent une réponse BOLD plus importante que ceux de l'axe de luminosité pour une même valeur d'activation des cônes. Le même profil est retrouvé à 10 Hz, mais à plus grande échelle, indiquant qu'une plus grande réponse BOLD est nécessaire. Des résultats similaires ont été trouvés pour l'axe bleu/jaune (voir Figure 4.3.1 D pour un exemple dans l'aire V2). Les résultats obtenus par IRMf ont été

comparés aux résultats de détection de contraste des mêmes stimuli en psychophysique. Pour l'axe rouge/vert la détection des contrastes à 4 Hz est similaire à celle trouvée en IRMf, mais à 10 Hz les performances s'inversent, en s'organisant le long de l'axe L=M (Figure 4.3.1 C). Cela indique qu'en psychophysique des populations neuronales différentes sont échantillonnées par le protocole (des population sensibles uniquement au contraste de luminosité). En revanche, pour l'axe bleu/jaune, les profils de réponse IRMf et de psychophysique sont similaires pour 4 Hz et 10 Hz, indiquant que les populations neuronales sensibles à cet axes continuent de répondre sur une gamme de fréquence supérieure à celle de l'axe rouge/vert.

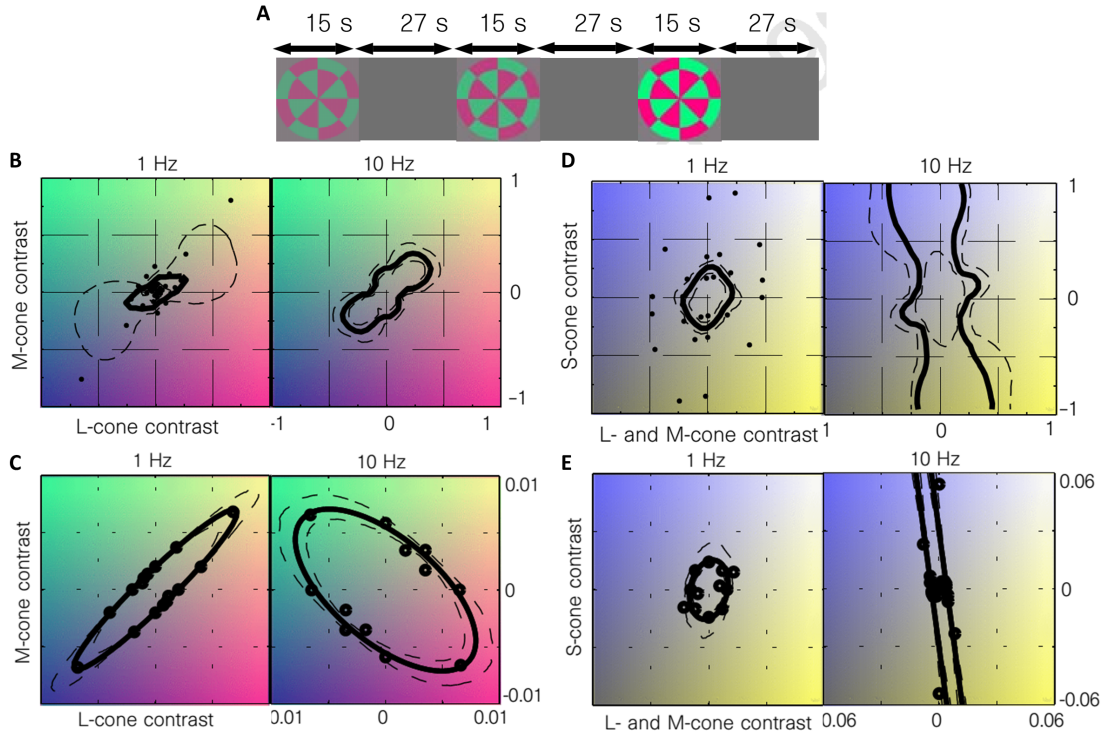


Figure 4.3.1 – Paradigme et résultats de l'étude Engel et al. (1997a). A : paradigme en bloc et un stimulus sur l'axe rouge/vert à 3 niveaux de contraste différents. B : sélectivité à la couleur dans le plan rouge/vert (contraste normalisé des cônes L et M) mesuré dans l'aire V1. Les points noirs représentent les stimuli présentés aux sujets. Le trait noir épais indique l'isocontour pour lequel un seuil de 50 % du signal BOLD maximal mesuré est atteint. Les stimuli sont présentés à 1, 4 et 10 Hz (données à 4 Hz non présentées). C : performances obtenues pour les mêmes stimuli dans une expérience de détection de contraste en psychophysique. D : sélectivité à la couleur mesurée dans V2 par IRMf dans le plan bleu/jaune. E : performances obtenues pour les mêmes stimuli dans une expérience psychophysique de détection de contraste.

Les résultats d'Engel et al. (1997b) ont montré qu'il existe des populations neuronales sensibles aux axes cardinaux rouge/vert et bleu/jaune dans les aires V1 et V2. Ils ont également confirmé que leur sélectivité décroît avec l'augmentation de la fréquence temporelle de présentation. L'avantage de l'IRMf a été de cantonner les analyses aux populations neuronales des aires V1 et V2. Cela leur a permis de

mettre en évidence que les processus perceptuels de la détection des contrastes de couleurs mesurés en psychophysique échantillonnent des populations neuronales différentes de celles de V1 et V2. Cela indique qu'il y a un traitement de l'information colorée dans V1 et V2, mais que celle-ci ne correspond pas au codage perceptuel des couleurs.

4.3.2 Étude Parkes et al. (2009)

Parkes et al. (2009) ont analysé la distribution spatiale des neurones sélectifs à la couleur dans l'aire rétinotopique V1 chez 5 sujets en IRMf. Dans une première expérience ils ont présenté des stimuli isoluminants (sauf pour blanc/noir dont la moyenne est égale à la luminosité des couleurs utilisées et du fond de présentation) représentant les axes cardinaux de couleur identifiés dans le CGL (voir 1.3), rouge/cyan, violet/citron vert et blanc/noir. Les couleurs étaient présentées sous forme de cercles concentriques dynamiques alternant les couleurs d'un axe (Figure 4.3.2 A et B). Dans un paradigme en bloc (voir section 3.1.1.2 Définition formelle) ils présentèrent chaque stimulus 3 fois pendant 12 s suivi de 12 s de fixation (une acquisition durait 216 s et 6 acquisitions étaient réalisées). Les analyses étaient réalisées indépendamment pour les blocs pairs et impairs. Pour chaque axe cardinal les images ont été moyennées par bloc et par acquisition. L'image à valeur moyenne minimale était soustraite à l'image à valeur moyenne maximale. Cela générait donc 2 images soustraites par axe et par acquisition (une pour les blocs pairs et une pour les blocs impairs). Ces images étaient ensuite normalisées en soustrayant la valeur moyenne de la région d'intérêt à chaque voxel. Pour l'analyse de corrélation (méthode utilisée par Haxby et al., 2001) les images soustraites normalisées étaient moyennées sur les 6 acquisitions, générant 2 ensembles, pairs et impairs, de 3 images chacun (une pour chaque axe cardinal). Les analyses de classification par analyse discriminante régularisée (Regularized Discriminant Analysis – RDA) et machine à vecteurs de support (Support Vector Machine – SVM) étaient réalisées par paires (toutes les paires possibles entre les 3 axes – heuristique de classification "un contre un", voir section 3.3.5 Heuristique des classifications multivariées). Les classifieurs étaient entrainés sur la totalité des images soustraites normalisées moins une puis testés sur l'image restante (la structure en ensembles pairs et impairs n'est pas prise en compte ici – schéma de validation croisée "en laisser une de côté" – voir section 3.2.2.1 Étape 1 : séparation des données). La performance moyenne obtenue correspondait à la moyenne des performances des images testées en réalisant toutes les validations croisées. Des traitements similaires mais avec 4 catégories étaient effectués pour la deuxième expérience.

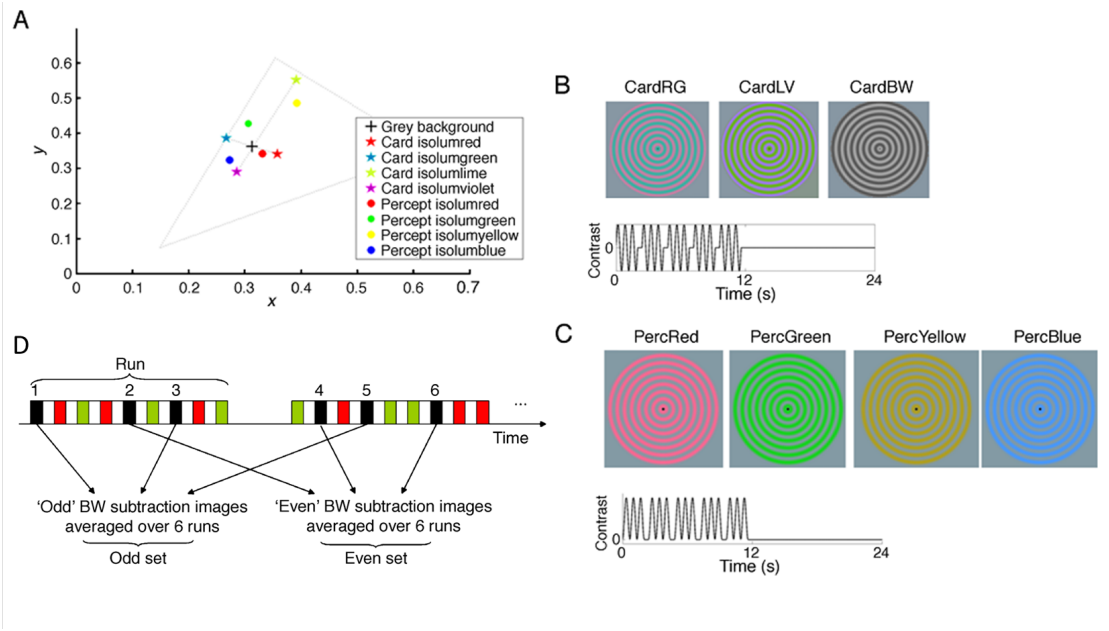


Figure 4.3.2 – Couleurs, stimuli et organisation des acquisitions utilisés dans l'étude de Parkes et al. (2009). A) Coordonnées des couleurs utilisées dans l'espace CIE xy. B) Stimuli représentant les 3 axes cardinaux. C) Stimuli représentant les 4 couleurs focales. Les alternances de contraste entre les 2 couleurs d'un axe (B) et entre le fond gris et la couleur focale (C) sont indiquées. D) Organisation des blocs dans les acquisitions. Des blocs venant d'acquisitions différentes sont mis dans les mêmes ensembles de validation croisée, générant des ensembles dépendants.

Parkes et al. (2009) ne trouvèrent pas de différences significatives entre les valeurs de corrélation pour des échantillons d'un même axe par rapport à celles de échantillons d'axes différents (Figure (4.3.3) haut, gauche). Ces résultats ont été confirmés par des performances non-significatives de classifications des motifs d'activité (avec RDA et SVM, Figure (4.3.3) bas, gauche). Ils conclurent que les populations neuronales qui codent les axes cardinaux trouvés dans le CGL ne sont pas regroupées spatialement dans V1, ne générant ainsi pas d'ensembles suffisamment importants pour être mesurables par les MVPA. Dans leur deuxième expérience ils utilisèrent 4 couleurs focales[2], rouge, vert, bleu et jaune (isoluminantes – voir Figure 4.3.2 A et C) présentées avec les mêmes durées que dans l'expérience 1 (les acquisitions duraient donc 288 s et 5 acquisitions étaient réalisées au lieu de 6). Les mêmes

2. Couleur qui représente le meilleur exemple d'une catégorie de couleur pour une population donnée.

méthodes d'analyses multivariées (corrélation, RDA et SVM) donnèrent des résultats significatifs (55 % de classification – chance à 25 % – pour la corrélation, Figure (4.3.3) haut droite, et 65 % et 58 % pour la RDA et la SVM respectivement – chance à 50 % – Figure (4.3.3) bas droite). Ils conclurent qu'il existe des populations neuronales qui traitent l'information des teintes focales dans V1 et que leur spatialisation est cohérente avec une organisation colonnaire (Xiao et al., 2007 – Figure (4.3.4)). Ces résultats semblent donc en contradiction avec ceux de Engel et al. (1997a) qui trouvèrent un codage de l'information colorée basée sur les axes cardinaux trouvés dans le CGL.

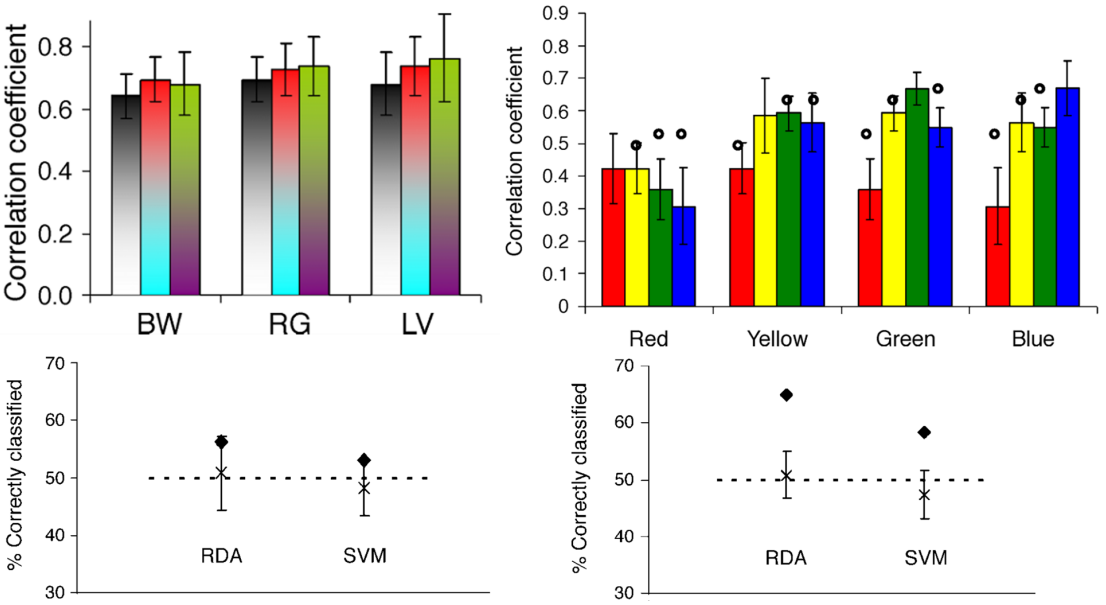


Figure 4.3.3 – Résultats de l'étude de Parkes et al. (2009). Haut. Coefficients de corrélations entre le premier ensemble de données et le deuxième pour les axes cardinaux du CGL (gauche) et les couleurs focales (droite). Gauche : les axes noir/blanc (BW), rouge/cyan (RG) et vert citron/violet (LV) sont présentés en abscisse. Pour chacun, la corrélation entre les deux ensembles de données est présentée pour le même axe et les 2 autres axes. Une valeur de corrélation plus forte est attendue lorsque la barre correspond à l'axe en abscisse (e.g. la corrélation devrait être plus importante pour la barre noire/blanche pour l'axe BW en abscisse. Les barres d'erreur représentent l'erreur type sur les valeurs des sujets. Droite : le même type de représentation est utilisé mais les 4 couleurs focales (rouge, vert, bleu, jaune, respectivement red, green, blue, yellow en abscisse) sont utilisées aux lieu des axes cardinaux du CGL. Une meilleure corrélation est clairement visiblement pour la barre verte de la catégorie "Green" en abscisse. Les cercles représentent les coefficients de corrélation de l'hypothèse nulle prédite pour les paires de couleurs différentes. Bas. Performances de classifications pour les axes cardinaux du CGL (gauche) et les couleurs focales (droite). Les pourcentages de classification en ordonnée sont donnés pour l'analyse discriminante régularisée (RDA) et la machine à support de vecteurs (SVM). Les performances des données réelles (diamant noir) sont comparées au résultat nul obtenu sur 100 itérations des données mélangées (croix noire). Les barres d'erreurs représentent l'intervalle de confiance de 95 % sur le résultat nul. La ligne en pointillés décrit le niveau de chance.

Il faut cependant noter que le schéma de moyennage des images pour la corrélation et celui de la validation croisée pour les classifications n'offrent pas une indépendance optimale entre les images corrélées et les images entrainées et testées respectivement (voir section (3.2.2.1) et Figure (4.3.2) D). En effet, il aurait été préférable d'organiser les ensembles pairs et impairs sur les acquisitions et non sur les blocs. Même si les blocs durent 24 s dont 12 s de fixation (ce qui permet à la réponse hémodynamique de revenir à un niveau basal), les images moyennes des blocs pairs et impairs contiennent du signal qui vient de toutes les acquisitions. Pour les classifications, comme 2 images soustraites normalisées sont utilisées par acquisition, la validation croisée par "en laisser une de côté" entraîne une asymétrie du nombre d'images par condition pour l'entraînement permettant d'avoir une meilleure estimation multivariée d'une condition. En revanche cette image supplémentaire n'est pas indépendante de l'image testée (car venant de la même acquisition). La validation croisée optimale pour l'indépendance des données aurait été "laisser une acquisition de côté". Les choix méthodologiques ont donc pu augmenter les performances observées.

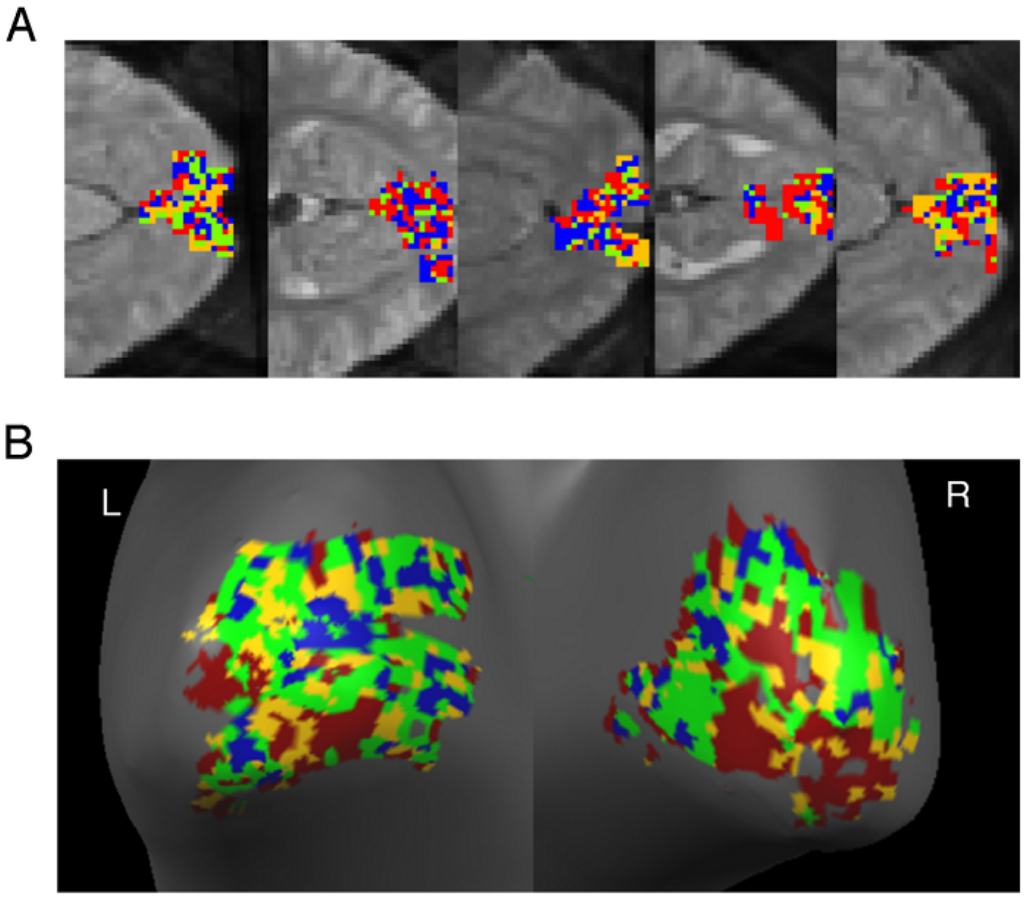


Figure 4.3.4 – Préférence de teinte focale pour chaque voxel (tiré de Parkes et al., 2009). A) Projection de 5 sujets sur une coupe axiale d'un volume anatomique. B) Le résultat d'un sujet présenté sur une surface gonflée.

4.3.3 Étude Brouwer and Heeger (2009)

La même année, Brouwer and Heeger (2009) réalisèrent une expérience similaire mais avec 8 couleurs isoluminantes à équi-distance dans l'espace CIE L*a*b* (voir Figure 4.3.5 A). Ces couleurs ont été présentées sous forme de cercles concentriques dynamiques dans un paradigme évènementiel rapide (voir section 3.1.1.2 Définition formelle) toutes les 3, 4.5 ou 6 s pour une durée de 1.5 s (Figure 4.3.5 C). Chaque stimulus était présenté 8 fois par acquisition (avec 8 essais de fixation sans couleur) pour des acquisitions d'une durée de 7 min et 12 s. Cinq sujets participèrent à 3 à 5 examens composés de 8 à 10 acquisitions chacun. Après des étapes de

prétraitement évoquées précédemment, mais en réalignant également les acquisitions d'un même sujet entre différents examens, un modèle linéaire général (GLM – voir section 3.1.1.2 Définition formelle) a été généré sur l'ensemble des données. Les auteurs ont obtenu des estimations de variation de signal pour chaque voxel, chaque condition et chaque acquisition de chaque examen. Une cartographie rétinotopique leur a permis de réaliser des classifications (classifieur de vraisemblance maximale – maximum likelihood classifier – fonction "classify" de Matlab) dans 7 régions différentes (V1, V2, V3, V4, VO1, LO1, LO2, V3AB – ensemble de V3A et V3B) et MT+ obtenue par une acquisition fonctionnelle indépendante sur un protocole de sélectivité au mouvement. Le schéma de validation croisée était "laisser une acquisition de côté". Tous les sujets ont obtenu des performances significatives dans les aires V1, V2 et V3, 3 sujets sur 5 des performances significatives dans V4 et 4 sujets sur 5 des performances significatives dans VO1 (Figure 4.3.6). Les faibles performances dans V4, VO1 et VO2 sont surprenantes car ces régions sont censées être spécialisées dans le traitement de la couleur. Il est intéressant de noter qu'avec une statistique réalisée sur les 5 sujets (ce qui est peu justifiable statistiquement parlant car il y a trop peu de valeurs pour réaliser un test paramétrique, Figure 4.3.6 Bas, A, ligne "Mean"), toutes les régions sont significatives. Ce résultat est difficile à interpréter : il pourrait signifier qu'il y a un traitement des couleurs dans toutes ces aires, ou que le seuil de significativité utilisé pour le groupe n'est pas adapté à ces données. Brouwer and Heeger (2009) ont pourtant trouvé les mêmes seuils de significativité par deux méthodes différentes : un test de Student et un test de permutation sur chaque sujet (valeur à 97.5 % de la distribution des performances sur 1000 itérations de classification en mélangeant les conditions[3] – voir section 3.2.2.7 Étape 7 : analyse statistique des performances du classifieur). Ces résultats inattendus rappellent qu'il est important de regarder la stabilité des performances au niveau des sujets.

3. Une valeur de 95 % aurait pu être choisie car la classification réalisée est un test unilatéral (il n'est pas possible d'obtenir des performances significativement inférieures à la chance). Le seuil choisi est donc plus strict et les performances moins significatives que ce qui aurait pu être proposé dans l'article.

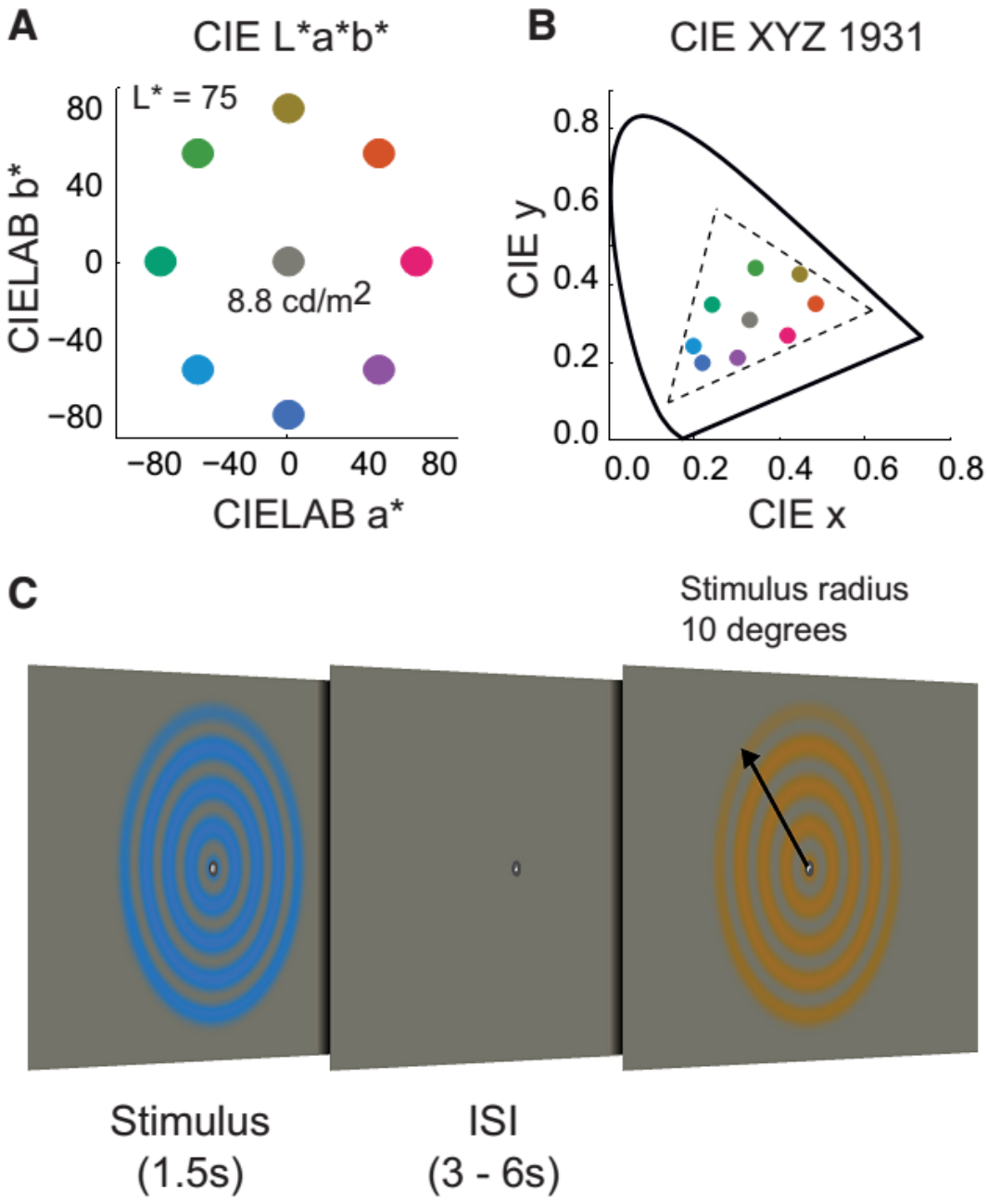


Figure 4.3.5 – Couleurs et stimuli utilisés dans l'étude de Brouwer and Heeger (2009). A) Représentation des 8 couleurs et du fond gris de présentation dans l'espace CIE L*a*b*. B) Ces mêmes couleurs dans l'espace CIE XYZ 1931. C) Les couleurs sont présentées sous forme de cercles concentriques dynamiques (s'étendant ou se contractant). Les durées de présentation et intervalles entre stimulations sont précisés.

Un modèle direct a également été généré pour décoder et reconstruire les couleurs à partir des motifs d'activité des voxels. Ils ont supposé que les couleurs sont codées selon 6 canaux hypothétiques dans l'espace CIE L*a*b* et que la sélectivité à la couleur de chaque neurone contenu dans un voxel peut s'exprimer selon une somme pondérée de chacun de ces canaux. La sélectivité du voxel correspond à la moyenne de tous les neurones qu'il contient. La discrimination des poids des six canaux pour chaque voxel a permis d'obtenir des performances de classification similaires à celles des classifications sur base des catégories de couleurs (Figure 4.3.5). Ce modèle a permis également de reconstruire dans l'espace CIE L*a*b* la couleur "perçue" par le sujet en se basant sur le motif d'activité des voxels d'une région donnée. La majorité des couleurs reconstruites dans l'espace CIE L*a*b* étaient proches de la couleur présentée à l'écran. Une décomposition en composante principale des données a également été réalisée afin de diminuer la dimension de l'espace des variables (environ 30 composantes au lieu d'environ 4500 voxels pour V1 – voir section 3.2.2.4 Étape 4 : sélectionner les variables (voxels)). Les performances de classification étaient similaires à celles obtenues avec des ensembles de voxels. Les 2 premières composantes principales calculées (celles contenant le plus de variance) sur tous les sujets et pour toutes les couleurs permirent en outre de mettre en évidence l'organisation des couleurs aux niveau neural (Figure 4.3.7). L'aire V4 a une reconstruction très proche de celle des couleurs dans l'espace CIE L*a*b*, alors que V1 semble moins organisé, et qu'aucune organisation ne peut être mise en évidence pour MT+ et le bruit blanc. Ce résultat a néanmoins été obtenu en combinant les composantes de tous sujets mais les auteurs indiquent que cette organisation se retrouvait de manière plus bruitée chez chaque sujet. Ce n'est pas surprenant car les performances de classification obtenues dans V4 et VO1 étaient faibles chez la plupart des sujets. Dans V1 les performances étaient bien meilleures, mais cette aire n'est probablement pas organisée selon le même espace. L'obtention d'une performance élevée ou faible n'est donc pas toujours informative.

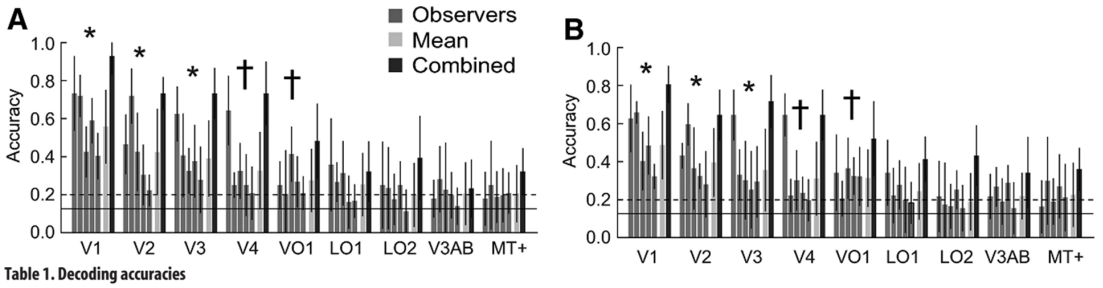


Table 1. Decoding accuracies

	V1	V2	V3	V4	VO1	LO1	LO2	V3AB	MT+
A									
01	**0.73**	**0.46**	**0.63**	**0.64**	**0.25**	**0.36**	**0.25**	0.18	0.18
02	**0.72**	**0.72**	**0.41**	**0.25**	**0.20**	0.27	**0.23**	**0.28**	**0.25**
03	**0.43**	**0.43**	**0.33**	**0.33**	**0.41**	**0.31**	0.18	0.23	0.19
04	**0.59**	**0.30**	**0.38**	0.25	**0.27**	0.16	0.25	0.20	0.19
05	**0.40**	**0.22**	**0.28**	0.21	0.21	0.17	0.11	0.14	0.21
Mean	**0.56**	**0.42**	**0.39**	**0.33**	**0.27**	**0.25**	**0.20**	**0.20**	**0.20**
Combined	**0.93**	**0.73**	**0.73**	**0.73**	**0.48**	**0.32**	**0.39**	**0.23**	**0.32**
B									
01	**0.63**	**0.42**	**0.64**	**0.64**	**0.34**	**0.34**	**0.21**	0.22	0.16
02	**0.66**	**0.59**	**0.33**	0.22	**0.20**	0.22	0.17	**0.27**	**0.30**
03	**0.40**	**0.36**	**0.30**	**0.30**	**0.36**	**0.28**	0.16	0.19	0.19
04	**0.48**	**0.32**	**0.25**	**0.23**	0.32	0.20	**0.25**	0.29	0.27
05	**0.32**	**0.28**	**0.29**	0.19	**0.32**	0.18	0.15	0.15	0.21
Mean	**0.49**	**0.39**	**0.35**	**0.31**	**0.31**	**0.24**	**0.19**	**0.22**	**0.22**
Combined	**0.80**	**0.64**	**0.71**	**0.64**	**0.51**	**0.41**	**0.43**	**0.34**	**0.36**

Figure 4.3.6 – Performances de classification (tiré de Brouwer and Heeger, 2009). Haut : performances obtenues pour chaque aire visuelle avec le classifieur de vraisemblance maximale (A) et le modèle direct (B) . Les 5 premières barres représentent les performances individuelles, “Mean” la performance moyenne sur les 5 sujets et “Combined” les performances obtenues en regroupant les voxels des 5 sujets. Les étoiles indiquent les résultats significatifs à $p<0.05$ par un test de permutation bilatéral. Bas : détail des performances dans un tableau. Les valeurs en gras représentent les résultats significatifs.

Les résultats de Brouwer and Heeger (2009) ont permis de rattacher l’activité cérébrale mesurée dans des aires visuelles avec l’organisation des couleurs dans un espace défini sur des différences perceptuelles. Ils montrent les nombreuses possibilités que les analyses multivariées offrent dans la compréhension des représentations neurales des espaces perceptuels. La couleur est l’interprétation d’un spectre lumineux par un système biologique. Ce système biologique, le système visuel, transforme progressivement l’information lumineuse pour en arriver à la perception des couleurs que nous avons. La compréhension du traitement de la couleur par le système visuel passe donc par la représentation des couleurs dans des espaces qui modélisent le niveau de traitement opéré.

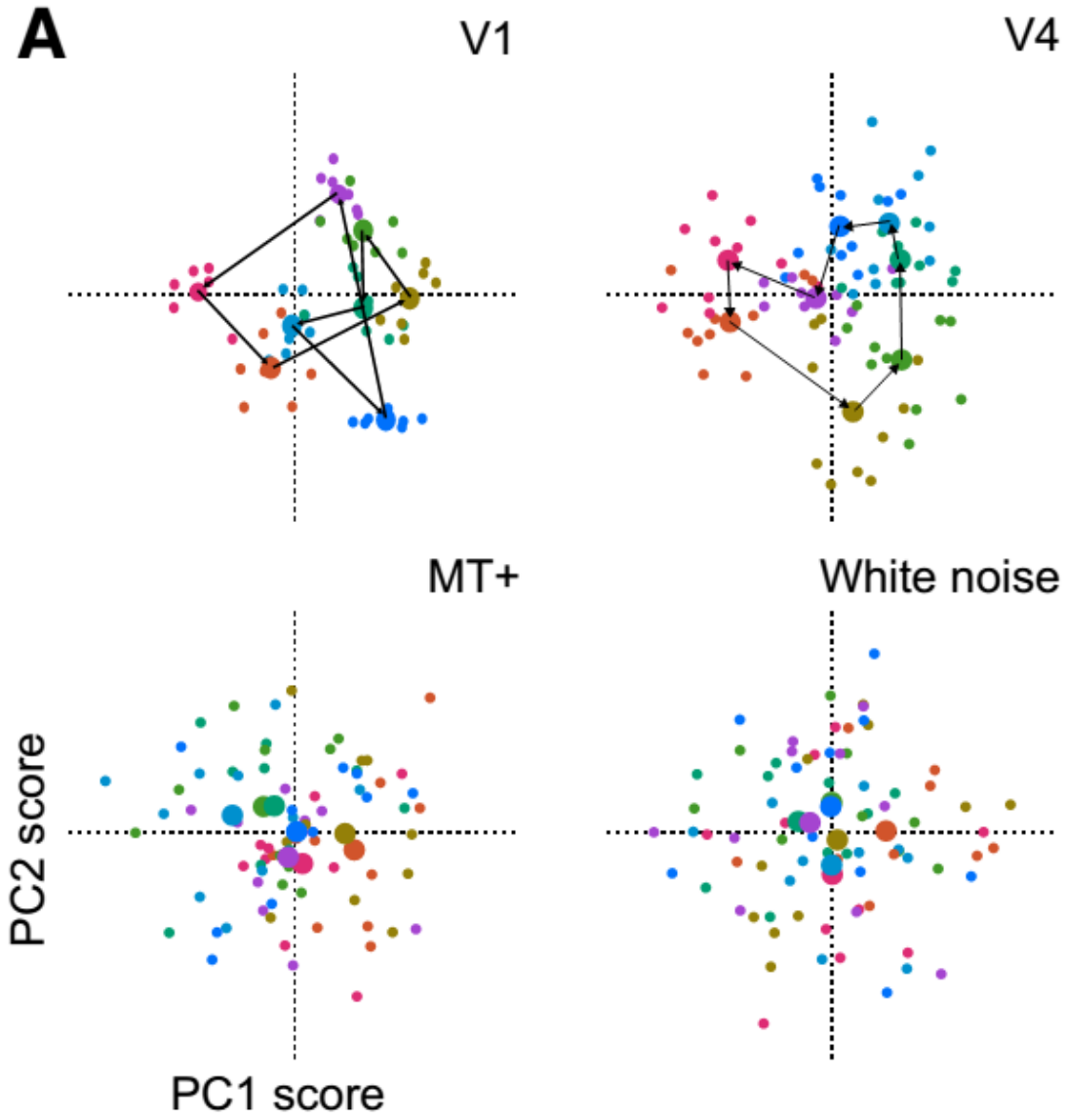


Figure 4.3.7 – Espace de couleur neural (tiré de Brouwer and Heeger, 2009). Projection des 2 composantes principales expliquant le maximum de variance pour les aires V1, V4, MT+ et du bruit blanc. Chaque point représente la valeur obtenue pour un sujet pour une couleur.

4.3.4 Conclusion

Les études que nous avons présentées ont réussi à discriminer des couleurs dans le cortex visuel. Engel et al. (1997a) ont montré que des populations sélectives aux

couleurs des axes cardinaux étaient présentes dans les cortex visuels primaires et secondaires. Parkes et al. (2009) ont mis en avant des cartes de préférences de couleurs focales (rouge, vert, bleu et jaune) dans l'aire rétinotopique primaire. Ils ont indiqué que ces couleurs sont importantes pour le comportement, mais n'ont pas fourni d'explication sur la représentation et la construction des espaces colorimétriques dans le cerveau. Brouwer and Heeger (2009) ont classifié 8 couleurs dans les aires V1, V2, V3, V4 et VO1. Ils ont également montré que la représentation de l'espace colorimétrique par le cerveau change d'organisation en fonction des aires ; la représentation dans l'aire V4 étant proche de celle de l'espace colorimétrique perceptuel dont les stimuli étaient issus. Ces études indiquent qu'il est possible de caractériser et de discriminer le traitement de la couleur réelle, et que ce traitement se déroule dans de nombreuses aires du cortex visuel. Les aires visuelle ventrales V4 et VO1 sont particulièrement intéressantes pour l'étude de la synesthésie graphème-couleur car elles encodent un espace colorimétrique perceptuel. Il est intéressant de noter que les protocoles Mondrian, qui ne semblaient pas pertinents pour étudier l'espace de codage de la couleur, car limités aux différences chromatique/achromatique, mettent en avant des points d'activité maximale dans ces régions.

4.4 Neuroimagerie de la synesthésie graphème-couleur

Les théories neurobiologiques de la synesthésie graphème-couleur proposent une connectivité anormale entre les régions traitant les graphèmes (lettres et chiffres) et les régions traitant la couleur. Nous avons montré dans les deux sections précédentes que les aires rétinotopiques et plusieurs régions visuelles ventrales sont impliquées dans le traitement des couleurs réelles. De nombreuses études ont donc étudié ces aires en faisant l'hypothèse que l'expérience d'une couleur synesthésique par un synesthète entraînerait leur activation. Nous en présentons 3, les résultats des autres études principales étant récapitulés dans le tableau 4.1.

4.4.1 Étude Hubbard et al. (2005)

Hubbard et al. (2005) ont testé l'hypothèse du traitement des couleurs synesthésiques dans les aires rétinotopiques V1, V2, V3, V3A, et V4 (appelé hV4). Ils ont réalisé cette étude chez 6 synesthètes et 6 contrôles. Huit lettres et chiffres entraînant une expérience de couleur synesthésique chez les sujets synesthètes ont été utilisés. Des

Etude	Sujets	Tâche	Résultat
Weiss et al. (2005)	Synesthètes (9)	Graphèmes syn vs. graphèmes non syn	Cortex intrapariétal gauche
Sperling et al. (2006)	Synesthètes (4)	Graphèmes syn vs. graphèmes non syn	V4 rétinotopique activé pour 2 synesthètes sur 4
Rich et al. (2006)	Synesthètes vs. Contrôles (6,7/7)	Graphèmes syn vs. carrés	Coactivation par les graphèmes et couleurs, du gyrus lingual médian gauche, p=0.008 non corrigé (environ 2cm médian du V4 typique. Pas de rétinotopie)
van Leeuwen et al. (2010)	Synesthètes vs. Contrôles (19/19)	Graphèmes (induisant) vs. graphèmes (non induisant) vs. pseudo-graphèmes	Centres de couleur (graphèmes induisant vs. non induisant), aire des graphèmes (faux caractères vs. graphèmes non induisant), pas de rétinotopie. Synesthètes supérieurs aux contrôles dans les centres de couleur (p=0.052)
Sinke et al. (2012)	Synesthètes vs. Contrôles (18/18)	Graphèmes vs. pseudo-graphèmes	Pas de différence entre synesthètes et contrôles.
O'Hanlon et al. (2013)	Synesthètes vs. Contrôles (13/11)	Graphèmes vs. pseudo-graphèmes	Analyse cerveau entier : différence entre synesthètes et contrôles (pFWE<0.1), mais pas due à une réponse plus forte pour les graphèmes. Pas de différence dans 9 ROIs définies sur des différences de matière grise.
Tomson et al. (2013)	Synesthètes vs. Contrôles (16/15)	Graphèmes vs. pseudo-graphèmes	Pas de différence entre synesthètes et contrôles.
Melero et al. (2013)	Synesthètes vs. Contrôles (10/10)	Graphèmes achromatiques / chromatiques ; congruent / incongruents	Cerveau entier : lobe pariétal, aire motrice supplémentaire, gyrus frontal médian, cortex inféro-temporal. Dans centre de couleur (Mondrian) : pas de différence entre synesthètes et contrôles.

Table 4.1 – Récapitulatifs des résultats des principales études publiées en neuroimagerie de la synesthésie graphème-couleur

pseudo-graphèmes[4] ne déclenchant pas d'expérience synesthésiques étaient utilisés comme stimuli contrôles. Les stimuli étaient présentés en noir dans six blocs de 40 s, chacun contenant 20 s de graphèmes et 20 s de pseudo-graphèmes. Un stimulus différent était présenté toutes les 2 s. Ils réalisèrent un GLM afin d'estimer les variations de signal BOLD (valeurs de $\hat{\beta}$). L'aire sélective aux graphèmes était obtenue en sélectionnant les voxels qui montraient une réponse supérieure aux graphèmes mais qui se trouvaient en dehors du cortex rétinotopique délinéé.

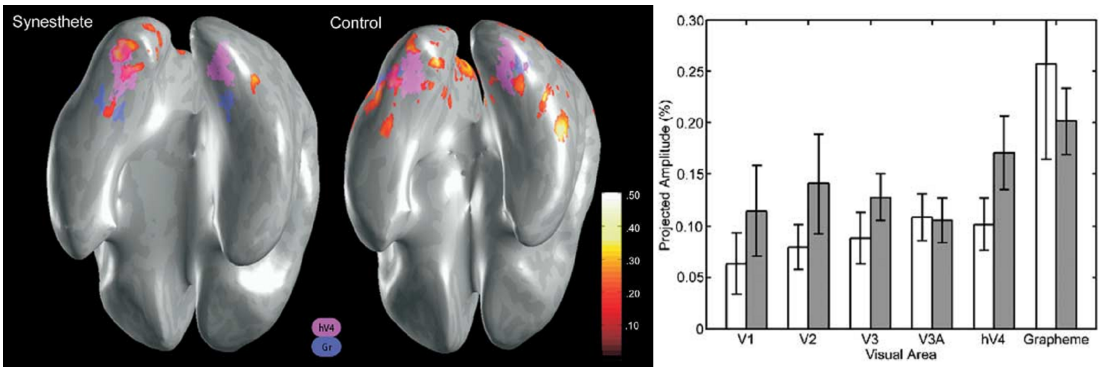


Figure 4.4.1 – Activations pour les graphèmes (lettres et chiffres) et pseudo-graphèmes. Gauche : corrélation entre les valeurs moyennes de $\hat{\beta}$ estimées pour des graphèmes (lettres et chiffres) et des pseudo-graphèmes. Les résultats sont projetés sur la surface corticale gonflée d'un sujet synesthète et contrôle (gauche et droite respectivement). Les régions violettes et bleu décrivent l'aire hV4 et les régions sélectives aux graphèmes respectivement. Seules les données avec une corrélation supérieure à 0.20 ($p<0.05$) sont présentées. Droite : réponse BOLD moyenne par région d'intérêt pour les contrôles (barres blanches) et les synesthètes (barres grises). Les moustaches indiquent l'écart type. Pour n=6 l'écart type correspond à une valeur légèrement inférieure à l'intervalle de confiance de 95 % pour une distribution normale. C'est pourquoi une différence est visible entre les sujets synesthètes et contrôles pour l'aire hV4. Les aires V1, V2 et V3 incluent les hémichamps dorsaux et ventraux.

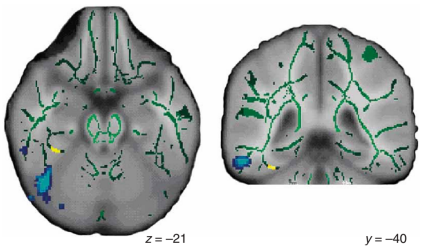
Une corrélation a été réalisée entre les valeurs de $\hat{\beta}$ des graphèmes et des pseudo-graphèmes dans les aires sélectives aux graphèmes et aux couleurs. Les résultats pour 2 sujets sont présentés Figure 4.4.1 gauche. La corrélation est significative ($r>0.20$, $p<0.05$) dans les aires hV4 et sélectives aux graphèmes chez le sujet synesthète mais uniquement dans l'aire sélective aux graphèmes chez le sujet contrôle. Les variations moyennes du signal BOLD dans chaque ROI définie sont

4. Ce sont des stimuli qui ressemblent à des lettres et des chiffres mais qui n'ont aucun sens.

présentées Figure 4.4.1 droite. Les analyses de groupe indiquent que seule l'aire hV4 est significativement plus activée chez les synesthètes que chez les contrôles ($p<0.05$). Cependant Hupé et al. (2012a) ont recalculé les statistiques et montré que la valeur de $p=0.047$ avait été obtenue avec un test unilatéral (bootstrap studentisé). Un test unilatéral fait l'hypothèse que les aires des synesthètes doivent être plus activées que celles des contrôles, ce qui pourrait ne pas être le cas. L'utilisation d'un test bilatéral de Mann-Whitney donnait une valeur de $p=0.093$. Les résultats de Hubbard et al. (2005) ne semblent donc pas indiquer clairement que les couleurs synesthésiques sont traitées dans les aires sélectives aux couleurs et aux graphèmes.

4.4.2 Études Rouw and Scholte (2007) et Rouw and Scholte (2010)

Rouw et collègues ont présenté des graphèmes induisant et n'induisant pas de couleurs synesthésiques à 18 synesthètes et 19 contrôles (Rouw and Scholte, 2007) puis à 42 synesthètes et 42 contrôles (Rouw and Scholte, 2010). Les résultats des sujets de la première étude ont été utilisés pour la deuxième. Chaque ensemble de graphèmes était composé de 8 stimuli (lettres, chiffres, symboles). Les stimuli étaient présentés en gris dans un paradigme évènementiel. Chaque stimulus apparaissait pendant 500 ms et était suivi d'un fond gris pendant 2.5 à 9 s. Chaque stimulus était présenté 4 fois dans un ordre aléatoire. Une acquisition durait environ 5 min et 30 s.



	x, y, z	Max *t*	mm^3
PROJ, ASSOC > CON			
Intraparietal sulcus	−30, −72, 28	3.85	3280
Inferior frontal gyrus and precentral gyrus	−40, 5, 27	6	3872
Parieto-occipital sulcus	−3, −75, 30	3.75	4656
ASSOC, CON > PROJ			
Left parahippocampal and temporal fusiform gyrus	−25, −29, −24	4.36	2584
Right parahippocampal and temporal fusiform gyrus	23, −23, −23	5	5112

Figure 4.4.2 – Activations BOLD pour le contraste entre graphèmes induisant et graphèmes n'induisant pas de couleurs synesthésiques pour les études Rouw and Scholte (2007) et Rouw and Scholte (2010) à gauche et à droite respectivement. Gauche : les activations BOLD sont présentées en bleu clair. Droite : le tableau indique les coordonées des aires activées pour deux contrastes, les valeurs de T et l'étendue en mm^3.

Dans leur première étude, 4 régions montrèrent une activation significativement

supérieure chez les synesthètes par rapport aux contrôles pour les graphèmes induisant des couleurs synesthésiques par rapport à celles qui n'en induisent pas : le cortex frontal gauche, le cervelet droit, une région inférieure du gyrus medio-temporal droit et dans le gyrus fusiforme droit. Les valeurs de statistique z au niveau des groupes de voxels – clusters – étaient seuillées à 2.3 correspondant à une statistique $p<0.05$ corrigée. La région fusiforme activée se trouvait à 1.5 cm latéralement à la localisation typique du V4 rétinotopique dans la littérature (Figure 4.4.2 gauche). Dans leur deuxième étude, les mêmes protocoles et analyses furent réalisés. Les auteurs trouvèrent 3 régions plus activées pour les graphèmes induisant des couleurs synesthésiques : le sillon intrapariétal, le gyrus frontal inférieur et le gyrus précentral, et le sillon pariéto-occipital. Il n'y avait pas de région visuelle ventrale plus activée chez les synesthètes que chez les contrôles. Les résultats de la première étude ont été inclus dans la deuxième étude. La meilleure estimation du signal chez les synesthètes et les contrôles n'a donc plus mis en évidence une différence dans le gyrus fusiforme. Ces résultats ne sont pas en faveur d'une implication des aires visuelles ventrales dans le traitement des couleurs synesthésiques. Des aires pariétales associatives pourraient en revanche faire partie du réseau de la synesthésie graphème-couleur.

4.4.3 Étude Hupé et al. (2012a)

Les encadrants de cette thèse ont publié une étude IRMf sur le traitement des couleurs synesthésiques dans les aires rétinotopiques V1, V2, V3 et V4, et des régions sélectives à la couleur chez 10 synesthètes (Hupé et al., 2012a). Les régions sélectives à la couleur ont été obtenues avec une version évènementielle rapide du protocole de McKeefry and Zeki (1997). Des graphèmes (déclenchant des expériences de couleur synesthésique) et des pseudo-graphèmes étaient présentés en noir pendant 1 seconde toutes les 2.5 secondes.

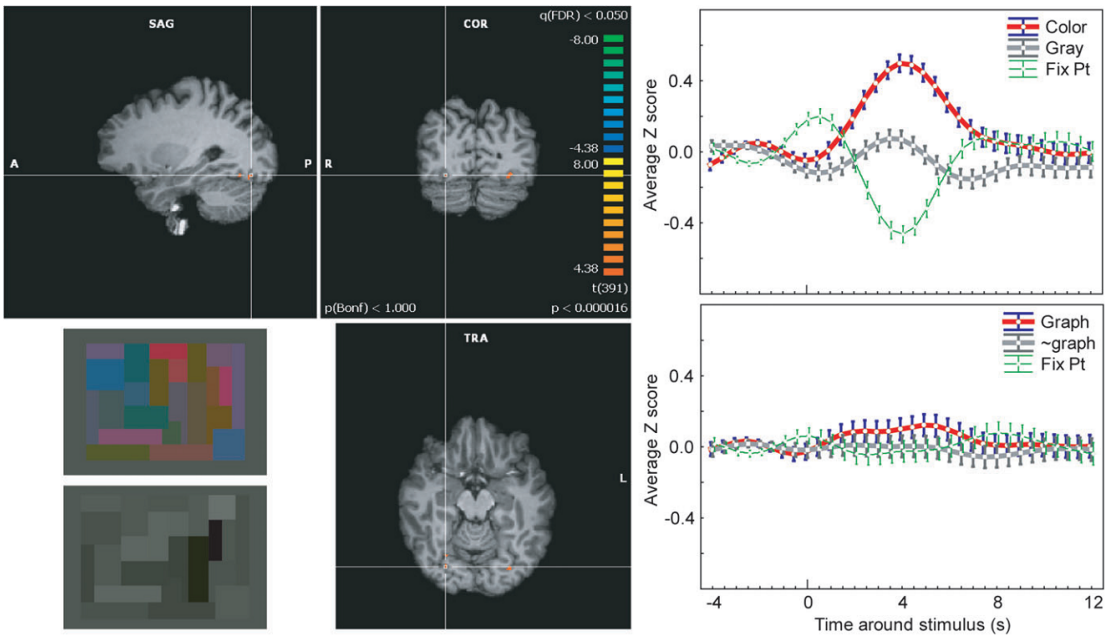


Figure 4.4.3 – Activations générées par les couleurs réelles et synesthésiques dans les centres de couleur. Gauche : représentation des centres de couleur obtenus par le protocole Mondrian (stimuli colorés et achromatiques en bas à gauche) pour le synesthètes “syn10”. La croix blanche est placée sur une zone activée qui fait partie de la région rétinotopique V4. Droite : réponse normalisée pour les Mondrian colorés, achromatiques et la fixation en moyenne chez les 10 synesthètes (en haut), et pour les graphèmes, pseudographèmes et la fixation (en bas). Les barres d’erreur représentent un intervalle de confiance de 95 % sur les 10 synesthètes.

L’analyse par régions d’intérêt (moyenne de tous les voxels de la région) n’a pas montré de différence d’activation entre les graphèmes et les pseudo-graphèmes dans les centres de couleurs (Figure 4.4.3 en bas à droite). Une analyse similaire dans les aires rétinotopiques V1 à V4 a mis en avant des différences entre graphèmes et pseudo-graphèmes, mais les graphèmes ne différaient jamais de la condition de fixation. Les résultats de cette étude ne mettent en évidence aucune zone fonctionnellement différente entre les sujets synesthètes et contrôles.

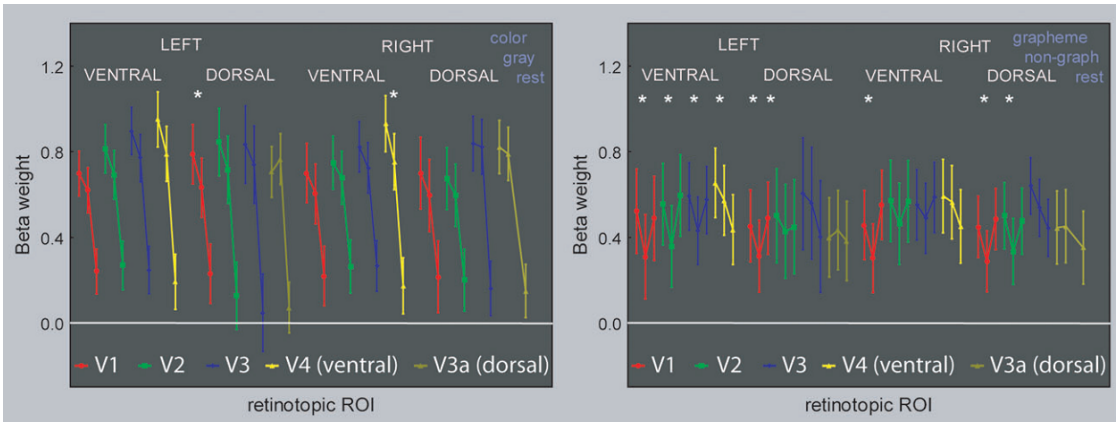


Figure 4.4.4 – Valeurs de $\hat{\beta}$ moyennées chez les 10 sujets synesthètes dans les aires rétinotopiques pour les protocoles Mondrian (gauche) et synesthésie (droite). Les 3 points connectés présentent les 3 conditions (Mondrian colorés, gris, et fixation à gauche et graphèmes, pseudo-graphèmes et fixation à droite). Une étoile indique que les deux premières conditions diffèrent significativement. Les barres d'erreur représentent un intervalle de confiance de 95 % sur l'ensemble des sujets.

4.4.4 Conclusion

De nombreuses études ont étudié les bases neurales de la synesthésie graphème-couleur avec l'IRMf. Les résultats en relation avec les aires visuelles ventrales et les aires sélectives à la couleur ne semblent pas indiquer que les couleurs synesthésiques y sont traitées. Plusieurs études ne rapportent pas de différences entre les sujets synesthètes et les sujets contrôles. Celles trouvant des différences semblent très proches du seuil de chance et le questionnement des analyses statistiques réalisées remet en cause certains résultats significatifs (Hupé et al., 2012a). Les études présentées sont toutes basées sur des analyses dites "classiques" (voir section 3.1 L'insatisfaisant *statu quo* des analyses classiques en IRMf). Ces analyses basées sur l'activation de voxels individuels ou d'activations moyennes dans des régions d'intérêt restent aveugles à la nature multivariée du signal IRM. Hupé et al. (2012a) ont proposé que le traitement des couleurs synesthésiques pourrait reposer sur des réseaux distribués. Les études de Parkes et al. (2009) et Brouwer and Heeger (2009) ont en effet montré que des analyses multivariées de type MVPA pouvaient discriminer le traitement des couleurs et aller au-delà des différences entre stimuli colorés et non colorés. Si les couleurs synesthésiques sont traitées par le réseau des couleurs réelles, ces MVPA pourraient être à même de les caractériser. La section sui-

vante présente plusieurs études ayant utilisé les MVPA pour décoder un mécanisme cognitif qui partage des similitudes avec les synesthésies : l'imagerie mentale.

4.5 Analyses MVPA : des premiers protocoles aux études sur l'imagerie mentale

Nous allons maintenant illustrer la définition de ces MVPA et les étapes pour les réaliser en décrivant quelques études marquantes de la littérature. Nous présentons Haxby et al. (2001) en tant qu'étude princeps qui a popularisé les MVPA en montrant qu'en plus de reproduire des résultats d'analyses univariées classiques celles-ci apportent une meilleure compréhension des représentations neurales. Nous décrivons ensuite 3 études qui ont utilisé les MVPA pour mieux comprendre les mécanismes de l'imagerie mentale. L'imagerie mentale est similaire aux expériences synesthésiques dans le sens où les synesthésies sont des phénomènes uniquement subjectifs difficilement quantifiables. De plus, ces études ont comparé imagerie mentale et perception réelle, ce que nous tentons de faire dans le projet de thèse entre les couleurs réelles et synesthésiques.

4.5.1 Étude Haxby et al. (2001)

Les MVPA ont été utilisées dans de nombreux domaines des sciences cognitives ; en perception (vision, audition, olfaction), mémoire, parole, volition (Kamitani and Tong, 2005; Meyer et al., 2010; Wu et al., 2012; Harrison and Tong, 2009; Formisano et al., 2008; Soon et al., 2008). La perception visuelle étant énormément étudiée dans les sciences cognitives et en neuroimagerie, il n'est pas surprenant que l'étude qui a lancé l'utilisation massive des MVPA porte sur les bases neurobiologiques de l'encodage des objets dans le cortex inféro-temporal (Haxby et al., 2001). Au-delà de l'intérêt scientifique de la compréhension de l'encodage des objets par le cerveau, cette thématique, parce que facilement étudiée en neuroimagerie, a servi de terrain à la polémique entre encodage modulaire et distribué de l'information. Haxby et al. (2001) ont présenté 8 objets visuels, visages, bâtiments, chats, bouteilles, ciseaux, chaussures, chaises et textures indéfinies à des sujets et enregistré le signal BOLD lorsqu'ils les percevaient (Figure). L'analyse traditionnelle univariée donnait des activations autour de l'aire du fusiforme associée aux visages (Fusiform Face Area – FFA) pour les visages et de l'aire parahippocampique associée aux lieux (Parahippocampal Place Area – PPA) pour les scènes.

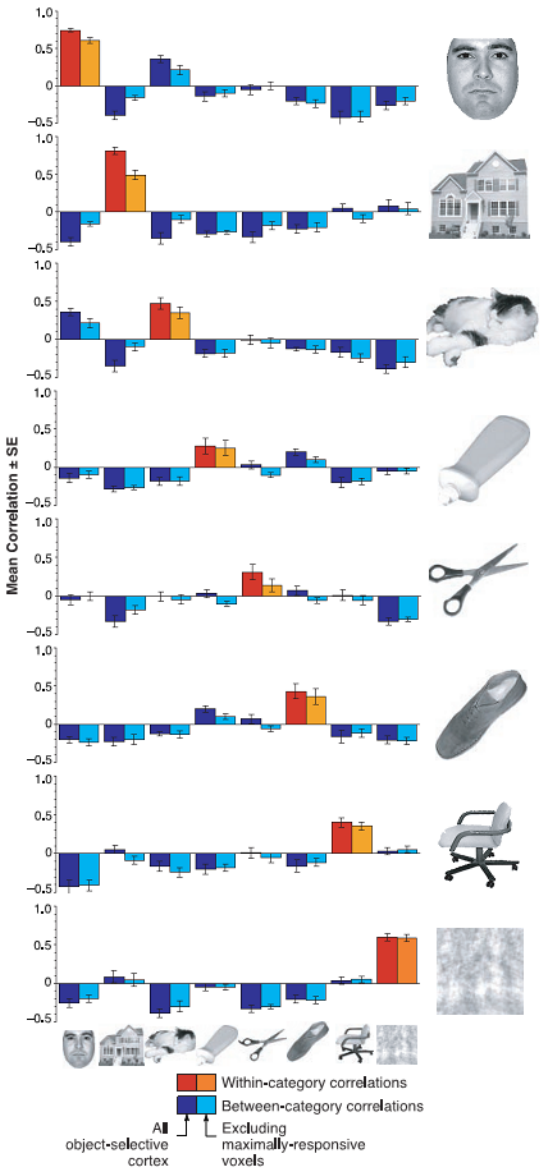


Figure 4.5.1 – Résultats de l'étude Haxby et al. (2001). Les coefficients de corrélation sont présentés sous forme de matrice de confusion. Chaque intersection entre une ligne et une colonne représente la corrélation moyenne (sur tous les sujets) entre les données des deux ensembles de validation croisée. Les valeurs sur la diagonale indiquent les corrélation intracatégorielles (sur le même objet – en orange), et celles en dehors les corrélations intercatégorielles (sur deux objets différents – en bleu). Les couleurs sombres représentent les coefficients dans les aires sélectives aux objets et les couleurs claires la même aire en excluant les voxels répondant maximalement. Les barres d'erreur représentent l'erreur type.

Pour les analyses multivariées, ce n'est pas un classifieur qui a été utilisé, mais un indice de corrélation entre les motifs de deux ensembles (puisqu'il s'agit d'une corrélation, il n'y a pas d'ensemble d'entraînement et de test à proprement parler). La corrélation était réalisée dans une ROI délimitée anatomiquement (cortex occipital ventro-temporal, latéral temporal, et ventro-latéral – contenant FFA et PPA) et dans laquelle seuls les voxels sélectifs aux objets étaient conservés (i.e. test de Student sur toutes les catégories vs. le repos). Les 8 catégories étaient discriminées les unes des autres et les corrélations maximales étaient observées en intracatégoriel (corrélation sur le même type d'objet, par exemple les visages). La région définie et les voxels sélectionnés dedans sont réputés pour traiter objets, visages et lieux, il n'est donc pas surprenant que les motifs d'activation de cette zone les discriminent. Ce résultat indique que les MVPA sont capables de reproduire des résultats obtenus avec des analyses univariées classiques. Haxby et al. (2001) ont ensuite cherché à savoir si les voxels répondant maximalement aux objets (i.e. un sous ensemble des voxels sensibles aux objets, contenant la FFA et la PPA) étaient nécessaires à une forte corrélation. En les retirant de la ROI, les corrélations étaient toujours meilleures en intracatégoriel, et pour certaines catégories, ne différaient pas significativement des corrélations contenant le sous-ensemble de voxels sensibles aux objets. L'interprétation donnée était que si les voxels de la FFA et de la PPA encodent modulairement et exclusivement les visages et les lieux respectivement, les retirer de la ROI rendrait les corrélations non significatives. Ils conclurent donc à un encodage distribué des objets. Cette étude montre que les MVPA ont permis de confirmer les résultats trouvés avec des analyses univariées classiques et d'aller au-delà en offrant une meilleure compréhension de la représentation neurale des objets.

4.5.2 Étude Reddy et al. (2010)

Reddy et al. (2010) ont également travaillé sur les représentations neurales des objets mais dans le contexte de l'imagerie mentale. Dans un paradigme en blocs ils ont présenté 4 catégories d'objets (visages, lieux, fruits et outils) soit en perception réelle en montrant les objets sur un écran, soit en imagerie mentale (en présentant les noms des objets en modalité auditive, le sujet devant se représenter l'objet dont il a entendu le nom). La perception réelle des objets était décodée significativement au-dessus de la chance dans les zones sensibles aux objets et les aires rétinotopiques, mais également dans les zones sensibles aux objets sans la FFA et la PPA (répliquant ainsi le résultat de Haxby et al., 2001 – Figure (4.5.2) A et B). En revanche les performances pour l'imagerie mentale n'étaient significatives que dans les aires sensibles aux objets (avec et sans FFA et PPA – Figure (4.5.2) A-C). Cela montre que les représentations neurales des objets imagés mentalement se

situent dans les aires de haut-niveau impliquées dans le traitement des objets et non dans les aires rétinotopiques de bas-niveau qui serviraient uniquement d'intermédiaire au système visuel dans le traitement des entrées visuelles venant de la rétine. De manière plus importante, Reddy et al. (2010) ont cherché à savoir si les réseaux neuronaux impliqués dans la perception étaient les mêmes que dans l'imagerie mentale. Les résultats montrent que l'imagerie mentale partage des réseaux neuronaux avec la perception (entraînement sur la perception et test sur l'imagerie mentale) car seule une légère diminution des performances a été observée par rapport aux classifications de l'imagerie mentale seule. En revanche la relation n'est pas symétrique avec la perception car l'entraînement sur l'imagerie mentale avec test en perception donne des performances dégradées en comparaison avec la perception seule. Ces performances sont similaires à celles de l'imagerie mentale seule. Cela n'est pas surprenant car un classifieur qui différencie des modalités différentes ne peut pas obtenir des performances meilleures qu'un classifieur testant la même modalité que celle sur laquelle il a été entrainé.

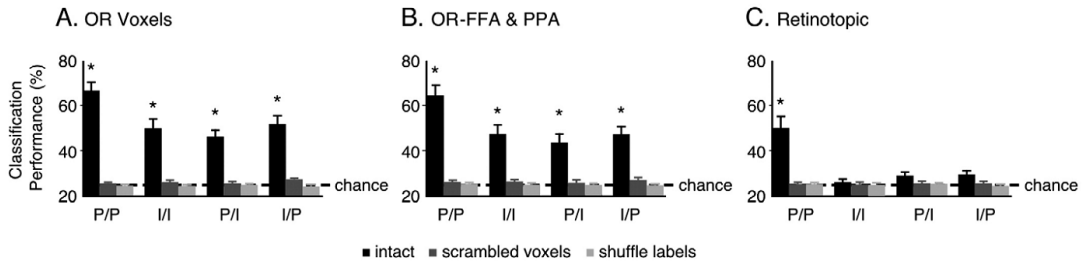


Figure 4.5.2 – Résultats de l'étude Reddy et al. (2010). Les performances de classification sont présentées dans les aires sélectives aux objets (A), cette même aire sans la FFA et la PPA (B) et les aires rétinotopiques (C). Les performances de classification sont présentées pour les classifications avec un entraînement/test sur perception/perception (P/P), imagerie/imagerie (I/I), perception/imagerie (P/I) et imagerie/perception. Les couleurs noires, gris foncées et gris claires représentent les performances pour les aires intactes (intact), les aires avec les voxels mélangés pour le test (scrambled voxels), et les labels des conditions mélangés (shuffle labels). La ligne en pointillé représente le niveau de chance. Les étoiles correspondent à un valeur de $p<0.005$ sur une ANOVA à mesures répétées. Les barres d'erreurs représentent l'erreur type sur 10 sujets.

4.5.3 Étude Stokes et al. (2011)

Les observations de Reddy et al. (2010) ont été confirmées par Stokes et al. (2011) qui cherchaient à savoir si l'imagerie mentale d'objets simples (en l'occurrence les lettres "O" et "X") est invariante à la position, c'est-à-dire si les représentations neurales de l'imagerie sont similaires à celles de la perception qui encode un objet indépendamment de sa position dans l'espace (Figure 4.5.3 gauche). En réalisant des classifications par searchlight (lampe-torche en français, une méthode qui génère automatiquement des régions d'intérêt en forme de boule de rayon fixe sur l'ensemble du cerveau voir section 3.3.6 Sélection de variables (voxels)) entre objets perçus au centre et en périphérie d'un écran de projection, ils ont déterminé que le complexe occipito-latéral (Lateral Occipital Complex – LOC ; Grill-Spector et al., 1999) et l'aire V4 (obtenue par des estimations probabilistes de localisation des aires rétinotopiques) discriminaient les objets indépendamment de leur position dans le champ visuel (Figure 4.5.3 droite). Lorsqu'ils demandaient au sujet d'imager mentalement les mêmes objets au centre de leur champ visuel, ces mêmes aires obtenaient des classifications significativement supérieures à la chance. Ils en déduisirent que les représentations neurales des objets qu'ils soient perçus ou imagés étaient encodés au niveau du LOC et de V4.

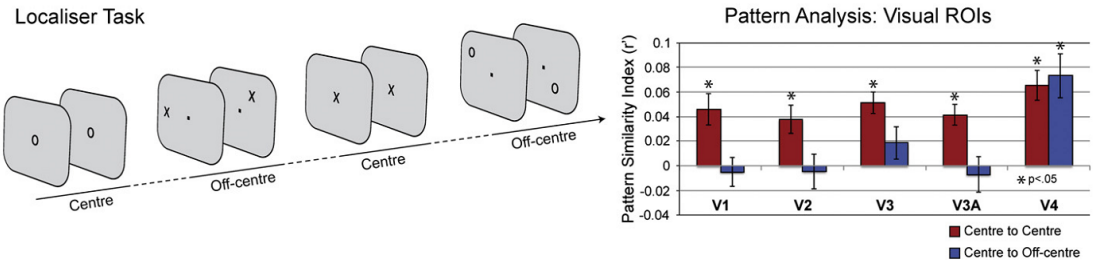
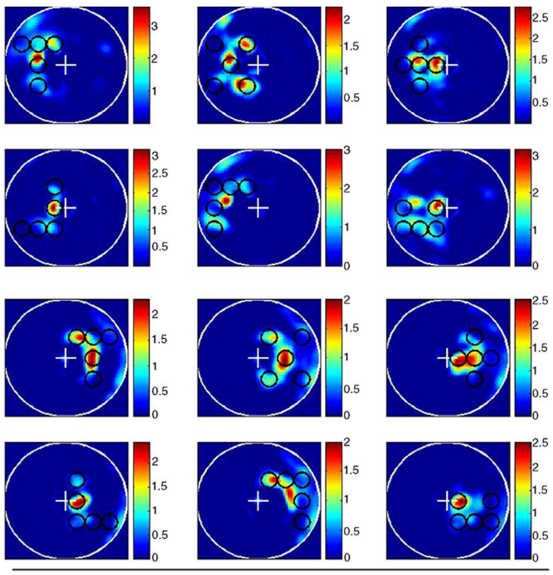


Figure 4.5.3 – Protocole (gauche) et résultats (droite) de l'étude Stokes et al. (2011). Gauche : les stimuli "O" et "X" peuvent être présentés au centre de l'écran (Centre) ou en périphérie (Off-centre). Droite : l'index de similarité des motifs entre les ensembles de validations croisées est présenté pour plusieurs aires rétinotopiques. Les barres rouges indiquent la similarité entre les conditions centre et centre, et les barres bleues la similarité entre les conditions centre et périphérie. Les étoiles indiquent une valeur de p>0.05 (corrigée pour le nombre d'aires testées par un test de Bonferroni) par rapport à la chance (absence de similarité). Les barres d'erreurs représentent l'erreur type sur 12 sujets.

4.5.4 Étude Thirion et al. (2006)

Une utilisation encore peu fréquente des MVPA est de générer un modèle de décodage de motifs d'activité induit par un stimulus et de l'utiliser pour reconstruire le stimulus. Cette méthode nécessite une cartographie qui relie l'activité cérébrale à une stimulation. C'est le cas de l'organisation rétinotopique des cortex visuels de bas niveau. En effet, le principe de la cartographie rétinotopique est que chaque point du champ visuel est représenté par une population neuronale spécifique sur la surface corticale des aires visuelles de bas niveau. Si la carte rétinotopique est connue (elle peut être obtenue grâce à un protocole décrit en section 6.4.1 Cartographie rétinotopique) alors il est possible de savoir quelles zones du champ visuel étaient activées pour un motif d'activité donné. Cette méthode a été utilisée par Thirion et al. (2006) pour aller au-delà du décodage de stimuli perçus. Les auteurs de cette dernière étude ont demandé aux sujets d'imager mentalement des formes simples (e.g. "T", "+" etc.) et sur base du modèle d'activation connu de la carte rétinotopique, ont été en mesure de reconstruire ce que le sujet s'imageait (Figure 4.5.4).



Reconstructed pattern	Candidate pattern					
Left hemisphere						
	0.6055	0.3904	0.3442	0.2102	0.3941	0.0736
	0.4259	**0.4411**	0.2489	0.3897	0.2417	0.2368
	0.2722	0.1674	**0.5217**	0.3280	0.0116	0.3211
	0.1227	−0.0766	0.0590	**0.3182**	−0.2499	0.1973
	0.2379	0.1198	0.1296	0.0503	**0.3653**	0.0327
	0.2075	0.3084	0.4839	0.5154	0.1406	**0.6000**
Right hemisphere						
	0.5634	0.4418	0.2522	0.1395	0.2668	−0.0771
	0.5289	**0.5803**	0.3946	0.3531	0.3231	0.2651
	0.3385	0.2886	**0.5412**	0.2869	0.1399	0.2888
	0.0620	0.1483	0.2369	**0.4620**	−0.0576	0.3053
	0.4219	0.2483	0.2177	0.0700	**0.4618**	−0.0305
	0.1135	0.2035	0.4869	0.4376	−0.0260	**0.4929**

Figure 4.5.4 – Exemple de motifs reconstruits pour un sujet (haut) et coefficients de corrélations entre motifs reconstruits (bas) dans l'étude Thirion et al. (2006). Haut : les six images du haut présentent la partie gauche du champ visuel et les 2 du bas la partie droite. Les cercles représentent le véritable stimulus présenté. L'échelle indique l'activation du cortex visuel par un T-test. Bas : coefficients de corrélation pour le même sujet. Les résultats sont présentés sous forme de matrice de confusion. Chaque intersection entre une ligne et une colonne représente la corrélation entre les motifs imagés mentalement et les motifs vus. La diagonale indique les coefficients lorsque le même stimulus était imaginé et vu. Les résultats en gras représentent une valeur de corrélation significative.

4.5.5 Conclusion

Les études que nous avons présentées indiquent qu'il est possible de mesurer les représentations neurales d'expériences subjectives (imagerie mentale) et que ces représentations sont généralement basées sur les circuits de la perception réelle. En revanche, l'implication des aires étudiées dans les processus d'imagerie mentale ne ressort pas clairement. En effet Reddy et al. (2010) ne trouvent pas d'implication des aires rétinotopiques dans l'imagerie mentale, seulement des aires de haut niveau sensibles aux objets. Pour des formes plus simples, Stokes et al. (2011) trouvent des aires de plus bas niveau (V4) mais pas de l'ordre du cortex visuel primaire. Pour terminer, Thirion et al. (2006), en utilisant des formes de simplicité équivalente à celles de Stokes et al. (2011) ont trouvé un décodage dans le cortex visuel primaire et secondaire. Thirion et al. (2006) n'ont pas rapporté de résultats pour l'aire rétinotopique V4, mais indiquent que les voxels les plus informatifs se retrouvaient entre 50 et 60 % dans V1 et 20 % dans V2. Cette réduction de l'informativité des voxels au fur et à mesure de l'ascension dans la hiérarchie visuelle va à l'encontre des résultats de Stokes et al. (2011). Cependant, Thirion et al. (2006) se sont basés sur l'information rétinotopique et il est probable que celle-ci diminue en informativité à mesure que l'on progresse dans la hiérarchie visuelle, en faveur d'un traitement plus holistique (de type théorie gestalt, voire conceptuel) des stimuli. Si les synesthésies graphème-couleurs sont similaires à de l'imagerie mentale, cette littérature n'affirme pas de manière claire s'il faut nous attendre à un codage des couleurs synesthésiques dans le cortex rétinotopique de bas niveau ou des aires de niveau supérieur.

Synthèse de l'état de l'art et programme expérimental

La synesthésie graphème-couleur permet d'étudier la subjectivité et les bases neurales du traitement des couleurs. La littérature en neuroimagerie de la synesthésie graphème-couleur n'a cependant pas réussi à mettre en évidence sans ambiguïté l'implication des régions traitant les couleurs dans le codage des couleurs synesthésiques. Cet échec est peut-être dû à la faible sensibilité de la mesure de l'IRMf. Le signal mesuré par l'IRMf est en effet très bruité et les analyses classiquement utilisées ne réussissent pas à tirer partie de sa nature multivariée. Il est donc possible que l'utilisation de nouvelles méthodes d'analyses, basées sur les motifs d'activation d'ensembles de voxels dans des régions d'intérêt puisse apporter des informations complémentaires sur le codage cortical des couleurs synesthésiques. Ce travail de thèse avait donc pour but d'effectuer des tests à l'aide des MVPA pour savoir si le codage des couleurs synesthésiques partage les mêmes réseaux neuronaux que le codage des couleurs réelles. Les analyses MVPA font face à de nombreux défis méthodologiques. Il était donc crucial de réaliser un travail méthodologique afin d'obtenir des analyses robustes et des interprétations fiables de nos résultats. Pour ce faire nous avons scindé cette problématique en points méthodologiques et cognitifs présentés respectivement dans les parties II Méthodes pour utiliser les analyses de motif multivariées et III Traitement des couleurs réelles et synesthésiques de cette thèse.

Les points méthodologiques étaient :

— La mise en place d'un paradigme évènementiel rapide adapté aux analyses MVPA.
— L'amélioration des analyses MVPA par l'optimisation des prétraitements des données, en particulier leur lissage spatial.
— L'amélioration des analyses MVPA par l'optimisation de la méthode de sélection des voxels et du nombre de voxels sélectionnés.

— L'amélioration des analyses MVPA par l'utilisation de combinaison de régions d'intérêt fonctionnellement liées.

Les questions concernant les points cognitifs étaient :

— Pouvons-nous décoder les couleurs réelles avec les MVPA ?
— Y-a-t-il d'autres régions impliquées dans le traitement des couleurs réelles que celles que nous avions ciblées dans le cortex visuel ?
— Pouvons-nous décoder les couleurs synesthésiques avec les MVPA ?
— Y-a-t-il des réseaux corticaux communs à la perception des couleurs réelles et des couleurs synesthésiques ?

Méthodes pour utiliser les analyses de motif multivariées

« Dans la créature humaine, ce qui résiste à la servitude, ce n’est pas la matière, c’est l’intelligence. La liberté commence où l’ignorance finit. »"

(Victor Hugo)

Chapitre 5

Optimiser les protocoles évènementiels très rapides

5.1 Introduction

Les Protocoles Évènementiels Rapides (PER) ont été peu utilisés en combinaison avec les MVPA car ils présentent des obstacles méthodologiques absents des Paradigmes Blocs (PB – voir section 3.3.1 Paradigmes blocs (PB) et évènementiels lent (PEL) vs. paradigmes évènementiels rapides (PER)). Cela est principalement dû à la nécessité de présenter les stimuli associés à chaque condition un nombre suffisant de fois pour obtenir une estimation correcte des variations du signal BOLD par un GLM. Les images EPI brutes ne peuvent être utilisées directement par les MVPA. Dans le cas d'un PB, un GLM peut générer une estimation satisfaisante du signal pour chaque bloc d'une acquisition, mais dans le cas d'un PER, une estimation générée pour chaque évènement aurait un ratio signal sur bruit très faible. Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons réalisé des acquisitions préliminaires sur deux sujets contrôles. Ces acquisitions avaient pour but de vérifier que nous sommes capables de répliquer les résultats trouvés dans la littérature des MVPA tout en testant un PER. Kamitani and Tong (2005) décodèrent la perception de 8 barres orientées avec un PB. Nous avons testé si nous pouvions classifier 4 orientations avec un PER inspiré de Brouwer and Heeger (2009). Brouwer and Heeger (2009) ont décodé 8 couleurs dans plusieurs aires rétinotopiques (voir section 4.3.3 Étude Brouwer and Heeger (2009)). Nous avons vérifié si nous pouvions classifier 4 couleurs dans le cortex visuel en utilisant le même paradigme. Nous avons également effectué des tests pour savoir si l'augmentation artificielle (en générant plus

d'estimées $\hat{\beta}$ – Mumford et al., 2012) et réelle (en combinant des sessions – Brouwer and Heeger, 2009) du nombre d'échantillons améliorait les performances de classifications (voir section 3.3.2 Paradigme : quantité de données vs. qualité des données). Pour finir nous avons testé l'influence du lissage spatial et des méthodes de sélection des voxels (ces résultats sont présentés dans le chapitre 7 Résultats méthodologiques). L'ensemble de ces travaux ont été présentés sous forme d'une publication de conférence et d'un poster pour MICCAI (Ruiz et al., 2012 – voir Annexe Article de Conférence : Use of Pattern-Information Analysis..).

5.2 Matériels et Méthodes

5.2.1 Sujets

Les expériences ont été réalisées sur deux sujets (MR, 25 ans ; JMH, 40 ans). Ils ont chacun participé à deux sessions d'acquisition d'une durée d'une heure. MR a participé deux fois à la même session du protocole d'orientation (S1-O1 et S1-O2). JMH a participé à une session du protocole d'orientation (S2-O) et à une session du protocole couleur (S2-C).

5.2.2 Protocoles expérimentaux

Les protocoles d'orientation et de couleur contenaient chacun 4 conditions et une condition additionnelle de fixation afin que la fonction de réponse hémodynamique revienne à sa valeur basale. La succession des évènements dans une acquisition suivait le protocole de Brouwer and Heeger (2009). Un évènement durait 1.5 s et chaque condition apparaissait 6 fois par acquisition (Figure 5.2.1). L'alternance des évènements et des conditions suivait un ordre semi-aléatoire déterminé par un programme développé par M. Dojat (sur base de l'étude de Dale and Buckner, 1997) et qui optimise le potentiel d'estimation du changement de signal à partir de la fonction de réponse hémodynamique (chaque acquisition avait une séquence optimisée différente). Les temps inter-stimulus (Inter-Stimulus Interval – ISI) étaient de 3 s, 4.5 s ou 6 s et distribués également sur les 30 évènements. Une acquisition commençait et finissait par un écran de fixation pendant 5 s et 7.5 s respectivement pour une durée totale de 3 min 15 s.

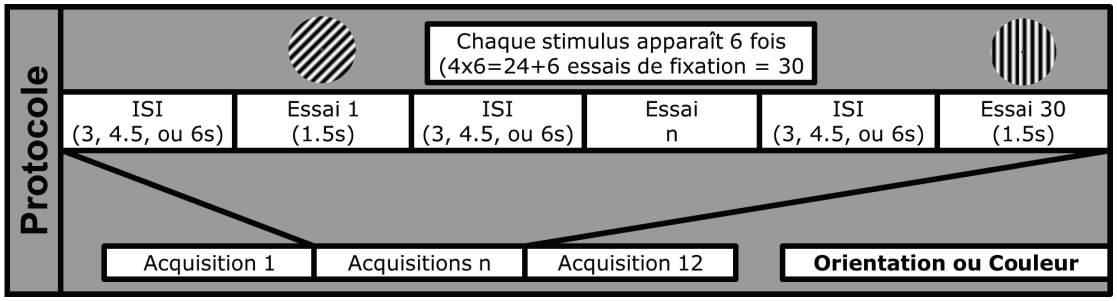


Figure 5.2.1 – Protocole expérimental des sessions d'orientation et de couleur.

5.2.2.1 Stimuli

— Barres orientées : les stimuli étaient des grilles sinusoïdales pouvant être orientées de 4 manières différentes (0, $\frac{\pi}{4}$, $\frac{\pi}{2}$ et $\frac{3\pi}{4}$ radians) et faisaient 4.5° d'excentricité (Figure 5.2.2 haut). Ils étaient projetés sur un fond gris neutre (CIE xyY=0.32, 0.41, 406). Le sujet devait fixer un point gris foncé (0.45° d'excentricité) présenté au centre de l'écran durant toute l'acquisition.

— Cercles concentriques colorés dynamiques : les stimuli étaient similaires à ceux de Brouwer and Heeger (2009). Ils avaient une excentricité maximale de 5° et un profil de luminance basé sur une fonction périodique carrée alternant à 1.2 cycles/degré entre une couleur (rouge, vert, bleu ou jaune) et le fond (Figure 5.2.2 bas. La phase des stimuli changeait de manière aléatoire à une fréquence de 6Hz. Les couleurs et le fond étaient approximativement égalisés en luminance par une expérience d'alternance rapide entre deux couleurs (flickering experiment). Les valeurs RGB du sujet JMH étaient [202 0 0], [0 87 0], [0 0 255], [0 84 84] et [82 82 82] pour les couleurs, rouge, vert, bleu, jaune et gris.

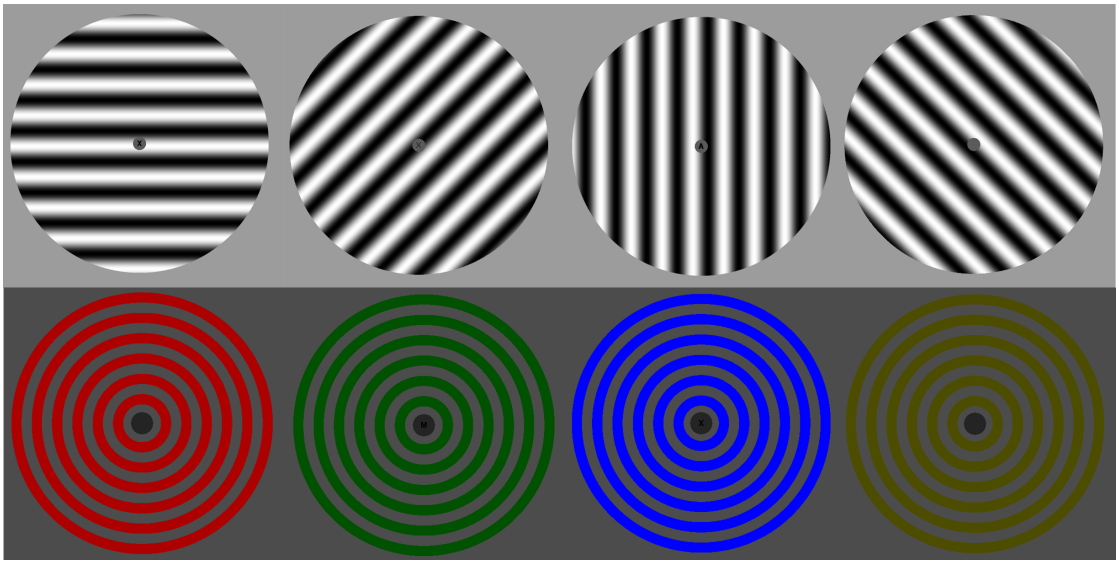


Figure 5.2.2 – Stimuli des expériences préliminaires. Haut : grille sinusoïdale orientée à 0, $\frac{\pi}{2}$, $\frac{\pi}{4}$ et $\frac{3\pi}{4}$ radians respectivement. Bas : cercles concentriques colorés en rouge, vert, bleu et jaune isoluminants avec le fond. Le jaune a un aspect marron car il est isoluminant avec les autres couleurs ; c'est une couleur qui n'existe qu'à une forte luminance. Le bleu est la couleur qui existe à la luminance la moins forte, il a donc servi de base à l'expérience d'égalisation des luminances.

5.2.2.2 Tâche attentionnelle

Chaque sujet réalisait une tâche "un en arrière" (one-back) pour maintenir une charge attentionnelle constante durant l'expérience. Les lettres A, T, O, M et X apparaissaient une à la fois au centre du point central dans un ordre pseudo-aléatoire. Les lettres faisaient 1° de taille maximale et apparaissaient pendant une seconde avec un ISI de 300 ms. Le sujet devait appuyer sur un bouton quand la même lettre apparaissait 2 fois de suite (cela arrivait 10 fois par acquisition).

5.2.3 Acquisitions IRM

Nous avons acquis des images structurelles et fonctionnelles sur un scanner corps entier Philips 3T Achieva et utilisé une antenne tête 8 canaux. Pour les images structurales nous avons utilisé une séquence T1-3D FFE (Temps de Répétition (TR)/Temps

d'Écho : 25/15 ms, angle de bascule : 15°, matrice d'acquisition : 180x240x256 (x, y, z), bande passante : 191 Hz/pixel, d'une durée totale de 9 min 40 s). Les images fonctionnelles étaient acquises avec une séquence d'écho de gradient EPI (Temps de Répétition/Temps d'Écho : 2500/30 ms, angle de bascule : 80°, matrice d'acquisition : 80x80, 38 coupes adjacentes, résolution spatiale : 2.75x2.75x3 mm). Pour chaque session, 12 acquisitions fonctionnelles contenant 78 TRs étaient acquises. Nous avons utilisé un oculomètre (eye-tracker ASL 6000) pour enregistrer les mouvements des yeux et vérifier que les sujets ne s'endormaient pas.

5.2.4 Analyses des données IRM

Les données IRMf ont été prétraitées avec le module Statistical Parametric Mapping [1] écrit en Matlab. Une étape d'interpolation temporelle (slice timing en anglais – terme utilisé par la suite) a été réalisée. Le "slice timing" est nécessaire dans le cas d'un protocole évènementiel rapide (il en va donc de même pour les acquisitions EPI de la session synesthésie). L'acquisition d'une image dynamique prend 2 à 2.5 secondes pour les sessions ROI et synesthésie respectivement. Cela veut dire qu'il y a 2 à 2.5 secondes d'écart entre le premier et le dernier point imagé. Le slice timing permet d'interpoler la valeur de tous les voxels d'une image à un temps t de l'acquisition (par exemple au milieu de l'acquisition, à 1 s) en comparant les valeurs de l'image d'intérêt avec les images précédentes et suivantes. Ce processus est réalisé pour toutes les images d'une acquisition et tous les voxels de l'image [2]. Ce processus est nécessaire dans les paradigmes évènementiels rapides car l'enchaînement des stimuli provoque des réponses hémodynamiques successives qui se superposent dans le temps. Estimer précisément la valeur des voxels à un temps connu et constant dans la totalité de l'acquisition permet de mieux convoluer la réponse hémodynamique pour estimer les variations réelles de signal. Cette étape n'est pas nécessaire en paradigme bloc car il y a peu de fluctuations de l'activité des voxels actifs (régime établi). Les images EPI de toutes les acquisitions ont ensuite été réalignées entre elles. Les images des sessions S1-O1 et S1-O2 ont également été réalignées entre elles pour réaliser des classifications avec plus d'échantillons. Nous avons extrait les paramètres de mouvement rigides de la tête (Rigid-Head Motion Parameters – RHMP). Les images anatomiques T1 ont été réalignées avec l'image moyenne des images fonctionnelles. Pour répondre aux questions méthodologiques, une étape de lissage spatial pouvait être ajoutée. Nous avons utilisé des filtres gaussiens de largeur à mi-hauteur de 4x4x4 mm, 6x6x6 mm ou 8x8x8

1. (Statistical Parametric Mapping 8 – Wellcome Trust Centre for Neuroimaging)
2. Il en découle que les premières et les dernières images d'une acquisition seront moins bien estimées puisqu'il y a moins d'images adjacentes pour réaliser l'interpolation.

mm. Un GLM a été réalisé pour obtenir les estimations des variations du signal BOLD – les valeurs de $\hat{\beta}$. Il était créé sur la base de 12 prédicteurs (i.e. variables dépendantes, 5 conditions, et cofacteurs, les clignements des yeux et les 6 RHMPs). Pour augmenter artificiellement les nombres d'estimations, nous avons suivi la procédure de Mumford et al. (2012). Nous avons discrétisé l'estimation des valeurs de $\hat{\beta}$ pour qu'un $\hat{\beta}$ soit créé par évènement. Cela généra donc autant de valeurs de $\hat{\beta}$ qu'il y avait d'évènements par condition (i.e. 6 $\hat{\beta}$ par condition et par acquisition). Pour les estimer, nous utilisions 9 prédicteurs. Le premier prédicteur contenait un seul évènement ; le second prédicteur contenait les 29 autres évènements ; un prédicteur contenait les clignements des yeux et 6 prédicteurs les RHMPs. Nous générions autant de GLM qu'il y avait d'évènements de conditions d'intérêt (i.e. en excluant les essais de fixation) dans toutes les acquisitions (24x12 acquisitions). Pour augmenter le ratio signal sur bruit des données, les valeurs de $\hat{\beta}$ étaient divisées par la racine carrée des résidus du GLM.

5.2.5 Classifications

— Classifieurs : nous avons réalisé les classifications avec un algorithme de classification à vecteur de support (Support Vector Classification – SVC) avec un kernel linéaire et la valeur par défaut du paramètre C (i.e. C=1)[3]. L'algorithme SVC est l'implémentation du SVM dans le module python scikit-learn (v 0.10)[4]. Nous avons utilisé une élimination de variable récursive (Recursive Feature Elimination – RFE). Voir section 3.2.2.4 Étape 4 : sélectionner les variables (voxels) pour une présentation) qui sélectionne les variables (voxels ici) sur la base des résultats de classification. La première classification utilise tous les voxels de la région d'intérêt (Region of Interest – ROI) ; à chaque itération les voxels les moins informatifs pour la classification (ici les 1 % des voxels avec les plus faibles poids dans la classification) sont éliminés jusqu'à atteindre le nombre final défini par l'expérimentateur (288 voxels, la RFE réalisait environ 90 itérations).

— Échantillons : les valeurs de $\hat{\beta}$ ont été utilisées comme échantillons pour les classifieurs. Les modèles non-discrétisés produisaient 12 valeurs de $\hat{\beta}$ par

3. Le paramètre C correspond à la flexibilité de la frontière de classification trouvée par l'algorithme. C'est une grandeur définie sur une échelle logarithmique qui correspond approximativement au nombre d'échantillons mal classifiés que l'algorithme accepte durant l'entraînement. En acceptant quelques erreurs la frontière de classification peut en effet être plus généralisable. Ce paramètre ne devrait avoir que peu d'effet sur nos données car le nombre de voxels est tellement grand par rapport au nombre d'échantillons que la frontière de classification sépare sans ambiguïté les échantillons qui servent pour l'entraînement.

4. http ://scikit-learn.org/stable/

condition (soit 48 échantillons au total). Les modèles discrétisés produisaient 72 valeurs de $\hat{\beta}$ par condition (soit 288 échantillons au total).

— Validation-Croisée : nous avons utilisé une procédure de validation croisée "laisser une acquisition de côté" (voir section 3.2.2.1 Étape 1 : séparation des données) : un classifieur était entrainé [5] sur 11 acquisitions (4x11 échantillons) et testé la douzième (4 échantillons). Les performances étaient calculées sur la moyenne des 12 ensembles de validation croisée. Dans le cas des valeurs de $\hat{\beta}$ discrétisées, nous avons également calculé la moyenne des performances sur 12 ensembles de validation croisée, mais à chaque fois le classifieur était entraîné sur 264 échantillons (24x11) et testé sur les 24 échantillons de l'acquisition restante.

— Sélection des variables (voxels) : nous avons contraint notre analyse dans une ROI qui contient les aires visuelles. Nous avons contrasté toutes les conditions d'intérêt avec la condition de fixation pour chaque session afin d'obtenir une activation du cortex visuel (test de Student décrit en section 3.1.1.2 Définition formelle). Pour chaque sujet nous avons effectué ce contraste en combinant les deux sessions auxquelles ils avaient participé. En utilisant un critère arbitraire mais permettant d'englober les activations robustes dans le cortex visuel, nous avons obtenu un ensemble de 3424 et 3313 voxels pour les sujets MR et JMH respectivement (Figure 5.2.3). Nous avons réalisé une deuxième étape de sélection de voxels en sélectionnant 288 voxels dans cette ROI. Nous avons choisi ce nombre afin d'être dans des conditions optimales pour les classifications utilisant les valeurs de $\hat{\beta}$ discrétisées. En effet, afin de minimiser les problèmes de sous-dimensionalité, il est recommandé d'avoir au moins autant d'échantillons à classifier que de variables dans les échantillons. Un nombre de voxels de cet ordre de grandeur a été utilisé dans la littérature en produisant des performances de classification significativement au-dessus de la chance (Kamitani and Tong, 2005; Gerardin et al., 2010). La deuxième sélection de voxels pouvait être basée sur 1) le meilleur ratio signal sur bruit visuel déterminé par les valeurs de T d'un contraste d'activation (toutes les conditions d'intérêt par rapport à la fixation – i.e. le même contraste que pour définir la ROI visuelle), 2) les valeurs de F (obtenus par une ANOVA factorielle avec pour variable indépendante les 4 conditions et pour variable dépendante les valeurs des $\hat{\beta}$) d'un contraste entre toutes les paires de conditions d'intérêt (e.g. pour le protocole couleur : rouge/vert, rouge/bleu, rouge/jaune, vert/bleu, vert/jaune, bleu/jaune ; il s'agit de la discrimination que le classifieur réalise),

5. Il s'agit d'une classification multi-classes basée sur une heuristique "un contre un" (voir section 3.3.5 Heuristique des classifications multivariées) il y a donc en réalité 6 classifieurs générés par ensemble de classifications croisées. Les 6 classifieurs produisent toutefois une seule valeur de performance ; nous disons donc abusivement "un classifieur était entrainé".

3) leur importance dans la classification, déterminée par la RFE, en utilisant les voxels avec les poids les plus importants et 4) par sélection aléatoire de 288 voxels dans la ROI. Une liste de 10000 sélections de 288 voxels a été générée pour chaque session afin d'utiliser les mêmes sélections entre les différentes manipulations effectuées.

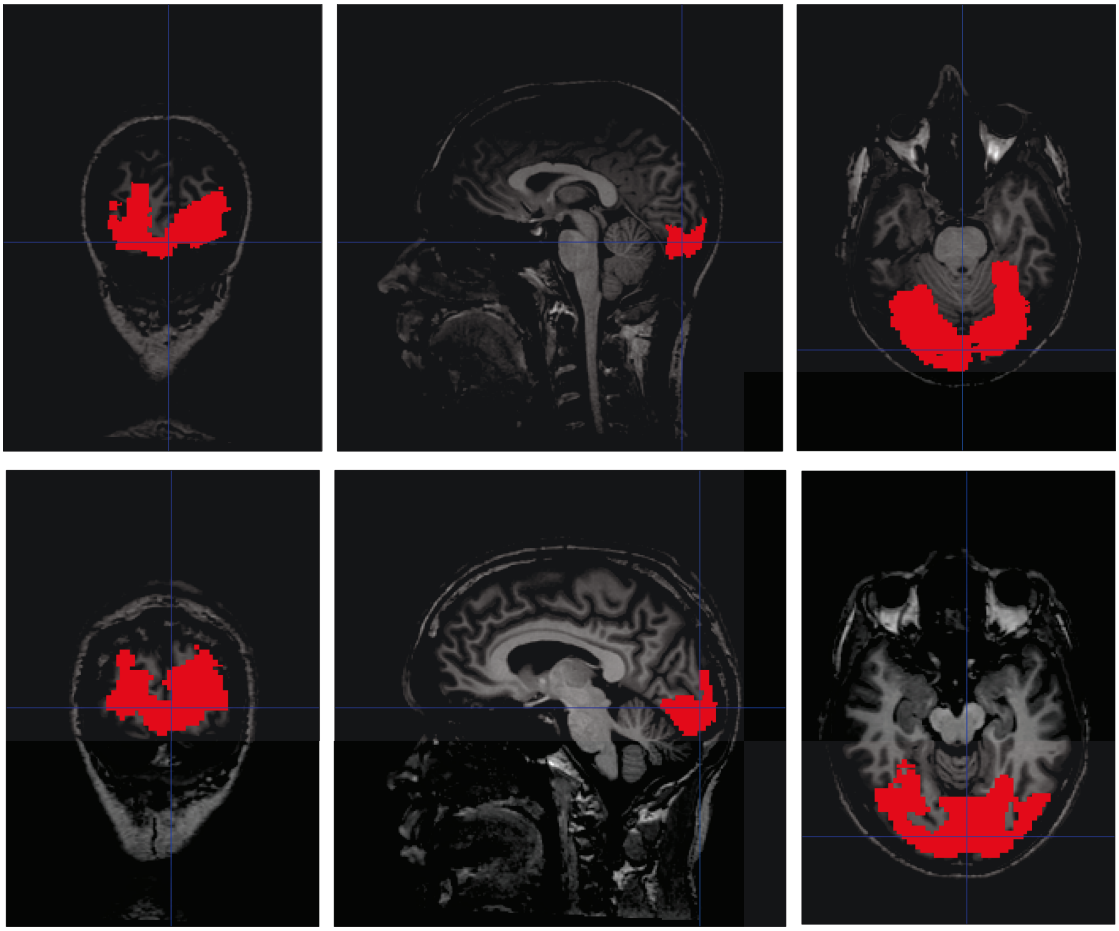


Figure 5.2.3 – ROI visuelles des sujets MR (haut) et JMH (bas) présentées en rouge. Les ROIs ont été déterminées sur la base de l'activation des 2 sessions de chaque sujet.

— Analyse des performances de classification : dans nos expériences, le niveau de chance et de significativité de la loi binomiale (p=0.05) étaient respectivement 25% (4 conditions) et 36%. Nous avons également réalisé un test de permutation en générant des ensembles de labels (i.e. l'identité des conditions) mélangés pour générer des motifs d'informations incohérents. Ce test est utilisé pour confirmer de manière empirique que le modèle de la loi bino-

miale est correct, c'est-à-dire qu'il n'y ait pas de biais dans le protocole ou les analyses. Nous avons obtenu des performances de classification en moyenne au niveau de chance pour toutes les méthodes de sélection de voxels.

5.3 Résultats

Nous présentons ici uniquement les résultats relatifs à l'optimisation des protocoles évènementiels rapides. Les résultats relatifs à l'optimisation des prétraitements et des analyses sont présentés dans le chapitre 7 Résultats méthodologiques.

5.3.1 Compromis entre quantité et qualité des échantillons

Nous avons réalisé des classifications avec les valeurs de $\hat{\beta}$ normales et discrétisées (Norm et Disc respectivement sur la Figure 5.3.1) avec les 4 méthodes de sélection des voxels, meilleurs T, meilleur F, RFE, sélection aléatoire et sans sélection. Nous observons que pour toutes les méthodes et pour les 4 expériences, les performances moyennes sont inférieures quand les valeurs de $\hat{\beta}$ sont discrétisées.

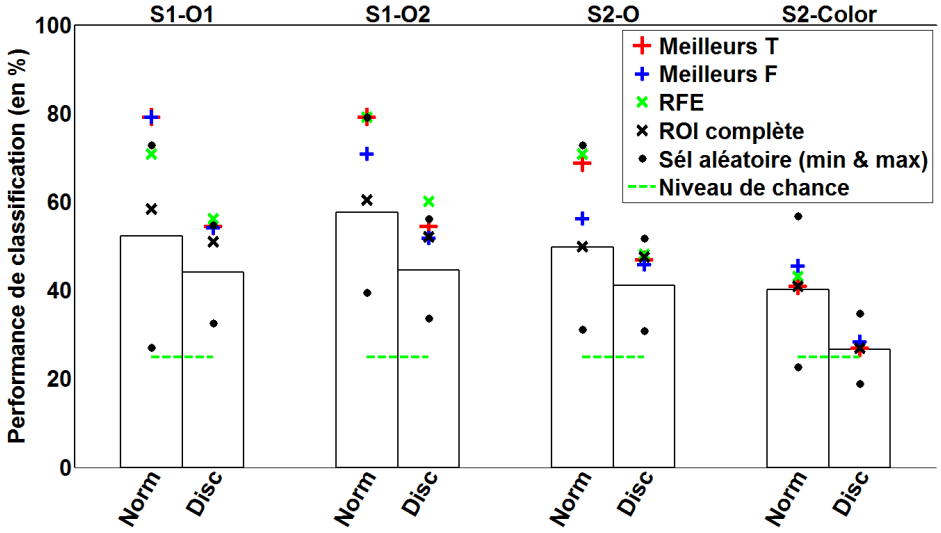


Figure 5.3.1 – Performances de classification avec les valeurs de $\hat{\beta}$ normales (Norm) et discrétisées (Disc). S1 et S2 représentent les performances de MR et JMH respectivement. O représente les sessions d'orientation. Les barres représentent les performances moyennes des 10000 itérations de la sélection aléatoire des voxels.

5.3.2 Combiner des sessions

Nous avons réalisé deux sessions du même protocole d'orientation chez le sujet MR. Nous présentons les performances de classification pour les sessions 1 et 2, et celles basées sur les valeurs de $\hat{\beta}$ estimées en combinant ces deux sessions (Figure 5.3.2). Nous avons trouvé des performances disparates en fonction de la méthode de sélection des voxels. Les performances de la session combinée sont en général similaires ou légèrement supérieures à celles des sessions simples.

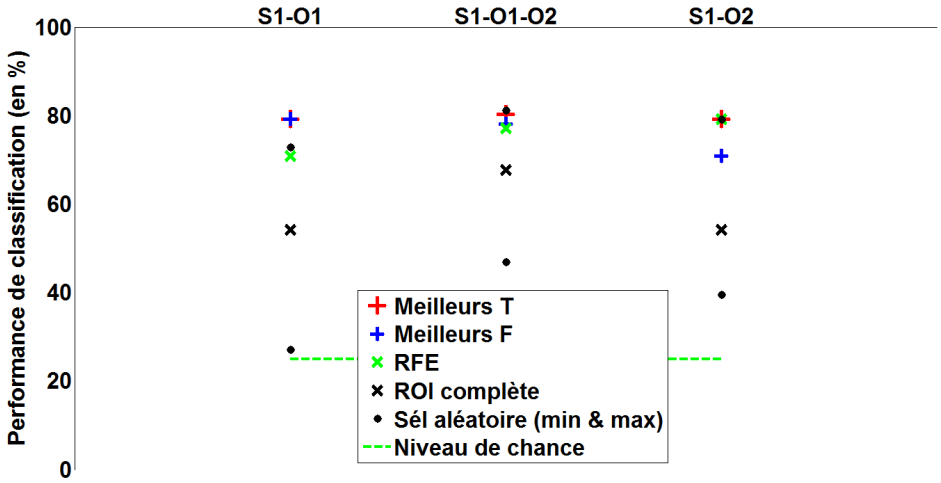


Figure 5.3.2 – Performances de classification pour les sessions d'orientations de MR (S1-O1 et S1-O2) et leur combinaison (S1-O1-O2).

5.4 Discussion

Les expériences préliminaires que nous avons réalisées avaient pour but de nous familiariser avec les analyses MVPA en tentant de répliquer des résultats de la littérature. Elles devaient également nous fournir des informations pour optimiser les paradigmes évènementiels rapides pour être utilisés avec les MVPA. Nous avons d'abord été en mesure de montrer que des classifieurs peuvent discriminer significativement au-dessus du niveau de chance 4 orientations et 4 couleurs dans un paradigme évènementiel rapide. Les performances dans le protocole d'orientation atteignaient 80 % de classifications correctes. Kamitani and Tong (2005) ne précisaient pas les performances qu'ils ont obtenues, mais seulement que leurs classi-

fieurs se trompaient très rarement. Nous avons cependant réalisé nos classifications dans une ROI prenant une grande partie du cortex occipital et non dans l'aire V1 uniquement. Les neurones de l'aire V1 répondent très fortement aux barres orientées. En utilisant une ROI qui contient une grande partie du cortex visuel, nous ajoutons de nombreux voxels non pertinents qui peuvent augmenter la quantité de bruit dans les échantillons. De plus, nous avons utilisé un paradigme évènementiel rapide alors que les travaux de Kamitani and Tong (2005) ont utilisé un paradigme bloc qui génère un ratio signal sur bruit plus élevé. Ces différences méthodologiques peuvent expliquer nos résultats.

Le protocole de couleur a généré des performances autour de 45 % de classification. Ces performances, bien que significativement supérieures à la chance, sont inférieures aux performances du protocole d'orientation. Brouwer and Heeger (2009) ont obtenu des performances de classifications élevées en discriminant 8 couleurs avec 73 % de précision dans V1 chez un sujet. Cependant sur 5 sujets, un était en dessous de 60 % et deux en dessous de 45 % de classification. Cela indique que les performances de discrimination de couleurs sont très variables d'un sujet à l'autre. En tout état de cause, il semble que les résultats empiriques indiquent que la classification des couleurs fonctionne moins bien que la classification des barres orientées. Par exemple Parkes et al. (2009) ont classifié 4 couleurs focales (rouge, vert, bleu, et jaune) avec 65% de précision dans l'aire V1, mais avec la chance à 50 % (ce sont les performances de chaque classifieur "un contre un" qui sont présentées). Nos performances ne semblent donc pas différer des résultats présentés dans la littérature d'autant plus que notre ROI ne nous permettait pas de nous focaliser sur des aires fonctionnellement définies.

Nous avons utilisé la méthode proposée par Mumford et al. (2012) afin d'augmenter le nombre d'échantillons fournis au classifieur mais en diminuant leur ratio signal sur bruit. Nous avons trouvé que les performances étaient fortement dégradées (11 % en moyenne) lorsque nous augmentions artificiellement le nombre d'échantillons avec l'utilisation de valeurs de $\hat{\beta}$ discrétisées. Mumford et al. (2012) ont trouvé qu'ils pouvaient améliorer les performances de quelques pour cent quand des ISI très courts (entre 0 et 4 secondes) étaient utilisés. Les résultats que nous avons présentés combinent des ISI de 3, 4.5 et 6 s (les tranches présentées par Mumford et al., 2012 sont de [0, 4], [2, 6], [4, 8] et [6, 10] secondes). Nous n'avions pas assez de présentation des stimuli pour réaliser des analyses satisfaisantes en générant des modèles pour chaque ISI que nous avons utilisé. Nous ne pouvons donc pas conclure que les valeurs de $\hat{\beta}$ discrétisées diminuent les performances quel que soit l'ISI. Une possibilité serait que les présentations avec un ISI de 4.5 et 6s dégradent les performances alors qu'elles sont meilleures avec un ISI de 3 s. Il semble néan-

moins crucial de prévoir suffisamment de présentations de chaque évènement afin de générer des estimations de valeurs de $\hat{\beta}$ avec un ratio signal sur bruit suffisant.

Nous avons réalisé deux fois le même protocole d'orientation sur le sujet MR. En combinant les deux sessions nous n'avons pas observé de gain important de performance par rapport à la meilleure session. Cela indique qu'en réalisant plus de sessions il est probable d'en obtenir une qui produit (par chance) de meilleures performances. Brouwer and Heeger (2009) ont indiqué dans leur étude qu'augmenter le nombre de sessions améliorait les performances (ils ont réalisé 3 à 5 sessions pour chacun de leurs 5 sujets). L'amélioration des performances est cependant faible en comparaison du temps passé. Il a fallu réaliser le même protocole une deuxième fois (soit doubler la durée totale d'acquisition) pour obtenir des performances similaires ou très légèrement supérieures à celle d'une étude individuelle. Nous pouvons supposer que ce faible gain est dû à une limitation des données réelles. En effet, les données réelles sont bruitées et il n'est pas possible d'améliorer indéfiniment les performances, à la manière d'un effet plafond. L'étape de réalignement entre les images qui transforme le signal par interpolation a pu aussi dégrader le signal. L'augmentation du nombre de sessions individuelles n'est également pas réalisable pour des études où de nombreux sujets doivent être inclus. Dans notre étude sur la synesthésie graphème-couleur nous avons fait passer nos tests à 40 sujets qui ont chacun réalisé 3 sessions IRM d'une durée d'une heure environ (les protocoles étaient différents pour chaque session, l'un d'entre eux étant le protocole testant spécifiquement la synesthésie). Il était très difficile en termes de temps, de coût et de confort de faire passer à chacun de ces sujets novices 2 à 4 sessions supplémentaires. Ainsi, dans de nombreuses études cognitives, il n'apparaît pas possible d'un point de vue pratique de se mettre dans des conditions de répétitions de protocoles pour obtenir de meilleures performances de classification, même si cela peut limiter les performances de classification obtenues, y compris dans notre étude sur la synesthésie.

Les résultats de notre étude indiquent qu'une seule session d'acquisition pour notre protocole évènementiel rapide pouvait être réalisée avec des performances acceptables. Pour estimer les valeurs de $\hat{\beta}$ il est important de conserver un bon ratio signal sur bruit (i.e. avoir suffisamment d'évènements pour chaque condition) tout en ayant estimé assez d'échantillons pour les classifications. Coutanche and Thompson-Schill (2012) ont réalisé des acquisitions en paradigme bloc. En manipulant la durée des blocs et des acquisitions, ils ont déterminé que les performances sont meilleures quand les blocs et les acquisitions sont plus courts. Nous nous sommes inspirés de cette architecture pour notre paradigme évènementiel rapide. Nous allons présenter en détail les matériels et méthodes de notre étude sur les

synesthésies et plus particulièrement de notre protocole évènementiel très rapide optimisé pour les MVPA dans le chapitre qui suit.

Chapitre 6

Matériels et Méthodes de l'étude synesthésie

6.1 Participants

Quarante sujets ont participé aux expériences, 20 synesthètes (16 femmes, âge moyen = 27.9, écart type = 5.5 ans) et 20 non-synesthètes (associés en genre, âge moyen = 28.5, écart-type = 4.3 ans). Les synesthètes ont été en partie recrutés par annonces sur internet (évènement facebook [1], lettre pôle Grenoble Cognition, Relais d'Information en Sciences de la Cognition – RISC). Sept synesthètes avaient précédemment participé à des expériences de psychophysique pour mes masters 1 et 2 (2008-2010). Des annonces dans les résidences universitaires de Paris avaient permis d'en recruter la majorité. Pour finir, certains nous avaient contactés directement en cherchant des informations sur les synesthésies.

Lorsqu'un synesthète potentiel nous contactait, nous lui demandions de remplir un questionnaire développé par J-M. Hupé (Annexe 8.3.2.1) et permettant de caractériser la ou les types de synesthésies du sujet en se focalisant sur des aspects phénoménologiques marquants (e.g. si le concurrent est décrit comme une image dans le champ visuel ou une image mentale). Si le sujet était synesthète graphème-couleur nous lui demandions également de nous fournir un document contenant les

1. A termes, 4000 personnes s'étaient inscrites pour partager l'évènement. Nous partageons ce chiffre afin de montrer la difficulté de trouver des synesthètes. Voir annonce en Annexe 8.3.2.1.

lettres et chiffres dans leur couleur (choisie avec la palette du logiciel de traitement de texte utilisé) et/ou une description précise des couleurs[2].

Nous procédions à un "retest" surprise de leurs associations lorsqu'ils venaient passer les expériences afin d'en vérifier la stabilité (en général quelques mois après le premier contact – Baron-Cohen et al., 1993; Asher et al., 2006). Pour ce faire, nous utilisions une version adaptée de la batterie de test d'Eagleman et al. (2007). Chaque graphème était présenté dans un ordre aléatoire et une palette permettait de choisir la couleur sur les 3 dimensions de luminance, saturation et teinte (Figure 6.1.1). Tous les synesthètes étaient extrêmement stables dans leur choix en ne faisant généralement pas plus d'une ou deux différences de choix (jugées par l'expérimentateur). Les synesthètes faisaient remarquer que certains graphèmes ont plusieurs couleurs associées (cette observation était souvent corroborée par les associations et descriptions qu'ils nous avaient envoyées). Ces graphèmes à multiples couleurs n'étaient jamais sélectionnés pour les expériences.

2. Une description du concurrent est souvent nécessaire car il peut être un mélange de couleur(s) et de textures. Voici plusieurs exemples venant des descriptions du synesthète MM48. "A : rouge sang. B : couleur foncée indéfinie, mais chaude, voire même huileuse. E : vert vif, vert feuille.". L'annexe 8.3.2.1 Répertoire des synesthésies de MM48 référence la liste complète de ses couleurs et de ses lettres. Elles ont également des personnalités précises (e.g. "A : rouge sang. Il est un peu comme le 1, le premier, un peu le chef. Il est bon et détaché des autres, à la manière d'un président qui inaugure les chrysanthèmes et accueille le dalaï-lama.").

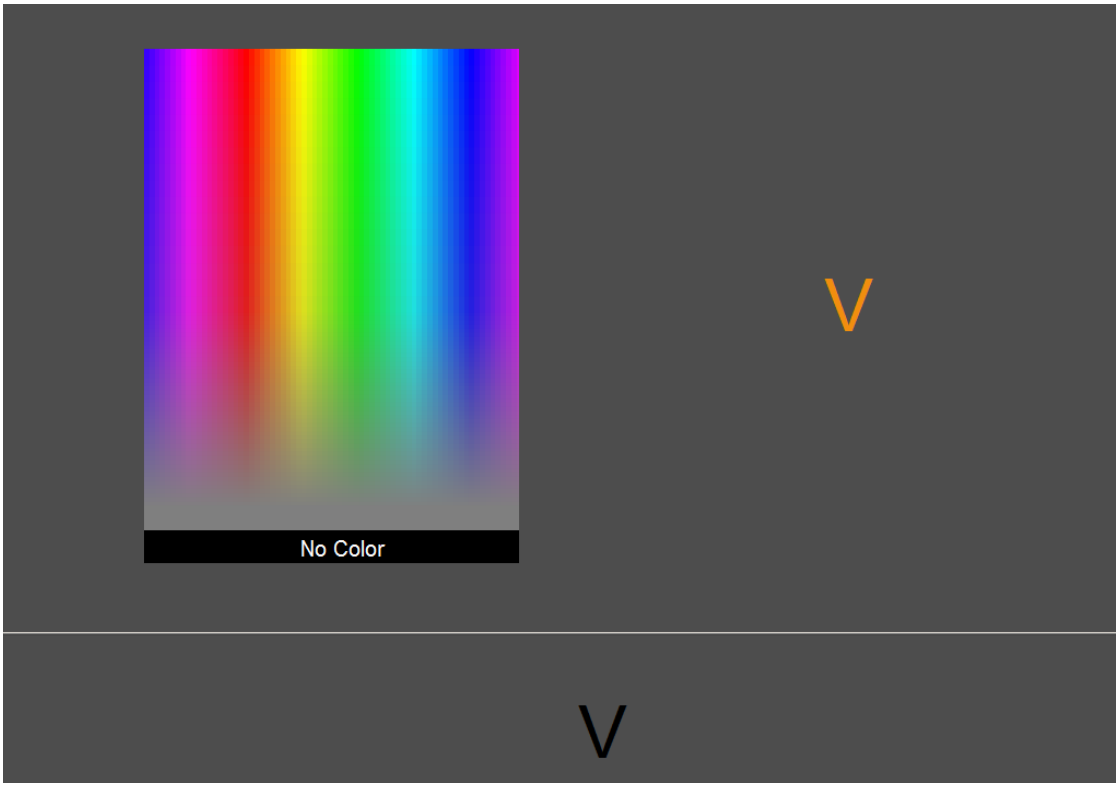


Figure 6.1.1 – Sélection des couleurs synesthésiques (inspiré de la batterie de test d'Eagleman et al., 2007). Un graphème (lettre ou chiffre) est présenté au centre de l'écran dans une couleur aléatoire. Une palette de couleurs dans l'espace HSL (Hue Saturation Luminance – Teinte Saturation Luminance en français) permet au sujet de sélectionner à la souris ou au clavier la couleur réelle qui correspond le plus à la couleur synesthésique du graphème. Au bas de la palette le sujet peut déclarer que le graphème en question n'a pas de couleur synesthésique. Le programme offre également la possibilité de présenter un carré de couleur plutôt que le graphème, les lettres en minuscule et majuscule, et de masquer la palette pour voir la couleur choisie sans être biaisé par les couleurs de la palette. Quand le sujet est satisfait de la couleur choisie, il presse la touche espace pour passer à l'essai suivant. Les 26 lettres et les 10 chiffres sont présentés dans un ordre aléatoire.

Tous nos sujets (synesthètes et contrôles) qui pouvaient passer des expériences IRM (voir Annexe 8.3.2.1 Questionnaire Médical pour passation d'IRM), possédaient une vision des couleurs normale (attestée par le test des 15 couleurs désaturées du Lanthony – voir Annexe Test des 15 couleurs désaturées du Lanthony), et une

vue normale ou corrigée (un système de lunette IRM compatible est disponible sur la plateforme IRM). La latéralisation manuelle était attestée par une version simplifiée du test d'Édimbourg (Annexe 8.3.2.1), et nous caractérisions également l'œil directeur du sujet. Tous les sujets ont signé un formulaire de consentement éclairé et ont passé un examen médical avec un médecin. Les sujets ont été indemnisés 100 euros pour leur participation à l'expérience. Nous demandions aux sujets de ne pas boire de café ou de thé avant les acquisitions car ces boissons contiennent des substances vasoconstrictrices qui diminuent la variabilité du signal enregistré.

6.2 Déroulement des expériences

Le protocole nécessitait 3 séquences d'acquisition d'environ 1h chacune et une session d'expériences psychophysiques supplémentaire d'1h pour les synesthètes. Il est fatiguant de réaliser plusieurs expériences dans la même journée (perte d'attention, difficulté à fixer l'écran de projection, endormissement), nous avons donc réalisé les expériences sur deux jours dans la majorité des cas[3]. L'ordre des sessions IRM et psychophysiques n'était pas fixé dans un ordre particulier pour des raisons d'agenda. En effet, la plupart des synesthètes étant venus de loin, nous organisions les sessions de manière à ce qu'ils puissent arriver et repartir sur les 2 jours impartis en aménageant des pauses d'au moins une heure entre les acquisitions IRM ; les sujets contrôles venaient compléter les créneaux inaccessibles aux synesthètes. Afin de réaliser les expériences rapidement pour le confort des sujets, M. Dojat manipulait le scanner et M. Ruiz contrôlait les présentations visuelles projetées aux sujets.

Une session consistait à obtenir des régions d'intérêt fonctionnelles qui nous serviraient de masques pour faire nos analyses (appelée session ROI par la suite). Cette session comportait un protocole de cartographie rétinotopique (composée de 3 acquisitions de 8 minutes chacune), un protocole "localiseur" des centres de la couleur (appelé Mondrian par la suite – 2 acquisitions de 3 minutes chacune), un protocole "localiseur" des aires LOC et VWFA (1 acquisition de 5 minutes), et une acquisition anatomique de Haute Résolution (HR). Afin que le sujet reste attentif, nous alternions les protocoles de la manière suivante :

— Cartographie rétinotopique : secteurs (sens anti-horaire)
— Localiseur : LOC/VWFA
— Localiseur : Mondrian (1)

3. Quatorze synesthètes habitaient en dehors de Grenoble (Paris, Toulouse, Bordeaux, Nantes etc.), nous les avons défrayé du voyage et d'une nuit d'hôtel.

— Acquisition anatomique HR
— Cartographie rétinotopique : secteurs (sens horaire)
— Localiseur : Mondrian (2)
— Cartographie rétinotopique : cercles (en extension ou en contraction)

Dans une autre session nous réalisions le protocole sur les synesthésies (appelée session synesthésie par la suite). Ce protocole était composé de 12 acquisitions fonctionnelles de 3 min 30 s et d'une acquisition structurale à haute résolution et Haut Contraste (HC), située au milieu de la session (après 6 acquisitions fonctionnelles). Une dernière session comportait des protocoles de connectivité structurale (Diffusion Tensor Imaging – DTI – 15 min) et fonctionnelle (à l'état de repos – resting state – 15 min). Une acquisition anatomique HC était également réalisée entre les deux. Dans chacune de ces sessions, une acquisition du champ magnétique statique B0 était réalisée juste avant l'acquisition anatomique. Ces cartes sont utilisées pour corriger les images EPI si des distorsions sont présentes. Pour les synesthètes, au début de l'une de ces 3 sessions (généralement la session réalisée en premier), nous sélectionnions 8 graphèmes pour lesquels le synesthète choisissait la couleur en se mettant en situation d'expérience dans le scanner (mais sans réaliser d'acquisition). Ces couleurs étaient ensuite utilisées dans la session synesthésie. Pour finir les synesthètes participaient également à une session de psychophysique dans laquelle ils sélectionnaient les couleurs synesthésiques de chaque graphème (26 lettres et 10 chiffres – 30 minutes) puis faisaient un protocole de Stroop adapté aux synesthésies (2 fois 15 min). Cette session était souvent réalisée en parallèle d'une session de connectivité afin de maximiser l'utilisation du planning (la session de connectivité ne nécessitait qu'un manipulateur aux commandes du scanner).

6.3 Séquences IRM

Nous avons acquis des images structurales et fonctionnelles sur un scanner corps entier Philips 3T Achieva avec une antenne tête 32 canaux. Le détail des séquences est résumé dans le tableau 6.1. Les données ont été extraites de la console IRM au format DICOM et Philips (PAR/REC). Les images DICOM ont été converties au format nifti 4D (3 dimension spatiales et une dimension de temps : i.e. une succession de volumes 3D acquis dans le temps) grâce au logiciel MRIconvert (à l'exception des acquisitions structurales et des cartes de champs B0 qui sont conservées au format 3D).

Acquisition	**Structurale**		**Fonctionnelle**			
Séquence	T1-3D TFE		EPI MS-FFE			
Nom	HR	HC	Rétinotopie	LOC/VWFA	Mondrian	Synesthésie
Temps de répétition	25 ms	25 ms	2000 ms			2500 ms
Temps d'écho	2.3 ms	3.7 ms	30 ms			
Angle de bascule	9°	15°	80°			
Bande passante	542.5 Hz/pixel	191.5 Hz/pixel	54.3 Hz/pixel			
Matrice d'acquisition	240x256x180		80 x 80 / 30 coupes			80 x 80 / 45 coupes
Résolution spatiale	1 x 1 x 1 mm		3 x 3 x 2.75 mm (0.25 mm espacement intercoupe)			
Dummy scans	Non		4			
Scan dynamiques	Non		236	196	100	87
Durée totale	4.31 min	9.41 min	8 min	6.32 min	3.28 min	3.475 min

Table 6.1 – Détails des séquences IRM utilisées dans les protocoles ROI et synesthésies. Dummy scans : scans acquis au début d'une séquence afin de laisser le signal RMN se stabiliser (ils ne sont pas utilisés dans l'analyse des données). HR : Haute Résolution. HC : Haut Contraste (Haute Résolution également). La séquence T1 HR a été développée à partir d'une séquence utilisée lors du projet AINSI [http ://thalie.ujf-grenoble.fr/ainsi/doku.php ?id=presentation :presentation] ; la séquence T1 HC a été développée par I. Troprès de la plateforme IRMage et D. Chéchin de Philips ; la séquence EPI a été développée par L. Lamalle de la plateforme IRMage.

6.4 Expériences

6.4.1 Cartographie rétinotopique

6.4.1.1 Protocole expérimental

L'organisation du système visuel est dite rétinotopique ; cela veut dire que chaque point du champ visuel capté par la rétine a une représentation spatiale sur la surface corticale (voir section 4.1 Cartographie rétinotopique des aires visuelles). Le protocole par "encodage de phase" est le plus communément utilisé pour réaliser la délinéation des aires rétinotopiques. Il consiste à présenter des stimuli dynamiques de manière continue à une fréquence donnée et à déterminer la phase pour laquelle les voxels répondent préférentiellement.

Deux types de stimuli sont utilisés : des secteurs (wedges) en rotation horaire et anti-horaire permettent de connaitre l'angle pour lequel les voxels répondent pré-

férentiellement (Figure 6.4.1 gauche) ; des cercles en expansion et en contraction permettent de connaitre l'excentricité pour laquelle les voxels répondent préférentiellement (Figure 6.4.1 droite). Ces stimuli sont composés de motifs noirs et blancs dont l'inversion (les parties noires deviennent blanches et *vice versa*) se fait à une fréquence de 2 Hz[4]. Un cycle complet des stimuli (360° pour les secteurs et le passage de l'excentricité maximale à minimale pour les cercles) se fait en 32 s. Quinze cycles étaient présentés au sujet pour une acquisition complète d'une durée de 8 min. Nous avons réalisé une acquisition pour les secteurs en rotation horaire, une pour les secteurs en rotation antihoraire et une pour les cercles (soit en expansion, soit en contraction, nous changions à chaque sujet) pour un durée totale de 24 minutes d'acquisition. Les cercles génèrent plus d'activité que les secteurs, et l'information d'excentricité extraite des cercles est moins cruciale pour la délinéation des aires visuelles que celle des secteurs (voir 6.4.1.3 Analyse de données). Nous n'avons donc réalisé qu'une seule acquisition pour les cercles, ce qui a également évité aux sujets de rester trop longtemps dans le scanner.

Les stimuli ont été construits en langage de programmation Matlab (script écrit par J. Warnking que nous avons modifié) et présentés avec le module Psychophysics Toolbox (Brainard, 1997) sur un Dell Precision fonctionnant avec Windows 7. Ils ont été projetés par un vidéoprojecteur (Epson EMP 8200) placé à l'extérieur de la salle de l'aimant, au travers d'une vitre transparente contenant une cage de Faraday. Un écran transparent recevait la projection. Le sujet la voyait par un système de miroir. Nous avons réalisé une calibration colorimétrique du vidéoprojecteur avec l'ordinateur de présentation à l'aide d'un spectrophotomètre (PR 650 PhotoResearch) afin de connaître les coordonnées des stimuli présentés dans l'espace de couleur standardisé CIE xyY 1931.

4. Cette alternance permet d'augmenter la stimulation du cortex visuel. Cela a cependant l'inconvénient de générer de nombreuses perceptions bistables, comme l'impression que les quadrants s'étendent vers l'extérieur ou l'intérieur dans le cas des secteurs.

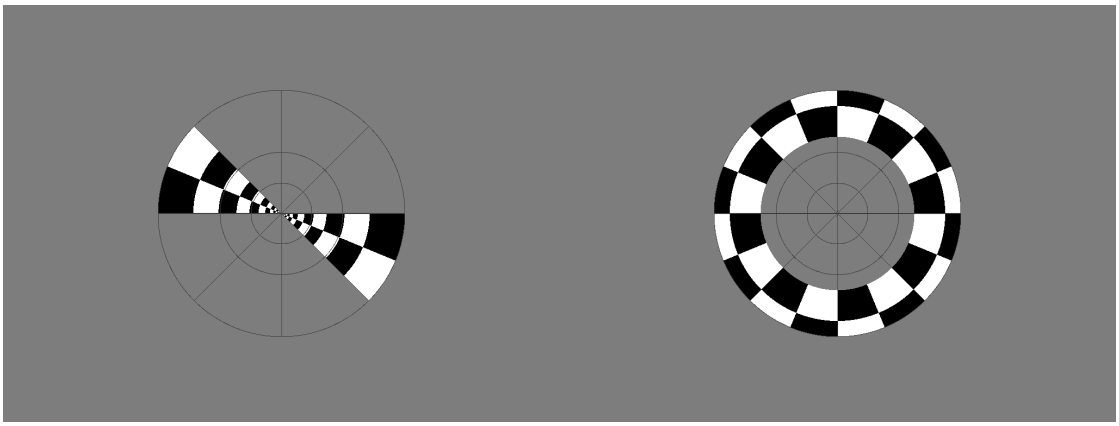


Figure 6.4.1 – Stimuli utilisés dans le protocole de cartographie rétinotopique. Gauche : secteurs générant des activations selon un angle défini sur 8° d'excentricité. Ces stimuli tournent dans le sens horaire ou anti-horaire et couvrent 360° d'orientations possibles. Droite : cercles générant des activations à une excentricité définie. Ces stimuli s'étendent ou se contractent et couvrent 8° d'excentricité.

6.4.1.2 Prétraitements IRM

Les prétraitements sont réalisés avec le module SPM8[5] de Matlab. Les images EPI de toutes les acquisitions de la session ROI ont été réalignées entre elles. Si des distorsions étaient observées au niveau du cortex occipital, une étape de correction basée sur les cartes de champs B0 acquises permettait de les corriger en parallèle du processus de réalignement. Cette étape de réalignement extrait également les paramètres de mouvement rigide de la tête (Rigid Head Motion Parameter – RHMP). L'acquisition anatomique HR était coregistrée (réalignement entre des images de différentes modalités) à l'image moyenne des images EPI. L'acquisition anatomique HC obtenue dans la session synesthésie était ensuite réalignée sur l'acquisition anatomique HR de la session ROI. L'acquisition anatomique HC est mieux segmentée que la HR grâce à son fort contraste entre matière grise et blanche. Les activations obtenues par les expériences d'IRMf sont acquises dans le volume cérébrale, c'est-à-dire en 3 dimensions. Il peut donc être difficile de présenter la totalité des résultats en une seule image. Les activations sont cependant cantonnées aux régions corticales. Le néo-cortex du cerveau humain est un unique feuillet de quelques millimètres d'épaisseur qu'il est possible de déplier. Le logiciel BrainVoyager permet d'isoler ce feuillet cortical et de l'aplatir afin de fournir deux images

5. (Statistical Parametric Mapping 8 – Wellcome Trust Centre for Neuroimaging)

qui représentent chacune un hémisphère cérébral. Les activations de l'ensemble du néo-cortex peuvent ainsi être projetées sur une seule image. Nous présentons les traitements que nous avons appliqués aux images anatomiques afin d'obtenir ces représentation planes.

L'image anatomique HC était ouverte avec le logiciel BrainVoyager après avoir été convertie au format approprié [6]. La première étape consistait à orienter l'image anatomique sur le plan CA-CP (Commissure Antérieure – Commissure Postérieure – Figure 6.4.2 (1)) [7] et extraire les paramètres de translation et de rotation afin de les appliquer sur les images fonctionnelles ensuite. L'anatomique HC est ensuite corrigée pour les inhomogénéités d'intensité de voxels entre matière blanche, matière grise et liquide céphalo-rachidien. Ce procédé permet de faciliter l'étape de segmentation entre ces trois volumes en générant une distribution moins bruitée des voxels dans l'image. Le crâne est également extrait durant cette étape. Les points d'intérêt de la boîte de Talairach sont sélectionnés (CA, CP, point antérieur, postérieur, dorsal, ventral, gauche et droite). Cette étape n'est nécessaire que pour la création d'un masque qui aide à la segmentation. La segmentation automatique des tissus cérébraux est ensuite lancée. Cela fournit une carte de la frontière matière grise/matière blanche (Figure 6.4.2 (2)). Cette carte est utilisée pour créer un maillage (reconstruction de la surface corticale en 3D – Figure 6.4.2 (3)). Ce maillage est lissé spatialement (Figure 6.4.2 (4)) et gonflé afin de faire disparaitre le relief que les gyrus et les sillons font à la surface du cerveau (Figure 6.4.2 (5)). Une coloration qui reproduit les gyrus et les sillons est appliquée dessus (Figure 6.4.2 (6)), puis 5 points le long du sillon calcarin sont sélectionnés. Cela génère plusieurs coupures et aplatit le cerveau (Figure 6.4.2 (7)). La carte produite est ensuite dépliée (Figure 6.4.2 (8)) puis corrigée pour les distorsions spatiales (il est impossible d'aplatir un objet sphérique sans le déformer – Figure 6.4.2 (9)). Cette procédure peut être réalisée un grand nombre de fois, en corrigeant le volume de frontière matière grise/matière blanche à chaque fois. La carte du cerveau déplié (ou sa version gonflée avec les gyrus et sillons marqués) peut alors être utilisée pour projeter les activations rétinotopiques.

6. Utilisation de la toolbox matlab "Neuroelf" combinée à des scripts codés par M. Ruiz.
7. Ces repères anatomiques facilement visibles sont utilisés pour que les cerveaux soient toujours dans la même orientation, particulièrement si ces cerveaux doivent être placés dans un repère normalisé pour des analyses de groupe (comme l'espace du MNI ou de Talairach et Tournoux).

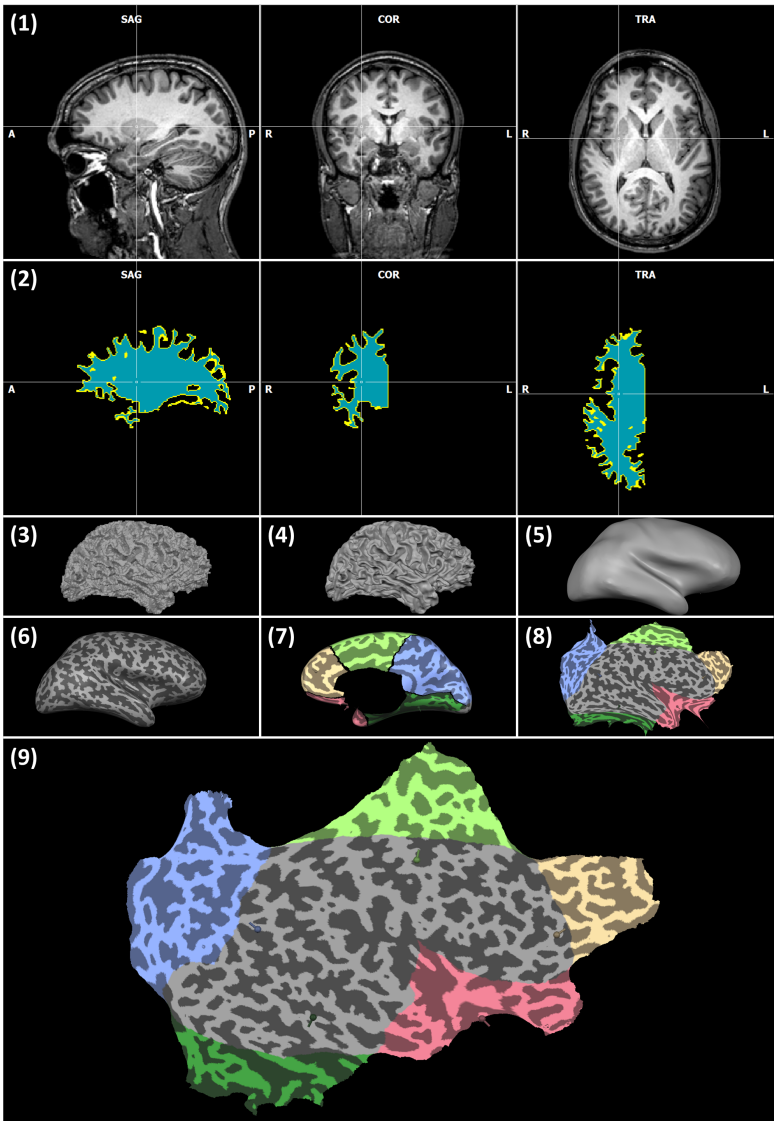


Figure 6.4.2 – Étapes pour créer les surfaces corticales aplaties dans BrainVoyager. (1) Cerveau aligné dans le plan CA-CP. (2) Masque de matière blanche pour l'hémisphère droit. (3) Maillage de la matière blanche dans la résolution des voxels en vue latérale extérieure. (4) Maillage lissé. (5) Maillage gonflé. (6) Application des courbures des gyrus et sillons. (7) Coupure le long du sillon calcarin en vue latérale interne ; les autres coupures sont appliquées automatiquement par BrainVoyager. (8) Surface corticale aplatie selon les coupures. Cela génère des distorsions spatiales. Les couleurs appliquées automatiquement par BrainVoyager servent à différencier la surface corticale latérale interne de la partie externe (en niveaux de gris). (9) Surface corticale de l'hémisphère droit aplatie après correction partielle des distorsions spatiales.

Les images EPIs des 3 acquisitions rétinotopiques (secteurs horaires, anti-horaires et cercles) sont converties au format BrainVoyager en appliquant les paramètres de translation et rotation obtenus sur l'anatomique HC dans le plan CA-CP. Les images sont ensuite lissées par un filtre passe-haut qui enlève les très basses fréquences (2 cycles pour 8 minutes d'acquisition soit 0.0021 Hz). Il est possible de s'affranchir de l'effet de la réponse hémodynamique en créant des acquisitions symétriques (par exemple dans le cas des secteurs horaires et anti-horaires), et en moyennant les images d'une séquence dont l'ordre a été inversé avec l'autre séquence (utilisation d'un script développé par J-M. Hupé). Il n'est pas possible de le faire avec les cercles car une seule acquisition était réalisée, mais cela génère seulement un décalage dans la phase de l'information projetée sur la carte anatomique aplatie (corrigeable manuellement et peu gênant dans l'utilisation que nous en avons).

6.4.1.3 Analyse de données

Pour analyser les données une corrélation croisée est réalisée entre le protocole et les données. Le protocole peut être représenté sous forme de sinusoïdes. Une population neuronale qui répond à une zone du champ visuel (champ récepteur) présente une activité maximale lorsque le stimulus est dessus (sinus = 1), et minimale lorsque le stimulus est à sa distance maximum par rapport à la position préférée (i.e. position orthogonale, 90°, à la position préférée pour les secteurs, et à 4° d'excentricité pour les cercles – sinus = -1). On considère que le signal enregistré peut être estimé par 16 sinusoides qui représentent 16 positions angulaires ou d'excentricités pour les secteurs et les cercles respectivement.

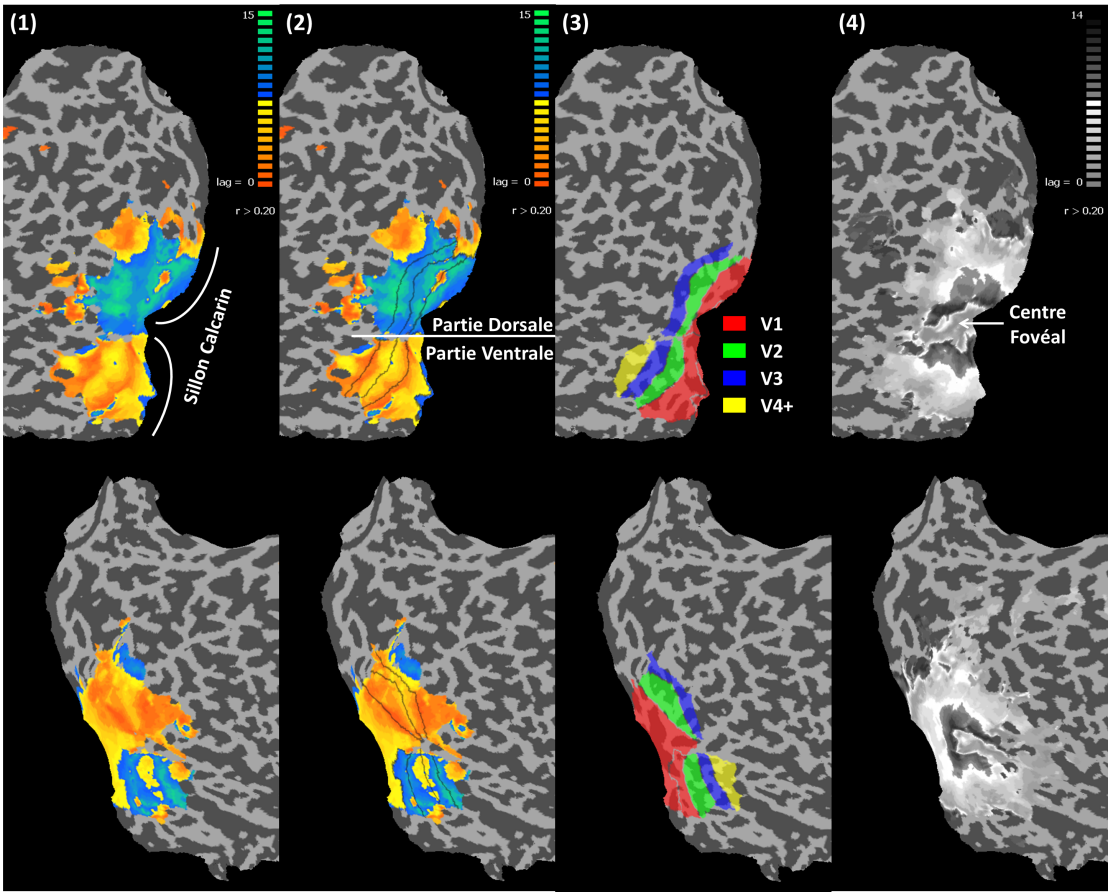


Figure 6.4.3 – Cartographie rétinotopique du sujet MM08 projetée sur la surface corticale aplanie. (1) Corrélation croisée du signal BOLD avec le protocole de présentation des secteurs. Les valeurs présentées sont supérieures à r=0.20. (2) Frontières entre les aires dessinées en appliquant les principes de base de la délinéation des aires rétinotopiques détaillées dans le corps du texte. (3) Représentation des aires obtenues après délinéation. (4) Corrélation croisée du signal BOLD avec le protocole de présentation des cercles. On observe que le centre fovéal est le point de rencontre entre les aires ventrales et dorsales. Les hémisphères gauches et droits sont présentés sur la ligne du haut et du bas respectivement.

Le résultat fournit une carte seuillée (à un minimum de 0.2 de corrélation) dont le code couleur indique la localisation angulaire et d'excentricité pour les secteurs et les cercles respectivement (Figure 6.4.3 (1, 4)). Pour les secteurs, les colorations jaunes et oranges déterminent une activation de l'hémichamp visuel supérieur (partie ventrale du cortex visuel rétinotopique) et les colorations bleue et verte

l'hémichamp inférieur (partie dorsale du cortex visuel rétinotopique). Ce code vaut pour l'hémisphère gauche uniquement car les secteurs sont doubles (Figure 6.4.1 gauche) ; la coloration est donc inversée pour l'hémisphère droit (comparer Figure 6.4.3 (1) haut et bas) . L'oscillation entre les maxima d'une paire de couleur (par exemple jaune-orange) délimite un quart-champ visuel. En effet, ces maxima délimitent les méridiens verticaux (changement d'hémichamp et donc d'hémisphère) et horizontaux du champ visuel. Le passage d'un méridien horizontal ne signifie pas systématiquement un changement sur l'axe dorso-ventral. Les aires de plus bas-niveau (V1, V2, V3) représentent effectivement des quart-champs visuels et le passage du méridien horizontal indique un passage de l'activation dans le quart champ opposé de la même aire sur l'axe dorso-ventral. En revanche des aires de plus haut niveau comme V4, VO1, VO2, V3A, V3B, LO1 et LO2 sont connues pour avoir une représentation d'un hémichamp complet (Wandell and Winawer, 2011). On observe donc un passage sur les couleurs jaunes-oranges et bleues-vertes après un maximum qui représente le méridien horizontal. Au-delà des connaissances théoriques nécessaires concernant l'enchainement des aires visuelles (voir section 4.1 Cartographie rétinotopique des aires visuelles). Les principes de bases de la délinéation rétinotopique sont :

— Dans les aires de bas-niveau (V1 à V4) les méridiens doivent être approximativement parallèles entre eux.
— Ils émanent tous d'un centre fovéal (utilisation de l'information d'excentricité des cercles).
— L'excentricité maximale des aires est délimitée entre l'activation conjointe obtenue par les secteurs et les cercles.

Ces règles simples sont cruciales car la variabilité inter-individuelle est très importante dans le cortex visuel. De plus le ratio signal sur bruit diminue progressivement au fur et à mesure que l'on avance dans la hiérarchie visuelle. Cela peut rendre l'information lacunaire. L'observation des activations obtenues chez nos 40 sujets montre qu'il n'est pas possible d'extraire avec une précision certaine les aires au-delà de V4 dans le cortex ventral et au-delà de V3 dans le cortex dorsal chez tous les sujets. Nous avons donc délinéé les frontières entre V1 et V2, V2 et V3 (en dorsal et ventral) et entre V3 et V3A/V3B/LO1 en dorsal et V4 et VO1/VO2 en ventral. En s'aidant des activations d'excentricité, nous avons délinéé les aires dans leur totalité en séparant cortex ventral et dorsal et hémisphères gauches et droites. Nous avons ainsi pu extraire ces aires et des combinaisons de ces aires sous forme de masques (voir section 6.4.3.3 Sélection des voxels).

6.4.2 Localiseurs

6.4.2.1 Protocoles

Mondrian

Les études IRM ayant mise en avant les centres traitant la couleur ont été présentées en section 4.2 Centres de couleurs. Nous avons utilisé une version modifiée du protocole historiquement développée par McKeefry and Zeki (1997) comme localiseur. Dans ce protocole, des images composées de plusieurs carrés colorés isoluminant (dont la chrominance moyenne donne une couleur grise) sont contrastées aux même images dont les carrés sont présentés en tonalités de gris isochrominants (dont la luminance moyenne est égale à celle des images colorées). Le protocole original de McKeefry and Zeki (1997) était un protocole bloc ; c'est-à-dire que les présentations de stimuli colorés et gris alternaient toutes les 30.4 s. Hupé et al. (2012a) ont utilisé une version évènementielle rapide du même protocole en présentant un nouveau stimulus toutes les 2.5 s et ont obtenu des résultats similaires. Le même protocole évènementiel a été utilisé pour notre étude. Nous avons cependant changé la géométrie des stimuli pour en faire des cercles (plus appropriés à la forme du champ visuel) composés de disques de couleurs ou achromatiques (Figure 6.4.4). Un programme [8] permettait de générer différents agencements pour les disques chromatiques et achromatiques (comparer le positionnement et la taille des cercles entre la Figure 6.4.4 gauche et droite). Parmi plusieurs centaines de stimuli générés (luminance moyenne = 40cd/m²), nous avons sélectionné 24 paires (un stimulus chromatique et sa version achromatique). Durant l'expérience, chaque stimulus apparaissait une seule fois pendant 1s et l'intervalle interstimulus était de 1.5 s. La séquence débutait par 10 s de fixation et se terminait par 10 s de fixation. Une condition de fixation apparaissait aussi souvent et pour la même durée que les conditions chromatiques et achromatiques (24*3*2.5+20 = 200 s = 3.20 min). Nous avons réalisé 2 de ces acquisitions par sujet. Les stimuli apparaissaient dans un ordre semi-aléatoire déterminé par un programme qui optimise le potentiel d'estimation du changement de signal à partir de la fonction de réponse hémodynamique (développé par M. Dojat – chaque acquisition avait une séquence optimisée différente).

8. écrit en langage Matlab par M. Ruiz avec l'aide de J. Warnking

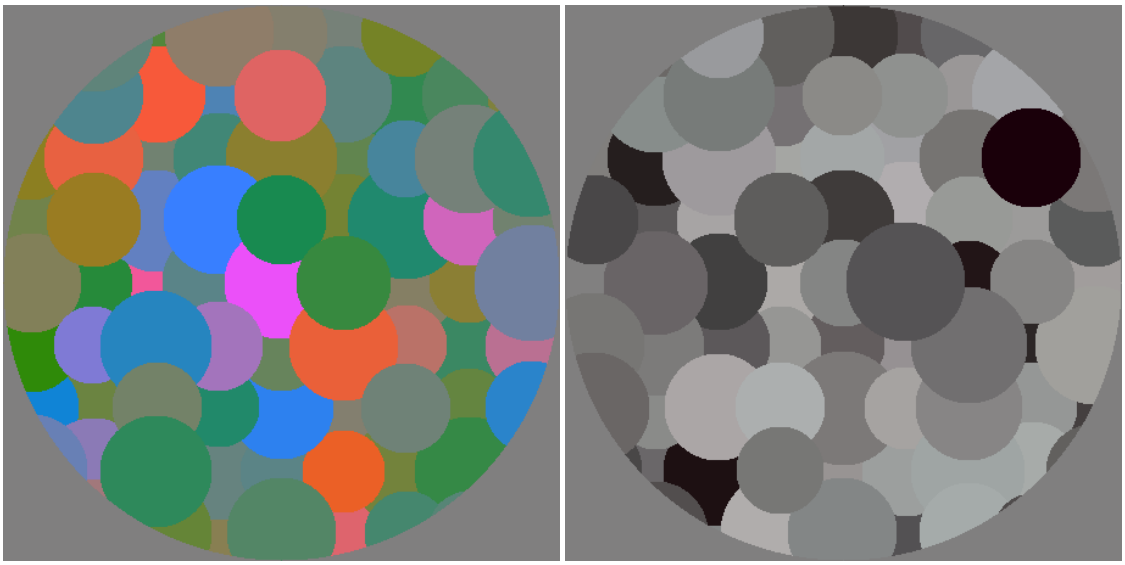


Figure 6.4.4 – Stimuli utilisés dans le protocole 'Mondrian'. Gauche : stimulus chromatique. Droite : stimulus achromatique.

LOC / VWFA

Le Complexe Latéral Occipital (ou Lateral Occipital Complex – LOC) est une région définie fonctionnellement par son engagement dans la reconnaissance des objets (Grill-Spector et al., 2001). Il se trouve principalement dans le cortex occipital latéral, mais s'étend également dans des aires du cortex visuel ventral dans les sillons fusiforme et occipitaux-temporaux. L'Aire de la Forme Visuelle des Mots (ou Visual Word Form Area – VWFA) est une région définie fonctionnellement par son engagement dans le traitement de séries de lettres (Dehaene and Cohen, 2011). Elle se trouve dans le cortex visuel ventral au niveau du sillon occipito-temporal. Les graphèmes, avant de véhiculer un sens, sont des objets visuels qui pourraient être traités dans le LOC et la VWFA.

Nous avons combiné un protocole permettant d'obtenir le LOC (mis en place dans l'équipe par Romain Bouet durant sa thèse) avec un protocole permettant d'obtenir la VWFA. Pour obtenir le LOC il faut contraster les activations générées durant la perception d'objets à celles durant la perception des mêmes objets non reconnaissables (l'image est pixélisée et les pixels sont mélangés – Figure 6.4.5). Pour obtenir la VWFA nous avons contrasté des pseudomots avec les mêmes images d'objets

pixélisés. Nous avons utilisé 48 images d'objets utilisés dans la vie courante, 48 images pixélisées et aléatoirement mélangées correspondantes et 48 pseudomots[9] de 5, 6 et 7 lettres (16 de chaque) respectant les fréquences moyennes d'apparition de lettres dans les mots de la langue française (e.g. "raita", "anrant", "detiles").

Figure 6.4.5 – Exemples d'images utilisées pour le protocole LOC/VWFA. L'image de droite est une version pixélisée et aléatoirement mélangée de l'image de gauche et dont les pixels ont été mélangés

Chaque catégorie (objets, objets pixélisés et pseudomots) est présentée en blocs de 32 secondes à raison de 1 stimulus par seconde. Les blocs apparaissent toujours dans le même ordre, "objets" suivis "d'objets pixélisés", suivit de "pseudomots". L'acquisition complète comprenait 4 fois cette séquence et se finissait par un écran de fixation pendant 8 secondes afin d'enregistrer l'activité générée par les dernières images (32*3*4 + 8 = 392 s = 6.24 min).

6.4.2.2 Prétraitements IRM

Une étape de slice timing était réalisée pour le protocole Mondrian uniquement. Les images EPI de toutes les acquisitions de la session ROI ont été ensuite réalignées entre elles. Si des distorsions étaient observées au niveau du cortex occipital, une étape de correction de ces distorsions basée sur les cartes de champ

9. Appelés aussi "non-mots" ou "logatomes". Ce sont des mots inventés qui ressemblent à la langue utilisée (ici le français) et en respectent les règles lexicales.

B0 acquises permettait de les corriger en parallèle du processus de réalignement (Fieldmap Toolbox de SPM8). L'acquisition anatomique HR était ensuite coregistrée à l'image moyenne des images EPI. Pour finir, un filtre de lissage spatial gaussien de largeur à mi-hauteur de 6x6x6 mm (soit 2 fois la taille des voxels) était appliqué.

6.4.2.3 Analyse de données

Un GLM (voir Définition formelle) a été réalisé sur les données des protocoles Mondrian et LOC/VWFA avec le module SPM de Matlab. Une matrice de dessin contient les informations du protocole pour estimer en chaque voxel les variations de signal BOLD (Figure 6.2). Les paramètres de variation de signal estimés $\hat{\beta}$ ont été utilisés afin de réaliser des statistiques univariées. Le module SPM8 permet de créer des contrastes entre des conditions selon une méthode soustractive. Par exemple pour trouver les régions activées visuellement dans le protocole Mondrian on contraste $(\hat{\beta}_{chromatique}+\hat{\beta}_{achromatique})-2\times\hat{\beta}_{fixation}$, alors que pour trouver les régions activées par les couleurs, on contraste $\hat{\beta}_{chromatique}-\hat{\beta}_{achromatique}$. Pour trouver les régions activées par la perception d'objet on contraste $\hat{\beta}_{objets}-\hat{\beta}_{objet\,pixélisés}$, et pour trouver les régions activées par les pseudomots on contraste $\hat{\beta}_{pseudomots}-\hat{\beta}_{objet\,pixélisés}$. Ce contraste est réalisé pour chaque voxel inclus dans le cerveau (SPM utilise un masque du cerveau). Ces contrastes permettent de réaliser les tests de Student correspondants (voir section 3.1.1.2).

Protocole	Conditions	Apparition (en s)	Durée (en s)	Cofacteurs
Mondrian	Chromatique	12.5, 27.5, 32.5, 37.5, 40, 50, 55, 57.5, 62, 62.5, 72.5, 82.5, 90, 92.5, 100, 102.5, 120, 122.5, 127.5, 130, 152.5, 167.5, 172.5, 175	0	3 translations (gauche/droite, dorso-ventral, antéro-postérieur)
	Achromatique	10, 17.5, 22.5, 45, 47.5, 52.5, 67.5, 70, 75, 77.5, 97.5, 105, 107.5, 112.5, 117.5, 132.5, 137.5, 145, 160, 165, 177.5, 180, 185, 187.5		
	Fixation	15, 20, 25, 30, 35, 42.5, 60, 80, 85, 87.5, 95, 110, 115, 125, 135, 140, 142.5, 147.5, 150, 155, 157.5, 162.5, 170, 182.5		3 rotations (tangage, roulis, lacet - pitch, roll, yaw en anglais)
LOC/VWFA	Objets	0, 96, 192, 288	32	
	Objets pixélisés	32, 128, 224, 320		
	Pseudomots	64, 160, 256, 352		

Table 6.2 – Exemples de matrices de dessin pour les protocoles Mondrian et LOC/VWFA : la matrice de dessin comprend les conditions du protocole, l'apparition de chaque évènement (on remarquera les apparition nombreuses et proches dans le temps dans le protocole Mondrian, caractéristique des paradigmes évènementiels rapides), leur durée (en paradigme évènementiel rapide et très rapides, la durée est mise à zéro car la présentation du stimulus est considérée comme impulsionnelle ; la durée pour un protocole bloc correspond à la durée d'un bloc), et les cofacteurs (le plus souvent on considère les paramètres de mouvements rigides de la tête obtenus par l'étape de réalignement des images, mais il est possible d'ajouter les clignements des yeux par exemple).

6.4.3 Synesthésies

6.4.3.1 Protocoles

Choix des couleurs synesthésiques

Le protocole synesthésie repose sur l'utilisation de 8 graphèmes (idéalement 4 lettres et 4 chiffres) appariés par similarité de couleur. Nous avons essayé d'obtenir 4 paires lettre/chiffre de couleurs, rouges, vertes, bleues et jaunes. Ce set idéal a été obtenu pour 13 synesthètes. Les autres couleurs utilisées étaient (orange,

violet, fushia et marron), et 2 synesthètes avaient des paires non mixtes (composées de 2 lettres – MM08 avait la paire I/Y pour la couleur jaune et MM48 la paire D/H pour vert). Pour obtenir les coordonnées RGB des couleurs, le synesthète était mis en condition dans l'IRM (si possible avant la première session d'IRM, ce qui lui permettait de découvrir l'environnement sans avoir la tête bloquée ou le bruit de la machine). A l'aide d'une manette de jeux vidéo à 10 boutons (rendue IRM compatible et reconnaissable comme un clavier par un ordinateur par O. Montigon, ingénieur électronicien sur la plateforme IRMage – Figure 6.4.6 droite) le sujet se déplaçait dans une palette de couleurs tridimensionnelle (présentée en périphérie) pour sélectionner la couleur d'un graphème présenté au centre de l'écran (Figure 6.4.6 gauche). A l'aide de 6 boutons le sujet augmentait ou diminuait les valeurs des phosphores Red, Green et Blue (RGB) ; les flèches directionnelles haut et bas augmentaient et diminuaient la luminance respectivement ; la flèche directionnelle gauche permettrait de masquer la palette ou la rendre visible (de cette manière le synesthète peut voir le graphème coloré sans être gêné par la palette de couleur) et la flèche directionnelle droite permettait de passer à l'essai suivant.

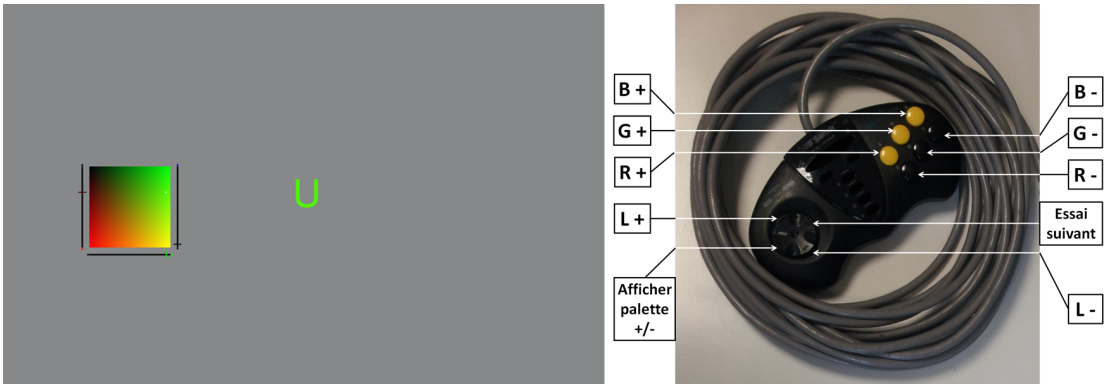


Figure 6.4.6 – Sélection des 8 couleurs synesthésiques (pour 4 lettres et 4 chiffres) pour le protocole synesthésie (script développé par M. Ruiz). Un graphème (lettre ou chiffre) est présenté au centre de l'écran dans une couleur aléatoire (gauche). Une palette de couleur dans l'espace RGB (Red, Green, Blue – Rouge, Vert, Bleu en français) permet au sujet de sélectionner la couleur réelle qui correspond le plus à la couleur synesthésique du graphème. Le programme offre également la possibilité de masquer la palette pour voir la couleur choisie sans être biaisé par les couleurs de la palette. Une manette IRM compatible a été développée pour les besoin du protocole par O. Montigon (droite). Les 6 boutons de droite servent à augmenter et diminuer les valeurs R, G et B. La croix directionnelle permet d'augmenter et de diminuer la luminance (modifie les 3 valeurs RGB à la fois) avec les touches haut et bas respectivement. La touche gauche permet d'afficher et de masquer la palette, et la touche de droite de passer à l'essai suivant.

Protocole IRM

Nous avons développé un protocole IRMf sur un paradigme évènementiel rapide adapté aux analyses multivariées. Des expériences préliminaires nous ont permis de déterminer le meilleur compromis entre nombre de paramètres $\hat{\beta}$ estimés et la qualité de leur estimation (voir section 5 Optimiser les protocoles évènementiels très rapides).

Stimuli

Les stimuli présentés étaient basés sur les choix des synesthètes (section 6.4.3.1 Choix des couleurs synesthésiques) : des lettres, des chiffres, des cercles concen-

triques dynamiques aux couleurs des lettres et aux couleurs des chiffres. Les stimuli étaient présentés au centre de l'écran et occupaient 2° d'excentricité maximale. Les lettres et les chiffres étaient présentés en police d'écriture "Helvetica" et en majuscule pour les lettres. Les cercles de couleur concentriques alternaient entre couleur synesthésique et couleur du fond à 3 cycles/degrés sur une base de fonction périodique carrée[10] et changeaient à une fréquence de 6Hz avec une phase aléatoire. L'ensemble de la zone entre 0 et 2° d'excentricité était donc stimulée à un moment donné. Le fond était un gris neutre à mi-chemin entre la luminance minimale et maximale du vidéoprojecteur (CIE xyY : 0,29 0,3 77,4).

10. Cela permettait de ne présenter que deux couleurs à l'écran (la couleur de la lettre ou du chiffre et la couleur du fond), mais présentait l'inconvénient de donner un aspect crénelé aux stimuli. Ce n'était pas visible par le sujet, mais l'absence de lissage en bordure des cercles entraînait des perceptions de traits illusoires partant du centre vers la périphérie. La présentation des images dans une phase aléatoire a pu réduire considérablement cet effet.

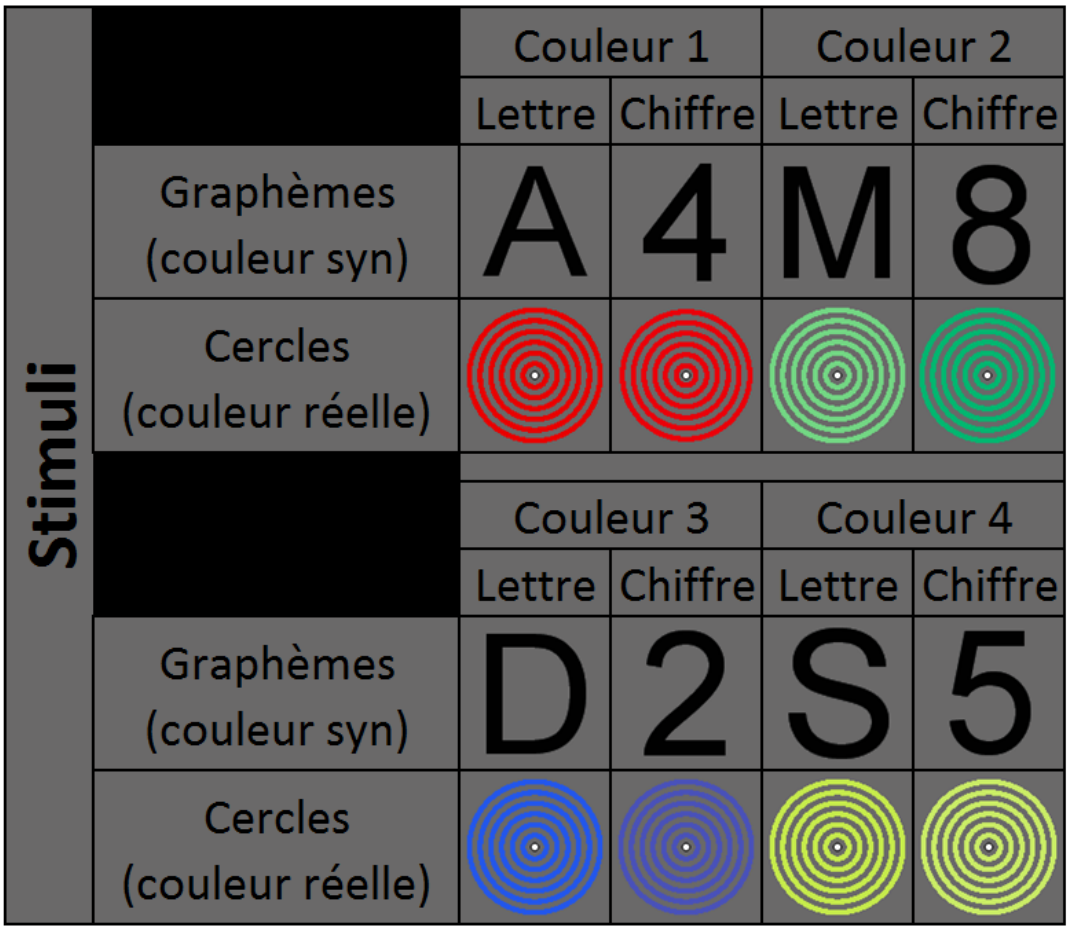


Figure 6.4.7 – Exemple d'un ensemble de stimuli. Les couleurs on été choisies par le synesthète MM39. Cet ensemble a été utilisé pour le sujet contrôle MM44.

Chaque type de stimulus (lettre, chiffre, cercle de couleur des lettres et cercle de couleur des chiffres) était présenté dans des acquisitions indépendantes (Figure 6.4.8). Une acquisition était composée de 3 blocs d'une minute de paradigme évènementiel séparés par 10 secondes de fixation. Dans chaque bloc, chaque condition (par exemple les 4 chiffres et les essais de fixation) était présentée 6 fois. Un essai commençait par une fixation de 1s±333 ms (Inter-Stimulus Interval – ISI) puis le stimulus était présenté pendant 1 s. Le sujet devait appuyer sur un bouton quand la même condition (dans notre exemple, le même chiffre) apparaissait deux fois de suite (si le même chiffre apparaissait 3 fois de suite, il devait donc appuyer une fois après les deux premières présentations, et une fois après la dernière). Une acquisi-

tion durait 3min30s et il y avait 3 acquisitions pour chaque type de stimulus. Cela donnait un total de 12 acquisitions pour les 3x4 types de stimulus.

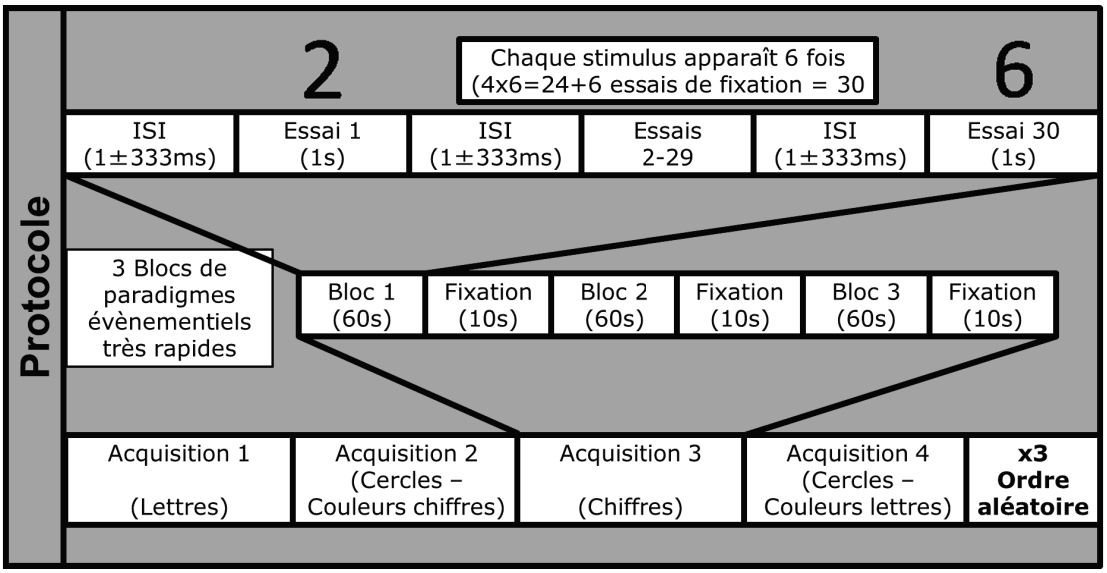


Figure 6.4.8 – Protocole expérimental de l'expérience synesthésie. La ligne du bas décrit les types d'acquisition, la ligne du milieu l'organisation des blocs dans une acquisition, et la ligne du haut l'organisation d'un bloc.

6.4.3.2 Prétraitement IRM

Les prétraitements étaient similaires à ceux du protocole Mondrian à l'exception du lissage spatial (voir 6.4.2.2 Prétraitements IRM). Les classifications ont été réalisées avec des données non lissées spatialement. L'effet du lissage spatial a été testé avec des filtres gaussiens de largeur à mi-hauteur de 3x3x3 mm (taille du voxel), 6x6x6 mm et 9x9x9 mm. Il a été appliqué après l'étape de réalignement des images, avant de réaliser le GLM.

6.4.3.3 Analyse de données

Sélection des voxels

Les voxels d'intérêt pour les MVPA ont été sélectionnés en deux étapes : en utilisant un masque de régions d'intérêt et en se basant sur des tests statistiques univariés.

La session ROI a permis d'obtenir la carte des aires rétinotopiques chez chaque sujets des aires V1, V2, V3 (en ventral et dorsal) et V4+ (V4, VO1 et VO2) pour les hémisphères gauche et droit, les centres de la couleur par le protocole Mondrian, et le LOC et la VWFA. Nos analyses se sont focalisées sur les aires rétinotopiques. Nous avons créé un ensemble cumulant les aires V1 à V4 uniquement ventrales (appelé rétinotopie ventrale) et un ensemble avec les aires V1 à V4 (contenant leurs parties ventrales et dorsales, mais non cumulées). Ces aires ont été converties en masques (les voxels prennent la valeur 1 dans l'aire et 0 partout ailleurs) puis alignées sur les données de la session synesthésie pour les analyses MVPA. La cartographie rétinotopique étant réalisée en résolution 1 x 1 x 1 mm, une étape supplémentaire de transformation des masques en résolution 3 x 3 x 3 mm était nécessaire. Des masques venant de l'atlas Anatomy ont également été utilisés pour obtenir des régions visuelles ventrales plus avancées. Le gyrus lingual, le cortex fusiforme temporo-occopital et le gyrus fusiforme occipital ont également été transformés de l'espace MNI à l'espace des acquisitions de la session synesthésie.

Classification

Les classifications ont été réalisées avec l'algorithme Support Vector Classification (SVM) du module scikit-learn version 0.14 en langage de programmation Python. L'heuristique de classification était "un contre un". Nous avons utilisé deux types de validations croisées : "laisser une acquisition de côté" et "entraîner et tester sur deux modalités différentes". La première consiste à entraîner sur toutes les acquisitions moins une et de tester sur l'acquisition restante. Toutes les combinaisons possibles sont réalisées et la moyenne des performances sur l'ensemble des combinaisons est calculée. Ce schéma a été réalisé sur les classification des couleurs réelles et des graphèmes : les 3 acquisitions des cercles de couleur des lettres et des chiffres (ou les acquisitions des lettres et des chiffres dans le cas des graphèmes) sont combinées. Le classifieur est entraîné sur 5 acquisitions et testé sur la dernière. Le deuxième type de validation croisée consiste à entraîner sur toutes les acquisitions d'une modalité et de tester sur une autre. Par exemple, le codage partagé des couleurs réelles et synesthésiques se base sur l'entraînement d'un classifieur sur toutes les acquisitions des cercles de couleur et le test sur toutes les acquisitions de graphèmes (et *vice versa*). Le codage des couleurs synesthésiques est réalisé en entraînant sur les lettres et en testant sur les chiffres (et *vice versa*).

6.4.4 Psychophysique

Nous avons utilisé l'expérience de Stroop pour synesthètes pour obtenir un marqueur objectif de la force d'association entre un inducteur (le graphème) et son concurrent (la couleur synesthésique). Le protocole détaillé et les méthodes d'analyse de cette expérience sont dans l'article de Ruiz et Hupé (2014 – soumis – voir Annexe 8.3.2.1). En revanche, sur nos 20 sujets synesthètes, 8 ont passé le protocole en vision centrale (les graphèmes étaient toujours présentés au niveau de la croix de fixation), pour un nombre d'essais divisés par 2. Les autres ont passé la version latéralisée du protocole. Pour nos expériences IRM, 5 sujets synesthètes avaient déjà passé le protocole latéralisé pour l'étude Ruiz et Hupé (2014). Nous pourrons vérifier sur de nouveaux sujets si les tailles d'effet sont similaires et la stabilité de cette mesure à 4 ans d'intervalle (les expériences de Ruiz et Hupé (2014) ont été réalisées en 2009-2010).

6.5 Enregistrement oculaire

Hupé et al. (2012b) ont montré que les clignements des yeux entraînaient des activations massives de la périphérie des aires visuelles de bas-niveau. Prendre en compte les clignements des yeux comme covariable de non-intérêt dans la matrice de dessin, permettait d'améliorer le pourcentage de variance expliquée dans le GLM et les analyses statistiques. Nous avons donc enregistré la position de l'œil des sujets ainsi que les clignements grâce à un système ASL situé dans la salle IRM. Grâce à un système de miroir, un faisceau infra-rouge est envoyé au travers d'un trou dans l'écran de projection dans l'œil gauche du sujet et une caméra infra-rouge enregistre le signal réfléchi. Cela permet d'enregistrer le reflet cornéen ainsi que la taille de la pupille. Lorsque le sujet cligne des yeux, le signal est perdu. Ce système permet à la fois de vérifier si le sujet est attentif à la tâche, s'il fixe correctement la croix de fixation et d'enregistrer les clignements des yeux. Il est en revanche très difficile à mettre en place, et de nombreux problèmes (non détection du trigger de l'IRM, support du dispositif instable, stimuli trop lumineux rendant la pupille trop petite) ont rendu soit l'acquisition des données impossible, soit le signal trop bruité pour être utilisable pour un certain nombre de sujets (nous n'avons pas encore traité l'ensemble de ces données, il n'est donc pas possible de fournir une estimation de la quantité de données utilisables). Ces données peuvent être utilisée comme cofacteur de non intérêt dans la matrice de dessin pour enlever les activations corrélées aux clignements. Un module Matlab écrit par J-M. Hupé (basé sur le module ILab de Gitelman, 2002) permet de nettoyer le signal automatiquement (et manuellement)

et d'en extraire les occurrences, la durée des saccades oculaires et les clignements des yeux.

Chapitre 7

Résultats méthodologiques

Les MVPA font face à de nombreux défis méthodologiques dont certains ont été présentés dans le chapitre 3 Les analyses en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. Nous nous sommes focalisés sur l'optimisation du pré-traitement des données et plus particulièrement sur l'effet du lissage spatial. Nous avons également travaillé sur l'optimisation de la méthode de sélection des voxels et sur les effets de la combinaison de ROIs. Les résultats présentés sont issus de trois études : notre étude pilote, l'étude synesthésie et une étude basée sur les données de Grabski et al. (2013). Il est en effet important de vérifier que nos travaux méthodologiques soient applicables sur différentes études. Pour chacune des analyses que nous présentons, les classifications ont été réalisées avec les paramètres qui ont permis d'obtenir les meilleures performances. Seul le paramètre étudié variait, toutes choses étant égales par ailleurs.

7.1 Optimiser les pré-traitements des données : lissage spatial

Le lissage spatial des données IRM est couramment utilisé dans les analyses classiques afin d'augmenter le ratio signal sur bruit des voxels. Il permet également de rendre la distribution des données plus normale et donc de mieux satisfaire les contraintes de normalité des tests statistiques. Pour les analyses de groupe il permet d'atténuer les différences anatomo-fonctionnelles entre les sujets. L'application d'un lissage spatial sur des données analysées par MVPA n'a cependant pas donné

des résultats cohérents dans la littérature (voir section 3.3.3 Lissage spatial). Nous avons testé l'effet du lissage spatial sur des données venant de 3 études différentes. Pour chaque étude les performances de classification étaient calculées pour chaque sujet indépendamment, puis utilisées pour réaliser une statistique de groupe (à l'exception de la troisième étude qui présente les résultats de chaque sujet).

7.1.1 Étude synesthésie

Nous avons essayé de déterminer l'influence du lissage spatial des motifs et de la sélection des voxels sur les performances de classification. Trois filtres gaussiens de largeur à mi-hauteur de 3, 6 et 9 mm isométriques ont été appliqués aux données des cercles de couleurs. Le lissage a été appliqué aux données prétraitées qui servaient à estimer les valeurs de $\hat{\beta}$. Cela a permis de générer des motifs et des contrastes F (différence entre les conditions) pour la sélection des voxels (abrévié FS pour Feature Selection) à partir de données lissées. Nous avons créé un plan factoriel entre taille du lissage des motifs (3 tailles) et le type de données sur lesquelles le lissage était appliqué (motifs seuls, valeurs de FS seules, et sur les deux – Tableau 7.1). Les valeurs de FS étaient lissées avec le même filtre que les motifs correspondants (par exemple les motifs lissés avec le filtre de 6mm ont été classifiés avec une FS non lissée et une FS lissée à 6 mm).

Dessin Factoriel		Lissage		
		3 mm	6 mm	9 mm
Type données	Motif seul	Motif 3 / FS 0	Motif 6 / FS 0	Motif 9 / FS 0
	FS seule	Motif 0 / FS 3	Motif 0 / FS 6	Motif 0 / FS 9
	Les deux	Motif 3 / FS 3	Motif 6 / FS 6	Motif 9 / FS 9

Table 7.1 – Dessin factoriel du niveau de lissage des motifs et des FS.

Nous avons ainsi réalisé une ANOVA à mesures répétées avec pour variables dépendantes la performance de classification des cercles de couleurs et pour variable indépendantes le lissage des motifs (3 tailles), le type de données sur lequel le lissage est appliqué (motifs seuls, valeurs de FS seules, et sur les deux) pour 40 sujets (20 synesthètes et 20 non synesthètes groupés ensemble ; aucune différence n'a été observée entre les deux groupes pour la classification des cercles de couleur)

et 5 aires corticales (le gyrus fusiforme et lingual de l'atlas AAL, et le gyrus lingual, fusiforme occipital et le cortex fusiforme temporo-occipital de l'atlas Anatomy). Il n'est pas possible d'inclure les performances obtenues sans lissage des motifs et des FS dans le plan factoriel (les valeurs de FS ne sont jamais lissées). Nous avons donc retranché les performances obtenues sans lissage des motifs à celles obtenues avec un lissage pour chaque sujet et chaque aire. L'ordonnée à l'origine du modèle (intercept) nous indique si les performances sont significativement différentes des performances obtenues sans lissage.

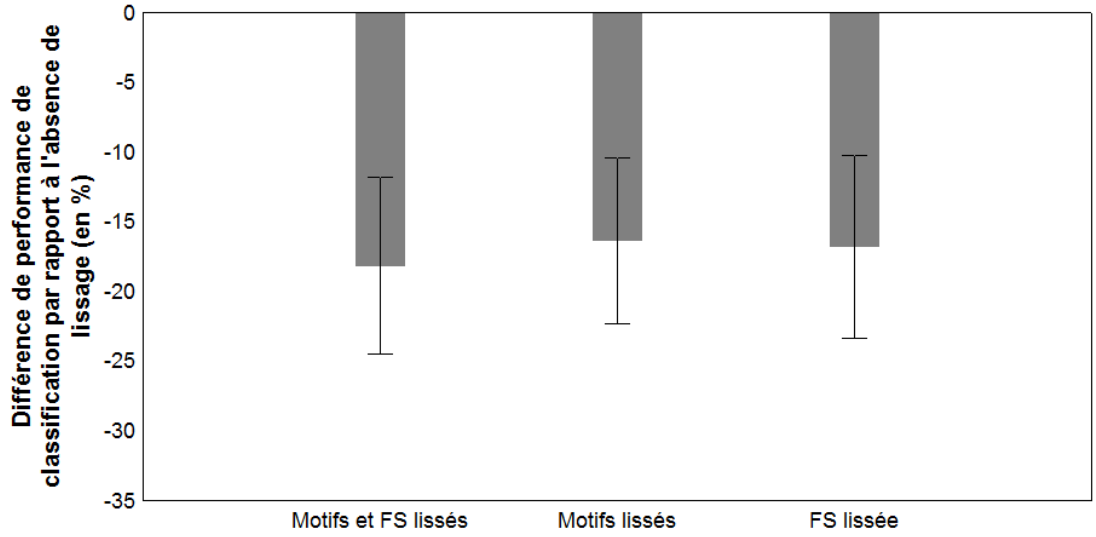


Figure 7.1.1 – Effet du lissage spatial lorsqu'il est appliqué sur les motifs et les valeurs de FS, les motifs seuls et les valeurs de FS seules. L'axe des ordonnées représente la différence avec l'absence de lissage spatial. Les barres d'erreur représentent un intervalle de confiance (IC) de 95 % sur les performances des sujets.

Nous avons trouvé un effet principal de l'application d'un lissage spatial (que ce soit sur les motifs, les valeurs de FS ou les deux en même temps). Les performances étaient significativement inférieures à celles sans lissage ($F(1, 38) = 503$, $p < 10^{-6}$, ${}_p\eta^2 = 0.93$ moyenne : -17.0 %, moyenne des Intervalle de Confiance – IC – de 95 % : [-23.2 % -11.0 %]). Il y avait un effet principal du type de données sur lesquelles le lissage est appliqué ($F(2, 76) = 9.2$, $p < 0.001$, ${}_p\eta^2 = 0.19$ – Figure 7.1.1). Un test *post hoc* indiquait que les performances quand les motifs et les valeurs de FS sont lissés sont significativement inférieures à celles d'un lissage des motifs ou des valeurs de FS uniquement (test de Tukey, $p < 0.001$). Il y avait également un effet principal de la taille du lissage ($F(2, 76) = 497$, $p < 10^{-6}$, ${}_p\eta^2 = 0.93$ – Figure 7.1.2).

Un test *post hoc* indiquait que les performances se dégradent avec l'augmentation de la taille du filtre. Les performances avec le filtre de 9 mm isométrique étaient significativement inférieures à celles obtenues avec le filtre de 6 mm qui étaient significativement inférieures à celles obtenues avec le filtre de 3 mm (test de Tukey, tous les $p < 0.001$). L'IC de 95 % pour le filtre de 3mm isométrique était [-5.3 % -14.7 %]. Nous avons réalisé les mêmes analyses pour les classifications des lettres et des chiffres. Des dégradations des performances du même ordre ont été observées avec le lissage spatial.

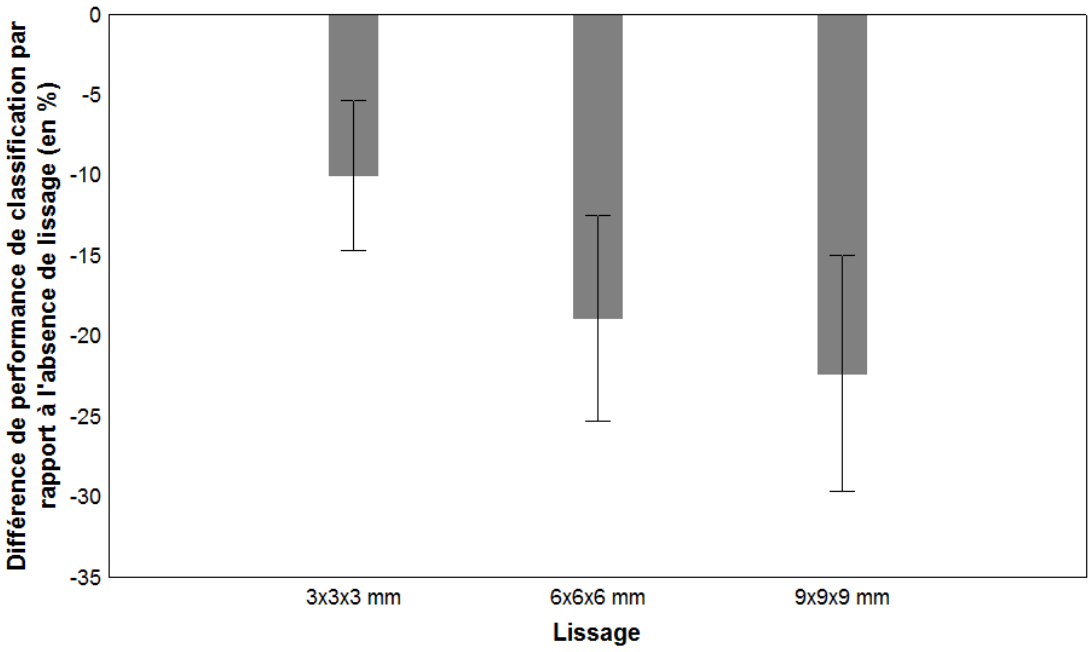


Figure 7.1.2 – Effet de la taille du filtre de lissage spatial. Des filtres isométriques de 3, 6 et 9 mm ont été appliqués. L'axe des ordonnées représente la différence avec l'absence de lissage spatial. Les barres d'erreurs représentent un IC de 95 % sur les performances des sujets.

7.1.2 Étude parole

Nous avons testé l'influence du lissage spatial sur des données provenant d'une étude sur les base neurales de la perception et de la production de la parole (Grabski et al., 2013). Un lissage spatial isométrique de 3, 6 et 9 mm a été appliqué sur les données prétraitées de l'étude sur la production des voyelles du français. Dans

cette étude, les sujets devaient prononcer 9 voyelles qui leur étaient présentées visuellement (voir la section matériel et méthodes de cette étude en Annexe 8.3.2.1 Matériels et Méthodes de l'étude de G. Grabski et M. Sato..). Une ANOVA à mesures répétées a été réalisée avec pour variables dépendantes les performances de classification des 9 voyelles présentées dans l'étude (chance à 11 %) et comme variables indépendantes la taille du filtre de lissage spatial et 5 régions d'intérêt (la voie dorsale – composée du gyrus inféro-frontal (*pars orbitalis*), le cortex auditif primaire, le cortex infero-pariétal ventral et le gyrus supérieur temporal postérieur – la voie dorsale moins le cortex auditif primaire, la voie dorsale moins le cortex auditif primaire et avec le sulcus intra-pariétal, la voie dorsale avec le sulcus intrapariétal, et toutes ces régions ensembles). Nous avons trouvé un effet principal de la taille du filtre de lissage ($F(3, 39) = 16.5$, $p < 0.05$, $_p\eta^2 = 0.56$ – Figure 7.1.3). Un test *post hoc* n'a pas révélé de différence entre l'absence de filtre et un filtre de 3 mm, mais des performances significativement inférieures pour les filtres de 6 mm et 9 mm par rapport à l'absence de filtre et un filtre de 3 mm (test de Tukey, $p < 0.05$).

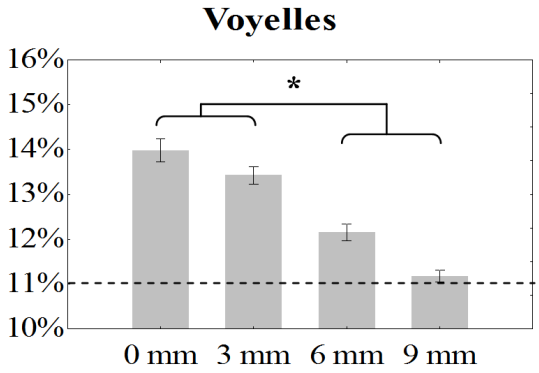


Figure 7.1.3 – Effet de la taille du filtre de lissage spatial. Aucun filtre et des filtres isométriques de 3, 6 et 9 mm ont été appliqués. L'axe des ordonnées représente les performances de classification (en pour cent) et le niveau de chance est présenté en pointillé. Les barres d'erreurs représentent l'erreur type calculée sur 11 sujets.

7.1.3 Expériences préliminaires

Nous avons réalisé des classifications avec les valeurs de $\hat{\beta}$ obtenues avec des données lissées à 4, 6 et 8 mm isométriques avec les 4 méthodes de sélection des voxels, meilleurs T, meilleurs F, RFE, sélection aléatoire et sans sélection (expériences préliminaires : voir méthodologie en section 5.2 Matériels et Méthodes).

Dans les sessions d'orientation, nous avons trouvé que la sélection aléatoire des voxels produisait de meilleures performances maximales avec l'application du lissage spatial. En revanche, les autres méthodes de sélection indiquaient une diminution des performances avec l'augmentation de la taille du filtre de lissage. Les performances obtenues pour la session couleur indiquaient une diminution des performances maximales avec la sélection aléatoire des voxels. Une diminution plus importante était observée pour les autres méthodes de sélection.

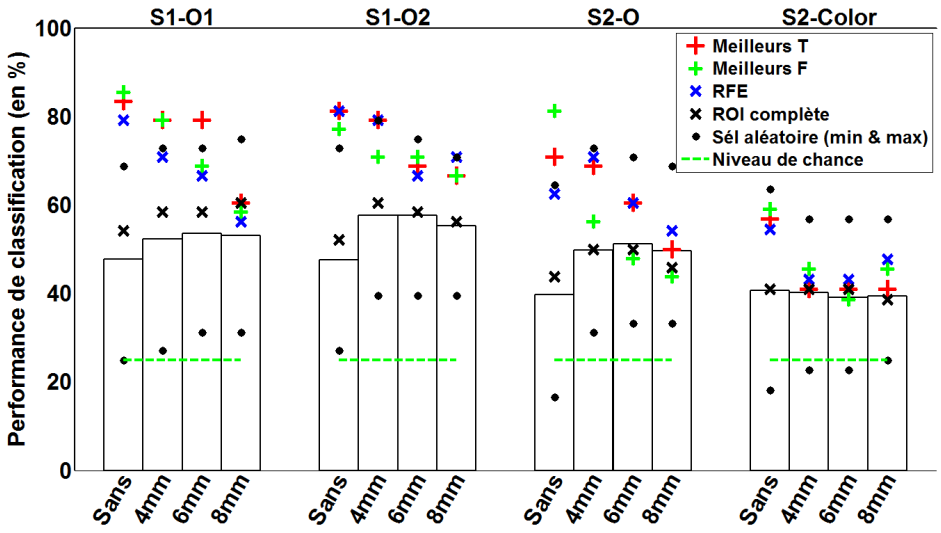


Figure 7.1.4 – Effet de la taille du filtre de lissage spatial. Aucun filtre (Sans) et des filtres isométriques de 4, 6 et 8 mm ont été appliqués. S1 et S2 représentent les performances de MR et JMH respectivement. O représente les sessions d'orientation. Les barres représentent les performances moyennes des 10000 itérations de la sélection aléatoire des voxels.

7.1.4 Discussion

Les trois études que nous avons présentées indiquent que le lissage spatial a un effet délétère sur les performances de classifications. Nous avons montré que lisser les données sur lesquelles sont générés les motifs d'activation et les contrastes F de sélection des voxels dégrade les performances. Le lissage a probablement détruit de l'information fine noyée dans le bruit. Cela a eu pour effet de rendre les motifs moins facilement discriminables par un classifieur, et de réduire le potentiel de sélection des voxels des contrastes F. Les résultats des études présentées indiquent que plus le filtre de lissage est grand, plus les performances sont dégradées (à l'exception

de la sélection de voxels aléatoires dans l'étude préliminaire). Cela renforce l'idée selon laquelle les différences fines entre voxels sont informatives pour la classification. La sélection de voxels aléatoires dans l'étude préliminaire obtient cependant de meilleures performances maximales avec l'application d'un lissage spatial dans les sessions d'orientation. Le fait que ce ne soit pas le cas pour la session couleur indique qu'il pourrait y avoir des différences entre les types de données classifiées. Dans la section 3.3.3 Lissage spatial, nous avons indiqué que l'application d'un lissage spatial pourrait permettre d'inférer l'échelle spatiale à laquelle l'information est encodée dans le cerveau. Ces résultats pourraient indiquer que l'encodage des barres orientées dans le cortex visuel est réalisé à une échelle spatiale plus grande que la couleur, entraînant une amélioration des performances. Il est cependant important de remarquer que les autres méthodes de sélection indiquent une baisse des performances. Il semble donc crucial de prendre en compte la méthode de sélection des voxels pour interpréter les effets du lissage spatial. Les études que nous avons présentées tentent de discriminer de nombreuses stimulations : des couleurs, des lettres, des chiffres, des voyelles produites et des barres orientées. Il semble que quelle que soit leur identité le lissage spatial a un effet délétère sur leur discrimination par un classifieur. Nous suggérons donc de ne pas utiliser de lissage spatial des données pour réaliser des MVPA sur des stimulations similaires. Cependant les résultats obtenus pour les barres orientées suggèrent qu'il s'agit d'une étape à tenter car il n'est pas possible d'inférer *a priori* l'échelle à laquelle l'information étudiée est encodée.

7.2 Optimiser la méthode de sélection des voxels

Les régions d'intérêt que nous utilisons contiennent souvent trop de voxels. Cela entraîne une diminution des performances de classification dues à une surdimensionnalité. Il est donc nécessaire de sélectionner un sous-ensemble des voxels d'une ROI. Nous avons indiqué en section 3.3.6 Sélection de variables (voxels) qu'il est conseillé d'avoir autant d'échantillons à classifier que de voxels sélectionnés. Cette configuration est rarement atteignable mais les données d'IRMf réussissent à fournir des performances qui peuvent être presque parfaites (Kamitani and Tong, 2005). Nous avons comparé plusieurs méthodes de sélection des voxels à plusieurs quantités de voxels sélectionnés afin de réaliser des classifications optimales avec nos données.

Nous avons réalisé des classifications dans 4 régions (rétinotopie ventrale, gyrus lingual, cortex fusiforme temporal et gyrus fusiforme occipital) et dans les hémisphères gauches et droits des données de l'étude synesthésie. Nous avons réalisé

des classifications en utilisant tous les voxels de la ROI (chaque sujet ayant des régions des tailles différentes). Nous avons également trouvé le nombre de voxels maximal commun à tous les sujets pour chaque ROI. Nous avons ensuite effectué des classifications en partant d'une sélection de 10 voxels (sur base de valeurs de F ou de T), puis réalisé des classifications avec des incréments de 10 voxels sélectionnés jusqu'à la taille maximale (commune) de la ROI. Les performances sont présentées en Figures 7.2.1 et 7.2.2 pour les classifications des cercles de couleurs et des graphèmes respectivement. L'information fournie est particulièrement intéressante pour les classifications des cercles de couleur et des graphèmes, car nous voulons maximiser leurs performances pour être dans les meilleures conditions possibles en vue de tester le codage partagé des couleurs réelles et synesthésiques.

7.2.1 Optimiser la méthode de sélection

Nous observons que les performances obtenues en sélectionnant les voxels sur la base des valeurs de T ou sans sélection sont inférieures à celles obtenues avec la sélection sur les valeurs de F. Les valeurs de T indiquent que les voxels sont sélectifs à l'information visuelle alors que les valeurs de F indiquent une sélectivité à la discrimination entre au moins 2 conditions (2 couleurs ou 2 graphèmes). Cela indique que les voxels les plus sélectifs à l'information visuelle ne sont pas les plus sélectifs à la couleur.

La sélection sur la base des valeurs de F représente cependant un raisonnement circulaire. Nous avons sélectionné les voxels sur un contraste similaire à celui que le classifieur réalise (discriminer les conditions). Cela explique potentiellement pourquoi les performances sont bien meilleures qu'avec les autres méthodes de sélection. Nous voulons cependant utiliser des classifieurs entraînés sur les couleurs réelles pour les tester sur les couleurs synesthésiques (les graphèmes) et *vice versa*. La sélection sur base des F est réalisée sur un ensemble d'entraînement indépendant de l'ensemble de test. Il est donc pertinent de regarder les résultats de classification dans la configuration optimale des classifieurs pour les couleurs réelles et les graphèmes.

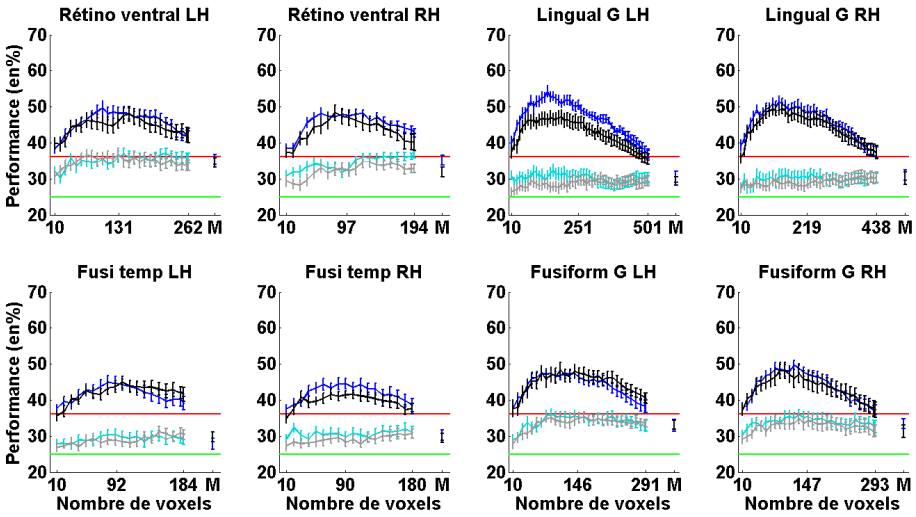


Figure 7.2.1 – Effet du nombre de voxels sélectionnés et de la méthode de sélection sur les performances de classification des cercles de couleur. Les performances sont présentées pour 4 aires et pour les hémisphères gauches et droits. En abscisse le nombre de voxels utilisés est indiqué. Les nombres de voxels minimum et maximum sont indiqués, ainsi que la moitié du nombre total de voxels de l'aire afin de servir de repère visuel ; "M" représente la performance de classification quand la totalité des voxels d'une ROI sont utilisés (ce nombre est différent pour chaque sujet). Les lignes vertes et rouges représentent le niveau de chance (25 % pour 4 conditions) et le seuil de significativité selon la loi binomiale respectivement. Les courbes bleues et bleues claires sont les performances de classification moyennes pour le groupe des synesthètes (pour une sélection par les valeurs de F et T respectivement) et les courbes noires et grises sont les performances des sujets contrôles (pour une sélection par les valeurs de F et de T respectivement). Les performances au-dessus du point "M" sont obtenues sans sélection de voxels. Les barres d'erreur représentent l'erreur type.

7.2.2 Optimiser le nombre de voxels sélectionnés

Nous observons que lorsque peu de voxels ou trop de voxels sont sélectionnés les performances sont les moins bonnes. Cet effet est particulièrement visible sur les ROIs contenant le plus de voxels (e.g. les gyrus linguaux gauches et droits). Les performances augmentent jusqu'à un pic de classification puis décroissent. Il semblerait à première vu que la surdimensionalité des données est responsable de

la baisse des performances. Or la diminution des performances avec l'augmentation du nombre de voxel est observable dans toutes les aires, y compris celles qui contiennent peu de voxels. Par exemples les cortex fusiformes temporaux contiennent environ 180 voxels et une baisse est observée après un pic autour de 90 voxels. La raison en est probablement qu'il n'y a pas assez de voxels informatifs dans les régions que nous avons sélectionnées. C'est donc l'ajout de voxels bruités qui submerge les voxels informatifs et entraîne une diminution des performances. A l'autre extrémité de la courbe, les performances sont faibles quand peu de voxels sont utilisés. Il s'agit pourtant de la situation qui serait la plus propice à de bonnes performances de classification car il y a peu, voire pas de surdimensionalité. Cela est probablement dû au fait que quelques voxels, même s'ils sont considérés comme très informatifs par la méthode de sélection choisie, ne contiennent pas suffisamment d'information pour représenter un motif d'activation qui encode ce qui est discriminé par le classifieur. Un nombre minimal de voxels est donc requis pour obtenir des performances de classification représentatives du codage de la région. Les nombres de voxels avant et après le pic de classification sont probablement des indicateurs de la quantité d'information que contient la ROI par rapport à la classification réalisée.

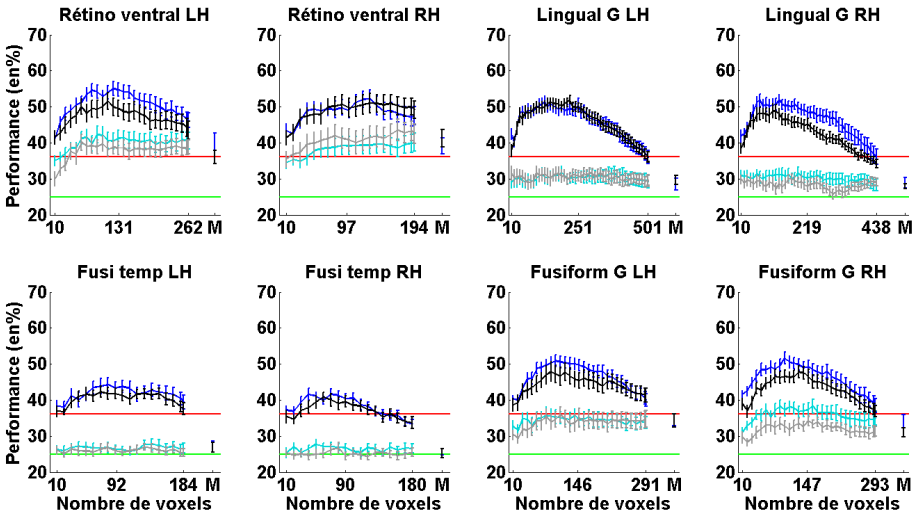


Figure 7.2.2 – Effet du nombre de voxels sélectionnés sur les performances de classification des graphèmes. La légende est identique à celle de la Figure 7.2.1

Nous observons que pour la plupart des aires le pic de classification se situe entre 100 et 200 voxels, ce qui est en accord avec des sélections réalisées dans la littérature (Kamitani and Tong, 2005; Gerardin et al., 2010). Il est donc possible de

trouver un nombre de voxels qui offre le meilleur compromis entre toutes les aires et les groupes de sujets. Cependant, les différences de taille de ROI semblent jouer sur cette valeur optimale. Afin de nous mettre dans des conditions optimales pour le décodage des couleurs synesthésiques avec les couleurs réelles (et *vice versa*), nous avons choisi de sélectionner pour chaque aire et chaque sujet le nombre de voxels qui maximise les performances.

7.3 Combinaisons de ROIs

Nous avons réalisé des classifications dans plusieurs aires dans l'étude de la production des voyelles du français. Ces aires étaient : le gyrus inféro-frontal (*pars orbitalis*), le cortex auditif primaire, le cortex infero-pariétal ventral, le gyrus supérieur temporal postérieur et le sillon intra-pariétal. Aucune sélection de voxels n'était réalisée dans ces aires ; c'est-à-dire que tous les voxels de ces aires étaient utilisés pour la classification. Elles font toutes partie de la voie dorsale de la perception de la parole à l'exception du sillon intra-parietal. C'est-à-dire qu'elles sont engagées fonctionnellement dans le traitement de la parole, des aires auditives de bas niveau aux aires motrices. Nous avons émis l'hypothèse que les performances de classification pourraient s'améliorer si des aires liées fonctionnellement par le traitement de la parole étaient combinées ensemble (i.e. créer une méta-région qui contient les voxels de plusieurs régions).

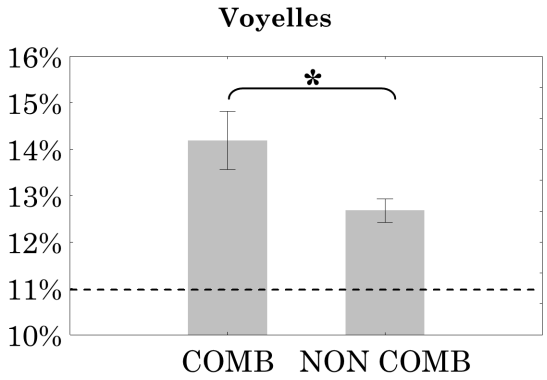


Figure 7.3.1 – Performances de classification moyennes obtenues pour des aires combinées (COMB – La voie dorsale – composée du gyrus inféro-frontal (*pars orbitalis*), le cortex auditif primaire, le cortex infero-pariétal ventral et le gyrus supérieur temporal postérieur – la voie dorsale moins le cortex auditif primaire, la voie dorsale moins le cortex auditif primaire et avec le sillon intra-pariétal, la voie dorsale avec le sillon intra-pariétal, et toutes ces régions fonctionnelles ensembles) et pour les aires composant ces aires combinées seules (NON COMB). L'axe des ordonnées représente les performances de classification (en %) et le niveau de chance est présenté en pointillé. Les barres d'erreurs représentent l'erreur type calculée sur 11 sujets.

Nous avons réalisé des classifications sur 9 voyelles prononcées par 11 sujets dans les 5 aires nommées précédemment (appelées aires NON COMB) et 5 méta-régions représentant des combinaisons de ces aires (appelées aires COMB). Les aires combinées sont : la voie dorsale (composée du gyrus inféro-frontal (*pars orbitalis*), le cortex auditif primaire, le cortex infero-pariétal ventral et le gyrus supérieur temporal postérieur), la voie dorsale moins le cortex auditif primaire, la voie dorsale moins le cortex auditif primaire et avec le sillon intra-pariétal, la voie dorsale avec le sillon intra-pariétal, et toutes ces régions fonctionnelles ensemble. Une ANOVA à mesures répétées a été réalisée avec pour variables dépendantes les performances de classification des 9 voyelles présentées dans l'étude et comme variables indépendantes les aires combinées et non combinées. Nous avons trouvé un effet principal de la combinaison des aires ($F(1, 13) = 4.9$, $p < 0.05$, ${}_p\eta^2 = 0.07$ – Figure 7.3.1). Il est donc possible que réaliser des classifications en combinant des aires fonctionnellement liées améliore les performances. Il est cependant important de noter que le nombre de voxels dans les aires combinées était – obligatoirement – plus important que dans les aires non combinées. Nous présentons en détails des analyses sur l'effet de la taille des régions d'intérêt sur les performances dans la présentation des

résultats de l'étude synesthésie (section 8.1.3 Effet de la taille des ROIs).

7.4 Conclusion : conseils pour l'utilisation des MVPA

Les MVPA sont des analyses récentes et de nombreux paramètres influencent leur fonctionnement. Afin de mieux comprendre l'impact de ces paramètres, nous avons réalisé un travail méthodologique sur les données de plusieurs études. Le lissage spatial est une étape de prétraitement des données qui améliore généralement les analyses classiques univariées. Nos résultats sur 3 études classifiant la perception de couleurs, de barres orientées et de voyelles, indiquent que le lissage spatial a le plus souvent un effet délétère sur les performances de classification. L'augmentation de la taille du filtre de lissage spatiale dégrade toujours plus les performances. Il est cependant important de noter que les différentes méthodes de sélection des voxels ne semblent pas influencées de manière identique par le lissage spatial. L'amélioration des performances de classification de barres orientées indique néanmoins qu'il n'a pas le même impact en fonction des traitements corticaux étudiés. Le lissage spatial pourrait donc être un moyen d'inférer la résolution spatiale à laquelle l'information est encodée dans le cerveau. Il semble donc important de tester systématiquement plusieurs tailles de filtres.

Les analyses multivariées sont également très sensibles à la méthode de sélection des voxels et au nombre de voxels sélectionnés. Nous avons sélectionné les voxels en fonction de leur réponse à une stimulation visuelle (valeurs de T) et de leur capacité à discriminer les conditions (valeurs de F). Nous avons trouvé que les valeurs de F généraient les meilleures performances de classifications. Cette méthode de sélection est cependant circulaire puisque ce test est identique à la classification réalisée. Pour limiter ce problème de circularité, il faudrait calculer les valeurs de F sur les ensembles d'entraînement, indépendamment des ensembles de test. Cette étape n'est pas cruciale dans le cas de notre étude car la classification qui nous intéresse se base sur l'entraînement et le test des cercles de couleurs et des graphèmes, c'est-à-dire des modalités indépendantes. Les valeurs de F ont été calculées indépendamment pour ces deux groupes. Cela nous a permis de savoir que les valeurs de F généraient les meilleures performances dans le contexte de la classification qui nous intéressait. Nous avons également observé que l'absence de sélection générait des performances de classification plus faibles probablement à cause de la surdimensionalité des données. Nous avons en effet trouvé que les performances variaient dramatiquement en fonction du nombre de voxels utilisés

pour les classifications. De manière générale, les meilleures performances étaient entre 100 et 200 voxels sélectionnés, ce qui est comparable aux valeurs utilisées dans la littérature (Kamitani and Tong, 2005; Gerardin et al., 2010). Afin de nous mettre dans la situation optimale pour les classifications entre les couleurs réelles et les couleurs synesthésiques, nous avons cependant décidé d'utiliser pour chaque aire et pour chaque sujet le nombre de voxels maximisant les performances. Pour finir, nous avons trouvé que la création de régions d'intérêt combinant plusieurs régions fonctionnellement liées pouvait améliorer les performances de classification. Il s'agit d'une piste intéressante à développer mais il ne faut pas oublier que la combinaison de régions augmente le nombre de voxels et donc la dimensionnalité des classifications. Cela les rend également encore plus sensibles aux méthodes de sélection de voxels utilisées.

Traitement des couleurs réelles et synesthésiques

« I wouldn’t trust a man who wouldn’t try to steal a little. »"

(Al Swearengen in Deadwood)

Chapitre 8

Résultats de l'étude synesthésie

La synesthésie graphème-couleur implique le traitement des lettres, des chiffres et des couleurs. Nous avons rappelé dans l'état de l'art que le traitement des objets visuels et des couleurs est principalement réalisé le long de la voie ventrale visuelle, c'est-à-dire dans le cortex ventro-occipital et temporo-occipital. Nous avons donc focalisé nos recherches sur des aires visuelles ventrales : les aires rétinotopiques V1, V2, V3 et V4 ventrales cumulées (appelée "aire rétinotopique ventrale" par la suite), et des régions ventrales antérieures issues d'un atlas anatomique (le gyrus lingual, le cortex fusiforme temporo-occipital et le gyrus fusiforme occipital de l'atlas Anatomy). L'aire rétinotopique ventrale contient de nombreux voxels communs avec les aires venant de l'atlas Anatomy. Nous appelons "aire rétinotopique ventrale (-)" l'aire rétinotopique ventrale à laquelle nous avons retiré les voxels communs avec les aires de l'atlas Anatomy. Nous avons également regardé les aires rétinotopiques V1, V2, V3 et V4 indépendamment. Dans les aires visuelles ventrales (rétinotopie ventrale et aires de l'atlas Anatomy), les voxels ont été sélectionnés sur base des valeurs de F du contraste qui discriminent les conditions (par exemples les 4 couleurs) car elles génèrent les meilleures performances (voir section 7.2 Optimiser la méthode de sélection des voxels). Afin d'obtenir les performances optimales pour tester le codage partagé des couleurs réelles et synesthésiques, nous avons trouvé pour chaque sujet et chaque aire le nombre de voxels qui donnait les meilleures performances. Notre étude a d'abord vérifié que le cortex visuel discrimine les couleurs réelles (i.e. les cercles de couleurs) puis testé le codage des couleurs synesthésiques, et le codage partagé des couleurs réelles et synesthésiques. Des analyses exploratoires sur cerveau entier grâce à une searchlight (voir section 3.3.6 Sélection de variables (voxels)) ont été réalisées afin de vérifier si d'autres zones

pourraient être impliquées dans le traitement des couleurs et de la synesthésie graphème-couleur.

8.1 Classification des couleurs réelles

Pour répondre à la question du codage partagé des couleurs synesthésiques et réelles, il est nécessaire de pouvoir décoder les couleurs réelles dans les régions d'intérêt que nous avons ciblées. Nous faisons l'hypothèse que les performances de classification devraient être supérieures à la chance dans les deux groupes. Il est possible que les performances des synesthètes soient supérieures à celles des sujets contrôles. Les synesthètes pourraient obtenir de meilleures performances car ils reconnaissent leurs couleurs, par exemple parce qu'ils imaginent le graphème correspondant. Cela pourrait activer les régions qui traitent les lettres et les chiffres qui activeraient en cascade les régions impliquées dans la perception des couleurs. Les synesthètes sont aussi potentiellement plus motivés que les sujets contrôles (les sujets synesthètes nous ont contacté pour passer les tests alors que les sujets contrôles ont été recrutés en grande partie dans l'institut des neurosciences par sollicitation directe de l'expérimentateur). En effet l'allocation de ressources attentionnelles dans une région augmente l'effet BOLD ce qui entraîne une augmentation du ratio signal sur bruit du signal estimé (Bressler et al., 2013). Le signal estimé correspond dans tous les cas à un contraste avec l'activité basale ; une augmentation spécifique de l'effet BOLD par l'attention visuelle n'entraîne pas une augmentation de l'activité basale. De plus les sujets motivés fixent mieux les stimuli et font plus attention à ne pas bouger la tête dans le scanner ce qui diminue l'étalement du signal d'un voxel sur ses voisins.

Nous avons réalisé des classifications sur 4 paires de couleurs présentées sous forme de cercles concentriques (le niveau de chance est donc de 25%). Nous avons combiné les 3 acquisitions dans lesquelles nous présentions les couleurs des lettres avec les 3 acquisitions dans lesquelles nous présentions les couleurs des chiffres. Cela nous a permis de réaliser des classifications sur deux fois plus d'échantillons (les couleurs composant chaque paire étaient similaires – voir section 6 Matériels et Méthodes de l'étude synesthésie). Ces classifications ont été réalisées avec 18 échantillons par paire de couleur avec une validation croisée "laisser une acquisition de côté" (voir Figure 8.1.1). Les entraînements ont été réalisés avec 15 échantillons et les tests sur les 3 échantillons restant. Les performances des 6 ensembles de validation-croisée étaient moyennées pour chaque sujet.

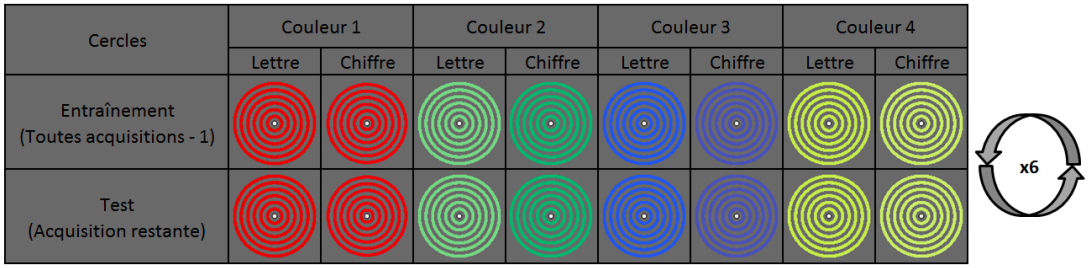


Figure 8.1.1 – Schéma de classification et de validation croisée pour les classifications sur les cercles de couleur.

8.1.1 Aires visuelles ventrales

Nous avons réalisé une ANOVA à mesures répétées avec comme variables dépendantes les performances obtenues dans les aires visuelles ventrales (4 aires) en fonction de l'hémisphère (gauche ou droit), et pour variable indépendante le groupe (synesthète ou contrôle). Les performances obtenues pour la rétinotopie ventrale (-) sont données à titre indicatif et n'ont pas été incluses dans l'ANOVA à mesures répétées. Les résultats sont présentés Figure 8.1.2. Pour chaque groupe, les performances sont significativement supérieures à la chance (tous $F(1, 19) > 400$, $p < 10^{-14}$, ${}_p\eta^2 > 0.95$). Le test statistique ne permet pas de rejeter l'hypothèse nulle (absence de différence entre les 2 groupes : $F(1, 38) = 1.0$, $p = 0.33$). Les performances de classification moyenne pour les 4 aires considérées sont de 53.6 et 52.0 % pour les groupes synesthète et contrôles respectivement. Les tailles d'effets obtenues avec l'ANOVA à mesures répétées sont présentées dans le tableau 8.1. La ligne "Synesthète - Contrôles" présente la taille d'effet de la différence entre les deux groupes. Lorsque l'intervalle de confiance (IC) de 95 % ne contient pas 0, cela correspond à une valeur de p<0.05. On observe que l'IC de 95 % de la rétinotopie ventrale (-) droite est de [1.8 ; 9.6]. Ces données suggèrent que les synesthètes ont des performances supérieures aux contrôles d'au moins 1.8 % dans cette ROI. L'interaction entre aires, groupes et hémisphères de l'ANOVA à mesure répétée valait cependant : $F(4, 152) = 1.6$, $p < 0.17$.

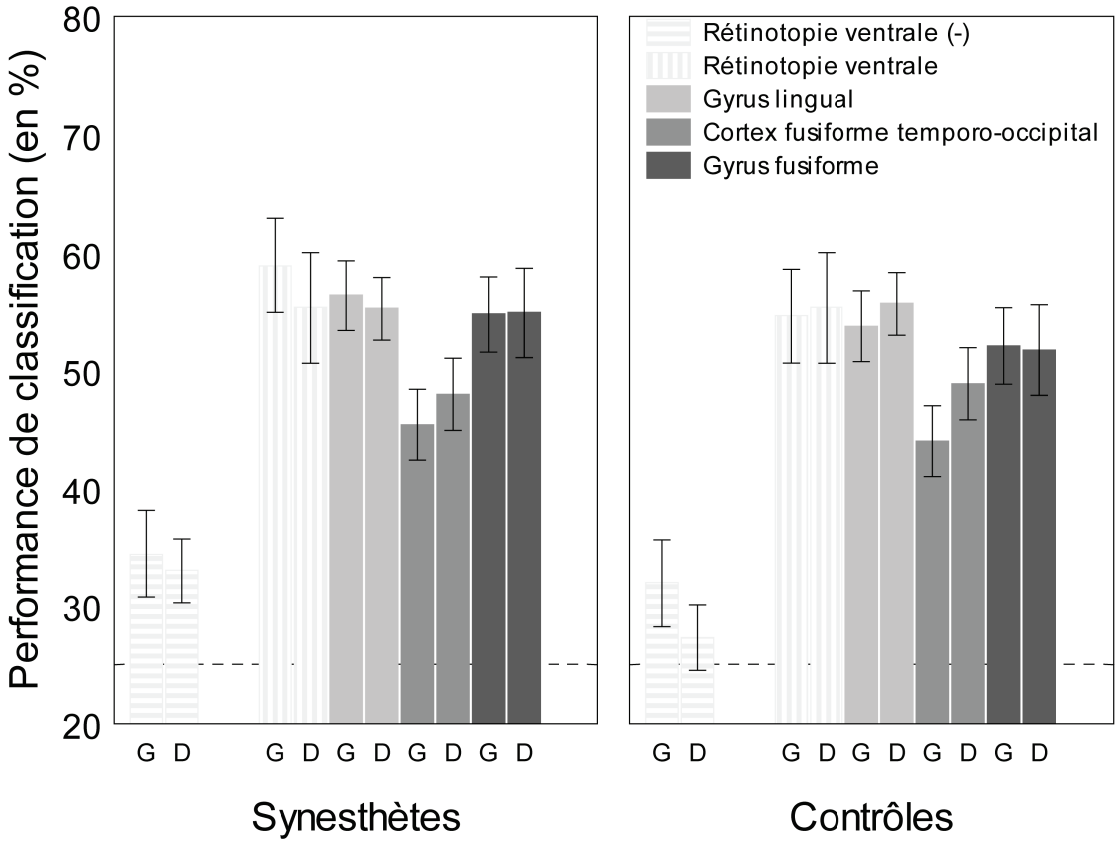


Figure 8.1.2 – Performances de classification pour les cercles de couleurs dans les aires visuelles ventrales. Les barres représentent les performances moyennes pour 20 sujets dans chaque groupe. Les barres d'erreurs présentent une intervalle de confiance (IC) de 95 % au travers des sujets (degrés de liberté=19). Les hémisphères gauches et droits sont indiqués par les lettres "G" et "D".

8.1.2 Aires rétinotopiques

Nous avons réalisé une ANOVA à mesures répétées avec comme variables dépendantes les performances obtenues dans les aires rétinotopiques (4 aires), et pour variable indépendante le groupe (synesthète ou contrôle). Les résultats sont présentés Figure 8.1.3. Pour chaque groupe, les performances sont significativement supérieures à la chance (tous $F(1, 19) > 212$, $p < 10^{-11}$, ${}_p\eta^2 > 0.92$). Le test statistique ne permet pas de rejeter l'hypothèse nulle (absence de différence entre les 2 groupes : $F(1, 38) = 0.38$, $p = 0.54$). Les performances de classification moyenne

Cercles de Couleurs		Rétinotopie Ventrale (-)						Rétinotopie Ventrale					
		Hémisphère Gauche			Hémisphère Droit			Hémisphère Gauche			Hémisphère Droit		
		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)	
Synesthètes	Valeur brute	34.4	30.7	38.2	33.0	30.2	35.7	59.0	54.9	63.0	55.3	50.6	60.1
	Taille d'effet	9.4	5.7	13.2	8.0	5.2	10.7	34.0	29.9	38.0	30.3	25.6	35.1
Contrôles	Valeur brute	31.9	28.2	35.7	27.3	24.5	30.1	54.7	50.6	58.7	55.3	50.6	60.1
	Taille d'effet	6.9	3.2	10.7	2.3	-0.5	5.1	29.7	25.6	33.7	30.3	25.6	35.1
Synesthètes - Contrôles	Taille d'effet	**2.5**	**-2.8**	**7.8**	**5.7**	**1.8**	**9.6**	**4.3**	**-1.4**	**10.0**	**0.0**	**-6.7**	**6.7**

Cercles de Couleurs		Gyrus Lingual						Cortex Fusiforme Temporo-Occipital					
		Hémisphère Gauche			Hémisphère Droit			Hémisphère Gauche			Hémisphère Droit		
		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)	
Synesthètes	Valeur brute	56.4	53.4	59.4	55.3	52.6	58.0	45.4	42.4	48.4	48.0	44.9	51.0
	Taille d'effet	31.4	28.4	34.4	30.3	27.6	33.0	20.4	17.4	23.4	23.0	19.9	26.0
Contrôles	Valeur brute	53.8	50.8	56.7	55.7	53.0	58.4	44.0	41.0	47.0	48.9	45.8	51.9
	Taille d'effet	28.8	25.8	31.7	30.7	28.0	33.4	19.0	16.0	22.0	23.9	20.8	26.9
Synesthètes - Contrôles	Taille d'effet	**2.6**	**-1.6**	**6.9**	**-0.4**	**-4.2**	**3.4**	**1.4**	**-2.8**	**5.6**	**-0.9**	**-5.2**	**3.4**

Cercles de Couleurs		Gyrus Fusiforme					
		Hémisphère Gauche			Hémisphère Droit		
		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)	
Synesthètes	Valeur brute	54.8	51.6	58.0	54.9	51.1	58.8
	Taille d'effet	29.8	26.6	33.0	29.9	26.1	33.8
Contrôles	Valeur brute	52.1	48.8	55.3	51.7	47.9	55.6
	Taille d'effet	27.1	23.8	30.3	26.7	22.9	30.6
Synesthètes - Contrôles	Taille d'effet	**2.7**	**-1.9**	**7.3**	**3.2**	**-2.2**	**8.6**

Table 8.1 – Performances moyennes et IC de 95 % pour la classification des couleurs réelles dans les aires visuelles ventrales et dans les hémisphères gauches et droits. Les tailles d'effet des lignes "Synesthètes" et "Contrôles" correspondent aux valeurs brutes auxquelles le niveau de chance (25 %) a été retranché. Elles sont donc présentées en pourcentage de performance. La taille de l'effet de la différence entre les groupes (IC de 95 %) a été obtenue par un test de student pour deux échantillons indépendants. Les valeurs indiquées en rouge ont un IC de 95 % qui ne contient pas 0.

pour les 4 aires considérées sont de 55.4 et 53.8 % pour les groupes synesthètes et contrôles respectivement. Les tailles d'effet obtenues avec l'ANOVA à mesures répétées sont présentées dans le tableau 8.2. Les IC des tailles d'effet de différence entre les deux groupes ne sont jamais strictement supérieurs ou inférieurs à 0.

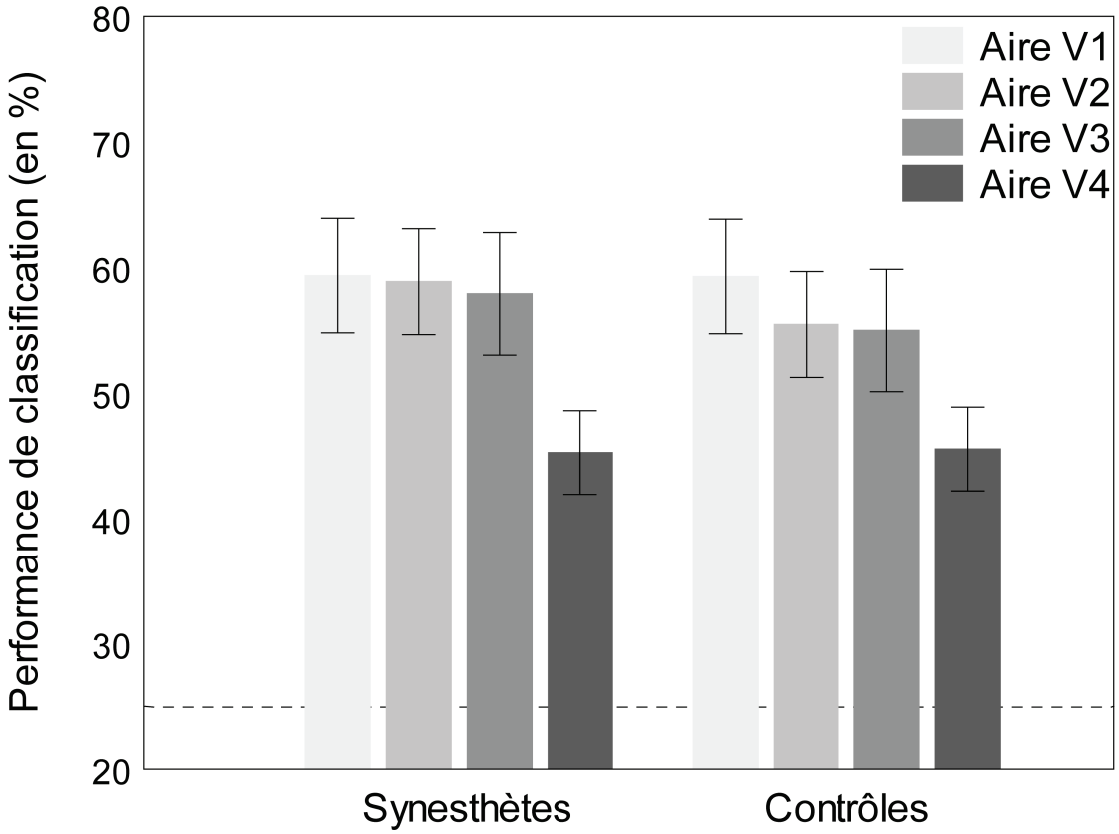


Figure 8.1.3 – Performances de classification pour les cercles de couleurs dans les aires rétinotopiques. Les barres représentent les performances moyennes pour 20 sujets dans chaque groupe. Les barres d'erreurs présentent une IC de 95 % au travers des sujets.

Cercles de Couleurs		Aire V1			Aire V2			Aire V3			Aire V4		
		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)	
Synesthètes	Valeur brute	59.4	54.8	63.9	58.9	54.7	63.1	57.9	53.0	62.8	45.3	41.9	48.6
	Taille d'effet	34.4	29.8	38.9	33.9	29.7	38.1	32.9	28.0	37.8	20.3	16.9	23.6
Contrôles	Valeur brute	59.3	54.7	63.9	55.5	51.3	59.7	55.0	50.1	59.9	45.6	42.2	48.9
	Taille d'effet	34.3	29.7	38.9	30.5	26.3	34.7	30.0	25.1	34.9	20.6	17.2	23.9
Synesthètes - Contrôles	Taille d'effet	**0.1**	**-6.4**	**6.5**	**3.4**	**-2.6**	**9.4**	**2.9**	**-4.0**	**9.8**	**-0.3**	**-5.0**	**4.4**

Table 8.2 – Performances moyennes et IC de 95 % pour la classification des couleurs réelles dans les aires rétinotopiques. La légende est identique à celle du tableau 8.1.

8.1.3 Effet de la taille des ROIs

Les performances diffèrent d'une région à l'autre. Par exemple dans la Figure 8.1.2 le gyrus lingual et le cortex fusiforme temporo-occipital ont respectivement 56.4 % et 45.4 % de classification chez les synesthètes ; les performances de la rétinotopie et la rétinotopie (-) sont de 59.0 et 34.4 % respectivement. Le nombre de voxels utilisés peut influencer les performances de classification (voir section 3.2.2.4). La Figure 8.1.4 indique le nombre de voxels moyen dans chaque ROI complète (sans processus de sélection). On observe que le gyrus lingual et la rétinotopie contiennent plus de voxels que le cortex fusiforme temporo-occipital et la rétinotopie ventrale (-) respectivement. Cela pourrait indiquer que plus il y a de voxels, meilleures sont les performances. La Figure 8.1.5 montre la corrélation entre la taille des ROIs et les performances de classification des cercles de couleur. Une corrélation positive de r=0.52 est observée (test non paramétrique de Spearman : $p<0.05$). Plus les ROIs sont grandes, plus l'ensemble dans lequel sélectionner les voxels est grand et meilleures sont les performances. Cependant les performances de la rétinotopie ventrale sont proches de celles du gyrus lingual alors qu'elles ont un nombre de voxels très différent. Les performances de classification pourraient donc être influencées par le nombre de voxels, mais il est difficile de le dissocier de l'implication fonctionnelle de l'aire dans la classification réalisée. La situation est similaire pour les différences entre hémisphères gauches et droits car leur implication fonctionnelle pourrait également différer. [1]

1. De toutes les ANOVA à mesures répétées réalisées dans ce chapitre, seule l'interaction entre Aire et Hémisphères de la classification des cercles de couleurs était significative ($F(4, 152) = 4.4$, $p < 0.01$, ${}_p\eta^2 > 0.1$). Un test *post hoc* indiquait que les performances du cortex temporo-occipital fusiforme gauche étaient significativement inférieures à celles du droit (test de Tukey, $p<0.05$).

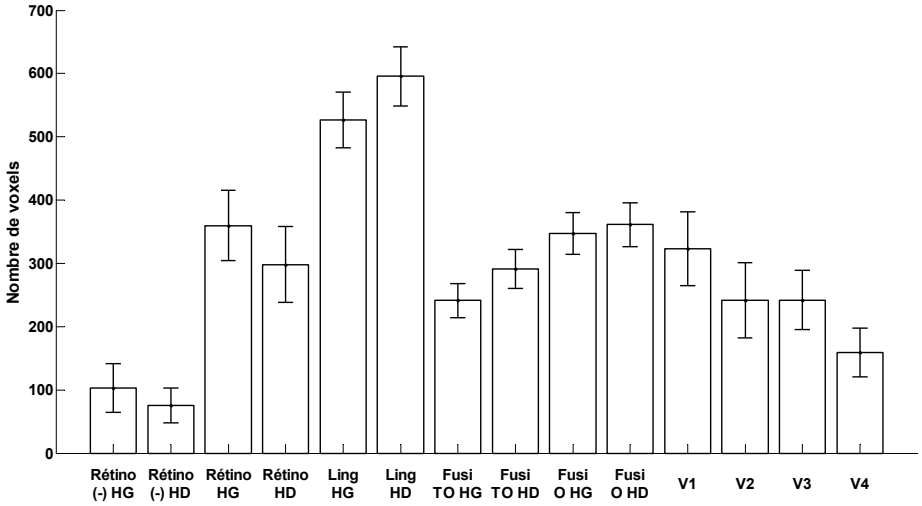


Figure 8.1.4 – Nombres de voxels dans les ROIs. Les barres représentent le nombre de voxels moyens dans chaque ROI complète (sans processus de sélection). Les barres d'erreurs représentent l'écart type au travers des sujets. Les abréviation utilisées sont : Rétino (-)= Rétinotopie ventrale(-) ; Rétino = Rétinotopie ventrale ; Ling=Gyrus lingual ; Fusi TO=Cortex fusiforme temporo-occipital ; Fusi O= Gyrus fusiforme occipital ; V1-V4=Aires rétinotopiques V1 à V4. HG et HD désignent les hémisphères gauches et droits respectivement.

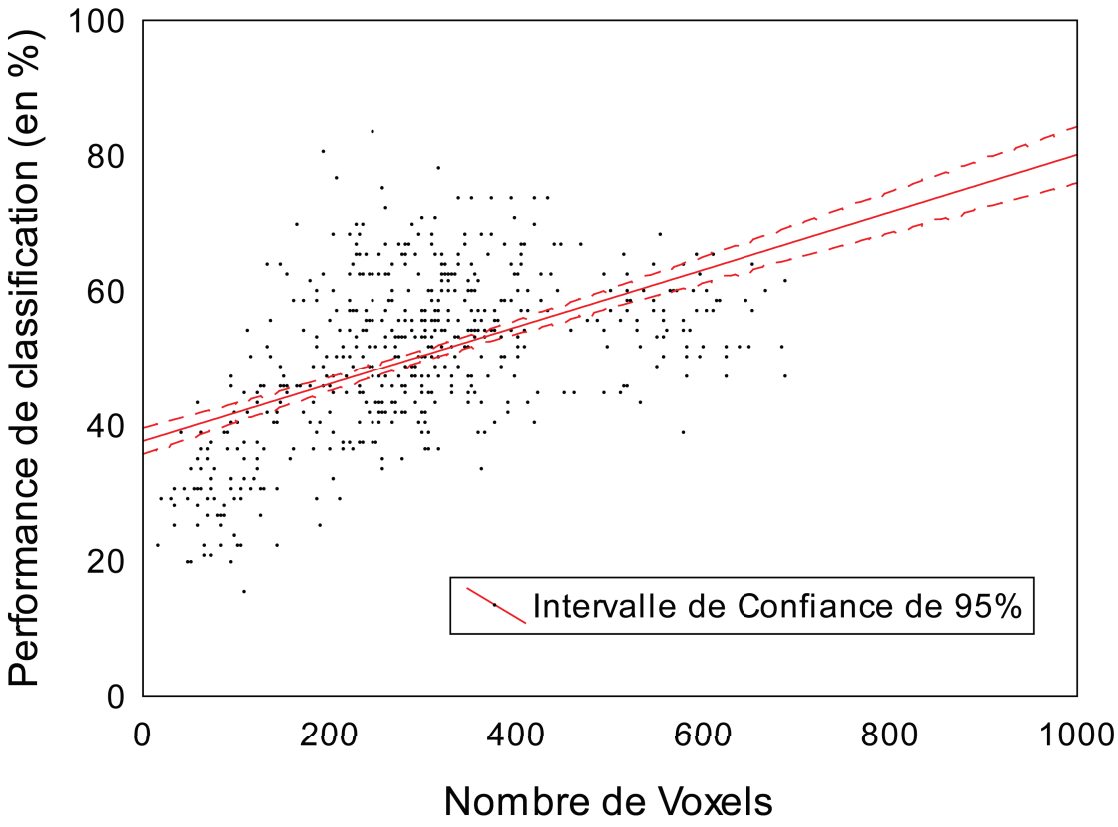


Figure 8.1.5 – Corrélation entre le nombre de voxels dans les 5 aires et les 2 hémisphères pour les 40 sujets par rapport à la performance de classification des cercles de couleurs (r=0.52).

8.1.4 Discussion intermédiaire

8.1.5 Searchlight

Les régions ventrales du cortex occipital et les aires rétinotopiques que nous avons utilisées présentent des performances de classification très supérieures à la chance. Il est cependant possible que la couleur soit traitée dans d'autres régions du cerveau (par exemple des régions temporales impliquées dans la mémoire, ou des régions frontales impliquées dans le langage). Nous avons donc réalisé une analyse exploratoire sur cerveau entier avec une searchlight de 15mm de rayon. Les résultats moyens de 40 sujets sont présentés sur la surface corticale aplatie du cerveau du sujet MM01 dans l'espace commun généré par l'algorithme DARTEL (Figure 8.1.6).

Un test de Student à un échantillon (40 sujets) a été réalisé pour chaque voxel. Cela a permis d'exclure les performances qui ne différaient pas de la chance au niveau du groupe (p>0.05, non corrigé pour comparaisons multiples). Nous observons que les meilleures performances se situent autour du sillon calcarin, dans les régions rétinotopiques de bas niveau. La performance de classification maximale est de 37.8 % (performance moyenne sur 40 sujets dans l'espace commun DARTEL). Ces performances sont très inférieures à celles trouvées en utilisant des ROIs, en particulier les aires rétinotopiques V1 à V3 pour lesquelles nous avons obtenu des performances supérieures à 55 % de classification. La searchlight n'a révélé aucun autre pic de performance dans le reste du cerveau.

Les résultats de la searchlight indiquent que l'échantillonnage des voxels est différent de celui des ROIs. Les voxels sélectionnés par la searchlight sont contigus alors que ceux sélectionnés par les F dans les ROIs ne le sont pas nécessairement. Une searchlight de 15mm de rayon fait une taille maximale d'environ 524 voxels. Cette taille maximale ne peut être atteinte au niveau du ruban cortical car l'extérieur du cerveau est masqué. Cela représente néanmoins plus de voxels que le nombre sélectionné dans la plupart des ROIs rétinotopiques et visuelles ventrales (Figure 8.1.4). Le travail méthodologique que nous avons réalisé a montré que les performances de classification étaient inférieures lorsque la totalité des voxels d'une aire était utilisée (voir section Optimiser la méthode de sélection des voxels). L'utilisation d'un rayon de taille inférieure pour la searchlight générait cependant des performances inférieures à celles obtenues avec 15mm (données non présentées). La searchlight semble donc moins affectée par l'ajout de voxels (informatifs et non-informatifs) que les ROIs. Cela est probablement du au fait qu'il n'y a pas de sélection par les F dans les searchlights. Il est également important de rappeler que les searchlights sont réalisées sur chaque sujet individuellement mais que les performances moyennes sont obtenues après la déformation des résultats dans l'espace commun généré par l'algorithme DARTEL. Le passage dans l'espace commun entraîne inévitablement des inexactitudes dans la correspondance voxel à voxel d'un sujet à l'autre. Ces problèmes d'alignements induisent probablement une chute des performances. Il est en effet possible de voir que les performances des sujets dépassent les 40, voire 50 % de classification (Figure 8.1.6 histogramme en bas à droite).

8.2 Classification des couleurs synesthésiques

Les couleurs réelles sont décodées dans les régions d'intérêt que nous avons utilisées. Nous avons ensuite testé de deux manières si les couleurs synesthésiques

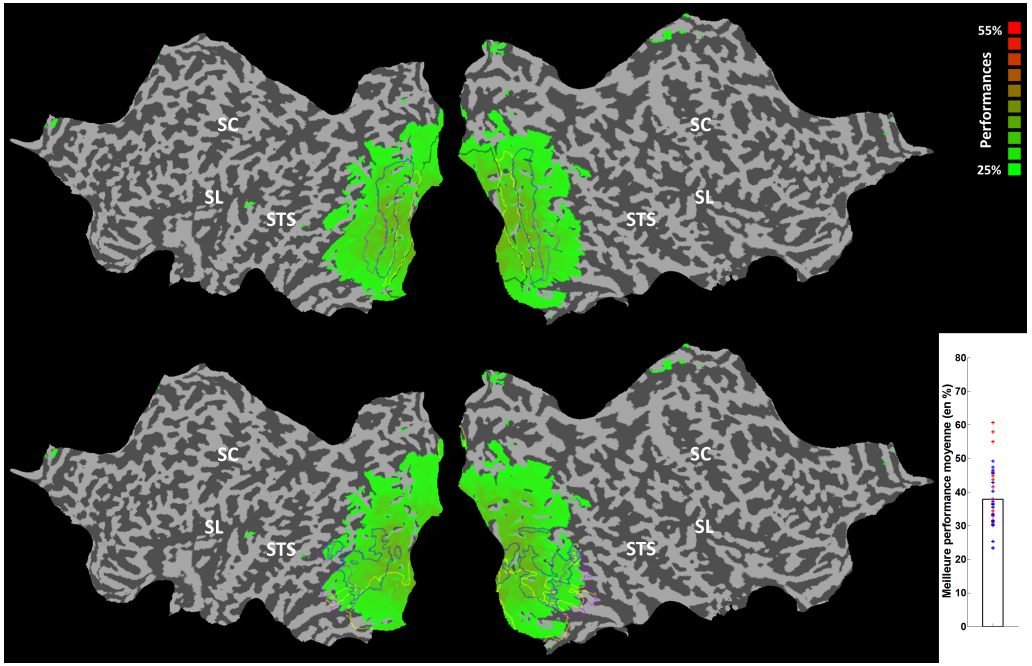


Figure 8.1.6 – Performances de classification des cercles de couleurs obtenues avec une searchlight d'un rayon de 15mm (moyennes sur 40 sujets). Les résultats sont projetés sur la surface corticale aplatie des hémisphères gauches et droits du cerveau du sujet MM01. Le code couleur indique les performance entre 25 % (vert) et 55 % (rouge). Un test de Student à un échantillon (40 sujets) a été réalisé pour chaque voxel. Cela a permis d'exclure les performances qui ne différaient pas de la chance au niveau du groupe ($p>0.05$). Le sillon central, le sillon latéral et le sillon temporal supérieur sont indiqués avec les abréviations SC, SL et STS respectivement. Les bordures des aires rétinotopiques V1, V2, V3 et V4 sont présentées en noires, jaunes, bleues et violettes respectivement dans les projections. Les bordures du gyrus lingual, du cortex fusiforme temporo-occipital et du gyrus fusiforme occipital sont présentées en jaunes, bleues et violettes respectivement dans les projections. En bas à droite, la meilleure performance moyenne est présentée sous forme de barre (performance moyenne sur 40 sujets dans l'espace commun DARTEL). Les performances des 40 sujets sont présentées sous forme de croix de couleurs rouge pour les synesthètes et rouge pour les contrôles.

sont décodées dans ces mêmes aires. La première consiste à entraîner un classifieur à différencier les paires de graphèmes. Nous faisons l'hypothèse que les performances des sujets synesthètes devraient être supérieures à celles des sujets contrôles. La lettre et le chiffre composant chaque paire diffèrent par la forme et l'information sémantique qu'ils contiennent. Les sujets contrôles ne perçoivent pas de couleurs synesthésiques, les classifieurs entraînés sur leurs données ne devraient donc pas être capables de classifier les paires de graphèmes sur base des couleurs synesthésiques. En revanche les classification sur les données des synesthètes devraient être supérieures à la chance et aux contrôles car les paires de graphèmes peuvent être classifiées en fonction des couleurs synesthésiques. La deuxième manière consiste à entraîner des classifieurs sur les lettres et les tester sur les chiffres (et *vice versa*). En suivant le même raisonnement que précédemment, nous pouvons faire l'hypothèse que les synesthètes auront des performances de classifications supérieures à la chance et aux contrôles.

8.2.1 Classification des graphèmes

De la même manière que pour les couleurs réelles, nous avons combiné les 3 acquisitions des lettres avec celles des chiffres. Cela a donné la même structure de données pour les classifications (Figure 8.2.1).

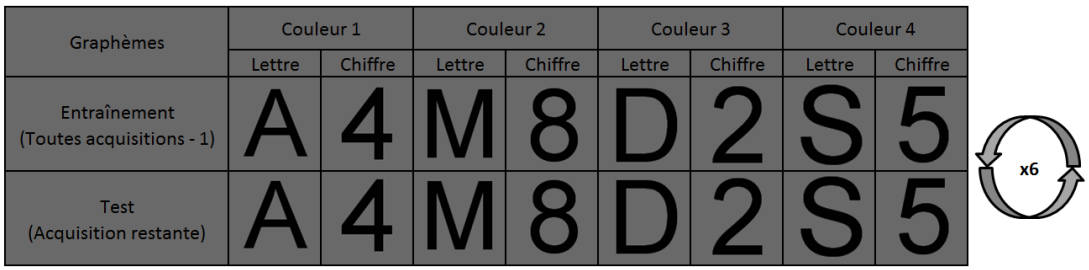


Figure 8.2.1 – Schéma de classification et de validation croisée pour les graphèmes.

8.2.1.1 Aires visuelles ventrales

Les résultats de l'ANOVA à mesures répétées (dont le schéma est le même que pour les classifications des cercles de couleurs) sont présentés Figure 8.2.2. Pour chaque groupe, les performances sont significativement supérieures à la chance (tous $F(1, 19) > 390$, $p < 10^{-14}$, ${}_p\eta^2 > 0.95$). Le test statistique ne permet pas de

rejeter l'hypothèse nulle (absence de différence entre les 2 groupes : $F(1, 38) = 1.2$, $p = 0.28$). Les performances de classification moyenne pour les 4 aires considérées sont de 52.7 et 51.0 % pour les groupes synesthètes et contrôles respectivement. Les tailles d'effet obtenues avec l'ANOVA à mesures répétées sont présentées dans le tableau 8.2. On observe que l'IC de 95 % du gyrus lingual droit est de [1.3 ; 9.7]. Ces données suggèrent que les synesthètes ont des performances supérieures aux contrôles d'au moins 1.3 % dans cette ROI. L'interaction entre aires, groupes et hémisphères de l'ANOVA à mesure répétée valait cependant $F(3, 114) > 2.5$, $p = 0.06$.

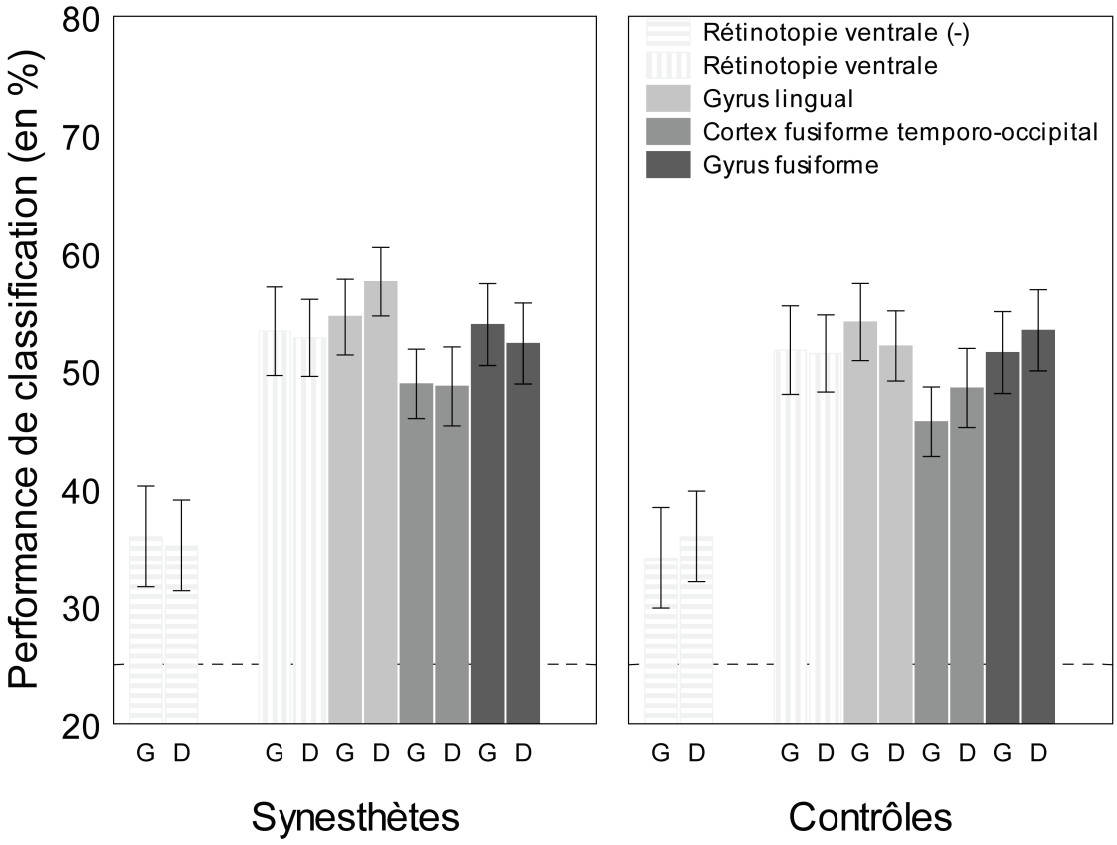


Figure 8.2.2 – Performances de classification pour les graphèmes dans les aires visuelles ventrales. La légende est identique à celle du tableau 8.1.2.

Graphèmes		Rétinotopie Ventrale (-)						Rétinotopie Ventrale					
		Hémisphère Gauche			Hémisphère Droit			Hémisphère Gauche			Hémisphère Droit		
		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)	
Synesthètes	Valeur brute	35.9	31.6	40.2	35.1	31.3	39.0	53.3	49.5	57.0	52.7	49.5	56.0
	Taille d'effet	10.9	6.6	15.2	10.1	6.3	14.0	28.3	24.5	32.0	27.7	24.5	31.0
Contrôles	Valeur brute	34.1	29.8	38.4	35.9	32.0	39.8	51.7	47.9	55.4	51.4	48.1	54.6
	Taille d'effet	9.1	4.8	13.4	10.9	7.0	14.8	26.7	22.9	30.4	26.4	23.1	29.6
Synesthètes - Contrôles	**Taille d'effet**	**1.8**	**-4.3**	**7.9**	**-0.8**	**-6.3**	**4.7**	**1.6**	**-3.7**	**6.9**	**1.3**	**-3.3**	**5.9**

Graphèmes		Gyrus Lingual						Cortex Fusiforme Temporo-Occipital					
		Hémisphère Gauche			Hémisphère Droit			Hémisphère Gauche			Hémisphère Droit		
		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)	
Synesthètes	Valeur brute	54.5	51.3	57.8	57.5	54.5	60.5	48.8	45.9	51.7	48.6	45.3	51.9
	Taille d'effet	29.5	26.3	32.8	32.5	29.5	35.5	23.8	20.9	26.7	23.6	20.3	26.9
Contrôles	Valeur brute	54.0	50.8	57.3	52.0	49.1	55.0	45.6	42.7	48.5	48.5	45.1	51.8
	Taille d'effet	29.0	25.8	32.3	27.0	24.1	30.0	20.6	17.7	23.5	23.5	20.1	26.8
Synesthètes - Contrôles	**Taille d'effet**	**0.5**	**-4.1**	**5.1**	**5.5**	**1.3**	**9.7**	**3.2**	**-0.9**	**7.3**	**0.1**	**-4.6**	**4.9**

Graphèmes		Gyrus Fusiforme					
		Hémisphère Gauche			Hémisphère Droit		
		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)	
Synesthètes	Valeur brute	53.8	50.4	57.3	52.2	48.8	55.6
	Taille d'effet	28.8	25.4	32.3	27.2	23.8	30.6
Contrôles	Valeur brute	51.5	48.0	54.9	53.3	49.9	56.8
	Taille d'effet	26.5	23.0	29.9	28.3	24.9	31.8
Synesthètes - Contrôles	**Taille d'effet**	**2.4**	**-2.5**	**7.2**	**-1.1**	**-6.0**	**3.7**

Table 8.3 – Performances moyennes et IC de 95 % pour la classification des graphèmes dans les aires visuelles ventrales et dans les hémisphères gauches et droits. La légende est identique à celle du tableau 8.1.

8.2.1.2 Aires visuelles rétinotopiques

Nous avons réalisé une ANOVA à mesures répétées avec comme variables dépendantes les performances obtenues dans les aires rétinotopiques (4 aires), et pour variable indépendante le groupe (synesthète ou contrôle). Les résultats sont présentés Figure 8.2.3. Pour chaque groupe, les performances sont significativement supérieures à la chance (tous $F(1, 19) > 219$, $p < 10^{-11}$, ${}_p\eta^2 > 0.92$). Le test statistique ne permet pas de rejeter l'hypothèse nulle (absence de différence entre les 2 groupes : $F(1, 38) = 0.94$, $p = 0.34$). Les performances de classification moyenne pour les 4 aires considérées sont de 48.8 et 47.1 % pour les groupes synesthètes et contrôles respectivement. Les tailles d'effet obtenus avec l'ANOVA à mesures répétées sont présentées dans le tableau 8.4. Les IC des tailles d'effet de différence entre les deux groupes ne sont jamais strictement supérieurs ou inférieurs à 0.

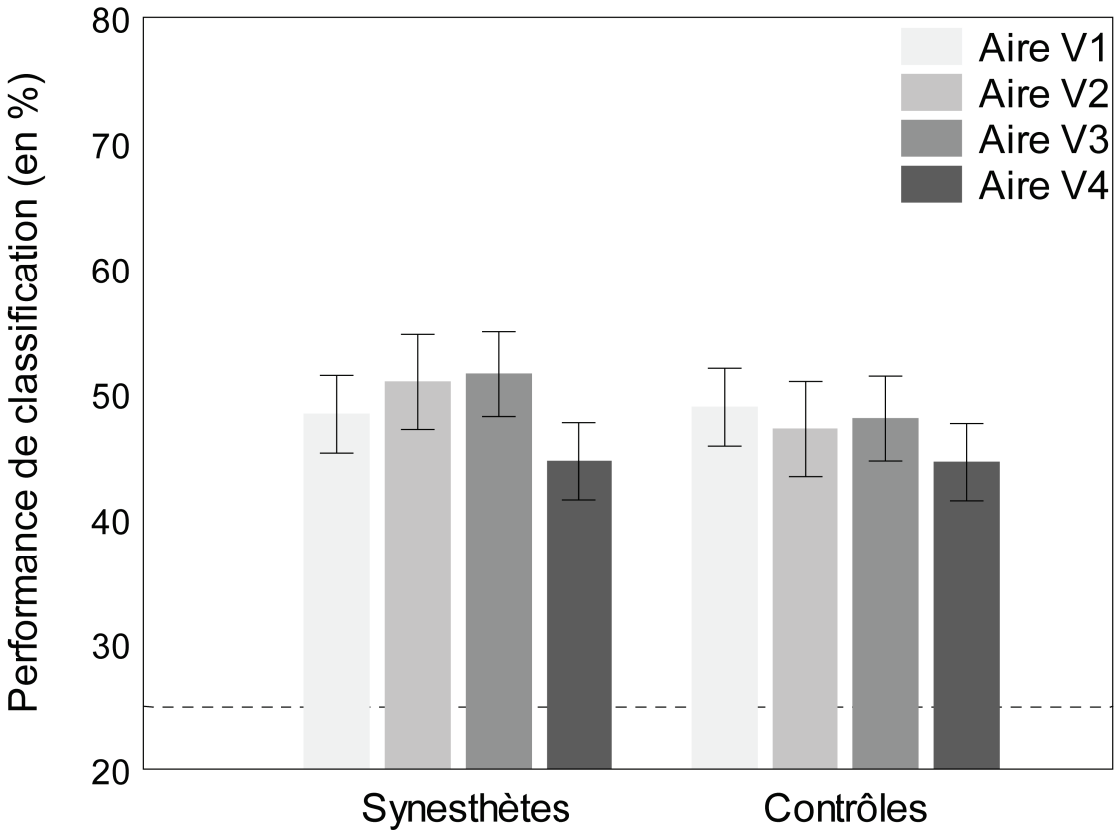


Figure 8.2.3 – Performances de classification pour les graphèmes dans les aires rétinotopiques. La légende est identique à celle du tableau 8.1.3.

Graphèmes		Aire V1			Aire V2			Aire V3			Aire V4		
		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)	
Synesthètes	Valeur brute	48.3	45.2	51.4	50.9	47.1	54.7	51.5	48.2	54.9	44.6	41.5	47.7
	Taille d'effet	23.3	20.2	26.4	25.9	22.1	29.7	26.5	23.2	29.9	19.6	16.5	22.7
Contrôles	Valeur brute	48.9	45.8	52.0	47.2	43.4	50.9	48.0	44.6	51.4	44.5	41.4	47.6
	Taille d'effet	23.9	20.8	27.0	22.2	18.4	25.9	23.0	19.6	26.4	19.5	16.4	22.6
Synesthètes - Contrôles	**Taille d'effet**	**-0.6**	**-4.9**	**3.8**	**3.8**	**-1.6**	**9.1**	**3.5**	**-1.2**	**8.3**	**0.1**	**-4.3**	**4.4**

Table 8.4 – Performances moyennes et IC de 95 % pour la classification des graphèmes dans les aires rétinotopiques. La légende est identique à celle du tableau 8.1.

8.2.1.3 Performances de la searchlight

Une searchlight aux paramètres identiques à ceux utilisés pour la classification des cercles de couleurs a été réalisée. Les Figures 8.2.4 et 8.2.5 présentent les résultats obtenus sur les sujets synesthètes et contrôles respectivement. Les performances supérieures à la chance sont centrées sur le cortex occipital et les aires rétinotopiques de bas-niveau (V1 à V4). Les performances moyennes maximales sont de 51.2 et 48.9 % pour les sujets synesthètes et contrôles respectivement. De la même manière que pour les cercles de couleurs les performances moyennes sont inférieures à celles de ROIs. Les performances sont supérieures à celles obtenues avec les cercles de couleurs mais plus cantonnées aux aires rétinotopiques. La classification des graphèmes ne devrait pas dépasser le niveau de chance pour les sujets contrôles si la classification ne pouvait se baser que sur les couleurs synesthésiques. Les résultats semblent indiquer que le classifieur arrive à trouver une frontière de classification commune pour les 2 graphèmes de chacune des paires discriminées (à la manière d'un "ou" non exclusif).

8.2.2 Classification croisée : lettres et chiffres

Des classifications croisées ont été réalisées avec 9 échantillons par lettre et par chiffre. Elles consistaient à entraîner le classifieur avec les lettres et le tester sur les chiffres (et *vice versa* ; Figure 8.2.6). Les performances de ces deux phases étaient moyennées pour chaque sujet.

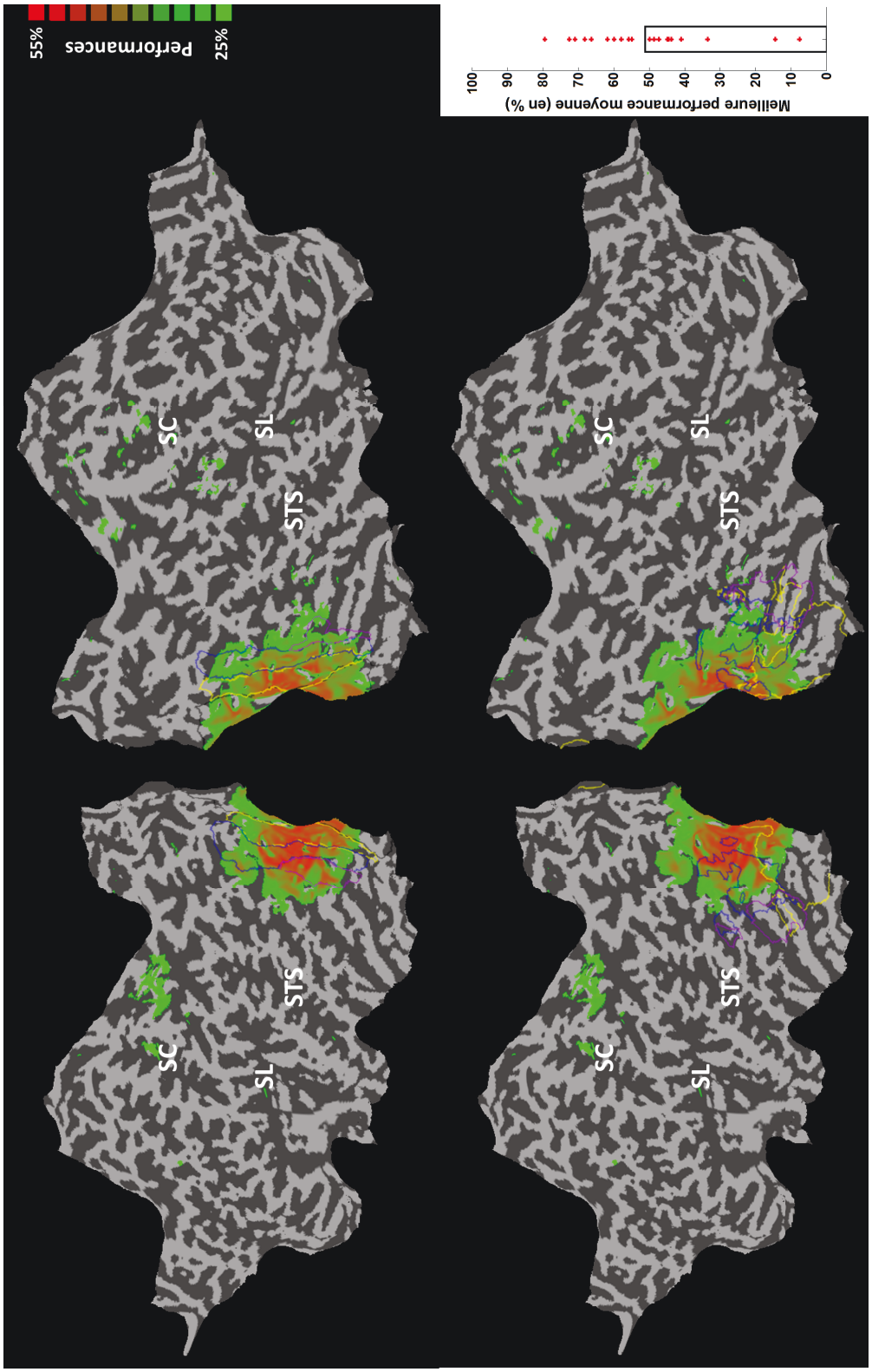


Figure 8.2.4 – Performances de classification des graphèmes. La légende est identique à celle de la Figure 8.1.6, mais seules les performances des synesthètes sont présentées.

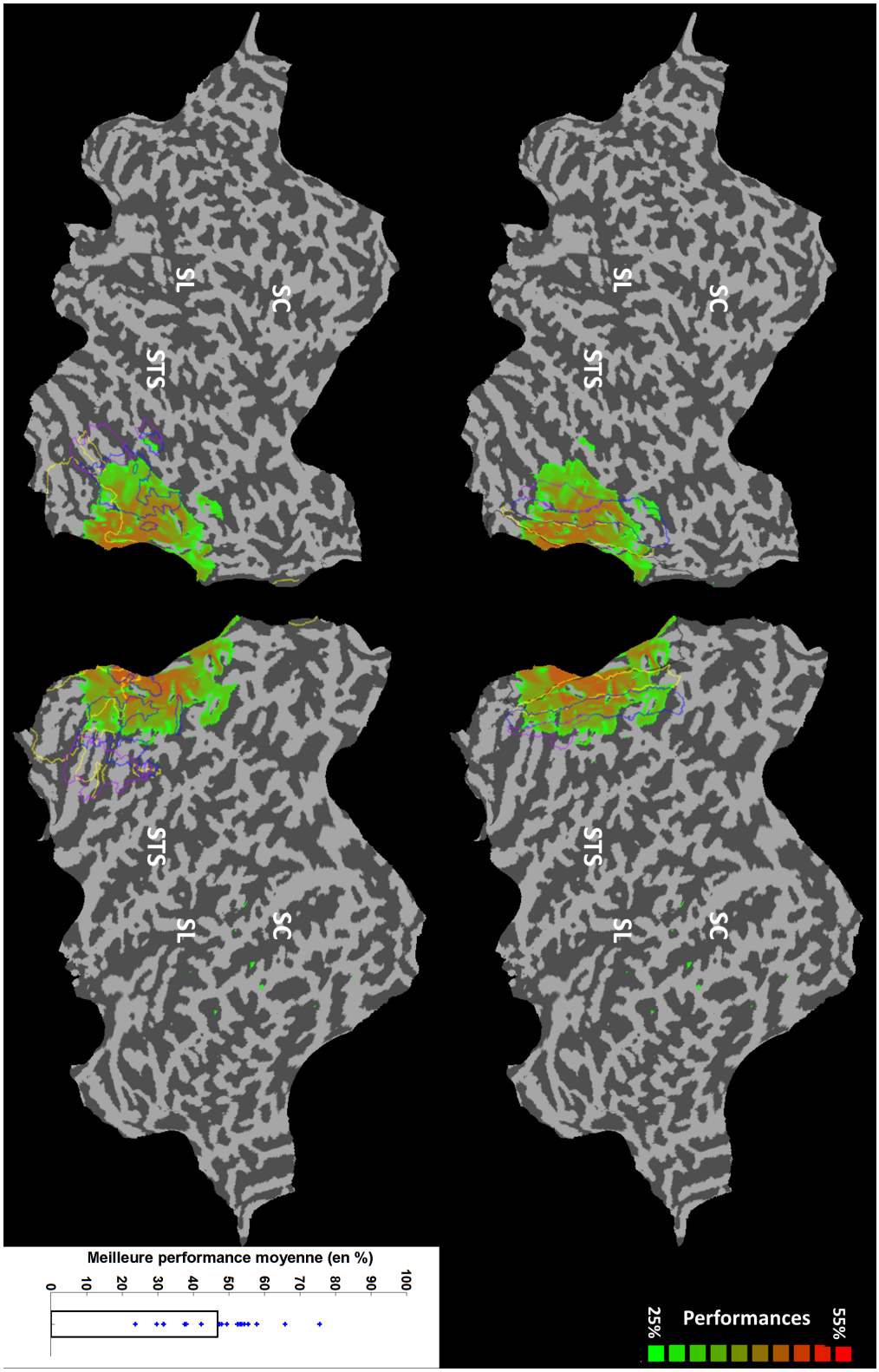


Figure 8.2.5 – Performances de classification des graphèmes. La légende est identique à celle de la Figure 8.1.6, mais seules les performances des sujets contrôles sont présentées.

Entraînement Lettres Test Chiffres	Couleur 1		Couleur 2		Couleur 3		Couleur 4	
	Lettre	Chiffre	Lettre	Chiffre	Lettre	Chiffre	Lettre	Chiffre
Entraînement (Toutes acquisitions)	A		M		D		S	
Test (Toutes acquisitions)		4		8		2		5

Entraînement Chiffres Test Lettres	Couleur 1		Couleur 2		Couleur 3		Couleur 4	
	Lettre	Chiffre	Lettre	Chiffre	Lettre	Chiffre	Lettre	Chiffre
Entraînement (Toutes acquisitions)		4		8		2		5
Test (Toutes acquisitions)	A		M		D		S	

Figure 8.2.6 – Schéma de classification et de validation croisée pour la classification croisée des lettres et des chiffres.

8.2.2.1 Aires visuelles ventrales

Les résultats de l'ANOVA à mesures répétées (dont le schéma est le même que pour les classifications des cercles de couleurs) sont présentés Figure 8.2.7. Pour chaque groupe, les performances sont significativement supérieures à la chance (tous $F(1, 19) > 90$, $p < 10^{-7}$, ${}_p\eta^2 > 0.82$). Le test statistique ne permet pas de rejeter l'hypothèse nulle (absence de différence entre les 2 groupes : $F(1, 38) = 0.13$, $p = 0.72$). Les performances de classification moyenne pour les 4 aires considérées sont de 32.7 et 33.1 % pour les groupes synesthètes et contrôles respectivement. Les tailles d'effet obtenues avec l'ANOVA à mesures répétées sont présentées dans le tableau 8.5. Les IC des tailles d'effet de différence entre les deux groupes ne sont jamais strictement supérieurs ou inférieurs à 0.

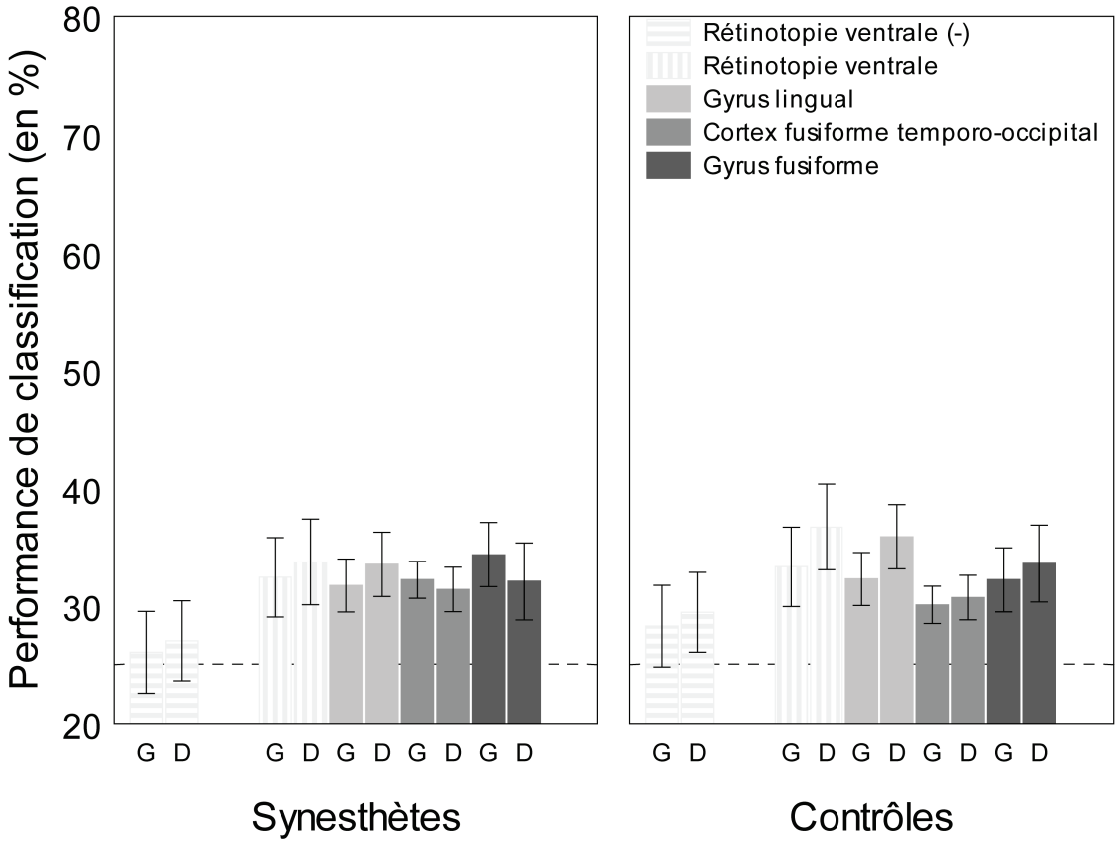


Figure 8.2.7 – Performances de classification pour les couleurs synesthésiques dans les aires visuelles ventrales. La légende est identique à celle du tableau 8.1.2.

8.2.2.2 Aires rétinotopiques

Nous avons réalisé une ANOVA à mesures répétées avec comme variables dépendantes les performances obtenues dans les aires rétinotopiques (4 aires), et pour variable indépendante le groupe (synesthète ou contrôle). Les résultats sont présentés Figure 8.2.8. Pour chaque groupe, les performances sont significativement supérieures à la chance (tous $F(1, 19) > 32$, $p < 10^{-4}$, ${}_p\eta^2 > 0.63$). Le test statistique ne permet pas de rejeter l'hypothèse nulle (absence de différence entre les 2 groupes : $F(1, 38) = 1.07$, $p = 0.31$). Les performances de classification moyenne pour les 4 aires considérées sont de 31.7 et 33.7 % pour les groupes synesthètes et contrôles respectivement. Les tailles d'effet obtenues avec l'ANOVA à mesures répétées sont présentées dans le tableau 8.6. Les IC des tailles d'effet de différence entre les deux groupes ne sont jamais strictement supérieurs ou inférieurs à 0.

Entraînement Lettres, Test Chiffres Entraînment Chiffres, Test Lettres		Rétinotopie Ventrale (-)						Rétinotopie Ventrale					
		Hémisphère Gauche			Hémisphère Droit			Hémisphère Gauche			Hémisphère Droit		
		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)	
Synesthètes	Valeur brute	26.0	22.6	29.5	27.0	23.6	30.4	32.4	29.0	35.8	33.8	30.1	37.4
	Taille d'effet	1.0	-2.4	4.5	2.0	-1.4	5.4	7.4	4.0	10.8	8.8	5.1	12.4
Contrôles	Valeur brute	28.3	24.8	31.7	29.4	26.0	32.8	33.3	29.9	36.7	36.7	33.1	40.4
	Taille d'effet	3.3	-0.2	6.7	4.4	1.0	7.8	8.3	4.9	11.7	11.7	8.1	15.4
Synesthètes - Contrôles	Taille d'effet	**-2.2**	**-7.1**	**2.7**	**-2.4**	**-7.2**	**2.4**	**-0.9**	**-5.7**	**3.9**	**-3.0**	**-8.2**	**2.2**

Entraînement Lettres, Test Chiffres Entraînment Chiffres, Test Lettres		Gyrus Lingual						Cortex Fusiforme Temporo-Occipital					
		Hémisphère Gauche			Hémisphère Droit			Hémisphère Gauche			Hémisphère Droit		
		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)	
Synesthètes	Valeur brute	31.7	29.5	34.0	33.5	30.8	36.3	32.2	30.6	33.8	31.4	29.5	33.3
	Taille d'effet	6.7	4.5	9.0	8.5	5.8	11.3	7.2	5.6	8.8	6.4	4.5	8.3
Contrôles	Valeur brute	32.3	30.0	34.6	35.9	33.1	38.7	30.1	28.5	31.7	30.7	28.8	32.6
	Taille d'effet	7.3	5.0	9.6	10.9	8.1	13.7	5.1	3.5	6.7	5.7	3.8	7.6
Synesthètes - Contrôles	Taille d'effet	**-0.6**	**-3.8**	**2.7**	**-2.4**	**-6.3**	**1.5**	**2.2**	**-0.1**	**4.4**	**0.7**	**-2.0**	**3.4**

Entraînement Lettres, Test Chiffres Entraînment Chiffres, Test Lettres		Rétinotopie Ventrale (-)					
		Hémisphère Gauche			Hémisphère Droit		
		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)	
Synesthètes	Valeur brute	34.4	31.6	37.1	32.1	28.8	35.4
	Taille d'effet	9.4	6.6	12.1	7.1	3.8	10.4
Contrôles	Valeur brute	32.2	29.5	35.0	33.6	30.3	36.9
	Taille d'effet	7.2	4.5	10.0	8.6	5.3	11.9
Synesthètes - Contrôles	Taille d'effet	**2.2**	**-1.7**	**6.0**	**-1.5**	**-6.2**	**3.1**

Table 8.5 – Performances moyennes et IC de 95 % pour la classification des couleurs synesthésiques dans les aires visuelles ventrales et dans les hémisphères gauches et droits. La légende est identique à celle du tableau 8.1.

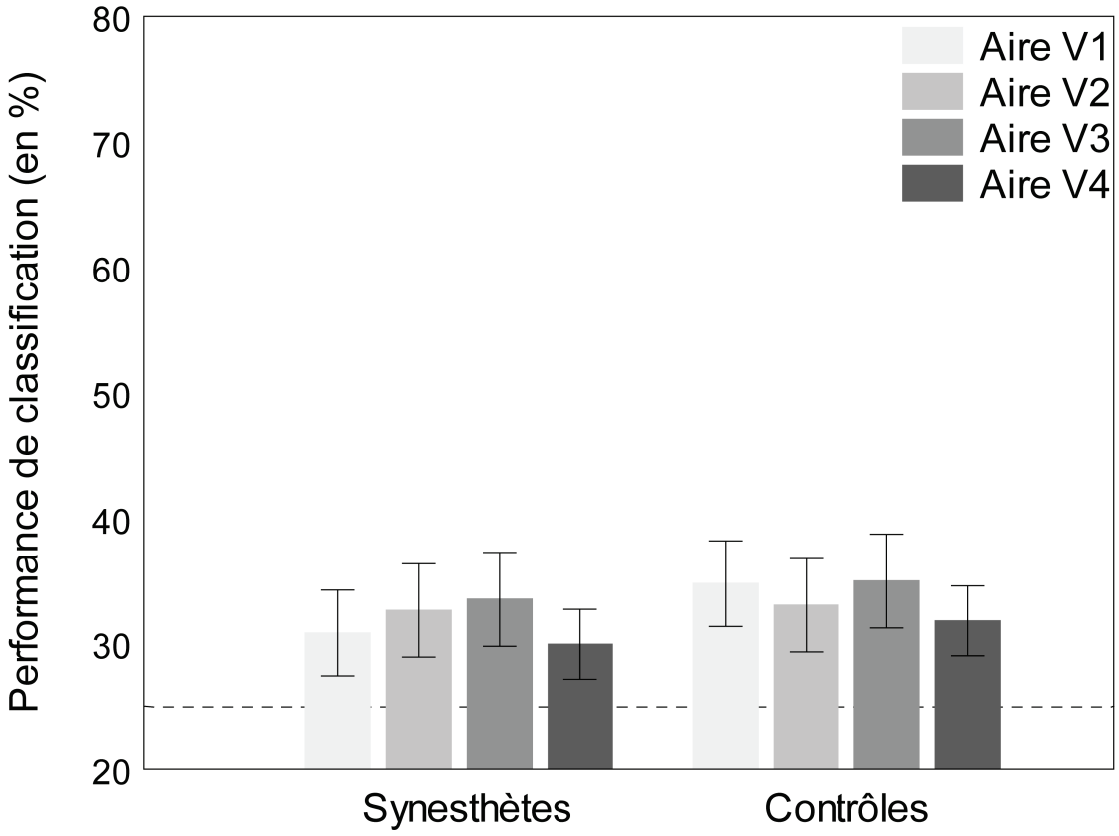


Figure 8.2.8 – Performances de classification pour les couleurs synesthésiques dans les aires rétinotopiques. La légende est identique à celle du tableau 8.1.3.

Entraînement Lettres, Test Chiffres / Entraînement Chiffres, Test Lettres		Aire V1			Aire V2			Aire V3			Aire V4		
		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)	
Synesthètes	Valeur brute	30.8	27.4	34.3	32.6	28.9	36.4	33.5	29.8	37.3	29.9	27.1	32.7
	Taille d'effet	5.8	2.4	9.3	7.6	3.9	11.4	8.5	4.8	12.3	4.9	2.1	7.7
Contrôles	Valeur brute	34.8	31.4	38.2	33.1	29.3	36.8	35.0	31.2	38.8	31.8	29.0	34.6
	Taille d'effet	9.8	6.4	13.2	8.1	4.3	11.8	10.0	6.2	13.8	6.8	4.0	9.6
Synesthètes - Contrôles	**Taille d'effet**	**-4.0**	**-8.8**	**0.9**	**-0.4**	**-5.7**	**4.9**	**-1.5**	**-6.8**	**3.9**	**-1.9**	**-5.8**	**2.1**

Table 8.6 – Performances moyennes et IC de 95 % pour la classification des couleurs synesthésiques dans les aires rétinotopiques. La légende est identique à celle du tableau 8.1.

8.2.2.3 Searchlight

Une searchlight aux paramètres identiques à ceux utilisés pour la classification des cercles de couleurs a été réalisée. Les Figures 8.2.9 et 8.2.10 présentent les résul-

tats obtenus sur les sujets synesthètes et contrôles respectivement. Peu de performances étaient significativement supérieures à la chance (non corrigées pour les comparaisons multiples). Les performances moyennes maximales étaient de 27.3 et 32.8 % pour les sujets synesthètes et contrôles respectivement. Les différences observées entre synesthètes et contrôles sur les cartes aplaties sont probablement dues à des différences de projections dans l'espace commun et donc à effet de visualisation.

8.3 Classifications croisées : cercles de couleurs et graphèmes

Dans les deux précédentes sections nous avons été en mesure de montrer que les couleurs réelles sont traitées dans les ROIs que nous avons utilisées. Nous avons également montré que les performances pour les graphèmes étaient supérieures à la chance probablement à cause d'une classification basée sur un "ou" non exclusif. Cependant, la classification croisée des lettres et des chiffres n'a pas montré de codage des couleurs synesthésiques. Les réseaux propres aux traitements des couleurs synesthésiques ne seraient donc pas dans ces ROIs. Cependant il est possible qu'une partie du codage des couleurs synesthésiques repose sur les réseaux de traitement des couleurs réelles. Nous avons donc réalisé des classifications croisées entre couleurs réelles (les cercles de couleurs) et couleurs synesthésiques (les graphèmes). Nous faisons l'hypothèse que les performances des sujets synesthètes devraient être supérieures à celles des sujets contrôles. Les cercles de couleurs sont des stimuli différents des graphèmes, les performances de classification des sujets contrôles ne devraient donc pas différer de la chance. En revanche si le traitement des couleurs synesthésiques et réelles est basé en partie sur les mêmes réseaux neuronaux, les frontières de classification pourraient être généralisables entre les ensembles d'entraînements et de tests et les performances des synesthètes devraient être supérieures à la chance.

8.3.1 Entraîner sur les cercles de couleurs, tester sur les graphèmes

Une classification croisée a été réalisée avec 18 échantillons pour les cercles de couleurs et pour les graphèmes. Elle consistait à entraîner le classifieur avec les cercles de couleurs (couleurs réelles) et le tester sur les graphèmes (couleurs synesthésiques ; Figure 8.3.1).

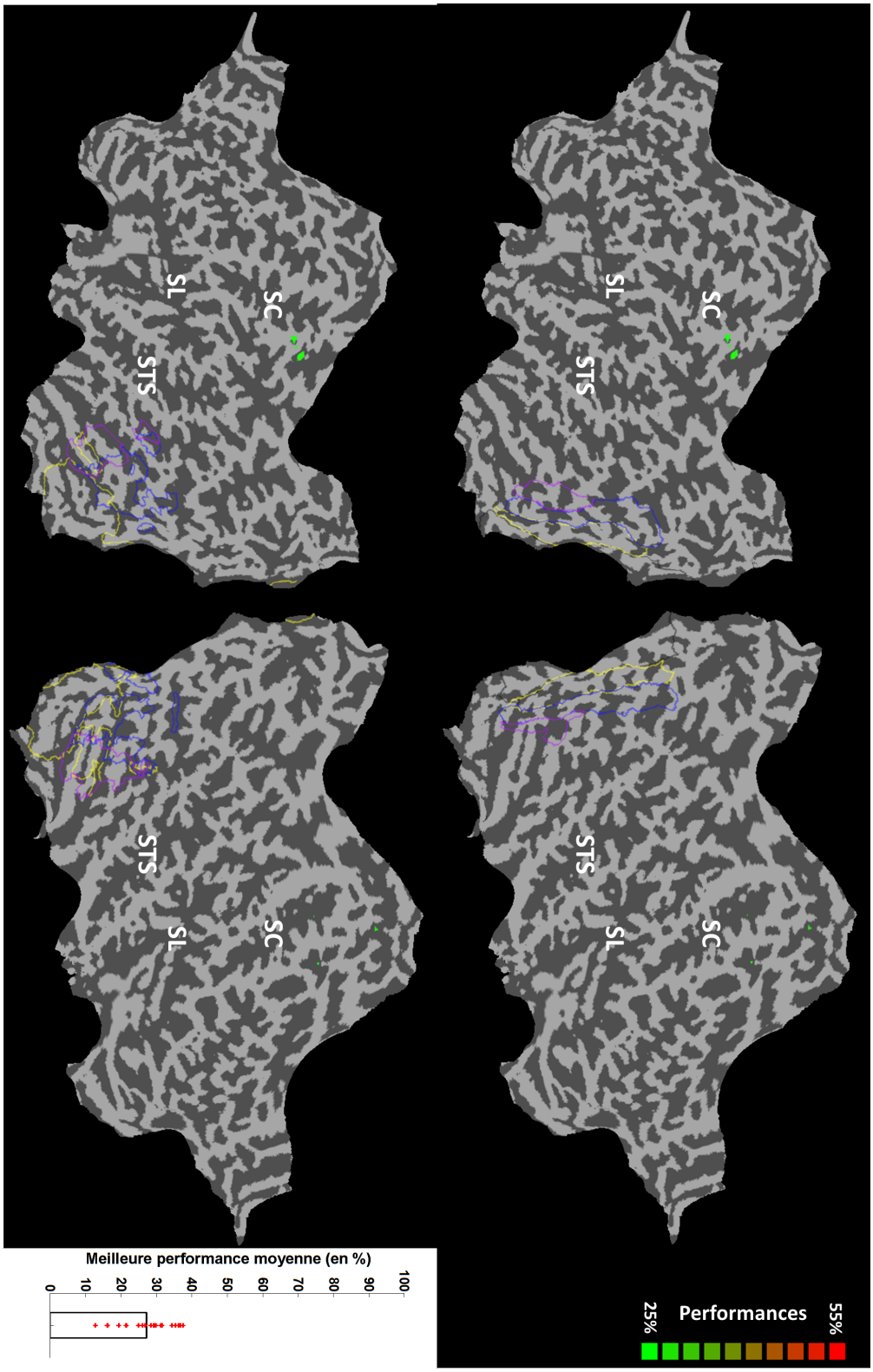


Figure 8.2.9 – Performances de classification des couleurs synesthésiques. La légende est identique à celle de la Figure 8.1.6, mais seules les performances des synesthètes sont présentées.

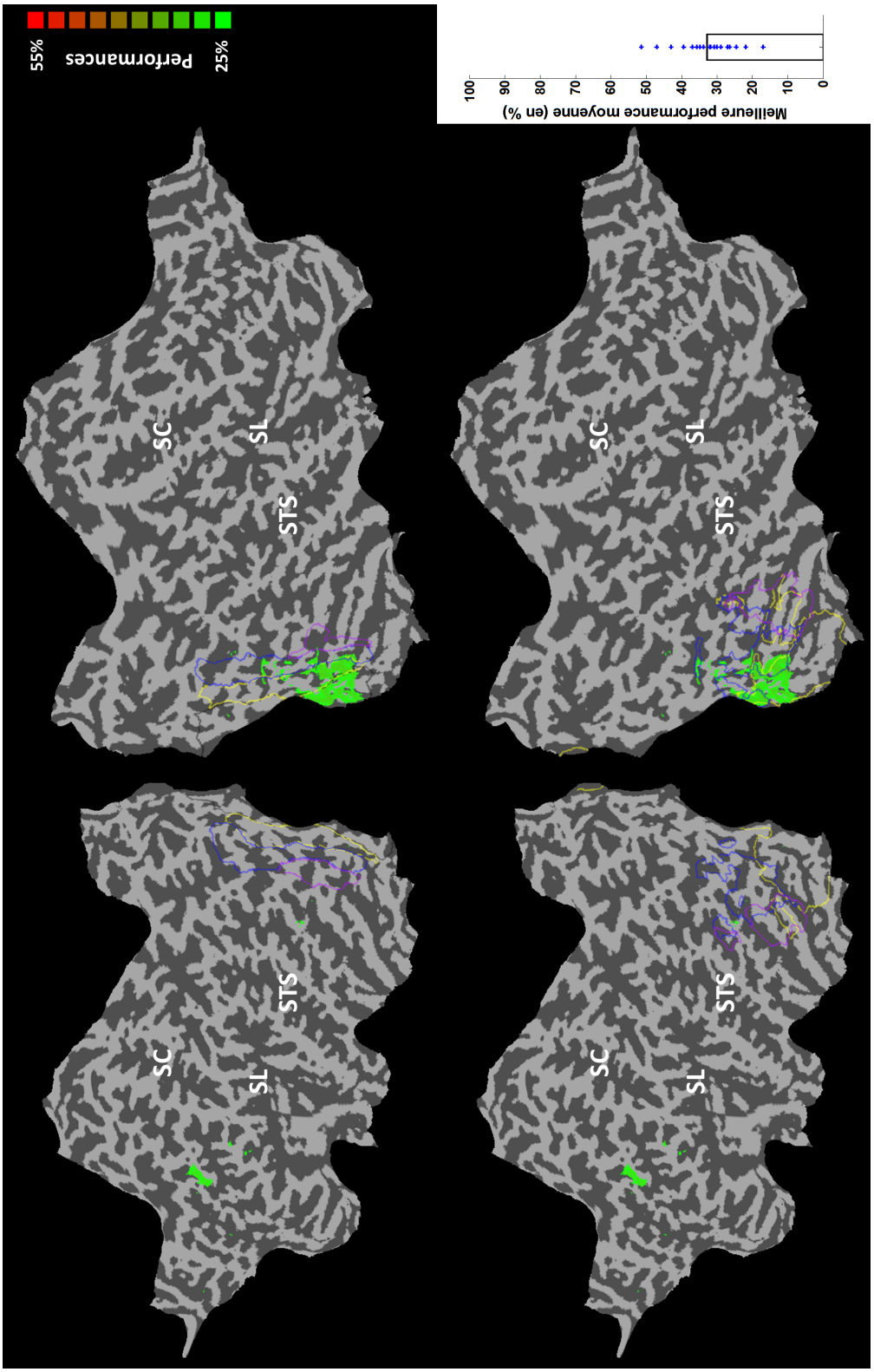


Figure 8.2.10 – Performances de classification des couleurs synesthésiques. La légende est identique à celle de la Figure 8.1.6, mais seules les performances des sujets contrôles sont présentées.

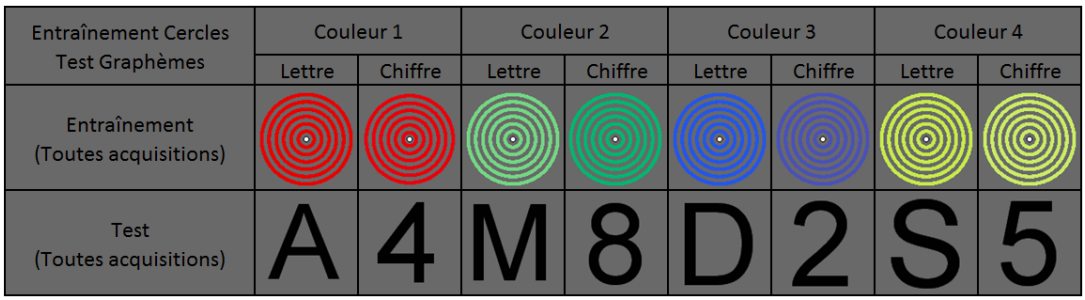


Figure 8.3.1 – Schéma de classification et de validation croisée pour l'entraînement sur les cercles de couleurs et le test sur les graphèmes.

8.3.1.1 Aires visuelles ventrales

Les résultats de l'ANOVA à mesures répétées (dont le schéma est le même que pour les classifications des cercles de couleurs) sont présentés Figure 8.3.2. Pour le groupe synesthète, le test statistique ne permet pas de rejeter l'hypothèse nulle (absence de différence avec le niveau de chance : tous $F(1, 19) > 3.17$, $p > 0.09$). Pour le groupe contrôle, les performances sont significativement supérieures à la chance ($F(1, 19) > 7.55$, $p < 0.05$, ${}_p\eta^2 > 0.28$). Le test statistique ne permet pas de rejeter l'hypothèse nulle (absence de différence entre les 2 groupes : $F(1, 38) = 0.006$, $p = 0.94$). Les performances de classification moyenne pour les 4 aires considérées sont de 25.9 % et 26.0 % pour les groupes synesthètes et contrôles respectivement. Les tailles d'effet obtenues avec l'ANOVA à mesures répétées sont présentées dans le tableau 8.7. Les IC des tailles d'effet de différence entre les deux groupes ne sont jamais strictement supérieurs ou inférieurs à 0.

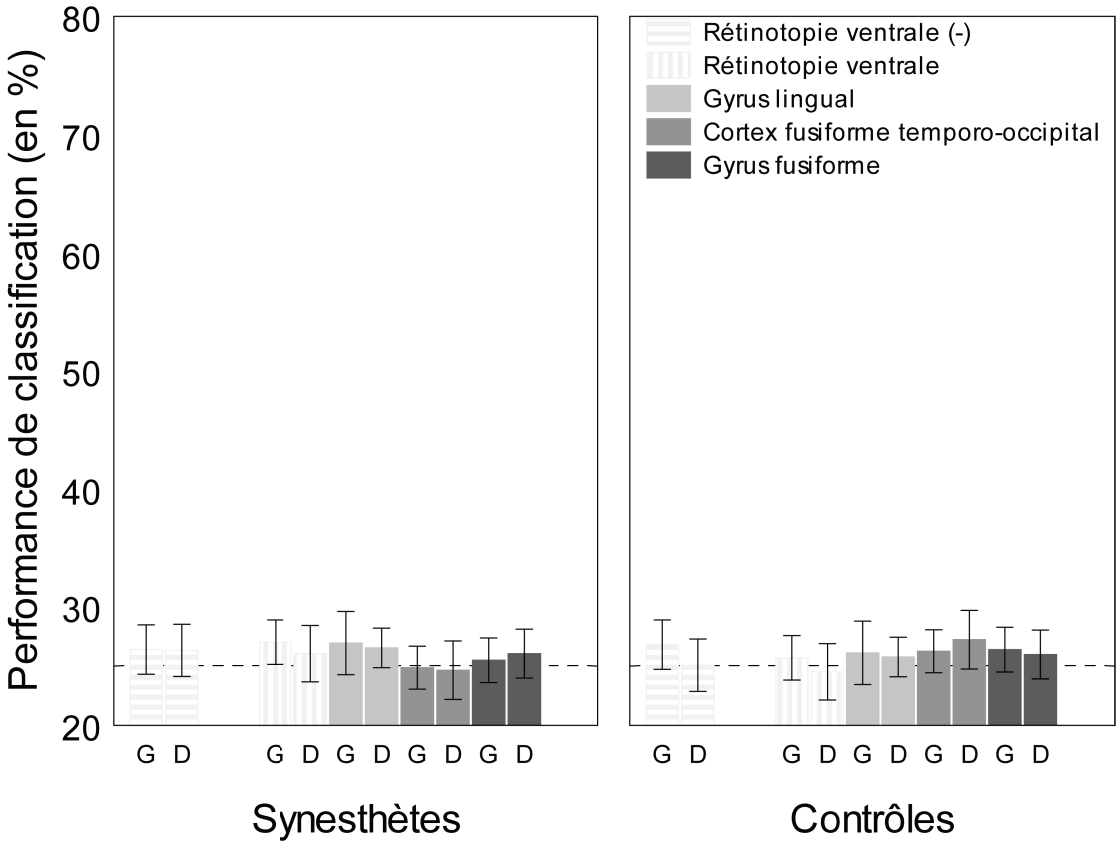


Figure 8.3.2 – Performances de classification pour la classification des couleurs synesthésiques après entrainement sur les couleurs réelles dans les aires visuelles ventrales. La légende est identique à celle du tableau 8.1.2.

8.3.1.2 Aires rétinotopiques

Nous avons réalisé une ANOVA à mesures répétées avec comme variables dépendantes les performances obtenues dans les aires rétinotopiques (4 aires), et pour variable indépendante le groupe (synesthète ou contrôle). Les résultats sont présentés Figure 8.3.3. Pour chaque groupe, le test statistique ne permet pas de rejeter l'hypothèse nulle (absence de différence avec le niveau de chance : tous $F(1, 19) < 4.03$, $p > 0.06$). Le test statistique ne permet pas de rejeter l'hypothèse nulle (absence de différence entre les 2 groupes : $F(1, 38) = 0.56$, $p = 0.46$). Les performances de classification moyenne pour les 4 aires considérées sont de 26.3 et 25.7 % pour les groupes synesthètes et contrôles respectivement. Les tailles d'effet obtenues avec

Entraînement Cercles de Couleurs Test Graphèmes		Rétinotopie Ventrale (-)						Rétinotopie Ventrale					
		Hémisphère Gauche			Hémisphère Droit			Hémisphère Gauche			Hémisphère Droit		
		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)	
Synesthètes	Valeur brute	26.4	24.3	28.5	26.3	24.1	28.5	27.0	25.1	28.9	26.0	23.7	28.4
	Taille d'effet	1.4	-0.7	3.5	1.3	-0.9	3.5	2.0	0.1	3.9	1.0	-1.3	3.4
Contrôles	Valeur brute	26.8	24.7	28.9	25.1	22.9	27.3	25.7	23.8	27.6	24.5	22.1	26.9
	Taille d'effet	1.8	-0.3	3.9	0.1	-2.1	2.3	0.7	-1.2	2.6	-0.5	-2.9	1.9
Synesthètes - Contrôles	Taille d'effet	**-0.4**	**-3.4**	**2.5**	**1.3**	**-1.9**	**4.4**	**1.3**	**-1.3**	**4.0**	**1.5**	**-1.8**	**4.9**

Entraînement Cercles de Couleurs Test Graphèmes		Gyrus Lingual						Cortex Fusiforme Temporo-Occipital					
		Hémisphère Gauche			Hémisphère Droit			Hémisphère Gauche			Hémisphère Droit		
		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)	
Synesthètes	Valeur brute	26.9	24.3	29.6	26.5	24.9	28.2	24.9	23.0	26.7	24.7	22.2	27.1
	Taille d'effet	1.9	-0.7	4.6	1.5	-0.1	3.2	-0.1	-2.0	1.7	-0.3	-2.8	2.1
Contrôles	Valeur brute	26.1	23.4	28.8	25.8	24.1	27.4	26.3	24.4	28.1	27.2	24.8	29.7
	Taille d'effet	1.1	-1.6	3.8	0.8	-0.9	2.4	1.3	-0.6	3.1	2.2	-0.2	4.7
Synesthètes - Contrôles	Taille d'effet	**0.8**	**-2.9**	**4.6**	**0.8**	**-1.6**	**3.1**	**-1.4**	**-4.0**	**1.2**	**-2.6**	**-6.1**	**0.9**

Entraînement Cercles de Couleurs Test Graphèmes		Gyrus Fusiforme					
		Hémisphère Gauche			Hémisphère Droit		
		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)	
Synesthètes	Valeur brute	25.5	23.6	27.4	26.0	24.0	28.1
	Taille d'effet	0.5	-1.4	2.4	1.0	-1.0	3.1
Contrôles	Valeur brute	26.4	24.5	28.3	26.0	23.9	28.0
	Taille d'effet	1.4	-0.5	3.3	1.0	-1.1	3.0
Synesthètes - Contrôles	Taille d'effet	**-0.9**	**-3.6**	**1.8**	**0.1**	**-2.8**	**3.0**

Table 8.7 – Performances moyennes et IC de 95 % pour la classification des couleurs synesthésiques après entrainement sur les couleurs réelles dans les aires visuelles ventrales. La légende est identique à celle du tableau 8.1.

l'ANOVA à mesures répétées sont présentées dans le tableau 8.8. Les IC des tailles d'effet de différence entre les deux groupes ne sont jamais strictement supérieurs ou inférieurs à 0.

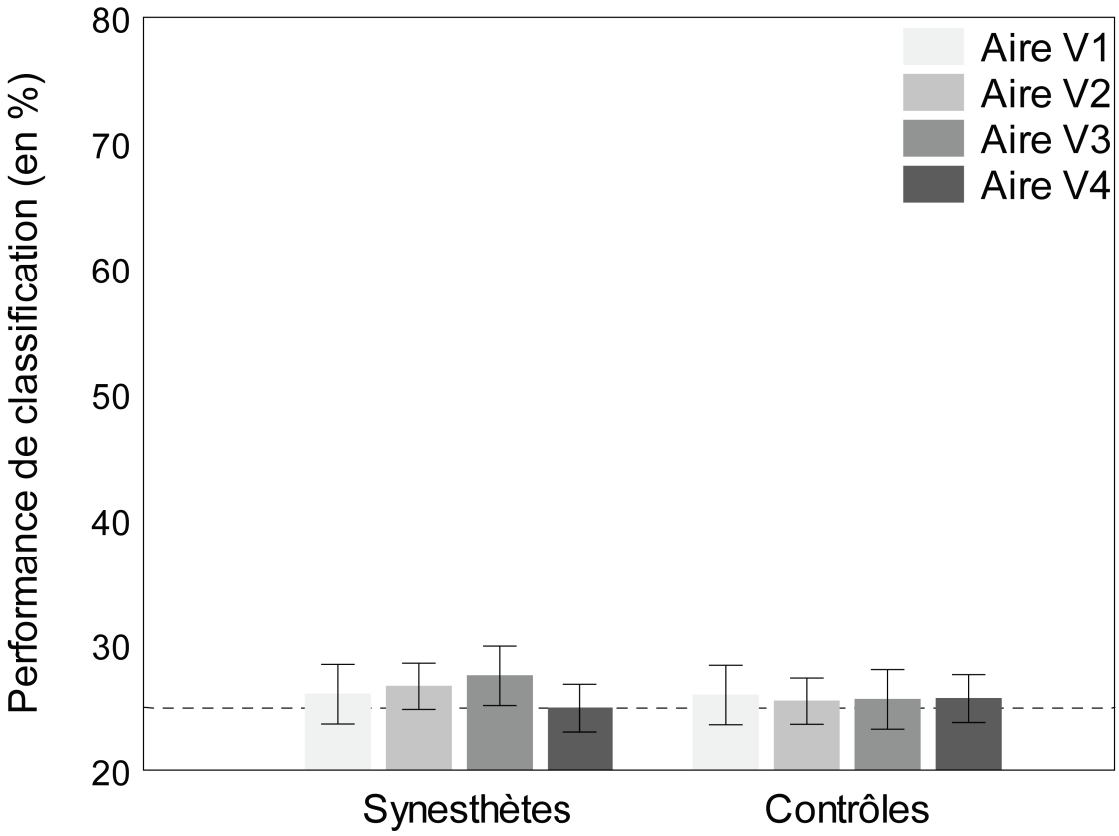


Figure 8.3.3 – Performances de classification des couleurs réelles après entrainement sur les couleurs synesthésiques dans les aires rétinotopiques. La légende est identique à celle du tableau 8.1.3.

Entraînement Cercles de Couleurs Test Graphèmes		Aire V1			Aire V2			Aire V3			Aire V4		
		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)	
Synesthètes	Valeur brute	33.3	29.7	36.9	31.0	28.0	34.0	31.1	28.0	34.3	27.6	25.0	30.3
	Taille d'effet	8.3	4.7	11.9	6.0	3.0	9.0	6.1	3.0	9.3	2.6	0.0	5.3
Contrôles	Valeur brute	32.2	28.6	35.8	29.2	26.3	32.2	27.6	24.4	30.7	30.4	27.7	33.1
	Taille d'effet	7.2	3.6	10.8	4.2	1.3	7.2	2.6	-0.6	5.7	5.4	2.7	8.1
Synesthètes - Contrôles	**Taille d'effet**	**1.1**	**-4.0**	**6.2**	**1.7**	**-2.5**	**5.9**	**3.5**	**-0.9**	**8.0**	**-2.8**	**-6.6**	**1.0**

Table 8.8 – Performances moyennes et IC de 95 % pour la classification des couleurs synesthésiques après entrainement sur les couleurs réelles dans les aires rétinotopiques. La légende est identique à celle du tableau 8.1.

8.3.1.3 Searchlight

Une searchlight aux paramètres identiques à ceux utilisés pour la classification des cercles de couleurs a été réalisée. Les Figures 8.3.4 et 8.3.5 présentent les résultats obtenus sur les sujets synesthètes et contrôles respectivement. Peu de performances étaient significativement supérieures à la chance. Les performances moyennes maximales étaient de 26.4 et 30.5 % pour les sujets synesthètes et contrôles respectivement. Les performances dépassant le seuil de chance semblent être dues au bruit. En réalisant la searchlight, nous avons obtenu et testé des dizaines de milliers de performances de classification. Nous n'avons pas appliqué de correction pour comparaisons multiple pour cette analyse exploratoire. Les résultats observés pourraient être des performances qui ont dépassé le seuil de chance de manière aléatoire. On remarque cependant deux ensembles de voxels dont les classifications étaient supérieures à la chance (mais non corrigées pour les comparaisons multiples et non comparées aux sujets contrôles) dans l'hémisphère gauche autour du sillon central et de l'insula (au fond du sillon latéral) chez les synesthètes (entourés en bleu et jaune respectivement sur la Figure 8.3.4).

8.3.2 Entraîner sur les graphèmes, tester sur les cercles de couleurs

Une classification croisée a été réalisée avec 18 échantillons pour les graphèmes et pour les cercles de couleurs. Elle consistait à entraîner le classifieur avec les graphèmes (couleurs synesthésiques) et le tester sur les cercles de couleurs (couleurs réelles ; Figure 8.3.1).

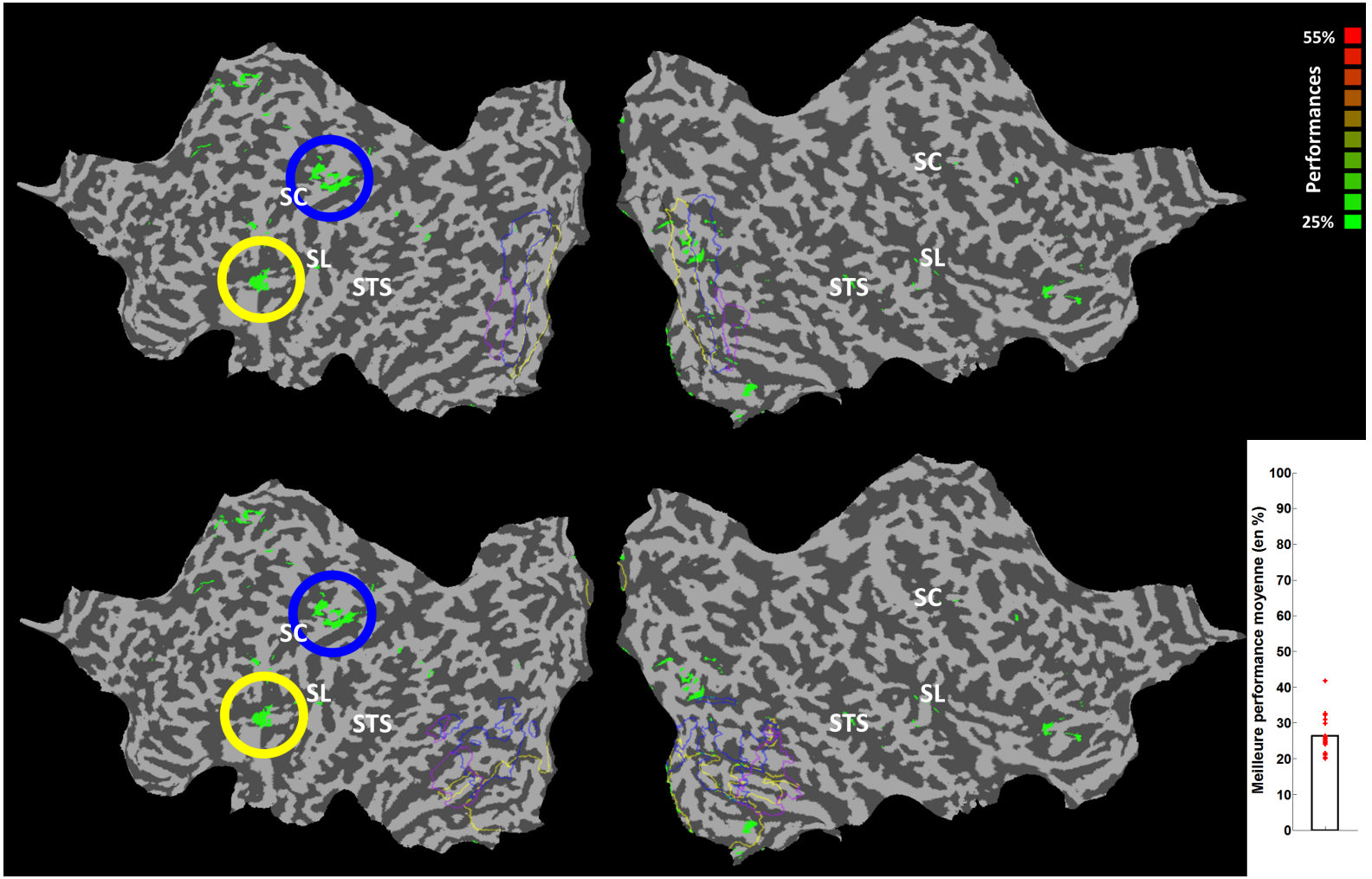


Figure 8.3.4 – Performances de classification pour la classification des couleurs synesthésiques après entrainement sur les couleurs réelles. La légende est identique à celle de la Figure 8.1.6, mais seules les performances des synesthètes sont présentées. Les cercles bleu et jaune entourent des ensembles de voxels dont les performances étaient supérieures à la chance. Ils représentent le sillon central et l'insula respectivement.

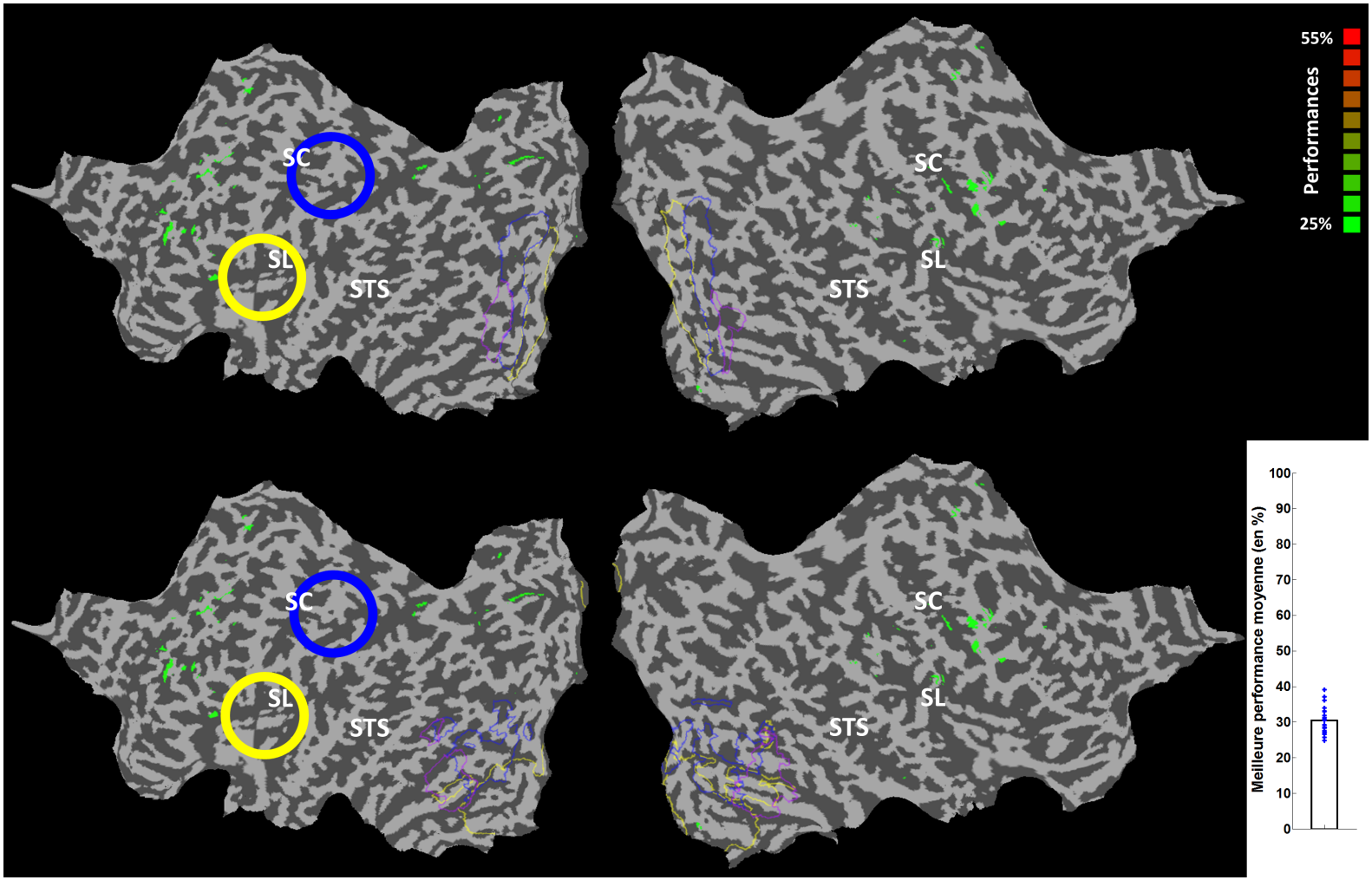


Figure 8.3.5 – Performances de classification pour la classification des couleurs synesthésiques après entrainement sur les couleurs réelles. La légende est identique à celle de la Figure 8.1.6, mais seules les performances des sujets contrôles sont présentées. Les cercles bleu et jaune entourent des ensembles de voxels dont les performances étaient supérieures à la chance. Ils représentent le sillon central et l'insula respectivement.

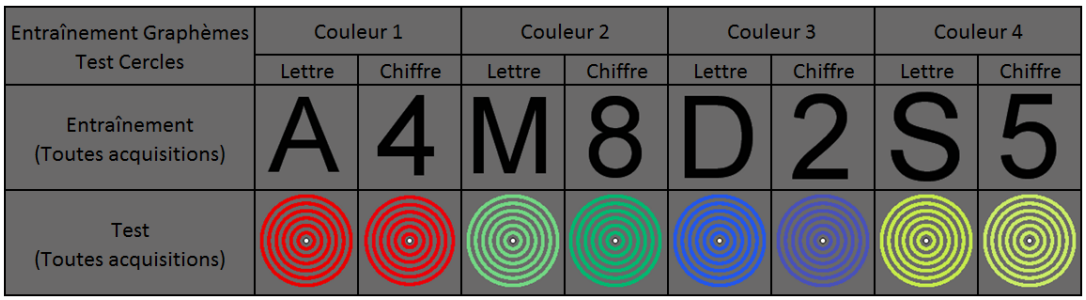


Figure 8.3.6 – Schéma de classification et de validation croisée pour l'entraînement sur les graphèmes et le test sur les cercles de couleurs.

8.3.2.1 Aires visuelles ventrales

Les résultats de l'ANOVA à mesures répétées (dont le schéma est le même que pour les classifications des cercles de couleurs) sont présentés Figure 8.3.7. Pour chaque groupe, le test statistique ne permet pas de rejeter l'hypothèse nulle (absence de différence avec le niveau de chance : tous $F(1, 19) < 2.9$, $p > 0.10$). Il ne permet pas de rejeter l'hypothèse nulle (absence de différence entre les 2 groupes : $F(1, 38) = 3.51$, $p = 0.07$) non plus. Les performances de classification moyenne pour les 4 aires considérées sont de 26.1 % et 24.9 % pour les groupes synesthètes et contrôles respectivement. Les tailles d'effet obtenues avec l'ANOVA à mesures répétées sont présentées dans le tableau 8.9. Les IC des tailles d'effet de différence entre les deux groupes ne sont jamais strictement supérieurs ou inférieurs à 0.

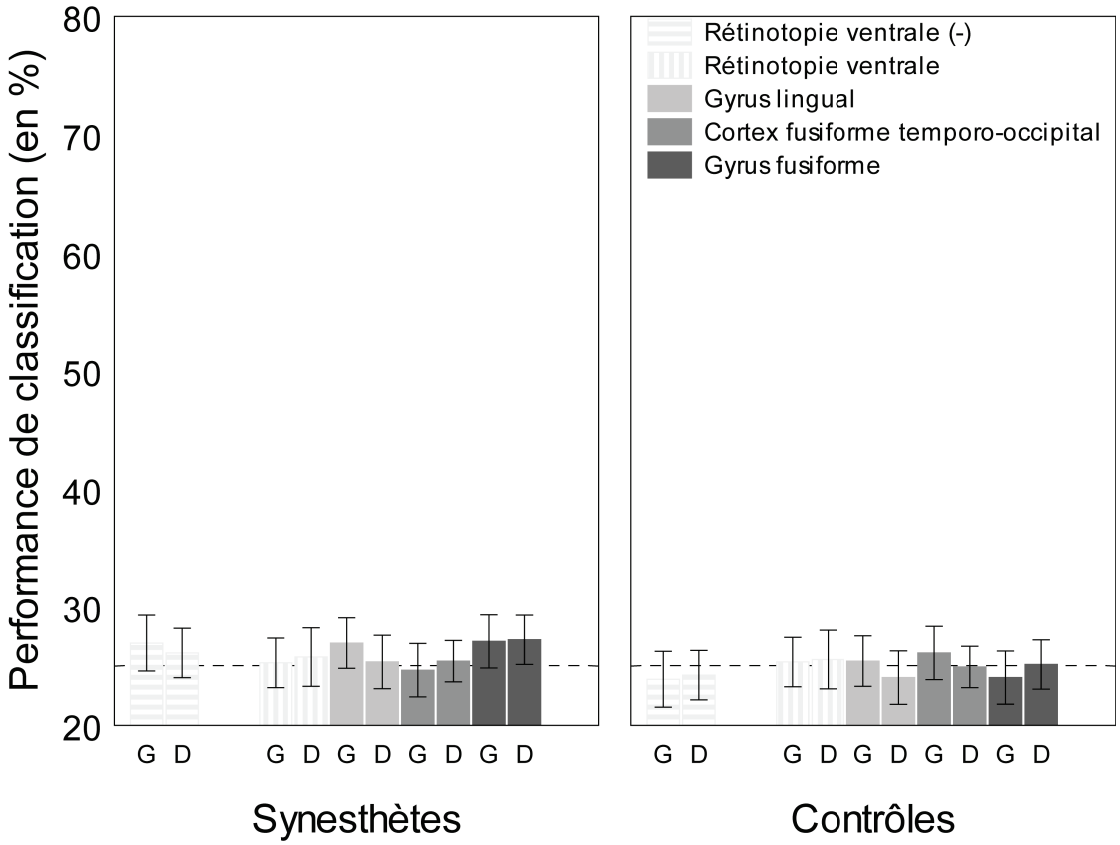


Figure 8.3.7 – Performances de classification pour la classification des couleurs réelles après entrainement sur les couleurs synesthésiques dans les aires visuelles ventrales. La légende est identique à celle du tableau 8.1.2.

Aires rétinotopiques

Nous avons réalisé une ANOVA à mesures répétées avec comme variables dépendantes les performances obtenues dans les aires rétinotopiques (4 aires), et pour variable indépendante le groupe (synesthète ou contrôle). Les résultats sont présentés Figure 8.3.8. Pour chaque groupe, le test statistique ne permet pas de rejeter l'hypothèse nulle (absence de différence avec le niveau de chance : tous $F(1, 19) < 2.9$, $p > 0.11$). Il ne permet pas de rejeter l'hypothèse nulle (absence de différence entre les 2 groupes : $F(1, 38) = 1.6$, $p = 0.21$) non plus. Les performances de classification moyenne pour les 4 aires considérées sont de 26.1 et 25.0 % pour les groupes synesthète et contrôles respectivement. Les tailles d'effet obtenues avec l'ANOVA

Entraînement Graphèmes Test Cercles de Couleurs		Rétinotopie Ventrale (-)						Rétinotopie Ventrale					
		Hémisphère Gauche			Hémisphère Droit			Hémisphère Gauche			Hémisphère Droit		
		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)	
Synesthètes	Valeur brute	26.9	24.6	29.3	26.1	24.0	28.2	25.3	23.2	27.4	25.8	23.3	28.2
	Taille d'effet	1.9	-0.4	4.3	1.1	-1.0	3.2	0.3	-1.8	2.4	0.8	-1.7	3.2
Contrôles	Valeur brute	23.9	21.5	26.3	24.2	22.2	26.3	25.3	23.3	27.4	25.6	23.1	28.0
	Taille d'effet	-1.1	-3.5	1.3	-0.8	-2.8	1.3	0.3	-1.7	2.4	0.6	-1.9	3.0
Synesthètes - Contrôles	Taille d'effet	**3.1**	**-0.3**	**6.4**	**1.9**	**-1.1**	**4.8**	**-0.1**	**-3.0**	**2.9**	**0.2**	**-3.3**	**3.7**

Entraînement Graphèmes Test Cercles de Couleurs		Gyrus Lingual						Cortex Fusiforme Temporo-Occipital					
		Hémisphère Gauche			Hémisphère Droit			Hémisphère Gauche			Hémisphère Droit		
		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)	
Synesthètes	Valeur brute	26.9	24.8	29.1	25.3	23.1	27.6	24.7	22.4	26.9	25.4	23.7	27.2
	Taille d'effet	1.9	-0.2	4.1	0.3	-1.9	2.6	-0.3	-2.6	1.9	0.4	-1.3	2.2
Contrôles	Valeur brute	25.4	23.3	27.5	24.0	21.8	26.3	26.1	23.9	28.4	24.9	23.2	26.7
	Taille d'effet	0.4	-1.7	2.5	-1.0	-3.2	1.3	1.1	-1.1	3.4	-0.1	-1.8	1.7
Synesthètes - Contrôles	Taille d'effet	**1.5**	**-1.5**	**4.5**	**1.3**	**-1.9**	**4.5**	**-1.5**	**-4.6**	**1.7**	**0.5**	**-2.0**	**3.0**

Entraînement Graphèmes Test Cercles de Couleurs		Gyrus Fusiforme					
		Hémisphère Gauche			Hémisphère Droit		
		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)	
Synesthètes	Valeur brute	27.1	24.8	29.3	27.2	25.1	29.3
	Taille d'effet	2.1	-0.2	4.3	2.2	0.1	4.3
Contrôles	Valeur brute	24.0	21.8	26.3	25.1	23.1	27.2
	Taille d'effet	-1.0	-3.2	1.3	0.1	-1.9	2.2
Synesthètes - Contrôles	Taille d'effet	**3.1**	**-0.1**	**6.2**	**2.1**	**-0.9**	**5.0**

Table 8.9 – Performances moyennes et IC de 95 % pour la classification des couleurs synesthésiques après entrainement sur les couleurs réelles dans les aires visuelles ventrales. La légende est identique à celle du tableau 8.1.

à mesures répétées sont présentées dans le tableau 8.10. On observe que l'IC de 95 % de l'aire V3 est de [1.2 ; 6.6]. Ces données suggèrent que les synesthètes ont des performances supérieures aux contrôles d'au moins 1.2 % dans cette ROI. L'interaction entre aires, groupes et hémisphères de l'ANOVA à mesure répétée valait : $F(3, 114) = 3.0$, $p < 0.05$.

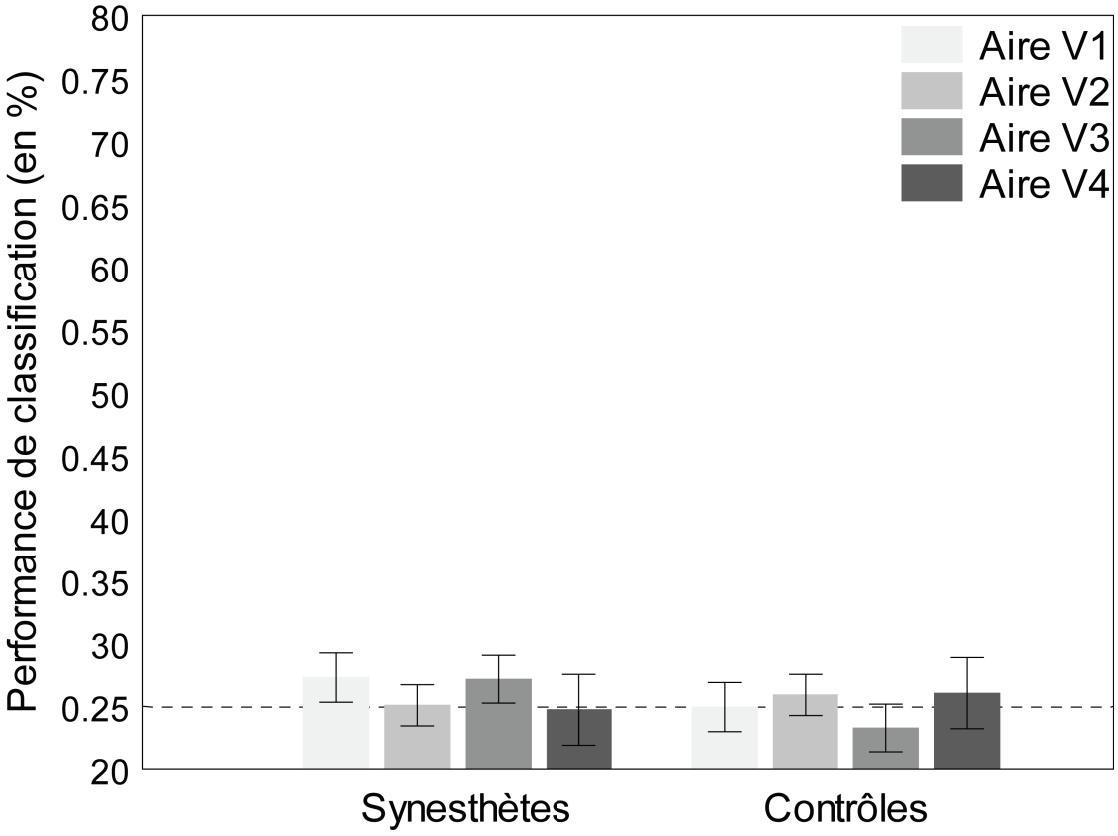


Figure 8.3.8 – Performances de classification des couleurs synesthésiques après entrainement sur les couleurs réelles dans les aires rétinotopiques. La légende est identique à celle du tableau 8.1.3.

Entraînement Graphèmes / Test Cercles de Couleurs		Aire V1			Aire V2			Aire V3			Aire V4		
		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)		Moyenne	CI (95%)	
Synesthètes	Valeur brute	27.3	25.3	29.3	25.1	23.4	26.7	27.2	25.2	29.1	24.7	21.9	27.6
	Taille d'effet	2.3	0.3	4.3	0.1	-1.6	1.7	2.2	0.2	4.1	-0.3	-3.1	2.6
Contrôles	Valeur brute	24.9	23.0	26.9	25.9	24.3	27.5	23.3	21.4	25.2	26.0	23.2	28.9
	Taille d'effet	-0.1	-2.0	1.9	0.9	-0.7	2.5	-1.7	-3.6	0.2	1.0	-1.8	3.9
Synesthètes - Contrôles	Taille d'effet	**2.4**	**-0.4**	**5.1**	**-0.8**	**-3.2**	**1.5**	**3.9**	**1.2**	**6.6**	**-1.3**	**-5.3**	**2.7**

Table 8.10 – Performances moyennes et IC de 95 % pour la classification des couleurs réelles après entrainement sur les couleurs synesthésiques dans les aires rétinotopiques. La légende est identique à celle du tableau 8.1.

Searchlight

Une searchlight aux paramètres identiques à ceux utilisés pour la classification des cercles de couleurs a été réalisée. Les Figures 8.3.9 et 8.3.10 présentent les résultats obtenus sur les sujets synesthètes et contrôles respectivement. Peu de performances étaient significativement supérieures à la chance. Les performances moyennes maximales étaient de 28.6 et 30.0 % pour les sujets synesthètes et contrôles respectivement. On remarque les mêmes ensembles de voxels que dans la Figure 8.3.4 autour du sillon central et de l'insula de l'hémisphère gauche du groupe des synesthètes.

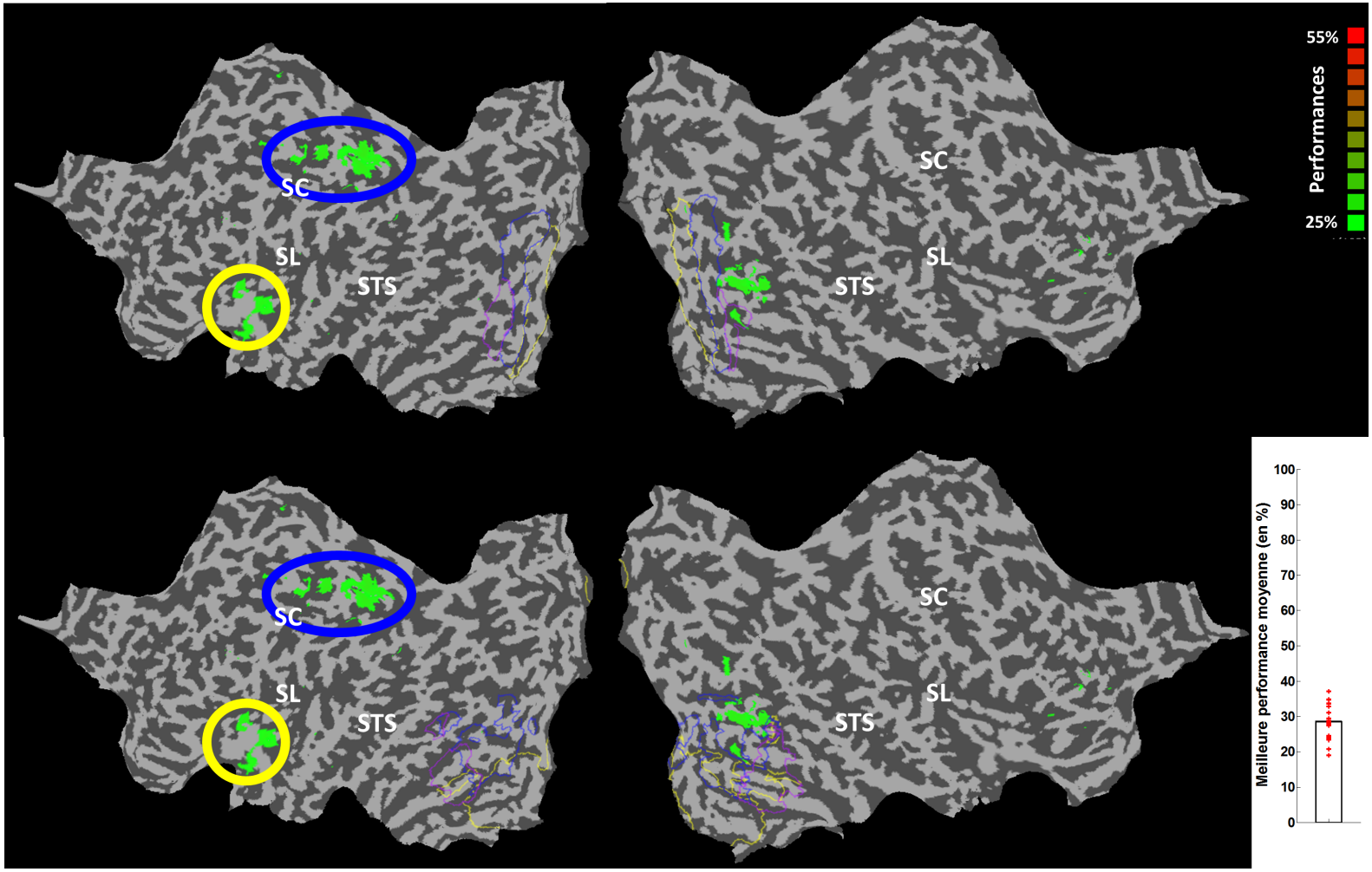


Figure 8.3.9 – Performances de classification pour la classification des couleurs réelles après entrainement sur les couleurs synesthésiques. La légende est identique à celle de la Figure 8.1.6, mais seules les performances des synesthètes sont présentées. Les cercles bleu et jaune entourent des ensembles de voxels dont les performances étaient supérieures à la chance. Ils représentent le sillon central et l'insula respectivement.

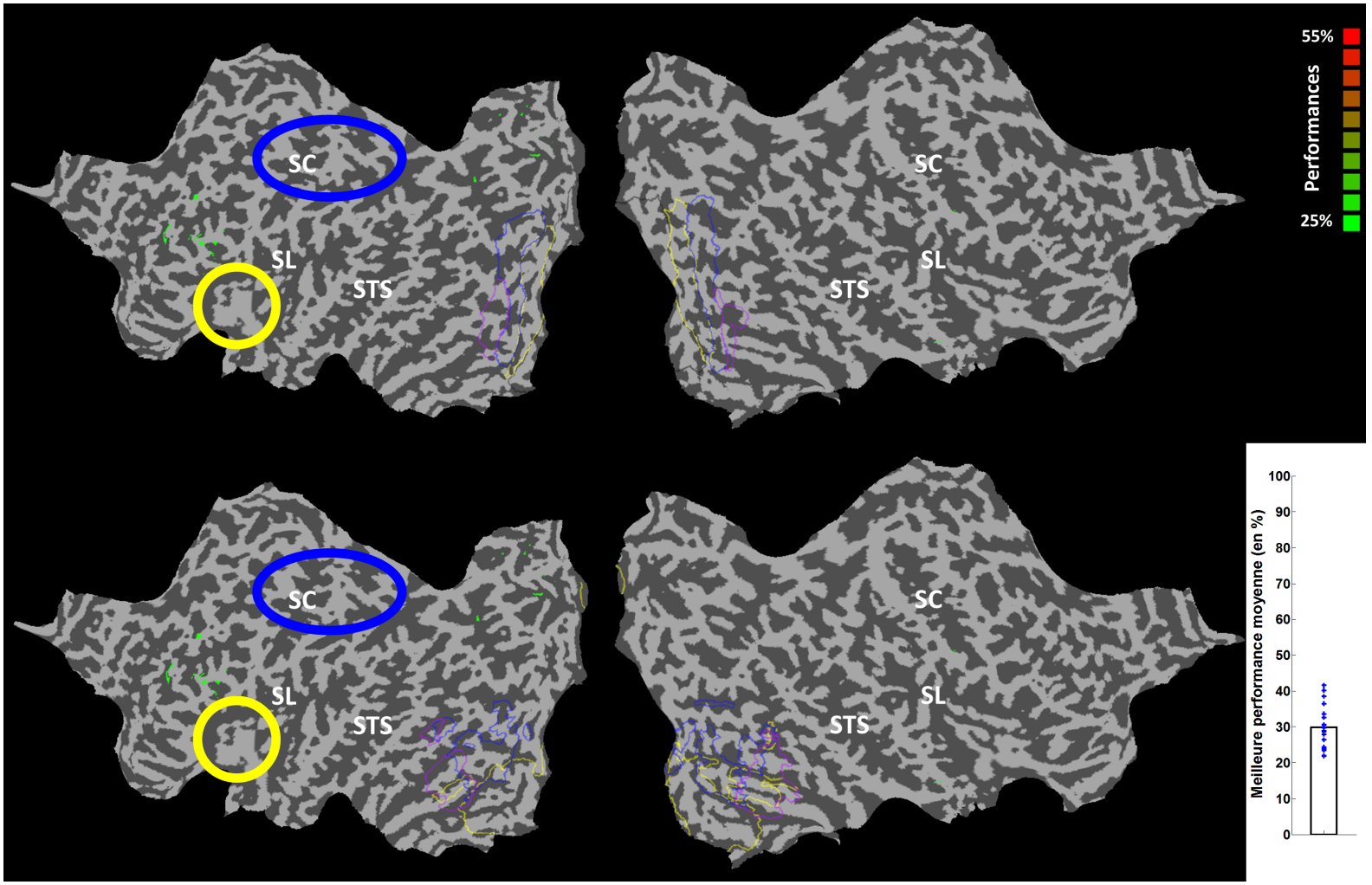


Figure 8.3.10 – Performances de classification pour la classification des couleurs réelles après entrainement sur les couleurs synesthésiques. La légende est identique à celle de la Figure 8.1.6, mais seules les performances des contrôles sont présentées.Les cercles bleu et jaune entourent des ensembles de voxels dont les performances étaient supérieures à la chance. Ils représentent le sillon central et l'insula respectivement.

Discussion, conclusion et perspectives

« Any view of things that is not strange, is false. »"

(Neil Gaiman)

Discussion

De nombreuses études ont rapporté une implication des aires de la perception des couleurs dans l'expérience de la synesthésie graphème-couleur. Ces résultats obtenus avec des analyses standard on été remises en question récemment par Hupé et al. (2012a). Nous avons réalisé une expérience d'IRMf visant à tester si le codage des couleurs synesthésiques est réalisé par les réseaux neuronaux de la perception des couleurs réelles. A l'échelle de la résolution spatiale de l'IRMf cela se traduit par la présence d'ensembles de voxels (3x3x3 mm) dont le motif d'activation est similaire lorsqu'un sujet synesthète regarde des graphèmes qui déclenchent une expérience de couleur synesthésique ou perçoit une couleur réelle appariée. Quarante sujets, 20 synesthètes et 20 contrôles, ont passé un protocole dans lequel étaient présentés des graphèmes achromatiques et des cercles colorés appariés individuellement aux couleurs synesthésiques des graphèmes. Des analyses multivariées appelées MVPA ont été utilisées sur ces données pour répondre à la question du traitement partagé des couleurs réelles et synesthésiques. Les couleurs réelles étant (au moins) traitées dans le cortex visuel rétinotopique et le cortex visuel ventral, nous avons d'abord vérifié qu'il était possible de les classifier dans ces régions. Nous avons ensuite classifié les couleurs synesthésiques dans ces mêmes aires. Pour finir, nous avons classifié les couleurs synesthésiques sur base des couleurs réelles et *vice versa*. Pour chacune de ces classifications, nous testions si les synesthètes obtenaient des performances supérieures à celles des contrôles. Dans la majorité des aires testées, ce ne fut jamais le cas. Nous allons présenter en détails notre interprétation de ces résultats.

Traitement des couleurs réelles

Chaque synesthète a choisi 4 paires de graphèmes composées d'une lettre et d'un chiffre. Les couleurs synesthésiques de la lettre et du chiffre étaient approximativement les mêmes. Nous avons créé des cercles concentriques dont la couleur

(réelle) correspondait aux couleurs synesthésiques. Chaque synesthète a réalisé 3 acquisitions avec les couleurs des lettres et 3 avec celles des chiffres (chaque sujet contrôle utilisait l'ensemble des stimuli d'un synesthète apparié). Nous avons entraîné des classifieurs à discriminer les 4 couleurs en utilisant les échantillons de 5 acquisitions. La frontière de discrimination trouvée était testée sur les échantillons de la sixième acquisition. La performance d'un sujet correspondait à la moyenne des 6 performances de validation croisées possible et le niveau de chance était de 25 %. Nous nous sommes intéressés aux aires visuelles délinées rétinotopiquement (V1, V2, V3 et V4) et certaines aires de la voie ventrale obtenues via un atlas anatomique.

Les synesthètes et les sujets contrôles avaient des performances de classification très supérieures à la chance quelle que soit l'aire considérée. Les performances moyennes s'étalaient entre 45 et 60 % de classification. Les aires ayant généré les meilleures performances moyennes étaient les aires rétinotopiques V1, V2 et V3, et une région contenant l'ensemble des versants ventraux des aires rétinotopiques (toutes entre 55 et 60 % de classification). Ces performances étaient cohérentes avec celles trouvées dans la littérature. Brouwer and Heeger (2009) ont utilisé 8 couleurs et ont obtenu chez 5 sujets des performances maximales allant de 40 à 73 % de classification dans l'aire V1. Les meilleures performances étaient trouvées dans cette aire. Elles diminuaient ensuite progressivement dans V2, V3, V4 et VO1. Parkes et al. (2009) ont classifié 4 couleurs focales (rouge, vert, bleu et jaune) dans V1 mais ont présenté les performances pour chaque classifieur 'un contre un' (chance à 50%). Les performances étaient de 58 % pour le classifieur SVM. Cependant les performances de classification pour les mêmes stimuli, mais sur base de corrélation, étaient de 55 % (chance à 25 %). Bannert and Bartels (2013) classifièrent également 4 couleurs (rouge, vert, bleu et jaune) et réalisèrent une analyse discriminante linéaire (chance à 25 %). Les performances dans les aires V1, V2, V3 et V4+ (V4 combiné avec les aires VO1 et VO2) rétinotopiques étaient de 40, 38, 34 et 37 % respectivement. Nous avons utilisé les valeurs de F (test univarié de discrimination des 4 couleurs) calculées sur les ensembles d'entraînement et de test. La manière dont les voxels étaient sélectionnés pour l'entraînement n'était donc pas indépendante de l'ensemble de test. Cela peut générer des performances de classifications surévaluées car même si les échantillons de l'ensemble de test n'ont jamais été utilisés par le classifieur, les voxels sélectionnés sont optimaux pour tous les ensembles. Cela empêche de quantifier le véritable potentiel de généralisation du classifieur. Il est donc possible que nos performances soient meilleures que si les valeurs de F avaient été calculées indépendamment pour chaque partie de la validation croisée.

Nous étions cependant intéressés par les performances de classification maximales de notre classifieur de couleurs réelles afin d'être dans les conditions optimales pour les classifications des couleurs synesthésiques. La classification croisée de deux modalités différentes (les cercles de couleur et les graphèmes dans notre cas) entraîne une diminution des performances de classification. Les classifieurs apprennent des caractéristiques des échantillons qui leurs sont donnés. Si les modalités diffèrent sur certaines caractéristiques, les performances vont diminuer car ces caractéristiques ne sont pas présentes dans la deuxième modalité. Dans notre cas, nous entraînons le classifieur sur les cercles de couleur et nous le testons sur les graphèmes. Pour les synesthètes ces deux modalités contiennent de l'information de couleur. Leur forme est cependant très différente (des cercles et des graphèmes). Dans leur étude, Reddy et al. (2010) ont réalisé une classification croisée entre perception et imagerie mentale des mêmes objets. La perception des objets était d'environ 65 % dans les aires sélectives aux objets et l'imagerie mentale d'environ 50 %. Les performances pour l'entraînement sur la perception et le test sur l'imagerie mentale étaient de quelques pour cent inférieures à celles de l'imagerie mentale seule. Les performances que nous avons obtenues pour la classification des cercles de couleur et des graphèmes semblent donc suffisantes pour observer un effet de codage partagé entre les couleurs réelles et synesthésiques.

Nos performances et celles de la littérature semblent néanmoins faibles en comparaison de la forte différence phénoménologique qui existe entre, par exemple, la perception de cercles rouges et verts. L'échelle spatiale à laquelle l'information de couleur est encodée pourrait expliquer ces performances. En effet les colonnes de couleur dans l'aire rétinotopique V1 font 150 μm de côté (Parkes et al., 2009; Xiao et al., 2007). En comparaison les colonnes d'orientation font 500 μm et les performances de discrimination de barres orientées sont "presque parfaites" (Kamitani and Tong, 2005). Nos voxels faisaient une taille de 3 mm isométriques. Il serait donc possible que le cumul de multiples colonnes sélectives à la couleur dans des voxels de 3 mm de côté ne génèrent pas des motifs d'activation aussi discriminables que ceux des colonnes d'orientation. Nos performances sont néanmoins similaires à celles de Parkes et al. (2009) qui avaient des voxels de 1.5 mm de côté et de Brouwer and Heeger (2009) avec des voxels de 3 mm de coté. L'augmentation de la résolution spatiale ne semble donc pas être un facteur critique pour augmenter les performances de classification d'informations encodées à une faible échelle spatiale. La réduction de la taille des voxels implique également que moins de signal est enregistré (i.e. baisse du ratio signal sur bruit) et que le nombre de voxels dans les régions étudiées sera plus important. Cela veut dire que les classifications sont réalisées en condition de surdimensionalité plus facilement et que les méthodes de sélection opèrent sur un plus grand nombre de voxels. Dans le cas de Parkes et al.

(2009), aucune sélection n'était réalisée. Dans le cas de Brouwer and Heeger (2009) des classifications ont été réalisées avec une étape de réduction de dimension (Analyse de Composante Principale) ou sans sélection de voxels. Les performances de ces deux méthodes étaient similaires. Pour finir il est important de noter que nos classifieurs devaient discriminer 4 couleurs présentées sous forme de paires. Les couleurs composant ces paires étaient approximativement similaires. Pour certains sujets il était difficile de noter une différence entre les deux couleurs d'une paire alors que pour d'autre les différences pouvaient être telles que les deux couleurs de la paire bleue étaient bleu clair et bleu foncé par exemple. Ceci a pu également diminuer les performances de nos classifieurs.

Nous n'avons pas trouvé de différence dans les performances de classification des cercles de couleur entre les synesthètes et les contrôles. Cela indique que les classifications croisées entre cercles de couleur et graphèmes sont réalisées toute choses étant égales par ailleurs (il n'y avait pas de différence entre les synesthètes et les contrôles non plus pour la classification des graphèmes). Les synesthètes auraient pu avoir de meilleures performances pour plusieurs raisons. D'abord les couleurs présentées étaient les couleurs des synesthètes, il étaient donc capables de les reconnaître. Cela pourrait leur avoir fait penser au graphème correspondant et activer la couleur synesthésique. Si les couleurs synesthésiques sont en parties traitées par le réseau des couleurs réelles, cela pourrait augmenter l'activité de régions traitant les couleurs réelles. Cela pourrait aussi avoir activé une représentation de cette couleur conservée en mémoire et augmenté l'activité des aires visuelles par un mécanisme de rétroaction (feedback). Les synesthètes étaient aussi potentiellement plus motivés que les sujets contrôles. La majorité des synesthètes nous avaient contactés en réponse aux annonces que nous avions mise sur internet ou après avoir cherché des informations sur les synesthésies. Les sujets contrôles étaient en majorité du personnel de l'Institut des Neurosciences et avaient été directement sollicités pour participer aux expériences. Une plus grande motivation entraîne un meilleur engagement attentionnel et par conséquent une augmentation du signal lié à ce sur quoi l'attention est portée (Bressler et al., 2013). Cela augmente le ratio signal sur bruit et donne de meilleures estimations de la variation du signal, donc potentiellement de meilleures performances. Ceci était peut-être pondéré par le fait que les synesthètes étaient des sujets naïfs alors que la plupart des contrôles étaient globalement plus familiers avec les expériences scientifiques et celles d'IRMf plus particulièrement.

Nous avons réalisé des classifications dans des régions qui devaient *a priori* classifier les couleurs réelles, c'est-à-dire le cortex rétinotopique et des aires de la voie ventrale. Nous avons trouvé que dans toutes ces aires les classifieurs discriminaient

les 4 couleurs utilisées, mais il est possible que d'autres régions du cerveau traitent l'information des couleurs : par exemple des aires impliquées dans la mémoire ou des aires impliquées dans le langage et l'information sémantique. Nous avons donc réalisé une analyse exploratoire sans *a priori* de localisation à l'aide d'une searchlight volumique sur l'ensemble du cerveau (voir section 3.3.6 Sélection de variables (voxels)). Une searchlight génère des ensembles de voxels en forme de boules sur lesquels elles réalisent des classifications. L'ensemble du cerveau est donc "scanné" par cette méthode de classification. La searchlight n'a pas dévoilé de régions discriminant les 4 couleurs en dehors du cortex visuel. Les performances optimales ont été obtenues pour les aires de bas niveau du cortex rétinotopique (V1, V2 et V3) confirmant les résultats de l'analyse par régions d'intérêt. Les performances moyennes sur l'ensemble des sujets étaient cependant inférieures à celles obtenues dans les régions d'intérêt. Cela peut être dû au fait que la searchlight sélectionne les voxels sans prendre en compte les régions anatomiques (des voxels localisés dans la matière blanche étaient inclus) et fonctionnelles. Dans l'ensemble de nombreux voxels non-informatifs ont dû être inclus ce qui dégradait potentiellement les performances de classification. La représentation des performances moyennes s'est faite dans l'espace commun généré par un algorithme de recalage DARTEL qui recale bien le lobe occipital (Klein et al., 2009). Il est cependant probable que les mêmes régions cérébrales de différents sujets n'étaient pas toujours correctement alignées ce qui entraînait une diminution des performances moyennes. Les performances des searchlight devraient donc être regardées pour chaque sujet indépendamment. Les performances pourraient être améliorées par l'utilisation d'un recalage surfacique ainsi qu'une analyse statistique dans la surface (Tucholka et al., 2012).

Traitement des couleurs synesthésiques

Nous avons entraîné des classifieurs à différencier des paires de graphèmes. Les lettres et les chiffres composant chacune de ces paires avaient approximativement la même couleur synesthésique pour un synesthète donné. Nous n'avons pas trouvé de différence entre les synesthètes et les contrôles. Cela indique que l'information de couleur synesthésique n'a probablement pas été utilisée par les classifieurs pour réaliser la classification. Cette analyse a été confirmée par les résultats de la searchlight. De plus les performances étaient très supérieures au niveau de chance. Cela est probablement dû au fait que les classifieurs arrivaient à discriminer les graphèmes sur base de leur forme. Une seule frontière de classification devait être capable de séparer les graphèmes de chaque paire sur base de leur forme à la ma-

nière d'un "ou" non exclusif. Cela pose la question de ce qu'un classifieur apprend et de la manière dont le niveau de chance est influencé par cet apprentissage. En effet peut-on dire que le niveau de chance est de 25 % pour classifier des paires de graphème sur base de leurs couleurs synesthésiques quand le classifieur est capable de les différencier sur base de leur forme ? Cela indique qu'il est important de connaître toutes les caractéristiques d'un stimulus que le classifieur pourrait utiliser pour réaliser une discrimination. Les cercles de couleur et les graphèmes (achromatiques) ne partagent aucune caractéristique qui permettrait de les classifier excepté les couleurs synesthésiques. Des performances de classification supérieures pour les synesthètes auraient néanmoins suggéré un codage des couleurs synesthésiques.

Nous avons également réalisé une classification croisée entre les lettres et les chiffres. Les lettres et les chiffres de chaque paire possèdent approximativement la même couleur synesthésique. Une classification correcte ne devrait donc être possible que si le classifieur se base sur les couleurs synesthésiques pour discriminer les paires de couleur différentes. Nous n'avons pas trouvé de différence entre les synesthètes et les contrôles. Cela indique ici également que le classifieur n'a probablement pas utilisé l'information de couleur synesthésique pour réaliser la classification. Les performances étaient cependant légèrement supérieures à la chance dans les deux groupes. Il est donc possible que le classifieur se soit basé sur de l'information venant de conjonctions de formes entre les lettres et les chiffres. Un classifieur qui a appris à discriminer A et B sur base de leur forme et qui est testé sur 1 et 2 peut obtenir des performances supérieures à la chance si des voxels codent la conjonction de forme unique à A et 1 et les différencie de le conjonction de forme unique à B et 2. Cette analyse a été confirmée par les résultats de la searchlight.

Nous n'avons donc pas mis en évidence de discrimination des graphèmes sur la base de leur couleur synesthésique. C'est à dire que nous n'avons pas mis en évidence de réseaux spécifiques au codage des couleurs synesthésiques. Il semble donc difficile de détecter un codage partagé des couleurs réelles et synesthésiques si nos classifieur ne décodent pas les couleurs synesthésiques. Dans l'étude de Reddy et al. (2010), une classification croisée entre perception et imagerie était possible car elles étaient toutes deux décodées au dessus de la chance. Il est cependant possible que les couleurs synesthésiques soient encodées sur les réseaux de traitement de la couleur réelle. L'information venant de forme et de sémantique des lettres pourrait avoir dominé le signal des motifs lors de l'apprentissage et masqué l'information de couleur synesthésique. Une classification croisée entre cercles de couleur et graphèmes pourrait mettre l'information de couleur au centre du processus d'apprentissage.

Traitement partagé des couleurs réelles et synesthésiques

Nous avons réalisé des classifications croisées sur les cercles de couleur et les graphèmes en vue de tester un traitement partagé des couleurs réelles et synesthésiques. Les sujets synesthètes n'avaient pas des performances supérieures à celles des contrôles. Ces résultats indiquent que les discriminations apprises sur les couleurs réelles ne s'appliquaient pas aux couleurs synesthésiques. D'un autre côté, l'apprentissage sur base des couleurs synesthésiques a pu être un échec car comme nous avons indiqué dans le paragraphe précédent, nos classifieurs n'ont pas réussi à les discriminer. Ce résultat peut être dû à plusieurs raisons : - Les couleurs synesthésiques ne sont pas traitées dans les régions que nous avons étudiées. - Les couleurs synesthésiques sont traitées dans les régions que nous avons étudiées mais ne sont pas basées sur les réseaux neuronaux des couleurs réelles. - Les analyses multivariées ne sont pas assez sensibles pour extraire l'information des couleurs synesthésiques, ou n'extraient pas la "bonne" information dans les stimuli donnés. - Le signal BOLD est trop bruité et/ou les voxels sont trop grands pour capter ces effets.

Si les couleurs synesthésiques ne sont pas traitées dans les régions que nous avons étudiées (mais se basent sur les réseaux neuronaux des couleurs réelles), la searchlight n'a pas été en mesure de fournir d'autres régions cibles impliquées dans le traitement des couleurs réelles. La searchlight réalisée sur la classification croisée des cercles de couleurs et des graphèmes a mis en avant une région dans le sillon central et une région au niveau de l'insula dans l'hémisphère gauche. Les performances étaient très faibles et nous n'avons pas appliqué de correction pour les comparaisons multiples (à laquelle elles ne survivraient pas). Il est probable que ces résultats soient uniquement dus au bruit, mais les performances de la searchlight étant inférieures à celles obtenues dans des régions d'intérêt, une analyse dans des ROI anatomiques centrées sur ces régions pourrait dévoiler des informations supplémentaires.

Les couleurs synesthésiques pourraient être traitées dans les aires visuelles que nous avons ciblées, mais sans être basées sur les réseaux neuronaux des couleurs réelles. Nous avons en effet vu en section (7.2) Optimiser la méthode de sélection des voxels que les performances pouvaient être très différentes entre une sélection par les T (basée sur l'activité visuelle) et les F (basée sur la discrimination des conditions). Il est donc possible qu'un ensemble différent de voxels, non optimal pour le traitement des couleurs réelles puisse fournir des performances supérieures pour le

traitement des couleurs synesthésiques. Cet ensemble correspondrait au motif codant les couleurs synesthésiques dans les aires visuelles. Cela pose la question de la manière optimale de sélectionner les voxels pour une classification. Les méthodes d'extraction de variables (feature extraction) semblent aider dans ce sens. Elles réduisent le nombre de variables en essayant de trouver les voxels qui covarient. L'analyse de composante principale est une de ces méthodes, mais de la même manière que les valeurs de F elle capte la variance maximale dans le signal alors que l'information des couleurs synesthésiques pourrait être dans une composante plus faible. Elle est également non supervisée et peut donc extraire de l'information qui n'est pas en relation avec les classifications d'intérêt. Une méthode développée par l'équipe de B. Thirion à Neurospin permet de regrouper sur le cerveau entier les voxels de manière semi-aléatoire et de réaliser de nombreuses itérations de classification dessus. Les performances de classifieurs identifient progressivement les voxels qui améliorent les performances de classification. Cette méthode est très puissante lorsqu'elle est combinée à une validation croisée enchâssée. Une validation croisée est réalisée sur les données d'entraînement afin de déterminer le meilleur modèle de classification (i.e. ensemble de voxels dans notre cas). Il est ensuite utilisé sur l'ensemble de test et cette opération est répétée pour toutes les validations croisées d'ensembles d'entraînement et de test. Il est cependant nécessaire d'avoir suffisamment de données pour réaliser ces validations croisées enchâssées. Cela permet de conserver l'indépendance entre ensembles d'entraînement et de test. Elles sont également très couteuses en temps de calcul.

Les MVPA se sont montrées très puissantes pour discriminer des états cognitifs que les analyses univariées ne pouvaient pas distinguer (Kamitani and Tong, 2005; Haxby et al., 2001). Il semble cependant que tous les états étudiés ne génèrent pas des données qui fonctionnent aussi bien avec les MVPA. Les performances obtenues dans la littérature pour la discrimination des couleurs ne sont en effet pas aussi bonnes que celles pour la discrimination de barres orientées (Kamitani and Tong, 2005; Parkes et al., 2009). Dans le traitement de la parole, Obleser et al. (2010) a classifié la perception de voyelles et a obtenu des performances entre 50 et 60 % alors que la chance était à 50 %. Les classifications que nous avons réalisées sur 9 voyelles prononcées par des sujets (étude basée sur les travaux de Grabski et al., 2013) étaient également quelques pour cents au dessus du niveau de chance (14 % pour 11 %). Les couleurs synesthésiques pourraient donc être des données codées dans une forme inaccessible aux classifieurs que nous utilisons.

Les classifieurs utilisent l'information présente dans les motifs d'activation pour trouver la frontière de discrimination entre plusieurs catégories. Si ces analyses multivariées sont dites 'supervisées' car les conditions à discriminer sont claire-

ment établies, il n'est pas possible de savoir quelle information présente dans les motifs va être utilisée plutôt qu'une autre. Ce raisonnement rejoint ce que nous avons écrit sur l'évaluation du niveau de chance quand l'information utilisée par le classifieur n'est clairement pas celle à laquelle nous nous attendons (par exemple la forme des lettres dans la classification des graphèmes). Dans ces conditions, même s'il est impossible pour un classifieur de discriminer des cercles de couleur avec des graphèmes pour un sujet non synesthète, il n'est pas non plus possible de le faire pour le synesthète puisque l'information majoritairement utilisée par le classifieur pour discriminer les catégories est la forme et non les couleurs synesthésiques.

Les MVPA ont permis de s'affranchir de certaines limitations des analyses traditionnelles car elles ont apporté de la flexibilité dans l'organisation du protocole expérimental. Dans la mesure où deux modalités peuvent être classifiées, il n'est pas forcément nécessaire d'inclure de stimulus "contrôle" puisque l'organisation même des classifications réalisées sert de situation contrôle (dans notre cas, la classification des graphèmes par les cercles de couleurs ne peut fonctionner que chez les synesthètes). Cette flexibilité se retrouve aussi dans les protocole IRM d'adaptation dans lesquels des stimuli de même catégorie présentés successivement entraînent une chute plus importante du signal BOLD dans les régions impliquées dans leur traitement. Cette flexibilité n'est pas non plus une solution miracle. Le choix des stimuli est en effet très important en particulier pour éviter que le classifieur n'apprenne sur une dimension non voulue des stimuli.

La nature des couleurs synesthésiques n'est pas encore clairement définie. De la même manière que les images mentales, il est difficile d'estimer l'espace visuel qu'elles recrutent. Il est donc difficile d'estimer la taille que devraient avoir les cercles de couleur présentés à l'écran par rapport aux graphèmes. Les couleurs synesthésiques pourraient représenter une grande partie du champ visuel, une partie du champ visuel équivalent à la taille du graphème inducteur, ou ne pas activer les régions en terme de partie de champ visuel. De plus si cela pouvait être estimé, il est probable que les différences inter-individuelles entre les synesthètes induiraient autant de solution qu'il y a de manifestation des couleurs synesthésiques chez les sujets étudiés. Nous avons présenté des cercles de couleur de la même taille que les graphèmes, c'est-à-dire 2° d'excentricité. Cela a généré des stimuli colorés visuellement petits, et des graphèmes qui semblaient plutôt grands. Des graphèmes de grande taille poseraient des problèmes car ils permettraient de classifier les graphèmes sur base de leur forme dans les aires rétinotopiques de bas niveau car la région de la fovéa y est magnifiée. D'un autre côté si la région de la rétine la plus sensible aux couleurs est la fovéa, il est toujours possible de discriminer des couleurs à 10° d'excentricité. Des stimuli de petite taille auraient sûrement activé des

aires de haut niveau de reconnaissance de la couleur, mais les régions de bas niveau seraient faiblement activées. Le choix de nos stimuli n'était donc pas optimal, mais nous pensons qu'ils permettaient de répondre aux questions que nous posions en tirant partie des avantages des protocoles de classification.

Conclusion

Dans ce travail de thèse nous nous sommes intéressés à la subjectivité de la perception des couleurs et au moyen de l'objectiver par le modèle de la synesthésie graphème-couleur. Nous avons testé le codage partagé des couleurs réelles et synesthésiques. Nous avons utilisé l'IRMf afin de mesurer indirectement l'activité cérébrale. Les analyses classiques des données IRMf présentées dans la littérature n'ont pas été en mesure de montrer clairement si les couleurs synesthésiques sont codées par les réseaux neuronaux des traitements de la couleur réelle. Nous avons utilisé des analyses de motif multivariées (MVPA) promettant plus de sensibilité dans le décodage de l'information encodée par le cerveau. Ces méthodes sont cependant récentes et nous avons réalisé un travail méthodologique afin de les utiliser de manière fiable et robuste.

Nous avons ainsi été en mesure de créer un paradigme évènementiel rapide adapté aux MVPA, et trouvé des paramètres permettant d'optimiser ces analyses. Nous avons réalisé des classifications mettant en avant le traitement des couleurs réelles dans le cortex visuel et les régions ventrales occipitales impliquées dans l'expertise visuelle. L'utilisation d'une technique de classification sans *a priori* de localisation, la searchlight, n'a cependant pas permis de mettre en évidence d'autres régions cérébrales impliquées dans le traitement de la couleur. Nos résultats n'ont cependant pas indiqué de codage des couleurs synesthésiques dans les aires visuelles, ni de codage des couleurs synesthésiques sur base des réseaux neuronaux des couleurs réelles. Il est donc possible que les couleurs synesthésiques soient codées ailleurs dans le cerveau, par exemple dans des régions impliquées dans la mémoire. Il est également possible qu'elles soient codées dans les aires visuelles, mais pas sur la base des réseaux neuronaux de la couleur. Il est cependant possible que la technique d'IRMf ne soit pas assez sensible pour détecter le codage des couleurs synesthésiques. Des analyses supplémentaires pourraient toutefois permettre d'obtenir plus d'informations.

Perspectives

Protocole évènementiel très rapide et MVPA

Nous avons développé un protocole évènementiel très rapide pour nos analyses MVPA. Nous avons ainsi pu augmenter le nombre d'échantillons utilisés dans les classifications. Nous n'étions cependant pas certain qu'un temps inter-stimulus d'environ 1 s serait suffisant pour une estimation des valeurs de $\hat{\beta}$ avec un ratio signal sur bruit suffisamment important. Les performances que nous avons obtenues avec les cercles de couleur et les graphèmes étaient cependant en accord avec la littérature (entre 40 et 60 %) indiquant que le GLM a été capable d'estimer correctement les variations de signal. Notre protocole est donc une réussite en ce sens et pourrait être utilisé pour d'autres études. Il serait intéressant d'essayer de produire plus de blocs évènementiels rapides dans une acquisition pour obtenir plus d'échantillons, ou de diminuer la longueur des acquisitions. Cela permettrait d'obtenir plus d'échantillons indépendants et de réaliser des validations croisées enchâssées qui sont nécessaires pour certaines méthodes d'extraction de variable. La combinaison avec des sessions un peu plus longues ou des protocoles expérimentaux contenant moins de conditions permettrait d'obtenir des ensembles de données sur lesquels des analyses plus poussées pourraient être réalisées.

Clignements des yeux

Durant les acquisitions IRM, nous avons mesuré le signal oculométrique des sujets. Il a été montré par Hupé et al. (2012b) que les clignements des yeux entraînent des activations dans les régions qui représentent la périphérie du champ visuel dans les aires rétinotopiques de bas-niveau. Ces activations augmentent la quantité de bruit dans les données. Les retirer permet de mieux estimer la variance due aux conditions expérimentales d'intérêt. L'ajout de cette information en tant que cofacteur de

non-intérêt dans nos analyses pourrait améliorer l'estimation des motifs d'activation que nous utilisons pour les classifications.

Méthodes de sélection

Les méthodes de sélection biaisent les performances de classification. Elles imposent en effet un *a priori* fort dans la manière de constituer les motifs d'activation. Nos résultats indiquent par exemple que les voxels qui répondent le plus aux stimuli visuels ne sont pas les mêmes que ceux qui discriminent le mieux les couleurs. Il est cependant possible que les méthodes de sélection univariées que nous avons utilisées ne soient pas optimales car elles ne ciblent pas nécessairement l'information d'intérêt pour les classifications. Certaines méthodes reposent sur une sélection aléatoire des voxels suivie de la classification. La répétition de cette étape un grand nombre de fois permet d'identifier les voxels pertinents pour la classification (sélection multivariée). Cette méthode pourrait bien permettre de trouver les sélections optimales sans *a priori,* mais nécessitent d'être combinée avec des validations croisées enchâssées afin que la sélection soit indépendante de l'ensemble test. La création de protocoles permettant d'extraire plus d'échantillons pourrait pallier à ce problème.

Localiseurs fonctionnels

Nous avons acquis des localiseurs fonctionnels pendant la session de cartographie rétinotopique. Ces localiseurs permettent d'obtenir des régions impliquées dans le traitement de la couleur (centres de la couleur), des objets (le complexe latéral occipital – LOC) et des mots (aire visuelle de la forme des mots). Des classifications pourraient être réalisées dans ces aires. Il peut cependant s'avérer difficile de les définir. Il n'existe pas de règle pour définir les aires activées par des localiseurs fonctionnels. Les seuils utilisés varient d'une étude à l'autre et une connaissance *a priori* des régions qui devraient être activées est requise. Il est par exemple aisé d'obtenir une très forte activation du LOC. L'ajustement du seuil pour ne contenir que les régions faisant partie du LOC "théorique" est donc complexe. La délimitation des centres de la couleur est également compliquée car les activations sont très faibles au niveau des sujets individuels et que les seuils doivent être baissés au point de faire apparaître beaucoup d'activations dues au bruit sur les cartes statistiques. De plus les régions activées sont de petite taille, ce qui peut rendre les

classifications difficiles car un nombre minimum de voxels est en général requis pour obtenir des classifications élevées. Les analyses par MVPA de ces localiseurs pourraient permettre de déterminer la taille optimale de ces aires.

Au-delà des aires visuelles

Les études de psychophysique sur la synesthésie graphème-couleur, que nous avons présentées en chapitre 2 Les Synesthésies, une fenêtre sur la phénoménologie de l'esprit, n'ont pas donné de réponse claire concernant la nature des couleurs synesthésique et leur lien avec les couleurs réelles. Nos résultats en IRMf ne permettent pas de clarifier cette question. Il est cependant possible que des aires de haut niveau traitant, le langage, la signification et la mémoire puissent être impliquées dans l'expérience synesthésique. Des analyses dans des régions d'intérêt impliquées dans ces fonctions cognitives pourraient mettre en avant une composante psycholinguistique ou mémorielle de la synesthésie graphème-couleur. Ces aires sont cependant moins connues que les aires visuelles, ce qui rend difficile leur délinéation. De plus, les aires impliquées dans la mémoire, comme l'hippocampe, sont situées en profondeur dans le cerveau. La quantité de signal mesuré par IRM est plus faible et le ratio signal sur bruit est plus bruité.

Searchlight surfacique

Nous avons réalisé des searchlights dans le volume cérébral. Elles ont l'inconvénient de contenir de nombreux voxels non-informatifs (comme la matière blanche et le liquide céphalo-rachidien). De plus, le rayon utilisé pour sélectionner les voxels ne prend pas en compte les repliements du cortex, ce qui peut générer des ensembles fonctionnellement peu pertinents. La distance entre deux versants d'un sillon se faisant face peut être plus courte que la distance jusqu'au fond du sillon par exemple. Une searchlight sélectionnant des ensembles de voxels uniquement sur la surface du cortex a été développée par plusieurs équipes (Oosterhof et al., 2011; Chen et al., 2011). En appliquant un rayon de sélection qui suit la surface corticale ces inconvénients sont évités. Elles héritent cependant des inconvénients des méthodes qui reposent sur l'analyse dans la surface. La surface corticale est obtenue grâce à un masque de la frontière entre matière grise et matière blanche qui est généré par une segmentation. La qualité de la carte aplanie dépend donc de la qualité de l'image anatomique segmentée, de l'efficacité de l'algorithme de segmentation et

le plus souvent de la patience de l'expérimentateur qui corrige manuellement le masque obtenu. L'analyse des résultats de la searchlight surfacique est toujours limitée par le problème des comparaisons multiples (même s'il est diminué puisque circonscrit à la surface corticale). La searchlight surfacique est néanmoins un outil exploratoire très intéressant qu'il convient de tester sur nos données.

Matrices de confusion et codage neuronal

Les stimuli colorés que nous avons utilisés n'étaient pas isoluminants. Chaque synesthète choisissait les couleurs correspondant aux couleurs synesthésiques de leurs graphèmes, il n'était donc pas possible qu'elles soient isoluminantes entre elles. Le système visuel répond très fortement aux différences de luminance (voie magnocellulaire). Les études sur la chrominance utilisent généralement des stimuli isoluminants pour s'affranchir du traitement de la luminance. Nos résultats indiquent que 45 à 60 % des couleurs étaient correctement classifiées. Les matrices de confusion pourraient apporter des informations sur la manière dont ces classifications ont été réalisées. Il s'agit d'une représentation résumée de toutes les décisions du classifieur. Elle indique par exemple combien de fois la couleur rouge a été classifiée rouge (succès) et verte, bleu et jaune (échecs). Cette information pourrait être corrélée avec les distances entre chaque paire de couleur dans un espace colorimétrique (e.g. DKL). Par exemple, une corrélation positive indiquerait que plus la distance entre deux couleurs est importante, plus il est facile pour un classifieur de les discriminer. Une corrélation entre les performances de la matrice de confusion et les distances entre chaque paire de couleur uniquement en termes de luminance serait indicatif de l'importance de la luminance dans le processus de classification. Cela donnerait des informations sur le codage neuronal de la couleur dans plusieurs aires. Par exemple les matrices de classifications pourraient être expliquées par l'espace colorimétrique DKL (un espace construit sur la base des réponses neuronales aux axes de couleurs dans le corps géniculé latéral) dans l'aire V1, mais par l'espace CIE L*a*b* (un espace colorimétrique perceptuel) dans les aires ventrales de l'expertise visuelle. Les performances obtenues pour les graphèmes pourraient également permettre de mieux comprendre dans quelle mesure la forme des lettres a été utilisée par les classifieurs pour réaliser les classifications. Il serait aussi possible d'estimer si le niveau de chance du protocole correspond à un niveau de chance "empirique" modulé par des caractéristiques des stimuli qui n'ont pas été prises en compte.

Force d'association des couleurs synesthésiques

Nous avons réalisé un protocole de Stroop adapté aux couleurs synesthésiques avec nos synesthètes. Ce protocole a permis d'estimer la force d'association entre les couleurs synesthésiques et les graphèmes. Il s'agit donc d'une estimation objective d'une dimension phénoménologique de la synesthésie graphème-couleur. Cet indice a été utilisé par Hupé et al. (2012a) pour réaliser une corrélation avec le le signal BOLD estimé dans les aires étudiées. D'autres indices issus d'expériences psychophysiques ont été utilisés dans des études (e.g. Hubbard et al., 2005). La corrélation des performances de classification avec la force d'association des couleurs synesthésiques est intéressante car elle permet de relier le comportement du sujet au traitement de l'information par le cerveau. Elle permet également de prendre en compte la forte variabilité inter-individuelle existant entre les synesthètes. Les performances obtenues pour la classification des cercles de couleur chez les synesthètes pourrait être corrélée à ces valeurs. Nous pourrions ainsi voir si la perception des couleurs réelles est influencée par la force d'association synesthésique. Il serait en revanche difficile de réaliser cette corrélation sur les performances en relation avec le traitement des couleurs synesthésiques car ces performances étaient très proches du niveau de chance.

Analyses de groupe

Les MVPA sur les données d'un groupe sont difficiles à mettre en place. Les transformations pour mettre les sujets dans un espace commun peuvent dégrader l'information fine et distribuée et mettre en regard des régions différentes. De plus, les motifs d'activations sont certainement différents d'un sujet à l'autre. La plupart des analyses de groupe réalisées avec des MVPA ont utilisé des méthodes d'extraction de variables (e.g. décomposition en valeurs singulières – Mourão-Miranda et al., 2005). Cela présuppose que les variables extraites pour chaque sujet sont les mêmes. D'autres ont utilisé la valeur moyenne du signal dans plusieurs régions d'intérêt et ont établi des classification sur le groupe en les utilisant comme variables. Cette méthode perd énormément d'information car il n'est pas dit que les voxels d'une aire représentent un ensemble d'activation cohérent. Récemment une méthode qui permet de réaliser des classifications sur le groupe sans avoir à placer les acquisitions entières dans un espace commun a été proposée par Haxby et al. (2011). Elle utilise les motifs d'activations de chaque sujet (par exemple dans une aire donnée) et en extrait les variations communes entre les sujets pour les recaler

dans un espace commun. Cette méthode appelée “hyperalignement” pourrait bien permettre de réaliser des classifications de groupe avec les MVPA tout en bénéficiant de l’information contenue dans les motifs.

Bibliographie

Afra, P., Funke, M., and Matsuo, F. (2009). Acquired auditory-visual synesthesia : A window to early cross-modal sensory interactions. *Psychol Res Behav Manag*, 2 :31–7.

Aisen, B. (2006). A comparison of multiclass svm methods. Technical report.

Amano, K., Wandell, B. A., and Dumoulin, S. O. (2009). Visual field maps, population receptive field sizes, and visual field coverage in the human mt+ complex. *J Neurophysiol*, 102(5) :2704–18.

Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, 38(1) :95–113.

Asher, J. E., Aitken, M. R., Farooqi, N., Kurmani, S., and Baron-Cohen, S. (2006). Diagnosing and phenotyping visual synaesthesia : a preliminary evaluation of the revised test of genuineness (tog-r). *Cortex*, 42(2) :137–46.

Banissy, M. J., Walsh, V., and Ward, J. (2009). Enhanced sensory perception in synaesthesia. *Exp Brain Res*, 196(4) :565–71.

Bannert, M. M. and Bartels, A. (2013). Decoding the yellow of a gray banana. *Curr Biol*, 23(22) :2268–72.

Bargary, G. and Mitchell, K. J. (2008). Synaesthesia and cortical connectivity. *Trends Neurosci*, 31(7) :335–42.

Barnett, K. J., Finucane, C., Asher, J. E., Bargary, G., Corvin, A. P., Newell, F. N., and Mitchell, K. J. (2008). Familial patterns and the origins of individual differences in synaesthesia. *Cognition*, 106(2) :871–93.

Baron-Cohen, S., Burt, L., Smith-Laittan, F., Harrison, J., and Bolton, P. (1996). Synaesthesia : prevalence and familiality. *Perception*, 25(9) :1073–9.

Baron-Cohen, S., Harrison, J., Goldstein, L. H., and Wyke, M. (1993). Coloured speech perception : is synaesthesia what happens when modularity breaks down ? *Perception*, 22(4) :419–26.

Bartels, A. and Zeki, S. (2000). The architecture of the colour centre in the human visual brain : new results and a review. *Eur J Neurosci*, 12(1) :172–93.

Bartolomeo, P., Bachoud-Levi, A. C., and Thiebaut de Schotten, M. (2014). The anatomy of cerebral achromatopsia : a reappraisal and comparison of two case reports. *Cortex*, 56 :138–44.

Beeli, G., Esslen, M., and Jancke, L. (2007). Frequency correlates in grapheme-color synaesthesia. *Psychol Sci*, 18(9) :788–92.

Belanger, H. G. and Cimino, C. R. (2002). The lateralized stroop : a meta-analysis and its implications for models of semantic processing. *Brain Lang*, 83(3) :384–402.

Berlin, B. and Kay, P. (1969). *Basic Color Terms : their Universality and Evolution*. University of California Press, Berkeley and Los Angeles.

Blake, R., Palmeri, T. J., Marois, R., and Kim, C. Y. (2005). *On the perceptual reality of synesthetic color.* Oxford : University Press.

Brainard, D. H. (1997). The psychophysics toolbox. *Spat Vis*, 10(4) :433–6.

Bressler, D. W., Fortenbaugh, F. C., Robertson, L. C., and Silver, M. A. (2013). Visual spatial attention enhances the amplitude of positive and negative fmri responses to visual stimulation in an eccentricity-dependent manner. *Vision Res*, 85 :104–12.

Brewer, A. A., Liu, J., Wade, A. R., and Wandell, B. A. (2005). Visual field maps and stimulus selectivity in human ventral occipital cortex. *Nat Neurosci*, 8(8) :1102–9.

Brouwer, G. J. and Heeger, D. J. (2009). Decoding and reconstructing color from responses in human visual cortex. *J Neurosci*, 29(44) :13992–4003.

Bushnell, B. N., Harding, P. J., Kosai, Y., Bair, W., and Pasupathy, A. (2011). Equiluminance cells in visual cortical area v4. *J Neurosci*, 31(35) :12398–412.

Cabeza, R. and Nyberg, L. (1997). Imaging cognition : An empirical review of pet studies with normal subjects. *J Cogn Neurosci*, 9(1) :1–26.

Chen, Y., Namburi, P., Elliott, L. T., Heinzle, J., Soon, C. S., Chee, M. W., and Haynes, J. D. (2011). Cortical surface-based searchlight decoding. *Neuroimage*, 56(2) :582–92.

Chun, C. A. and Hupe, J. M. (2013). Mirror-touch and ticker tape experiences in synesthesia. *Front Psychol*, 4 :776.

Cohen, L., Dehaene, S., Naccache, L., Lehericy, S., Dehaene-Lambertz, G., Henaff, M. A., and Michel, F. (2000). The visual word form area : spatial and temporal characterization of an initial stage of reading in normal subjects and posterior split-brain patients. *Brain*, 123 (Pt 2) :291–307.

Coutanche, M. N. and Thompson-Schill, S. L. (2012). The advantage of brief fmri acquisition runs for multi-voxel pattern detection across runs. *Neuroimage*.

Cytowic, R., E. (2002). *Synesthesia : A Union of The Senses, 2nd edition*. Cambridge : MIT Press.

Dale, A. M. and Buckner, R. L. (1997). Selective averaging of rapidly presented individual trials using fmri. *Hum Brain Mapp*, 5(5) :329–40.

Dann, K. (1998). *Bright Colors Falsely Seen : Synaesthesia and the Search for Transcendental Knowledge*. Yale University Press.

Davatzikos, C., Ruparel, K., Fan, Y., Shen, D. G., Acharyya, M., Loughead, J. W., Gur, R. C., and Langleben, D. D. (2005). Classifying spatial patterns of brain activity with machine learning methods : application to lie detection. *Neuroimage*, 28(3) :663–8.

De Martino, F., Valente, G., Staeren, N., Ashburner, J., Goebel, R., and Formisano, E. (2008). Combining multivariate voxel selection and support vector machines for mapping and classification of fmri spatial patterns. *Neuroimage*, 43(1) :44–58.

Dehaene, S. and Cohen, L. (2011). The unique role of the visual word form area in reading. *Trends Cogn Sci*, 15(6) :254–62.

Derrington, A. M., Krauskopf, J., and Lennie, P. (1984). Chromatic mechanisms in lateral geniculate nucleus of macaque. *J Physiol*, 357 :241–65.

DeYoe, E. A., Carman, G. J., Bandettini, P., Glickman, S., Wieser, J., Cox, R., Miller, D., and Neitz, J. (1996). Mapping striate and extrastriate visual areas in human cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(6) :2382–6.

DeYoe, E. A., Felleman, D. J., Van Essen, D. C., and McClendon, E. (1994). Multiple processing streams in occipitotemporal visual cortex. *Nature*, 371(6493) :151–4.

Dixon, M. J., Smilek, D., Cudahy, C., and Merikle, P. M. (2000). Five plus two equals yellow. *Nature*, 406(6794) :365.

Dixon, M. J., Smilek, D., and Merikle, P. M. (2004). Not all synaesthetes are created equal : projector versus associator synaesthetes. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 4(3) :335–43.

Eagleman, D. M., Kagan, A. D., Nelson, S. S., Sagaram, D., and Sarma, A. K. (2007). A standardized test battery for the study of synesthesia. *J Neurosci Methods*, 159(1) :139–45.

Edquist, J., Rich, A. N., Brinkman, C., and Mattingley, J. B. (2006). Do synaesthetic colours act as unique features in visual search ? *Cortex*, 42(2) :222–31.

Engel, S., Zhang, X., and Wandell, B. (1997a). Colour tuning in human visual cortex measured with functional magnetic resonance imaging. *Nature*, 388(6637) :68–71.

Engel, S. A., Glover, G. H., and Wandell, B. A. (1997b). Retinotopic organization in human visual cortex and the spatial precision of functional mri. *Cereb Cortex*, 7(2) :181–92.

Epstein, R. and Kanwisher, N. (1998). A cortical representation of the local visual environment. *Nature*, 392(6676) :598–601.

Epstein, R. A. (2008). Parahippocampal and retrosplenial contributions to human spatial navigation. *Trends Cogn Sci*, 12(10) :388–96.

Ethofer, T., Van De Ville, D., Scherer, K., and Vuilleumier, P. (2009). Decoding of emotional information in voice-sensitive cortices. *Curr Biol*, 19(12) :1028–33.

Etzel, J. A., Gazzola, V., and Keysers, C. (2009). An introduction to anatomical roi-based fmri classification analysis. *Brain Res*, 1282 :114–25.

Etzel, J. A., Valchev, N., and Keysers, C. (2011). The impact of certain methodological choices on multivariate analysis of fmri data with support vector machines. *Neuroimage*, 54(2) :1159–67.

Evans, A. C., Collins, D. L., Mills, S. R., Brown, E. D., Kelly, R. L., and Peters, T. M. (1993). 3d statistical neuroanatomical models from 305 mri volumes. In *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 1993., 1993 IEEE Conference Record.*, pages 1813–1817 vol.3.

Felleman, D. J. and Van Essen, D. C. (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex*, 1(1) :1–47.

Field, G. D., Gauthier, J. L., Sher, A., Greschner, M., Machado, T. A., Jepson, L. H., Shlens, J., Gunning, D. E., Mathieson, K., Dabrowski, W., Paninski, L., Litke, A. M., and Chichilnisky, E. J. (2010). Functional connectivity in the retina at the resolution of photoreceptors. *Nature*, 467(7316) :673–7.

Flournoy, T. (1893). *Des phénomènes de synopsie*. Paris : Alcan.

Formisano, E., De Martino, F., Bonte, M., and Goebel, R. (2008). "who" is saying "what"? brain-based decoding of human voice and speech. *Science*, 322(5903) :970–3.

Formisano, E. and Kriegeskorte, N. (2012). Seeing patterns through the hemodynamic veil–the future of pattern-information fmri. *Neuroimage*, 62(2) :1249–56.

Freeman, J., Brouwer, G. J., Heeger, D. J., and Merriam, E. P. (2011). Orientation decoding depends on maps, not columns. *J Neurosci*, 31(13) :4792–804.

Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F., Dolan, R. J., Lammertsma, A. A., and Frackowiak, R. S. (1990). The relationship between global and local changes in pet scans. *J Cereb Blood Flow Metab*, 10(4) :458–66.

Friston, K. J., Rotshtein, P., Geng, J. J., Sterzer, P., and Henson, R. N. (2006). A critique of functional localisers. *Neuroimage*, 30(4) :1077–87.

Gegenfurtner, K. R. (2003). Cortical mechanisms of colour vision. *Nat Rev Neurosci*, 4(7) :563–72.

Gerardin, P., Kourtzi, Z., and Mamassian, P. (2010). Prior knowledge of illumination for 3d perception in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(37) :16309–14.

Gheri, C., Chopping, S., and Morgan, M. J. (2008). Synaesthetic colours do not camouflage form in visual search. *Proc Biol Sci*, 275(1636) :841–6.

Gitelman, D. R. (2002). Ilab : a program for postexperimental eye movement analysis. *Behav Res Methods Instrum Comput*, 34(4) :605–12.

Grabski, K., Schwartz, J.-L., Lamalle, L., Vilain, C., Vallée, N., Baciu, M., Le Bas, J.-F., and Sato, M. (2013). Shared and distinct neural correlates of vowel perception and production. *Journal of Neurolinguistics*, 26(3) :384–408.

Grill-Spector, K., Kourtzi, Z., and Kanwisher, N. (2001). The lateral occipital complex and its role in object recognition. *Vision Res*, 41(10-11) :1409–22.

Grill-Spector, K., Kushnir, T., Edelman, S., Avidan, G., Itzchak, Y., and Malach, R. (1999). Differential processing of objects under various viewing conditions in the human lateral occipital complex. *Neuron*, 24(1) :187–203.

Guyon, I., Weston, J., Barnhill, S., and Vapnik, V. (2002). Gene selection for cancer classification using support vector machines. *Mach. Learn.*, 46(1-3) :389–422.

Hadjikhani, N., Liu, A. K., Dale, A. M., Cavanagh, P., and Tootell, R. B. (1998). Retinotopy and color sensitivity in human visual cortical area v8. *Nat Neurosci*, 1(3) :235–41.

Hancock, P. (2006). Monozygotic twins' colour-number association : a case study. *Cortex*, 42(2) :147–50.

Harrison, S. A. and Tong, F. (2009). Decoding reveals the contents of visual working memory in early visual areas. *Nature*, 458(7238) :632–5.

Haxby, J. V. (2012). Multivariate pattern analysis of fmri : the early beginnings. *Neuroimage*, 62(2) :852–5.

Haxby, J. V., Gobbini, M. I., Furey, M. L., Ishai, A., Schouten, J. L., and Pietrini, P. (2001). Distributed and overlapping representations of faces and objects in ventral temporal cortex. *Science*, 293(5539) :2425–30.

Haxby, J. V., Guntupalli, J. S., Connolly, A. C., Halchenko, Y. O., Conroy, B. R., Gobbini, M. I., Hanke, M., and Ramadge, P. J. (2011). A common, high-dimensional model of the representational space in human ventral temporal cortex. *Neuron*, 72(2) :404–16.

Haynes, J. D. and Rees, G. (2006). Decoding mental states from brain activity in humans. *Nat Rev Neurosci*, 7(7) :523–34.

Henschen, S. E. (1893). On the visual path and centre. *Brain*, 16(1-2) :170–180.

Holmes, G. (1918). Disturbances of vision by cerebral lesions. *Br J Ophthalmol*, 2(7) :353–84.

Holmes, G. and Lister, W. T. (1916). Disturbances of vision from cerebral lesions, with special reference to the cortical representation of the macula. *Brain*, 39(1-2) :34–73.

Hong, S. W. and Blake, R. (2008). Early visual mechanisms do not contribute to synesthetic color experience. *Vision Res*, 48(8) :1018–26.

Horwitz, G. D., Chichilnisky, E. J., and Albright, T. D. (2007). Cone inputs to simple and complex cells in v1 of awake macaque. *J Neurophysiol*, 97(4) :3070–81.

Horwitz, G. D. and Hass, C. A. (2012). Nonlinear analysis of macaque v1 color tuning reveals cardinal directions for cortical color processing. *Nat Neurosci*, 15(6) :913–9.

Hsu, C. W. and Lin, C. J. (2002). A comparison of methods for multiclass support vector machines. *IEEE Trans Neural Netw*, 13(2) :415–25.

Hubbard, E. M., Arman, A. C., Ramachandran, V. S., and Boynton, G. M. (2005). Individual differences among grapheme-color synesthetes : brain-behavior correlations. *Neuron*, 45(6) :975–85.

Hupé, J., Bordier, C., and Dojat, M. (2012a). The neural bases of grapheme-color synesthesia are not localized in real color-sensitive areas. *Cereb Cortex*, 22(7) :1622–33.

Hupé, J.-M., Bordier, C., and Dojat, M. (2012b). A bold signature of eyeblinks in the visual cortex. *Neuroimage*, 61(1) :149–161.

Hurvich, L. M. and Jameson, D. (1957). An opponent-process theory of color vision. *Psychol Rev*, 64, Part 1(6) :384–404.

Huttenlocher, P. R. and Dabholkar, A. S. (1997). Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol*, 387(2) :167–78.

Jameson, D. and Hurvich, L. M. (1972). *Color adaptation : Sensitivity control, contrast, after-images.*, volume 2, pages 568–581. Springer-Verlag, Berlin.

Jameson, D., Hurvich, L. M., and Varner, F. D. (1979). Receptoral and postreceptoral visual processes in recovery from chromatic adaptation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 76(6) :3034–8.

Kaiser, P. K. and Boynton, R. M. (1996). *Human Color Vision Second Edition*. Optical Society of America.

Kamitani, Y. and Tong, F. (2005). Decoding the visual and subjective contents of the human brain. *Nat Neurosci*, 8(5) :679–85.

Kanwisher, N., McDermott, J., and Chun, M. M. (1997). The fusiform face area : a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci*, 17(11) :4302–11.

Kay, K. N., Naselaris, T., Prenger, R. J., and Gallant, J. L. (2008). Identifying natural images from human brain activity. *Nature*, 452(7185) :352–5.

Kim, C. Y., Blake, R., and Palmeri, T. J. (2006). Perceptual interaction between real and synesthetic colors. *Cortex*, 42(2) :195–203.

Klein, A., Andersson, J., Ardekani, B. A., Ashburner, J., Avants, B., Chiang, M. C., Christensen, G. E., Collins, D. L., Gee, J., Hellier, P., Song, J. H., Jenkinson, M., Lepage, C., Rueckert, D., Thompson, P., Vercauteren, T., Woods, R. P., Mann, J. J., and Parsey, R. V. (2009). Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain mri registration. *Neuroimage*, 46(3) :786–802.

Krauskopf, J., Williams, D. R., and Heeley, D. W. (1982). Cardinal directions of color space. *Vision Res*, 22(9) :1123–31.

Kriegeskorte, N. and Bandettini, P. (2007). Analyzing for information, not activation, to exploit high-resolution fmri. *Neuroimage*, 38(4) :649–62.

Kriegeskorte, N., Formisano, E., Sorger, B., and Goebel, R. (2007). Individual faces elicit distinct response patterns in human anterior temporal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(51) :20600–5.

Kriegeskorte, N., Goebel, R., and Bandettini, P. (2006). Information-based functional brain mapping. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(10) :3863–8.

Kriegeskorte, N., Simmons, W. K., Bellgowan, P. S., and Baker, C. I. (2009). Circular analysis in systems neuroscience : the dangers of double dipping. *Nat Neurosci*, 12(5) :535–40.

LaConte, S., Strother, S., Cherkassky, V., Anderson, J., and Hu, X. (2005). Support vector machines for temporal classification of block design fmri data. *Neuroimage*, 26(2) :317–29.

Laeng, B., Lag, T., and Brennen, T. (2005). Reduced stroop interference for opponent colors may be due to input factors : evidence from individual differences and a neural network simulation. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 31(3) :438–52.

Laeng, B., Svartdal, F., and Oelmann, H. (2004). Does color synesthesia pose a paradox for early-selection theories of attention ? *Psychol Sci*, 15(4) :277–81.

Land, E. (1977). The retinex theory of color vision. *Scientific American*, 237(6) :108–128.

Lemm, S., Blankertz, B., Dickhaus, T., and Muller, K. R. (2011). Introduction to machine learning for brain imaging. *Neuroimage*, 56(2) :387–99.

Livingstone, M. S. and Hubel, D. H. (1984). Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex. *J Neurosci*, 4(1) :309–56.

Lueck, C. J., Zeki, S., Friston, K. J., Deiber, M. P., Cope, P., Cunningham, V. J., Lammertsma, A. A., Kennard, C., and Frackowiak, R. S. (1989). The colour centre in the cerebral cortex of man. *Nature*, 340(6232) :386–9.

Luria, A. R. (1987). *The mind of a mnemonist*. Harvard.

Marks, L. E. (1975). On colored-hearing synesthesia : cross-modal translations of sensory dimensions. *Psychol Bull*, 82(3) :303–31.

Marks, L. E. and Mulvenna, C. M. (2013). Synesthesia, at and near its borders. *Front Psychol*, 4 :651.

Masland, R. H. (2011). Cell populations of the retina : the proctor lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52(7) :4581–91.

Mattingley, J. B., Payne, J. M., and Rich, A. N. (2006). Attentional load attenuates synaesthetic priming effects in grapheme-colour synaesthesia. *Cortex*, 42(2) :213–21.

Mattingley, J. B., Rich, A. N., Yelland, G., and Bradshaw, J. L. (2001). Unconscious priming eliminates automatic binding of colour and alphanumeric form in synaesthesia. *Nature*, 410(6828) :580–2.

McKeefry, D. J. and Zeki, S. (1997). The position and topography of the human colour centre as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Brain*, 120 (Pt 12) :2229–42.

Melero, H., Pena-Melian, A., Rios-Lago, M., Pajares, G., Hernandez-Tamames, J. A., and Alvarez-Linera, J. (2013). Grapheme-color synesthetes show peculiarities in their emotional brain : cortical and subcortical evidence from vbm analysis of 3d-t1 and dti data. *Exp Brain Res*, 227(3) :343–53.

Meyer, K., Kaplan, J. T., Essex, R., Webber, C., Damasio, H., and Damasio, A. (2010). Predicting visual stimuli on the basis of activity in auditory cortices. *Nat Neurosci*, 13(6) :667–8.

Misaki, M., Kim, Y., Bandettini, P. A., and Kriegeskorte, N. (2010). Comparison of multivariate classifiers and response normalizations for pattern-information fmri. *Neuroimage*, 53(1) :103–18.

Mitchell, T. M., Hutchinson, R., Niculescu, R. S., Pereira, F., Wang, X., Just, M., and Newman, S. (2004). Learning to decode cognitive states from brain images. *Mach. Learn.*, 57(1-2) :145–175.

Mourão-Miranda, J., Bokde, A. L., Born, C., Hampel, H., and Stetter, M. (2005). Classifying brain states and determining the discriminating activation patterns : Support vector machine on functional mri data. *Neuroimage*, 28(4) :980–95.

Mourão-Miranda, J., Ecker, C., Sato, J. R., and Brammer, M. (2009). Dynamic changes in the mental rotation network revealed by pattern recognition analysis of fmri data. *J Cogn Neurosci*, 21(5) :890–904.

Mourão-Miranda, J., Reynaud, E., McGlone, F., Calvert, G., and Brammer, M. (2006). The impact of temporal compression and space selection on svm analysis of single-subject and multi-subject fmri data. *Neuroimage*, 33(4) :1055–65.

Mumford, J. A., Turner, B. O., Ashby, F. G., and Poldrack, R. A. (2012). Deconvolving bold activation in event-related designs for multivoxel pattern classification analyses. *Neuroimage*, 59(3) :2636–43.

Mur, M., Bandettini, P. A., and Kriegeskorte, N. (2009). Revealing representational content with pattern-information fmri–an introductory guide. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 4(1) :101–9.

Murphey, D. K., Yoshor, D., and Beauchamp, M. S. (2008). Perception matches selectivity in the human anterior color center. *Curr Biol*, 18(3) :216–20.

Nassi, J. J. and Callaway, E. M. (2009). Parallel processing strategies of the primate visual system. *Nat Rev Neurosci*, 10(5) :360–72.

Nikolic, D., Lichti, P., and Singer, W. (2007). Color opponency in synaesthetic experiences. *Psychol Sci*, 18(6) :481–6.

Norman, K. A., Polyn, S. M., Detre, G. J., and Haxby, J. V. (2006). Beyond mind-reading : multi-voxel pattern analysis of fmri data. *Trends Cogn Sci*, 10(9) :424–30.

Obleser, J., Leaver, A. M., Vanmeter, J., and Rauschecker, J. P. (2010). Segregation of vowels and consonants in human auditory cortex : evidence for distributed hierarchical organization. *Front Psychol*, 1 :232.

Odgaard, E. C., Flowers, J. H., and Bradman, H. L. (1999). An investigation of the cognitive and perceptual dynamics of a colour-digit synaesthete. *Perception*, 28(5) :651–64.

Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., and Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87(24) :9868–72.

O'Hanlon, E., Newell, F. N., and Mitchell, K. J. (2013). Combined structural and functional imaging reveals cortical deactivations in grapheme-color synaesthesia. *Front Psychol*, 4 :755.

Oosterhof, N. N., Wiestler, T., Downing, P. E., and Diedrichsen, J. (2011). A comparison of volume-based and surface-based multi-voxel pattern analysis. *Neuroimage*.

Op de Beeck, H. P. (2010). Against hyperacuity in brain reading : spatial smoothing does not hurt multivariate fmri analyses ? *Neuroimage*, 49(3) :1943–8.

O'Toole, A. J., Jiang, F., Abdi, H., Penard, N., Dunlop, J. P., and Parent, M. A. (2007). Theoretical, statistical, and practical perspectives on pattern-based classification approaches to the analysis of functional neuroimaging data. *J Cogn Neurosci*, 19(11) :1735–52.

Palmeri, T. J., Blake, R., Marois, R., Flanery, M. A., and Whetsell, W., J. (2002). The perceptual reality of synesthetic colors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(6) :4127–31.

Parkes, L. M., Marsman, J. B., Oxley, D. C., Goulermas, J. Y., and Wuerger, S. M. (2009). Multivoxel fmri analysis of color tuning in human primary visual cortex. *J Vis*, 9(1) :1 1–13.

Pereira, F., Mitchell, T., and Botvinick, M. (2009). Machine learning classifiers and fmri : a tutorial overview. *Neuroimage*, 45(1 Suppl) :S199–209.

Portnow, L. H., Vaillancourt, D. E., and Okun, M. S. (2013). The history of cerebral pet scanning : from physiology to cutting-edge technology. *Neurology*, 80(10) :952–6.

Purves, D., Fitzpatrick, D., Katz, L., Lamantia, A., McNamara, J., Williams, S., and Augustine, G. (2001). *Neurosciences : Deuxième Edition*. Sinauer Associates.

Ramachandran, V. S. and Hubbard, E. M. (2001). Psychophysical investigations into the neural basis of synaesthesia. *Proc Biol Sci*, 268(1470) :979–83.

Reddy, L., Tsuchiya, N., and Serre, T. (2010). Reading the mind's eye : decoding category information during mental imagery. *Neuroimage*, 50(2) :818–25.

Rich, A. N., Bradshaw, J. L., and Mattingley, J. B. (2005). A systematic, large-scale study of synaesthesia : implications for the role of early experience in lexical-colour associations. *Cognition*, 98(1) :53–84.

Rich, A. N. and Karstoft, K. I. (2013). Exploring the benefit of synaesthetic colours : testing for "pop-out" in individuals with grapheme-colour synaesthesia. *Cogn Neuropsychol*, 30(2) :110–25.

Rich, A. N., Williams, M. A., Puce, A., Syngeniotis, A., Howard, M. A., McGlone, F., and Mattingley, J. B. (2006). Neural correlates of imagined and synaesthetic colours. *Neuropsychologia*, 44(14) :2918–25.

Roe, A. W., Chelazzi, L., Connor, C. E., Conway, B. R., Fujita, I., Gallant, J. L., Lu, H., and Vanduffel, W. (2012). Toward a unified theory of visual area v4. *Neuron*, 74(1) :12–29.

Roe, A. W. and Ts'o, D. Y. (1999). Specificity of color connectivity between primate v1 and v2. *J Neurophysiol*, 82(5) :2719–30.

Rothen, N. and Meier, B. (2009). Do synesthetes have a general advantage in visual search and episodic memory ? a case for group studies. *PLoS One*, 4(4) :e5037.

Rothen, N. and Meier, B. (2013). Why vicarious experience is not an instance of synesthesia. *Front Hum Neurosci*, 7 :128.

Rouw, R. and Scholte, H. S. (2007). Increased structural connectivity in grapheme-color synesthesia. *Nat Neurosci*, 10(6) :792–7.

Rouw, R. and Scholte, H. S. (2010). Neural basis of individual differences in synesthetic experiences. *J Neurosci*, 30(18) :6205–13.

Ruiz, M., Hupé, J.-M., and Dojat, M. (2012). *Use of Pattern-Information Analysis in Vision Science : A Pragmatic Examination*, volume 7588 of *Lecture Notes in Computer Science*, chapter 13, pages 103–110. Springer Berlin Heidelberg.

Sagiv, N., Heer, J., and Robertson, L. (2006). Does binding of synesthetic color to the evoking grapheme require attention ? *Cortex*, 42(2) :232–42.

Schira, M. M., Tyler, C. W., Breakspear, M., and Spehar, B. (2009). The foveal confluence in human visual cortex. *J Neurosci*, 29(28) :9050–8.

Sereno, M. I., Dale, A. M., Reppas, J. B., Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Brady, T. J., Rosen, B. R., and Tootell, R. B. (1995). Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging. *Science*, 268(5212) :889–93.

Seth, A. K. (2014). A predictive processing theory of sensorimotor contingencies : Explaining the puzzle of perceptual presence and its absence in synesthesia. *Cogn Neurosci*, 5(2) :97–118.

Shanon, B. (1982). Colour associates to semantic linear orders. *Psychological Research*, 44(1) :75–83.

Simner, J. (2007). Beyond perception : synaesthesia as a psycholinguistic phenomenon. *Trends Cogn Sci*, 11(1) :23–9.

Simner, J. (2012). Defining synaesthesia. *Br J Psychol*, 103(1) :1–15.

Simner, J. and Bain, A. E. (2013). A longitudinal study of grapheme-color synesthesia in childhood : 6/7 years to 10/11 years. *Front Hum Neurosci*, 7 :603.

Simner, J., Glover, L., and Mowat, A. (2006a). Linguistic determinants of word colouring in grapheme-colour synaesthesia. *Cortex*, 42(2) :281–9.

Simner, J., Harrold, J., Creed, H., Monro, L., and Foulkes, L. (2009). Early detection of markers for synaesthesia in childhood populations. *Brain*, 132(Pt 1) :57–64.

Simner, J., Mulvenna, C., Sagiv, N., Tsakanikos, E., Witherby, S. A., Fraser, C., Scott, K., and Ward, J. (2006b). Synaesthesia : the prevalence of atypical cross-modal experiences. *Perception*, 35(8) :1024–33.

Simner, J., Ward, J., Lanz, M., Jansari, A., Noonan, K., Glover, L., and Oakley, D. A. (2005). Non-random associations of graphemes to colours in synaesthetic and non-synaesthetic populations. *Cogn Neuropsychol*, 22(8) :1069–85.

Sincich, L. C. and Horton, J. C. (2005). The circuitry of v1 and v2 : integration of color, form, and motion. *Annu Rev Neurosci*, 28 :303–26.

Sinke, C., Neufeld, J., Emrich, H. M., Dillo, W., Bleich, S., Zedler, M., and Szycik, G. R. (2012). Inside a synesthete's head : a functional connectivity analysis with grapheme-color synesthetes. *Neuropsychologia*, 50(14) :3363–9.

Smilek, D., Dixon, M. J., Cudahy, C., and Merikle, P. M. (2001). Synaesthetic photisms influence visual perception. *J Cogn Neurosci*, 13(7) :930–6.

Smilek, D., Dixon, M. J., and Merikle, P. M. (2003). Synaesthetic photisms guide attention. *Brain Cogn*, 53(2) :364–7.

Smith, A. T., Kosillo, P., and Williams, A. L. (2010). The confounding effect of response amplitude on mvpa performance measures. *Neuroimage*.

Soon, C. S., Brass, M., Heinze, H. J., and Haynes, J. D. (2008). Unconscious determinants of free decisions in the human brain. *Nat Neurosci*, 11(5) :543–5.

Sperling, J. M., Prvulovic, D., Linden, D. E., Singer, W., and Stirn, A. (2006). Neuronal correlates of colour-graphemic synaesthesia : a fmri study. *Cortex*, 42(2) :295–303.

Stelzer, J., Chen, Y., and Turner, R. (2012). Statistical inference and multiple testing correction in classification-based multi-voxel pattern analysis (mvpa) : Random permutations and cluster size control. *Neuroimage*, 65C :69–82.

Stokes, M., Saraiva, A., Rohenkohl, G., and Nobre, A. C. (2011). Imagery for shapes activates position-invariant representations in human visual cortex. *Neuroimage*, 56(3) :1540–5.

Suarez de Mendoza, F. (1890). *L'audition colorée. Etude sur les fausses sensations secondaires physiologiques et particulièrement sur les pseudo-sensations de couleurs associées aux perceptions objectives des sons.*

Swisher, J. D., Gatenby, J. C., Gore, J. C., Wolfe, B. A., Moon, C. H., Kim, S. G., and Tong, F. (2010). Multiscale pattern analysis of orientation-selective activity in the primary visual cortex. *J Neurosci*, 30(1) :325–30.

Talairach, J. and Tournoux, P. (1988). *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Thieme Medical Publisher, Inc., New York.

Thirion, B., Duchesnay, E., Hubbard, E., Dubois, J., Poline, J. B., Lebihan, D., and Dehaene, S. (2006). Inverse retinotopy : inferring the visual content of images from brain activation patterns. *Neuroimage*, 33(4) :1104–16.

Tomson, S. N., Narayan, M., Allen, G. I., and Eagleman, D. M. (2013). Neural networks of colored sequence synesthesia. *J Neurosci*, 33(35) :14098–106.

Treisman, A. M. and Gelade, G. (1980). A feature-integration theory of attention. *Cogn Psychol*, 12(1) :97–136.

Tsao, D. Y. and Livingstone, M. S. (2008). Mechanisms of face perception. *Annu Rev Neurosci*, 31 :411–37.

Ts'o, D. Y. and Gilbert, C. D. (1988). The organization of chromatic and spatial interactions in the primate striate cortex. *J Neurosci*, 8(5) :1712–27.

Tucholka, A., Fritsch, V., Poline, J. B., and Thirion, B. (2012). An empirical comparison of surface-based and volume-based group studies in neuroimaging. *Neuroimage*, 63(3) :1443–53.

Turner, B. O., Mumford, J. A., Poldrack, R. A., and Ashby, F. G. (2012). Spatiotemporal activity estimation for multivoxel pattern analysis with rapid event-related designs. *Neuroimage*, 62(3) :1429–38.

van Leeuwen, T. M., Petersson, K. M., and Hagoort, P. (2010). Synaesthetic colour in the brain : beyond colour areas. a functional magnetic resonance imaging study of synaesthetes and matched controls. *PLoS One*, 5(8) :e12074.

Wade, A., Augath, M., Logothetis, N., and Wandell, B. (2008). fmri measurements of color in macaque and human. *J Vis*, 8(10) :6 1–19.

Wade, A. R., Brewer, A. A., Rieger, J. W., and Wandell, B. A. (2002). Functional measurements of human ventral occipital cortex : retinotopy and colour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 357(1424) :963–73.

Wandell, B. A. (1999). Computational neuroimaging of human visual cortex. *Annu Rev Neurosci*, 22 :145–73.

Wandell, B. A., Rauschecker, A. M., and Yeatman, J. D. (2012). Learning to see words. *Annu Rev Psychol*, 63 :31–53.

Wandell, B. A. and Winawer, J. (2011). Imaging retinotopic maps in the human brain. *Vision Res*, 51(7) :718–37.

Wang, Z., Childress, A. R., Wang, J., and Detre, J. A. (2007). Support vector machine learning-based fmri data group analysis. *Neuroimage*, 36(4) :1139–51.

Ward, J. (2004). Emotionally mediated synaesthesia. *Cogn Neuropsychol*, 21(7) :761–72.

Ward, J. (2013). Synesthesia. *Annu Rev Psychol*, 64 :49–75.

Ward, J., Huckstep, B., and Tsakanikos, E. (2006). Sound-colour synaesthesia : to what extent does it use cross-modal mechanisms common to us all ? *Cortex*, 42(2) :264–80.

Ward, J., Jonas, C., Dienes, Z., and Seth, A. (2010). Grapheme-colour synaesthesia improves detection of embedded shapes, but without pre-attentive 'pop-out' of synaesthetic colour. *Proc Biol Sci*, 277(1684) :1021–6.

Ward, J. and Simner, J. (2003). Lexical-gustatory synaesthesia : linguistic and conceptual factors. *Cognition*, 89(3) :237–61.

Watson, M. R., Akins, K. A., Spiker, C., Crawford, L., and Enns, J. T. (2014). Synesthesia and learning : a critical review and novel theory. *Front Hum Neurosci*, 8 :98.

Weiss, P. H., Zilles, K., and Fink, G. R. (2005). When visual perception causes feeling : enhanced cross-modal processing in grapheme-color synesthesia. *Neuroimage*, 28(4) :859–68.

Wild, H. M., Butler, S. R., Carden, D., and Kulikowski, J. J. (1985). Primate cortical area v4 important for colour constancy but not wavelength discrimination. *Nature*, 313(5998) :133–135.

Winawer, J., Horiguchi, H., Sayres, R. A., Amano, K., and Wandell, B. A. (2010). Mapping hv4 and ventral occipital cortex : The venous eclipse. *Journal of Vision*, 10(5) :–.

Witthoft, N. and Winawer, J. (2006). Synesthetic colors determined by having colored refrigerator magnets in childhood. *Cortex*, 42(2) :175–83.

Witthoft, N. and Winawer, J. (2013). Learning, memory, and synesthesia. *Psychol Sci*, 24(3) :258–65.

Witthoft, N., Winawer, J., Cocjin, J., and Eagleman, D. M. (2013). Incidence of learned synesthesia in a large online sample of color grapheme synesthetes. In *Society for Neuroscience*.

Wolfe, J. (1998). *Visual Search*. University College London Press, London.

Worsley, K. J., Evans, A. C., Marrett, S., and Neelin, P. (1992). A three-dimensional statistical analysis for cbf activation studies in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 12(6) :900–18.

Wu, K. N., Tan, B. K., Howard, J. D., Conley, D. B., and Gottfried, J. A. (2012). Olfactory input is critical for sustaining odor quality codes in human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci*, 15(9) :1313–9.

Wuerger, S. M., Atkinson, P., and Cropper, S. (2005). The cone inputs to the unique-hue mechanisms. *Vision Res*, 45(25-26) :3210–23.

Xiao, Y., Casti, A., Xiao, J., and Kaplan, E. (2007). Hue maps in primate striate cortex. *Neuroimage*, 35(2) :771–86.

Xiao, Y., Wang, Y., and Felleman, D. J. (2003). A spatially organized representation of colour in macaque cortical area v2. *Nature*, 421(6922) :535–9.

Zeki, S. (1990). A century of cerebral achromatopsia. *Brain*, 113 (Pt 6) :1721–77.

Zeki, S. and Bartels, A. (1999). The clinical and functional measurement of cortical (in)activity in the visual brain, with special reference to the two subdivisions (v4 and v4 alpha) of the human colour centre. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 354(1387) :1371–82.

Zeki, S. and Marini, L. (1998). Three cortical stages of colour processing in the human brain. *Brain*, 121 (Pt 9) :1669–85.

Zeki, S., Watson, J. D., Lueck, C. J., Friston, K. J., Kennard, C., and Frackowiak, R. S. (1991). A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex. *J Neurosci*, 11(3) :641–9.

Zeki, S. M. (1973). Colour coding in rhesus monkey prestriate cortex. *Brain Res*, 53(2) :422–7.

Annexes

Questionnaire Synesthésies

Questionnaire de synesthésie
Données confidentielles et sécurisées à seule fin de recherche fondamentale.

Recherches menées par Jean-Michel Hupé, Ph.D., chercheur CNRS au laboratoire CerCo.
Coordonnées :
CerCo, Université de Toulouse - CNRS
Faculté de Médecine de Rangueil
31062 Toulouse cedex 9, France
e-mail : Jean-Michel.Hupe@cerco.ups-tlse.fr
tel : 33 5 62 17 37 76
fax: 33 5 62 17 28 09

Quelques infos …

Définition
Les 'synesthésies' désignent des particularités partagées par une minorité importante de la population (sans doute entre 1 à 10 personnes sur 100). Le mot synesthésie signifie 'mélange des sens' et désigne d'abord des phénomènes plurisensoriels, comme lorsque l'écoute de sons s'accompagne d'une expérience visuelle (en l'absence de stimulation visuelle). C'est ce qu'on appelle « l'audition colorée ». Par extension, on parle de synesthésie pour « toute qualité sensorielle ou représentationnelle, cognitive ou affective, à condition qu'elle soit additionnelle, arbitraire, idiosyncrasique et automatique ».

But de ce questionnaire
Il existe de très nombreuses formes de synesthésies. Il est possible d'en avoir aucune, une seule, ou plusieurs. Ce questionnaire m'aidera à identifier si vous possédez une ou plusieurs formes de synesthésies. Les questions ne correspondent pas forcément à votre expérience personnelle, subjective : n'hésitez pas à développer ou préciser une réponse, ou à rajouter des commentaires. Le but de ce questionnaire est de recueillir vos impressions, non pas de vous faire rentrer dans un cadre.
Ce questionnaire s'inscrit dans mon programme de recherche sur les synesthésies, qui porte plus globalement sur les bases neurobiologiques de la perception consciente. Il est possible que je vous recontacte afin de vous demander des précisions ou que je vous propose alors de participer à des expériences. Je vous repréciserais alors le type d'expériences, bien sûr, mais cela consisterait à effectuer des tests assez simples de psychologie expérimentale (mesures de temps de réaction, recherche de "cibles" dans une image, etc ...). Il est possible que je vous propose également de participer à des expériences d'IRM fonctionnelle (vous seriez alors dédommagé(e) de vos frais de transport et pour le temps passé. Et vous aurez bien sûr toujours le choix d'accepter ou non de participer à une expérience).

Vos coordonnées
(n'oubliez pas de m'indiquer au moins dans quelle ville/région vous habitez)

Nom / Prénom ……
Date de naissance ……
Sexe ……
email ……
Tel ……
adresse ……

Synesthésies possibles (liste non exhaustive)

Graphèmes/couleurs

Est-ce que vous associez des couleurs aux chiffres ? ……
Est-ce que vous associez des couleurs aux lettres de l'alphabet ? ……
Est-ce que vous associez des couleurs à des mots ? ……
Est-ce que vous associez des couleurs aux jours de la semaine ou aux mois de l'année ? ……

Formes numériques

Les nombres sont-ils organisés dans l'espace ? ……
Des séries temporelles (jours de la semaine, mois, périodes de l'année, etc…) sont-elles organisées dans l'espace ? ……

Personnifications

Les chiffres ont-ils un genre (masculin/féminin) ou une personnalité ? ……
Les lettres de l'alphabet ont-elles un genre ou une personnalité ? ……

Synesthésies plurisensorielles

Est-ce qu'une stimulation dans une modalité sensorielle évoque une sensation ou une association forte dans une autre modalité sensorielle ? Afin de vous aider à préciser vous pouvez vous inspirer des exemples ci-dessous.

Par exemple, si vous pensez avoir une 'audition colorée', vous pouvez vous poser les questions suivantes :
Est-ce que des sons évoquent des couleurs ? ……
Ou bien des formes visuelles (colorées ou pas, statiques ou en mouvement) ? ……
Si oui, pour quels sons ? ……
Les notes de musique ? ……
Le timbre des instruments de musique ? ……
Des morceaux de musique ? ……
Les voix des personnes ? ……
Quand vous entendez des mots ? (mais pas quand vous les lisez) ……
D'autres sons, naturels ou artificiels ? ……

Il y a 5 modalités sensorielles : vision, audition, touché, odorat, goût. Les possibilités sont donc nombreuses. Par exemple :

Est-ce que les mots ont un goût ? ……
Est-ce que les notes de musique ont un goût ? ……
Est-ce que les goûts ont une forme ? ……
Est-ce que des images, statiques ou en mouvement, déclenchent une expérience auditive ? ……
Etc ……

Autres synesthésies

Est-ce que certaines émotions s'accompagnent de sensations colorées ? ……

Est-ce que vous associez des couleurs aux gens ? ……
Si oui :
A quelles personnes ? ……
Celles que vous connaissez ? ……
Est-ce que vous associez toujours la même couleur à une personne ? ……
Est-ce que vous associez une couleur en fonction de ce que vous ressentez pour cette personne ? ……
Est-ce que vous associez une couleur en fonction de ce que cette personne ressent pour vous ? ……
Percevez-vous la couleur sur la personne (ou autour, etc… précisez !) ……

Caractéristiques de vos synesthésies

Certaines de ces questions sont surtout pertinentes pour les synesthésies graphèmes/couleur, que j'étudie plus en détail, mais elles peuvent aussi convenir à d'autres types de synesthésie. Merci de tenter de répondre si cela vous inspire.

Pouvez-vous faire la liste des stimulations qui induisent des synesthésies, en précisant les synesthésies induites pour chaque stimulation ? Par exemple, pour les associations lettre/couleur, est-ce que tout l'alphabet est coloré ? ……
Pouvez-vous m'envoyer un document indiquant les associations , soit en utilisant la palette logicielle de votre ordinateur, soit sur une feuille de papier si c'est plus facile pour vous, puis en la scannant ou en me l'envoyant par courrier ? ……
Faites la même chose pour les chiffres, nombres, jours de la semaine, mots, etc… si justifié.
……

Associez-vous les couleurs :
Quand vous lisez les lettres (ou chiffres) ? ……
Quand vous les entendez ? ……
Quand vous les imaginez ? ……

Y-a-t-il des couleurs évoquées que vous n'avez jamais vues (réellement) ? ……
Les couleurs évoquées sont-elles différentes des vraies couleurs? ……

Tous les synesthètes n'associent pas de la même façon une couleur à des chiffres ou des lettres. Voici ci-dessous un certain nombre de propositions. Merci d'indiquez si cela correspond ou non à votre expérience. N'hésitez pas à proposer d'autres formulations.

Une lettre (ou un chiffre) écrite à l'encre noire …

- a une couleur ('synesthésique') comme si elle avait été imprimée avec une encre de couleur. ……

- s'accompagne de couleur dans le monde externe (dans ce cas, où cela ? Sur la lettre, autour, devant vous, ailleurs ? Quelle forme ? Celle de la lettre, plus étendue ?)
  ……

Est-ce que vous diriez que vous "voyez" la couleur d'un chiffre ou d'une lettre ? ……

Est-ce que vous "voyez" la couleur (seulement) dans votre imagination ? ……
- sur un 'écran interne' ? ……
- avec une forme et / ou une étendue particulière ? ……

Vous ne voyez pas la couleur, mais vous pensez systématiquement à une couleur précise.
……

Vous ne voyez pas la couleur, mais vous avez la sensation forte de savoir quelle est la bonne couleur pour une lettre ou un chiffre. ……

Pour certaines lettres (ou chiffres), vous ne savez pas quelle est la bonne couleur, mais vous savez que certaines couleurs ne sont pas possibles. ……

Si vous voyez la couleur 'synesthésique' sur la lettre ou le chiffre qui l'évoque:
Pouvez-vous voir la couleur réelle avec laquelle est écrit le chiffre/la lettre? ……
Si oui, y-a-t-il conflit ? ……
Pouvez-vous voir les deux couleurs en même temps ? ……
Se mélangent-elles ? ……

Autres questions générales

Depuis quand avez-vous des synesthésies ? ……
Comment vous en êtes-vous rendu compte ? ……

Vos synesthésies sont-elles systématiques ? ……
Si non, quand se produisent-elles ? ……
Moment de la journée ? ……
Humeur particulière ? ……
Autres ? ……

Connaissez-vous des membres de votre famille qui sont synesthètes ? ……
Si oui,
précisez quel(s) type(s) ……
précisez les liens de parenté ……

Pensez-vous avoir une bonne mémoire visuelle ? ……
(par ex, une facilité à se souvenir de détails d'une image complexe vue une seule fois)

Lorsque vous imaginez ou pensez à quelque chose, diriez-vous qu'il vous arrive de le 'voir' ?
(par ex, ce que vous imaginez serait comme projeté sur un écran devant vous) ……

Rêvez-vous en couleur ? ……
Avez-vous dû réfléchir pour répondre à cette question ? ……

Dans l'état de nos connaissances actuelles, les synesthésies se sont ni pathologiques, ni liées à une pathologie quelconque. Les données sont cependant rares. Merci de bien vouloir détailler tout antécédent neurologique, psychiatrique, ou psychothérapeutique, pour vous et dans votre famille.

……

Est-ce qu'il vous arrive de souffrir de vos synesthésies ? ……
Pour quelles raisons ? ……

Considerez-vous vos synesthésies comme un avantage ? ……
Pour quelles raisons ? ……

Est-ce qu'il y a d'autres particularités que vous souhaiteriez mentionner ?

- en rapport avec les synesthésies ……
- a priori sans rapport avec les synesthésies mais on ne sait jamais ……

Appel à participant

EST-CE QUE CES LETTRES ONT LA BONNE COULEUR ?

APPEL A PARTICIPANTS !!!

Si le choix des couleurs utilisées ci-dessus vous choque, c'est que vous êtes certainement un/une synesthète lettre/couleur. La synesthésie lettre/couleur est une forme d'association automatique entre lettres et couleurs. Nous étudions ce type de synesthésie et recherchons des volontaires pour mieux comprendre les mécanismes cérébraux impliqués.

Les tests à effectuer consistent à regarder des images tout en étant allongé dans une machine IRM pour que nous puissions mesurer votre activité cérébrale. Ceci est non invasif (pas d'injections etc…) et nécessite de rester immobile. Vous serez dédommagés pour votre participation (100 euros).

Pour plus d'informations sur les synesthésies, nous vous invitons à aller sur le site web de Jean-Michel Hupé, coordinateur du projet.
http://cerco.ups-tlse.fr/~hupe/synesthesie.html

N'hésitez pas à nous contacter :

Mathieu Ruiz
Institut des Neurosciences de Grenoble
04 56 52 06 03
mathieu.ruiz@ujf-grenoble.fr

PARLEZ-EN AUTOUR DE VOUS !

Répertoire des synesthésies de MM48

- A : rouge sang. Il est un peu comme le 1, le premier, un peu le chef. Il est bon et détaché des autres, à la manière d'un président qui inaugure les chrysanthèmes et accueille le dalaï-lama.
- B : couleur foncée indéfinie, mais chaude, voire même huileuse. Le B est gras, mou. Il est gentil mais coupé du monde.
- C : brun chaud et aux traits fins et définis. Il est plus jeune que le A et le B, plein de dynamisme. Mais le D le bride.
- D : l'arrogant de service. Le D est d'un brun brillant, ciré. Il est l'aîné du C et du E et entend constamment étendre son influence. Il est jaloux de la nonchalance du A et du B, qui eux, étant conciliants et sympathiques, sont de loin préférés à lui par quasiment toutes les autres lettres.
- E : vert vif, vert feuille. Il a un emploi du temps de ministre. Il est toujours partout et a la carrure de la lettre à responsabilités. Si ses chevilles enflent un peu de temps à autres, il est loin d'être aussi pédant que le D
- F : d'un jaune orangé sec. Il est assez stressé et vit un peu dans l'ombre du E. Il manque un peu d'assurance mais c'est une lettre droite dans ses bottes.
- G : jaune orangé plus généreux, plus luisant. A l'instar du B, c'est un bon vivant. Avec ses deux amis le H et le F, il apporte de la gaieté dans cette partie de l'alphabet.
- H : brun, mais très flou. La couleur est très diffuse, comme un brouillard fin, le H évoque une sorte de fumée brune. C'est une lettre qui pense à autre chose. Elle est ailleurs. C'est un peu un « brun ténébreux ». On l'aime bien, mais il ne parle pas beaucoup, il est très majestueux et mystérieux
- I : blanc brillant très pétillant. Le I incarne la gaieté enfantine. Il est plein de vie et est aimé de tous, surtout du J
- J : brillant et pétillant comme le I, mais plus ensoleillé, plus jaune. Il est l'ami inséparable du I. Ensemble ils apportent beaucoup de vie et de lumière à l'alphabet.
- K : un beau noir, défini, solide, qui en impose. Le K pense à autre chose un peu comme le H. Mais il est plus pragmatique. Il a moins de charisme que le H, et est d'ailleurs un peu plus timide que lui.
- L : blanc sale, voire gris clair. Il est un peu obséquieux. Il chapeaute un peu le M et le N mais leur laisse en fait beaucoup de liberté. Il n'est pas très apprécié dans l'alphabet, mais il s'en moque un peu et le reste de l'alphabet aussi en fait.
- M : couleur très difficile à décrire. Je vois un brun assez clair, très fouillis… Il est très ami avec le N et est son aîné (de peu).
- N : un noir comme le K, peut-être un peu moins foncé mais plus brillant. Très calme. Ami avec le M, mais leur relation diffère du I et du J par leur côté plus masculin, moins extraverti, que le duo I-J.
- O : Blanc comme ce fond de page word. Le O est paradoxalement plus proche du L que le M, le N et le K. Il est honnête mais n'est pas très débrouillard et aime le soutien entre voyelles.
- P : Bleu encre, foncé. Cette lettre a un statut spécial. Quelque part, elle est comme moi. Elle est souvent l'expression de mon hésitation, de moi enfant, je ne saurais pas mieux l'expliquer…
- Q : Blanc/ « inox ». Le Q est un peu idiot. Il est solide et robuste, mais il n'a vraiment pas inventé la poudre.
- R : Brun très fouillis, un peu comme ce que l'on voit lorsque l'on ferme les yeux, mais en brun. Le R est un hyperactif. Il est en concurrence avec le S pour savoir qui aura le leadership du groupe Q, R, S, T, U.
- S : gris doux, souple. Plus raffiné que le R mais recherche la même chose : le pouvoir.
- T : Un des grands mystères de mon alphabet, certainement la couleur que je peux le moins décrire. Elle est foncée et précise, fine. Pas marron, plutôt noir. Mais pas autant que le N. Le T est un peu le faire-valoir du R et du S. Il se fait balader par les deux.

- U : rose clair. On a l'impression qu'il manque quelque chose au U, il est dépossédé. Le son même du « U » m'évoque une situation de résignation devant un problème. Il n'y a pas de combativité dans cette lettre.
- V : jaune. Le V est piquant, un peu sournois. Il est un peu tout ce que le U n'a pas réussi à être. C'est une des seules consonnes à avoir une couleur vive. Son côté trop énergique pénalise un peu le groupe de temps à autres, mais on a appris à l'accepter.
- W : gris métallisé. Le W a un côté littéraire. Son physique est loin d'être avantageux (il a un large bassin) mais il a une certaine prestance que les lettres hyperactives comme le R n'ont pas.
- X : la couleur se rapproche de celle du H, mais agresse plus. Le X est le gendarme du groupe, il n'a pas beaucoup d'humour mais est très solide et s'en tient à ses idéaux. C'est une des lettres dont l'interprétation que j'en fais a fortement été influencée par le sens qu'on donne au symbole « x » dans nos sociétés (l'interdiction, l'erreur). Donc je pense que mon ressenti vis-à-vis de cette lettre n'est pas purement synesthésique.
- Y : blanc/gris. Le Y a un côté mystique, extraterrestre. Même le X et le Z, pourtant très proches de lui, ne le connaisse pas.
- Z : noir classique. Le Z est un vrai « geek ». Il s'imagine des aventures et des combats héroïques. Comme on lui demande rarement son avis, personne ne le déloge de son petit nuage, et en fin de compte, son tempérament colle parfaitement à sa place de dernier de la liste, qui clôt l'alphabet.
- η : l'êta est d'un vert foncé un peu sapin. Il me rappelle le « n » donc je lui prête plus ou moins le même tempérament, mais il est quand même plus autonome que lui, et plus mature.
- θ : translucide, comme une vitre avec la lumière du soleil qui passe dedans. Je ne suis pas encore fixé sur le tempérament du thêta.
- ψ : d'un noir propre et brillant. Le psi s'apparente au « y » dans son côté mystérieux, voire ésotérique. C'est par ailleurs la seule lettre qui m'évoque un son lorsque je la vois (un son d'épée dégainée)
- ω : blanc sale avec un beau contour gris foncé/noir. Le oméga est un « o » évolué, il a du style, de la carrure.

Pour les diphtongues, il suffit d'aligner les couleurs, sauf pour le son « au » : du bleu et du violet apparaissent. Pour le son « eu » le « u » devient plus blanc voire même jaune pour donner à l'association de lettres un côté plus « végétal ». Dans le son « oi », le « i » devient gris pour que ne pas gêner le « o » et pour que l'association de lettres e soit pas illisible à cause du scintillement du « i ». Pour le son « ai » enfin, le « a » a tendance à rosir un peu.

Il existe par ailleurs certains mots entiers dont la couleur est spéciale : je vois, dans ma tête, « gauche » plutôt gris/bleu et « droite » plutôt jaune par exemple, alors qu'à l'écrit l'addition des couleurs des lettres domine.

- 0 : blanc comme le « o ». Le 0 n'apparaît pas dans ma courbe des nombres, je dois me forcer à me souvenir de lui. Il est détaché de tout, n'a pas de substance. Il est comme un nourrisson sans expérience ni volonté.
- 1 : Le 1 est petit, tout le monde l'aime, surtout le 3, le 8 et le 9. Il est noir
- 2 : blanc, mais avec des recoins rose foncé et noir. Le deux est faible, il est même nu. Sa forme donne une ambiance de maladie, le 2 est frêle. C'est le chiffre le plus efféminé, mais il reste plutôt masculin.
- 3 : jaune vif. Le trois chapeaute le 2 et le 1. Il fait un peu commercial, se montre toujours partout. Il est un peu comme le D, mais pas aussi extrême : un peu ambitieux, mais rien d'exaspérant.
- 4 : le 4 est bleu. Il est très flegmatique et un peu dépressif, ou « junkie ». Il ne faut pas trop lui en demander.

- 5 : orange/rouge. LA star. Tout est dans la forme du chiffre. Elle m'évoque le confort, la réussite, la célébrité, l'extraversion.
- 6 : Bleu plus foncé que le 4. Le 6 est fatiguant. Sa place est avec le 5 et le 4 (tout le monde le sait), mais il fait constamment des pieds et des mains pour jouer dans la cour des grands avec le 7, le 8 et le 9.
- 7 : gris foncé agréable. C'est le premier des grands, un peu pistonné par le 8 il est vrai, mais il a sa place parmi eux. Il est modeste et discret et apprend en silence. C'est un modèle.
- 8 : bleu encre, brillant. Le huit a des formes voluptueuses. Lorsque je le dessine, c'est comme passer ma main sur le corps d'une femme.
- 9 : jaune moins vif que le 3. meilleur ami du 8. Porte parole des nombres à un chiffre auprès des nombres à deux chiffres.

Pour le reste des nombres, il suffit d'aligner les couleurs des chiffres. Aucune nouvelle couleur n'apparaît pour les nombres suivants, à part peut-être pour le 14, qui devrait être noir et bleu mais qui arbore plutôt une robe boisée.

Les chiffres romains sont eux tous en noir.

- Janvier : rouge, brun et noir, peut-être même un peu de bleu foncé. C'est un mois pourtant très clair, un mois vierge, où tout est à construire.
- Février : globalement jaune. Paradoxalement ce mois est chaleureux, il pétille et vit, contrairement à janvier qui reflète un peu le silence, voire la mort.
- Mars : comme le R, mais plus rouge. Il est en mouvement, tacheté, désordonné, dérangeant. Mars n'inspire pas confiance, on ne sait pas ce qu'il prépare.
- Avril : on respire enfin. Avril est un peu translucide, avec du rouge, du bleu et du blanc, et beaucoup de lumière. Il essaie de construire quelque chose.
- Mai : rose et blanc. Mai se la raconte un peu. Il est très « moi je » et veut se donner des airs de mois d'été. Je ne l'aime pas.
- Juin : jaune généreux avec une petite touche brune sur la fin (présence du « n »). Juin est très poète, il est le petit frère de juillet.
- Juillet : blanc, brillant, jaune, vert. Juillet pétille comme le « i » et croque la vie à pleines dents.
- Août : bleu foncé et rose foncé. Août est très calme, très posé. Il est rassurant.
- Septembre : vert foncé. Les événements qui se déroulent pendant ce mois (fin de l'été, rentrée) influencent beaucoup ma manière de personnaliser septembre : je ne l'aime pas beaucoup, mais il a au moins le mérite d'essayer de ne pas être trop brusque avec moi.
- Octobre : noir, gris, blanc cassé. Le mois d'octobre est plutôt poète, mais très romantique, contrairement à juin qui était plus naïf.
- Novembre : léger retour vers le vert foncé, mais on reste dans les tons de fin d'année : gris, noir. Novembre est le calme avant la tempête, c'est un décembre « light ». D'ailleurs il souffre de l'être et n'arrive pas à se révéler. C'est pour cette raison que c'est mon mois préféré, je veux lui donner confiance.
- Décembre : la majesté incarnée. Mêmes couleurs qu'octobre, mais beaucoup plus classes. Décembre est l'accomplissement de l'année, comme si on avait travaillé à le construire pendant un an. C'est un mois qui se savoure et qui donne beaucoup (là aussi je sens la patte de la société qui influence ma manière de le percevoir autrement que de manière synésthésique)

- Lundi : blanc
- Mardi : jaune
- Mercredi : marron
- Jeudi : rouge
- Vendredi : orange
- Samedi : blanc et noir
- Dimanche : noir

J'accorde moins de personnalité aux jours. Je me sens bien le jeudi et le vendredi, parce que je suis comme dans une couette confortable, bien au chaud dans ma semaine, et non sur les bords comme le lundi et le dimanche, mais les jours en eux-mêmes n'ont pas de tempérament comme les chiffres ou les mois.

Questionnaire Médical pour passation d'IRM

Annexe 3

Questionnaire avant début de l'examen

Nom :	**Prénom :**
Date de naissance : / /	
Sexe :	**Poids : kg**

Avez-vous rempli le formulaire de consentement pour participer à l'étude ?	**oui**	**non**
Avez-vous reçu des paillettes métalliques dans les yeux ?	**oui**	**non**
Avez-vous subi une intervention chirurgicale ?	**oui**	**non**
Avez-vous subi une opération de la rétine ?	**oui**	**non**
Avez-vous des troubles respiratoires, de l'asthme ?	**oui**	**non**
Etes-vous claustrophobe ?	**oui**	**non**
Possibilité d'état de grossesse ?	**oui**	**non**
si oui : résultat du G-test :	**positif**	**négatif**

Avez-vous :

pacemaker ou pile cardiaque	oui	non	shunt vasculaire	oui	non
défibrillateur cardiaque	oui	non	Agrafe	oui	non
clip vasculaire	oui	non	une vis, une plaque métallique	oui	non
neuro-stimulateur	oui	non	Tatouage	oui	non
pompe à insuline	oui	non	Piercing	oui	non
appareil implanté pour délivrer des médicaments	oui	non	objet métallique implanté	oui	non
implant auditif	oui	non	plombs de chasse	oui	non
prothèse (œil...)	oui	non			
prothèse cardiaque	oui	non			

N'oubliez pas d'enlever tous les objets métalliques que vous pourriez avoir sur vous : clefs, barrette, bijoux, maquillage, montre, épingle, trombone, pièce de monnaie, cartes de crédit, prothèse auditives, prothèse dentaire, stylo, ceinture, boutons métalliques, etc.

Date et signature du volontaire

INCLUSION

Critères de sélection :

Sujet volontaire pour la mise au point de protocoles RMN sur les imageurs installés sur le site de l'unité IRM du CHU de Grenoble

Critères d'inclusion :

- Age > 18 ans.	oui	non
- Examen médical préalable de pré-inclusion.	oui	non
- Affiliation à ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale	oui	non

inclus si trois réponses oui

Critères d'exclusion :

- Contre-indications à l'IRM (cf. questionnaire au verso)	oui	non
- Participation à une autre étude en cours	oui	non
- G-test positif	oui	non
- Femme allaitant	oui	non
- Sujet sous tutelle	oui	non

Si une réponse oui, exclusion.

Date et signature du médecin investigateur
Ayant réalisé l'examen médical de pré-inclusion

Test des 15 couleurs désaturées du Lanthony

Le test des 15 couleurs désaturées du Lanthony est une version simplifiée du test des 100 teintes désaturées de Farnsworth-Munsell. Cette version a été développée pour une utilisation plus rapide et facile en contexte médical. Le test contient 16 pastilles de couleurs dont la première, marquée d'un point blanc, sert de point départ. A l'aide d'une tige magnétisé, le sujet déplace les pastilles de couleurs. Chaque couleur placée doit être la plus proche possible en terme de couleur de la pastille précédente. La suite complète des couleurs doit être complétées en moins de 2 minutes. L'expérimentateur comptabilise ensuite les erreurs commises. Chaque pastille correctement placée ajoute 1 point. Chaque pastille placée incorrectement retire autant de point que le nombre de places qui la sépare de sa place correcte. La défiance d'un cône (protanopie, deutéranopie et tritanopie pour les cônes longs moyens et courts respectivement) entraîne une anomalie de la perception des couleurs détectable par la localisation des erreurs au test du Lanthony.

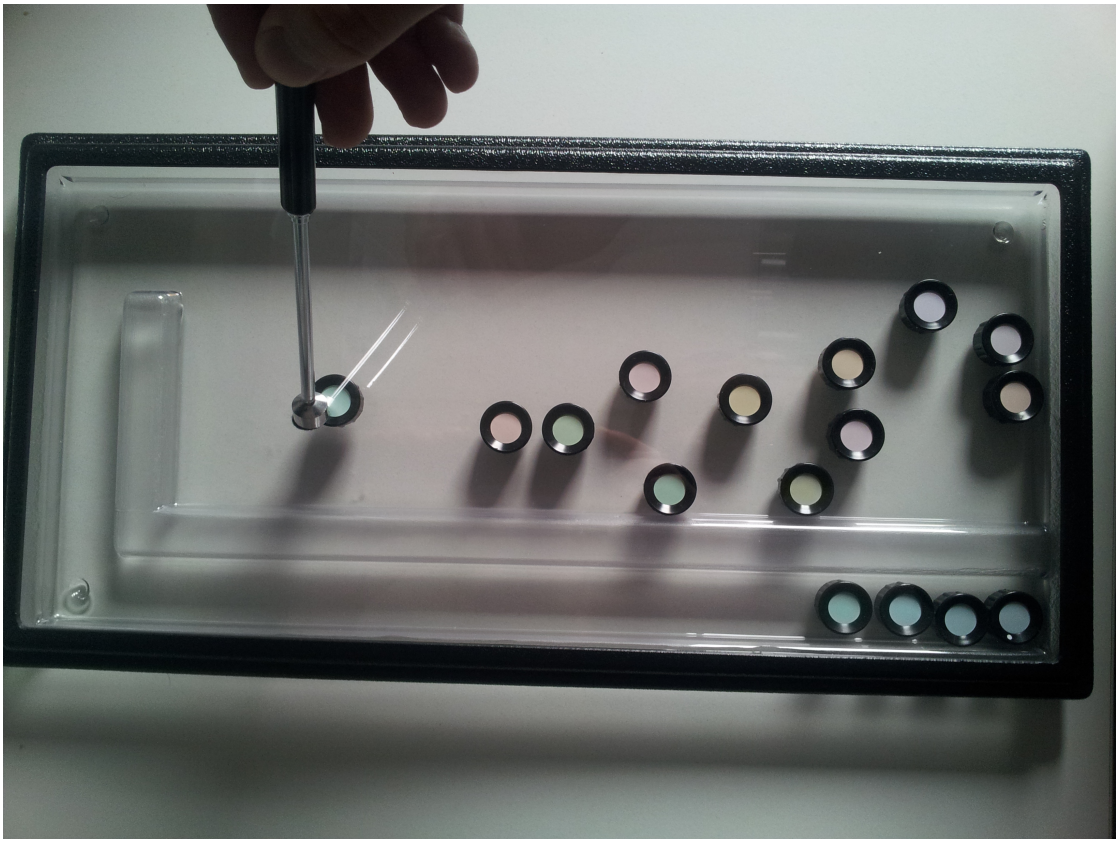


Figure .11 – Test du Lantony

Test d’Edimbourgh simplifié

Cochez la ou les cases qui correspond(ent) à la ou les mains que vous utilisez.

Quelle main utilisez-vous ?	Droite	Gauche
Pour écrire		
Pour dessiner		
Pour lancer une balle		
Pour utiliser une paire de ciseaux		
Pour vous peigner		
Pour vous servir d'une brosse à dents		
Pour tenir un couteau		
Pour manger avec une cuillère		
Pour frapper avec un marteau		
Pour vous servir d'un tournevis		

Matériels et Méthodes de l’étude de G. Grabsky et M. Sato (tiré du mémoire de master 2 de E. Rieger encadré par M. Ruiz)

Partie B Matériels et Méthodes

I. Etude 1 (Grabski et al [1])

I.1 Sujets

Quatorze adultes sains (onze hommes et trois femmes avec un âge moyen de 29 ans, dispersion 21-44 ans), pour qui le Français est la langue natale, ont participé à l'étude après avoir donné leur consentement. Tous étaient droitiers, avaient une vue normale ou corrigée et n'avaient pas d'antécédents de défaillance motrice, de la production ou de la perception de la parole. Aucun ne présentait de problèmes neurologique, psychiatrique, d'autres problèmes médicaux possibles ni de contre-indication pour l'IRMf. Le protocole a été approuvé par le Comité Ethique de Grenoble Université en accord avec les standards éthiques de la déclaration d'Helsinki de 1964.

I.2 Stimulus

Avant l'expérience, plusieurs enregistrements des neuf voyelles du français ont été effectués par chaque participant dans une pièce isolée acoustiquement. De cette façon, chaque sujet entend sa propre voix lors de l'expérience de perception. Il faut savoir qu'usuellement les stimuli auditifs dans ce genre d'expérience proviennent d'un seul sujet ou encore de synthétiseurs vocaux. Dans cette étude, on cherche donc à placer chaque sujet dans son espace acoustique propre. Pour la production, la voyelle à prononcer est affichée sur un écran que le sujet peut voir par réflexion sur un miroir placé au-dessus de ses yeux dans le scanner.

I.3 Protocole

Un des problèmes majeurs d'une expérience d'IRMf impliquant une perception auditive de stimuli est le bruit à l'intérieur de la machine qui peut varier de 90 à 120 dB. La plupart des études d'IRMf faisant appel à la perception auditive s'assurent d'une bonne isolation sonore en utilisant un casque spécial (Rajeev et al 2010 [10]).]. Certaines vont s'acquitter de ce problème du bruit en adaptant le paradigme expérimental de façon à ce que le stimulus soit émis en dehors des phases d'acquisition (Obleser et al 2006 [11]), phases les plus bruyantes. Il s'agit de la technique dite de 'sparse' sampling (Hall et al 1999 [12]) et c'est le protocole utilisé ici (Figure 9).

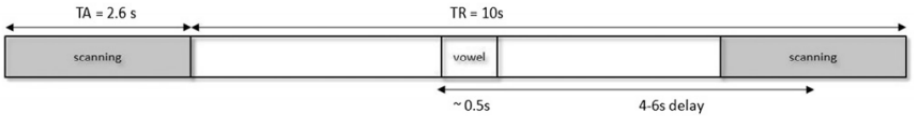


Figure 9: Illustration de la technique d'acquisition en sparse sampling et déroulement temporel d'une acquisition. Pour chaque acquisition, l'intervalle de temps entre la voyelle perçue ou produite et le point central du scan fonctionnel suivant varie de façon aléatoire entre 4, 5 et 6s. TR : temps de répétition. TA : temps d'acquisition. Figure empruntée à Grabski et al. (2013).

Le design expérimental (Figure 10) est constitué de trois runs de perception suivis d'un run anatomique puis des trois runs de production. Chacun des six runs fonctionnels est constitué de 63 scans fonctionnels. Trois scans "factices" ont été ajoutés au début de chaque run pour permettre l'équilibration du signal IRM. Ils n'ont ensuite pas été pris en compte lors du traitement des données. Lors d'un run, chaque voyelle apparaît 6 fois

dans un ordre semi-aléatoire (de façon à ce qu'aucune voyelle ne soit répétée deux fois de suite). Il y a également 6 phases de silence. Cela fait donc bien 60 conditions par run nécessitant chacune un scan.

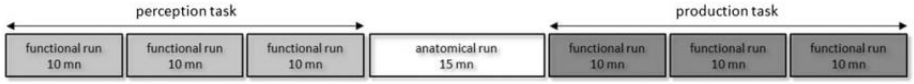


Figure 10: Design expérimental. L'expérience d'IRMf consiste en 6 runs fonctionnels, les trois premiers impliquant la perception passive des voyelles et les trois derniers la production des voyelles. Pour les deux tâches, chaque voyelle ou le silence est apparu 18 fois dans un ordre pseudo aléatoire. Figure empruntée à Grabski et al. (2013).

I.4 Acquisition des données

Les images par résonance magnétique ont été acquises avec un scanner IRM corps entier de 3 Tesla (Brucker Medspec S300). Les sujets étaient couchés à l'intérieur du scanner. De façon à ce que les mouvements de leur tête soient minimisés des ajouts en mousse ont été calé entre leur tête et l'antenne. Ils portaient des bouchons d'oreille en complément de coques de protections auditives équipées d'un matériau isolant du bruit et d'écouteurs compatibles avec l'IRM. Les images fonctionnelles ont été acquises avec une séquence d'imagerie[6] écho-planaire (EPI) pondérée en T2* couvrant tout le cerveau (TR=10s, temps d'acquisition = 2600ms, TE=30ms, angle de bascule de 90°). Chaque scan fonctionnel comprend 40 coupes axiales parallèles au plan antéropostérieur commissural (matrice 72x72 ; champ de vue : 216x216mm2 ; 3x3mm² de résolution dans le plan avec une épaisseur de coupe de 3mm). Une image haute résolution pondérée T1 du cerveau entier a été acquise pour chaque participant après le troisième run de perception (MP-RAGE, volume sagittal de 256x224x176mm³ avec une résolution de 1mm isotrope, temps d'inversion = 900ms, deux segments, temps de répétition entre segments =2500ms, durée d'un segment =1795s, TR/TE=16/5 avec 35% d'écho partiel, angle de bascule de 30°).

I.1 Implémentation du GLM pour cette étude

Comme vu précédemment (Partie AIV.), l'implémentation du modèle linéaire passe par la définition d'une matrice de dessin (design matrix) X à l'image du protocole expérimental. Dans le cas de cette étude, on cherche à calculer les régresseurs pour les 9 voyelles et le silence. Les 6 paramètres de mouvement (Partie BII.1) sont également inclus (Figure 11).

[6] Pour les lecteurs non initiés, il existe de nombreuses séquences d'imageries IRM. L'aperçu de l'EPI donné en introduction est bref et ne permet pas de comprendre en détails toutes les caractéristiques présentées ici. Il s'agit des réglages du scanner effectués par l'opérateur et des caractéristiques des images acquises.

II. Pré-traitements

Plusieurs étapes de prétraitement sont nécessaires entre l'acquisition des données brutes et l'application du modèle linéaire général sur ces mêmes données.

II.1 Réalignement (artefacts de mouvement)

Chaque sujet décale inévitablement la position de sa tête au cours de l'expérience (respiration, mouvements du corps). Ces artefacts de mouvement peuvent fausser les résultats car il n'y a plus de correspondance spatiale entre les valeurs recueillies en un point donné dans le temps. Il est possible de calculer les paramètres de mouvements selon 3 axes de translation et 3 axes de rotation sur la durée totale de l'acquisition IRM (plus d'une heure – Figure 13). Ensuite, SPM applique image par image les corrections nécessaires pour effectuer leur réalignement. S'il apparaît que le sujet a trop bougé, on peut être amenés à décider de ne pas utiliser ses données pour l'expérience. Le seuil est défini en fonction de la résolution spatiale (en général au-dessus de la taille d'un voxel). Dans cette expérience le seuil est de 3mm et 3°. Les décalages entre run (comme dans la Figure 13) sont considérés comme plus facilement corrigeables.

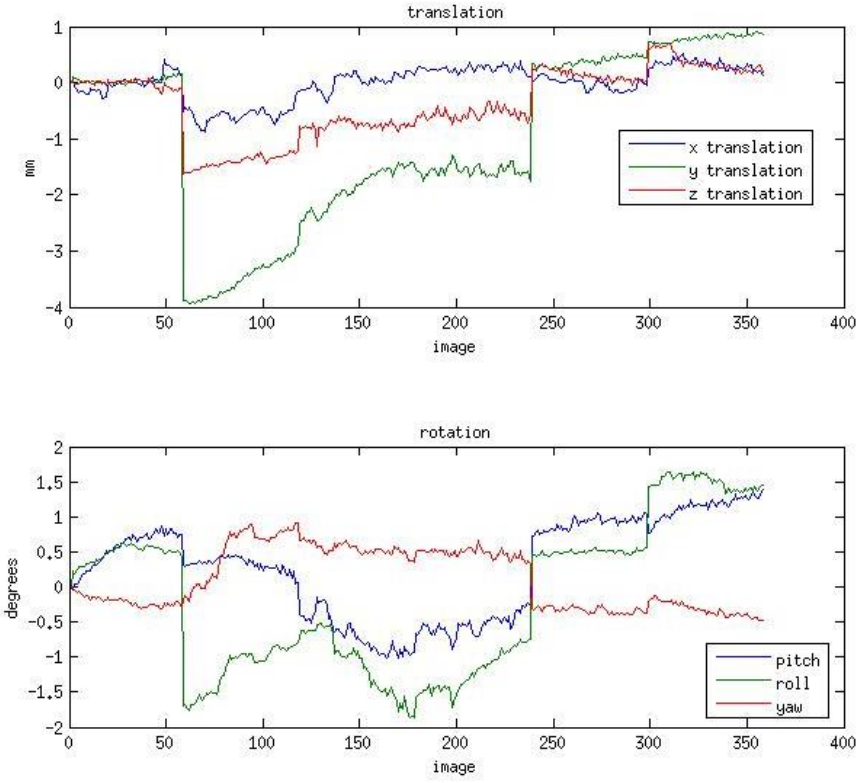


Figure 13: Paramètres de réalignement calculés par SPM12 pour les données d'un sujet. En haut les paramètres de translation et en bas les paramètres de rotation en trois dimensions.

II.2 Co-registration

Chaque sujet fournit plusieurs centaines d'images d'IRM fonctionnelles et une unique image anatomique haute résolution (1 mm isométrique). L'étape de co-registration consiste à aligner des images de modalité différentes (ici les images fonctionnelles et l'image structurelle - Figure 14).

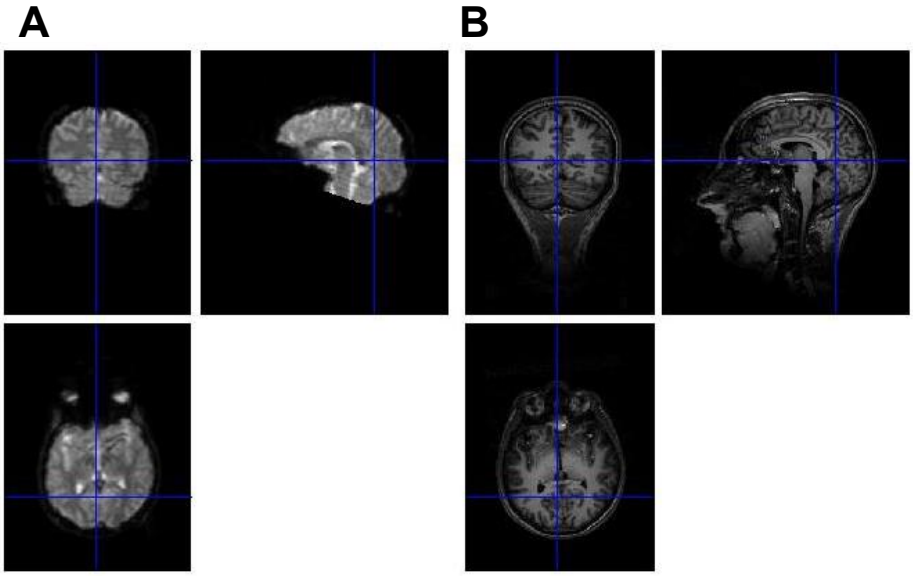


Figure 14: Un exemple de co-registration. A/ une image fonctionnelle du sujet et B/ son image anatomique haute résolution. Le marqueur bleu indique la même région sur les deux images après leur réalignement (SPM12).

II.3 Normalisation

L'anatomie du crâne présente une grande variabilité inter-individuelle (Figure 15). Lorsqu'on fait une étude individuelle, on peut se contenter de travailler dans l'espace du sujet, mais pour une analyse de groupe, les données de tous les sujets sont alignées dans le même espace (référentiel commun). Cela permet réaliser des statistiques de groupe (voir Partie BIV.2), mais également de comparer les résultats obtenus avec la littérature. On peut même regrouper les sujets de deux expériences différentes afin de les comparer.

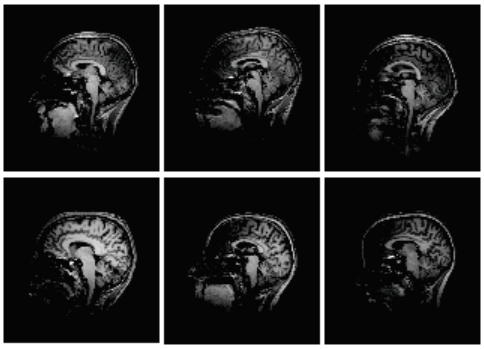


Figure 15: Image anatomique de 6 sujets. Cette disposition illustre la variabilité inter sujet qui nécessite une normalisation lorsque l'on souhaite faire des études de groupe.

La toolbox SPM calcule pour chaque sujet une matrice de transfert de son espace vers l'espace de référence (espace MNI[7]) contenant les déformations à appliquer aux sets de données afin de les normaliser -

Figure 16.

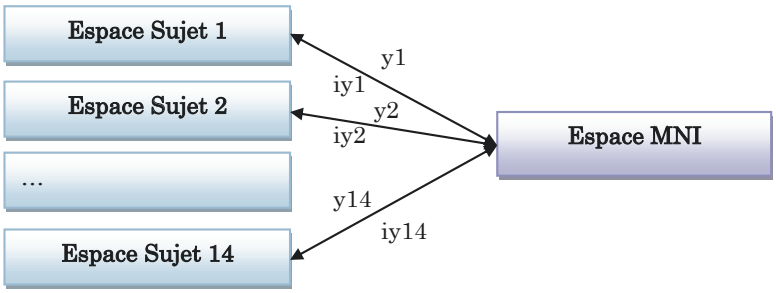


Figure 16: Illustration du passage de l'espace du sujet à l'espace de référence. La matrice y est un ensemble de déformations qui permet de passer de l'espace du sujet à l'espace MNI. La matrice iy permet le passage inverse de l'espace MNI à l'espace du sujet.

Contrairement aux étapes de réalignement ou de co-registration, les déformations appliquées aux images ne sont pas linéaires. Les matrices y et iy sont des champs de déformation, plus ou moins réguliers. L'application de ces déformations peut entraîner une perte d'informations.

II.4 Segmentation

Il est possible d'isoler les voxels de la matière grise de ceux de la matière blanche en segmentant les données en deux parties, correspondant à un masque de matière grise et

[7] L'espace MNI (Montreal Neurological Institute) est une représentation de référence du cerveau humain avec des coordonnées bien définies pour chaque région basé sur un ensemble de données individuelles. Il est reconnu et utilisé par la communauté scientifique.

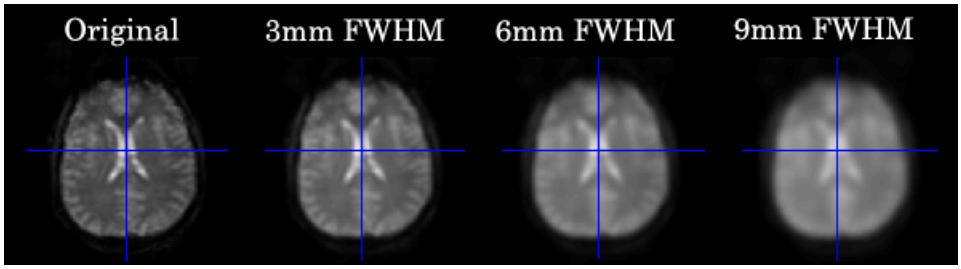


Figure 18: Application d'un filtre de lissage spatial sur une coupe d'une image IRMf. De gauche à droite la coupe originale, la coupe après application d'un filtre Gaussien de largeur à mi-hauteur 3mm, 6mm et 9mm.

III.1.2. Masquage

Rappel : Q2 Quelle est l'influence du masquage sur les performances de classification ?

Pour limiter la zone de recherche de motifs d'activation, on peut appliquer des masques pour ne retenir que les voxels appartenant à une région. On sait que les activations se produisent au niveau de la matière grise. La technique de segmentation n'étant pas parfaite, on se propose cependant d'appliquer un masque pour sélectionner les voxels d'intérêt dans cette région. Ces masques sont appliqués sur les ROIs.

On applique deux masques :

- **GM_{20} masque dont les voxels ont une probabilité p>20% d'appartenir à la matière grise**
- **GM_{50} masque dont les voxels ont une probabilité p>50% d'appartenir à la matière grise**

La Figure 19 est un exemple d'application d'un masque de matière grise sur une ROI (Left PAC). L'application des deux masques réduit le nombre de voxels de la ROI :

Left PAC sujet 1	Nombre de voxels
ROI non masquée	361
ROI masquée GM_{20}	207
ROI masquée GM_{50}	192

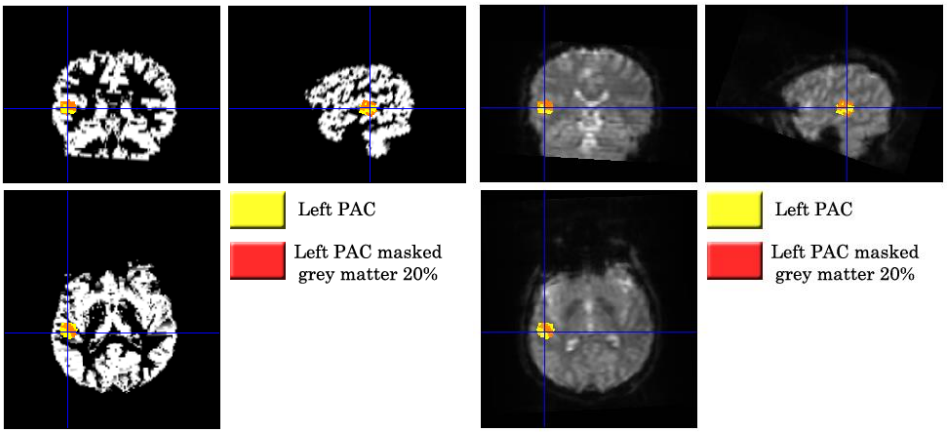


Figure 19 : masquage de la ROI « cortex auditif primaire gauche » (Left PAC) du Sujet 1. A gauche : représentation du masque de matière grise GM_{20} avec en superposition la ROI non masquée en jaune et la ROI masquée (avec GM_{20}) en rouge. A droite : même superposition sur une image fonctionnelle du sujet 1.

III.2 Régions d'intérêt (ROI)

Les analyses MVPAs ne se font pas en utilisant tous les voxels du cerveau en même temps à cause de la malédiction de la dimension. Le nombre de features (voxels) étant élevé (128*128*40) on préfère effectuer la recherche de motifs d'activation dans des régions dites d'intérêt (Regions of Interest ROIs). Les régions en question doivent être concernées par le stimulus cognitif (ou non dans le cas d'une région contrôle). Deux types de ROIs peuvent être définis :

- Les ROIs *fonctionnelles* sont définies à partir de l'analyse univariée des données. Les zones présentant des clusters d'activation avec le GLM sont isolées et servent à la recherche de motifs. La particularité de cette étude est que les ROIs fonctionnelles sont issues des analyses univariées d'une expérience similaire. Cela permet de ne pas avoir de circularité dans l'analyse des données.
- Les ROIs *anatomiques* sont issues d'atlas anatomiques. Leur implication dans la tâche cognitive est une hypothèse définie par l'utilisateur. Toutes les ROIs anatomiques de cette étude ont été choisies par Marc Sato pour son expertise en neurophonétique.

Les ROIs sont données dans l'espace commun MNI. Pour pouvoir réaliser les analyses MVPAs dans l'espace de chaque sujet, les ROIs sont déformées dans l'espace de chaque sujet en utilisant le champ de déformation iy.

III.2.1. ROIs fonctionnelles

Ces ROIs ont été obtenues à partir d'une autre étude réalisée par Krystyna Grabski et Marc Sato sur la perception et la production de ces mêmes voyelles. Chaque sphère d'un diamètre de 10mm englobe des clusters d'activation importants dans l'analyse univariée. La localisation de ces 11 sphères est indiquée dans la Figure 20.

Nom	Nom standard
Cingulate Cortex	Cortex cingulaire
Left PAC	Cortex auditif primaire gauche
Left IPS	Intrapariétal sulcus gauche
Left IFG (pars opercularis)	Gyrus frontal inférieur gauche (pars opercularis)
Left IFG (pars orbitalis)	Gyrus frontal inférieur gauche (pars orbitalis)
Left IFG (pars triangularis)	Gyrus frontal inférieur gauche (pars triangularis)
Left IPS	Sulcus intrapariétal supérieur gauche
Left pSTG	Gyrus temporal supérieur
Left vIPC	Cortex pariétal inférieur ventral
Right IFG (pars orbitalis)	Gyrus frontal inférieur droit (pars orbitalis)
Right PAC	Cortex auditif primaire droit

Tableau 1: Index des ROIs sphériques fonctionnelles.

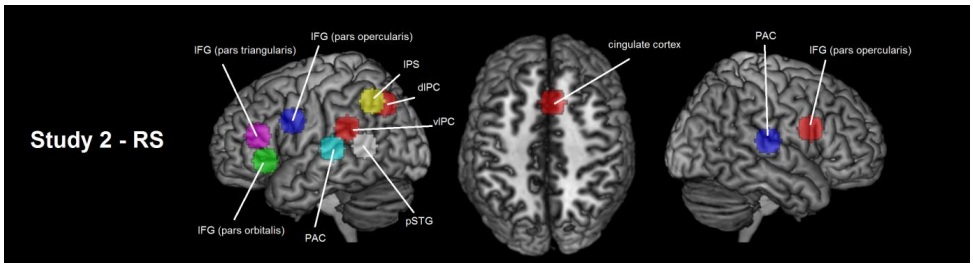


Figure 20: ROIs sphériques obtenues à partir des résultats univariés de l'étude 2. Il y a 8 régions dans l'hémisphère gauche et 2 dans l'hémisphère droit. Le cortex cingulaire se trouve entre les deux hémisphères.

III.2.2. ROIs anatomiques

Rappel : Q3 Quelle est la différence entre ROIs fonctionnelles et ROIs anatomiques en termes de performance ?

Q4 Quel est l'effet d'une combinaison de ROIs sur la performance de classification ?

Pour les ROIs anatomiques, nous avons utilisé l'atlas AAL (Automated Anatomical labelling; Mazoyer et al., 2002 [13]). Les localisations des différentes régions sont détaillées en Annexe 4. Toutes ces régions sont prises dans les deux hémisphères.

Nom	Nom standard
Precentral	Gyrus précentral
Frontal Inf Oper	Gyrus frontal inférieur (pars opercularis)
Parietal Sup	Gyrus supérieur pariétal
Parietal Inf	Gyrus inférieur pariétal (gyri supramarginaux et angulaires exculus)
SupraMarginal	Gyrus supramarginal
Heschl	Gyrus de Heschl
Temporal Sup	Gyrus temporal supérieur

Tableau 2: Index des ROIs AAL anatomiques.

III.2.3. Combinaison de ROIs

Afin de déterminer si les analyses multivariées permettent d'observer la connectivité fonctionnelle entre différentes régions, nous avons effectué des combinaisons de régions

d'intérêt. Elles représentent des voies fonctionnelles connues.

- Combinaison de ROIs fonctionnelles

Voie Dorsale (VD)	VD – PAC	VD – PAC + IPS	VD + IPS	All ROIs
IFG (po) PAC vIPC pSTG	IFG vIPC pSTG	IFG IPS vIPC pSTG	IFG PAC vIPC pSTG PAC	Toutes les ROIs fonctionnelles

Tableau 3: Index des combinaisons de ROIs fonctionnelles.

- Combinaisons de ROIs anatomiques

Voie Dorsale AAL	All ROIs AAL
Frontal Inf Oper Heschl Temporal Sup	Toutes les ROIs anatomiques

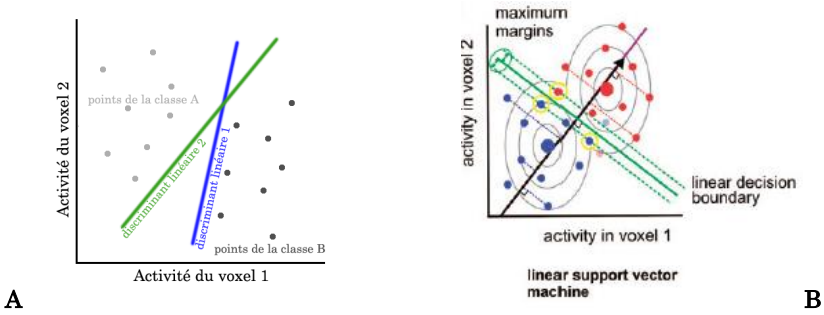
Tableau 4: Index des combinaisons de ROIs anatomiques.

IV. Implémentation des MVPAs

IV.1 Le classifieur linéaire

Il existe de nombreux types de classifieurs en machine learning. Le principe général est de délimiter une frontière entre l'activité de N voxels permettant de séparer plusieurs classes. Ce discriminant linéaire, calculé pendant l'entraînement du classifieur, est ensuite utilisé comme frontière entre les différentes classes pour les données de test. La Figure 21 – A - est une représentation du discriminant linéaire entre deux classes. Mathématiquement, un poids w est attribué à chaque point en fonction de l'implication de son motif d'activation dans une classe ou une autre. La frontière de décision est un hyperplan. Il existe plusieurs façons de calculer les paramètres d'un classifieur. Pour cette étude, nous avons choisi de travailler avec le classifieur « machine à vecteurs de support ».

L'algorithme machine à vecteurs de support (Support Vector Machine SVM) cherche une frontière de décision linéaire qui délimite les deux sets de points mais qui a également la marge la plus grande (plus grande distance entre les deux points d'entrainement extrêmes des deux côtés - Figure 21 - B). Les points 'supports' sont les points les plus ambigus, c'est-à-dire les plus proches de la frontière.



A B

Figure 21: Le classifieur linéaire. A / Principe d'un classifieur linéaire. Un dicriminant linéaire est calculé avec les données d'entrainement. Ce sera la frontière de décision pour les données à tester. Il existe plusieurs méthodes pour calculer cette frontière. B / (Mur et al 2009 [5]) Principe du SVM linéaire. Les motifs d'activation sont projetés dans la dimension du discriminant linéaire. Pour ce faire, chaque point se voit attribuer un poids afin de maximiser le ratio entre les variances inter et intra condition. Les points entourés en jaune sont les vecteurs de support.

Pour une définition plus mathématique des machines à vecteurs de support linéaire voir l'Annexe 2.

IV.2 MVPA de groupe

Au lieu d'entraîner sr deux runs et de tester sur le troisième, on entraine sur N sujets - 1, et on teste sur le sujet restant.

Comme on compare à chaque fois les données de trois runs entre tous les sujets (14), il y a beaucoup plus de comparaisons que lors de l'analyse individuelle. On peut ici tester différentes architectures de données. Le fait d'effectuer des moyennes entre plusieurs répétitions de voyelles permet d'augmenter le rapport signal sur bruit. Le but est de déterminer si la performance est meilleure lorsqu'on a plus de comparaisons ou lorsque le rapport signal sur bruit est meilleur. Pour ce faire, on créé trois types de données :

- Alldata : Données non moyennées. Il y a toutes les répétitions de toutes les voyelles dans chaque run, c'est-à-dire 6 répétitions * 3 runs * 9 voyelles = 162 images par sujet.
- Meanrun : Données moyennées par run. Les 6 répétitions des voyelles sont moyennées en une image par run, ce qui fait 1 (moyenne des 6 répétitions) * 3 runs * 9 voyelles = 27 images par sujet
- Meanvowel : Données moyennées sur tous les runs. Pour chaque voyelle, les trois valeurs correspondant chacune à un run sont moyennées. On obtient 1 (moyenne des 6 répétitions) * 1 (moyenne des 3 runs) * 9 voyelles = 9 images par sujet.

V. Statistiques

V.1 Test t de Student unilatéral sur un échantillon

On teste l'hypothèse nulle que la moyenne d'une population soit égale à une valeur μ_0. Le test donne une probabilité t :

$$t = \frac{\bar{x} - \mu_0}{\frac{s}{\sqrt{n}}}$$

Où $\bar{x}$ est la moyenne de l'échantillon, s l'écart type et n la taille de l'échantillon. Le rapport $\frac{s}{\sqrt{n}}$ est nommé *erreur type*. Le test est unilatéral lorsque l'on possède une hypothèse théorique qui précise le sens de la différence attendue des moyennes que l'on compare (dans le cas de classification, on ne peut pas s'attendre à obtenir des performances inférieures à la chance, le test est donc unilatéral). Si $p < 0.05$ on peut significativement rejeter l'hypothèse nulle. Plusieurs corrections existent pour s'assurer de la significativité du test, notamment la comparaison de *Bonferroni* (pour tenir compte de comparaisons multiples – nécessaire car nous effectuons des tests sur plusieurs ROIs). La toolbox statistique de matlab permet de calculer ce t test.

V.2 Analyse de variance (ANOVA) pour échantillons indépendants

Lorsqu'il y a plus de deux groupes à comparer, l'analyse de variance est utilisée pour vérifier que la dispersion des moyennes des groupes a peu de chance d'être due au hasard. Elle étudie quels sont les groupes qui s'écartent le plus des autres avec le test de Fischer et quelles sont les différentes entre les groupes qui ont peu de chances d'être dues au hasard (comparaison « post-hoc » avec le test de Tukey : c'est la deuxième étape uniquement si la première a montré un effet significatif du facteur). Toutes les ANOVAs ont été réalisées avec le logiciel *Statistica*. L'ampleur de l'effet, la probabilité de rejeter à tort l'hypothèse nulle et la valeur du éta au carré partiel[8] sont présentés en résultats.

V.2.1. ANOVA à mesures répétées

On utilise l'ANOVA pour plans à mesures répétées lorsqu'on mesure/teste plusieurs fois une même condition pour en percevoir l'évolution dans diverses situations pour chaque sujet.

V.2.2. ANOVA factorielle

L'ANOVA à mesures répétées implique que chaque condition testée contient le même nombre de paramètres. Lorsque ce n'est pas le cas (par exemple on compare le groupe A contenant 10 paramètres avec le groupe B en contenant 5) on utilise une ANOVA factorielle.

[8] Pourcentage de variance de la variable dépendante expliquée par la variable indépendante. Elle varie de 0 à 1.

Article de Conférence : Use of Pattern-Information Analysis in Vision Science : a Pragmatic Examination

Use of Pattern-Information Analysis in Vision Science: a Pragmatic Examination

Mathieu J. Ruiz[1,2], Jean-Michel Hupé[2], and Michel Dojat[1]

[1] GIN - INSERM U836 & Université J. Fourier, 38700 La Tronche, France
{mathieu.ruiz, michel.dojat}@ujf-grenoble.fr
[2] CerCo - CNRS UMR 5549 & Université de Toulouse, 31300 Toulouse, France
{jean-michel.hupe}@cerco.ups-tlse.fr

Abstract. MultiVoxel Pattern Analysis (MVPA) is presented as a successful alternative to the General Linear Model (GLM) for fMRI data analysis. We report different experiments using MVPA to master several key parameters. We found that 1) different feature selections provide similar classification accuracies with different interpretation depending on the underlying hypotheses, 2) paradigms should be created to maximize both Signal to Noise Ratio (SNR) and number of examples and 3) smoothing leads to opposite effects on classification depending on the spatial scale at which information is encoded and should be used with extreme caution.

Keywords: Machine Learning, SVM, Neurosciences, Brain.

1 Introduction

MVPA is presented as a successful alternative to GLM. It outperforms GLM for detecting low SNR brain activation [1], [2], [3] while yielding similar results on data correctly analyzed by GLM [3], [4]. Thanks to methodologists´ efforts, various toolboxes are today freely available, offering a simple, friendly user interface to novices for processing with MVPA. In parallel, some brain researches give the naïve impression that it is simple to obtain outstanding results using MVPA. In this paper, we report different experiments we performed using MVPA to better understand the effects of several key parameters on our data analysis and consequently our final interpretation. We focus on three methodological points that, if better mastered, will help neuroscientists make the right choices for a proper use of MVPA:
- **Feature selection** is of paramount importance to avoid the curse of dimensionality: the use of too many features compared to the set of available examples leads to a bad hyperplane computation and then hampers class separation. In many studies, features are selected in Regions Of Interest (ROIs) defined in independent experiments. Most of the time, a second feature selection inside those ROIs is required: for instance voxels are selected based on T values obtained by a GLM [1], [2], [5]. This leads to an additional (implicit) hypothesis about the data and prevents generalization to the whole ROI. We propose an alternative

method.
- **The example set size** is a problem in fMRI experiments because few examples (typically $\leq$100) can be acquired compared to the number of voxels per acquisition (typically $\geq 10^5$). Moreover, Rapid Event-Related Paradigms (RERP), i.e. an Inter Stimulus Interval (ISI) $\leq$ Hemodynamic Response Function (HRF) peak (about 6s), provide less examples for classification compared to Block Paradigms (BP). From the psychophysics point of view RERP should nevertheless be preferred because they are less cognitively biased than BP. RERP prevent subjects from habituating to the stimuli, mind wandering or being less attentive. We explored methods to increase the number of examples provided by RERP, either by discretizing parameter estimates or by performing supplementary sessions.
- **Spatial smoothing** of the data is customary in GLM analyses in order to increase SNR and reinforce the normality of the voxels distribution. Oppositely since MVPA relies on information stored in activation patterns, smoothing could blur subtle differences between patterns and may better be avoided. We explored the effects of the kernel size of spatial smoothing on the classification accuracy.

2 Materials and Methods

Subjects

Data were collected on two subjects (MR and JMH, authors) during two different sessions each. MR performed twice the same orientation session (S1-O1 and S1-O2). JMH performed an orientation session (S2-O) and a color session (S2-C).

Protocol

Orientation and color sessions contained 4 stimulation conditions, with respectively oriented bars or color concentric sinusoidal gratings visual stimuli, with an additional-fixation-only condition for the HRF return to the baseline. Similarly to [6], each condition lasted 1.5s, appeared 6 times and was randomly distributed. ISI was randomly set to 3, 4.5 or 6s.

o *Oriented bars*: Stimuli were black and white sinusoidal gratings taking one out of 4 possible orientations (0, pi/2, pi/4 and 3pi/4 rad.) and displayed within a circular 4.5deg. radius aperture. They were projected on a neutral gray background (CIE xyY=0.32, 0.41, 406). At the center of the screen, a dark gray dot (0.45deg. radius) had to be fixated for the whole duration of the experiment.

o *Color concentric sinusoidal gratings:* Stimuli were similar to [6]. They subtended a maximum 5deg. radius with a square wave luminance profile alternating (1.2 cycles/deg.) between one out of four colors (red, green, blue and yellow) and isoluminant gray. Colors were approximately equalized in luminance using a classical flicker experiment.

o *Attentional task*: Each subject performed a one-back task to maintain his attentional workload constant throughout the experiment. Letters (A, T, O, M and X) appeared one at a time over the central dot in a pseudorandom order. Letters were 1deg. wide, lasted 1s with an ISI of 300ms. The subject had to press a button when the same letter appeared twice in a row (ten times in a run).

MRI Acquisition

We acquired structural and EPI functional images on a Philips 3T Achieva whole body scanner using an 8-channel head coil. For structural image we used a T1-3D FFE sequence (TR/TE: 25/15ms, flip angle: 15deg., acquisition matrix: 180x240x256 (x, y, z), BW=191Hz/pixel, and total measurement time=9min40s). Functional images were acquired using a gradient-echo EPI sequence (TR/TE: 2500/30ms, flip angle: 80deg., acquisition matrix: 80x80, 38 adjacent slices, spatial resolution 2.75x2.75x3mm^3). For each session, 12 functional runs were acquired containing 78 TRs. We used an eye-tracker (ASL 6000) for eye movements recording.

MR Data Processing

Standard preprocessing steps were applied to fMRI data using SPM8[1]: slice timing correction and realignment. We extracted Rigid-Head Motion Parameters (RHMPs). Anatomical T1 images were coregistered to the mean functional image. To address our methodological questions, a smoothing step could be added. We either used a 4mm, 6mm or 8mm 3D FWHM Gaussian filter. Parameter Estimate Images (PEIs, also called images of beta weights) were computed by fitting a boxcar function convolved with HRF. A GLM was created based on 12 predictors (5 conditions, subjects blinks and 6 RHMPs). PEIs discretization was modeled with 9 predictors. The first predictor was a single event; the second predictor contained the 29 other events; 1 predictor contained subjects blinks and 6 predictors were RHMPs. There were as many GLMs as there were stimulation conditions during the whole sessions (i.e. 24 x 12 runs). In order to decrease the noise in the data, PEIs were divided by the square root of the GLM residuals.

Classification

o *Classifiers*: We performed our classification analyses using a Support Vector Classification (SVC, linear kernel, C parameter default value=1) provided by the python module scikit-learn (v.0.10)[2] [7]. We also used a Recursive Feature Elimination (RFE) method that performs a feature selection through iterative classification [8]. The first classification uses all the features of the ROI; at each iteration the worst features (here 1% of the features with the lowest weights) are eliminated, until reaching the chosen final feature set size (set to 288 voxels, RFE performed around 90 iterations).

o *Examples*: PEIs were used as examples for the classifiers. The non-discretized models produced 12 PEIs per condition (or 48 examples in total). The discretized models produced 72 PEIs per condition (or 288 examples in total).

o *Cross-Validation*: We used a leave-one-run-out cross-validation procedure: a classifier was trained on 11 runs (4x11 examples) and tested on the remaining one (4 examples). The accuracy score was the average accuracy of the 12 possible classifiers. For the PEI discretization method we also computed the mean

[1] http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/
[2] http://scikit-learn.org/stable/

accuracy over 12 classifiers, but this time each classifier was trained over 264 examples (24x11) and tested on the 24 examples of the remaining run (examples within a run may not be fully independent so they cannot be separated to be used for training or testing).

o *Feature Selection*: We constrained our analyses inside a ROI that contained most of the visual areas with 3424 and 3313 voxels for subjects MR and JMH respectively (Fig. 1, Left). We performed a second feature selection inside those ROIs by selecting 288 voxels. We chose this number in order to reach optimal conditions when performing the classification with discretized PEIs, by having as many features as examples. Similar amounts of voxels were also used in the literature as a second feature selection [1], [2]. The second feature selection could be based on 1) the best SNR as assessed by T values of an activation contrast (all active conditions against the rest), 2) the best GLM model fitting the data as assessed by F values of all active condition pair contrasts, 3) their importance in the classification as computed by RFE, using the voxels with the best weights and 4) the bootstrap random selection of 288 voxels in the ROI (10 000 iterations).

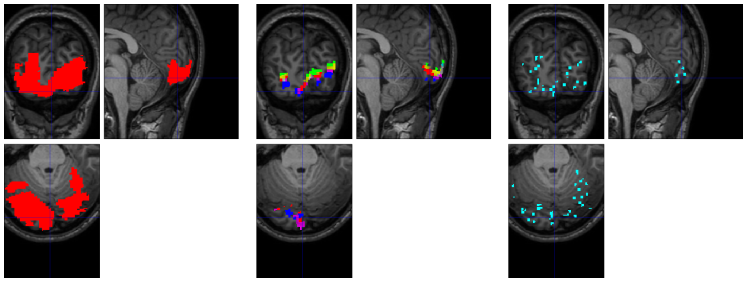


Fig. 1. Left: ROI for subject MR. Middle: voxels selected (n=288) by the best T, RFE and best F methods (red, green and blue respectively). Right: Randomly selected voxels (n=288) that gave the best performance.

3 Results

Feature selection

In our experiments, chance level and the binomial law significance level (p=0.05) were respectively 25% (four conditions) and 36%. For orientation (S1-O1, S1-O2 and S2-O), information was robust enough (distributed and redundant) in the considered ROI, to obtain significant classification accuracy (Confidence Interval (CI) minimum=43% in average) with 288 voxels randomly selected with

bootstrap as well as by using all the voxels of the ROI (Fig. 2A). All methods (but best F for S2-O) yielded classification accuracy higher than the upper limit of the 95% CI of the bootstrap. Their accuracy, but S1-01, was lower or equal to the maximum accuracy provided by bootstrap method. This indicates that random selection can outperform *a priori* selection criteria. This raises the question of the population of voxels selected by each method. Clearly, (Fig. 1 Middle, Right) indicates differences both in density and localization. With bootstrap method, the best classification was obtained with highly sparse voxels. The overlap was respectively of 48%, 44% and 8% between best T/RFE, best T/best F and bootstrap/other methods (on average).

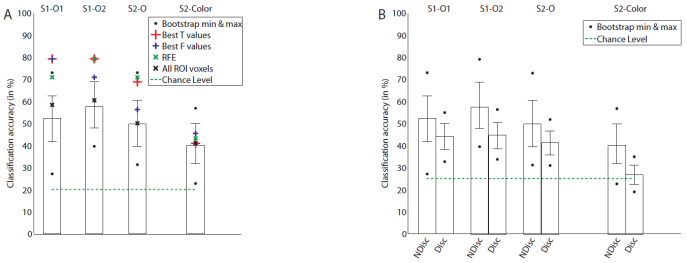


Fig. 2. A. Classification accuracy for all methods used with a 4mm kernel smoothing. B. Classification accuracy for non-discretized and discretized PEIs with a 4mm kernel smoothing. Bars denote the classification mean accuracy for 10 000 iterations with random selection of 288 voxels in the ROI. Error bars denote a 95% CI.

To assert the significance of these results, we shuffled the set of labels to generate incoherent patterns of information (data not shown). We obtained classification accuracy at the chance level for all methods. Note that for bootstrap method, the binomial law significance level, Bonferroni-corrected for multiple comparisons, was 54% (10000 iterations). With randomized labels, the maximum classification accuracy obtained was below (e.g. 48% for S1-O2). Compared to other methods, bootstrap 1) gives the global performance for the ROI, 2) provided in our case similar results and 3) allows for robust statistics thanks to larger samples. Only this method is considered in the following sections.

Example set size

We found a significant decrease (paired T-test, $p \leq 0.0001$, mean 11%) in accuracy for discretized PEIs (Fig. 2B).

We found a significant increase (paired T-test, ≤ 0.0001, 6% to the best single session) in accuracy for the combined session (Fig. 3A).

Smoothing

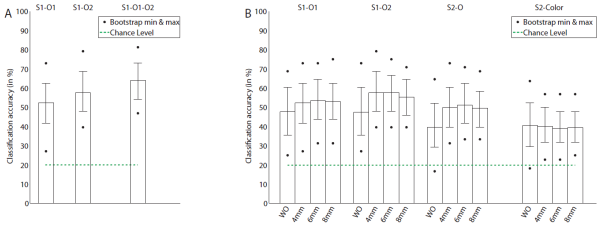


Fig. 3. A. Classification accuracy for two sessions and their combination with a 4mm kernel smoothing. B. Classification accuracy for different smoothing kernel sizes. WO: without smoothing. See Figure 2 for legend.

We found (Fig. 3B) a significant main effect of smoothing (paired t-test: $p \leq 0.0001$). Post-hoc analysis showed significant differences between all conditions (Tukey-HSD test $p \leq 0.0001$ all kernel pairs, but S2-O, 4mm vs. 8mm = $p \leq 0.01$, and S1-O2 4mm vs. 6mm not significant). For orientation sessions, 4mm kernel smoothing systematically provided a significant increase in classification accuracy compared to no blurring, while a small decrease in accuracy (0.5%) was reported when using 4mm compared to no smoothing for color session.

4 Discussion

We investigated the impact on classification accuracy of 1) feature selection 2) increasing example set size either by PEI discretization or additional sessions and 3) kernel smoothing size.

Feature selection

MVPA requires selecting features (in our case voxels) on which classification will be performed. No feature selection (i.e. using all voxels in the brain) led to poor results (25, 23, 27 and 30% for S1-O1, S1-O2, S2-O and S2-C respectively), not significantly different from chance with the binomial law. Features can be selected through independent experiments such as retinotopic mapping but a second feature selection step can be required. It often relies on a univariate selection, like voxels with the best T values of an activation contrast [2], [9]. Such selection has been criticized because voxels with low T values can be relevant for classification [10]. It requires hypothesis about which voxels are relevant to the classification. Here we compared a bootstrap classification method with two univariate- (GLM) and a multivariate- (RFE) based feature selection in a ROI. We found that the best classification accuracy obtained with bootstrap was similar, or even higher, to accuracy obtained with the best T, F and RFE methods. However, the voxel populations selected by each method were not the same and their repartition was different. Each selected population was relevant

(classification obtained by chance led to bad results) and correctly localized in grey matter (see for instance Fig. 1, Right). In consequence, feature selection method may not influence accuracy but importantly can favor a distributed or a localized interpretation of the results.

Example set size

Classifiers need enough examples to perform accurately. When using RERP, two solutions were proposed to increase the amount of examples: compute many estimates with low SNR [11], or perform multiple sessions [6]. Mumford et al. [11] suggested to estimate each event in a separate GLM: the first regressor is the onset of a single event; the second regressor contains onsets of all other events. They found that discretized PEIs yielded better classification accuracies than other methods when short ISI were used. At higher ISI, similar classification accuracies were found. Our results showed significant decreases in accuracy (up to 13.5%) with discretized PEIs. This might be due to a lower SNR of the PEIs because fewer events were used compared to [11]. Consequently, a large amount of examples is not enough to increase classification accuracy. In [6], 5 subjects performed 3 to 5 sessions composed of 8 to 10 event-related runs. Each type of stimulus was presented 8 times in a run, which provided them many examples while keeping well estimated PEIs. Classification accuracy was nevertheless highly different between subjects (40-70% in retinotopic V1; chance=12.5%). When using two sessions, we found only a small significant increase in accuracy (6%). First, accuracy was already high in a single session and we might have reached an upper limit. This limit could depend on information encoding (e.g. color session had poorer classification accuracy than orientation session). Second, sessions were realigned and then images interpolated which might have decreased SNR. Note that performing multiple sessions is not always possible with untrained volunteers. Based on these results, we suggest to perform many short runs in the same session, as proposed in [12] using a BP. It remains to be shown whether RERP also benefit from this method.

Smoothing

Several articles investigated smoothing effect using BP or slow ERP with various conclusions [5], [13], [14]. [13] found that to some extent high smoothing tended to provide better SVM (i.e. with fewer support vectors). Using PEIs [14] found that high smoothing led to a significant decrease in accuracy (5%). [5] reported a significant 1-1.5% increase in accuracy with high smoothing for emotional prosody classification. We tested 3 smoothing kernel sizes and found a significant increase in classification accuracy (up to 10%) for the orientation sessions with smoothing. [15] showed that classification of oriented bars came more likely from a radial bias in the periphery of V1 (bias sampling by averaging within voxel boundaries [1], [16]). The radial bias is expressed at a large scale so smoothing probably increased SNR and exacerbated the pattern. Classification accuracy of the color session was hampered by smoothing maybe because information is encoded at a fine-grained level. This would be in line with the idea that

improvement due to smoothing reflects the spatial scale at which the information is encoded [5]. We therefore suggest to systematically compare classification accuracies with and without smoothing. It might increase classification accuracy and indirectly reveal how information is encoded.

Acknowledgments: This work is supported by Agence Nationale de Recherche ANR-11-BSH2-010. M. Ruiz is recipient of a PhD grant from MENRT (France).

References

1. Kamitani, Y., Tong, F.: Decoding the visual and subjective contents of the human brain. Nat Neurosci **8**(5) (2005) 679–85
2. Gerardin, P., Kourtzi, Z., Mamassian, P.: Prior knowledge of illumination for 3D perception in the human brain. Proc Natl Acad Sci U S A **107**(37) (2010) 16309–14
3. Reddy, L., Tsuchiya, N., Serre, T.: Reading the mind's eye: decoding category information during mental imagery. Neuroimage **50**(2) (2010) 818–25
4. Haxby, J.V., Gobbini, M.I., Furey, M.L., Ishai, A., Schouten, J.L., Pietrini, P.: Distributed and overlapping representations of faces and objects in ventral temporal cortex. Science **293**(5539) (2001) 2425–30
5. Ethofer, T., Van De Ville, D., Scherer, K., Vuilleumier, P.: Decoding of emotional information in voice-sensitive cortices. Curr Biol **19**(12) (2009) 1028–33
6. Brouwer, G.J., Heeger, D.J.: Decoding and reconstructing color from responses in human visual cortex. J Neurosci **29**(44) (2009) 13992–4003
7. Pedregosa, F., Varoquaux, G., Gramfort, A., Michel, V., Thirion, B., Grisel, O., Blondel, M., Prettenhofer, P., Weiss, R., Dubourg, V., Vanderplas, J., Passos, A., Cournapeau, D., Brucher, M., Perrot, M., Duchesnay, E.: Scikit-learn: Machine learning in python. J Mach Learn Res. **12** (2011) 2825–2830
8. Guyon, I., Weston, J., Barnhill, S., Vapnik, V.: Gene selection for cancer classification using support vector machines. Mach Learn **46**(1-3) (2002) 389–422
9. De Martino, F., Valente, G., Staeren, N., Ashburner, J., Goebel, R., Formisano, E.: Combining multivariate voxel selection and support vector machines for mapping and classification of fMRI spatial patterns. Neuroimage **43**(1) (2008) 44–58
10. Norman, K.A., Polyn, S.M., Detre, G.J., Haxby, J.V.: Beyond mind-reading: multi-voxel pattern analysis of fMRI data. Trends Cogn Sci **10**(9) (2006) 424–30
11. Mumford, J.A., Turner, B.O., Ashby, F.G., Poldrack, R.A.: Deconvolving BOLD activation in event-related designs for multivoxel pattern classification analyses. Neuroimage **59**(3) (2012) 2636–43
12. Coutanche, M.N., Thompson-Schill, S.L.: The advantage of brief fMRI acquisition runs for multi-voxel pattern detection across runs. Neuroimage **61**(4) (2012) 1113–1119
13. LaConte, S., Strother, S., Cherkassky, V., Anderson, J., Hu, X.: Support vector machines for temporal classification of block design fMRI data. Neuroimage **26**(2) (2005) 317–29
14. Etzel, J.A., Valchev, N., Keysers, C.: The impact of certain methodological choices on multivariate analysis of fMRI data with support vector machines. Neuroimage **54**(2) (2011) 1159–67
15. Freeman, J., Brouwer, G.J., Heeger, D.J., Merriam, E.P.: Orientation decoding depends on maps, not columns. J Neurosci **31**(13) (2011) 4792–804
16. Kriegeskorte, N., Cusack, R., Bandettini, P.: How does an fMRI voxel sample the neuronal activity pattern: compact-kernel or complex spatiotemporal filter? Neuroimage **49**(3) (2010) 1965–76

Article : Assessment of the Hemispheric Lateralization of Grapheme-Color Synesthesia with Stroop-Type Tests

Manuscript
Click here to download Manuscript: renamed_8716c.doc

Assessment of the Hemispheric Lateralization of Grapheme-Color Synesthesia with Stroop-Type Tests

Mathieu J. Ruiz[1,2], Jean-Michel Hupé[2*]

[1] Grenoble Institut des Neurosciences, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U836 & Université Grenoble Alpes, 38000 Grenoble, France

[2] Centre de Recherche Cerveau et Cognition, Université de Toulouse & Centre National de la Recherche Scientifique, 31300 Toulouse, France

* Corresponding author
E-mail: jean-michel.hupe@cerco.ups-tlse.fr (JMH)

Abstract

Grapheme-color synesthesia, the idiosyncratic, arbitrary association of colors to letters or numbers, develops in childhood once reading is mastered. Because language processing is strongly left-lateralized in most individuals, we hypothesized that grapheme-color synesthesia could be left-lateralized as well. We used synesthetic versions of the Stroop test with colored letters and numbers presented either in the right or the left visual field of thirty-four synesthetes. Interference by synesthetic colors was stronger for stimuli in the right hemifield (first experiment, color naming task). Synesthetes were also faster in the right hemifield when naming the synesthetic color of graphemes (second experiment). Overall, the lateralization effect was 7 ms (the 95% confidence interval was [1.5 12] ms), a delay compatible with an additional callosal transfer for stimuli presented in the left hemifield. Though weak, this effect suggests that the association of synesthetic colors to graphemes may be preferentially processed in the left hemisphere. We speculate that this left-lateralization could be a landmark of synesthetic grapheme-color associations, if not found for color associations learnt by non-synesthete adults.

Introduction

Grapheme-color synesthesia is shared by 1-5% of the children and adult populations [1-4]. Most grapheme-color synesthetes report that they have been associating the same specific colors to letters for as long as they can remember. However, Simner and colleagues [3] tested children for grapheme-color synesthesia in two sessions over a 12-month period (from age 6/7 to 7/8 years old), and then 3 years later [5]. They showed that children detected as synesthetes had acquired new associations between the successive sessions even though the youngest children had already learned the whole alphabetical sequence [3]. These results suggest that grapheme-color associations are acquired once the bases of reading have been mastered and that they are developed upon them.

Numerous studies have shown that the processing of linguistic skills is strongly lateralized (for reviews, see [6,7]). These skills are not exclusively processed in one hemisphere but to some degree in each: this is referred to as the degree of asymmetry or lateralization. Clinical (e.g. handedness), anatomical (e.g. the size of the planum temporale) and functional (e.g. functional MRI brain activation to linguistic material)

factors can be good indicators of the degree of lateralization. These factors provide estimation that linguistic skills are dominantly processed in the left hemisphere in 90% of right-handers and 70% of left-handers [8-10]. Because the development of grapheme-color synesthesia might build upon those lateralized processes, the processing of grapheme-color synesthesia could be lateralized as well.

Indeed, two single-case studies, based mostly on phenomenology, suggested that grapheme-color synesthesia might be lateralized. Ramachandran and Hubbard [11] tested two synesthetes. One of them did not report synesthetic colors anymore for graphemes presented both beyond 11° of eccentricity and in the left visual field (LVF). Synesthetic colors were still reported in the right visual field (RVF), a result compatible with a preferential coding of synesthetic colors in the left hemisphere. However, the other synesthete did not experience synesthetic colors beyond 11° of eccentricity whatever the hemifield. Moreover, Brang and Ramachandran [12] also observed some lateralization for another synesthete, but on the other side. These results suggested possible lateralization effects in grapheme-color synesthesia, as long as inter-subject variability is taken into account. A few functional and structural neuroimaging studies also suggested brain lateralization, but with no consistency across studies. For example, Nunn and collaborators [13] suggested the lateralization of synesthetic colors in the left V4/V8 area (color region in the fusiform gyrus). However, Rouw and Scholte [14] found significant activation by synesthetic colors in the right, not the left, fusiform gyrus. Neufeld and colleagues [15] measured significant activation related to synesthesia only on the left side, but this time in the parietal cortex. Published studies have, in fact, not provided yet any clear-cut picture of the neural bases of grapheme-color synesthesia [16].

In the absence of direct, neuronal, measures of brain lateralization in synesthesia, differences in response times revealed by visual half-field presentation techniques may provide some indication of brain lateralization. These techniques have been used with the Stroop task [17] to probe the lateralization of reading. As put by Brown and colleagues [18], “superficially, the basic prediction appears straightforward”: for words presented in the RVF, information “is transmitted directly to the left hemisphere” (LH) and therefore processed faster. For words presented in the LVF information is first transmitted to the right hemisphere (RH) and then needs to reach the LH for semantic processing. However, Brown et al. [18] warned that “such a straightforward prediction must be approached with

caution" because of "the complexities of interhemispheric processing". Indeed, the literature on the RVF advantage for semantic processing is far from clear-cut. For example, using a Stroop task, Brown et al. [18] did observe an RVF advantage, confirming other lateralized Stroop experiments [19]. However, Belanger and Cimino [20], in a meta-analysis of 19 lateralized Stroop studies, found no hemifield difference for interference effects. Hemifield effects, if real and to be revealed, may critically depend on the precise procedure and instructions. For example, Franzon and Hugdahl [21] measured stronger interference on a Stroop task for color-words presented in the RVF in a group of subjects instructed to be accurate as possible, not in a group instructed to respond as fast as possible. This interesting literature seems to have waned over the last ten years with the advent of functional MRI, which allows a much more direct measure of possible lateralization effects. However, it left unresolved the possible relationship between cortical lateralization and hemifield effects for word processing. In the absence of clear-cut fMRI data about the lateralization of synesthetic colors, we return to psychophysics to evaluate possible hemifield differences in grapheme-color synesthesia. Any hemifield difference, if observed, may constitute a starting point to consider the possible brain lateralization of synesthetic color associations.

We used the synesthetic version of the Stroop task to measure lateralization effects. According to Belanger and Cimino [20], Stroop tasks "require a timed, naming response to a stimulus that is presented in conjunction with a single, verbal, semantic distracter". Here, the semantic distractor was the synesthetic color (we only chose graphemes whose synesthetic color was easy to name). Graphemes were dispatched in a color (real color hereafter) that was the same as (Congruent) or different from (Incongruent) the synesthetic color (photism hereafter) that each synesthete reported being associated with each grapheme. Subjects performed two experiments with the same stimuli. The first task was to name the real color as quickly and accurately as possible (Color Naming task hereafter). Longer response times for incongruent relative to congruent colored stimuli indicate that synesthetic colors are difficult to ignore [22,23]. In the second task, they had to name the synesthetic color (Photism Naming task hereafter) [16,24-26]. We presented single graphemes in the periphery of the visual field during the synesthetic Stroop task in order to reveal a possibly lateralized processing of grapheme-color synesthesia. Such lateralization could show up in two ways. First, synesthetic colors could take longer to name when graphemes are presented in the LVF, if synesthetic colors are coded in the LH

(additional delay for a callosal transfer from the right retinotopic cortex). Second, under the same hypothesis, the strength of the interference by synesthetic colors in the Color Naming task could be stronger (longer response times for incongruent stimuli) for stimuli presented in the RVF (synesthetic colors processed faster have a greater chance to have the time to interfere with the Color Naming task).

Materials and Methods

Participants

We asked synesthetes who contacted us to send us a list of the letters and numbers that triggered synesthetic colors and to indicate (by precise description or print) the real color that best fitted them. When they came to the lab to perform the experiment, we did a surprise retest of their grapheme-color associations using a modified version of the "Synaesthesia Battery Test" [27]. This allowed us to check the consistency of their associations over time [28]. All synesthetes' color choices with the Synaesthesia Battery were highly consistent with the colors they chose during the initial mail exchange, with no more than one or two differences between the two (as judged by the experimenters). Synesthetes with differences usually told us that they had several possible associated colors for that grapheme (we did not use these graphemes in the tasks). Thirty-four adult synesthetes (27 women, age range [19 52], mean = 28.5, median = 25.5; 2 left-handed, 1 ambidextrous) performed the lateralized version of the synesthetic Stroop test. They had normal or corrected to normal vision and normal color vision, as checked by the Farnsworth Lantony D-15 test, which evaluates the ability to discriminate colors. All subjects gave informed, written, consent for their participation. The first 8 subjects were recruited for a Master's project by M.J. Ruiz. Other subjects were tested with the objective of including them later in fMRI experiments [16]. Recruitment ended (N = 34, no subjects excluded) when the planned number of subjects for the fMRI experiments was reached (Ruiz, Hupé, & Dojat, in preparation). The local ethics committee (Institutional Review Board of Grenoble) authorized the experiments (CPP 06-CHUG-23, approval dates: 10/01/2007 and 01/04/2009; CPP 12-CHUG-17, approval date 04/04/2012).

Materials

For each synesthete, we identified graphemes that had similar synesthetic colors. We selected 4 such pairs of graphemes that 1) had easy-to-name colors: the French color words for 'Red', 'Green', 'Blue' and 'Yellow' whenever possible; This color set was achieved for 17 synesthetes; Other colors used were 'White', 'Brown', 'Purple', 'Orange' and 'Pink'; we could not find four color categories with two graphemes having about the same color in 8 synesthetes: For one of them we used only 3 categories (25% less trials); For the other 7 synesthetes we added one (5 synesthetes) or two (2 synesthetes) colors, without changing the total number of trials (2/5 or 4/6 color categories had therefore twice less trials), 2) elicited strong synesthetic associations according to the phenomenological account by the synesthete and 3) did not start with the first letter of a color name to avoid priming effects (only three exceptions: one blue, "bleu" in French, 'B' for a synesthete, one yellow, "jaune", 'J' for another one, and one brown, "marron", 'M' for a last one). We verified that these protocol differences, inevitable due to the diversity of the synesthetes' color associations, did not influence the results. We observed that a letter often had a similar shade of color as a digit. To increase consistency across subjects, we chose for each color category a digit and a letter, whenever possible. Graphemes were presented in the color chosen by the synesthete (congruent stimuli) or in the color chosen for another grapheme (incongruent stimuli). For each grapheme, three incongruent stimuli were generated by choosing the exact synesthetic color of one grapheme of each other pair. For example, if the synesthetic color of A was red, incongruent stimuli were green, blue and yellow "A", colors associated to E, 3 and N by this synesthete. Graphemes subtended a maximum size of 1.5° and were presented 5° to the left or to the right of the central fixation cross. Graphemes were presented on a gray background halfway between minimum and maximum luminance capacity of the screen. Experiment and data processing were programmed in Matlab® and run on a computer with Windows XP.

Procedure

Synesthetes performed two lateralized tasks [24]. In the Color Naming task, they had to name the 'real' color in which the grapheme appeared on the screen (i.e. the color of the ink) while ignoring their own synesthetic color. In the Photism task, they had to name the synesthetic color of the grapheme while ignoring the physical color of the grapheme. For

both tasks they had to answer as quickly as possible. If they did not name the correct color or slurred their words, they were encouraged to rapidly correct themselves. Subjects were asked to constantly fixate on the central cross. The pre-stimulus period varied between 200 and 700 ms. Graphemes appeared for only 150 ms (to prevent involuntary ocular saccades from landing on the stimulus) either in the LVF or the RVF. They were always colored, either congruently or incongruently, with respect to the photism (see *Materials* section above). After the subject answered, the experimenter launched the next trial by pressing the space bar. We applied this procedure because when subjects trigger the next trial themselves, they tend to synchronize the key press with their vocal response. This may parasite the vocal task and cause premature recording cuts. Each combination of position and congruency appeared 72 times. For incongruent stimuli, each of the three incongruent colors was used exactly 24 times. For each task, synesthetes performed 288 trials (2*2*72) in different random sequences, with a pause every 24 trials. All subjects ran the Color Naming task first. We chose the same fixed order for all subjects because we wanted to be able to compare the individual performance of synesthetes (see in the *Data analysis* section below the paragraph on the *Strength of the synesthetic association*). Subject sat in a lit room at 57 cm from the center of the screen and wore a helmet microphone. Vocal responses were recorded with the software Audacity® as the first track of a stereo recording. When a grapheme appeared, a black square at the bottom of the screen turned white during 10 frames. A photodiode covered this square (making it invisible to the subject) and its signal was recorded as the second track of the stereo recording, thus permitting the synchronization of vocal responses with stimulus onsets during post processing.

Data analysis

Measure of Response Times

Vocal responses were processed using programs developed in Matlab®. They were first synchronized to the onset of the stimuli using the amplitude of the photodiode signal. We defined the response time as the time when the absolute amplitude of the vocal response (audio signal down-sampled to 100 Hz) reached 20% of the maximum and remained higher than 20% for at least 50 ms. Noise or slurred words could be incorrectly detected as response time by the algorithm. Therefore, every trial was audio replayed and visually inspected (interactive custom Matlab interface), and manual correction of response time

was applied when necessary (using the same 20% of maximum threshold; the procedure was blind to whether the condition was congruent or not, and the position of the stimulus was not known). Such correction allowed us to include slurred responses as long RTs rather than excluding these informative trials as errors (error rate was too low to be analyzed, as indicated in the next paragraph).

Statistics

Trials with response over 2000 ms (0.6%) and those for which the subject gave an incorrect response (0.6%) were excluded from the analyses. The distribution of response times was highly skewed towards long delays. In order to estimate the correct shape of the distribution, we performed 2*2*2 ANOVAs (with factors task, congruency and hemifield) on the transformed data of each subject and inspected the distributions of residuals. Log and Inverse transformations resulted in distributions of residuals reasonably close enough to the Normal distribution, with the best fitting obtained for the Inverse transformation. Furthermore, the inspection of residuals allowed us to verify the absence of outlier values. Notice that not transforming the data while applying classical criteria for the exclusion of outliers (like values above 2 or 3 SD) would have led us removing many lawful data points, meaning measures that actually do belong to the 'true' distribution of the data. All analyses were performed on the central tendency of response times measured for each subject and condition (inverse of the mean of inverse response times; results were almost identical if using the median). We computed 95% Confidence Intervals (CI), using Cumming's ESCI software when necessary [29].

Strength of the synesthetic association

Synesthetes form a heterogeneous group: there is much variability in the way they report their synesthetic experiences. It has been proposed that synesthetes should be classified as either "projectors" or "associators" based on their first-person reports, but we and others have found this classification ambiguous and unreliable [16,30]. Following Flournoy [31], we characterized synesthetes according to the strength of their synesthetic associations. We used a "photism strength" measure similar to that designed in our previous study ([16]; see their Figure 4 for an example). This measure was constructed based on the results of Dixon et al. [24] and Ward et al. [25]. These authors had observed that, at the group level, so-called "projectors" and "associators" exhibited a different pattern of results when comparing response times and interference in the photism and

color synesthetic tasks. Projectors had stronger interference in the color task than in the photism task (meaning that they had more difficulty ignoring the synesthetic color than the real color), contrary to associators. Moreover, projectors tended to name synesthetic colors faster than real colors. We did not expect individuals to differ for color interference in the photism task (we supposed that color processing was similar), so we did not include in our index the interference in the photism task (mean interference was 103 ms, CI = [86 119] ms). Indeed, interferences in both tasks were not correlated (non-parametric Spearman R = -0.22, N = 34, p = 0.22; Pearson correlation r = -0.26, CI = [-0.55 0.08]). Interference in the color task was negatively correlated to the RT to name synesthetic colors, in accord with the results by Dixon et al. [24] and Ward et al. [25] (Figure 1; Spearman R = -0.49, N = 34, p = 0.003; Pearson correlation r = -0.61, CI = [-0.79 -0.34]). Our index of synesthetic strength ('photism strength', *ps*) was:

$$ps = \left(Incongruent - Congruent\right)_{color} - \left(Photism - Color\right)_{congruent} \quad (1.1)$$

Subtracting the term $(\text{Incongruent - Congruent})_{\text{photism}}$ or using effect sizes instead of the central tendency, like we had done in our previous study [16], gave very similar results. A positive *ps* index indicates a strong association between graphemes and synesthetic colors (strong interference by photisms) and an easier task when naming photisms. Since the Color task was always performed before the Photism task the index could be compared between subjects.

< PLEASE INSERT FIGURE 1 ABOUT HERE >

Results

We compared the response times when stimuli were presented within the left or the right visual field, for congruent and incongruent stimuli and in both tasks (Figure 2 and Table 1).

< PLEASE INSERT FIGURE 2 ABOUT HERE >

296 In the color task and for incongruent stimuli, response times were on average 10 ms
297 longer for stimuli presented in the right than in the left visual field (larger interference by
298 synesthetic colors in the RVF, Figure 2b and 2c). We also computed this difference by
299 subtracting the left and right RTs for congruent trials (considered as a baseline:
300 differential effect). The results were strictly similar (Student t = 2.11, p = 0.04,
301 p(Wilcoxon) = 0.03, η_p^2 = 0.12, 95% CI = [0.4 21.4] ms). Synesthetic colors were also 4
302 ms faster to name for congruent stimuli in the RVF (photism task, Figure 2b and 2d).
303 Both results are compatible with the processing of synesthetic colors preferentially in the
304 left hemisphere.
305
306 < PLEASE INSERT TABLE 1 ABOUT HERE >
307
308 There was, however, much variability across subjects (Figure 2, c-d), as reflected by the
309 large confidence intervals for the effect sizes. For the lateralization of the interference by
310 synesthetic colors, Cohen's d = 0.38 (CI = [0.03 0.73]), corresponding to a small effect
311 size (possibly ranging from negligible to medium effect size. Effect sizes are considered
312 as small for 0.2 < d < 0.5 and large for d > 0.8). The difference for photism naming was
313 even weaker.
314
315 We tried to explain some of this variability in order to have a better estimate of effect
316 sizes. We first evaluated whether some variability was related to handedness. Two
317 synesthetes were left-handed and one was ambidextrous. Removing them did not improve
318 the estimation: CI = [1.7 22] ms for photism interference, CI = [-11 4] ms for photism
319 naming. Thirty-three synesthetes (including the 3 above) filled out a simplified version of
320 the Edinburgh Handedness Inventory (EHI; subjects had to report whether they prefer to
321 use their right or left hand, or both, for ten usual actions; scores vary between -1 and 1).
322 When restricting the analysis to the 25 strongly right-handed subjects (EHI Score >= 0.8),
323 estimation was less precise for photism interference ([-3 21] ms), but improved slightly
324 for photism naming ([-14 -0.06] ms, corresponding to Student p = 0.048).
325
326 Then, we considered whether lateralization effects were correlated to the strength of
327 synesthetic associations (photism strength index: see Materials and Methods, Equation
328 (1.1)). That was the case neither for photism interference (Pearson r = 0.006, CI = [-0.33
329 0.34], Spearman R = -0.16) nor for photism naming (Pearson r = 0.06, CI = [-0.28 0.39],

Spearman R = -0.02). We only observed a weak correlation for the hemifield difference in the color task for congruent stimuli (Pearson r = 0.34, CI = [-0.004 0.61], Spearman R = 0.34, p = 0.049), meaning that for synesthetes with strong associations, there could be a conflict between synesthetic and real colors even when colors were similar, when presented on the right side (this is an *ad hoc*, *a posteriori* explanation).

All but one synesthete were presented both letters and digits. While letters and digits are linguistic symbols, digits also convey quantity information. Neuropsychological [32] and neuroimaging studies [33-36] suggest that they might be processed in distinct areas (see Discussion). Lateralization effects of synesthetic colors may occur only for letters, or even in opposite directions for letters and digits. We recomputed the mean response times in each condition independently for letters (34 subjects) and digits (33 subjects). We observed no difference between letters and digits. The lateralization of photism interference was on average 8 ms for letters and 10 ms for digits; the lateralization of photism naming was on average -1 ms for letters and -7.5 ms for digits. Confidence intervals were all larger than when estimating response times from both letters and digits.

Finally, we wondered whether the measure of the central tendency of the RT distribution best captured the cognitive interference. In Stroop tasks, subjects have to filter out the irrelevant information (real or synesthetic color). We observed that on most trials subjects managed to do it while still responding fast, but on a few trials they seemed to get confused and slowed down or made a mistake. Most subjects did not make many real errors (and not enough to allow their statistical analysis), but on several instances, they started to utter the wrong response before correcting themselves. Because many of these trials were ambiguous, we did not consider them as errors, but we computed the RT as the beginning of the correct response. Most errors were therefore included in our analysis of RT. However, our model assumed the existence of a single distribution. Using the inverse transformation, we did not observe any bimodal or skewed distribution in any subject (we did not have to remove any outlier). But we may apply another strategy, considering that either the filtering mechanism is “on” and the subject responds fast and accurately, or it is “off” and the subject responds slowly or makes a mistake. Therefore, we could consider long RTs as corresponding to failures of the filtering mechanism, analogous to errors. When exploring the distributions of RTs in each subject and experiment, we observed that the Lognormal function produced a good fit for most of the data except for long RTs.

As an exploratory analysis, we considered that RTs had a lognormal distribution except when subjects were about to make errors. For each subject and task, we considered as "outliers" values above 1.5 the interquartile distance above the 75% centile of the distribution of the log(RT) measured in the congruent condition (all trials included except anticipatory responses < 250 ms). These outliers were considered as additional errors. The total percentages of errors computed that way were 3.6% and 10.8% in the color task (congruent and incongruent trials) and 4.0% and 13.7% in the photism task (Figure 3). We did not observe any specific hemifield difference (Student t and Wilcoxon tests, both p-values > .22 and > .54 for both effects of interest). For the central tendency measures, however, estimated based on the mean of the log(RT) of the remaining trials, the effects were very similar to those observed when using the inverse transformation (Figure 3; interference in the color task, CI = [-0.9 15.6 ms]; photism naming, CI = [-0.7 -11 ms]). This analysis confirms that the effects in both conditions are due to a small shift distributed over the whole distribution of response times, an effect compatible with a short additional callosal transfer.

< PLEASE INSERT FIGURE 3 ABOUT HERE >

To summarize, we averaged both effect: $RT(RVF\text{-}LVF)_{Incongruent,Color}$ (stronger interference, therefore longer RT in the RVF) and $-(RT(RVF\text{-}LVF)_{Congruent,Photism})$(shorter RT in the RVF). Note that both measures were not correlated across subjects (as if sampling independently the same process). Effect size was 7.1 ms, CI [1.4 12.9] ms. If using the log(RT) of trimmed data, it was 6.6 ms, CI [1.6 11.6] ms (Student t and Wilcoxon tests, all p-values between 0.01 and 0.017).

Discussion

We performed a lateralized version of synesthetic Stroop tasks on 34 subjects. We found some evidence for stronger interference by synesthetic colors and faster naming of synesthetic colors when letters or numbers were presented in the right hemifield. Effect sizes were small (a few milliseconds), as expected if the only difference for stimuli presented on the left side was the additional callosal transfer of the information to the left hemisphere. The 95% confidence interval of the effect was, however, very close to zero,

and would therefore need to be replicated in an independent study. If confirmed, this lateralization effect could lead to interesting speculations about the neural bases of synesthesia.

The first question would be whether the lateralization is due to the processing of graphemes or synesthetic colors. Graphemes must be identified and attended to in order for colors to be associated with them [23,37]. Therefore, the processing of grapheme-color synesthesia could be lateralized because the association of colors to graphemes is lateralized or because grapheme processing is lateralized. While linguistic skills are dominantly processed in the left hemisphere, as reminded in the Introduction, single letters may not be processed the same way as semantic material such as words. James et al. [33] proposed that letters could be processed like any other object of expertise (i.e. bilaterally represented in the ventral pathway) because they do not elicit complex linguistic processing. This view has been formalized under the 'Linguistic Processing Load (LPL)-based ordering', which states that only the serial decoding of successive letters requires specific lateralized linguistic processing [38,39]. The left-lateralized Visual Word Form Area (VWFA, [40]) is indeed specifically activated for letter strings rather than individual letters [41]. In addition, digits might be processed in areas distinct from letter processing [35] and also, possibly, bilaterally [36]. The available neural evidence seems too scarce to conclude yet whether processing of individual letters and numbers is bilateral or lateralized. Behavioral evidence is also scarce and ambiguous. We saw in the Introduction that the left-lateralization of word processing did not necessarily translate to lateralization effects in Stroop tasks [20]. Stroop tasks can, in any case, be performed only with color words, not individual letters or numbers. However, using a simple letter-naming task, Bashore and colleagues [42] measured an LVF rather than an RVF advantage. In summary, letter processing, even if left-lateralized like words, may not lead to hemifield differences in Stroop tasks like those observed here for the synesthetic Stroop. Digits might be processed in areas distinct from letters and possibly bilaterally [36], yet we did not observe any difference between letters and digits. These results and considerations suggest that the present RFV advantage is related more to synesthetic colors than to grapheme identification, and, therefore, that the semantic association of colors to letters and numbers may be coded predominantly in the left hemisphere.

In order to test this hypothesis, useful control experiments would require testing non-synesthetes on these tasks as well as testing synesthetes on a classic Stroop task. Unfortunately, exact control experiments are not possible. The photism naming task is not possible for non-synesthetes, by definition (a letter naming task is a different task), and there is no interference to measure in non-synesthetes in the color naming task of graphemes. Running the traditional Stroop task on synesthetes is not a good control task because color words also trigger synesthetic colors, leading to a complex pattern of possible interference effects. A potentially interesting experiment, however, could involve training non-synesthetes to associate colors to letters and numbers. Classic Stroop and grapheme naming tasks could be performed before training and serve as baseline. Then, subjects would be trained to associate colors to graphemes until they exhibit Stroop interference effects similar to those observed for synesthetes (e.g. [43]; see [44] for a review) allowing the direct, within subject comparison of semantic lateralization for words and associated colors. Such an experiment could produce two equally interesting outcomes. (1) Trained non-synesthetes could show no lateralization effect in the synesthetic Stroop tasks, unlike synesthetes. This result would strongly link lateralization to the synesthetic experience. Indeed, in most studies, training was successful in inducing automatic letter-color associations but not the synesthetic experience [44]: subjects did not report "seeing colors" on graphemes (synesthetic phenomenology may yet appear sometimes after very extensive training). (2) Trained synesthetes could show lateralization effects like synesthetes. The control experiments performed before training would help specify whether lateralization is due to grapheme processing or color associations. In the latter case, the result would argue for a strong similarity between trained synesthesia in adults and learned synesthetic associations by children [45,46], suggesting a continuum between grapheme-color synesthetic associations and normal associations, similarly to the continuum proposed between sequence-space synesthesia and normal visuospatial imagery [47,48].

Acknowledgements

We wish to thank Charlotte A. Chun for her careful reading of the manuscript.

References

1. Suarez de Mendoza F (1890) L'audition colorée : étude sur les fausses sensations secondaires physiologiques et particulièrement sur les pseudo-sensations de couleurs associées aux perceptions objectives des sons. Paris: Doin. 164 p.
2. Simner J, Mulvenna C, Sagiv N, Tsakanikos E, Witherby SA, et al. (2006) Synaesthesia: The prevalence of atypical cross-modal experiences. Perception 35: 1024-1033.
3. Simner J, Harrold J, Creed H, Monro L, Foulkes L (2009) Early detection of markers for synaesthesia in childhood populations. Brain 132: 57-64.
4. Chun CA, Hupé JM (2013) Mirror-touch and ticker tape experiences in synesthesia. Front Psychol 4: 776.
5. Simner J, Bain AE (2013) A longitudinal study of grapheme-colour synaesthesia in childhood: 6/7 years to 10/11 years. Frontiers in Human Neuroscience 7: 603.
6. Toga AW, Thompson PM (2003) Mapping brain asymmetry. Nat Rev Neurosci 4: 37-48.
7. Josse G, Tzourio-Mazoyer N (2004) Hemispheric specialization for language. Brain Res Brain Res Rev 44: 1-12.
8. Rasmussen T, Milner B (1977) The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. Ann N Y Acad Sci 299: 355-369.
9. Satz P (1979) A test of some models of hemispheric speech organization in the left- and right-handed. Science 203: 1131-1133.
10. Corballis MC (2003) From mouth to hand: gesture, speech, and the evolution of right-handedness. Behav Brain Sci 26: 199-208.
11. Ramachandran VS, Hubbard EM (2001) Psychophysical investigations into the neural basis of synaesthesia. Proceedings of the Royal Society of London Series B, Biological Sciences 268: 979-983.
12. Brang D, Ramachandran VS (2009) Visual field heterogeneity, laterality, and eidetic imagery in synesthesia. Neurocase 16: 1-6.
13. Nunn JA, Gregory LJ, Brammer M, Williams SC, Parslow DM, et al. (2002) Functional magnetic resonance imaging of synesthesia: activation of V4/V8 by spoken words. Nature Neuroscience 5: 371-375.
14. Rouw R, Scholte HS (2007) Increased structural connectivity in grapheme-color synesthesia. Nature Neuroscience 10: 792-797.
15. Neufeld J, Sinke C, Dillo W, Emrich HM, Szycik GR, et al. (2012) The neural correlates of coloured music: A functional MRI investigation of auditory-visual synaesthesia. Neuropsychologia 50: 85-89.
16. Hupé JM, Bordier C, Dojat M (2012) The neural bases of grapheme-color synesthesia are not localized in real color sensitive areas. Cerebral Cortex 22: 1622:1633.
17. Stroop JR (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. Journal of Experimental Psychology: General 18: 643-662.

505 18. Brown TL, Gore CL, Pearson T (1998) Visual half-field Stroop effects with spatial
506 separation of words and color targets. Brain Lang 63: 122-142.
507 19. Macleod CM (1991) Half a century of research on the Stroop effect: an integrative
508 review. Psychological Bulletin 109 163-203.
509 20. Belanger HG, Cimino CR (2002) The lateralized stroop: a meta-analysis and its
510 implications for models of semantic processing. Brain Lang 83: 384-402.
511 21. Franzon M, Hugdahl K (1987) Effects of speed vs. accuracy in vocal reaction time to
512 visual half-field presentations of incongruent (Stroop) color-words. Cortex 23: 615-
513 629.
514 22. Dixon MJ, Smilek D, Cudahy C, Merikle PM (2000) Five plus two equals yellow.
515 Nature 406: 365.
516 23. Mattingley JB, Rich AN, Yelland G, Bradshaw JL (2001) Unconscious priming
517 eliminates automatic binding of colour and alphanumeric form in synaesthesia.
518 Nature 410: 580-582.
519 24. Dixon MJ, Smilek D, Merikle PM (2004) Not all synaesthetes are created equal:
520 projector versus associator synaesthetes. Cogn Affect Behav Neurosci 4: 335-343.
521 25. Ward J, Li R, Salih S, Sagiv N (2007) Varieties of grapheme-colour synaesthesia: a
522 new theory of phenomenological and behavioural differences. Conscious Cogn 16:
523 913-931.
524 26. Rich AN, Karstoft KI (2013) Exploring the benefit of synaesthetic colours: Testing
525 for "pop-out" in individuals with grapheme-colour synaesthesia. Cogn Neuropsychol
526 30: 110-125.
527 27. Eagleman DM, Kagan AD, Nelson SS, Sagaram D, Sarma AK (2007) A standardized
528 test battery for the study of synesthesia. J Neurosci Methods 159: 139-145.
529 28. Asher JE, Aitken MR, Farooqi N, Kurmani S, Baron-Cohen S (2006) Diagnosing and
530 phenotyping visual synaesthesia: a preliminary evaluation of the revised test of
531 genuineness (TOG-R). Cortex 42: 137-146.
532 29. Cumming G (2012) Understanding The New Statistics: Effect Sizes, Confidence
533 Intervals, and Meta-Analysis. New York: Routledge. 520 p.
534 30. Edquist J, Rich AN, Brinkman C, Mattingley JB (2006) Do synaesthetic colours act
535 as unique features in visual search? Cortex 42: 222-231.
536 31. Flournoy T (1893) Des phénomènes de synopsie (audition colorée) photismes,
537 schèmes visuels, personnifications. Paris: Alcan. 260 p.
538 32. Starrfelt R, Behrmann M (2011) Number reading in pure alexia - a review.
539 Neuropsychologia 49: 2283-2298.
540 33. James KH, James TW, Jobard G, Wong AC, Gauthier I (2005) Letter processing in
541 the visual system: different activation patterns for single letters and strings. Cogn
542 Affect Behav Neurosci 5: 452-466.
543 34. Dehaene S, Dehaene-Lambertz G, Cohen L (1998) Abstract representations of
544 numbers in the animal and human brain. Trends Neurosci 21: 355-361.
545 35. Price GR, Ansari D (2011) Symbol processing in the left angular gyrus: evidence
546 from passive perception of digits. Neuroimage 57: 1205-1211.

547 36. Shum J, Hermes D, Foster BL, Dastjerdi M, Rangarajan V, et al. (2013) A brain area
548 for visual numerals. J Neurosci 33: 6709-6715.

549 37. Chiou R, Rich AN (2014) The role of conceptual knowledge in understanding
550 synaesthesia: Evaluating contemporary findings from a 'hub-and-spoke' perspective.
551 Frontiers in Psychology 5.

552 38. Levy J, Pernet C, Treserras S, Boulanouar K, Berry I, et al. (2008) Piecemeal
553 recruitment of left-lateralized brain areas during reading: a spatio-functional account.
554 Neuroimage 43: 581-591.

555 39. Turkeltaub PE, Flowers DL, Lyon LG, Eden GF (2008) Development of ventral
556 stream representations for single letters. Ann N Y Acad Sci 1145: 13-29.

557 40. Dehaene S, Cohen L (2011) The unique role of the visual word form area in reading.
558 Trends Cogn Sci 15: 254-262.

559 41. Vinckier F, Dehaene S, Jobert A, Dubus JP, Sigman M, et al. (2007) Hierarchical
560 coding of letter strings in the ventral stream: dissecting the inner organization of the
561 visual word-form system. Neuron 55: 143-156.

562 42. Bashore TR, Nydegger RV, Miller H (1982) Left visual field superiority in a letter-
563 naming task for both left- and right-handers. Cortex 18: 245-255.

564 43. Colizoli O, Murre JM, Rouw R (2012) Pseudo-synesthesia through reading books
565 with colored letters. PLoS One 7: e39799.

566 44. Rothen N, Meier B (2014) Acquiring synaesthesia: insights from training studies.
567 Front Hum Neurosci 8: 109.

568 45. Witthoft N, Winawer J (2006) Synesthetic colors determined by having colored
569 refrigerator magnets in childhood. Cortex 42: 175-183.

570 46. Witthoft N, Winawer J (2013) Learning, memory, and synesthesia. Psychol Sci 24:
571 258-265.

572 47. Price MC, Mattingley JB (2013) Automaticity in sequence-space synaesthesia: a
573 critical appraisal of the evidence. Cortex 49: 1165-1186.

574 48. Price MC, Pearson DG (2013) Toward a visuospatial developmental account of
575 sequence-space synesthesia. Front Hum Neurosci 7: 689.

576

Figure Legends

Figure 1. Individual variability for the strength of synesthetic associations.

Left: Interference for the Color Naming task (x-axis) is negatively correlated with the speed to name synesthetic colors relative to real colors (y-axis). *Right:* The distribution of the index of photism strengh is unimodal, with a few subjects with extreme values. The subject with the largest photism strength could be unambigously characterized as a "projector" based on questionnaires and phenomenological reports, while the subject with the second largest value was characterized as an associator. Several other subjects, with lower values, were tentatively categorized as projectors based on questionnaires. The average effect size of the congruency effect in the color naming task (x-axis of the left panel) is 65 ms (CI = [34 96] ms). If excluding the two large values (above 3 standard deviations), it is 46 ms (CI = [34 59] ms).

Figure 2. Response times (*RT*) in synesthetic Stroop tasks.

Letters and numbers were presented either in the left visual field (*LVF*) or the right visual field (*RVF*). *(a)* Average RT (inverse of the mean inverse RT, mean of LVF and RVF) across 34 synesthetes as a function of Congruency, in the Color and the Photism naming tasks. *Cong.* = congruent colors (graphemes were printed with the color corresponding to the synesthetic color for each synesthete). *Inc.* = incongruent colors. *CI* = confidence interval. *(b)* Within subjects RT differences for stimuli presented in the right and the left hemifields. *(c,d)* Hemifield differences across synesthetes for the interference by synesthetic colors *(c)* and naming synesthetic colors *(d)*. All values are within 3 standard deviations of the distributions.

Figure 3. Alternative analysis, considering long RTs as errors.

(a,b) For each subject and condition, the central tendency of the RT distribution was estimated using the mean of the log values, after removing outliers to the distribution (see text). We computed group analyses on the exponential of this mean value. The results are similar to those based on the inverse transformation (no outlier removal), shown in Figure 2. *(c,d)* Outliers were added to the few errors and all were considered as errors for the purpose of the analysis. In contrast with response times, the hemifield differences for error rates were similar in all conditions, with slightly more errors on the right side overall (on average, each subject made one more error on the right side in each experiment; p = 0.03, CI [0.1 1.3] %).

Supporting Information Legends

Dataset S1. Individual data of the 34 subjects (Excel file, 5 sheets).

Tables

Table 1. Mean response time differences when stimuli were presented in the left or the right hemifield.

stimuli	N	t	p Student	p Wilcoxon	RVF - LVF (mean)	η_p^2	95% CI
Color task							
congruent	34	-0.21	0.83	0.50	-0.6 ms	0.001	[-7 6] ms
incongruent	**34**	**2.2**	**0.03**	**0.02**	**10 ms**	**0.13**	**[0.8 20] ms**
Photism task							
congruent	**34**	**-1.16**	**0.25**	**0.17**	**-4 ms**	**0.04**	**[-11 3] ms**
incongruent	34	-0.42	0.68	0.74	-2 ms	0.005	[-12 8] ms

The conditions for which we expected hemifield differences are highlighted in bold font. The differences have the expected sign in both cases.

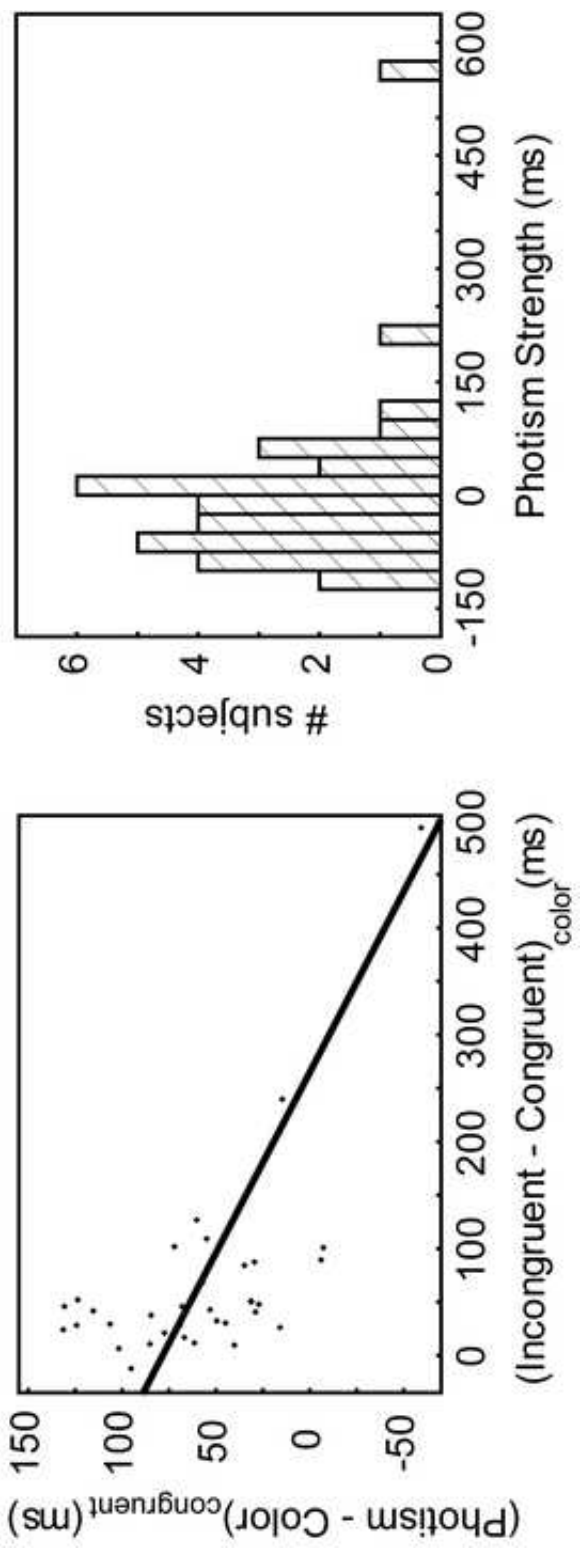


Figure 1
Click here to download high resolution image

Figure 2
Click here to download high resolution image

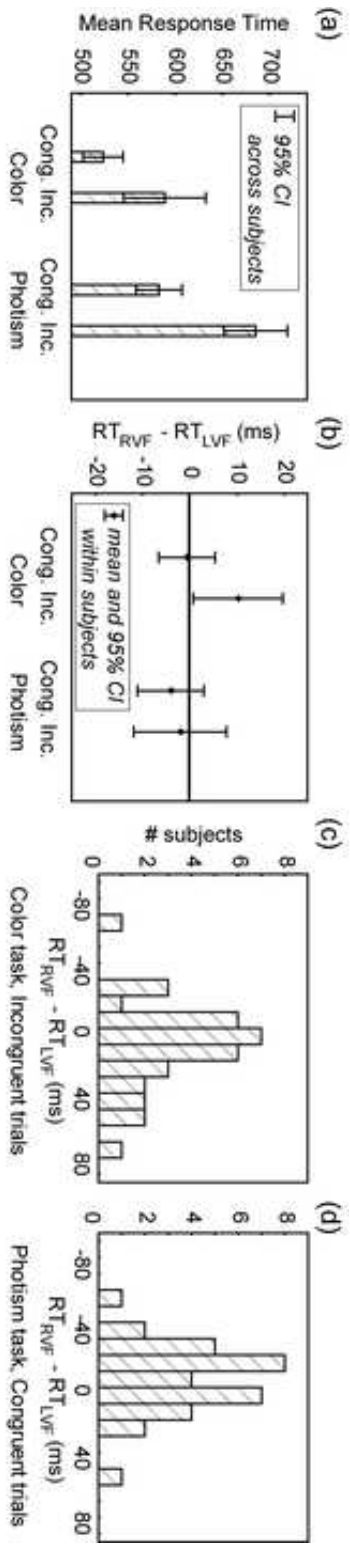
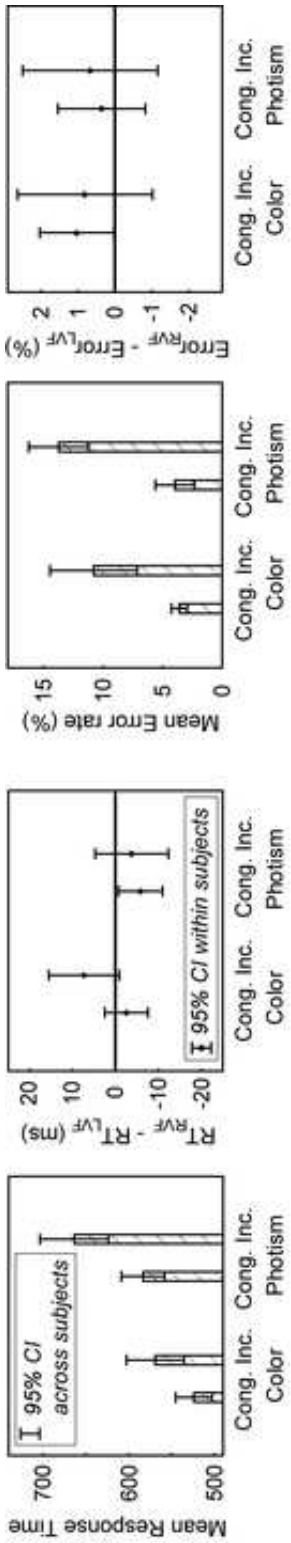


Figure 3
Click here to download high resolution image



Curriculum vitæ

Ruiz Mathieu
Date of birth: 1986/03/30
Phone number: +0033 (0)6 25 48 08 77
E-mail: ruiz.mathieu@gmail.com

Education

2010-2014: PhD student in Cognitive Neuroscience (Grenoble Institut des Neurosciences, Inserm U836 & Université de Grenoble. Centre de Recherche Cerveau et Cognition, CNRS UMR5549 & Université de Toulouse).

PhD Thesis: „Distributed cortical processing of grapheme-color synesthetic associations and of visual expertise: functional MRI study by multivariate classification analysis." (Supervisors: Jean-Michel Hupé & Michel Dojat)

2010: Master degree in Cognitive Sciences, specialty Cognitive Neuroscience (Ecole Normale Supérieure, Paris Descartes, University, Ecole de Haute Etudes en Sciences Sociales, France).

Memoir: „Color perceptions in grapheme-color synesthetes" (Supervisor: Jean-Michel Hupé)

2008: Sciences, Technologies, Health degree, Mention life and health sciences (University Paul Sabatier, Toulouse III, France)

Laboratory Experience

September 2008 - 2010: M1 and M2 internship at the Centre de Recherche Cerveau et Cognition (CerCo CNRS - UMR 5549) Faculté de Médecine Toulouse III: „Color perceptions in grapheme-color synesthetes."

January 2007 to June 2008: Internship at the Centre de Recherche Cerveau et Cognition (CerCo - UMR 5549) Faculté de Médecine Toulouse III: „Psychophysics analysis and EEG of visual double categorization (Joubert, Fabres-Thorpe)."

Journal Article

M. J. Ruiz & J-M Hupé. „Assessment of the hemispheric lateralization of grapheme-color synesthesia with Stroop-type tests". Submitted (Psychological Science)

International Conference Articles

M. J. Ruiz, J-M Hupé & Michel Dojat. 'Use of Pattern-Information Analysis in Vision Science: a Pragmatic Examination'. Lecture Notes in Computer Science 7588 (2012) 103-110

International Conference Posters

M. J. Ruiz, M. Dojat & J-M Hupé. „Decoding color in grapheme-color synesthesia." OHBM annual meeting 2014 (2014 June-12, Hamburg).

M. J. Ruiz, J-M Hupé & M. Dojat. „Decoding color in grapheme-color synesthesia." Synaesthesia symposium 2014 (2014 February 28 – March 1, Hamburg).

M. J. Ruiz, M. Dojat & J-M Hupé. „Multivoxel pattern analysis of grapheme-color synesthesia." 43rd annual meeting of the Society for Neurosciences (2013 November 9-13, San Diego, CA, USA).

M. J. Ruiz & J-M Hupé. „Stimulus saliency, not colour category boundary accounts for “Whorfian” effects in colour search tasks.“ 34th European Conference on Visual Perception (2011 August 29 - September 22, Toulouse, France).

J-M Hupé, **M. J. Ruiz**, C. Bordier & M. Dojat. „Psychophysics and fMRI of grapheme-color synesthesia.“ Meeting of the UK Synaesthesia Association (2010 March 27-28, Brighton, UK)

M. J. Ruiz & J-M Hupé. „Grapheme-color synesthesia is probably not lateralized.“ 39th annual meeting of the Society for Neuroscience (2009 October 17-22, Chicago, IL, USA).

O. R. Joubert, **M. J. Ruiz** & M. Fabre-Thorpe. „Processing two visual categories at once: "OR" is easy but "AND" takes time.“ 9th annual meeting of the Vision Science Society (2009 May 8-13, Naples, FL, USA).

Oral communication in National Conference

M. J. Ruiz, J-M Hupé, M. Dojat & M. Sato. „De l‘univarié au multivarié : méthodologies et applications sur deux études en IRM fonctionnelle.“ 5ème rencontres du Pôle Grenoble Cognition (2014 June 04, Grenoble, France).

National Conference Posters

M. J. Ruiz, M. Dojat & J-M Hupé. „Multivoxel pattern analysis of grapheme-color synesthesia.“ 11th annual meeting of the French Society for Neurosciences (2013 May 21-24, Lyon, France).

Intern Supervision

Emma Rieger (2014), Simon Poissonnier (2013), Chen Xi(2012): 'MVPA of vowel perception and production.' Supervised by **M. J. Ruiz**, M. Dojat, M. Sato.

Skills

Languages

French: Native.
English: Fluent
Japanese: Learning (4th year)

Programming: Matlab (Psychtoolbox, SPM), Python (Scikit-learn)
Methods: Retinotopic Mapping (Brainvoyager QX), Eyetracking (Eyenal)

Miscellaneous

Association:

- General Secretary of the association Cognivence (Cognitive Sciences Students of Paris Ile-de-France Association, 2008-2009).
- Projection of movies linked to cognitive sciences (Memento, A Beautiful Mind, Ghost in the shell, Matrix, Gattaca, Requiem for a Dream), followed by a debate with 2 PhDs or MDs.

Administrative:

- PhD student representative for the doctoral school (Health, Cognition and the Environment PhD Engineering School, 2010-2012)

Teaching:

- „Visual perception, illusions and cerebral plasticity“ class to high school students several times a year since 2010.

- „The scientific method: from historic knowledge to the creation of new theories; The example of the retinotopic organization of the visual cortex" class to high school students.
- „Synesthesia: senses upside-down", to junior high school students during art class.
- „Cinéscience: Audiovisual interactions" class to high school music students (For Polly Maggoo association).

National public scientific events:

- Science fest (Grenoble, France)
- Brain"s week (Toulouse, France)
- Cognitive science forum (Paris, France)

Hobbies and Interests:

- Karate (brown belt)
- Cinema
- Music
- Books and comics
- Video games

Résumé

La synesthésie est un phénomène fascinant qui offre une opportunité privilégiée d'étudier chez les sujets sains les bases neurales de l'expérience subjective. Les synesthètes graphème-couleur (1 à 5 % de la population – qui ignorent le plus souvent l'être) associent arbitrairement et systématiquement une couleur spécifique à chaque lettre ou chiffre. Ce travail de thèse se focalise sur ces synesthésies et explore l'implication, dans l'expérience subjective de couleurs synesthésiques, des régions corticales actives lors de la perception des couleurs "réelles". Dans une étude préalable réalisée par l'équipe d'accueil utilisant l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf), une telle implication des "aires de la couleur" n'a pas été observée (Hupé et al. 2012). Une analyse statistique "classique" (univariée) du traitement des données mesurées était utilisée. Cette thèse vise à déterminer si les couleurs synesthésiques reposent sur les réseaux neuronaux des couleurs réelles en utilisant une technique d'analyse statistique multivariée (MultiVoxel Pattern Analysis – MVPA). A la différence de l'analyse univariée celle-ci se se base sur des ensembles de voxels (les pixels en 3D qui composent les images acquises) et prend en compte leurs motifs d'activation correspondant spécifiquement à l'encodage d'une information donnée par le cerveau. Cet encodage est réalisé au niveau neuronal et l'IRMf en donne une quantification non-invasive et indirecte au travers des répercutions hémodynamiques induites par l'activation neuronale. Cette modélisation multivariée des données fait des MVPA une approche particulièrement adaptée à la mesure d'informations encodées finement de manière distribuée. Le but de ce travail est d'explorer son efficacité pour l'étude de la synesthésie graphème-couleur où l'analyse classique n'a pas fourni de résultats concluants. En pratique, elle nécessite cependant l'utilisation de protocoles spécifiques, la maîtrise des nombreux paramètres qui influent radicalement sur son fonctionnement et l'utilisation conjointe de l'analyse univariée. Dans la première étape de cette thèse, nous avons évalué différents aspects méthodologiques qu'il est important de maîtriser afin d'obtenir des résultats robustes et une analyse fiable. Ensuite, nous avons comparé le traitement des couleurs réelles et synesthésiques chez deux groupes de 20 synesthètes et de non synesthètes. Nous n'avons pas trouvé d'évidence du traitement des couleurs synesthésiques sur les réseaux neuronaux de traitement de la couleur réelle. Cela peut signifier que les bases neuronales des couleurs synesthésiques ne se situent ni dans les aires visuelles rétinotopiques ni dans les aires de l'expertise visuelle (les aires de la "voie ventrale"). Cela peut également signifier que, bien que ces aires soient impliquées, ce ne sont pas les réseaux neuronaux de traitement des couleurs réelles qui sont activés lors de la perception de couleurs synesthésique. D'un point de vue méthodologique, il est possible que les signaux mesurés par l'IRMf ne permettent pas d'observer ce codage partagé. Ces résultats posent donc la question des limites de l'interprétation des signaux mesurés en IRMf très indirectement liés à l'activité neuronale. L'identification des réseaux neuronaux impliqués dans l'expérience subjective des couleurs synesthésiques reste donc une problématique ouverte.

Mots clés : IRMf, MVPA, Couleur, Subjectivité, Conscience.

Cortical coding of grapheme-color synesthesia

Abstract

Synesthesia is a fascinating phenomenon that offers the opportunity to study the neural bases of subjective experiences in healthy subjects. Grapheme-color synesthetes (1 to 5 % of the population – who do not know it most of the time) arbitrarily and systematically associate a specific color to letters or digits. This PhD thesis work focuses on this type of synesthesia and explores whether common neural networks are involved both in "real" color perception and synesthetic color experience. In a previous study from the host team using functional Magnetic Resonance Imaging (MRI), no implication of "color areas" where found (Hupé et al., 2012). A standard (univariate) statistical analysis of the data processing was used. This PhD thesis aims at determining if synesthetic colors involve real color neural networks with the use of a multivariate statistical technique (Multivoxel Pattern Analysis – MVPA). Unlike univariate analysis it uses sets of voxels (the pixels in 3D forming the images) and take into account their patterns of activation linked to the encoding of specific information in the brain. This encoding is performed at the neuronal level and fMRI indirectly and non-invasively quantifies it through hemodynamic variations induced by the neuronal activity. MVPA is a particularly adapted approach to measure fine grained and distributed information encoding. The goal of the thesis is to explore its efficiency for the study of grapheme-color synesthesia for which standard analyses failed. In practice, it requires the use of specific protocols, mastering numerous parameters influencing the results and the joint use of univariate analysis. In the first step of this thesis, we evaluated different methodological aspects to optimize the processing chain in order to obtain robust and reliable results. Then, we compared the neural processing of real colors and synesthetic colors in 2 groups of synesthetes (n=20) and non synesthetes (n=20). We found that synesthetic colors processing does not share common neural networks with real color processing. This suggests that the neural bases of synesthetic colors are not localized in the retinotopic visual areas or in the visual expertise areas (the "ventral pathway" areas). This may also suggest that, although those areas are involved, different neural networks are implicated in real color and synesthetic color perception. These results raise the question of the limits of the interpretation of the signal measured by fMRI, indirectly linked to the neuronal activity. The identification of the neural networks involved in the subjective experience of synesthetic colors remains an open issue.

Keywords: fMRI, MVPA, Color, Subjectivity, Consciousness.